

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 786 563**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12	(2006.01)	C07D 209/18	(2006.01)
C07D 215/56	(2006.01)	A61K 31/47	(2006.01)
C07D 417/12	(2006.01)	A61K 31/4709	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)
C07D 409/12	(2006.01)	A61P 31/00	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07C 215/76	(2006.01)		
C07D 209/08	(2006.01)		
C07D 209/12	(2006.01)		
C07D 209/14	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2005** **E 17164829 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020** **EP 3216787**

54 Título: **Productos intermedios para la preparación de moduladores de transportadores del casete de unión a ATP**

30 Prioridad:

24.06.2004 US 582676 P
22.11.2004 US 630127 P
13.12.2004 US 635674 P
03.03.2005 US 658219 P
11.03.2005 US 661311 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.10.2020

73 Titular/es:

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(100.0%)
50 Northern Avenue
Boston, MA 02210, US

72 Inventor/es:

HADIDA RUAH, SARAH S.;
HAZLEWOOD, ANNA R.;
GROOTENHUIS, PETER D. J.;
VAN GOOR, FREDRICK F.;
SINGH, ASHVANI K.;
ZHOU, JINGLAN y
MCCARTNEY, JASON

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 786 563 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

Productos intermedios para la preparación de moduladores de transportadores del casete de unión a ATP

5 CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a productos intermedios útiles en la síntesis de moduladores de transportadores del casete de unión a ATP ("ABC") o fragmentos de los mismos, que incluyen el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística ("CFTR"). La invención también se refiere a procesos para preparar dichos productos intermedios, y a procesos para preparar dichos moduladores de transportadores del casete de unión a ATP ("ABC") o fragmentos de los mismos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Los transportadores de ABC son una familia de proteínas transportadoras de membrana que regulan el transporte de una amplia variedad de agentes farmacológicos, fármacos posiblemente tóxicos y xenobióticos, además de aniones. Los transportadores de ABC son proteínas de la membrana homólogas que se unen a y usan adenosina trifosfato (ATP) celular para sus actividades específicas. Algunos de estos transportadores se descubrieron como proteínas de resistencia a múltiples fármacos (como la glucoproteína MDR1-P, o la proteína de resistencia a múltiples fármacos, MRP1), que defienden las células cancerosas malignas de agentes quimioterapéuticos. Hasta la fecha, se han identificado 48 transportadores de ABC y agrupado en 7 familias basándose en su identidad de secuencias y función.

25 Los transportadores de ABC regulan una variedad de funciones fisiológicas importantes dentro del cuerpo y proporcionan defensa contra compuestos medioambientales perjudiciales. Debido a esto, representan posibles dianas para fármacos importantes para el tratamiento de enfermedades asociadas a defectos en el transportador, prevención del transporte de fármacos fuera de la célula diana e intervención en otras enfermedades en las que puede ser beneficiosa la modulación de la actividad de transportadores de ABC.

30 Un miembro de la familia de transportadores de ABC comúnmente asociado a enfermedad es el canal de aniones mediado por AMPc/ATP, CFTR. CFTR se expresa en una variedad de tipos de células, que incluyen células epiteliales absorbentes y secretoras, en las que regula el flujo de aniones a través de la membrana, además de la actividad de otros canales de iones y proteínas. En células epiteliales, el funcionamiento normal de CFTR es crítico para el mantenimiento del transporte de electrolitos a través del cuerpo, que incluye tejido respiratorio y digestivo. El CFTR está compuesto por aproximadamente 1480 aminoácidos que codifican una proteína constituida de una repetición en tándem de dominios transmembrana, conteniendo cada uno de cada 2.500 lactantes en los Estados Unidos. Dentro de la población general de los Estados Unidos, hasta 10 millones de personas llevan una única copia del gen defectuoso sin efectos de enfermedad evidentes. A diferencia, individuos con dos copias del gen asociado a la FQ, padecen los efectos debilitantes y mortales de la FQ, que incluyen enfermedad pulmonar crónica.

40 Se ha identificado el gen que codifica CFTR y secuenciado (véanse Gregory, R. J. y col. (1990) Nature 347:382-386; Rich, D. P. y col. (1990) Nature 347:358-362), (Riordan, J. R. y col. (1989) Science 245:1066-1073). Un defecto en este gen produce mutaciones en CFTR produciendo fibrosis quística ("FQ"), la enfermedad genética mortal más común en los seres humanos. La fibrosis quística afecta aproximadamente a uno de cada 2.500 lactantes en los Estados Unidos. Dentro de la población general de los Estados Unidos, hasta 10 millones de personas llevan una única copia del gen defectuoso sin efectos de enfermedad evidentes. A diferencia, individuos con dos copias del gen asociado a la FQ, padecen los efectos debilitantes y mortales de la FQ, que incluyen enfermedad pulmonar crónica.

50 En pacientes con fibrosis quística, las mutaciones en CFTR expresadas endógenamente en epitelios respiratorios conducen a secreción aniónica apical reducida, causando un desequilibrio en el transporte de iones y fluidos. La disminución resultante en el transporte de aniones contribuye a una acumulación potenciada de moco en el pulmón e infecciones microbianas concomitantes que por último lugar producen la muerte en pacientes con FQ. Además de la enfermedad respiratoria, los pacientes con FQ normalmente padecen problemas gastrointestinales e insuficiencia pancreática que, si se deja sin tratar, produce muerte. Además, la mayoría de los hombres con fibrosis quística son estériles y la fecundidad es reducida entre mujeres con fibrosis quística. A diferencia de los graves efectos de dos copias del gen asociado a la FQ, los individuos con una única copia del gen asociado a la FQ presentan elevada resistencia al cólera y a deshidratación resultante de diarrea – que quizás explica la frecuencia relativamente alta del gen de FQ dentro de la población.

60 El análisis de secuencias del gen CFTR de cromosomas de FQ ha revelado una variedad de mutaciones causantes de enfermedad (Cutting, G. R. y col. (1990) Nature 346:366-369; Dean, M. y col. (1990) Cell 61:863:870; y Kerem, B-S. y col. (1989) Science 245:1073-1080; Kerem, B-S y col. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451). Hasta la fecha, se han identificado > 1000 mutaciones causantes de enfermedad en el gen de FQ (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>). La mutación más prevalente es una delección de fenilalanina en la posición 508 de la secuencia de aminoácidos de CFTR, y comúnmente se denomina Δ F508-CFTR. Esta mutación se produce en aproximadamente el 70 % de los casos de fibrosis quística y está asociada a una enfermedad grave.

65

La delección del residuo 508 en $\Delta F508$ -CFTR previene que la proteína naciente se pliegue correctamente. Esto produce la incapacidad de la proteína mutante para salir del RE, y el tránsito a la membrana plasmática. Como resultado, el número de canales presentes en la membrana es mucho menor al observado en células que expresan CFTR no mutado. Además del tráfico alterado, la mutación produce la apertura defectuosa de los canales. Juntos, el reducido número de canales en la membrana y la defectuosa apertura conducen al transporte reducido de aniones a través de los epitelios, conduciendo a transporte defectuoso de iones y fluido (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). Sin embargo, los estudios han mostrado que los números reducidos de $\Delta F508$ -CFTR en la membrana son funcionales, sin embargo inferiores a CFTR no mutado (Dalemans y col. (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Denning y col., arriba; Pasyk y Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50). Además de $\Delta F508$ -CFTR, otras mutaciones causantes de enfermedad en CFTR que producen tráfico, síntesis y/o apertura de canales defectuoso podrían ser reguladas por incremento o por disminución para alterar la secreción de aniones y modificar la progresión de la enfermedad y/o gravedad.

Aunque CFTR transporta una variedad de moléculas, además de aniones, es evidente que esta función (el transporte de aniones) representa un elemento en un importante mecanismo de transporte de iones y agua a través del epitelio. Los otros elementos incluyen el canal de Na^+ epitelial, ENaC, co-transportador de $\text{Na}^+/2\text{Cl}^-/\text{K}^+$, bomba de Na^+/K^+ -ATPasa y los canales de K^+ de la membrana basolateral, que son responsables de la captación de cloruro en la célula.

Estos elementos funcionan juntos para lograr el transporte direccional a través del epitelio mediante su expresión y localización selectiva dentro de la célula. La absorción de cloruro tiene lugar por la actividad coordinada de ENaC y CFTR presente sobre la membrana apical y la bomba de Na^+/K^+ -ATPasa y canales de Cl^- expresados sobre la superficie basolateral de la célula. El transporte activo secundario de cloruro del lado luminal conduce a la acumulación de cloruro intracelular, que puede entonces abandonar pasivamente la célula mediante canales de Cl^- , produciendo un transporte vectorial. La disposición del co-transportador de $\text{Na}^+/2\text{Cl}^-/\text{K}^+$, la bomba de Na^+/K^+ -ATPasa y los canales de K^+ de la membrana basolateral sobre la superficie basolateral y CFTR sobre el lado luminal coordinan la secreción de cloruro mediante CFTR sobre el lado luminal. Debido a que el agua nunca es probablemente activamente transportada ella misma, su flujo a través de los epitelios depende de minúsculos gradientes osmóticos transepiteliales generados por el flujo volumétrico de sodio y cloruro.

Además de la fibrosis quística, la modulación de la actividad de CFTR puede ser beneficiosa para otras enfermedades no directamente producidas por mutaciones en CFTR, tales como enfermedades secretoras y otras enfermedades del plegamiento de proteínas mediadas por CFTR. Éstas incluyen, pero no se limitan a, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad del ojo seco y síndrome de Sjögren. La EPOC se caracteriza por la limitación del flujo de aire que es progresiva y no completamente reversible. La limitación del flujo de aire es debida a hipersecreción de moco, enfisema y bronquiolitis. Los activadores de CFTR mutante o no mutado ofrecen un posible tratamiento de la hipersecreción de moco y eliminación mucociliar alterada que es común en EPOC. Específicamente, el aumento de la secreción de aniones a través de CFTR puede facilitar el transporte de fluido en el líquido de la superficie de las vías respiratorias para hidratar el moco y viscosidad del fluido periciliar optimizada. Esto conduciría a eliminación mucociliar potenciada y una reducción en los síntomas asociados a EPOC. La enfermedad del ojo seco se caracteriza por una disminución en la producción acuosa de lágrimas y perfiles de lípidos, proteínas y mucina de la película de la lágrima anormales. Hay muchas causas de ojo seco, algunas de las cuales incluyen edad, cirugía de los ojos con Lasik, artritis, medicaciones, quemaduras químicas/térmicas, alergias y enfermedades, tales como fibrosis quística y síndrome de Sjögren. El aumento de la secreción de aniones mediante CFTR potenciaría el transporte de fluido de las células endoteliales de la córnea y glándulas secretoras que rodean el ojo para aumentar la hidratación de la córnea. Esto ayudaría a aliviar los síntomas asociados a enfermedad del ojo seco. El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmunitaria en la que el sistema inmunitario ataca las glándulas productoras de humedad en todo el cuerpo, que incluyen el ojo, boca, piel, tejido respiratorio, hígado, vagina e intestino. Los síntomas incluyen ojo seco, boca y vagina, además de enfermedad pulmonar. La enfermedad también está asociada a artritis reumatoide, lupus sistémico, esclerosis sistémica y polimiositis/dermatomiositis. Se cree que el tráfico defectuoso de proteínas produce la enfermedad, para las que las opciones de tratamiento están limitadas. Los moduladores de la actividad de CFTR pueden hidratar los diversos órganos afectados por la enfermedad y ayudar a elevar los síntomas asociados.

Como se ha tratado anteriormente, se cree que la delección del residuo 508 en $\Delta F508$ -CFTR previene que la proteína naciente se pliegue correctamente, produciendo la incapacidad de esta proteína mutante para salir del RE, y el tránsito a la membrana plasmática. Como resultado, cantidades insuficientes de la proteína madura están presentes en la membrana plasmática y el transporte de cloruro dentro de tejidos epiteliales es significativamente reducido. En realidad, se ha mostrado que este fenómeno celular de procesamiento en el RE defectuoso de transportadores de ABC por la maquinaria del RE es la base subyacente no solo para la enfermedad de FQ, sino para una amplia variedad de otras enfermedades aisladas y heredadas. Las dos formas por las que la maquinaria del RE puede funcionar mal es tanto por la pérdida de acoplamiento a exportación del RE de las proteínas que conducen a la degradación, como por la acumulación en el RE de estas proteínas defectuosas/erróneamente plegadas [Aridor M y col., Nature Med., 5(7), pp 745-751 (1999); Shastry, B.S., y col., Neurochem. International, 43, pp 1-7 (2003);

Rutishauser, J., y col., *Swiss Med Wkly*, 132, pp 211-222 (2002); Morello, JP y col., *TIPS*, 21, pp. 466- 469 (2000); Bross P. y col., *Human Mut.*, 14, pp. 186-198 (1999)]. Las enfermedades asociadas a la primera clase de mal funcionamiento del RE son fibrosis quística (debido a $\Delta F508$ -CFTR erróneamente plegado como se ha tratado anteriormente), enfisema hereditario (debido a $\alpha 1$ -antitripsina; variantes no Piz), hemocromatosis hereditaria, deficiencias en la coagulación-fibrinólisis, tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario tipo 1, deficiencias del procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento de lisosomas, tales como enfermedad de las células I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis (debida a enzimas de procesamiento de lisosomas), Sandhof/Tay-Sachs (debida a β -hexosaminidasa), Crigler-Najjar tipo II (debida a la UDP-glucuroniltransferasa siálica), poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus (debida al receptor de insulina), enanismo de Laron (debido al receptor de la hormona del crecimiento), deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario (debido a la hormona preproparatiroidea), melanoma (debido a tirosinasa). Las enfermedades asociadas a la última clase del mal funcionamiento del RE son glicanosis CDG tipo 1, enfisema hereditario (debido a $\alpha 1$ -antitripsina (variante PiZ), hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta (debida a procolágeno tipo I, II, IV), hipofibrinogenemia hereditaria (debida a fibrinógeno), deficiencia de ACT (debida a $\alpha 1$ -antiquimotripsina), diabetes insípida (DI), DI neurohipofisaria (debida a la hormona vasopresina/receptor V2), DI nefrogénica (debida a acuaporina II), síndrome de Charcot-Marie-Tooth (debido a la proteína mielina periférica 22), enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer (debida a β APP y presenilinas), enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina, tales como Huntington, ataxia espinocerebelosa tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiiformes, tales como la enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob (debida a un defecto en el procesamiento de las proteínas priónicas), enfermedad de Fabry (debida a la α -galactosidasa A lisosómica) y el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (debido a un defecto en el procesamiento de Prp).

Además de la regulación por incremento de la actividad de CFTR, el reducir la secreción de aniones por los moduladores de CFTR puede ser beneficioso para el tratamiento de diarreas secretoras, en las que el transporte del agua epitelial aumenta espectacularmente como resultado del transporte de cloruro activado por secretagogos. El mecanismo implica la elevación de AMPc y la estimulación de CFTR.

Aunque hay numerosas causas de la diarrea, las principales consecuencias de las enfermedades diarreicas, resultantes del excesivo transporte de cloruro, son comunes a todas, e incluyen deshidratación, acidosis, crecimiento alterado y muerte.

Las diarreas agudas y crónicas representan un problema médico importante en muchas áreas del mundo. La diarrea es tanto un factor significativo en la malnutrición como la causa frecuente de muerte (5.000.000 muertes/año) en niños de menos de cinco años de edad.

Las diarreas secretoras también son una afección peligrosa en pacientes de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y enfermedad inflamatoria del intestino (EII) crónica. 16 millones de viajeros a países en desarrollo de naciones industrializadas desarrollan cada año diarrea, variando la gravedad y número de casos de diarrea dependiendo del país y área de viaje.

La diarrea en animales de establo y mascotas tales como vacas, cerdos y caballos, ovejas, cabras, gatos y perros, también conocida como diarreas neonatales, es una causa importante de muerte en estos animales. La diarrea puede resultar de cualquier transición importante, tal como destete o movimiento físico, además de en respuesta a una variedad de infecciones bacterianas o virales y generalmente se produce dentro de las primera horas de vida del animal.

La bacteria más común causante de la diarrea es *E. coli* enterotoxogénica (ETEC) que tiene el antígeno del pilo K99. Las causas virales comunes de la diarrea incluyen rotavirus y coronavirus. Otros agentes infecciosos incluyen *Cryptosporidium*, *Giardia lamblia* y salmonella, entre otros.

Los síntomas de la infección rotaviral incluyen la secreción de heces acuosas, deshidratación y debilidad. Los coronavirus producen una enfermedad más grave en los animales recién nacidos, y tiene una mayor tasa de mortalidad que la infección rotaviral. Frecuentemente, sin embargo, un animal joven puede infectarse con más de un virus o con una combinación de microorganismos virales y bacterianos de una vez. Esto aumenta espectacularmente la gravedad de la enfermedad.

Por consiguiente, existe la necesidad de moduladores de una actividad de transportadores de ABC, y composiciones de los mismos, que puedan usarse para modular la actividad del transportador de ABC en la membrana celular de un mamífero.

Existe la necesidad de métodos para tratar enfermedades mediadas por el transportador de ABC usando tales moduladores de la actividad de transportadores de ABC.

Existe la necesidad de métodos de modulación de una actividad de transportadores de ABC en una membrana celular *ex vivo* de un mamífero.

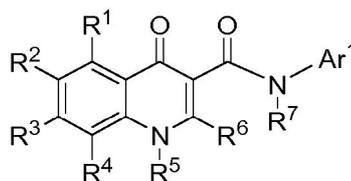
5 Existe la necesidad de moduladores de la actividad de CFTR que puedan usarse para modular la actividad de CFTR en la membrana celular de un mamífero.

Existe la necesidad de métodos para tratar enfermedades mediadas por CFTR usando tales moduladores de la actividad de CFTR.

10 Existe la necesidad de métodos de modulación de la actividad de CFTR en una membrana celular *ex vivo* de un mamífero. Los documentos EP0308702 A2 y EP0363585 A1 se refieren a heterociclos de nitrógeno de N-arilo, varios procesos para su preparación y su uso como herbicidas y reguladores del crecimiento de las plantas. El documento DE4017516 A1 se refiere a un agente y un proceso para el teñido oxidativo del cabello a base de derivados de 3-aminofenol como acopladores y derivados de 3-amino fenol. El documento WO02/03938 A1 divulga un proceso y una composición para la coloración oxidativa del cabello que comprende hacer reaccionar un producto intermedio primario con un acoplador orgánico que contiene yodo. Hennequin et al. (J. Med. Chem., 1999, 42 (26), pp 5369-5389). Haynes et al. (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1972,0, 396-408) se refiere a la oxidación de aminas y la química de las quinonas iminas.

20 RESUMEN DE LA INVENCION

Se ha descubierto ahora que los compuestos de la presente invención pueden usarse como productos intermedios en la síntesis de compuestos que son útiles como moduladores de la actividad de los transportadores de ABC. Estos compuestos que son útiles como moduladores de la actividad de los transportadores de ABC tienen la fórmula general I:



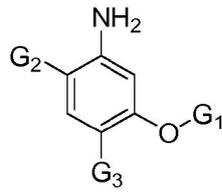
35 **I**

Estos compuestos de fórmula I y composiciones farmacéuticamente aceptables son útiles para tratar o reducir la gravedad de una variedad de enfermedades, trastornos o afecciones, que incluyen, pero no se limitan a, fibrosis quística, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias en la coagulación-fibrinólisis, tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario tipo 1, deficiencias del procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, quilomiconemia tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento de lisosomas, tales como enfermedad de las células I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glicanosis CDG tipo 1, enfisema hereditario, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), DI neurohipofisaria, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina, tales como Huntington, atrofia muscular espinal y bulbar, dentato-rubro-pálido-luisiana y distrofia miotónica, además de encefalopatías espongiiformes, tales como enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Fabry, síndrome de Sträussler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco y enfermedad de Sjögren.

50 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

55 *I. Descripción general de compuestos de la invención:*

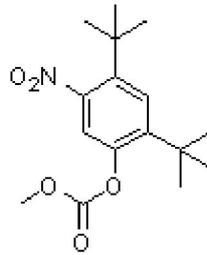
La presente invención se refiere a compuestos de fórmula **A-I** o una sal de los mismos:



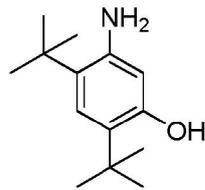
A-I;

10 en donde G₁, G₂ y G₃ son como se definen en la reivindicación I y las reivindicaciones dependientes asociadas.

La invención también se refiere a un compuesto que tiene la estructura siguiente, o una sal del mismo:

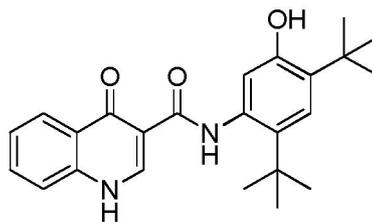


20 La invención también se refiere a un proceso para preparar el compuesto C-9, como se define en la reivindicación 10 y las reivindicaciones dependientes asociadas.



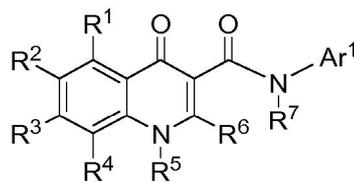
C-9.

30 La invención también se refiere a un proceso para producir el compuesto 433, como se define en la reivindicación 16:



433

40 El compuesto 433 es útil como modulador de la actividad de los transportadores de ABC y cae dentro del alcance de la fórmula I:



I

50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

65

Ar¹ es un anillo monocíclico aromático de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que dicho anillo está opcionalmente condensado con un anillo de 5-12 miembros monocíclico o bicíclico, aromático, parcialmente insaturado, o saturado, en el que cada anillo contiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que Ar¹ tiene m sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de -WR^W;

W es un enlace o es una cadena de alquilideno C₁-C₆ opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de metileno de W están opcionalmente e independientemente sustituidas con -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR', -CONR'NR', -CO₂-, -OCO-, -NR'CO₂-, -O-, -NR'CONR', -OCONR', -NR'NR', -NR'NR'CO-, -NR'CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR', -SO₂NR', NR'SO₂- o -NR'SO₂NR'-;

R^W es independientemente R', halógeno, NO₂, CN, CF₃ o OCF₃;
m es 0-5;

cada uno de R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ es independientemente X-R^X;

X es un enlace o es una cadena de alquilideno C₁-C₆ opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de metileno de X están opcionalmente e independientemente sustituidas con -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR', -CONR'NR', -CO₂-, -OCO-, -NR'CO₂-, -O-, -NR'CONR', -OCONR', -NR'NR', -NR'NR'CO-, -NR'CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR', -SO₂NR', NR'SO₂- o -NR'SO₂NR'-;

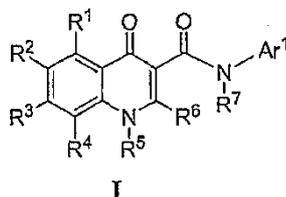
R^X es independientemente R', halógeno, NO₂, CN, CF₃ o OCF₃;

R⁶ es hidrógeno, CF₃, -OR', -SR', o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R⁷ es hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -X-R^X;

R' está seleccionado independientemente de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un grupo alifático C₁-C₈, un anillo de 3-8 miembros monocíclico saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema de anillos bicíclicos de 8-12 miembros saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado, que tiene 0-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; o dos apariciones de R' se toman conjuntamente con el (los) átomo(s) a los que están unidas para formar un anillo de 3-12 miembros monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado, opcionalmente sustituido, que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre

En ciertas realizaciones se proporcionan compuestos de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

Ar¹ es un anillo monocíclico aromático de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que dicho anillo está opcionalmente condensado con un anillo de 5-12 miembros monocíclico o bicíclico, aromático, parcialmente insaturado, o saturado, en el que cada anillo contiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que Ar¹ tiene m sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de -WR^W;

W es un enlace o es una cadena de alquilideno C₁-C₆ opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de metileno de W están opcionalmente e independientemente sustituidas con -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR', -CONR'NR', -CO₂-, -OCO-, -NR'CO₂-, -O-, -NR'CONR', -OCONR', -NR'NR', -NR'NR'CO-, -NR'CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR', -SO₂NR', NR'SO₂-, -NR'SO₂NR'-;

R^W es independientemente R', halógeno, NO₂, CN, CF₃ o OCF₃;
m es 0-5;

cada uno de R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ es independientemente -X-R^X;

X es un enlace o es una cadena de alquilideno C₁-C₆ opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de metileno de X están opcionalmente e independientemente sustituidas con -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR', -CONR'NR', -CO₂-, -OCO-, -NR'CO₂-, -O-, -NR'CONR', -OCONR', -NR'NR', -NR'NR'CO-, -NR'CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR', -SO₂NR', NR'SO₂- o -NR'SO₂NR'-;

R^X es independientemente R', halógeno, NO₂, CN, CF₃ o OCF₃;

R⁶ es hidrógeno, CF₃, -OR', -SR', o un grupo alifático C₁-C₈ opcionalmente sustituido;

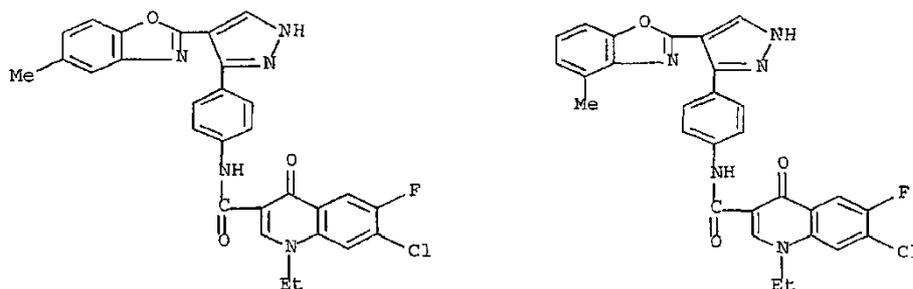
R⁷ es hidrógeno o un grupo alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido con -X-R^X;

R' está seleccionado independientemente de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un grupo alifático C₁-C₈, un anillo monocíclico de 3-8 miembros saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema de anillos bicíclicos de 8-12 miembros saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado, que tiene 0-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno,

oxígeno o azufre; o dos apariciones de R' se toman conjuntamente con el (los) átomo(s) a los que están unidas para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 3-12 miembros saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado, opcionalmente sustituido que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

5 a condición de que:

- 10 i) si R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son hidrógeno, entonces Ar¹ no es fenilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 4-bromofenilo, 4-hidroxifenilo, 2,4-dinitrofenilo, ácido 3,5-dicarboxílico fenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2-etilfenilo, 3-nitro-4-metilfenilo, ácido 3-carboxílico fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-etoxifenilo, 4-clorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-dimetilaminofenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2-etilfenilo o 4-etoxicarbonilfenilo;
- 15 ii) si R¹, R², R³, R⁵, R⁶ y R⁷ son hidrógeno, y R⁴ es metoxi, entonces Ar¹ no es 2-fluorofenilo o 3-fluorofenilo;
- iii) si R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son hidrógeno, R² es 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il-sulfonilo, entonces Ar¹ no es 3-trifluorometilfenilo;
- iv) si R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁷ son hidrógeno, R⁶ es metilo, entonces Ar¹ no es fenilo;
- v) si R¹, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son hidrógeno, R² y R³, tomados conjuntamente, son metilendioxi, entonces Ar¹ no es 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-nitrofenilo, 4-carboetoxifenilo, 6-etoxi-benzotiazol-2-ilo, 6-carboetoxi-benzotiazol-2-ilo, 6-halobenzotiazol-2-ilo, 6-nitro-benzotiazol-2-ilo o 6-tiociano-benzotiazol-2-ilo;
- 20 vi) si R¹, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son hidrógeno, R² y R³, tomados conjuntamente, son metilendioxi, entonces Ar¹ no es fenilo sustituido en 4 en el que dicho sustituyente es -SO₂NHR^{XX}, en el que R^{XX} es 2-piridinilo, 4-metil-2-pirimidinilo, 3,4-dimetil-5-isoxazolilo;
- vii) si R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son hidrógeno, entonces Ar¹ no es tiazol-2-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-3-ilo o 1*H*-1,3,4-triazol-2-ilo;
- 25 viii) si R¹, R², R³, R⁵, R⁶ y R⁷ son hidrógeno y R⁴ es CF₃, OMe, cloro, SCF₃ o OCF₃, entonces Ar¹ no es 5-metil-1,2-oxazol-3-ilo, tiazol-2-ilo, 4-fluorofenilo, pirimidin-2-ilo, 1-metil-1,2-(1*H*)-pirazol-5-ilo, piridin-2-ilo, fenilo, N-metil-imidazol-2-ilo, imidazol-2-ilo, 5-metil-imidazol-2-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo o 1,3,5-(1*H*)-triazol-2-ilo;
- ix) si R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es cada uno hidrógeno, entonces Ar¹ no es pirimidin-2-ilo, 4,6-dimetil-pirimidin-2-ilo, 4-metoxi-6-metil-1,3,5-triazin-2-ilo; 5-bromo-piridin-2-ilo, piridin-2-ilo o 3,5-dicloro-piridin-2-ilo;
- 30 x) si R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁷ es cada uno hidrógeno, R⁶ es hidroxilo, entonces Ar¹ no es 2,6-dicloro-4-aminosulfonil-fenilo;
- xi) si R² o R³ es un N-piperazilo, N-piperidilo o N-morfolinilo opcionalmente sustituido, entonces Ar¹ no es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de tiazol-2-ilo, piridilo, fenilo, tiadiazolilo, benzotiazol-2-ilo o indazolilo;
- 35 xii) si R² es ciclohexilamino opcionalmente sustituido, entonces Ar¹ no es fenilo, piridilo o tiadiazolilo opcionalmente sustituido;
- xiii) Ar¹ no es tetrazolilo opcionalmente sustituido;
- xiv) si R², R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es cada uno hidrógeno y R¹ y R³ son ambos simultáneamente CF₃, cloro, metilo, o metoxi, entonces Ar¹ no es 4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilo, tiazol-2-ilo o [3,5-bis(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenilo;
- 40 xv) si R¹, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es cada uno hidrógeno, y Ar¹ es tiazol-2-ilo, entonces ni R² ni R³ es isopropilo, cloro o CF₃;
- xvi) si Ar¹ es 4-metoxifenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-fluorofenilo, fenilo o 3-clorofenilo, entonces:
- 45 a) si R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es cada uno hidrógeno, entonces R³ no es metoxi; o
- b) si R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es cada uno hidrógeno, entonces R² no es cloro; o
- c) si R¹, R², R³, R⁵, R⁶ y R⁷ es cada uno hidrógeno, entonces R⁴ no es metoxi; o
- 50 d) si R¹, R³, R⁴, R⁶ y R⁷ es cada uno hidrógeno y R⁵ es etilo, entonces R² no es cloro;
- e) si R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es cada uno hidrógeno, entonces R³ no es cloro;
- xvii) si R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es cada uno hidrógeno y R² es CF₃ o OCF₃, entonces Ar¹ no es [3,5-bis(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenilo;
- 55 xviii) si R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es cada uno hidrógeno y R³ es hidrógeno o CF₃, entonces Ar¹ no es un fenilo sustituido con -OCH₂CH₂Ph, -OCH₂CH₂(2-trifluorometil-fenilo), -OCH₂CH₂-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo) o 1*H*-pirazol-3-ilo sustituido; y
- xviii) se excluyen los dos siguientes compuestos:



y

2. Compuesto y definiciones

Como se usa en el presente documento, deben aplicarse las siguientes definiciones, a menos que se indique lo contrario.

El término "transportador de ABC", como se usa en el presente documento, significa una proteína transportadora de ABC o un fragmento de la misma que comprende al menos un dominio de unión, en el que dicha proteína o fragmento de la misma está presente *in vivo* o *in vitro*. El término "dominio de unión", como se usa en el presente documento, significa un dominio sobre el transportador de ABC que puede unirse a un modulador. Véase, por ejemplo, Hwang, T. C. y col., J. Gen. Physiol. (1998): 111(3), 477-90.

El término "CFTR", como se usa en el presente documento, significa regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística o una mutación del mismo que es capaz de regular la actividad, que incluye, pero no se limita a, $\Delta F508$ -CFTR y G551D-CFTR (véase, por ejemplo, <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>, para mutaciones CFTR).

El término "modular", como se usa en el presente documento, significa aumentar o disminuir por una cantidad medible.

Para los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican según la tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75^a ed. Adicionalmente, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5^a ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ilustra generalmente anteriormente, o como se ejemplifica por clases particulares, subclases y especies de la invención. Se apreciará que la expresión "opcionalmente sustituido" se usa indistintamente con el término "sustituido o sin sustituir". En general, el término "sustituido", si va precedido por el término "opcionalmente" o no, se refiere a la sustitución de radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en una cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser tanto el mismo como diferente en cada posición. Combinaciones de sustituyentes concebidas por la presente invención son preferentemente aquellas combinaciones que producen la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no están sustancialmente alterados cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y preferentemente su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines desvelados en el presente documento. En algunos casos, un compuesto estable o compuesto químicamente factible es uno que no está sustancialmente alterado cuando se mantiene a una temperatura de 40 °C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en el presente documento, significa una cadena lineal (es decir, sin ramificar) o cadena de hidrocarburo ramificada, sustituida o sin sustituir, que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en el presente documento "carbociclo", "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un único punto de unión con el resto de la molécula. A menos que se especifique de otro modo, grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En todavía más realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos, y en todavía otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo C₃-C₈ monocíclico o hidrocarburo C₈-C₁₄ bicíclico o tricíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene

un único punto de unión con el resto de la molécula en el que cualquier anillo individual en dicho sistema de anillos bicíclicos tiene 3-7 miembros. Grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alqueno, alquino lineales o ramificados, sustituidos o sin sustituir, e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo o (cicloalquil)alqueno. Grupos cicloalifáticos adecuados incluyen cicloalquilo, cicloalquilo bicíclico (por ejemplo, decalina), bicicloalquilo con puentes tal como norbornilo o [2.2.2]biciclo-octilo, o tricíclico con puentes tal como adamantilo.

El término "heteroalifático", como se usa en el presente documento, significa grupos alifáticos en los que uno o dos átomos de carbono están independientemente sustituidos con uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio. Los grupos heteroalifáticos pueden estar sustituidos o sin sustituir, ramificados o sin ramificar, cíclicos o acíclicos, e incluyen grupos "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico".

El término "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico", como se usa en el presente documento, significa sistemas de anillos no aromáticos, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos en los que uno o más miembros de anillo es un heteroátomo independientemente seleccionado. En algunos casos, el grupo "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico" tiene tres a catorce miembros de anillo en los que uno o más miembros de anillo es un heteroátomo independientemente seleccionado de oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo, y cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros de anillo.

El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo, N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

El término "insaturado", como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

El término "alcoxi", o "tioalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido previamente, unido a la cadena de carbono principal mediante un átomo de oxígeno ("alcoxi") o de azufre ("tioalquilo").

Los términos "haloalifático" y "haloalcoxi" significan alifático o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. El término "halógeno" o "halo" significa F, Cl, Br o I. Ejemplos de haloalifático incluyen -CHF₂, -CH₂F, -CF₃, -CF₂- o perhaloalquilo, tal como -CF₂CF₃.

El término "arilo", usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi", o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en los que al menos un anillo en el sistema es aromático y en los que cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros de anillo. El término "arilo" puede usarse indistintamente con el término "anillo de arilo". El término "arilo" también se refiere a sistemas de anillos de heteroarilo como se define en el presente documento más adelante.

El término "heteroarilo", usado solo o como parte de un resto mayor como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en los que al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos, y en los que cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros de anillo. El término "heteroarilo" puede usarse indistintamente con el término "anillo de heteroarilo" o el término "heteroaromático".

Un grupo arilo (incluyendo aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (incluyendo heteroaralquilo y heteroarilalcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Sustituyentes adecuados sobre el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo están seleccionados de halógeno; -R^o-; -OR^o; -SR^o; 1,2-metilendioxi; 1,2-etilendioxi; fenilo (Ph) opcionalmente sustituido con R^o; -O(Ph) opcionalmente sustituido con R^o; -(CH₂)₁₋₂(Ph), opcionalmente sustituido con R^o; -CH=CH(Ph), opcionalmente sustituido con R^o; -NO₂; -CN; -N(R^o)₂; -NR^oC(O)R^o; -NR^oC(O)N(R^o)₂; -NR^oCO₂R^o; -NR^oNR^oC(O)R^o; -NR^oNR^oC(O)N(R^o)₂; -NR^oNR^oCO₂R^o; -C(O)C(O)R^o; -C(O)CH₂C(O)R^o; -CO₂R^o; -C(O)R^o; -C(O)N(R^o)₂; -OC(O)N(R^o)₂; -S(O)₂R^o; -SO₂N(R^o)₂; -S(O)R^o; -NR^oSO₂N(R^o)₂; -NR^oSO₂R^o; -C(=S)N(R^o)₂; -C(=NH)-N(R^o)₂; o -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R^o en los que cada aparición independiente de R^o está seleccionada de hidrógeno, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un heteroarilo o anillo heterocíclico de 5-6 miembros sin sustituir, fenilo, -O(Ph) o -CH₂(Ph), o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R^o, sobre el mismo sustituyente o sustituyentes diferentes, tomadas conjuntamente con el (los) átomo(s) a los que cada grupo R^o está unido, forman un anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Sustituyentes opcionales sobre el grupo alifático de R^o están seleccionados de NH₂, NH(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄)₂, halógeno, alifático C₁₋₄, OH, O(alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(alifático C₁₋₄), O(haloalifático C₁₋₄) o haloalifático C₁₋₄, en los que cada uno de los grupos alifáticos C₁₋₄ anteriores de R^o está sin sustituir.

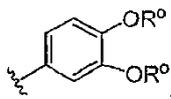
Un grupo alifático o heteroalifático, o un anillo heterocíclico no aromático, puede contener uno o más sustituyentes.

Sustituyentes adecuados sobre el carbono saturado de un grupo alifático o heteroalifático, o de un anillo heterocíclico no aromático, están seleccionados de aquellos enumerados anteriormente para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo y adicionalmente incluyen los siguientes: =O, =S, =NNHR⁺, =NN(R⁺)₂, =NNHC(O)R⁺, =NNHCO₂(alquilo), =NNHSO₂(alquilo) o =NR⁺, en los que cada R⁺ está seleccionado independientemente de hidrógeno o un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido. Sustituyentes opcionales sobre el grupo alifático de R⁺ están seleccionados de NH₂, NH(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄)₂, halógeno, alifático C₁₋₄, OH, O(alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(alifático C₁₋₄), O(haloalifático C₁₋₄) o halo(alifático C₁₋₄), en los que cada uno de los grupos alifáticos C₁₋₄ anteriores de R⁺ está sin sustituir.

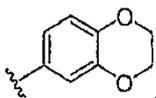
Sustituyentes opcionales sobre el nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático están seleccionados de -R⁺, -N(R⁺)₂, -C(O)R⁺, -CO₂R⁺, -C(O)C(O)R⁺, -C(O)CH₂C(O)R⁺, -SO₂R⁺, -SO₂N(R⁺)₂, -C(=S)N(R⁺)₂, -C(=NH)-N(R⁺)₂ o -NR⁺SO₂R⁺; en los que R⁺ es hidrógeno, un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, -O(Ph) opcionalmente sustituido, -CH₂(Ph) opcionalmente sustituido, -(CH₂)₁₋₂(Ph) opcionalmente sustituido; -CH=CH(Ph) opcionalmente sustituido; o un heteroarilo o anillo heterocíclico de 5-6 miembros sin sustituir que tiene uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R⁺, sobre el mismo sustituyente o sustituyentes diferentes, tomadas conjuntamente con el (los) átomo(s) a los que cada grupo R⁺ está unido, forman un anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3-8-miembros que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Sustituyentes opcionales sobre el grupo alifático o el anillo de fenilo de R⁺ están seleccionados de NH₂, NH(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄)₂, halógeno, alifático C₁₋₄, OH, O(alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(alifático C₁₋₄), O(haloalifático C₁₋₄) o halo(alifático C₁₋₄), en los que cada uno de los anteriores grupos alifáticos C₁₋₄ de R⁺ está sin sustituir.

El término "cadena de alquilideno" se refiere a una cadena de carbono lineal o ramificada que puede estar completamente saturada o tener una o más unidades de insaturación y tiene dos puntos de unión al resto de la molécula. El término "espirocicloalquilideno" se refiere a un anillo carbocíclico que puede estar completamente saturado o tener una o más unidades de insaturación y tiene dos puntos de unión del mismo átomo de carbono del anillo al resto de la molécula.

Como se ha detallado anteriormente, en algunos casos, dos apariciones independientes de R^o (o R⁺, o cualquier otra variable similarmente definida en el presente documento), se toman conjuntamente junto con el (los) átomo(s) a los que cada variable está unida para formar un anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3-8-miembros que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Anillos a modo de ejemplo que se forman cuando dos apariciones independientes de R^o (o R⁺, o cualquier otra variable similarmente definida en el presente documento) se toman conjuntamente con el (los) átomo(s) a los que cada variable está unida incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: a) dos apariciones independientes de R^o (o R⁺, o cualquier otra variable similarmente definida en el presente documento) que están unidas al mismo átomo y se toman conjuntamente con aquel átomo para formar un anillo, por ejemplo, N(R^o)₂, en la que ambas apariciones de R^o se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno para formar un grupo piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo o morfolin-4-ilo; y b) dos apariciones independientes de R^o (o R⁺, o cualquier otra variable similarmente definida en el presente documento) que están unidas a diferentes átomos y se toman conjuntamente con ambos de aquellos átomos para formar un anillo, por ejemplo, en el que un grupo fenilo está sustituido con dos apariciones de OR^o

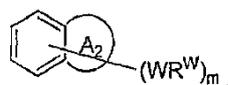


estas dos apariciones de R^o se toman conjuntamente con los átomos de oxígeno a los que están unidos para formar un anillo condensado que contiene oxígeno de 6 miembros:

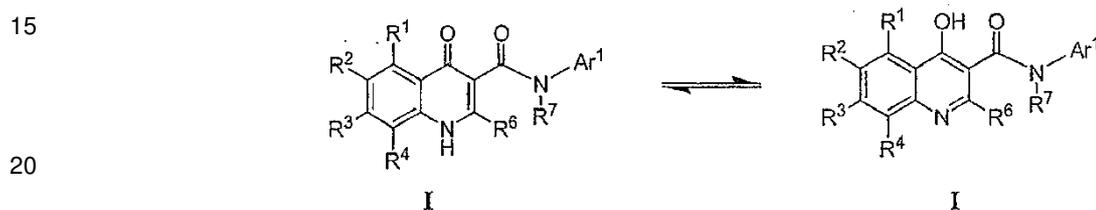


Se apreciará que puede formarse una variedad de otros anillos cuando dos apariciones independientes de R^o (o R⁺, o cualquier otra variable similarmente definida en el presente documento) se toman conjuntamente con el (los) átomo(s) a los que cada variable está unida y que los ejemplos detallados anteriormente no pretenden ser limitantes.

Un enlace de sustituyente en, por ejemplo, un sistema de anillos bicíclicos, como se muestra más adelante, significa que el sustituyente puede unirse a cualquier átomo de anillo sustituible sobre cualquier anillo del sistema de anillos bicíclicos:



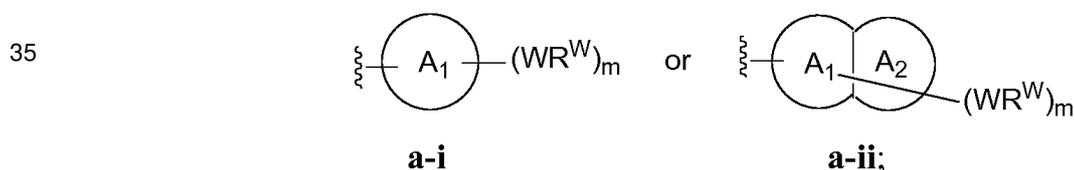
5 A menos que se establezca de otro modo, también se indica que las estructuras representadas en el presente documento incluyen todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diaestereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E) e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por tanto, isómeros estereoquímicos individuales, además de mezclas enantioméricas, diaestereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos, están dentro del alcance de la invención. A menos que se establezca de otro modo, todas las formas tautómeras de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, si R⁵ en los compuestos de fórmula I es hidrógeno, los compuestos de fórmula I pueden existir como tautómeros:



Adicionalmente, a menos que se establezca de otro modo, también se indica que las estructuras representadas en el presente documento incluyen compuestos que se diferencian solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, excepto por la sustitución de hidrógeno con deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono con un carbono enriquecido en ¹³C o ¹⁴C, están dentro del alcance de la presente invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

3. Descripción de compuestos a modo de ejemplo:

En algunas realizaciones de la presente divulgación, Ar¹ se selecciona de:



en el que el anillo A₁ anillo monocíclico aromático de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; o A₁ y A₂, juntos, es un anillo de anillo aromático, bicíclico o tricíclico, 8-14, en el que cada anillo contiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

En algunas realizaciones, A₁ es un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-4 heteroátomos, en el que dicho heteroátomo es nitrógeno. En algunos casos, A₁ es un fenilo opcionalmente sustituido. O, A₁ es un piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o triazinilo opcionalmente sustituido. O, A₁ es un pirazinilo o triazinilo opcionalmente sustituido. O, A₁ es un piridilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, A₁ es un anillo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos, en el que dicho heteroátomo es nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, A₁ es un anillo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 átomos de nitrógeno. En una realización, A₁ es un anillo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido distinto de tiazolilo.

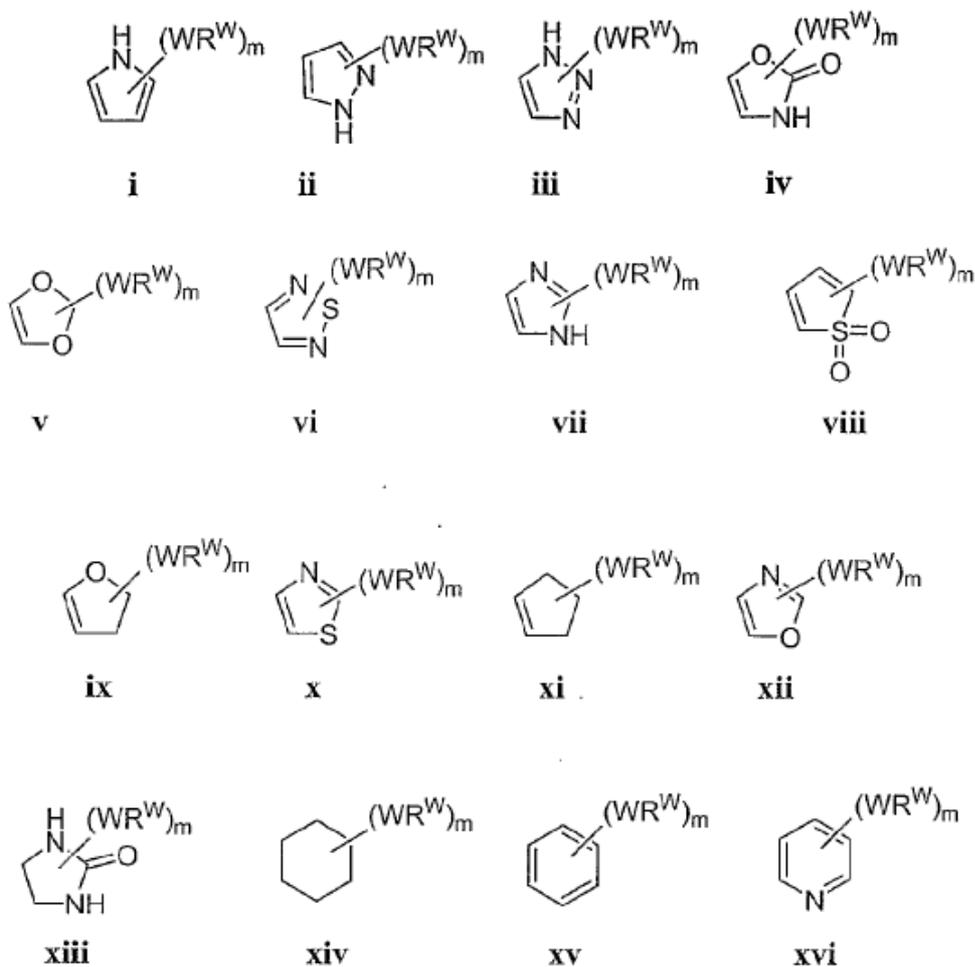
En algunas realizaciones, A₂ es un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-4 heteroátomos, en el que dicho heteroátomo es nitrógeno. En algunas realizaciones, A₂ es un fenilo opcionalmente sustituido. O, A₂ es un piridilo, pirimidilo, pirazinilo o triazinilo opcionalmente sustituido.

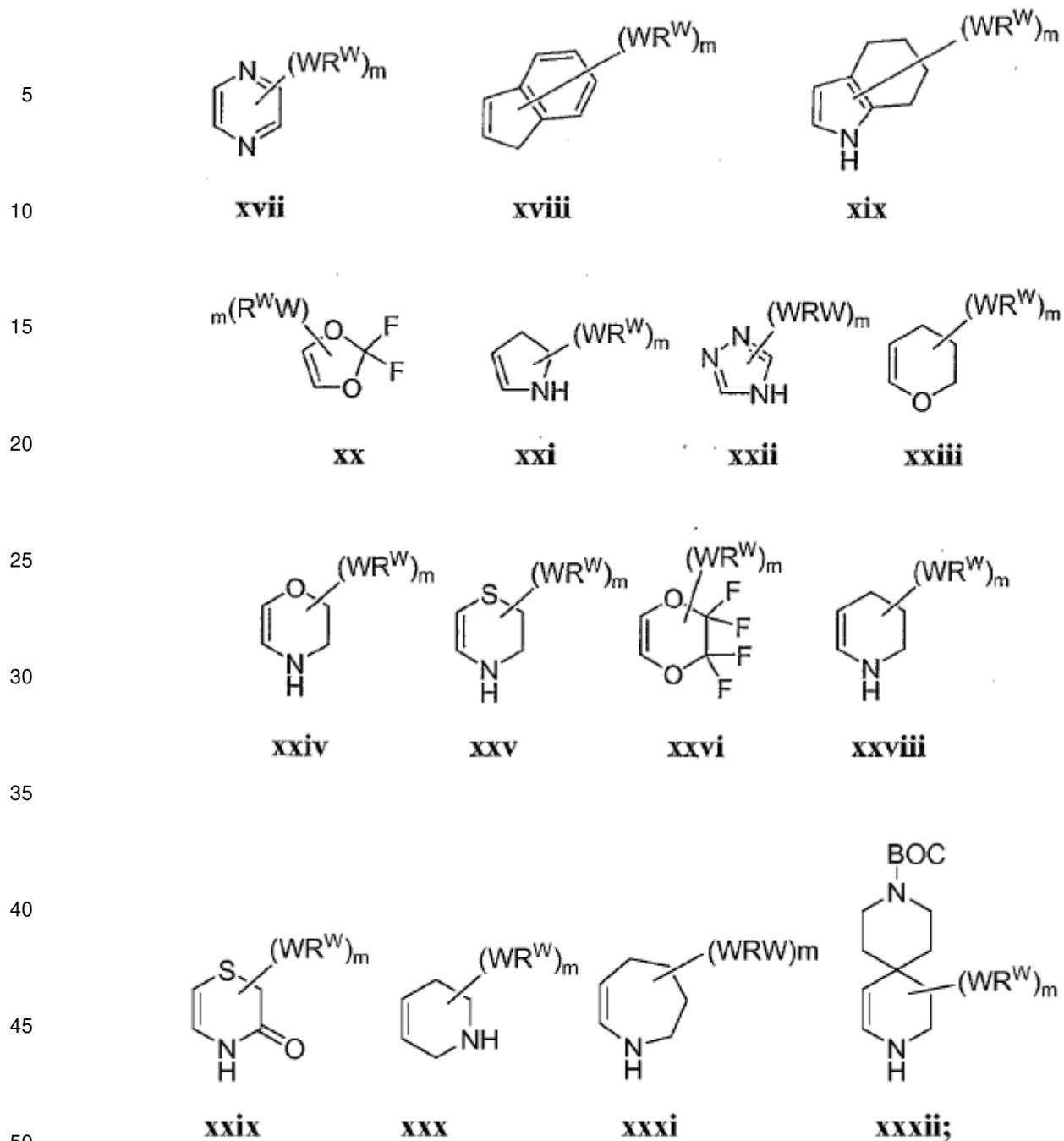
En algunas realizaciones, A₂ es un anillo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos, en el que dicho heteroátomo es nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, A₂ es un anillo aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 átomos de nitrógeno. En ciertas realizaciones, A₂ es un pirrolilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, A₂ es un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre u oxígeno. Ejemplos de dichos anillos incluyen piperidilo, piperazilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, etc.

- 5 En algunas realizaciones, A₂ es un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5-10 miembros opcionalmente sustituido. En una realización, A₂ es un anillo carbocíclico saturado de 5-10 miembros opcionalmente sustituido. Ejemplos de tales anillos incluyen ciclohexilo, ciclopentilo, etc.

En algunas realizaciones, el anillo A₂ se selecciona de:





en donde el anillo A₂ está condensado al anillo A₁ a través de dos átomos del anillo adyacentes.

55 En otras realizaciones, W es un enlace o es una cadena de alquilideno C₁₋₆ opcionalmente sustituida en la que una o dos unidades de metileno están opcionalmente e independientemente sustituidas con O, NR', S, SO, SO₂, o COO, CO, SO₂NR', NR'SO₂, C(O)NR', NR'C(O), OC(O), OC(O)NR' y R^W es R' o halógeno. En todavía más realizaciones, cada aparición de WR^W es independientemente -alquilo C₁₋₃, perhaloalquilo C₁₋₃, -(alquilo C₁₋₃), -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -F, -Cl, -Br o -COOR', -COR', -O(CH₂)₂N(R')(R'), -O(CH₂)N(R')(R'), -CON(R')(R'), -(CH₂)₂OR', -(CH₂)OR', anillo aromático monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido, arilsulfona opcionalmente sustituida, anillo de heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido, -N(R')(R'), -(CH₂)₂N(R')(R') o -(CH₂)N(R')(R').

60 En algunas realizaciones, m es 0. O, m es 1. O, m es 2. En algunas realizaciones, m es 3. En todavía otras realizaciones, m es 4.

65

En una realización, R⁵ es X-R^X. En algunas realizaciones, R⁵ es hidrógeno. O, R⁵ es un grupo alifático C₁₋₈ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R⁵ es alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido. O, R⁵ es bencilo.

5 En algunas realizaciones, R⁶ es hidrógeno. O, R⁶ es un grupo alifático C₁₋₈ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R⁶ es alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido. En ciertas otras realizaciones, R⁶ es -(O-alifático C₁₋₄) o -(S-alifático C₁₋₄). Preferentemente, R⁶ es -OMe o -SMe. En ciertas otras realizaciones, R₆ es CF₃.

10 En una realización, R¹, R², R³ y R⁴ son simultáneamente hidrógeno. En otra realización, R⁶ y R⁷ son ambos simultáneamente hidrógeno.

10 En otra realización, R¹, R², R³, R⁴ y R son simultáneamente hidrógeno. En otra realización, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son simultáneamente hidrógeno.

15 En otra realización, R² es X-R^X, en el que X es -SO₂NR¹- y R^X es R¹; es decir, R² es -SO₂N(R¹)₂. En una realización, los dos R¹ en su interior tomados conjuntamente forman un anillo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido con 0-3 heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. O, R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son simultáneamente hidrógeno y R² es SO₂N(R¹)₂.

20 En algunas realizaciones, X es un enlace o es una cadena de alquilideno C₁₋₆ opcionalmente sustituida en la que una o dos unidades de metileno no adyacentes están opcionalmente e independientemente sustituidas con O, NR¹, S, SO₂ o COO, CO y R^X es R¹ o halógeno. En todavía más realizaciones, cada aparición de XR^X es independientemente -alquilo C₁₋₃-, -O(alquilo C₁₋₃)-, -CF₃-, -OCF₃-, -SCF₃-, -F-, -Cl-, -Br-, OH-, -COOR¹-, -COR¹-, O(CH₂)₂N(R¹)(R¹)-, O(CH₂)N(R¹)(R¹)-, -CON(R¹)(R¹)-, -(CH₂)₂OR¹-, -(CH₂)OR¹-, fenilo opcionalmente sustituido, -N(R¹)(R¹)-, -(CH₂)₂N(R¹)(R¹) o -(CH₂)N(R¹)(R¹)-.
25

En algunas realizaciones, R⁷ es hidrógeno. En ciertas otras realizaciones, R⁷ es alifático C₁₋₄ lineal o ramificado.

30 En algunas realizaciones, R^W está seleccionado de halógeno, ciano, CF₃, CHF₂, OCHF₂, Me, Et, CH(Me)₂, CHMeEt, n-propilo, t-butilo, OMe, OEt, OPh, O-fluorofenilo, O-difluorofenilo, O-metoxifenilo, O-tolilo, O-bencilo, SMe, SCF₃, SCHF₂, SEt, CH₂CN, NH₂, NHMe, N(Me)₂, NHEt, N(Et)₂, C(O)CH₃, C(O)Ph, C(O)NH₂, SPh, SO₂-(amino-piridilo), SO₂NH₂, SO₂Ph, SO₂NHPh, SO₂-N-morfolino, SO₂-N-pirrolidilo, N-pirrolilo, N-morfolino, 1-piperidilo, fenilo, bencilo, (ciclohexil-metilamino)metilo, 4-metil-2,4-dihidro-pirazol-3-on-2-ilo, bencimidazol-2-ilo, furan-2-ilo, 4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo, 3-(4-clorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, NHC(O)Me, NHC(O)Et, NHC(O)Ph, NHSO₂Me, 2-indolilo, 5-indolilo, -CH₂CH₂OH, -OCF₃, O-(2,3-dimetilfenilo), 5-metilfurolo, -SO₂-N-piperidilo, 2-tolilo, 3-tolilo, 4-tolilo, O-butilo, NHCO₂C(Me)₃, CO₂C(Me)₃, isopropenilo, n-butilo, O-(2,4-diclorofenilo), NHSO₂PhMe, O-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridilo), fenilhidroximetilo, 2,5-dimetilpirrolilo, NHCOCH₂C(Me)₃, O-(2-*terc*-butil)fenilo, 2,3-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 4-hidroximetilfenilo, 4-dimetilaminofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianometilfenilo, 4-isobutilfenilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 4-isopropilfenilo, 3-isopropilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-metiltiofenilo, 4-metiltiofenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 2-OCF₃-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-fenoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-5-pirimidilo, 5-isopropil-2-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-cianofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 3-isopropiloxicarbonilfenilo, 3-acetamidofenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, 4-metanosulfinil-fenilo, 4-metanosulfonyl-fenilo, 4-N-(2-N,N-dimetilaminoetil)carbamoilfenilo, 5-acetil-2-tienilo, 2-benzotienilo, 3-benzotienilo, furan-3-ilo, 4-metil-2-tienilo, 5-ciano-2-tienilo, N'-fenilcarbonil-N-piperazinilo, -NHCO₂Et, -NHCO₂Me, N-pirrolidinilo, -NHSO₂(CH₂)₂ N-piperidina, -NHSO₂(CH₂)₂ N-morfolina, -NHSO₂(CH₂)₂N(Me)₂, COCH₂N(Me)COCH₂NHMe, -CO₂Et, O-propilo, -CH₂CH₂NHCO₂C(Me)₃, hidroxil, aminometilo, pentilo, adamantilo, ciclopentilo, etoxietilo, C(Me)₂CH₂OH, C(Me)₂CO₂Et, -CHOHMe, CH₂CO₂Et, -C(Me)₂CH₂NHCO₂C(Me)₃, O(CH₂)₂OEt, O(CH₂)₂OH, CO₂Me, hidroximetilo, 1-metil-1-ciclohexilo, 1-metil-1-ciclooctilo, 1-metil-1-cicloheptilo, C(Et)₂C(Me)₃, C(Et)₃, CONHCH₂CH(Me)₂, 2-aminometilfenilo, etenilo, 1-piperidinilcarbonilo, etenilo, ciclohexilo, 4-metilpiperidinilo, -OCO₂Me, -C(Me)₂CH₂NHCO₂CH₂CH(Me)₂, -C(Me)₂CH₂NHCO₂CH₂CH₂CH₃, -C(Me)₂CH₂NHCO₂Et, -C(Me)₂CH₂NHCO₂Me, -C(Me)₂CH₂NHCO₂CH₂C(Me)₃, -CH₂NHCOCF₃, -CH₂NHCO₂C(Me)₃, -C(Me)₂CH₂NHCO₂(CH₂)₃CH₃, C(Me)₂CH₂NHCO₂(CH₂)₂OMe, C(OH)(CF₃)₂, -C(Me)₂CH₂NHCO₂CH₂-tetrahidrofuran-3-ilo, C(Me)₂CH₂O(CH₂)₂OMe o 3-etil-2,6-dioxopiperidin-3-ilo.
55

En una realización, R¹ es hidrógeno.

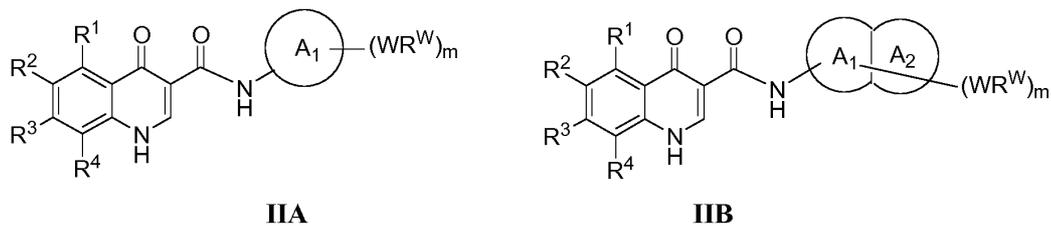
60 En una realización, R¹ es un grupo alifático C_{1-C₈}, opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃ o OCHF₂, en el que hasta dos unidades de metileno de dicho alifático C_{1-C₈} están opcionalmente sustituidas con -CO-, -CONH(alquil C_{1-C₄})-, -CO₂-, -OCO-, -N(alquil C_{1-C₄})CO₂-, -O-, -N(alquil C_{1-C₄})CON(alquil C_{1-C₄})-, -OCON(alquil C_{1-C₄})-, -N(alquil C_{1-C₄})CO-, -S-, -N(alquil C_{1-C₄})-, -SO₂N(alquil C_{1-C₄})-, N(alquil C_{1-C₄})SO₂- o -N(alquil C_{1-C₄})SO₂N(alquil C_{1-C₄})-.
65

En una realización, R' es un anillo monocíclico de 3-8 miembros saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que R' está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂ o alquilo C₁-C₆, en el que hasta dos unidades de metileno de dicho alquilo C₁-C₆ están opcionalmente sustituidas con -CO-, -CONH(alquilo C₁-C₄)-, -CO₂-, -OCO-, -N(alquilo C₁-C₄)CO₂-, -O-, -N(alquilo C₁-C₄)CON(alquilo C₁-C₄)-, -OCON(alquilo C₁-C₄)-, -N(alquilo C₁-C₄)CO-, -S-, -N(alquilo C₁-C₄)-, -SO₂N(alquilo C₁-C₄)-, N(alquilo C₁-C₄)SO₂- o -N(alquilo C₁-C₄)SO₂N(alquilo C₁-C₄)-.

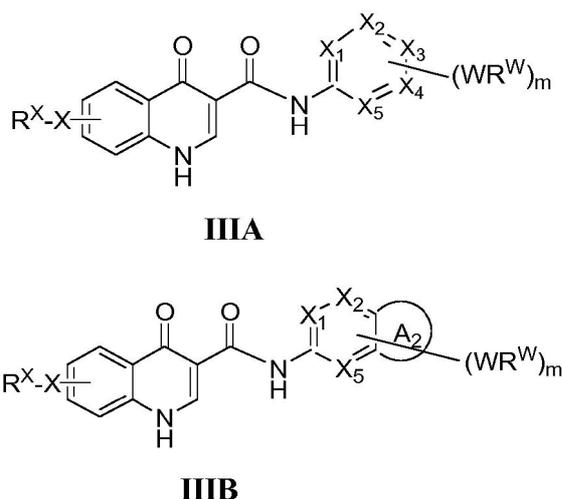
En una realización, R' es un sistema de anillos bicíclicos de 8-12 miembros saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado, que tiene 0-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; en el que R' está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂ o alquilo C₁-C₆, en el que hasta dos unidades de metileno de dicho alquilo C₁-C₆ están opcionalmente sustituidas con -CO-, -CONH(alquilo C₁-C₄)-, -CO₂-, -OCO-, -N(alquilo C₁-C₄)CO₂-, -O-, -N(alquilo C₁-C₄)CON(alquilo C₁-C₄)-, -OCON(alquilo C₁-C₄)-, -N(alquilo C₁-C₄)CO-, -S-, -N(alquilo C₁-C₄)-, -SO₂N(alquilo C₁-C₄)-, N(alquilo C₁-C₄)SO₂- o -N(alquilo C₁-C₄)SO₂N(alquilo C₁-C₄)-.

En una realización, dos apariciones de R' se toman conjuntamente con el (los) átomo(s) a los que están unidas para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 3-12 miembros saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado, opcionalmente sustituido que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que R' está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂ o alquilo C₁-C₆, en el que hasta dos unidades de metileno de dicho alquilo C₁-C₆ están opcionalmente sustituidas con -CO-, -CONH(alquilo C₁-C₄)-, -CO₂-, -OCO-, -N(alquilo C₁-C₄)CO₂-, -O-, -N(alquilo C₁-C₄)CON(alquilo C₁-C₄)-, -OCON(alquilo C₁-C₄)-; -N(alquilo C₁-C₄)CO-, -S-, -N(alquilo C₁-C₄)-, -SO₂N(alquilo C₁-C₄)-, N(alquilo C₁-C₄)SO₂- o -N(alquilo C₁-C₄)SO₂N(alquilo C₁-C₄)-.

De acuerdo con una realización, los compuestos de la invención pueden usarse para preparar compuestos que caen dentro del alcance de la fórmula IIA o la fórmula IIB:



De acuerdo con otra realización, los compuestos de la invención pueden usarse para preparar compuestos que caen dentro del alcance de la fórmula IIIA o la fórmula IIIB:



en donde cada uno de X₁, X₂, X₃, X₄, y X₅ se selecciona independientemente de CH o N; y X₆ es O, S, o NR'.

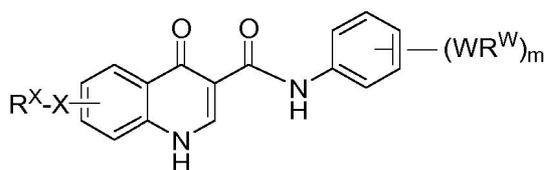
En una realización, los compuestos de fórmula IIIA, o fórmula IIIB, tienen y apariciones del sustituyente X-R^X, en donde y es 0-4, O, y es 1, O, y es 2.

En algunas realizaciones de la fórmula IIIA, X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ tomados conjuntamente con WR^W y m es fenilo opcionalmente sustituido.

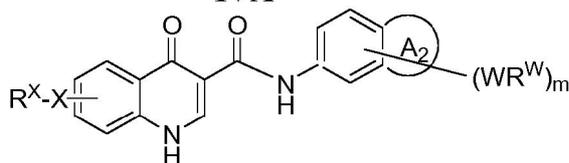
En algunas realizaciones, R^W está seleccionado de halógeno, ciano, CF₃, CHF₂, OCHF₂, Me, Et, CH(Me)₂, CHMeEt, n-propilo, t-butilo, OMe, OEt, OPh, O-fluorofenilo, O-difluorofenilo, O-metoxifenilo, O-tolilo, O-bencilo, SMe, SCF₃, SCHF₂, SEt, CH₂CN, NH₂, NHMe, N(Me)₂, NHEt, N(Et)₂, C(O)CH₃, C(O)Ph, C(O)NH₂, SPh, SO₂-(amino-piridilo), SO₂NH₂, SO₂Ph, SO₂NHPh, SO₂-N-morfolino, SO₂-N-pirrolidilo, N-pirrolilo, N-morfolino, 1-piperidilo, fenilo, bencilo, (ciclohexil-metilamino)metilo, 4-metil-2,4-dihidro-pirazol-3-on-2-ilo, bencimidazol-2ilo, furan-2-ilo, 4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo, 3-(4'-clorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, NHC(O)Me, NHC(O)Et, NHC(O)Ph o NHSO₂Me

En algunas realizaciones, X y R^X, tomados conjuntamente, es Me, Et, halógeno, CN, CF₃, OH, OMe, OEt, SO₂N(Me)(fluorofenilo), SO₂-(4-metil-piperidin-1-ilo o SO₂-N-pirrolidinilo).

De acuerdo con otra realización, los compuestos de la invención pueden usarse para preparar compuestos que caen dentro del alcance de la fórmula IVA, o la fórmula IVB:



IV A



IV B

En una realización, los compuestos de fórmula IVA, y fórmula IVB, tienen y apariciones del sustituyente X-R^X, en el que y es 0-4. O, y es 1. O, y es 2.

En el presente documento se describen compuestos de fórmula IVA, y fórmula IVB, en donde X es un enlace y R^X es hidrógeno.

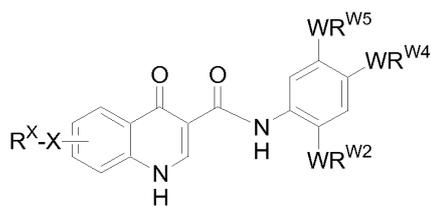
En el presente documento se describen compuesto de fórmula IVB, en la que el A₂ del anillo es un anillo de siete miembros opcionalmente sustituido, saturado, insaturado o aromático con 0-3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N. Anillos ejemplares incluyen azepanilo, 5,5-dimetil azepanilo, etc.

En el presente documento se describen compuesto de fórmula IVB, en la que el A₂ del anillo es un anillo de seis miembros con 0-3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N. Anillos ejemplares incluyen piperidinilo, 4,4-dimetilpiperidinilo, etc.

En el presente documento se describen compuesto de fórmula IVB, en la que el A₂ del anillo es un anillo de cinco miembros opcionalmente sustituido, saturado, insaturado o aromático con 0-3 heteroátomos seleccionados de O, S, o N

En el presente documento se describen compuesto de fórmula IVB, en la que el A₂ del anillo es un anillo de cinco miembros opcionalmente sustituido con un átomo de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo o pirrolidinilo.

De acuerdo con una realización de fórmula IVA, los compuestos de la invención pueden usarse para preparar compuestos que caen dentro del alcance de la fórmula VA-1:



VA-1

en la que cada uno de WR^{W2} y WR^{W4} está seleccionado independientemente de hidrógeno, CN, CF_3 , halógeno, alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, cicloalifático de 3-12 miembros, fenilo, heteroarilo C_5 - C_{10} o heterocíclico C_3 - C_7 , en el que dicho heteroarilo o heterocíclico tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, en el que dichos WR^{W2} y WR^{W4} están independientemente y opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados de $-OR'$, $-CF_3$, $-OCF_3$, SR' , $S(O)R'$, SO_2R' , $-SCF_3$, halógeno, CN, $-COOR'$, $-COR'$, $-O(CH_2)_2N(R')(R')$, $-O(CH_2)N(R')(R')$, $-CON(R')(R')$, $-(CH_2)_2OR'$, $-(CH_2)OR'$, CH_2CN , fenilo opcionalmente sustituido o fenoxi, $-N(R')(R')$, $-NR'C(O)OR'$, $-NR'C(O)R'$, $-(CH_2)_2N(R')(R')$ o $-(CH_2)N(R')(R')$; y WR^{W5} está seleccionado de hidrógeno, $-OH$, NH_2 , CN, CHF_2 , NHR' , $N(R')_2$, $-NHC(O)R'$, $-NHC(O)OR'$, $NHSO_2R'$, $-OR'$, CH_2OH , $CH_2N(R')_2$, $C(O)OR'$, SO_2NHR' , $SO_2N(R')_2$ o $CH_2NHC(O)OR'$. O, WR^{W4} y WR^{W5} tomados conjuntamente forman un anillo de 5-7 miembros que contiene 0-3 tres heteroátomos seleccionados de N, O o S, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes WR^W .

En una realización, los compuestos de fórmula VA-1 tienen y apariciones de $X-R^X$, en donde y es 0-4. En una realización y es 0.

En una realización, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula VA-1, en la que X es un enlace y R^X es hidrógeno.

En una realización, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula VA-1, en la que:

cada uno de WR^{W2} y WR^{W4} está seleccionado independientemente de hidrógeno, CN, CF_3 , halógeno, alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, cicloalifático de 3-12 miembros, o fenilo, en el que dichos WR^{W2} y WR^{W4} están independientemente y opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados de $-OR'$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, halógeno, $-COOR'$, $-COR'$, $-O(CH_2)_2N(R')(R')$, $-O(CH_2)N(R')(R')$, $-CON(R')(R')$, $-(CH_2)_2OR'$, $-(CH_2)OR'$, fenilo opcionalmente sustituido, $-N(R')(R')$, $-NC(O)OR'$, $-NC(O)R'$, $-(CH_2)_2N(R')(R')$ o $-(CH_2)N(R')(R')$; y WR^{W5} está seleccionado de hidrógeno, $-OH$, NH_2 , CN, NHR' , $N(R')_2$, $-NHC(O)R'$, $-NHC(O)OR'$, $NHSO_2R'$, $-OR'$, CH_2OH , $C(O)OR'$, SO_2NHR' o $CH_2NHC(O)O-(R')$.

En una realización, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula VA-1, en la que:

WR^{W2} es un anillo de fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de $-OR'$, $-CF_3$, $-OCF_3$, SR' , $S(O)R'$, SO_2R' , $-SCF_3$, halógeno, CN, $-COOR'$, $-COR'$, $-O(CH_2)_2N(R')(R')$, $-O(CH_2)N(R')(R')$, $-CON(R')(R')$, $-(CH_2)_2OR'$, $-(CH_2)OR'$, CH_2CN , fenilo opcionalmente sustituido o fenoxi, $-N(R')(R')$, $-NR'C(O)OR'$, $-NR'C(O)R'$, $-(CH_2)_2N(R')(R')$ o $-(CH_2)N(R')(R')$; WR^{W4} es alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado; y WR^{W5} es OH.

En una realización, cada uno de WR^{W2} y WR^{W4} está seleccionado independientemente de CF_3 o halógeno. En una realización, cada uno de WR^{W2} y WR^{W4} está seleccionado independientemente de hidrógeno opcionalmente sustituido, alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado. En ciertas realizaciones, cada uno de WR^{W2} y WR^{W4} está seleccionado independientemente de n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, 1,1-dimetil-2-hidroxi-etilo, 1,1-dimetil-2-(etoxicarbonil)-etilo, 1,1-dimetil-3-(t-butoxicarbonil-amino)propilo o n-pentilo opcionalmente sustituido.

En una realización, cada uno de WR^{W2} y WR^{W4} está seleccionado independientemente de cicloalifático de 3-12 miembros opcionalmente sustituido. Ejemplos de tal cicloalifático incluyen ciclo-pentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo, adamantilo, [2.2.2]biciclo-octilo, [2.3.1]biciclo-octilo o [3.3.1]biciclo-nonilo.

En ciertas realizaciones, WR^{W2} es hidrógeno y WR^{W4} es alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado. En ciertas realizaciones, WR^{W4} está seleccionado de metilo, etilo, propilo, n-butilo, sec-butilo o t-butilo.

En ciertas realizaciones, WR^{W4} es hidrógeno y WR^{W2} es alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado. En ciertas realizaciones, WR^{W2} está seleccionado de metilo, etilo, propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo o n-pentilo.

En ciertas realizaciones, cada uno de WR^{W2} y WR^{W4} es alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado. En ciertas realizaciones,

cada uno de WR^{W2} y WR^{W4} está seleccionado de metilo, etilo, propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo o pentilo.

En una realización, WR^{W5} está seleccionado de hidrógeno, CHF_2 , NH_2 , CN, NHR' , $N(R')_2$, $CH_2N(R')_2$, $-NHC(O)R'$, $-NHC(O)OR'$, $-OR'$, $C(O)OR'$, o SO_2NHR' . O, WR^{W5} es $-OR'$, por ejemplo, OH.

En ciertas realizaciones, WR^{W5} está seleccionado de hidrógeno, NH_2 , CN, CHF_2 , $NH(\text{alquil } C_1-C_6)$, $N(\text{alquil } C_1-C_6)_2$, $-NHC(O)(\text{alquil } C_1-C_6)$, $-CH_2NHC(O)O(\text{alquil } C_1-C_6)$, $-NHC(O)O(\text{alquil } C_1-C_6)$, $-OH$, $-O(\text{alquil } C_1-C_6)$, $C(O)O(\text{alquil } C_1-C_6)$, $CH_2O(\text{alquil } C_1-C_6)$ o SO_2NH_2 . En otras realizaciones, WR^{W5} está seleccionado de $-OH$, OMe, NH_2 , $-NHMe$, $-N(Me)_2$, $-CH_2NH_2$, CH_2OH , $NHC(O)OMe$, $NHC(O)OEt$, CN, CHF_2 , $-CH_2NHC(O)O(\text{t-butilo})$, $-O(\text{etoxietilo})$, $-O(\text{hidroxietilo})$, $-C(O)OMe$ o $-SO_2NH_2$.

En una realización, el compuesto de fórmula VA-1 tiene una, preferentemente más, o más preferentemente todas, de las siguientes características:

- i) WR^{W2} es hidrógeno;
- ii) WR^{W4} es alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o alifático monocíclico o bicíclico; y
- iii) WR^{W5} está seleccionado de hidrógeno, CN, CHF_2 , NH_2 , $NH(\text{alquil } C_1-C_6)$, $N(\text{alquil } C_1-C_6)_2$, $-NHC(O)(\text{alquil } C_1-C_6)$, $-NHC(O)O(\text{alquil } C_1-C_6)$, $-CH_2C(O)O(\text{alquil } C_1-C_6)$, $-OH$, $-O(\text{alquil } C_1-C_6)$, $C(O)O(\text{alquil } C_1-C_6)$ o SO_2NH_2 .

En una realización, el compuesto de fórmula VA-1 tiene uno, preferentemente más, o más preferentemente todas, de las siguientes características:

- i) WR^{W2} es halógeno, alquilo C_1-C_6 , CF_3 , CN o fenilo opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_4 , $-O(\text{alquilo } C_1-C_4)$ o halógeno;
- ii) WR^{W4} es CF_3 , halógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalifático C_6-C_{10} ; y
- iii) WR^{W5} es OH, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$ o $N(\text{alquilo } C_1-C_6)$.

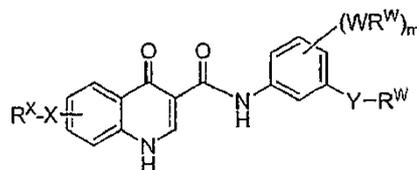
En una realización, $X-R^X$ está en la posición 6 del anillo de quinolinilo. En ciertas realizaciones, $X-R^X$ tomado junto es alquilo C_1-C_6 , $-O(\text{alquilo } C_1-C_6)$, o halo.

En una realización, $X-R^X$ está en la posición 5 del anillo de quinolinilo. En ciertas realizaciones, $X-R^X$ tomado junto es $-OH$.

En otra realización, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula VA-1, en la que WR^{W4} y WR^{W5} tomados conjuntamente forman un anillo de 5-7 miembros que contiene 0-3 tres heteroátomos seleccionados de N, O o S, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes WR^W .

En ciertas realizaciones, WR^{W4} y WR^{W5} tomados conjuntamente forman un anillo de 5-7 miembros saturado, insaturado, o aromático, opcionalmente sustituido que contiene 0 heteroátomos. En otras realizaciones, WR^{W4} y WR^{W5} tomados conjuntamente forman un anillo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O o S. En ciertas otras realizaciones, WR^{W4} y WR^{W5} tomados conjuntamente forman un anillo de 5-7 miembros saturado, insaturado, o aromático, opcionalmente sustituido que contiene 1 heteroátomo de nitrógeno. En ciertas otras realizaciones, WR^{W4} y WR^{W5} tomados conjuntamente forman un anillo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 heteroátomo de oxígeno.

En otra realización, los compuestos de la invención pueden usarse para preparar compuestos que caen dentro del alcance de la fórmula V-A-2:



V-A-2

en la que:

- Y es CH_2 , $C(O)O$, $C(O)$ o $S(O)_2$;
- m es 0-4; y
- X, R^X , W y R^W son como se han definido anteriormente.

En una realización, los compuestos de fórmula VA-2 tienen y apariciones de $X-R^X$, en el que y es 0-4. En una realización, y es 0. O, y es 1. O, y es 2.

En una realización, Y es C(O). En otra realización, Y es C(O)O. O, Y es S(O)₂. O, Y es CH₂.

En una realización, m es 1 ó 2. O, m es 1. O, m es 0.

5

En una realización, W es un enlace.

En otra realización, R^W es alifático C₁-C₆, halógeno, CF₃ o fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, halógeno, ciano o CF₃, en el que hasta dos unidades de metileno de dicho alifático C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ están opcionalmente sustituidas con -CO-, -CONR', -CO₂-, -OCO-, -NR'CO₂-, -O-, -NR'CONR', -OCONR', -NR'CO-, -S-, -NR', -SO₂NR', NR'SO₂- o -NR'SO₂NR'. En otra realización, R' anterior es alquilo C₁-C₄. Realizaciones ejemplares de WR^W incluyen metilo, etilo, propilo, *tert*-butilo o 2-etoxifenilo.

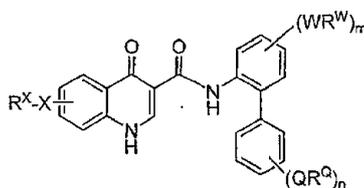
10

En otra realización, R^W en Y-R^W es alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido con N(R'')₂, en la que R'' es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o dos R'' tomados conjuntamente forman un anillo heterocíclico de 5-7 miembros con hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, S o NR'. A modo de ejemplo, tales anillos heterocíclicos incluyen pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo o tiomorfolinilo.

15

En otra realización, los compuestos de la invención pueden usarse para preparar compuestos que caen dentro del alcance de la fórmula **V-A-3**:

20



25

en la que:

V-A-3

Q es W;
R^Q es R^W;
m es 0-4;
n es 0-4; y
X, R^X, W y R^W son como se han definido anteriormente.

35

En una realización, los compuestos de fórmula VA-3 tienen y apariciones de X-R^X, en el que y es 0-4. En una realización, y es 0. O, y es 1. O, y es 2.

40

En una realización, n es 0-2.

En otra realización, m es 0-2. En una realización, m es 0. En una realización, m es 1. O, m es 2.

45

En una realización, QR^Q tomados conjuntamente es halógeno, CF₃, OCF₃, CN, alifático C₁-C₆, O-alifático C₁-C₆, O-fenilo, NH(alifático C₁-C₆) o N(alifático C₁-C₆)₂, en el que dicho alifático y fenilo están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, O-alquilo C₁-C₆, halógeno, ciano, OH o CF₃, en el que hasta dos unidades de metileno de dicho alifático C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ están opcionalmente sustituidas con -CO-, -CONR', -CO₂-, -OCO-, -NR'CO₂-, -O-, -NR'CONR', -OCONR', -NR'CO-, -S-, -NR', -SOR', SO₂R', -SO₂NR', NR'SO₂- o -NR'SO₂NR'. En otra realización, R' anterior es alquilo C₁-C₄.

50

QR^Q a modo de ejemplo incluyen metilo, isopropilo, *sec*-butilo, hidroximetilo, CF₃, NMe₂, CN, CH₂CN, flúor, cloro, OEt, OMe, SMe, OCF₃, OPh, C(O)OMe, C(O)O-iPr, S(O)Me, NHC(O)Me o S(O)₂Me.

55

En una realización, R^W es alifático C₁-C₁₂, cicloalifático C₅-C₁₀ o anillo heterocíclico C₅-C₇, en el que dicho alifático, cicloalifático o anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, halógeno, ciano, oxo, OH o CF₃, en el que hasta dos unidades de metileno de dicho alifático C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con -CO-, -CONR', -CO₂-, -OCO-, -NR'CO₂-, -O-, -NR'CONR', -OCONR', -NR'CO-, -S-, -NR', -SO₂NR', NR'SO₂- o -NR'SO₂NR'. En otra realización, R' anterior es alquilo C₁-C₄.

60

A modo de ejemplo, R^W incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, t-butilo, n-pentilo, vinilo, cianometilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxibutilo, ciclohexilo, adamantilo o -C(CH₃)₂-NHC(O)O-T, en el que T es alquilo C₁-C₄, metoxietilo o tetrahidrofuranilmetilo.

65

En una realización, m es 0-2. O, m es 1. O, m es 2.

En otra realización, ambos R' son hidrógeno. O, un R' es hidrógeno y el otro R' es alquilo C₁-C₄, por ejemplo, metilo. O, ambos R' son alquilo C₁-C₄, por ejemplo, metilo.

5 En otra realización, m es 1 ó 2 y R^W es halógeno, CF₃, CN, alifático C₁-C₆, O-alifático C₁-C₆ o fenilo, en el que dicho alifático y fenilo están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, O-alquilo C₁-C₆, halógeno, ciano, OH o CF₃, en el que hasta dos unidades de metileno de dicho alifático C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ están opcionalmente sustituidas con -CO-, -CONR', -CO₂-, -OCO-, -NR'CO₂-, -O-, -NR'CONR', -OCONR', -NR'CO-, -S-, -NR', -SO₂NR', NR'SO₂- o -NR'SO_xNR'. En otra realización, R' anteriormente es alquilo C₁-C₄.

10 Ejemplos de R^W incluyen cloro, CF₃, OCF₃, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, metoxi, etoxi, propiloxi, o 2-etoxifenilo.

En una realización, m es 0-2. O, m es 0. o m es 1.

15 En una realización, n es 0-2. O, n es 0. O, n es 1.

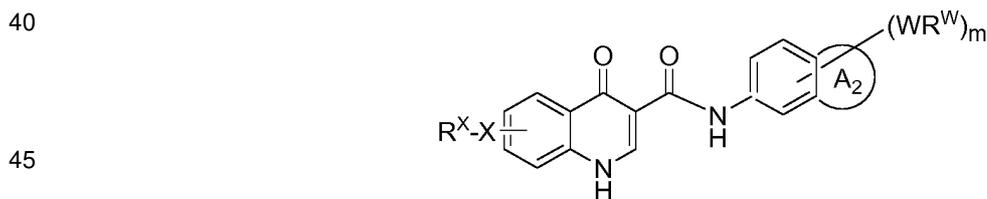
En otra realización, el anillo B es un anillo heterocíclico monocíclico de 5-7 miembros que tiene hasta 2 heteroátomos seleccionados de O, S o N, opcionalmente sustituidos con hasta n apariciones de -Q-R^Q. Anillos heterocíclicos a modo de ejemplo incluyen N-morfolinilo, N-piperidinilo, 4-benzoil-piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o 4-metil-piperidin-1-ilo.

En otra realización, el anillo B es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros monocíclico que tiene hasta 2 heteroátomos seleccionados de O, S o N, opcionalmente sustituido con hasta n apariciones de -Q-R^Q. A modo de ejemplo, tales anillos incluyen bencimidazol-2-ilo, 5-metil-furan-2-ilo, 2,5-dimetil-pirrol-1-ilo, piridin-4-ilo, indol-5-ilo, indol-2-ilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, furan-2-ilo, furano-3-ilo, 2-acil-tien-2-ilo, benzotiofen-2-ilo, 4-metil-tien-2-ilo, 5-ciano-tien-2-ilo, 3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-ilo.

En una realización, WR^{W1} es hidrógeno, alifático C₁-C₆, alifático C(O)C₁-C₆, o alifático C(O)OC₁-C₆.

En otra realización, cada R^{W3} es hidrógeno, alquilo C₁-C₄. O, ambos R^{W3} tomados juntos forman un anillo cicloalifático C₃-C₆ o anillo heterocíclico de 5-7 miembros que tiene hasta dos heteroátomos seleccionados de O, S o N, en el que dicho anillo cicloalifático o heterocíclico está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de WR^{W1}. Ejemplos de dichos anillos incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, piperidilo opcionalmente sustituido, etc.

En otra realización, los compuestos de la invención pueden usarse para preparar compuestos que caen dentro del alcance de la fórmula V-B-5:



V-B-5

50 en la que:

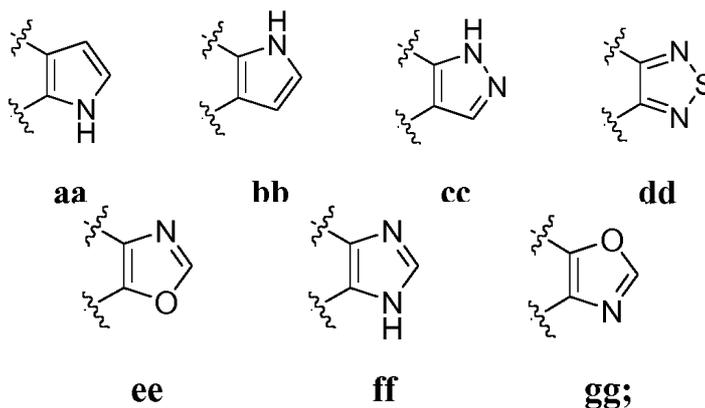
A₂ del anillo es un fenilo o un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el A₂ del anillo y el anillo fenilo condensado al mismo tienen juntos hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente de WR^W;
 55 m es 0-4; y
 X, W, R^W y R^X son como se ha definido anteriormente.

En una realización, los compuestos de fórmula V-B-5 tienen y aparaciones de X-R^X, en la que y es 0-4. En una realización, y es 0. O y es 1. O y es 2.

En una realización, el A₂ del anillo es un anillo de 5 miembros opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo o triazolilo.

En una realización, el A₂ del anillo es un anillo de 5 miembros opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, oxazolilo o triazolilo. Ejemplos de tales anillos incluyen:

65



en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido como se ha expuesto anteriormente.

20 En otra realización, el A₂ del anillo es un anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido. Ejemplos de tales anillos incluyen, piridilo, pirazinilo o triazinilo. En otra realización, dicho anillo es un piridilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, el A₂ del anillo es fenilo.

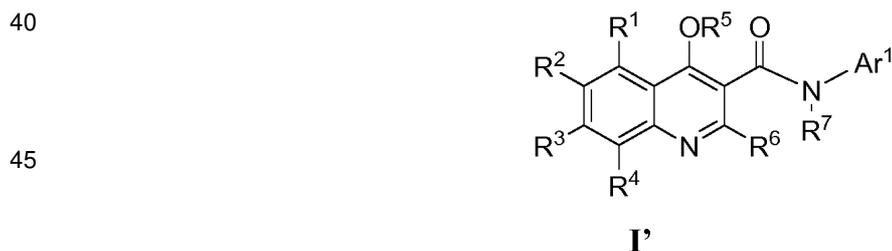
25 En otra realización, el A₂ del anillo es pirrolilo, pirazolilo, piridilo o tiadiazolilo.

La W ejemplar en la fórmula V-B-5 incluye un enlace, C(O), C(O)O o alquileo C1-C6.

30 La R^w ejemplar en la fórmula V-B-5 incluye ciano, halógeno, alifático C1-C6, cicloalifático C3-C6, arilo, anillo heterocíclico de 5-7 miembros que tiene hasta dos heteroátomos seleccionados de O, S, o N, en donde dicho alifáticofenilo y heterocíclico están independientemente y opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados de alquilo C1-C6, alquilo O-C1-C6, halógeno, ciano, OH, o CF₃, en donde hasta dos unidades de metileno de dicho alifático C1-C6 o alquilo C1-C6 están opcionalmente reemplazadas con -CO-, -CONR', -CO₂-, -OCO-, -NR'CO₂-, -O-, -NR'CONR', -OCONR', -NR'CO-, -S-, -NR', -SO₂NR', NR'SO₂-, o -NR'SO₂NR'. En otra

35 realización, el R' anterior es alquilo C1-C4.

En otra realización, los compuestos de la invención pueden usarse para preparar compuestos que caen dentro del alcance de la fórmula I':



50 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y Ar¹ son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula I'.

55 En una realización, cada uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y Ar¹ en los compuestos de los ejemplos fórmula I' es independientemente como se ha definido anteriormente para cualquiera de los ejemplos de compuestos de fórmula I'.

60 El compuesto 433 en la Tabla 1 siguiente es un compuesto producido en la reivindicación 16. El resto de los compuestos son ejemplos comparativos que se han incluido solamente con propósitos de referencia.

Tabla 1

Nº comp.	Nombre
1	N-[5-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-1H-indol-6-il]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
2	N-(3-metoxi-4- <i>tert</i> -butil-fenilo)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
3	N-[2-(2-metoxifenoxi)-5-(trifluorometilo)fenilo]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
4	N-(2-morfolinofenilo)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
5	N-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetilo-etil)fenilo]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
6	N-[3-(hidroximetilo)-4- <i>tert</i> -butil-fenilo]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
7	N-(4-benzoilamino-2,5-dietoxi-fenilo)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
8	N-(3-amino-4-etil-fenilo)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
9	4-oxo-N-(3-sulfamoilfenilo)-1H-quinolina-3-carboxamida
10	1,4-dihidro-N-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-il)-4-oxoquinolina-3-carboxamida
11	4-oxo-N-[2-[2-(trifluorometilo)fenilo]fenilo]-1H-quinolina-3-carboxamida
12	N-[2-(4-dimetiloaminofenilo)fenilo]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
13	N-(3-ciano-4- <i>tert</i> -butil-fenilo)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
14	[5-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]-2- <i>tert</i> -butil-fenilo]acido aminoformico metilo ester
15	N-(2-metoxi-3-piridil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
16	4-oxo-N-(2-propilfenilo)-1H-quinolina-3-carboxamida
17	N-(5-amino-2-propoxi-fenilo)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
18	N-(9H-fluoren-1-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
19	4-oxo-N-(2-quinolil)-1H-quinolina-3-carboxamida
20	N-[2-(2-metilfenoxi)fenilo]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
21	4-oxo-N-[4-(2-piridilsulfamoil)fenilo]-quinolina-3-carboxamida
22	Acido 4-Oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico N-(1',2'-dihidrospiro[ciclopropano-1,3'-[3H]indol]-6'-yl)-amida
23	N-[2-(2-etoxifenilo)-5-hidroxi-4- <i>tert</i> -butil-fenilo]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
24	4-oxo-N-(3-pirrolidin-1-ilsulfonilfenilo)-1H-quinolina-3-carboxamida
25	N-[2-(3-acetilaminofenilo)fenilo]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
26	4-oxo-N-[2-(1-piperidil)fenilo]-1H-quinolina-3-carboxamida
27	N-[1-[2-[metil-(2-metilaminoacetil)-amino]acetil]-1H-indol-6-il]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
28	[2-metil-2-[4-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]fenil]-propil]acido aminoformico 2-metoxietil ester
29	1-isopropil-4-oxo-N-fenil-1H-quinolina-3-carboxamida
30	[2-isopropil-5-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]fenil]acido aminoformico metil ester
31	4-oxo-N-(<i>p</i> -tolil)-1H-quinolina-3-carboxamida
32	N-(5-cloro-1H-indol-6-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
33	N-(1H-indol-6-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
34	N-[4-(1,1-dietilpropil)-2-fluoro-5-hidroxi-fenil]-4-hidroxi-quinolina-3-carboxamida

ES 2 786 563 T3

Nº comp.	Nombre
35	1,4-dihidro-N-(2,3,4,5-tetrahidro-5,5-dimetil-1H-benzo[b]azepin-8-il)-4-oxoquinolina-3-carboxamida
36	N-(2-isopropilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
37	N-(1H-indol-7-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
38	N-[2-(1H-indol-2-il)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
39	[3-[(2,4-dimetoxi-3-quinolil)carbonilamino]-4- <i>tert</i> -butil-fenil]acido aminoformico <i>tert</i> -butil ester
40	N-[2-(2-hidroxietil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
41	N-(5-amino-2-propil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
42	N-[2-[[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridil]oxi]fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
43	N-[2-(3-etoxifenil)-5-hidroxi-4- <i>tert</i> -butil-fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
44	N-(2-metilbenzotiazol-5-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
45	N-(2-ciano-3-fluoro-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
46	N-[3-cloro-5-(2-morfolinoetilsulfonilamino)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
47	N-[4-isopropil-2-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
48	N-(6-cloro-2-fluoro-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
49	N-[2-(2,6-dimetoxifenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
50	4-oxo-N-(2,4,6-trimetilfenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
51	6-[(4-metil-1-piperidil)sulfonil]-4-oxo-N-(5- <i>tert</i> -butil-1H-indol-6-il)-1H-quinolina-3-carboxamida
52	N-[2-(<i>m</i> -tolil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
53	4-oxo-N-(4-piridil)-1H-quinolina-3-carboxamida
54	4-oxo-N-(8-thia-7,9-diazabicyclo[4.3.0]nona-2,4,6,9-tetraen-5-il)-1H-quinolina-3-carboxamida
55	N-(3-amino-2-metoxi-5- <i>tert</i> -butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
56	1,4-dihidro-N-(1,2,3,4-tetrahidro-6-hidroxi-naftalen-7-il)-4-oxoquinolina-3-carboxamida
57	N-[4-(3-etil-2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
58	N-[3-amino-4-(trifluorometoxi)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
59	N-[2-(5-isopropil-2-metoxi-fenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
60	[4-isopropil-3-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]fenil]acido aminoformico <i>tert</i> -butil ester
61	N-(2,3-dimetilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
62	4-oxo-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
63	N-[2-(2,4-difluorofenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
64	4-oxo-N-(2-oxo-1,3-dihidrobenzoimidazol-5-il)-1H-quinolina-3-carboxamida
65	4-oxo-N-[5-(3-piridil)-1H-indol-6-il]-1H-quinolina-3-carboxamida
66	N-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
67	6-etil-4-hidroxi-N-(1H-indol-6-il)quinolina-3-carboxamida
68	3-[2-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]fenil]acido benzoico metil ester
69	N-(3-amino-4-isopropil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
70	4-oxo-N-[2-(4-piridil)fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
71	3-[2-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]fenil]acido benzoico isopropil ester

ES 2 786 563 T3

Nº comp.	Nombre
72	N-(2-etilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
73	4-oxo-N-(2-fenil-3H-benzimidazol-5-il)-1H-quinolina-3-carboxamida
74	4-oxo-N-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-1H-quinolina-3-carboxamida
75	4-oxo-N-(3-quinoil)-1H-quinolina-3-carboxamida
76	N-[2-(3,4-difluorofenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
77	N-(5-fluoro-1H-indol-6-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
78	4-oxo-N-(2-sulfamoilfenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
79	N-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
80	N-(2-metoxifenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
81	4-oxo-N-(3-propionilaminofenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
82	N-(4-dietilamino-2-metil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
83	N-[2-(3-cianofenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
84	N-(4-metil-2-piridil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
85	N-[2-(3,4-diclorofenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
86	N-[4-[2-(aminometil)fenil]fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
87	4-oxo-N-(3-fenoxifenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
88	[2-metil-2-[4-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]fenil]-propil]ácido aminofornico tert-butil ester
89	N-(2-ciano-5-metil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
90	4-oxo-N-(2-tert-butilfenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
91	N-(3-cloro-2,6-dietil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
92	N-[2-fluoro-5-hidroxi-4-(1-metilciclohexil)-fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
93	N-[2-(5-ciano-2-tienilo)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
94	N-(5-amino-2-metil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
95	N-(2-cianofenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
96	N-[3-(cianometil)-1H-indol-6-il]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
97	N-[2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
98	N-(5-dimetilamino-2-propil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
99	4-oxo-N-(4-pentilfenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
100	N-(1H-indol-4-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
101	N-(5-amino-2-isopropil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
102	N-[2-[3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
103	5-fluoro-N-(5-hidroxi-2,4-ditert-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
104	N-(2-metil-1H-indol-6-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
105	1,4-dihidro-N-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-4-oxoquinolina-3-carboxamida
106	N-(2-ciano-4,5-dimetoxi-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
107	terc-butil ester de ácido 7-[(4-oxi-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxílico
108	terc-butil ester de ácido 4,4-dimetil-7-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-1-carboxílico

ES 2 786 563 T3

Nº comp.	Nombre
109	N-(1-acetil-2,3,4,5-tetrahidro-5,5-dimetil-1H-benzo[b]azepin-8-il)-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida
110	N-[4-(cianometil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
111	4-oxo-N-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
112	6-etoxi-4-hidroxi-N-(1H-indol-6-il)quinolina-3-carboxamida
113	N-(3-metil-1H-indol-6-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
114	[4-(2-etoxifenil)-3-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]fenil]ácido aminoformico tert-butil ester
115	N-[2-(2-furil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
116	5-hidroxi-N-(1H-indol-6-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
117	N-(3-dimetilamino-4-isopropil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
118	N-[2-(1H-indol-6-il)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
119	[2-metil-2-[4-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]fenil]-propil]ácido aminoformicoetil ester
120	N-(2-metoxi-5-metil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
121	N-(3,4-diclorofenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
122	N-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
123	N-[2-(3-furil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
124	6-fluoro-4-oxo-N-(5-terc-butil-1H-indol-6-il)-1 H-quinolina-3-carboxamida
125	N-(6-etil-2-piridil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
126	N-[3-hidroxi-4-[2-(2-metoxietoxi)-1,1-dimetil-etil]-fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
127	[5-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]-2-tert-butil-fenil]ácido aminoformico etil ester
128	1,6-dimetil-4-oxo-N-(2-fenilfenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
129	[2-etil-5-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]fenil]ácido aminoformico metil ester
130	4-hidroxi-N-(1H-indol-6-il)-5,7-bis(trifluorometil)quinolina-3-carboxamida
131	N-(3-amino-5-cloro-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
132	N-(5-acetilamino-2-etoxi-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
133	N-[3-cloro-5-[2-(1-piperidil)etilsulfonilamino]fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
134	N-[2-(4-metilsulfonilfenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
135	N-(2-benzo[1,3]dioxol-5-ilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
136	N-(2-hidroxi-3,5-ditert-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
137	6-[(4-fluorofenil)-metil-sulfamoil]-N-(5-hidroxi-2,4-ditert-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
138	N-[2-(3,5-difluorofenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
139	N-[2-(2,4-diclorofenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
140	N-(4-ciclohexilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
141	[2-metil-5-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]fenil]ácido aminoformico etil ester
142	4-oxo-N-(2-sec-butilfenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
143	N-(2-fluoro-5-hidroxi-4-tert-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
144	N-(3-hidroxifenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
145	éster etílico de ácido 6-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]-1H-indol-4-carboxílico

ES 2 786 563 T3

Nº comp.	Nombre
146	4-oxo-N-(1,7,9-triazabicyclo[4.3.0]nona-2,4,6,8-tetraen-5-il)-1H-quinolins-3-carboxamida
147	N-[2-(4-fluorofenoxi)-3-piridil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
148	4-oxo-N-[5-(1-piperidilcarbonil)-1H-indol-6-il]-1H-quinolina-3-carboxamida
149	N-(3-acetilamino-4-etil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
150	4-oxo-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
151	N-[2-(4-metil-2-tienilo)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
152	4-oxo-N-(2-oxo-3H-benzooxazol-6-il)-1H-quinolina-3-carboxamida
153	N-[4-(1,1-dietil-2,2-dimetil-propil)-2-fluoro-5-hidroxi-fenil]-4-hidroxi-quinolina-3-carboxamida
154	N-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
155	4-oxo-N-(2-piridil)-1H-quinolina-3-carboxamida
156	4-oxo-N-[2-[2-(trifluorometoxi)fenil]fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
157	N-(2-etil-5-metilamino-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
158	4-oxo-N-(5-fenil-1H-indol-6-il)-1H-quinolina-3-carboxamida
159	éster metílico de ácido [7-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]tetralin-1-il]aminoformico
160	N-(3-amino-4-propil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
161	N-[3-(2-etoxietoxi)-4-tert-butil-fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
162	N-(6-metoxi-3-piridil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
163	N-[5-(aminometil)-2-(2-etoxifenil)-fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
164	4-oxo-N-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
165	4-oxo-N-(4-sulfamoilfenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
166	4-[2-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]fenil]ácido benzoico metil éster
167	N-(3-amino-4-metil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
168	4-oxo-N-(3-piridil)-1H-quinolina-3-carboxamida
169	N-(1-metil-1H-indol-6-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
170	N-(5-cloro-2-piridil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
171	N-[2-(2,3-diclorofenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
172	N-(2-(benzo[b]tiofen-2-il)fenil)-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida
173	N-(6-metil-2-piridil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
174	N-[2-(5-acetil-2-tienilo)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
175	ácido 4-Oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico N-(1'-Acetil-1',2'-dihidrospiro[ciclopropano-1,3'-3Hindol]-6'-il)-amida
176	4-oxo-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
177	N-(2-butoxifenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
178	4-oxo-N-[2-(2-tert-butilfenoxi)fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
179	N-(3-carbamoilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
180	N-(2-etil-6-metil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

ES 2 786 563 T3

Nº comp.	Nombre
181	4-oxo-N-[2-(p-tolil)fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
182	N-[2-(4-fluorofenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
183	terc-butil éster de ácido 7-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-1-carboxílico
184	N-(1H-indol-6-il)-4-oxo-2-(trifluorometil)-1H-quinolina-3-carboxamida
185	N-(3-morfolinosulfonilfenil)-4-oxo-1H-quinolino-3-carboxamida
186	N-(3-ciclopentil-1H-indol-6-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
187	N-(1-acetil-1H-indol-6-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
188	éster etílico de ácido 6-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]-1H-indol-5-carboxílico
189	N-(4-benziloxifenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
190	N-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
191	4-oxo-N-(5-quinolil)-1H-quinolina-3-carboxamida
192	N-(3-metil-2-piridil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
193	N-(2,6-dimetoxi-3-piridil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
194	N-(4-cianofenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
195	N-(5-metil-2-piridil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
196	N-[5-(3,3-dimetilbutanoilamino)-2-terc-butil-fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
197	4-oxo-N-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-1H-quinolina-3-carboxamida
198	N-(4-fluorofenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
199	N-[2-(o-tolil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
200	1,4-dihidro-N-(1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxinaftalen-7-il)-4-oxoquinolina-3-carboxamida
201	N-(2-ciano-3-metil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
202	N-[2-(5-cloro-2-metoxi-fenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
203	N-(1-bencil-1H-indol-6-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
204	N-(4,4-dimetilcroman-7-yl)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
205	N-[2-(4-metoxifenoxi)-5-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1H-quinolne-3-carboxamida
206	N-[2-(2,3-dimetilfenoxi)-3-piridil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
207	éster etílico de ácido 2-[6-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]-1H-indol-3-il]acético
208	N-[4-(2-adamantil)-5-hidroxi-2-metil-fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
209	N-[4-(hidroximetil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
210	2,4-dimetoxi-N-(2-fenilfenil)-quinolina-3-carboxamida
211	N-(2-metoxi-5-terc-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
212	N-[3-(3-metil-5-oxo-1,4-dihidropirazol-1-il)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
213	N-[2-(2,5-diclorofenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
214	N-(3-meltisulfonilaminofenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
215	4-oxo-N-fenil-1H-quinolina-3-carboxamida
216	N-(3H-benzoimidazol-2-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
217	N-(1H-indazol-5-yl)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
218	6-fluoro-N-[2-fluoro-5-hidroxi-4-(1-metilciclohexil)-fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

ES 2 786 563 T3

219	4-oxo-N-pirazin-2-il-1H-quinolina-3-carboxamida
220	N-(2,3-dihidroxi-4,6-ditert-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
221	[5-[(4-oxi-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]-2-propil-fenil]acido aminofornico metil ester
222	N-(3-cloro-2-ciano-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
223	N-[2-(4-metilsulfanilfenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
224	4-oxo-N-[4-[2-[(2,2,2-trifluoroacetil)aminometil]fenil]fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
225	[2-isopropil-5-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]fenil]acido aminofornico etil ester
226	4-oxo-N-(4-propilfenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
227	N-[2-(3H-benzoimidazol-2-il)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
228	N-[2-(hidroxi-fenil-metil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
229	N-(2-metilsulfanilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
230	N-(2-metil-1H-indol-5-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
231	3-[4-hidroxi-2-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]-5-tert-butil-fenil]acido benzoico metil ester
232	N-(5-acetilamino-2-propil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
233	N-(1-acetilindolin-6-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
234	4-oxo-N-[5-(trifluorometil)-1 H-indol-6-il]-1 H-quinolina-3-carboxamida
235	N-(6-isopropil-3-piridil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
236	4-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
237	N-[5-(2-metoxifenil)-1H-indol-6-il]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
238	terc-butil éster de ácido 7'-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ylcarbonil)amino]-spiro[piperidina-4,4'(1'H)-quinolina], 2',3'-dihidrocarbónico
239	[4-isopropil-3-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]fenil]acido aminofornicometil ester
240	N-(2-benziloxifenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
241	4-oxo-N-(8-quinolil)-1H-quinolina-3-carboxamida
242	N-(5-amino-2,4-dicloro-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
243	N-(5-acetilamino-2-isopropil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
244	4-oxo-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-2-il)-1H-quinolina-3-carboxamida
245	N-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
246	N-(3,4-dimetilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
247	4-oxo-N-[2-(2-fenoxifenil)fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
248	N-(3-acetilamino-4-metil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
249	[4-etil-3-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]fenil]acido aminofornicometil ester
250	N-(5-acetilamino-2-metoxi-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
251	[2-metil-2-[4-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]fenil]-propil]acido aminofornicolisobutil ester
252	N-(2-benzoilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
253	4-oxo-N-[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
254	6-fluoro-N-(5-fluoro-1H-indol-6-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
255	N-(5-hidroxi-2,4-ditert-butil-fenil)-4-oxo-6-pirrolidin-1-ilsulfonil-1H-quinolina-3-carboxamida

ES 2 786 563 T3

256	N-(1H-benzotriazol-5-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
257	N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
258	N-indolin-6-il-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
259	4-oxo-N-(3-sec-butil-1H-indol-6-il)-1H-quinolina-3-carboxamida
260	N-(5-amino-2- <i>tert</i> -butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
261	N-[2-(3,4-dimetilfenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
262	1,4-dihidro-N-(3,4-dihidro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)-4-oxoquinolina-3-carboxamida
263	N-(4-bromo-2-etil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
264	N-(2,5-dietoxifenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
265	N-(2-benzilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
266	N-[5-hidroxi-4- <i>tert</i> -butil-2-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
267	4-oxo-N-(4-fenoxifanil)-1H-quinolina-3-carboxamida
268	4-oxo-N-(3-sulfamoil-4- <i>tert</i> -butil-fenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
269	[4-isopropil-3-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]fenil]acido aminoformicoetil ester
270	N-(2-ciano-1H-indol-6-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
271	N-(3-amino-4- <i>tert</i> -butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
272	N-[3-(2-morfolinoetilsulfonilamino)-5-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
273	terc-butil éster de ácido [7-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]tetralin-1-il]aminofórmico
274	4-oxo-6-pirrolidin-1-ilsulfonil-N-(5-terc-butil-1H-indol-6-il)-1H-quinolina-3-carboxamida
275	4-benziloxi-N-(3-hidroxi-4- <i>tert</i> -butil-fenil)-quinolina-3-carboxamida
276	N-(4-morfolinosulfonilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida.
277	N-[2-(3-fluorofenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
278	4-oxo-N-[2-[3-(trifluorometil)fenil]fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
279	N-[2-(2-metilsulfanilfenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
280	4-oxo-N-(6-quinolil)-1H-quinolina-3-carboxamida
281	N-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
282	N-(5-amino-2-etil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
283	N-[2-(3-metoxifenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
284	N-(1H-indazol-6-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
285	N-[2-(2,3-difluorofenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
286	1,4-dihidro-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-5-il)-4-oxoquinolina-3-carboxamida
287	N-[2-fluoro-5-hidroxi-4-(1-metilciclohexil)-fenil]-5-hidroxi-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
288	N-(5-fluoro-2-metoxicarboniloxi-3- <i>tert</i> -butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
289	N-(2-fluoro-4-metil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
290	N-[2-(3-isopropilfenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
291	N-(2-cloro-5-hidroxi-4- <i>tert</i> -butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
292	N-(5-cloro-2-fenoxi-plienil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

ES 2 786 563 T3

Nº comp.	Nombre
293	4-oxo-N-[2-(1H-pirrol-1-il)fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
294	N-(1H-indol-5-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
295	4-oxo-N-(2-pirrolidin-1-ilfenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
296	2,4-dimetoxi-N-(2- <i>tert</i> -butilfenil)-quinolina-3-carboxamida
297	N-[2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
298	[2-etil-5-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]fenil]acido aminofornico etil ester
299	4-oxo-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-1H-quinolina-3-carboxamida
300	N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
301	N-[4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
302	N-[2-[4-(hidroximetil)fenil]fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
303	N-(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
304	[4-(2-etoxifenil)-3-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]fenilmetil]acido aminofornico <i>tert</i> -butil ester
305	N-[2-(4-metoxifenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
306	N-[2-(3-etoxifenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
307	N-[2-(3-clorofenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
308	N-[2-(cianometil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
309	N-(3-isoquinolil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
310	4-oxo-N-(4-sec-butilfenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
311	N-[2-(6-metil-2-furil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
312	N-[2-(2,4-dimetoxifenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
313	N-[2-(2-fluorofenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
314	N-(2-etil-6-isopropil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
315	N-(2,6-dimetilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
316	N-(6-acetilamino-2- <i>tert</i> -butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
317	N-(2,6-diclorofenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
318	4-oxo-N-[3-[2-(1-piperidil)etilsulfonilamino]-5-(trifluorometil)fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
319	6-fluoro-N-(2-fluoro-5-hidroxi-4- <i>tert</i> -butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
320	4-oxo-N-(2-terc-butil-1H-indol-6-il)-1H-quinolina-3-carboxamida
321	N-[2-(4-benzoilpiperazin-1-il)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
322	N-(2-etil-6-sec-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
323	[2-metil-2-[4-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]fenil]-propil]acido aminofornico metil ester
324	N-(4-butilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
325	N-(2,6-dietilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
326	N-[2-(4-metilsulfonilfenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
327	N-[5-(2-etoxifenil)-1H-indol-6-il]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
328	N-(3-acetilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
329	N-[2-(o-tolyl)benzooxazol-5-il]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

ES 2 786 563 T3

Nº comp.	Nombre
330	N-(2-clorofenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
331	N-(2-carbamoilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
332	N-(4-etinilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
333	N-[2-[4-(cianometil)fenil]fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
334	terc-butil éster de ácido 7'-[(4-oxo-1H-quinolin-3-ilcarbonil)amino]-spiro[piperidina-4,4'(1'H)-1-acetil-quinolina], 2',3'-dihidrocarboxílico
335	N-(2-carbamoil-5-metil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
336	N-(2-butilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
337	N-(5-hidroxi-2,4-ditert-butil-fenil)-N-metil-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida.
338	N-(3-metil-1H-indol-4-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
339	N-(3-ciano-1H-indol-6-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
340	N-(3-metilsulfonilamino-4-propil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
341	[2-metil-2-[4-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]fenil]-propil]ácido aminoformico neopentil ester
342	N-[5-(4-isopropilfenil)-1H-indol-6-il]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
343	N-[5-(isobutilcarbamoil)-1H-indol-6-il]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
344	N-[2-(2-etoxifenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
345	6-fluoro-4-hidroxi-N-(1H-indol-6-il)quinolina-3-carboxamida
346	4-oxo-N-fenil-7-(trifluorometil)-1H-quinolina-3-carboxamida
347	N-[5-[4-(2-dimetilaminoetilcarbamoil)fenil]-1H-indol-6-il]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
348	N-[2-(4-etoxifenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
349	4-oxo-N-(2-fenilsulfonilfenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
350	N-(1-naftil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
351	N-(5-etil-1H-indol-6-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
352	2-[6-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]-1H-indol-3-il]ácido etilaminoformico terc-butil ester
353	[3-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]-4- <i>tert</i> -butil-fenil]ácido aminoformico tert-butil ester
354	N-[2-[(ciclohexil-metil-amino)metil]fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
355	N-[2-(2-metoxifenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
356	N-(5-metilamino-2-propil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
357	N-(3-isopropil-1H-indol-6-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
358	6-cloro-4-hidroxi-N-(1H-indol-6-il)quinolina-3-carboxamida
359	N-[3-(2-dimetilaminoetilsulfonilamino)-5-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
360	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
361	N-[2-(2,5-dimetoxifenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
362	N-(2-cloro-4- <i>tert</i> -butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
363	N-[2-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
364	N-(2-metil-8-quinolil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
365	N-(2-acetilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
366	4-oxo-N-[2-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida

ES 2 786 563 T3

Nº comp.	Nombre
367	N-[2-(3,5-diclorofenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
368	N-(3-amino-4-propoxi-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
369	N-(2,4-dicloro-6-ciano-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
370	N-(3-clorofenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
371	4-oxo-N-[2-(trifluorometilsulfanil)fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
372	N-[2-(4-metil-1-piperidil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
373	N-indan-4-il-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
374	4-hidroxi-N-(1H-indol-6-il)-2-metilsulfanil-quinolina-3-carboxamida
375	1,4-dihidro-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-6-il)-4-oxoquinolina-3-carboxamida
376	4-oxo-N-(2-fenilbenzooxazol-5-il)-1H-quinolina-3-carboxamida
377	6,8-difluoro-4-hidroxi-N-(1H-indol-6-il)quinolina-3-carboxamida
378	N-(3-amino-4-metoxi-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
379	N-[3-acetilamino-5-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
380	N-(2-etoxifonil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
381	4-oxo-N-(5-terc-butil-1H-indol-6-il)-1H-quinolina-3-carboxamida
382	[5-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]-2-propil-fenil]acido aminofornicoetil ester
383	N-(3-etil-1H-indol-6-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
384	N-[2-(2,5-difluorofenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
385	N-[2-(2,4-difluorofenoxi)-3-piridil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
386	N-(3,3-dimetilindolin-6-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
387	N-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
388	4-oxo-N-[2-[4-(trifluorometoxi)fenil]fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
389	N-(3-benzilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
390	N-[3-(aminometil)-4-tert-butil-fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
391	N-[2-(4-isobutilfenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
392	N-(6-cloro-3-piridil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
393	N-[5-amino-2-(2-etoxifenil)-fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
394	1,6-dimetil-4-oxo-N-fenil-1H-quinolina-3-carboxamida
395	N-[4-(1-adamantil)-2-fluoro-5-hidroxi-fenil]-4-hidroxi-quinolina-3-carboxamida
396	[2-metil-2-[4-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]fenil]-propil]acido aminofornicotetrahidrofuran-3-ilmetil ester
397	4-oxo-N-(4-fenilfenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
398	4-oxo-N-[2-(p-tolisulfonilamino)fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
399	N-(2-isopropil-5-metilamino-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
400	N-(6-morfolino-3-piridil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
401	N-[2-(2,3-dimetilfenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
402	4-oxo-N-(5-fenil-2-piridil)-1H-quinolina-3-carboxamida

ES 2 786 563 T3

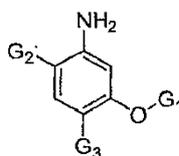
Nº comp.	Nombre
403	N-[2-fluoro-5-hidroxi-4-(1-metilciclooctil)-fenil]-4-hidroxi-quinolina-3-carboxamida
404	N-[5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-indol-6-il]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
405	N-(4-clorofenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
406	6-[(4-fluorofenil)-metil-sulfamoil]-4-oxo-N-(5-terc-butil-1H-indol-6-il)-1H-quinolina-3-carboxamida
407	N-(2-fluoro-5-hidroxi-4- <i>tert</i> -butil-fenil)-5-hidroxi-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
408	N-(3-metoxifenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
409	N-(5-dimetilamino-2-etil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
410	4-oxo-N-[2-(4-fenoxifenil)fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
411	7-cloro-4-oxo-N-fenil-1H-quinolina-3-carboxamida
412	éster etílico de ácido 6-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]-1H-indol-7-carboxílico
413	4-oxo-N-(2-fenoxifenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
414	N-(3H-benzoimidazol-5-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
415	N-(3-hidroxi-4- <i>tert</i> -butil-fenil)-4-metoxi-quinolina-3-carboxamida
416	[2-metil-2-[4-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]fenil]-propil]ácido aminofornico propil éster
417	N-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)fenil)-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida
418	N-(3-dimetilaminofenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
419	N-(3-acetilaminofenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
420	2-metil-2-[4-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]fenil]-ácido propanoico etil éster
421	N-[5-metoxi-4- <i>tert</i> -butil-2-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
422	N-(5,6-dimetil-3H-benzoimidazol-2-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
423	N-[3-(2-etoxietil)-1H-indol-6-il]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
424	N-[2-(4-clorofenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
425	N-(4-isopropilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
426	N-(4-cloro-5-hidroxi-2- <i>tert</i> -butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
427	terc-butil éster de ácido 5-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxílico
428	N-(3-hidroxi- <i>tert</i> -butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
429	N-[3-amino-5-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
430	N-(2-isopropil-6-metil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
431	N-(3-aminofenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
432	N-[2-(4-isopropilfenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
433	N-(5-hidroxi-2,4-ditert-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
434	N-(2,5-dimetilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
435	N-[2-(2-fluorofenoxi)-3-piridil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
436	N-[2-(3,4-dimetoxifenil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
437	N-benzo[1,3]dioxol-5-il-4-oxo-1 H-quinolina-3-carboxamida
438	N-[5-(difluorometil)-2,4-ditert-butil-fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

ES 2 786 563 T3

Nº comp.	Nombre
439	N-(4-metoxifenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
440	N-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida
441	N-[3-metilsulfonilamino-5-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
442	4-oxo-N-[3-(1-piperidilsulfonil)fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
443	4-oxo-N-quinoxalin-6-il-1H-quinolina-3-carboxamida
444	5-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]-2- <i>tert</i> -butil-acido benzoico metil ester
445	N-(2-isopropenilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
446	N-(1,1-dioxobenzotiofen-6-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
447	N-(3-cianofenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
448	4-oxo-N-(4- <i>tert</i> -butilfenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
449	N-(<i>m</i> -tolil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
450	N-[4-(1-hidroxietil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
451	N-(4-ciano-2-etil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
452	4-oxo-N-(4-vinilfenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
453	N-(3-amino-4-cloro-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
454	N-(2-metil-5-fenil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
455	N-[4-(1-adamantil)fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
456	4-oxo-N-[3-(trifluorometilsulfanil)fenil]-1H-quinolina-3-carboxamida
457	N-(4-morfolinofenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
458	N-[3-(2-hidroxietoxi)-4- <i>tert</i> -butil-fenil]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
459	N-(<i>o</i> -tolil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
460	[2-metil-2-[4-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]fenil]-propil]acido aminoformico butil ester
461	4-oxo-N-(2-fenilfenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
462	N-(3-dimetilamino-4-propil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
463	N-(4-etilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
464	5-hidroxi-N-(5-hidroxi-2,4-ditert-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
465	[5-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]-2- <i>tert</i> -butil-fenilmetil]acido aminoformico <i>tert</i> -butil ester
466	N-(2,6-diisopropilfenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
467	N-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
468	1-metil-4-oxo-N-fenil-1H-quinolina-3-carboxamida
469	4-oxo-N-(2-fenilfenil)-7-(trifluorometil)-1H-quinolina-3-carboxamida
470	4-oxo-N-(4-fenilsulfanilfenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
471	[3-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]-4-propil-fenil]acido aminoformico metil ester
472	[4-etil-3-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]fenil]acido aminoformico etil ester
473	1-isopropil-4-oxo-N-(2- <i>tert</i> -butilfenil)-1H-quinolina-3-carboxamida
474	N-(3-metil-2-oxo-3H-benzooxazol-5-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
475	N-(2,5-dicloro-3-piridil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

Nº comp.	Nombre
476	N-(2-ciano-5-hidroxi-4- <i>tert</i> -butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
477	N-(5-fluoro-2-piridil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
478	4-oxo-N-(3- <i>terc</i> -butil-1H-indol-6-il)-1H-quinolina-3-carboxamida
479	N-(1H-indol-6-il)-5-metoxi-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
480	1-etil-6-metoxi-4-oxo-N-fenil-1H-quinolina-3-carboxamida
481	N-(2-naftil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
482	éster etílico de ácido[7-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]tetralin-1-il]aminofórmico
483	N-[2-fluoro-5-hidroxi-4-(1-metilcicloheptil)-fenil]-4-hidroxi-quinolina-3-carboxamida
484	N-(3-metilamino-4- <i>tert</i> -butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida
485	N-(3-dimetilamino-4- <i>tert</i> -butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

La presente invención proporciona compuestos útiles como productos intermedios en la síntesis de los compuestos de fórmula I. En una realización, tales compuestos tiene la fórmula **A-I**:



A-I;

o una sal de los mismos; en la que:

G_1 es hidrógeno, R' , $C(O)R'$, $C(S)R'$, $S(O)R'$, $S(O)_2R'$, $Si(CH_3)_2R'$, $P(O)(OR')_3$, $P(S)(OR')_3$ o $B(OR')_2$;

G_2 es halógeno, CN, CF_3 , isopropilo o fenilo, en el que dicho isopropilo o fenilo está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados de WR^W , en el que W y R^W are como se han definido anteriormente para la fórmula I y ejemplos de los mismos;

G_3 es un isopropilo o un anillo cicloalifático C_3-C_{10} , en el que dicho G_3 está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados de WR^W , en el que W y R^W son como se han definido anteriormente para la fórmula I y ejemplos de los mismos; a condición de que si G_1 es metoxi, G_3 es *terc*-butilo, entonces G_2 no es 2-amino-4-metoxi-5-*terc*-butil-fenilo.

En el presente documento se describen compuestos de fórmula A-I, a condición de que si G_2 y G_3 son cada uno *t*-butilo, entonces G_1 no es hidrógeno.

En otra realización:

G_1 es hidrógeno;

G_2 es halógeno o isopropilo, en el que dicho isopropilo está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R' ; y

G_3 es un isopropilo o un anillo cicloalifático C_3-C_{10} , en el que dicho G_3 está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R' .

En otra realización:

G_1 es hidrógeno;

G_2 es halógeno, preferentemente flúor; y

G_3 es un anillo cicloalifático C_3-C_{10} , en el que dicho G_3 está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados de metilo, etilo, propilo o butilo.

En otra realización:

G_1 es hidrógeno;

G_2 es CN, halógeno o CF_3 ; y

G₃ es un isopropilo o un anillo cicloalifático C₃-C₁₀, en el que dicho G₃ está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R'.

En otra realización:

- 5 G₁ es hidrógeno;
 G₂ es fenilo que está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados de -O-alquilo C₁-C₄, CF₃, halógeno o CN; y
 10 G₃ es un isopropilo o un anillo cicloalifático C₃-C₁₀, en el que dicho G₃ está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R'.

G₃ a modo de ejemplo incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o adamantilo opcionalmente sustituido. O, G₃ es cadena alifática C₃-C₈ ramificada. G₃ a modo de ejemplo incluyen isopropilo, t-butilo, 3,3-dietil-prop-3-ilo o 3,3-dietil-2,2-dimetil-prop-3-ilo.

En otra realización

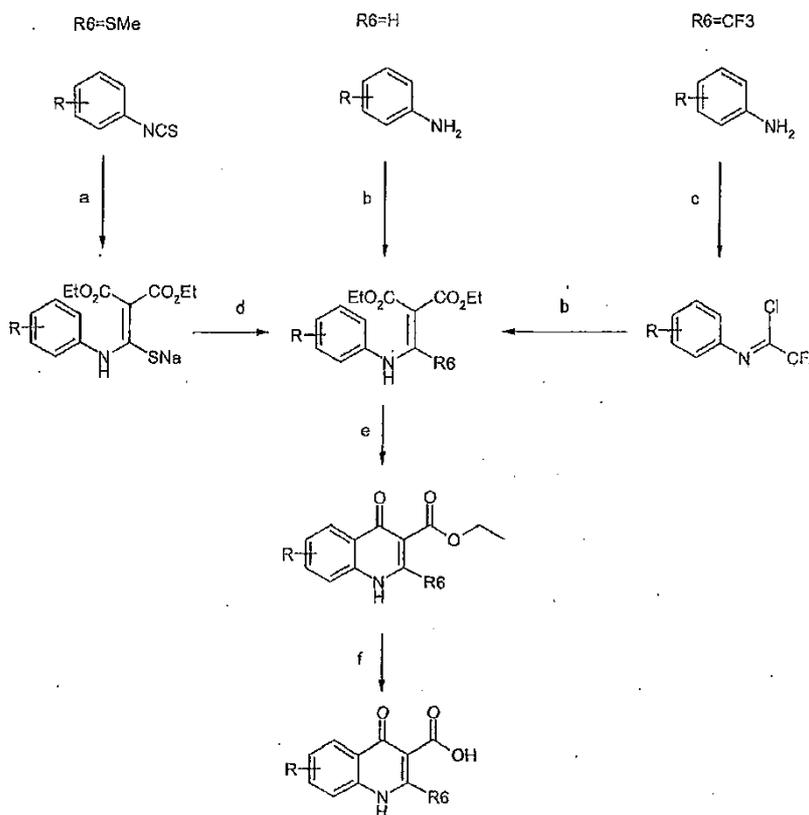
- 15 G₁ es hidrógeno;
 G₂ es t-butilo; y
 20 G₃ es un t-butilo.

4. Esquemas sintéticos generales

25 Los compuestos de la presente invención se preparan fácilmente por métodos conocidos en la técnica. A continuación se ilustran a modo de ejemplo métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención.

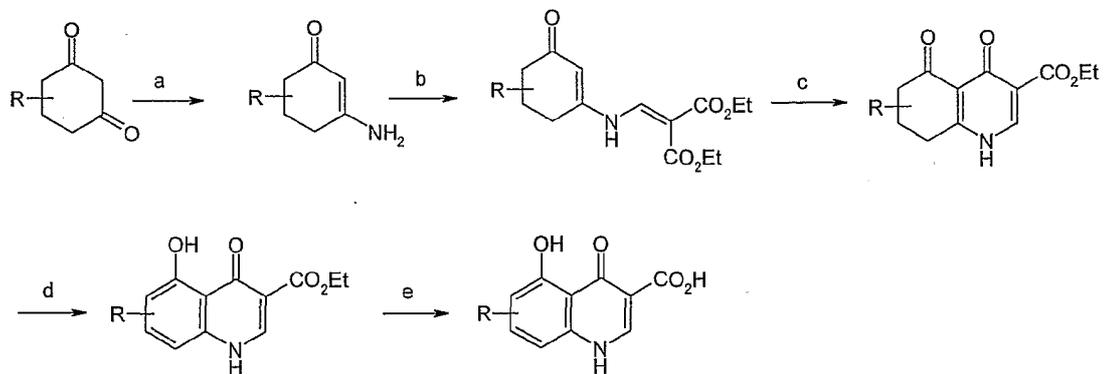
El siguiente esquema ilustra la síntesis de precursores de ácido de los compuestos de la presente invención.

30 Síntesis de precursores de ácido **P-IV-A**, **P-IV-B** o **P-IV-C**:



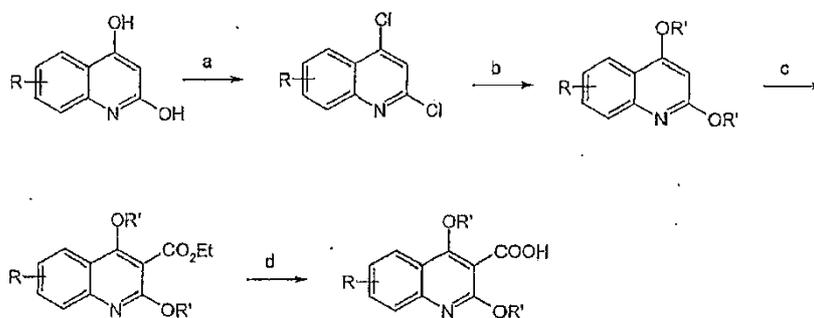
a) $(\text{CO}_2\text{Et})_2\text{CH}_2$; b) $(\text{CO}_2\text{Et})_2\text{CH}=\text{CH}(\text{OEt})$; c) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, PPh_3 , CCl_4 , Et_3N ; d) MeI ; e) PPA o difenil éter; f) NaOH .

Síntesis de precursores de ácido **P-IV-A**, **P-IV-B** o **P-IV-C**:



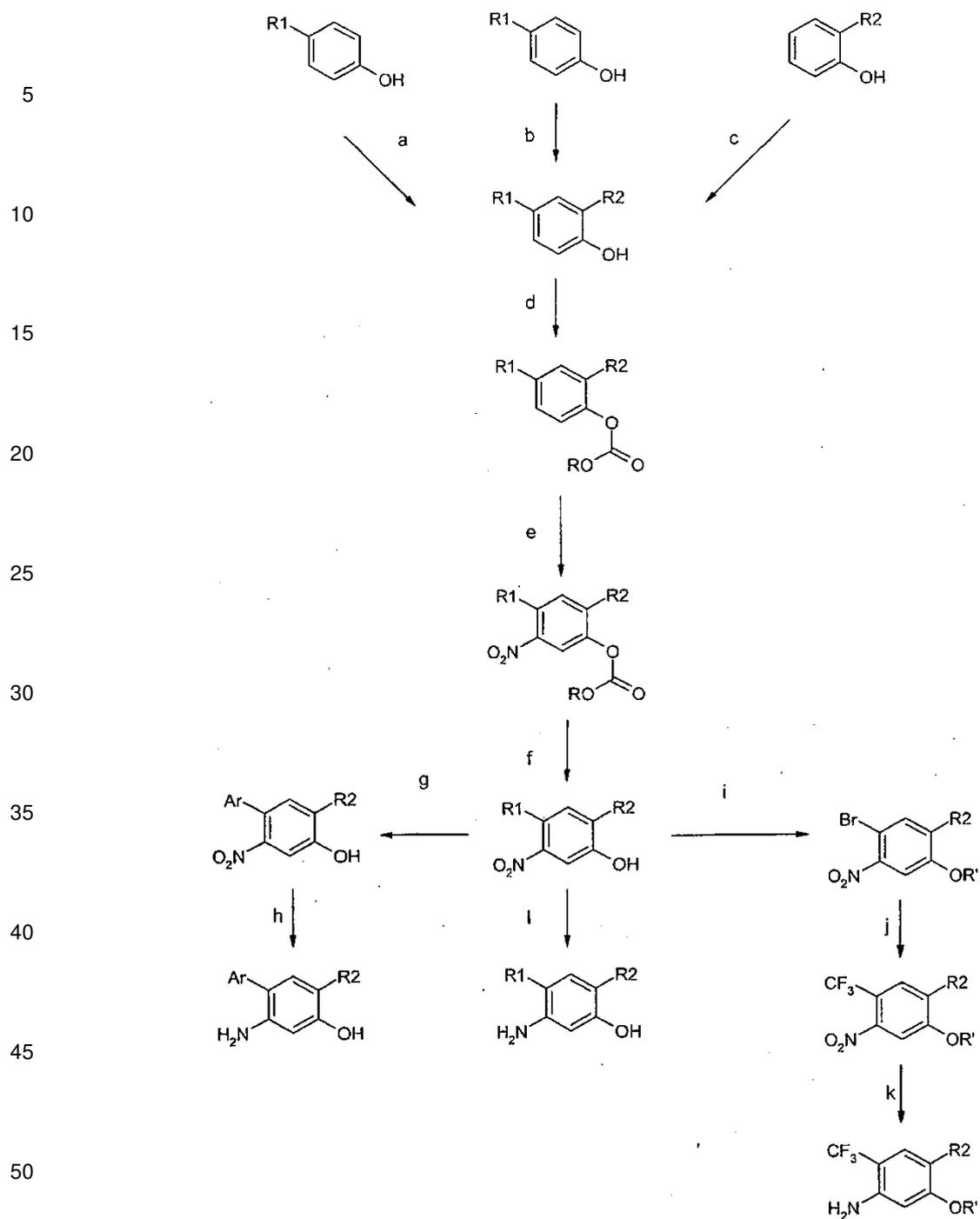
a) AcONH_4 ; b) $\text{EtOCHC}(\text{CO}_2\text{Et})_2$, $130\text{ }^\circ\text{C}$; c) Ph_2O , ΔT ; d) I_2 EtOH; e) NaOH.

Síntesis de precursores de ácido **P-IV-A** **P-IV-B** o **P-IV-C**



POCl_3 ; b) $\text{R}'\text{ONa}$; c) $n\text{-BuLi}$, ClCO_2Et ; d) NaOH

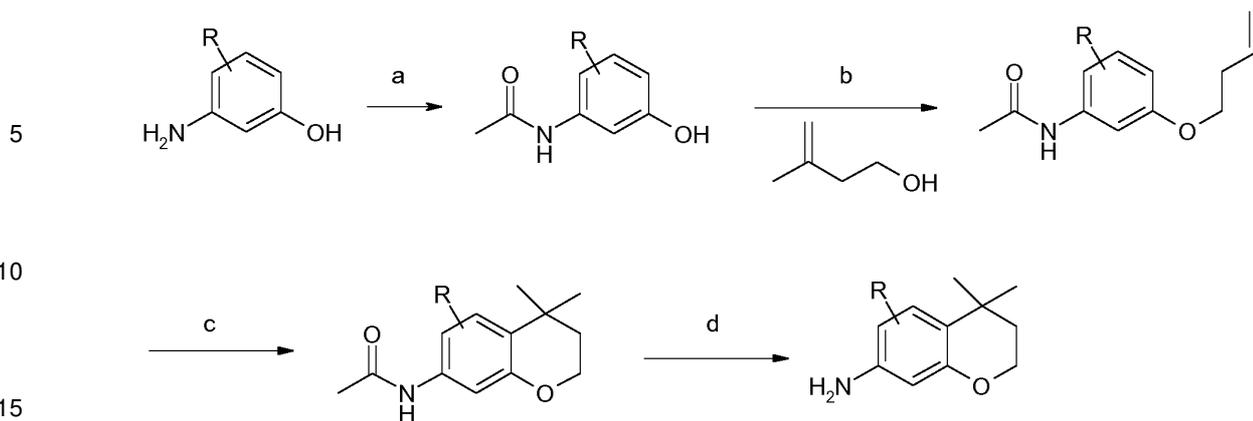
Síntesis de precursor de amina **P-V-A-1**:



55 a) SO_2Cl_2 , $\text{R}_2 = \text{Cl}$; b) R_2OH , $\text{R}_2 = \text{alquilo}$; c) NBS , $\text{R}_1 = \text{Br}$; d) ClCO_2R , TEA ; e) HNO_3 , H_2SO_4 ; f) base; g) ArB(OH)_2 , $\text{R}_1 = \text{Br}$; h) $[\text{H}]$; i) $\text{R}'\text{X}$, $\text{R}_1 = \text{Br}$; j) $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$; k) $[\text{H}]$; 1) $[\text{H}]$.

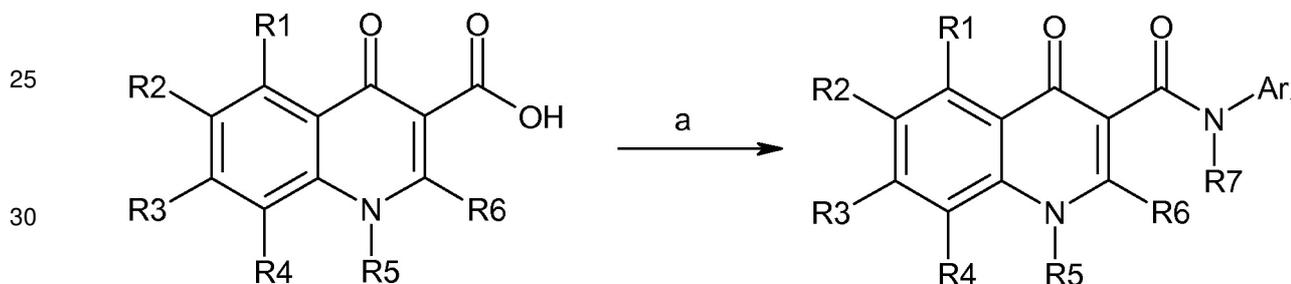
60 Síntesis de precursores de amina **P-V-B-1**:

65



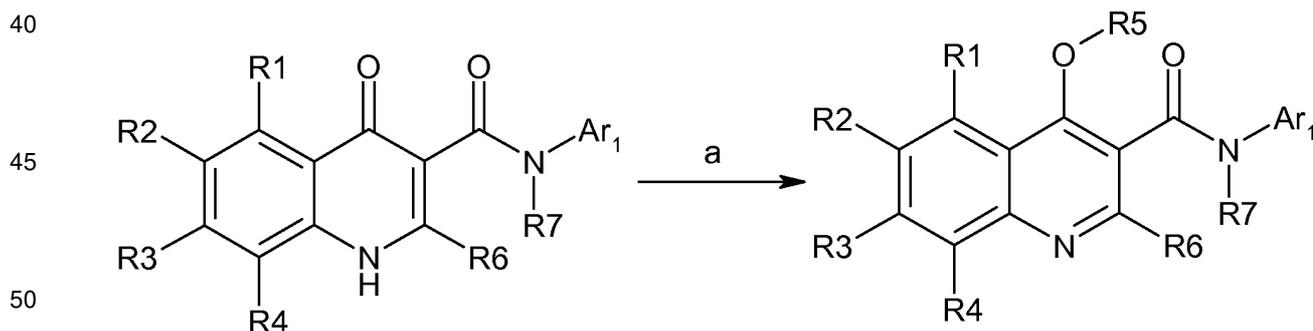
a) AcCl; b) DEAD; c) AlCl₃; d) NaOH

Síntesis de Compuestos de Fórmula I:



a) Ar₁R₇NH, reactivo de acoplamiento, base, solvente. Ejemplos de condiciones usadas HATU, DIEA; BOP, DIEA, DMF; HBTU, Et₃N, CH₂Cl₂; PFPTFA, piridina.

Síntesis de Compuestos de Fórmula I':



R⁵ = alifático: a) R⁵X (X= Br, I), Cs₂CO₃, DMF

55 En los esquemas anteriores, el radical R empleado en el presente documento es un sustituyente, por ejemplo, R^W como se define anteriormente en este documento. Un experto en la materia apreciará fácilmente que las rutas de síntesis adecuadas para diversos sustituyentes son de forma que las condiciones de reacción y etapas empleadas no modifiquen los sustituyentes previstos.

60 5. Usos, formulación y administración

Composiciones farmacéuticamente aceptables

65 Como se trata anteriormente, la presente invención proporciona compuestos que son útiles como moduladores de transportadores de ABC y así son útiles en el tratamiento de enfermedad, trastornos o afecciones tales como fibrosis

quística, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias en la coagulación-fibrinólisis, tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario tipo 1, deficiencias del procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, quilomiconemia tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento de lisosomas, tales como enfermedad de las células I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glicanosis CDG tipo 1, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), DI neurohipofisaria, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina, tales como Huntington, ataxia espinocerebelosa tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana y distrofia miotónica, además de encefalopatías espongiiformes, tales como enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob (debida a un defecto en el procesamiento de las proteínas priónicas), enfermedad de Fabry, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco o enfermedad de Sjögren.

En la presente se divulgan composiciones farmacéuticamente aceptables, en la que estas composiciones comprenden cualquiera de los compuestos que se describen en el presente documento, y opcionalmente comprenden un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, estas composiciones comprenden opcionalmente además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

También se apreciará que ciertos de los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para el tratamiento, o si es apropiado, como derivado farmacéuticamente aceptable o un profármaco del mismo. Según la presente invención, un derivado farmacéuticamente aceptable o un profármaco incluye, pero no se limita a, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, sales de tales ésteres, o cualquier otro aducto o derivado que tras la administración a un paciente en necesidad del mismo pueda proporcionar, directamente o indirectamente, un compuesto como se ha descrito de otra manera en el presente documento, o un metabolito o residuo del mismo.

Como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del criterio médico sensato, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica o sal de un éster de un compuesto de la presente invención que, tras la administración a un receptor, puede proporcionar, tanto directamente como indirectamente, un compuesto de la presente invención o un metabolito inhibitoriamente activo o residuo del mismo.

Las sales farmacéuticamente aceptables son muy conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge y col. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, incorporado en el presente documento por referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la materia tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$. La presente invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contenga nitrógeno básico que contiene de los compuestos reivindicados en el presente documento. Pueden obtenerse productos solubles o dispersables en agua o aceite por tal cuaternización. Sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando convenga, cationes amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquil inferior-sulfonato y arilsulfonato.

Como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención comprenden adicionalmente un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, que, como se usa en el presente documento, incluye todos y cada uno de disolventes, diluyentes, u otro vehículo líquido, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, como es apropiado para la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, decimosexta edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) desvela diversos vehículos usados en la formulación de las composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas

conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida de que cualquier medio de vehículo convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tal como produciendo cualquier efecto biológico no deseable o interaccionando de otro modo de un modo perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéuticamente aceptable, se contempla que su uso está dentro del alcance de la presente invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliácridatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxiopropileno, lanolina, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de alazor; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponamiento tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón de fosfato, además de otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, además de agentes colorantes, agentes de desmoldeo, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, también puede estar presentes conservantes y antioxidantes en la composición, según el criterio del formulador.

Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

En la presente se divulga un método para tratar una afección, enfermedad o trastorno en la que está implicada la actividad de transportadores de ABC, por ejemplo, CFTR. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula VA-1 para su uso en un método para tratar una afección, enfermedad o trastorno en la que está implicada una deficiencia de actividad de transportadores de ABC, comprendiendo el método administrar una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) a un sujeto, preferentemente un mamífero, en necesidad del mismo.

En la presente se divulga un método para tratar fibrosis quística, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias en la coagulación-fibrinólisis, tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario tipo 1, deficiencias del procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, quilomiconemia tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento de lisosomas, tales como enfermedad de las células l/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glicanosis CDG tipo I, enfisema hereditario, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), DI neurohipofisaria, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina, tales como Huntington, ataxia espinocerebelosa tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana y distrofia miotónica, además de encefalopatías espongiiformes, tales como enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob (debida a un defecto en el procesamiento de las proteínas priónicas), enfermedad de Fabry, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco o síndrome de Sjögren, que comprende la etapa de administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto divulgado en la presente.

En la presente se divulga un método para tratar fibrosis quística que comprende la etapa de administrar a dicho mamífero una composición que comprende la etapa de administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de la presente invención.

Una "cantidad eficaz" del compuesto o composición farmacéuticamente aceptable es aquella cantidad eficaz para tratar o reducir la gravedad de uno o más de fibrosis quística, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias en la coagulación-fibrinólisis, tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario tipo 1, deficiencias del procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, quilomiconemia tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento de lisosomas, tales como enfermedad de las células l/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glicanosis CDG tipo 1, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), DI neurohipofisaria, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina, tales como Huntington, ataxia espinocerebelosa tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana y distrofia miotónica, además de encefalopatías espongiiformes, tales

como enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob (debida a un defecto en el procesamiento de las proteínas priónicas), enfermedad de Fabry, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco o enfermedad de Sjögren.

5 Los compuestos y composiciones, según el método descrito en el presente documento, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o reducir la gravedad de uno o más de fibrosis quística, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias en la coagulación-fibrinólisis, tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario tipo 1, deficiencias del procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento de
10 lisosomas, tales como enfermedad de las células I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glicanosis CDG tipo 1, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), DI neurohipofisaria, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher,
15 enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina, tales como Huntington, ataxia espinocerebelosa tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana y distrofia miotónica, además de encefalopatías espongiiformes, tales como enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob (debida a un defecto en el procesamiento de las proteínas priónicas), enfermedad
20 de Fabry, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco o enfermedad de Sjögren.

En una realización, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para tratar o reducir la gravedad de fibrosis quística en un paciente.

25 En ciertas realizaciones, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para tratar o reducir la gravedad de la fibrosis quística en pacientes que presentan actividad de CFTR residual en la membrana apical de epitelios respiratorios y no respiratorios. La presencia de actividad de CFTR residual en la superficie epitelial puede detectarse fácilmente usando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, técnicas electrofisiológicas, bioquímicas o histoquímicas estándar. Tales métodos identifican actividad de CFTR usando técnicas electrofisiológicas *in vivo* o
30 *ex vivo*, medición de sudor o concentraciones de Cl⁻ salivares, o técnicas bioquímicas o histoquímicas *ex vivo* para monitorizar la densidad de la superficie celular. Usando tales métodos, la actividad de CFTR residual puede detectarse fácilmente en pacientes heterocigóticos u homocigóticos para una variedad de mutaciones diferentes, que incluyen pacientes homocigóticos o heterocigóticos para la mutación más común, $\Delta F508$.

35 En otra realización, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para tratar o reducir la gravedad de fibrosis quística en pacientes que tienen actividad de CFTR residual inducida o aumentada usando métodos farmacológicos o terapia génica. Tales métodos aumentan la cantidad de CFTR presente en la superficie celular, induciendo así una actividad de CFTR hasta ahora ausente en un paciente o aumentando el nivel existente de actividad de CFTR residual en un paciente.

40 En una realización, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para tratar o reducir la gravedad de fibrosis quística en pacientes dentro de ciertos genotipos que presentan actividad de CFTR residual, por ejemplo, mutaciones de clase III (regulación o apertura alterada), mutaciones de clase IV (conductancia alterada), o mutaciones de clase V (síntesis reducida) (Lee R. Choo-Kang, Pamela L., Zeitlin, Type I, II, III, IV, and V cystic fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Defects and Opportunities of Therapy; Current Opinion in
45 Pulmonary Medicine 6:521 - 529, 2000). Otros genotipos de pacientes que presentan actividad de CFTR residual incluyen pacientes homocigóticos para una de estas clases o heterocigóticos con cualquier otra clase de mutaciones, que incluyen mutaciones de clase I, mutaciones de clase II, o una mutación que carece de clasificación.

50 En una realización, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para tratar o reducir la gravedad de fibrosis quística en pacientes dentro de ciertos fenotipos clínicos, por ejemplo, un fenotipo clínico de moderado a leve que normalmente se correlaciona con la cantidad de actividad de CFTR residual en la membrana apical de epitelios. Tales fenotipos incluyen pacientes que presentan suficiencia pancreática o pacientes diagnosticados con pancreatitis idiopática y ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes, o enfermedad
55 pulmonar leve.

La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad y condición general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración, y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferentemente en forma unitaria de dosificación para facilitar la administración y
60 uniformidad de la dosificación. La expresión "forma unitaria de dosificación", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiada para el paciente que va a tratarse. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención se decidirá por el médico adjunto dentro del alcance del criterio médico sensato. El nivel de dosis eficaz específica para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que está tratándose y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la
65

edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el momento de administración, vía de administración y la tasa de eliminación del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado, y factores similares muy conocidos en las ciencias médicas. El término "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, preferentemente un mamífero, y lo más preferentemente un ser humano.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, rectalmente, parenteralmente, intracisternalmente, intravaginalmente, intraperitonealmente, tópicamente (como por polvos, pomadas o gotas), bucalmente, como un espray oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que está tratándose. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral o parenteralmente a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferentemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Las formas de dosificación líquidas para administración por vía oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la materia tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas del mismo. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Pueden formularse preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles según la técnica conocida usando dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer, solución de cloruro sódico U.S.P. e isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite no volátil suave que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de uso.

Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, es frecuentemente deseable ralentizar la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede llevarse a cabo por el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La tasa de absorción del compuesto depende entonces de su tasa de solución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto parenteralmente administrada se lleva a cabo disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo de aceite. Se preparan formas de liberación prolongada inyectables formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la relación de compuesto con respecto a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la tasa de compuesto liberada. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También se preparan formulaciones inyectables de liberación prolongada atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos del cuerpo.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por tanto, se funden en el recto o cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosificación sólidas para administración por vía oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable inerte tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o sustancias de relleno tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato sódico, e) agentes retardantes de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín

y arcilla de bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes de tamponamiento.

5 También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, además de polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y vainas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos muy conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente opacificantes y también pueden ser de una composición que libera el (los) principio(s) activo(s) solo(s), o preferencialmente, en una cierta parte del tubo intestinal, opcionalmente de una manera retardada. Ejemplos de composiciones de incorporación que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, además de polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se observa anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y vainas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de la liberación y otros recubrimientos muy conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para la formación de comprimidos y otros adyuvantes tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes de tamponamiento. Pueden contener opcionalmente opacificantes y también pueden ser de una composición que libera el (los) principio(s) activo(s) solo, o preferencialmente, en una cierta parte del tubo intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Ejemplos de composiciones de incorporación que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, esprays, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario que pueda requerirse. También se contempla que formulación oftálmica, gotas para los oídos y colirios están dentro del alcance de la presente invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar la liberación controlada de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación se preparan disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La tasa puede controlarse tanto proporcionando una membrana de control de la tasa como dispersando el compuesto en una matriz de polímero o gel.

Como se ha descrito generalmente anteriormente, los compuestos de la invención son útiles como moduladores de los transportadores de ABC. Así, sin desear ceñirse a teoría particular alguna, los compuestos y composiciones son particularmente útiles para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en la que la hiperactividad o inactividad de transportadores de ABC participa en la enfermedad, afección o trastorno. Cuando la hiperactividad o inactividad de un transportador de ABC participa en una enfermedad, afección o trastorno particular, la enfermedad, afección o trastorno también puede denominarse una "enfermedad, afección o trastorno mediada por transportadores de ABC". Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en la que la hiperactividad o inactividad de un transportador de ABC participa en el estado de enfermedad.

La actividad de un compuesto utilizado en la presente invención como modulador de un transportador de ABC puede ensayarse según métodos descritos generalmente en la materia y en los ejemplos en el presente documento.

55 También se apreciará que los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden emplearse en terapias de combinación, es decir, los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables pueden administrarse simultáneamente con, antes de, o posterior a, uno o varios de otros procedimientos terapéuticos o médicos deseados. La combinación particular de terapias (terapéuticos o procedimientos) para emplear en una pauta de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los terapéuticos y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico que se desea lograr. También se apreciará que las terapias empleadas pueden alcanzar un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto inventivo puede administrarse simultáneamente con otro agente usado para tratar el mismo trastorno), o pueden alcanzar efectos diferentes (por ejemplo, control de cualquier efecto adverso). Como se usa en el presente documento, agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar o prevenir una enfermedad, o afección, particular se conocen como "apropiados para la enfermedad, o afección, que está tratándose".

En una realización, el agente adicional está seleccionado de un agente mucolítico, broncodilatador, un antibiótico, un agente antiinfeccioso, un agente antiinflamatorio, un modulador de CFTR distinto de un compuesto de la presente invención, o un agente nutritivo.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de la presente invención no será superior a la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones presentemente desveladas oscilará de aproximadamente el 50 % al 100 % de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

Los compuestos de la presente invención o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden incorporarse en composiciones para el recubrimiento de un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, prótesis endovasculares y catéteres. Por consiguiente, la presente invención, en otro aspecto, incluye una composición para el recubrimiento de un dispositivo implantable que comprende un compuesto de la presente invención como se describe generalmente anteriormente, y en clases y subclases en el presente documento, y un vehículo adecuado para el recubrimiento de dicho dispositivo implantable. En otro aspecto adicional, la presente invención incluye un dispositivo implantable recubierto con una composición que comprende un compuesto de la presente invención como se describe generalmente anteriormente, y en clases y subclases en el presente documento, y un vehículo adecuado para el recubrimiento de dicho dispositivo implantable. Recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos se describen en las patentes de EE.UU. 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los recubrimientos normalmente son materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, etileno-acetato de vinilo, y mezclas de los mismos. Los recubrimientos pueden cubrirse opcionalmente adicionalmente por un recubrimiento superior adecuado de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para conferir características de liberación controlada a la composición.

En la presente se divulga un método para modular la actividad de transportadores de ABC en una muestra biológica o un paciente (por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*), método que comprende administrar al paciente, o poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto. El término "muestra biológica", como se usa en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros líquidos corporales o extractos de los mismos.

La modulación de la actividad de transportadores de ABC, por ejemplo, CFTR, en una muestra biológica es útil para una variedad de fines que son conocidos para un experto en la materia. Ejemplos de tales fines incluyen, pero no se limitan a, el estudio de transportadores de ABC en fenómenos biológicos y patológicos; y la evaluación comparativa de nuevos moduladores de transportadores de ABC.

En una realización más se proporciona un método de modular la actividad de un canal de aniones *in vitro* o *in vivo* que comprende la etapa de poner en contacto dicho canal con un compuesto de fórmula (I). En casos preferidos, el canal de aniones es un canal de cloruro o un canal de bicarbonato. En otros casos preferidos, el canal de aniones es un canal de cloruro.

En la presente se divulga un método de aumentar el número de transportadores de ABC funcionales en una membrana de una célula comprende la etapa de poner en contacto dicha célula con un compuesto de fórmula (I). El término "transportador de ABC funcional", como se usa en el presente documento, significa un transportador de ABC que puede transportar actividad. Dicho transportador de ABC funcional es CFTR.

Según otra realización preferida, la actividad del transportador de ABC se mide midiendo el potencial del voltaje transmembrana. Medios para medir el potencial del voltaje a través de una membrana en la muestra biológica pueden emplear cualquiera de los métodos conocidos en la materia, tales como ensayo óptico del potencial de membrana u otros métodos electrofisiológicos.

El ensayo óptico del potencial de membrana utiliza sensores de FRET sensibles al voltaje descritos por Gonzalez y Tsien (véase, Gonzalez, J. E. y R. Y. Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells" *Biophys J* 69(4): 1272-80, y Gonzalez, J. E. y R. Y. Tsien (1997) "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" *Chem Biol* 4(4): 269-77) en combinación con instrumentación para medir los cambios de fluorescencia tales como el lector de sonda de tensión/ionización (VIPR) (véase, Gonzalez, J. E., K. Oades, y col. (1999) "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets" *Drug Discov Today* 4(9): 431-439).

Estos ensayos sensibles al voltaje se basan en el cambio en la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) entre el colorante sensible al voltaje soluble en la membrana DiSBAC₂(3) y un fosfolípido fluorescente, CC2-DMPE, que está unido a la capa externa de la membrana plasmática y actúa de donante de

FRET. Los cambios en el potencial de membrana (V_m) hacen que DiSBAC₂(3) negativamente cargado se redistribuya a través de la membrana plasmática y, por consiguiente, cambie la cantidad de transferencia de energía de CC2-DMPE. Los cambios en la emisión de fluorescencia pueden monitorizarse usando VIPR™ II, que es un sistema de manipulación de líquidos integrado y detector fluorescente diseñado para realizar los cribados basados en células en placas de microtitulación de 96 ó 384 pocillos.

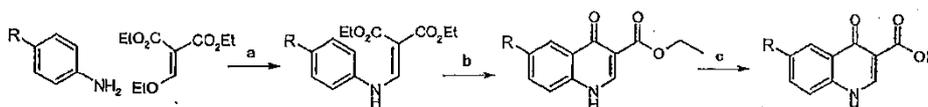
En el presente documento se describe un kit para su uso en medir la actividad de un transportador de ABC o un fragmento del mismo en una muestra biológica *in vitro* o *in vivo* que comprende (i) una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) o cualquiera de las realizaciones anteriores; y (ii) instrucciones para a) poner en contacto la composición con la muestra biológica y b) medir la actividad de dicho transportador de ABC o un fragmento del mismo. En un caso, el kit comprende además instrucciones para a) poner en contacto una composición adicional con la muestra biológica; b) medir la actividad de dicho transportador de ABC o un fragmento del mismo en presencia de dicho compuesto adicional, y c) comparar la actividad del transportador de ABC en presencia del compuesto adicional con la densidad del transportador de ABC en presencia de un compuesto de fórmula (I). En casos preferidos, el kit se usa para medir la densidad de CFTR.

Para que la invención descrita en el presente documento pueda entenderse más completamente, se exponen los siguientes ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos son con propósitos ilustrativos solamente y no debe interpretarse que limitan la invención de ninguna manera. La invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

EJEMPLOS

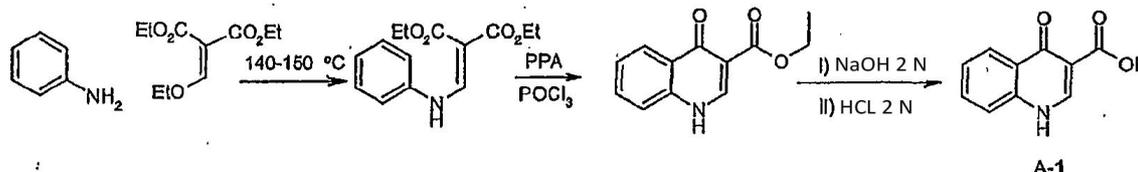
Ejemplo 1:

General esquema para preparar restos de ácido:



a) 140-150 °C; b) PPA, POCl₃, 70 °C o difenil éter, 220 °C; c) i) NaOH 2 N ii) HCl 2 N

Ejemplo específico: **Éster dietílico del ácido 2-fenilaminometilen-malónico**



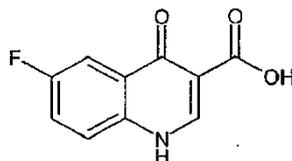
Se calentó una mezcla de anilina (25,6 g, 0,28 moles) y 2-(etoximetil)malonato de dietilo (62,4 g, 0,29 moles) a 140-150 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se secó a presión reducida proporcionando éster dietílico del ácido 2-fenilaminometilen-malónico como un sólido, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. RMN ¹H (*d*-DMSO) δ 11,00 (d, 1H), 8,54 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 7,36-7,39 (m, 2H), 7,13-7,17 (m, 3H), 4,17-4,33 (m, 4H), 1,18-1,40 (m, 6H).

Éster etílico del ácido 4-hidroxiquinolin-3-carboxílico

Se cargó un matraz de tres bocas de 1 l equipado con un agitador mecánico con éster dietílico del ácido 2-fenilaminometilen-malónico (26,3 g, 0,1 moles), ácido polifosfórico (270 g) y cloruro de fosforilo (750 g). La mezcla se calentó a aproximadamente 70 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El residuo se trató con solución acuosa de Na₂CO₃, se filtró, se lavó con agua y se secó. Se obtuvo éster etílico del ácido 4-hidroxiquinolin-3-carboxílico como un sólido marrón pálido (15,2 g, 70 %). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

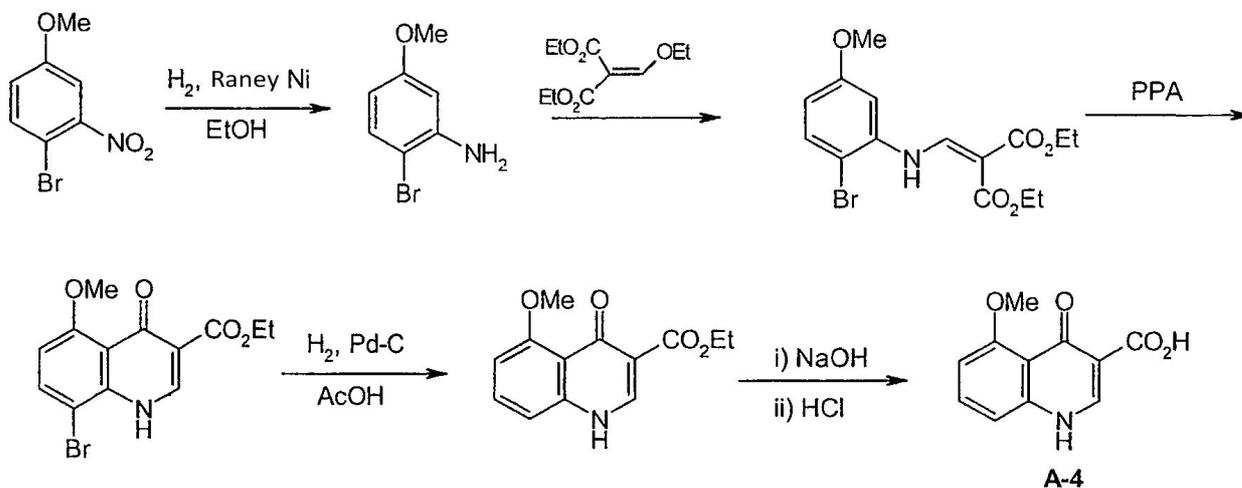
A-1; Ácido 4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico Se suspendió éster etílico del ácido 4-hidroxiquinolin-3-carboxílico (15 g, 69 mmoles) en solución de hidróxido sódico (2 N, 150 ml) y se agitó durante 2 h a reflujo. Después de enfriarse, la mezcla se filtró, y el filtrado se acidificó hasta pH 4 con HCl 2 N. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a vacío dando ácido 4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (**A-1**) como un sólido blanco pálido (10,5 g, 92 %). RMN ¹H (*d*-DMSO) δ 15,34 (s, 1H), 13,42 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H).

Ejemplo específico: **A-2; Ácido 6-fluoro-4-hidroxi-quinolin-3-carboxílico**



Se sintetizó ácido 6-fluoro-4-hidroxi-quinolin-3-carboxílico (**A-2**) siguiendo el esquema general anterior a partir de 4-fluoro-fenilamina. Rendimiento global (53 %). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 15,2 (s a, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,93-7,85 (m, 2H), 7,80-7,74 (m, 1H); EM-ESI 207,9 m/z (MH^+).

Ejemplo 2:



2-Bromo-5-metoxi-fenilamina

Se agitó una mezcla de 1-bromo-4-metoxi-2-nitro-benceno (10 g, 43 mmoles) y Ni Raney (5 g) en etanol (100 ml) bajo H_2 (1 atm) durante 4 h a temperatura ambiente. Se separó el Ni Raney por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna dando 2-bromo-5-metoxi-fenilamina (7,5 g, 86 %).

Éster dietílico del ácido 2-[(2-bromo-5-metoxi-fenilamino)-metilen]-malónico

Se agitó una mezcla de 2-bromo-5-metoxi-fenilamina (540 mg, 2,64 mmoles) y 2-(etoximetil)malonato de dietilo (600 mg, 2,7 mmoles) a 100 °C durante 2 h. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se recrystalizó en metanol (10 ml) dando 2 éster dietílico del ácido -[(2-bromo-5-metoxi-fenilamino)-metilen]-malónico como un sólido amarillo (0,8 g, 81 %).

Éster etílico del ácido 8-bromo-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico

Se añadió éster dietílico del ácido 2-[(2-bromo-5-metoxi-fenilamino)-metilen]-malónico (9 g, 24,2 mmoles) lentamente a ácido polifosfórico (30 g) a 120 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min adicionales y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió etanol absoluto (30 ml) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 30 min. La mezcla se basificó con bicarbonato sódico acuoso a 25 °C y se extrajo con EtOAc (4 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y el disolvente se evaporó dando éster etílico del ácido 8-bromo-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico (2,3 g, 30 %).

Éster etílico del ácido 5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico

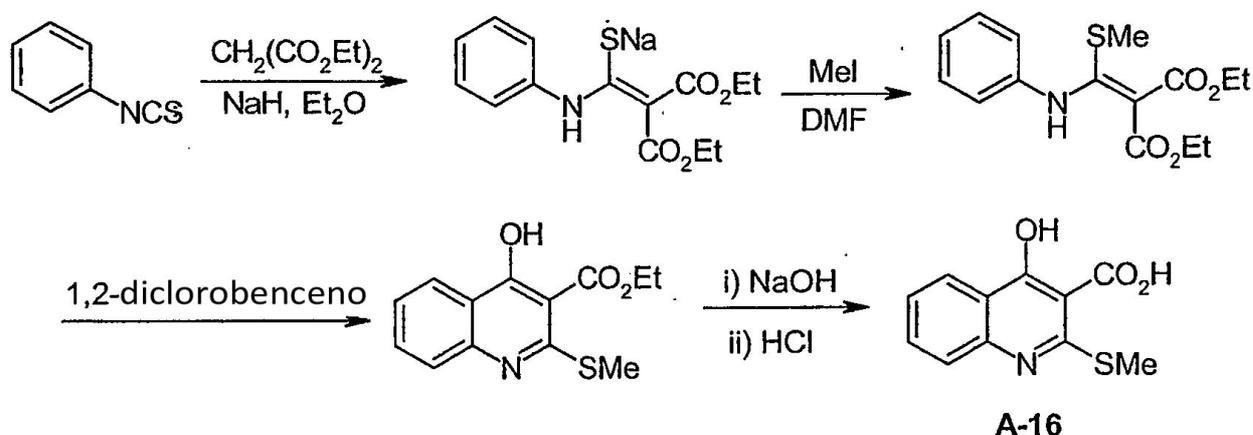
Se agitó una mezcla de éster etílico del ácido 8-bromo-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico (2,3 g, 7,1 mmoles), acetato sódico (580 mg, 7,1 mmoles) y 10 % de Pd/C (100 mg) en ácido acético glacial (50 ml) bajo H_2 (2,5 atm) durante la noche. El catalizador se eliminó mediante filtración, y la mezcla de reacción se concentró a presión

reducida. El aceite resultante se disolvió en CH_2Cl_2 (100 ml) y se lavó con solución acuosa de bicarbonato sódico y agua. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna proporcionando éster etílico del ácido 5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico como un sólido amarillo (1 g, 57 %).

A-4; Ácido 5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico

Se calentó una mezcla de éster etílico del ácido 5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico (1 g, 7,1 mmoles) en solución al 10 % de NaOH (50 ml) a reflujo durante la noche y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con éter. La fase acuosa se separó y se acidificó con solución conc. de HCl a pH 1-2. El precipitado resultante se recogió por filtración dando ácido 5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico (**A-4**) (530 mg, 52 %). RMN ^1H (DMSO) δ : 15,9 (s, 1H), 13,2 (a, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,71 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H); EM-ESI 219,9 m/z (MH^+).

Ejemplo 3:



Éster dietílico del ácido 2-(mercapto-fenilamino-metilen)-malónico de sodio

A una suspensión de NaH (60 % en aceite mineral, 6 g, 0,15 moles) en Et_2O a temperatura ambiente se añadió gota a gota, durante un periodo de 30 minutos, malonato de etilo (24 g, 0,15 moles). A continuación se añadió isotiocianato de fenilo (20,3 g, 0,15 moles) gota a gota con agitación durante 30 min. La mezcla se sometió a reflujo durante 1 h y a continuación se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sólido se separó, se lavó con éter anhidro (200 ml) y se secó a vacío dando éster dietílico del ácido 2-(mercapto-fenilamino-metilen)-malónico de sodio como un polvo amarillo pálido (46 g, 97 %).

Éster dietílico del ácido 2-(metilsulfanil-fenilamino-metilen)-malónico

Durante un periodo de 30 min, se añadió gota a gota yoduro de metilo (17,7 g, 125 mmoles) a una solución de éster dietílico del ácido 2-(mercapto-fenilamino-metilen)-malónico de sodio (33 g, 104 mmoles) en DMF (100 ml) y se enfrió en un baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y a continuación se vertió en agua con hielo (300 ml). El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó dando éster dietílico del ácido 2-(metilsulfanil-fenilamino-metilen)-malónico como un sólido amarillo pálido (27 g, 84 %).

Éster etílico del ácido 4-hidroxi-2-metilsulfanil-quinolin-3-carboxílico

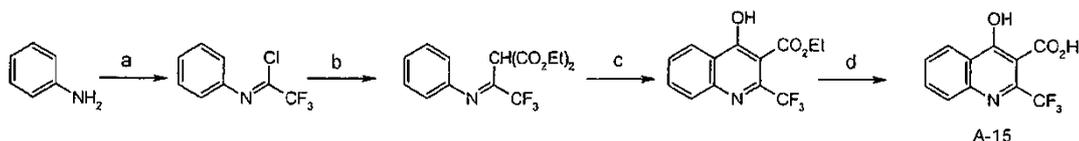
Se calentó una mezcla de éster dietílico del ácido 2-(metilsulfanil-fenilamino-metilen)-malónico (27 g, 87 mmoles) en 1,2-diclorobenceno (100 ml) a reflujo durante 1,5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo aceitoso se trituró con hexano proporcionando un sólido amarillo pálido que se purificó por HPLC preparativa dando éster etílico del ácido 4-hidroxi-2-metilsulfanil-quinolin-3-carboxílico (8 g, 35 %).

A-16; Ácido 2-metilsulfanil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico

Se calentó éster etílico del ácido 4-hidroxi-2-metilsulfanil-quinolin-3-carboxílico (8 g, 30 mmoles) a reflujo en solución de NaOH (10 %, 100 ml) durante 1,5 h. Después de enfriarse, la mezcla se acidificó con HCl concentrado a pH 4. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua (100 ml) y MeOH (100 ml) dando ácido 2-metilsulfanil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (**A-16**) como un sólido blanco (6 g, 85 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 16,4 (s a, 1H), 11,1 (s a, 1H), 8,19 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,84 (t, $J = 8, 8$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 8$ Hz, 1H),

2,74 (s, 3H); EM-ESI 235,9 m/z (MH⁺).

Ejemplo 4:



a) PPh₃, Et₃N, CCl₄, CF₃CO₂H; b) malonato de dietilo; c) T~ 200 °C; d) 10 % de NaOH

15 Cloruro de 2,2,2-trifluoro-N-fenil-acetimidoilo

Se agitó una mezcla de Ph₃P (138,0 g, 526 mmoles), Et₃N (21,3 g, 211 mmoles), CCl₄ (170 ml) y TFA (20 g, 175 mmoles) durante 10 min en un baño de hielo. Se añadió anilina (19,6 g, 211 mmoles) disuelta en CCl₄ (20 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 3 h. El disolvente se eliminó a vacío y se añadió hexano. Los precipitados (Ph₃PO y Ph₃P) se separaron por filtración y se lavaron con hexano. El filtrado se destiló a presión reducida dando cloruro de 2,2,2-trifluoro-N-fenil-acetimidoilo (19 g), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Éster dietílico del ácido 2-(2,2,2-trifluoro-1-fenilimino-etil)-malónico

A una suspensión de NaH (3,47 g, 145 mmoles, 60 % en aceite mineral) en THF (200 ml) se añadió malonato de dietilo (18,5 g, 116 mmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min a esta temperatura y se añadió cloruro de 2,2,2-trifluoro-N-fenil-acetimidoilo (19 g, 92 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron proporcionando éster dietílico del ácido 2-(2,2,2-trifluoro-1-fenilimino-etil)-malónico, que se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

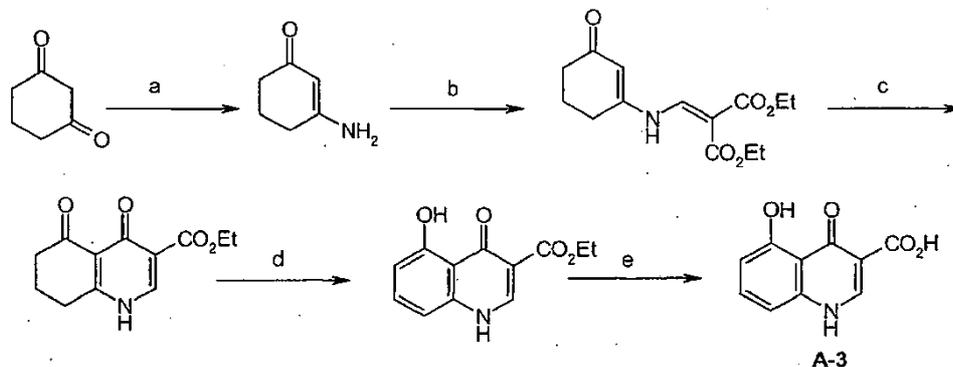
Éster etílico del ácido 4-Hidroxi-2-trifluorometil-quinolin-3-carboxílico

Se calentó éster dietílico del ácido 2-(2,2,2-trifluoro-1-fenilimino-etil)-malónico a 210 °C durante 1 h con agitación continua. La mezcla se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo) dando éster etílico del ácido 4-hidroxi-2-trifluorometil-quinolin-3-carboxílico (12 g, 24 % durante 3 etapas).

40 A-15; Ácido 4-hidroxi-2-trifluorometil-quinolin-3-carboxílico

Se calentó una suspensión de éster etílico del ácido 4-hidroxi-2-trifluorometil-quinolin-3-carboxílico (5 g, 17,5 mmoles) en solución acuosa al 10 % de NaOH a reflujo durante 2 h. Después de enfriarse, se añadió diclorometano y la fase acuosa se separó y se acidificó con HCl concentrado a pH 4. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y Et₂O proporcionando ácido 4-hidroxi-2-trifluorometil-quinolin-3-carboxílico (A-15) (3,6 g, 80 %). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,18-8,21 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,92-7,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,79-7,83 (t, *J* = 14,4 Hz, 1H), 7,50-7,53 (t, *J* = 15 Hz, 1H); EM-ESI 257,0 m/z (MH⁺).

Ejemplo 5:



a) CH₃C(O)ONH₄, tolueno; b) EtOCHC(CO₂Et)₂, 130 °C; c) Ph₂O; d) I₂, EtOH; e) NaOH

3-Amino-ciclohex-2-enona

Se calentó una mezcla de ciclohexano-1,3-diona (56,1 g, 0,5 moles) y AcONH_4 (38,5 g, 0,5 moles) en tolueno a reflujo durante 5 h con un aparato de Dean-stark. Se separó la fase aceitosa resultante y se concentró a presión reducida dando 3-amino-ciclohex-2-enona (49,9 g, 90 %), que se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

Éster dietílico del ácido 2-[(3-oxo-ciclohex-1-enilamino)-metileno]-malónico

Se agitó una mezcla de 3-amino-ciclohex-2-enona (3,3 g, 29,7 mmoles) y 2-(etoximetileno)malonato de dietilo (6,7 g, 31,2 mmoles) a 130 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo) dando éster dietílico del ácido 2-[(3-oxo-ciclohex-1-enilamino)-metileno]-malónico (7,5 g, 90 %).

Éster etílico del ácido 4,5-dioxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-3-carboxílico

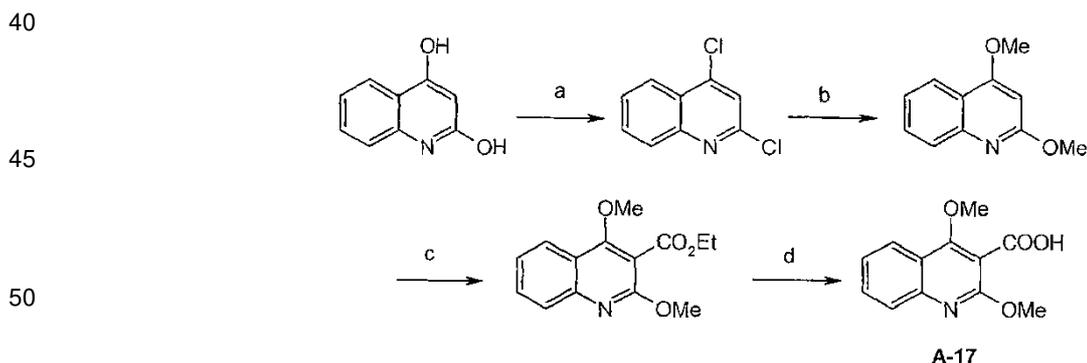
Se sometió una mezcla de éster dietílico del ácido 2-[(3-oxo-ciclohex-1-enilamino)-metileno]-malónico (2,8 g, 1 mmol) y difenil éter (20 ml) a reflujo durante 15 min. Después de enfriarse, se añadió *n*-hexano (80 ml). El sólido resultante se aisló mediante filtración y se recristalizó en metanol dando éster etílico del ácido 4,5-dioxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-3-carboxílico (1,7 g 72 %).

Éster etílico del ácido 5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico

A una solución de éster etílico del ácido 4,5-dioxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-quinolin-3-carboxílico (1,6 g, 6,8 mmoles) en etanol (100 ml) se añadió yodo (4,8 g, 19 mmoles). La mezcla se sometió a reflujo durante 19 h y a continuación se concentró a presión reducida. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo, agua y acetona, y a continuación se recristalizó en DMF dando éster etílico del ácido 5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico (700 mg, 43 %).

A-3; Ácido 5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico

Se calentó una mezcla de éster etílico del ácido 5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico (700 mg, 3 mmoles) en 10 % de NaOH (20 ml) a reflujo durante la noche. Después de enfriarse, la mezcla se extrajo con éter. La fase acuosa se separó y se acidificó con HCl conc. a pH 1-2. El precipitado resultante se recogió mediante filtración dando ácido 5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico (**A-3**) (540 mg, 87 %). RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,7 (a, 1H), 13,5 (a, 1H), 12,6 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,68 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); EM-ESI 205,9 m/z (MH^+).

Ejemplo 6:

a) POCl_3 ; b) MeONa ; c) *n*-BuLi, ClCO_2Et ; d) NaOH

2,4-Dicloroquinolina

Se calentó una suspensión de quinolin-2,4-diol (15 g, 92,6 mmoles) en POCl_3 a reflujo durante 2 h. Después de enfriarse, el disolvente se eliminó a presión reducida dando 2,4-dicloroquinolina, que se usó sin más purificación.

2,4-Dimetoxiquinolina

A una suspensión de 2,4-dicloroquinolina en MeOH (100 ml) se añadió metóxido de sodio (50 g). La mezcla se

calentó a reflujo durante 2 días. Después de enfriarse, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida dando un residuo que se disolvió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron dando 2,4-dimetoxiquinolína como un sólido blanco (13 g, 74 % durante 2 etapas).

5 2,4-Dimetoxiquinolín-3-carboxilato de etilo

A una solución de 2,4-dimetoxiquinolína (11,5 g, 60,8 mmoles) en THF anhidro se añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 48,6 ml, 122 mmoles) a 0 °C. Después de agitar durante 1,5 h a 0 °C, la mezcla se añadió a una solución de cloroformiato de etilo en THF anhidro y se agitó a 0 °C durante 30 min adicionales y a continuación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo / EtOAc = 50/1) dando 2,4-dimetoxiquinolín-3-carboxilato de etilo (9,6 g, 60 %).

15 A-17; Ácido 2,4-dimetoxiquinolín-3-carboxílico

Se calentó 2,4-dimetoxiquinolín-3-carboxilato de etilo (1,5 g, 5,7 mmoles) a reflujo en solución de NaOH (10 %, 100 ml) durante 1 h. Después de enfriarse, la mezcla se acidificó con HCl concentrado a pH 4. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua y éter dando ácido 2,4-dimetoxiquinolín-3-carboxílico (**A-17**) como un sólido blanco (670 mg, 50 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,01-8,04 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 7,66-7,76 (m, 2H), 7,42-7,47 (t, *J* = 22 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H). 3,97 (s, 3H); EM-ESI 234,1 m/z (MH⁺).

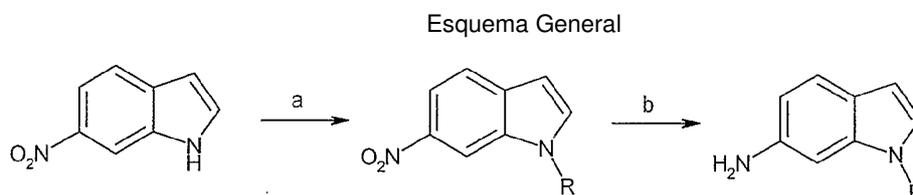
Ácidos comercialmente disponibles

Acido	Nombre
A-5	6,8-Difluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolína-3-acido carboxílico
A-6	6-[(4-Fluoro-fenil)-metil-sulfamoi]l-4-oxo-1,4-dihidro-quinolína-3-acido carboxílico
A-7	6-(4-Metil-piperidine-1-sulfonil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolína-3-acido carboxílico
A-8	4-Oxo-6-(pirrolidina-1-sulfonil)-1,4-dihidro-quinolína-3-acido carboxílico
A-10	6-Etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolína-3-acido carboxílico
A-11	6-Etoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolína-3-acido carboxílico
A-12	4-Oxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-quinolína-3-acido carboxílico
A-13	7-Cloro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolína-3-acido carboxílico
A-14	4-Oxo-5,7-bis-trifluorometil-1,4-dihidro-quinolína-3-acido carboxílico
A-20	1-Metil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolína-3-acido carboxílico
A-21	1-Isopropil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolína-3-acido carboxílico
A-22	1,6-Dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolína-3-acido carboxílico
A-23	1-Etil-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolína-3-acido carboxílico
A-24	6-Cloro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolína-3-acido carboxílico

Restos de Amina

55 6-aminoindoles N-1 Sustituidos

Ejemplo 1:

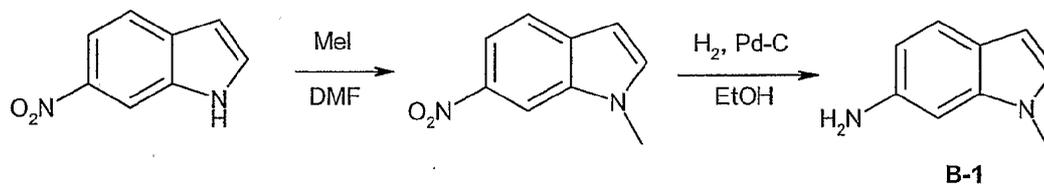


a) RX (X = Cl, Br, I), K₂CO₃, DMF or CH₃CN; b) H₂, Pd-C, EtOH o SnCl₂·2H₂O, EtOH.

5

10

15



1-Metil-6-nitro-1H-indol

20

A una solución de 6-nitroindol (4,05 g 25 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió K₂CO₃ (8,63 g, 62,5 mmol) y MeI (5,33 g, 37,5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar el producto 1-metil-6-nitro-1H-indol (4,3 g, 98%).

25

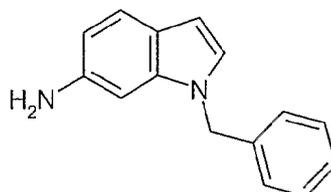
B-1; 1-Metil-1H-indol-6-ilamina

30

Una suspensión de 1-metil-6-nitro-1H-indol (4,3 g, 24,4 mmol) y 10% de Pd-C (0,43 g) en EtOH (50 ml) se agitó bajo H₂ (1 atm) a temperatura ambiente durante la noche. Después de la filtración, el filtrado se concentró y se acidificó con HCl-MeOH (4 mol/L) para dar sal de clorhidrato de 1-metil-1H-indol-6-ilamina **B-1** (1,74 g, 49 %) como un polvo gris. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.10 (s, 2 H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.28 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.15(s, 1 H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.38 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3 H); ESI-MS 146.08 m/z (MH⁺).

Otros ejemplos:

35



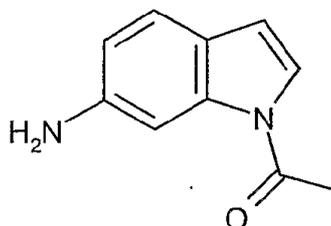
40

B-2; 1-Bencil-1H-indol-6-ilamina

45

Se sintetizó 1-Bencil-1H-indol-6-ilamina (B-2) siguiendo el esquema general anterior comenzando de 6-nitroindol y bromuro de bencilo. Rendimiento total (~ 40 %). Tiempo de ret. HPLC 2.19 min, 10-99 % CH₃CN, 5 min ejecución; ESI-MS 223.3 m/z (MH⁺).

50



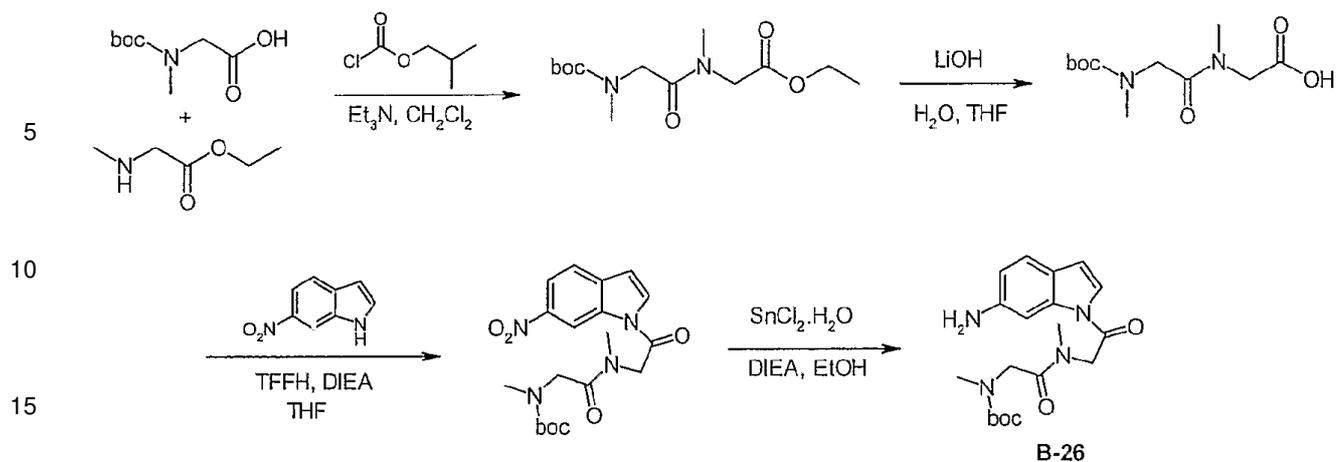
55

B-3; 1-(6-Amino-indol-1-il)-etanona

60

Se sintetizó 1-(6-amino-indol-1-il)-etanona (B-3) siguiendo el esquema general anterior partiendo de 6-nitroindol y cloruro de acetilo. Rendimiento total 40 %). Tiempo de ret. de HPLC 0.54 min, 10-99 % CH₃CN, 5 min ejecución; ESI-MS 175.1 m/z (MH⁺).

65 **Ejemplo 2:**



25

Ester etílico de ácido [2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-acetil]-metil-amino-acético

A una solución agitada de ácido (terc-butoxicarbonil-metil-amino)-acético (37 g, 0,2 mol) y Et₃N (60,6 g, 0,6 mol) en CH₂Cl₂ (300 ml) se le añadió cloroformato de isobutilo (27,3 g, 0,2 mmol) gota a gota a -20° C bajo argón. Después de agitar durante 0,5 h, se le añadió gota a gota clorhidrato de éster etílico de ácido metilamino-acético (30,55 g, 129 mmol) a -20° C. Se permitió que la mezcla calentase a temperatura ambiente (c.a. 1 h) y se extinguió con agua (500 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con 10% de solución de ácido cítrico, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo / EtOAc 1:1 para dar éster etílico de ácido [[2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-acetil]-metil-amino]-acético (12,5 g, 22%).

30

Acido {[2-(terc-Butoxicarbonil-metil-amino)-acetil]-metil-amino}-acético

35

Se agitó durante la noche una suspensión de éster etílico de ácido {[2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-acetil]-metil-amino}-acético (12,3 g, 42,7 mmol) y LiOH (8,9 g, 214 mmol) en H₂O (20 ml) y THF (100 ml). El disolvente volátil se eliminó al vacío y el residuo se extrajo con éter (2 x 100 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 3 con solución de HCl diluida, y después se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar ácido {[2-(terc-Butoxicarbonil-metil-amino)-acetil]-metil-amino}-acético como un aceite incoloro (10 g, 90%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.17 (br s, 1 H), 4.14-4.04 (m, 4 H), 3.04-2.88 (m, 6 H), 1.45-1.41 (m, 9 H); ESI-MS 282.9 m/z (M+Na+).

40

Terc-butil éster de ácido metil-({metil-[2-(6-nitro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-carbamoil]-metil)-carbámico

45

A una mezcla de ácido {[2-(terc-Butoxicarbonil-metil-amino)-acetil]-metil-amino}-acético (13,8 g, 53 mmol) y TFFH (21,0 g, 79,5 mmol) en THF anhidro (125 ml) se le añadió DIEA (27,7 ml, 159 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió una solución de 6-nitroindol (8,6 g, 53 mmol) en THF (75 ml) y la mezcla de la reacción se calentó a 60° C durante 18 horas. El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se re-particionó entre EtOAc y agua. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua (x3), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se añadió éter dietílico seguido por EtOAc. El sólido resultante se recogió a través de filtración, se lavó con éter dietílico y se seco al aire para dar terc-butil éster de ácido metil-({metil-[2-(6-nitro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-carbamoil]-metil)-carbámico (6,42 g, 30%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.37 (m, 9H), 2.78 (m, 3H), 2.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.01 (d, J = 13.8 Hz, 0.6H), 4.18 (d, J = 12.0 Hz, 1.4H), 4.92 (d, J = 3.4 Hz, 1.4H), 5.08 (d, J = 11.4 Hz, 0.6H), 7.03 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.35 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 9.18 (m, 1H); tiempo de ret. de HPLC 3.12 min, 10-99 % CH₃CN, 5 min ejecución; ESI-MS 405.5 m/z (MH+).

50

B26; terc-butil éster de ácido ([2-(6-Amino-indol-1-il)-2-oxo-etil]-metil-carbamoil)-metil)-metil-carbámico

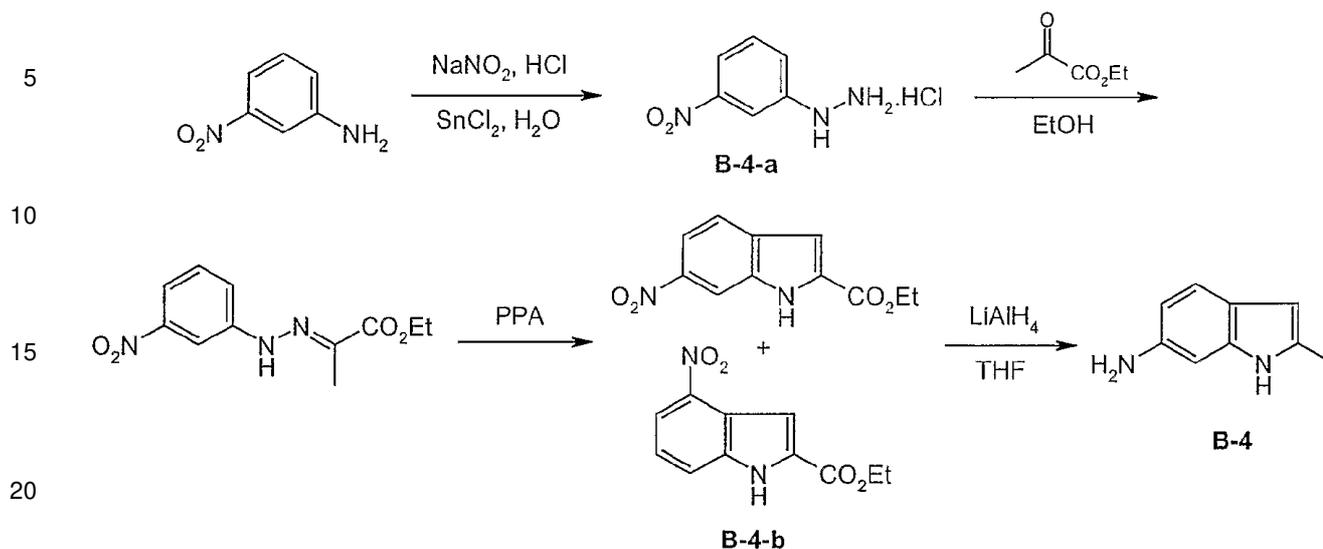
55

Se calentó una mezcla de terc-butil éster de ácido metil-({metil-[2-(6-nitro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-carbamoil]-metil)-carbámico (12,4 g, 30,6 mmol), SnCl₂·2H₂O (34,5 g, 153,2 mmol) y DIEA (74,8 ml, 429 mmol) en etanol (112 ml) a 70° C durante 3 horas. Se añadieron agua y EtOAc y la mezcla se filtró a través de un tapón corto de Celite. Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar terc-butil éster de ácido ([2-(6-Amino-indol-1-il)-2-oxo-etil]-metil-carbamoil)-metil)-metil-carbámico (**B-26**) (11,4 g, quant.). Tiempo de ret. de HPLC 2,11 min, 10-99% CH₃CN, 5 min ejecución; ESI-MS 375.3 m/z (MH+).

60

6-aminoinodles 2-sustituidos

65

Ejemplo 1:**B-4-a; Sal de clorhidrato de (3-nitro-fenil)-hidrazina**

25 Se disolvió 3-nitro-fenilamina (27,6 g, 0,2 mol) en una mezcla de H₂O (40 ml) y HCl al 37% (40ml). Se añadió una solución de NaNO₂ (13,8 g, 0,2 mol) en H₂O (60 ml) a 0° C, seguido por la adición de SnCl₂·H₂O (135,5 g, 0,6 mol) en HCl al 37% (100 ml) a esa temperatura. Después de agitar a 0° C durante 0,5 h, se aisló el sólido por filtración y se lavó con agua para dar Sal de clorhidrato de (3-nitro-fenil)-hidrazina (**B-4-a**) (27,6 g, 73%).

30 Ester etílico de ácido 2-[(3-nitro-fenil)-hidrazono]propiónico

35 Se disolvieron Sal de clorhidrato de (3-nitro-fenil)-hidrazina (**B-4-a**) (30,2 g, 0,16 mol) y éster etílico de ácido 2-oxo-propiónico (22,3 g, 0,19 mol) en etanol (300 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar éster etílico de ácido 2-[(3-nitro-fenil)-hidrazono]propiónico, que se usó directamente en el paso siguiente.

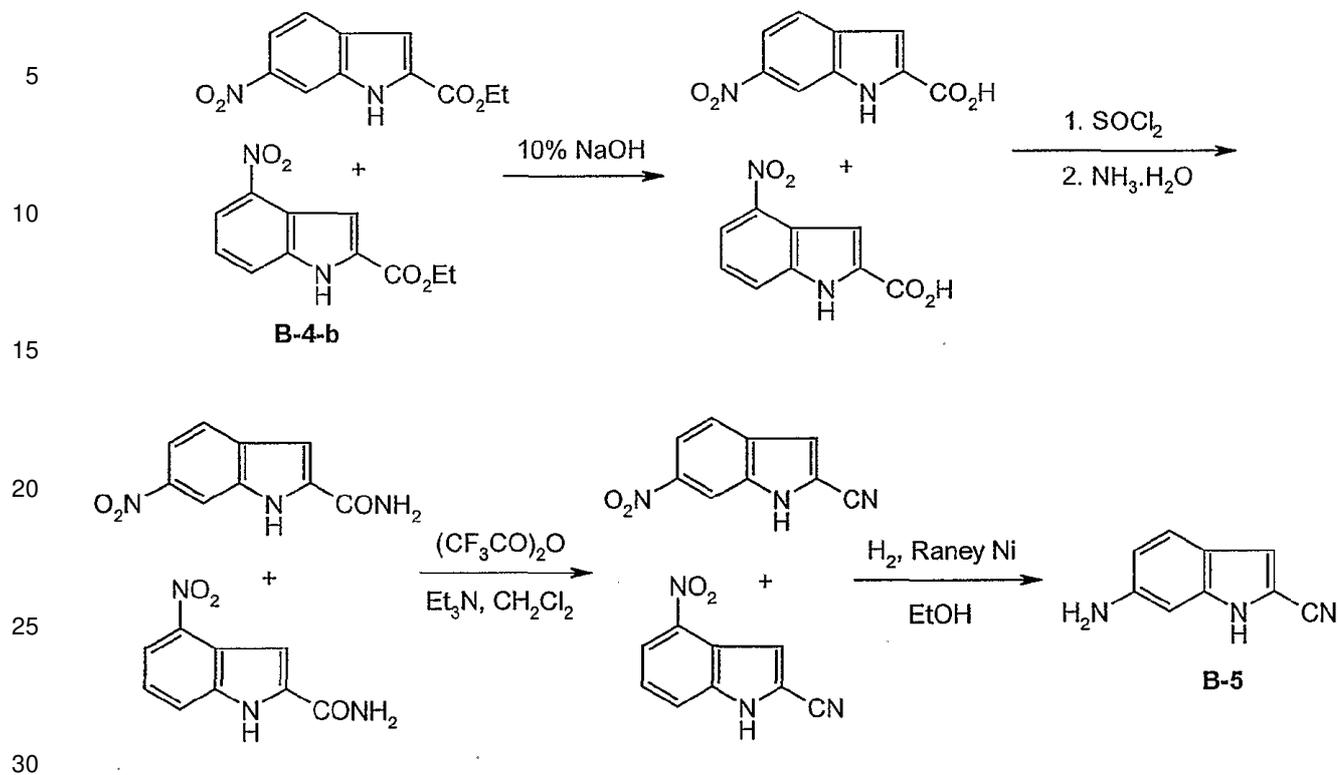
B-4-b; éster etílico de ácido 4-nitro-1H-indol-2-carboxílico y éster etílico de ácido 6-Nitro-1H-indol-2-carboxílico

40 Se disolvió éster etílico de ácido 2-[(3-nitro-fenil)-hidrazono]propiónico del paso anterior en tolueno (300 ml). Se añadió PPA (30 g). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche y después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó para dar una mezcla de éster etílico de ácido 4-nitro-1H-indol-2-carboxílico y éster etílico de ácido 6-Nitro-1H-indol-2-carboxílico (**B-4-b**) (15 g, 40%).

45 B-4; 2-metil-1H-indol-6-ilamina

50 A una suspensión de LiAlH₄ (7,8 g, 0,21 mol) en THF (300 ml) se le añadió gota a gota una mezcla de éster etílico de ácido 4-nitro-1H-indol-2-carboxílico y éster etílico de ácido 6-nitro-1H-indol-2-carboxílico (**B-4-b**) (6 g, 25,7 mmol) en THF (50 ml) a 0° C bajo N₂. La mezcla se calentó a reflujo durante la noche y después se enfrió a 0° C. Se añadieron H₂O (7,8 ml) y NaOH al 10% (7,8 ml) a la mezcla a 0° C. El sólido insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna para dar 2-metil-1H-indol-6-ilamina (**B-4**) (0,3 g, 8%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.57 (br s, 1 H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 6.51-6.53 (m, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 3.59-3.25 (br s, 2 H), 2.37 (s, 3H); ESI-MS 147.2 m/z (MH⁺).

55 Ejemplo 2:



Acido 6-Nitro-1H-indol-2-carboxílico and ácido 4-nitro-1H-indol-2-carboxílico

35 Se calentó una mezcla de éster etílico de ácido 4-nitro-1H-indol-2-carboxílico y éster etílico de ácido 6-Nitro-1H-indol-2-carboxílico (**B-4-b**) (0,5 g, 2,13 mmol) en NaOH al 10% (20 ml) a reflujo durante la noche y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con éter. La fase acuosa se separó y se acidificó con HCl a pH 1-2. El sólido resultante se aisló por filtración para dar una mezcla de ácido 6-nitro-1H-indol-2-carboxílico and ácido 4-nitro-1H-indol-2-carboxílico (0,3 g, 68%).

Amida de ácido 6-Nitro-1H-indol-2-carboxílico and amida de ácido 4-nitro-1H-indol-2-carboxílico

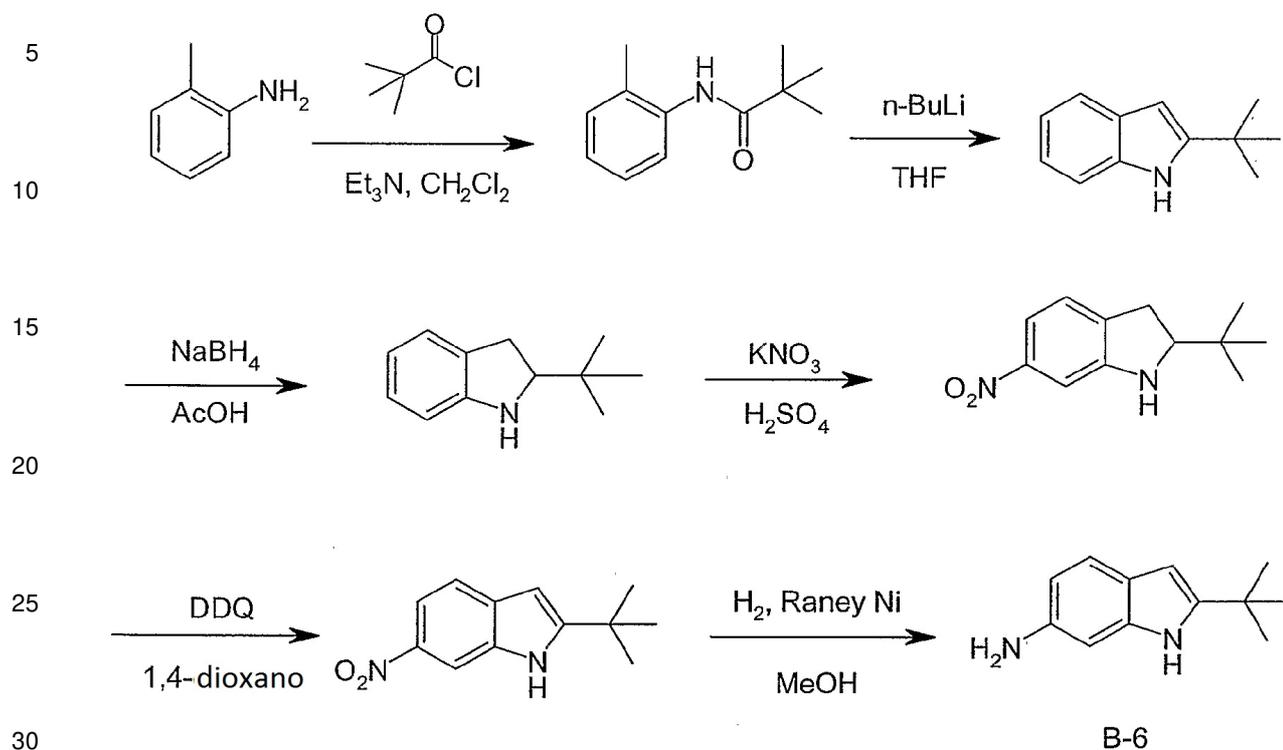
45 Se sometió a reflujo una mezcla de ácido 6-nitro-1H-indol-2-carboxílico and ácido 4-nitro-1H-indol-2-carboxílico (12 g, 58 mmol) y SOCl_2 (50 ml, 64 mmol) en benceno (150 ml) durante 2 h. Se eliminó el benceno y el SOCl_2 en exceso bajo presión reducida. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (250 ml). Se añadió gota a gota NH_4OH (21,76 g, 0,32 mol) a 0°C . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido resultante se aisló por filtración para dar una mezcla bruta de amida de ácido 6-Nitro-1H-indol-2-carboxílico and amida de ácido 4-nitro-1H-indol-2-carboxílico (9 g, 68%), que se usó directamente en el paso siguiente.

6-Nitro-1H-indol-2-carbonitrilo y 4-Nitro-1H-indol-2-carbonitrilo

50 Se disolvió una mezcla de amida de ácido 6-Nitro-1H-indol-2-carboxílico and amida de ácido 4-nitro-1H-indol-2-carboxílico (5 g, 24 mmol) en CH_2Cl_2 (200 ml). Se añadió Et_3N (24,24 g, 0,24 mol), seguido por la adición de $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (51,24 g, 0,24 mol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h y se vertió en agua (100 ml). Se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna para dar una mezcla de 6-nitro-1H-indol-2-carbonitrilo y 4-Nitro-1H-indol-2-carbonitrilo (2,5 g, 55%).

B-5; 6-Amino-1H-indol-2-carbonitrilo

60 Se agitó una mezcla de 6-Nitro-1H-indol-2-carbonitrilo y 4-Nitro-1H-indol-2-carbonitrilo (2,5 g, 13,4 mmol) y Raney Ni (500 mg) en EtOH (50 ml) a temperatura ambiente bajo H_2 (1 atm) durante 1h. Se filtró el Raney Ni. El filtrado se evaporó bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para dar 6-amino-1H-indol-2-carbonitrilo (**B-5**) (1 g, 49 %). $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.75 (br s, 1 H), 7.82 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.15 (d, J = 8 Hz, 1 H); ESI-MS 158.2 m/z (MH^+).

Ejemplo 3:**2,2-Dimetil-N-o-tolil-propionamida**

35 A una solución de o-tolilamina (21,4 g, 0,20 mol) y Et₃N (22,3 g, 0,22 mol) en CH₂Cl₂ se le añadió cloruro de 2,2-dimetil-propionilo (25,3 g, 0,21 mol) a 10° C. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se lavó con HCl acuoso (5%, 80ml), NaHCO₃ saturado, solución y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo vacío para dar 2,2-dimetil-N-o-tolil-propionamida (35,0 g, 92%).

2-terc-butil-1H-indol

40 A una solución de 2,2-dimetil-N-o-tolil-propionamida (30,0 g, 159 mmol) en THF seco (100 ml) se le añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M, en hexano, 190 ml) a 15° C. La mezcla se agitó durante la noche a 15° C, se enfrió en un baño de agua con hielo y se trató con solución de NH₄Cl saturada. La capa orgánica se separó y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 2-terc-butil-1H-indol (23,8 g, 88%).

2-terc-Butil-2,3-dihidro-1H-indol

50 A una solución de 2-terc-butil-1H-indol (5,0 g, 29 mmol) en AcOH (20 ml) se le añadió NaBH₄ a 10° C. La mezcla se agitó durante 20 min a 10° C, se trató gota a gota con H₂O bajo enfriamiento con hielo, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar una mezcla del material de partida y 2-terc-butil-2,3-dihidro-1H-indol (4,9 g), que se usó directamente en paso siguiente.

2-terc-butil-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol

60 A una solución de la mezcla de 2-terc-butil-2,3-dihidro-1H-indol y 2-terc-butil-1H-indol (9,7 g) en H₂SO₄ (98%), 80 ml se le añadió lentamente KNO₃ (5,6 g, 55,7 mmol) a 0° C. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se vertió cuidadosamente en hielo picado, se basificó con Na₂CO₃ a pH-8 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 2-terc-butil-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (4,0 g, 32% durante dos etapas).

2-terc-butil-6-nitro-1H-indol

65

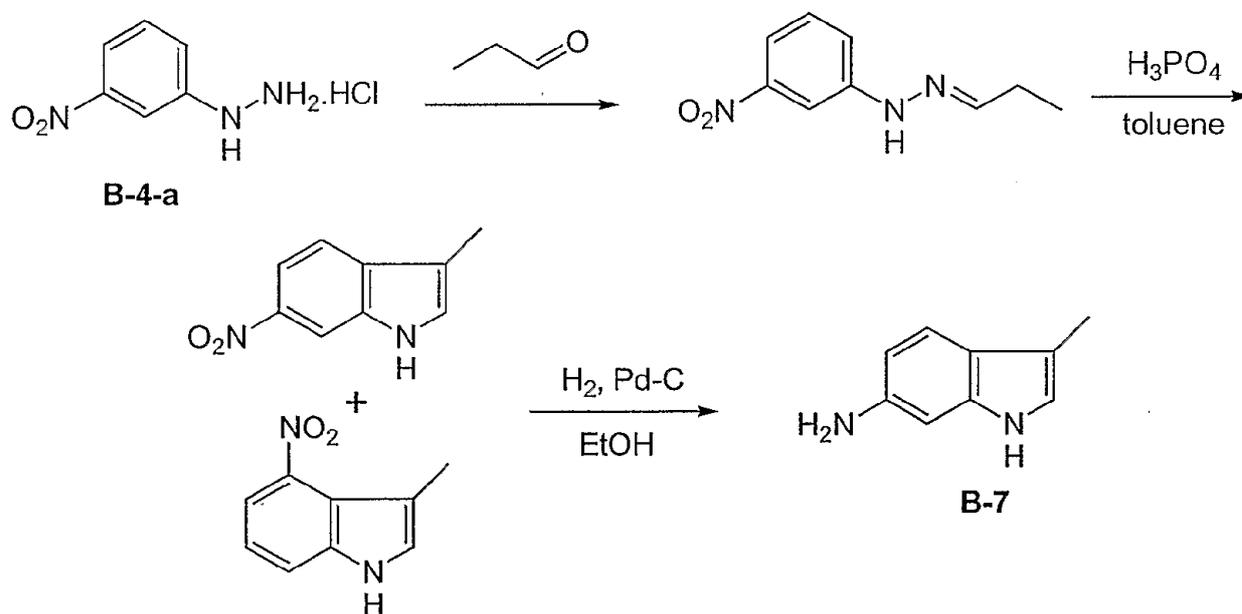
A una solución de 2-terc-butil-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (2,0 g, 9,1 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió DDQ a temperatura ambiente. Después de someterla a reflujo durante 2,5 h, la mezcla se filtró y se concentró el filtrado al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 2-terc-butil-6-nitro-1H-indol (1,6 g, 80%).

B-6; 2-terc-butil-1H-indol-6-ilamina

A una solución de 2-terc-butil-6-nitro-1H-indol (1,3 g, 6,0 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Raney Ni (0,2 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo H₂ (1 atm) durante 3 h. La mezcla de la reacción se filtró y se concentró el filtrado. El residuo se lavó con éter de petróleo para dar 2-terc-butil-1H-indol-6-ilamina (**B-6**) (1,0 g, 89 %). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.19 (s, 1 H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 6.25 (dd, J = 1.8, 8.1 Hz, 1 H), 5.79 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 4.52 (s, 2 H), 1.24 (s, 9 H); ESI-MS 189.1 m/z (MH⁺).

6-aminoindoles 3-sustituídos

Ejemplo 1:



N-(3-Nitro-fenil)-N'-propilideno-hidrazina

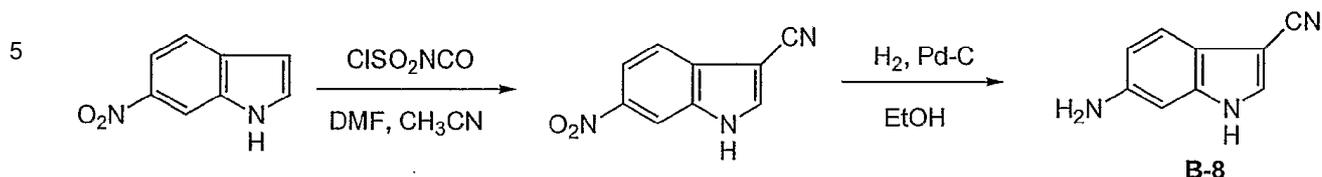
Se añadió solución de hidróxido de sodio (10%, 15 ml) lentamente a una suspensión gitada de sal de clorhidrato de (3-nitro-fenil)-hidrazina (**B-4-a**) (1,89 g, 10 mmol) en etanol (20 ml) hasta pH 6. Se añadió ácido acético (5 ml) a la mezcla seguido por propionaldehído (0,7 g, 12 mmol). Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua con hielo y el precipitado resultante se asiló por filtración, se lavó con agua y se secó en aire para obtener N-(3-nitro-fenil)-N'-propilideno-hidrazina, que se usó directamente en el paso siguiente.

3-Metil-4-nitro-1H-indol y 3-Metil-6-nitro-1H-indol

Se calentó una mezcla de N-(3-nitro-fenil)-N'-propilideno-hidrazina disuelta en H₃PO₄ al 85% (20 ml) y tolueno (20 ml) a 90-100° C durante 2 h. Después de enfriarse, se eliminó el tolueno bajo presión reducida. El aceite resultante se basificó con NaOH al 10% a pH 8. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraon bajo presión reducida para proporcionar una mezcla de 3-metil-4-nitro-1H-indol y 3-metil-6-nitro-1H-indol (1,5 g, 86% durante dos pasos), que se usó directamente en el paso siguiente.

B-7; 3-Metil-1H-indol-6-ilamina

Se agitó durante la noche una mezcla de 3-metil-4-nitro-1H-indol y 3-metil-6-nitro-1H-indol (3 g, 17 mol) y Pd-C al 10% (0,5 g) en etanol (30 ml) bajo H₂ (1 atm) a temperatura ambiente. El Pd-C se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 3-metil-1H-indol-6-ilamina (**B-7**) (0,6 g, 24 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.59 (br s, 1 H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.77 (s, 1H), 6.64 (s, 1 H), 6.57 (m, 1 H), 3.57 (br s, 2 H), 2.28 (s, 3H); ESI-MS 147.2 m/z (MH⁺).

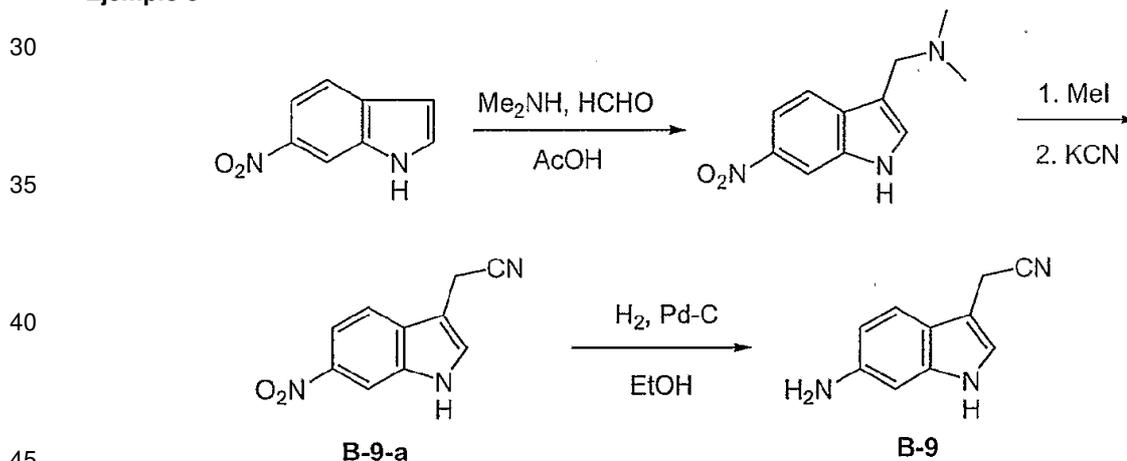
Ejemplo 2:**6-Nitro-1H-indol-3-carbonitrilo**

15 A una solución de 6-nitroindol (4,86 g, 30 mmol) en DMF (24,3 ml) y CH₃CN (243 ml) se le añadió gota a gota una solución de ClSO₂NCo (5 ml, 57 mmol) en CH₃CN (39 ml) a 0° C. Después de la adición se permitió que la reacción calentase a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se vertió en agua con hielo, se basificó con solución de NaHCO₃ saturada a pH 7-8 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 6-nitro-1H-indol-3-carbonitrilo (4,6 g, 82%).

B-8; 6-Amino-1H-indol-3-carbonitrilo

20 Se agitó una suspensión de 6-nitro-1H-indol-3-carbonitrilo (4,6 g, 24,6 mmol) y Pd-C al 10% (0,46 g) en EtOH (50 ml) bajo H₂ (1 atm) a temperatura ambiente durante la noche. Después de la filtración, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (Pet. Eter / EtOAc = 3 / 1) para dar 6-amino-1H-indol-3-carbonitrilo (**B-8**) (1g, 99%) como un polvo rosa. ¹H NMR (DMSO)-d₆) δ 11.51 (s, 1 H), 7.84 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.62 (s, 1H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.0 (s, 2H); ESI-MS 157.1 m/z (MH⁺).

25

Ejemplo 3**Dimetil-(6-nitro-1H-indol-3-ilmetil)-amina**

50 Se agitó una solución de dimetilamina (25 g, 0,17 mol) y formaldehido (14,4 ml, 0,15 mol) en ácido acético (100ml) a 0° C durante 30 min. A esta solución se le añadió 6-nitro-1H-indol (20 g, 0,12 mol). Después de agitar durante 3 días a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en solución de NaOH acuosa al 15% (500 ml) a 0° C. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para dar dimetil-(6-nitro-1H-indol-3-ilmetil)-amina (23 g, 87%).

B-9-a; (6-nitro-1H-indol-3-il)-acetonitrilo

55 A una mezcla de DMF (35 ml) y MeI (74,6 g, 0,53 mol) en agua (35 ml) y THF (400 ml) se le añadió dimetil-(6-nitro-1H-indol-3-ilmetil)-amina (23 g, 0,105 mol). Después de que la mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 10 min, se añadió cianuro potásico (54,6 g, 0,84 mol) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió después a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera (300 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar (6-nitro-1H-indol-3-il)-acetonitrilo (**B-9-a**) (7,5 g, 36%).

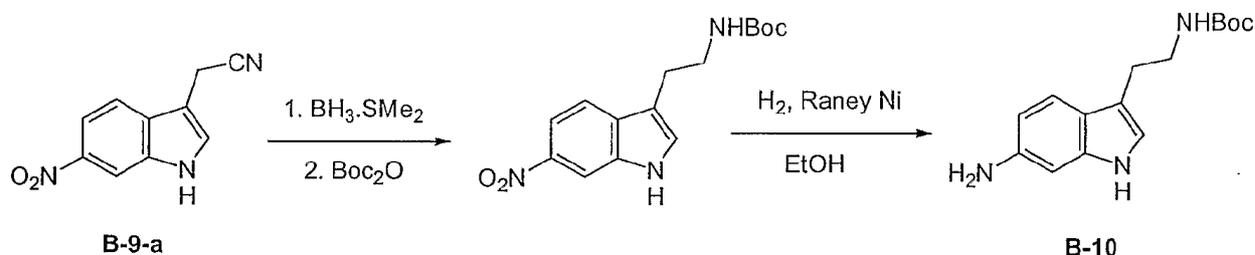
60

B-9; (6-Amino-1H-indol-3-il)-acetonitrilo

65 Se agitó una mezcla de (6-nitro-1H-indol-3-il)-acetonitrilo (**B-9-a**) (1,5 g, 74,5 mmol) y Pd-C al 10% (300 mg) en EtOH

(50 ml) a temperatura ambiente bajo H₂ (1 atm) durante 5 h. Se eliminó el Pd-c por filtración y el filtrado se evaporó para dar (6-amino-1H-indol-3-il)-acetonitrilo (**B-9**) (1,1 g, 90 %). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.4 (br s, 1 H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.94 (s, 1H), 6.52 (s, 1 H), 6.42 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1 H), 4.76(s, 2 H), 3.88 (s, 2 H); ESI-MS 172.1 m/z (MH⁺).

Ejemplo 4:



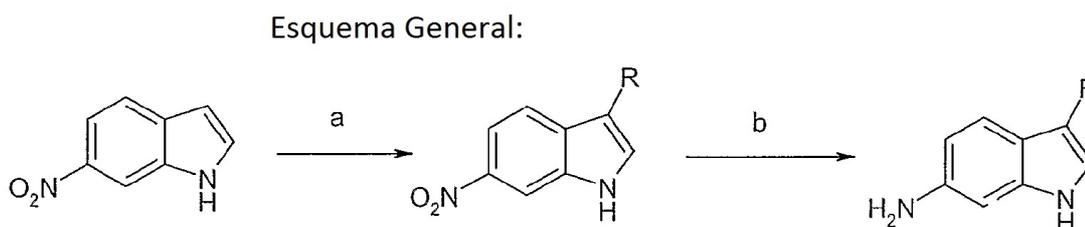
terc-butil éster de ácido [2-(6-nitro-1H-indol-3-il)-etil]-carbámico

A una solución de (6-nitro-1H-indol-3-il)-acetonitrilo (**B-9-a**) (8,6 g, 42,8 mmol) en THF seco (200 ml) se le añadió 2M de una solución de complejo de sulfuro de borano-dimetilo en THF (214 ml, 0,43 mol) a 0° C. La mezcla se calentó a reflujo durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla se enfrió después a temperatura ambiente y se añadió una solución de (Boc)₂O (14 g, 64,2 mmol) y Et₃N (89,0 ml, 0,64 mol) en THF. La mezcla de la reacción se mantuvo en agitación durante la noche y después se vertió en agua conhielo. La capa orgánica se separó y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (200x3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía en columna para dar terc-butil éster de ácido [2-(6-nitro-1H-indol-3-il)-etil]-carbámico (5 g, 38%).

B-10; terc-butil éster de ácido [2-(6-Amino-1H-indol-3-il)-etil]-carbámico

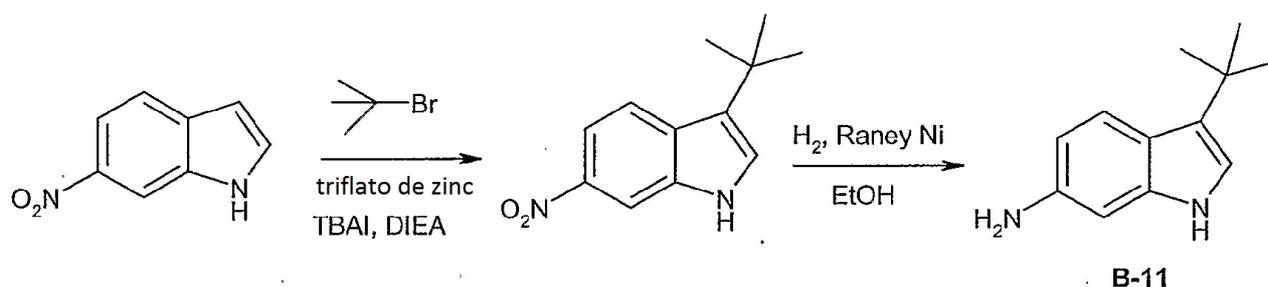
Se agitó una mezcla de terc-butil éster de ácido [2-(6-nitro-1H-indol-3-il)-etil]-carbámico (5g, 16,4 mmol) y Raney Ni (1 g) en EtOH (100 ml) a temperatura ambiente bajo H₂ (1 atm) durante 5 h. El Raney Ni se filtró y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna para dar terc-butil éster de ácido [2-(6-Amino-1H-indol-3-il)-etil]-carbámico (**B-10**) (3 g, 67%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.1 (br s, 1 H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.77-6.73 (m, 2 H), 6.46 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.32 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 3.14-3.08 (m, 2 H), 2.67-2.62 (m, 2 H), 1.35 (s, 9H); ESI-MS 275.8 m/z (MH⁺).

Ejemplo 5:



a) RX (X=Br,I), triflato de zinc, TBAI, DIEA, tolueno; b) H₂, Raney Ni, EtOH o SnCl₂·2H₂O, EtOH.

Ejemplo Específico:



3-terc-butil-6-nitro-1H-indol

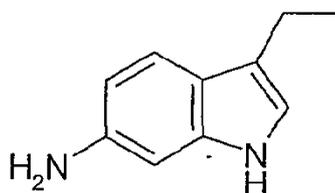
5 A una mezcla de 6-nitroindol (1 g, 6,2 mmol), triflato de zinc (2,06 g, 5,7 mmol) y TBAI (1,7 g, 5,16 mmol) en tolueno anhidro (11 ml) se le añadió DIEA (1,47 g, 11,4 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de la reacción se agitó durante 10 min a 120° C, seguido por la adición de bromuro de t-butilo (0,707 g, 5,16 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 45 min a 120° C. El sólido se filtró y el filtrado se concentró hasta la sequedad y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (Pet.Eter./EtOAc 20:1) para dar 3-terc-butil-6-nitro-1H-indol como un sólido amarillo (0,25 g, 19 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.32 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 2.1, 14.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 1.46 (s, 9H).

B-11; 3-terc-butil-1H-indol-6-ilamina

15 Se agitó una suspensión de 3-terc-butil-6-nitro-1H-indol (3,0 g, 13,7 mmol) y Raney Ni (0,5 g) en etanol a temperatura ambiente bajo H₂ (1 atm) durante 3 h. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (Pet.Etér. / EtOAc 4 : 1) par dar 3-terc-butil-1H-indol-6-ilamina (**B-11**) (2,0 g, 77,3%) como un sólido gris. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.58 (m, 2H), 6.73 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.57(dd, J= 0.8, 8.6 Hz, 1H), 3.60 (br s, 2H), 1.42 (s, 9H).

20 Otros ejemplos:

25

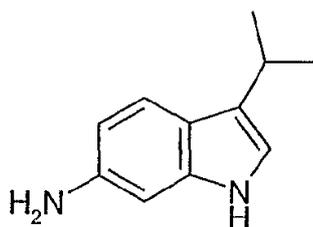


30

B-12; 3-Etil-1H-indol-6-ilamina

35 Se sintetizó 3-etil-1H-indol-6-ilamina (**B-12**) siguiendo el esquema general anterior partiendo de 6-nitroindol y bromuro de etilo. Rendimiento total (42%). tiempo de ret. de HPLC 1,95 min, 10-99% CH₃CN, 5 min ejecución; ESI-MS 161.3 m/z (MH⁺).

40

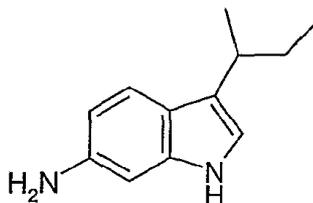


45

B-13; 3-Isopropilo-1H-indol-6-ilamina

50 Se sintetizó 3-isopropilo-1H-indol-6-ilamina (**B-13**) siguiendo el esquema general anterior partiendo de 6-nitroindol y yoduro de ispropilo. Rendimiento total (17%). tiempo de ret. de HPLC 2,06 min, 10-99% CH₃CN, 5 min ejecución; ESI-MS 175,2 m/z (MH⁺).

55



60

B-14; 3-sec-Butil-1H-indol-6-ilamina

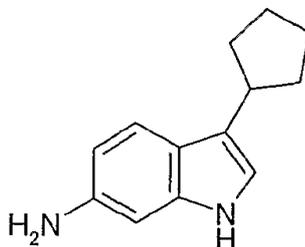
65 Se sintetizó 3-sec-butil-1H-indol-6-ilamina (**B-14**) siguiendo el esquema general anterior partiendo de 6-nitroindol y 2-

bromobutano. Rendimiento total (20%). tiempo de ret. de HPLC 2,32 min, 10-99% CH₃CN, 5 min ejecución; ESI-MS 189,5 m/z (MH⁺).

5

10

15



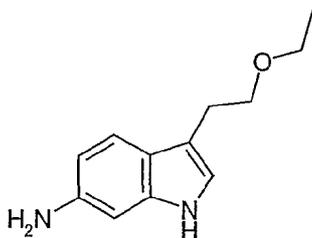
B-15; 3-Ciclopentil-1H-indol-6-ilamina

20

Se sintetizó 3-ciclopentil-1H-indol-6-ilamina (**B-15**) siguiendo el esquema general anterior partiendo de 6-nitroindol y yoduro-ciclopentano. Rendimiento total (16%). tiempo de ret. de HPLC 2,39 min, 10-99% CH₃CN, 5 min ejecución; ESI-MS 201,5 m/z (MH⁺).

25

30



B-16; 3-(2-Etoxi-etil)-1H-indol-6-ilamina

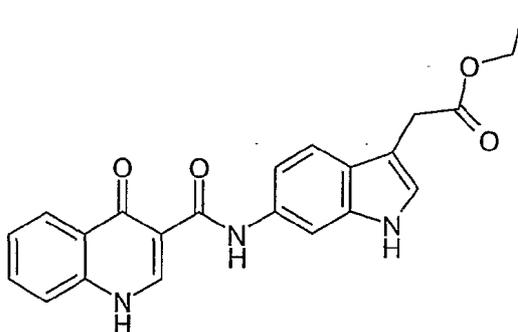
35

Se sintetizó 3-(2-etoxi-etil)-1H-indol-6-ilamina (**B-16**) siguiendo el esquema general anterior partiendo de 6-nitroindol y 1-bromo-2-etoxi-etano. Rendimiento total (15%). tiempo de ret. de HPLC 1,56 min, 10-99% CH₃CN, 5 min ejecución; ESI-MS 205,1 m/z (MH⁺).

40

45

50

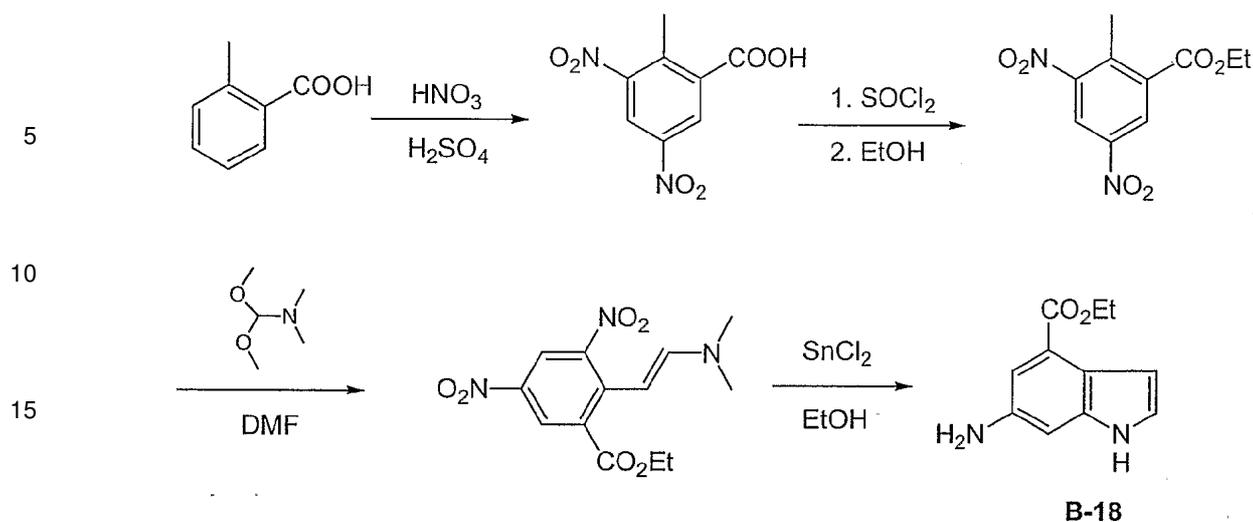


B-17; Éster etílico de ácido (6-Amino-1H-indol-3-il)-acético

55

Se sintetizó éster etílico de ácido (6-amino-1H-indol-3-il)-acético (**B-17**) siguiendo el esquema general anterior partiendo de 6-nitroindol y éster etílico de ácido yodo-acético. Rendimiento total (24%). tiempo de ret. de HPLC 0,95 min, 10-99% CH₃CN, 5 min ejecución; ESI-MS 219,2 m/z (MH⁺).

6-Aminoindol 4-sustituido



Acido 2-metil-3,5-dinitro-benzoico

25 A una mezcla de HNO₃ (95%, 80 ml) y H₂SO₄ (98%, 80 ml) se le añadió lentamente ácido 2-metilbenzoico (50 g, 0,37 mol) a 0° C. Después de la adición, la mezcla de la reacción se agitó durante 1,5 h mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30° C, se vertió en agua con hielo y se agitó durante 15 min. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua para dar ácido 2-metil-3,5-dinitro-benzoico (70 g, 84%).

Ester etílico de ácido 2-metil-3,5-dinitro-benzoico

30 Se calentó una mezcla de ácido 2-metil-3,5-dinitro-benzoico (50 g, 0,22 mol) en SOCl₂ (80 ml) a reflujo durante 4 h y después se concentró hasta la sequedad. Se añadieron CH₂Cl₂ (50 ml) y EtOH (80 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Los extractos combinados se lavaron con Na₂CO₃ saturado (80 ml), agua (2x100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta la sequedad para dar éster etílico de ácido 2-metil-3,5-dinitro-benzoico (50 g, 88%).

Ester etílico de ácido 2-(2-Dimetilamino-vinil)-3,5-dinitro-benzoico

40 Se calentó una mezcla de éster etílico de ácido 2-metil-3,5-dinitro-benzoico (35 g, 0,14 mol) y dimetoximetil-dimetilamina (32 g, 0,27 mol) en DMF (200 ml) a 100° C durante 5 h. La mezcla se vertió en agua con hielo. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para dar éster etílico de ácido 2-(2-Dimetilamino-vinil)-3,5-dinitro-benzoico (11,3 g, 48%).

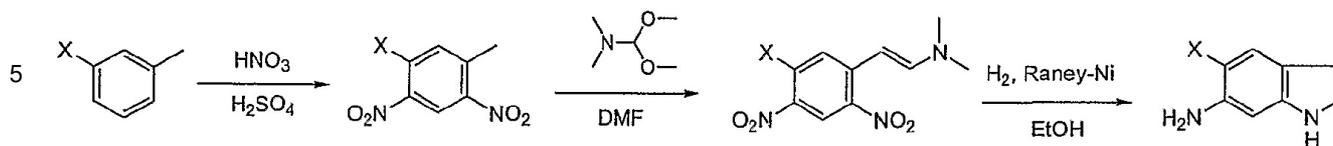
B-18; Ester etílico de ácido 6-amino-1H-indol-4-carboxílico

45 Se calentó a reflujo una mezcla de éster etílico de ácido 2-(2-Dimetilamino-vinil)-3,5-dinitro-benzoico (11,3 g, 0,037 mol) y SnCl₂ (83 g, 0,37 mol) en etanol a reflujo durante 4 h. La mezcla se concentró hasta la sequedad y el residuo se vertió en agua y se basificó con solución de Na₂CO₃ saturado a pH 8. El precipitado se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (2x100 ml) y salmuera (150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar éster etílico de ácido 6-amino-1H-indol-4-carboxílico (**B-18**) (3 g, 40%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.76 (br s, 1 H), 7.11-7.14 (m, 2 H), 6.81-6.82 (m, 1 H), 6.67-6.68 (m, 1 H), 4.94 (br s, 2 H), 4.32-4.25 (q, J= 7.2 Hz, 2 H), 1.35-1.31 (t, J= 7.2, 3 H). ESI-MS 205.0 m/z (MH⁺).

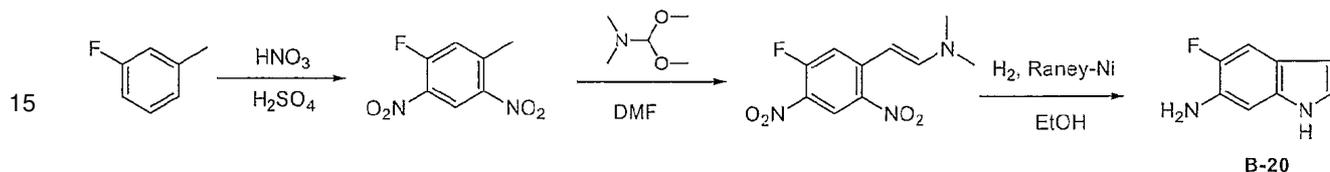
6-aminoindoles 5-sustituídos

Ejemplo 1:

Esquema General:



10 Ejemplo Específico:



20 **1-Fluoro-5-metil-2,4-dinitro-benceno**

25 A una solución agitada de HNO₃ (60 ml) y H₂SO₄ (80 ml), enfriada en un baño de hielo, se añadió 1-fluoro-3-metil-benceno (27,5 g, 25 mmol) a tal tasa que la temperatura no subió por encima de 35° C. Se permitió que la mezcla se agitase durante 30 minutos a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo (500 ml). El precipitado resultante (una mezcla del producto deseado y 1-fluoro-3-metil-2,4-dinitro-benceno, aproximadamente 7:3) se recogió por filtración y se purificó por recristalización de 50 ml de éter de isopropilo para dar 1-fluoro-5-metil-2,4-dinitro-benceno como un sólido blanco (18 g, 36%).

30 **[2-(5-Fluoro-2,4-dinitro-fenil)-vinil]-dimetil-amina**

35 Se calentó una mezcla de 1-fluoro-5-metil-2,4-dinitro-benceno (10 g, 50 mmol), dimetoximetil-dimetilamina (11,9 g, 100 mmol) y DMF (50 ml) a 100° C durante 4 h. La solución se enfrió y se vertió en agua. El precipitado rojo se recogió por filtración, se lavó con agua adecuadamente y se secó para dar [2-(5-Fluoro-2,4-dinitro-fenil)-vinil]-dimetil-amina (8 g, 63%).

40 **B-20; 5-Fluoro-1H-indol-6-ilamina**

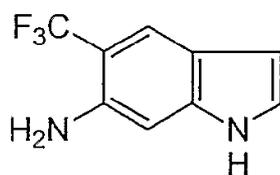
45 Se agitó una suspensión de [2-(5-Fluoro-2,4-dinitro-fenil)-vinil]-dimetil-amina (8g, 31,4 mmol) y Raney Ni (8 g) en EtOH (80 ml) bajo H₂ (40 psi a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la filtración, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (Pet.Eter/ EtOAc = 5 / 1) para dar 5-fluoro-1H-indol-6-ilamina (**B-20**) como un sólido marrón (1 g, 16 %). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.56 (br s, 1 H), 7.07 (d, J = 12 Hz, 1 H), 7.02 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.91 (br s, 2H); ESI-MS 150.1 m/z (MH⁺).

Otros ejemplos:



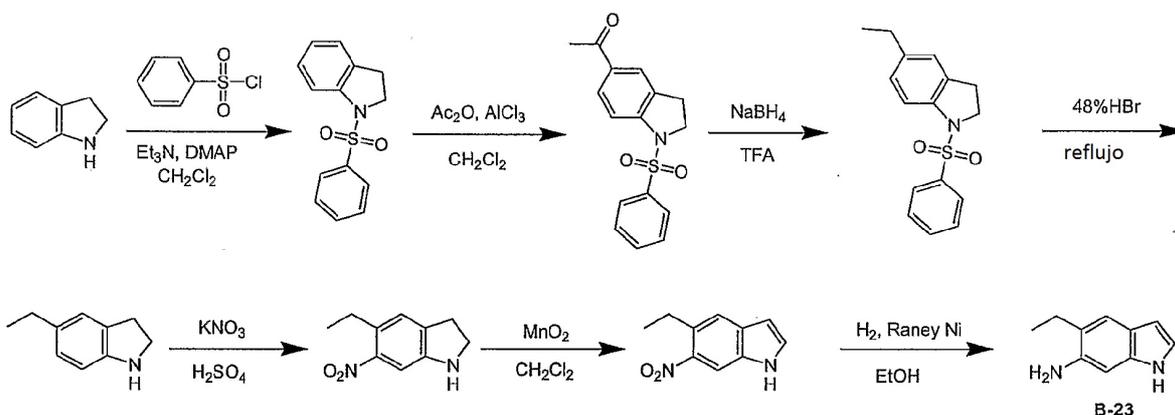
B-21; 5-Cloro-1H-indol-6-ilamina

55 Se sintetizó 5-cloro-1H-indol-6-ilamina (**B-21**) siguiendo el esquema general anterior partiendo de 1-cloro-3-metil-benceno. Rendimiento total (7%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.85 (br s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.03 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.91 (br s, 2H); ESI-MS 166.0 m/z (MH⁺).



B-22; 5-Trifluorometil-1H-indol-6-ilamina

Se sintetizó 5-trifluorometil-1H-indol-6-ilamina (**B-22**) siguiendo el esquema general anterior partiendo de 1-metil-3-trifluorometil-benceno. Rendimiento total (2%). ¹H NMR (DMSO-d₆) 10.79 (br s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 6.27(s, 1 H), 4.92 (s, 2 H); ESI-MS 200.8 m/z (MH⁺).

Ejemplo 2:**1-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol**

A una mezcla de DMAP (1,5 g), cloruro de bencenosulfonilo (24 g, 136 mmol) y 2,3-dihidro-1H-indol (14,7 g, 124 mmol) en CH₂Cl₂ (200 ml) se le añadió gota a gota Et₃N (19 g, 186 mmol) en un baño de agua con hielo. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta la sequedad bajo presión reducida para proporcionar 1-bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol (30,9 g, 96%).

1-(1-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-etanona

A una suspensión en agitación de AlCl₃ (144 g, 1,08 mol) en CH₂Cl₂ (1070 ml) se le añadió anhídrido acético (54 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió gota a gota una solución de 1-bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol (46,9 g, 0,18 mol) en CH₂Cl₂ (1070 ml). La mezcla se agitó durante 5 h y se extinguió por la adición lenta de hielo picado. La capa orgánica se separó y se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para producir 1-(1-bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-etanona (42,6 g, 79%).

1-Bencenosulfonil-5-etil-2,3-dihidro-1H-indol

A TFA agitado magnéticamente (1600 ml) se añadió a 0° C borohidruro de sodio (64 g, 1,69 mol) durante 1 h. A esta mezcla se añadió gota a gota una solución de 1-(1-bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-etanona (40 g, 0,13 mol) en TFA (700 ml) durante 1 h. La mezcla se agitó durante la noche a 25° C, se diluyó con H₂O (1600 ml), y se basificó con pellets de hidróxido de sodio a 0° C. La capa orgánica se separó y se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar 1-bencenosulfonil-5-etil-2,3-dihidro-1H-indol (16,2 g, 43%).

5-Etil-2,3-dihidro-1H-indol

Se calentó una mezcla de 1-bencenosulfonil-5-etil-2,3-dihidro-1H-indol (15 g, 0,05 mol) en HBr (48%, 162 ml) a reflujo durante 6 h. La mezcla se basificó con solución de NaOH saturada a pH 9 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar 5-etil-2,3-dihidro-1H-indol (2,5 g, 32%).

5-Etil-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol

A una solución de 5-etil-2,3-dihidro-1H-indol (2,5 g, 17 mmol) en H₂SO₄ (98%, 20 ml) se le añadió lentamente KNO₃ (1,7 g, 17 mmol) a 0° C. Tras la adición, la mezcla se agitó a 0-10° C durante 10 min, se vertió cuidadosamente en hielo, se basificó con solución de NaOH a pH 9 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta la sequedad. El residuo se purificó por

5 cromatografía en columna en gel de sílice para dar 5-etil-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (1,9 g, 58%).

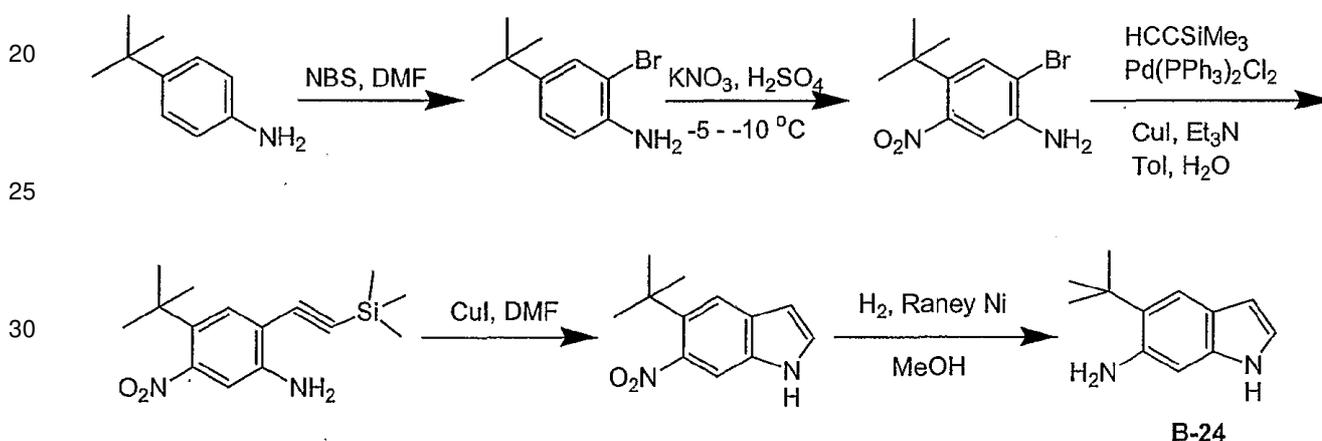
5-Etil-6-nitro-1H-indol

5 A una solución de 5-etil-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (1,9 g, 9,9 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se le añadió MnO_2 (4 g, 46 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. El sólido se filtró y el filtrado se concentró hasta la sequedad para dar 5-etil-6-nitro-1H-indol bruto (1,9 g, cuant.).

B-23; 5-Etil-1H-indol-6-ilamina

10 Se agitó una suspensión de 5-etil-6-nitro-1H-indol (1,9 g, 10 mmol) y Raney Ni (1 g) bajo H_2 (1 atm) a temperatura ambiente durante 2 h. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar 5-etil-1H-indol-6-ilamina (**B-23**) (760 mg, 48%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.90 (br s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 3.39 (br s, 2H), 2.63 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); ESI-MS 161.1 m/z (MH^+).

Ejemplo 3:



2-Bromo-4-terc-butil-fenilamina

40 A una solución de 4-terc-butil-fenilamina (447 g, 3 mol) en DMF (500 ml) se le añadió gota a gota NBS (531 g, 3 mol) en DMF (500 ml) a temperatura ambiente. Tras la finalización, la mezcla de la reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto bruto se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

2-Bromo-4-terc-butil-5-nitro-fenilamina

45 Se añadió gota a gota 2-bromo-4-terc-butil-fenilamina (162 g, 0,71 mol) gota a gota a H_2SO_4 (410 ml) a temperatura ambiente para producir una solución clara. Esta solución clara se enfrió después a de -5 a -10°C . Se añadió una solución de KNO_3 (82,5 g, 0,82 mol) en H_2SO_4 (410 ml) gota a gota mientras se mantuvo la temperatura entre -5 y -10°C . Tras la finalización, la mezcla de la reacción se vertió en hielo/agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na_2CO_3 al 5% y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por una cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo 1/10) para dar 2-bromo-4-terc-butil-5-nitro-fenilamina como un sólido amarillo (152 g, 78%).

4-terc-Butil-5-nitro-2-trimetilsilaniletinil-fenilamina

55 A una mezcla de 2-bromo-4-terc-butil-5-nitro-fenilamina (27,3 g, 100 mmol) en tolueno (200 ml) y agua (100 ml) se le añadió Et_3N (27,9 ml, 200 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (2,11 g, 3 mmol), CuI (950 mg, 0,5 mmol) y trimetilsilil acetileno (21,2 ml, 150 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de la reacción se calentó a 70°C en un matraz de presión sellado durante 2,5 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un tapón corto de Celite. La torta del filtro se lavó con EtOAc. El filtrado combinado se lavó con solución de NH_4OH al 5%, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (0-10% EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 4-terc-butil-5-nitro-2-trimetilsilaniletinil-fenilamina como un líquido viscoso marrón (25 g, 81%).

5-terc-Butil-6-nitro-1H-indol

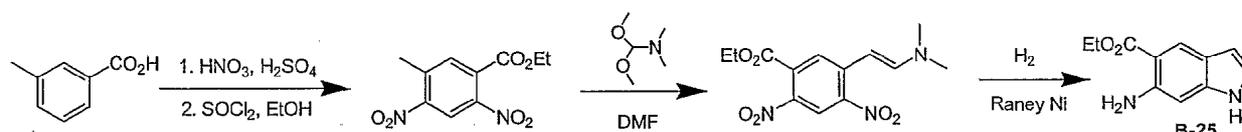
65 A una solución de 4-terc-butil-5-nitro-2-trimetilsilaniletinil-fenilamina (25 g, 86 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió

Cul (8,2 g, 43 mmol) bajo atmósferaw de nitrógeno. La mezcla se calentó a 135° C en un matraz de presión sellado durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un tapón corto de Celite. La torta del filtro se lavó con EtOAc. El filtrado combinado se lavó con solución de NH₄OH al 5%, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (10-20% EtOAc/Hexano) para proporcionar 5-terc-butil-6-nitro-1H-indol como un sólido amarillo (12,9 g, 69%).

B-24; 5-terc-Butil-1H-indol-6-ilamina

Se añadió Raney Ni (3 g) a 5-terc-butil-6-nitro-1H-indol (14,7 g, 67 mmol) en metanol (100 ml). La mezcla se agitó bajo hidrógeno (1 atm) a 30° C durante 3 h. El catalizador se filtró. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El aceite viscoso marrón oscuro bruto se purificó por cromatografía en columna (10-20% EtOAc/éter de petróleo) para dar 5-terc-butil-1H-indol-6-ilamina (**B-24**) como un sólido gris (11 g, 87%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.3 (br s, 1H), 7.2 (s, 1H), 6.9 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.1 (m, 1H), 4.4 (br s, 2H), 1.3 (s, 9H).

Ejemplo 4:



Acido 5-Metil-2,4-dinitro-benzóico

A una mezcla de HNO₃ (95%, 80 ml) y H₂SO₄ (98%, 80 ml) se le añadió lentamente ácido 3-metilbenzoico (50 g, 0,37 mol) a 0° C. Tras la adición, la mezcla se agitó durante 1,5 h mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30° C. La mezcla se vertió en agua con hielo y se agitó durante 15 min. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para dar una mezcla de ácido 3-metil-2,6-dinitro-benzoico y ácido 5-metil-2,4-dinitro-benzoico (70 g, 84%). A una solución de esta mezcla en EtOH (150 ml) se le añadió gota a gota SOCl₂ (53,5 g, 0,45 mol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h y se concentró hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se extrajo con solución de Na₂CO₃ al 10% (120 ml). Se descubrió que la capa orgánica contenía éster etílico de ácido 5-Metil-2,4-dinitro-benzóico mientras que la capa acuosa contenía ácido 5-Metil-2,4-dinitro-benzóico. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta la sequedad para proporcionar éster etílico de ácido 5-metil-2,4-dinitro-benzóico.

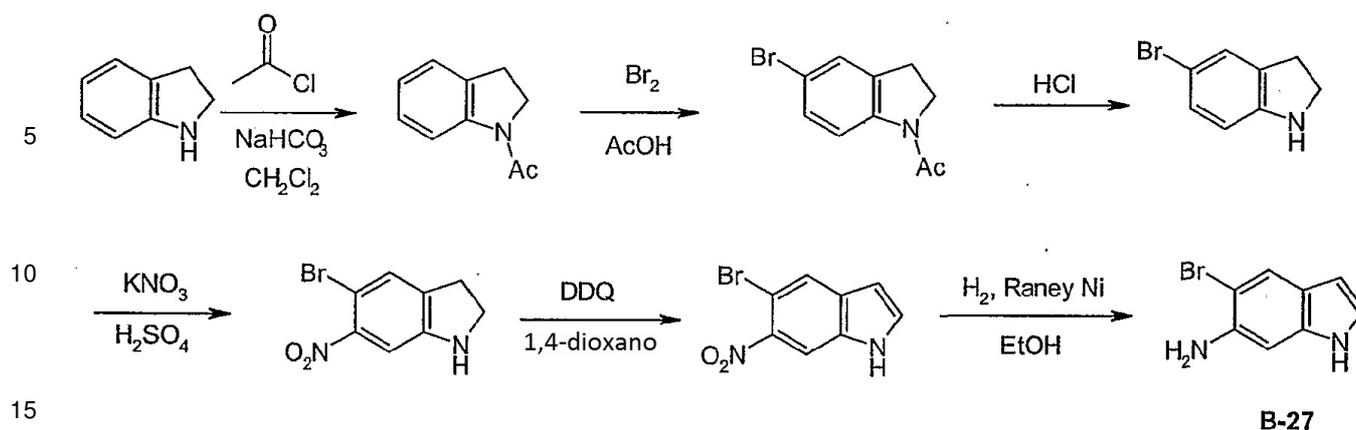
Ester etílico de ácido 5-(2-dimetilamino-vinil)-2,4-dinitro-benzoico

Se calentó una mezcla de éster etílico de ácido 5-metil-2,4-dinitro-benzóico (39 g, 0,15 mol) y dimetoximetil-dimetilamina (32 g, 0,27 mol) en DMF (200 ml) a 100° C durante 5 h. La mezcla se vertió en agua con hielo. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para proporcionar éster etílico de ácido 5-(2-dimetilamino-vinil)-2,4-dinitro-benzoico (15 g, 28%).

B-25; Ester etílico de ácido 6-amino-1H-indol-5-carboxílico

Se agitó una mezcla de éster etílico de ácido 5-(2-dimetilamino-vinil)-2,4-dinitro-benzoico (15 g, 0,05 mol) y Raney Ni (5 g) en EtOH (500 ml) bajo H₂ (50 psi) a temperatura ambiente durante 2 h. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar éster etílico de ácido 6-amino-1H-indol-5-carboxílico (**B-25**) (3 g, 30%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.68 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.01-7.06 (m, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 6.27-6.28 (m, 1 H), 6.16 (s, 2 H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.32-1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).

Ejemplo 5:



1-(2,3-Dihidro-indol-1-il)-etanona

20 A una suspensión de NaHCO₃ (504 g, 6,0 mol) y 2,3-dihidro-1H-indol (60 g, 0,5 mol) en CH₂Cl₂ (600 ml) enfiada en un baño de agua con hielo, se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (78,5 g, 1,0 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El sólido se filtró y el filtrado se concentró para dar 1-(2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona (82 g, 100%).

1-(5-Bromo-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona

25 A una solución de 1-(2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona (58,0 g, 0,36 mol) en ácido acético (3000 ml) se le añadió Br₂ (87,0 g, 0,54 mol) a 10° C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El precipitado se recogió por filtración para dar 1-(5-bromo-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona bruta (100 g, 96%) que se usó directamente en el paso siguiente.

5-Bromo-2,3-dihidro-1H-indol

30 Se calentó a reflujo una mezcla de 1-(5-bromo-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona bruta (100 g, 0,34 mol) en HCl (20%, 1200 ml) a reflujo durante 6 h. La mezcla se basificó con Na₂CO₃ a pH 8,5-10 y después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar 5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol (37 g, 55%).

5-Bromo-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol

35 A una solución de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol (45 g, 0,227 mol) en H₂SO₄ (98%, 200 ml) se le añadió lentamente KNO₃ (23,5 g, 0,23 mol) a 0° C. Tras la adición, la mezcla se agitó a 0-10° C durante 4 h, se vertió cuidadosamente en hielo, se basificó con Na₂CO₃ a pH 8 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar 5-bromo-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (42 g, 76%).

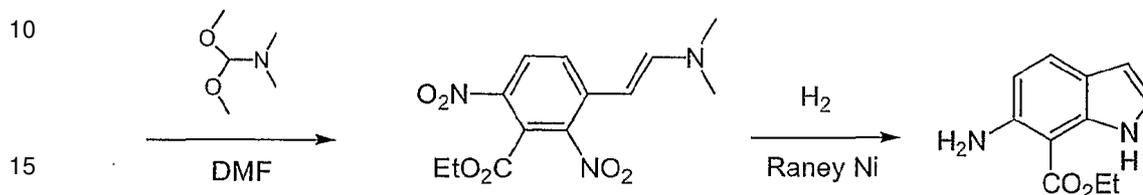
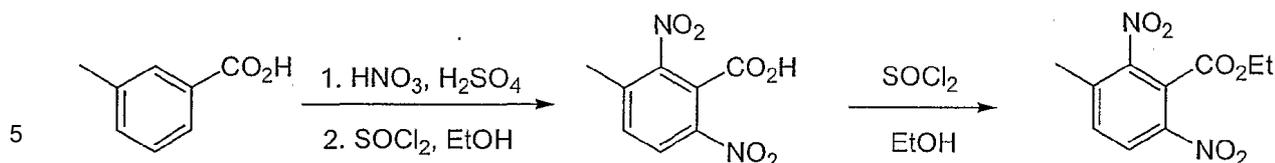
5-Bromo-6-nitro-1H-indol

40 A una solución de 5-bromo-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (20 g, 82,3 mmol) en 1,4-dioxano (400 ml) se le añadió DDQ (30 g, 0,13 mol). La mezcla se agitó a 80° C durante 2 h. El sólido se filtró y el filtrado se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar 5-bromo-6-nitro-1H-indol (7,5 g, 38%).

B-27; 5-Bromo-1H-indol-6-ilamina

45 Se agitó una mezcla de 5-bromo-6-nitro-1H-indol (7,5 g, 31,1 mmol) y Raney Ni (1 g) en etanol bajo H₂ (1 atm) a temperatura ambiente durante 2 h. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar 5-bromo-1H-indol-6-ilamina (**B-27**) (2 g, 30%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.6 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 6.79-7.02 (m, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.14-6.16 (m, 1 H), 4.81 (s, 2 H).

6-Aminoindol 7-Sustituido



B-19

20

Acido 3-metil-2,6-dinitro-benzoico

25

30

A una mezcla de HNO₃ (95%, 80 ml) y H₂SO₄ (98%, 80 ml) se le añadió lentamente ácido 3-metilbenzoico (50 g, 0,37 mol) a 0° C. Tras la adición, la mezcla se agitó durante 1,5 h mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30° C. La mezcla se vertió en agua con hielo y se agitó durante 15 min. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para dar una mezcla de ácido 3-metil-2,6-dinitro-benzoico y ácido 5-metil-2,4-dinitro-benzoico (70 g, 84%). A una solución de esta mezcla en EtOH (150 ml) se le añadió gota a gota SOCl₂ (53,5 g, 0,45 mol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h u se cocentró hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se extrajo con solución de Na₂CO₃ al 10% (120 ml). Se descubrió que la capa orgánica contenía éster etílico de ácido 5-metil-2,4-dinitro-benzoico. La capa acuosa se acidificó con HCl a pH 2~3 y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar ácido 3-metil-2,6-dinitro-benzoico (39 g, 47%).

35

Ester etílico de ácido 3-metil-2,6-dinitro-benzoico

Se calentó una mezcla de ácido 3-metil-2,6-dinitro-benzoico (39 g, 0,15 mol) y SOCl₂ (80 ml) a reflujo durante 4 h. El exceso de SOCl₂ se eliminó bajo presión reducida y el residuo se añadió gota a gota a una solución de EtOH (100 ml) y Et₃N (50 ml). La mezcla se agitó a 20° C durante 1 h y se concentró hasta la sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con Na₂CO₃ (10%, 40 ml x2), agua (50 ml x 2), y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se cocentró para dar éster etílico de ácido 3-metil-2,6-dinitro-benzoico (20 g, 53%).

40

Ester etílico de ácido 3-(2-Dimetilamino-vinil)-2,6-dinitro-benzoico

45

Se calentó una mezcla de éster etílico de ácido 3-metil-2,6-dinitro-benzoico (35 g, 0,14 mol) y dimetoximetil-dimetilamina (32 g, 0,27 mol) en DMF (200 ml) a 100° C durante 5 h. La mezcla se vertió en agua con hielo y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para dar éster etílico de ácido 3-(2-dimetilamino-vinil)-2,6-dinitro-benzoico (25 g, 58%).

50

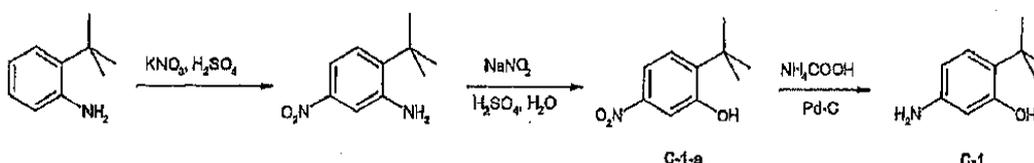
B-19: Ester etílico de ácido 6-amino-1H-indol-7-carboxílico

Se agitó una mezcla de éster etílico de ácido 3-(2-dimetilamino-vinil)-2,6-dinitro-benzoico (30 g, 0,097 mol) y Raney Ni (10 g) en EtOH (1000 ml) bajo H₂ (50 psi) durante 2 h. El catalizador se filtró, y el filtrado se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar éster etílico de ácido 6-amino-1H-indol-7-carboxílico (B-19) como un sólido blanquecino (3,2 g, 16%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ10.38 (s, 1 H), 7.44-7.41 (d, J= 8.7 Hz, 1 H), 6.98 (t, 1 H), 6.65 (s, 2 H), 6.50-6.46 (m, 1 H), 6.27-6.26 (m, 1 H), 4.43-4.36 (q, J= 7.2 Hz, 2 H), 1.35 (t, J= 7.2 Hz, 3 H).

60

Fenoles

Ejemplo 1:



2-*terc*-Butil-5-nitroanilina

A una solución enfriada de ácido sulfúrico (90 %, 50 ml) se añadió gota a gota 2-*terc*-butil-fenilamina (4,5 g, 30 mmoles) a 0 °C. Se añadió nitrato de potasio (4,5 g, 45 mmoles) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 5 min, se vertió en agua con hielo y a continuación se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por recristalización usando 70 % de EtOH - H₂O dando 2-*terc*-butil-5-nitroanilina (3,7 g, 64 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 1,46 (s, 9H); tiempo de ret. de HPLC 3,27 min, 10-99 % de CH₃CN, 5 min de ejecución; EM-ESI 195,3 m/z (MH⁺).

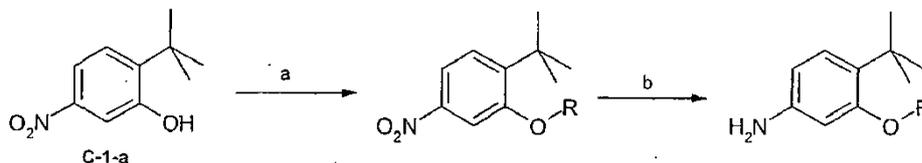
C-1-a; 2-*terc*-Butil-5-nitrofenol

A una mezcla de 2-*terc*-butil-5-nitroanilina (1,94 g, 10 mmoles) en 40 ml de H₂SO₄ al 15 % se añadió gota a gota una solución de NaNO₂ (763 mg, 11,0 mmoles) en agua (3 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0-5 °C durante 5 min. Se neutralizó el exceso NaNO₂ con urea, a continuación se añadieron 5 ml de H₂SO₄-H₂O (v/v 1:2) y la mezcla se sometió a reflujo durante 5 min. Se añadieron tres alícuotas adicionales de 5 ml de H₂SO₄-H₂O (v/v 1:2) mientras que se calentaba a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna (0-10 % de EtOAc - hexano) dando 2-*terc*-butil-5-nitrofenol (**C-1-a**) (1,2 g, 62 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 1,45 (s, 9H); tiempo de ret. de HPLC 3,46 min, 10-99 % de CH₃CN, 5 min de ejecución.

C-1; 2-*terc*-Butil-5-aminofenol. A una solución a reflujo de 2-*terc*-butil-5-nitrofenol (**C-1-a**) (196 mg, 1,0 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió formiato de amonio (200 mg, 3,1 mmoles), seguido de 140 mg de 10 % de Pd-C. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 30 min adicionales, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un tapón de Celite. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna (20-30 % de EtOAc-hexano) dando 2-*terc*-butil-5-aminofenol (**C-1**) (144 mg, 87 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,76 (s, 1H), 6,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,93 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 1,26 (s, 9H); tiempo de ret. de HPLC 2,26 min, 10-99 % de CH₃CN, 5 min de ejecución; EM-ESI 166,1 m/z (MH⁺).

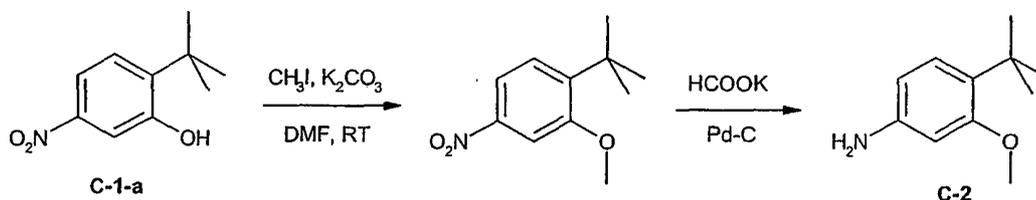
Ejemplo 2:

Esquema general:



a) RX (X = Br, I), K₂CO₃ o Cs₂CO₃, DMF; b) HCO₂NH₄ o HCO₂K, Pd-C, EtOH

Ejemplo específico:

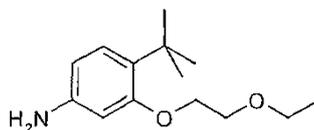
**1-*terc*-Butil-2-metoxi-4-nitrobenceno**

A una mezcla de 2-*terc*-butil-5-nitrofenol (**C-1-a**) (100 mg, 0,52 mmoles) y K₂CO₃ (86 mg, 0,62 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió CH₃I (40 ul, 0,62 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración, el filtrado se evaporó a sequedad dando 1-*terc*-butil-2-metoxi-4-nitrobenceno (82 mg, 76 %) que se usó sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

C-2; 4-*terc*-Butil-3-metoxianilina

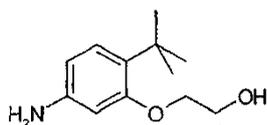
A una solución a reflujo de 1-*terc*-butil-2-metoxi-4-nitrobenzoceno (82 mg, 0,4 mmoles) en EtOH (2 ml) se añadió formiato de potasio (300 mg, 3,6 mmoles) en agua (1 ml), seguido de 10 % de Pd-C (15 mg). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 60 min adicionales, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a sequedad dando 4-*terc*-butil-3-metoxianilina (C-2) (52 mg, 72 %) que se usó sin más purificación. Tiempo de ret. de HPLC 2,29 min, 10-99 % de CH₃CN, 5 min de ejecución; EM-ESI 180,0 m/z (MH⁺).

Otros ejemplos:



C-3; 3-(2-Etoxietoxi)-4-*terc*-butilbencenamina

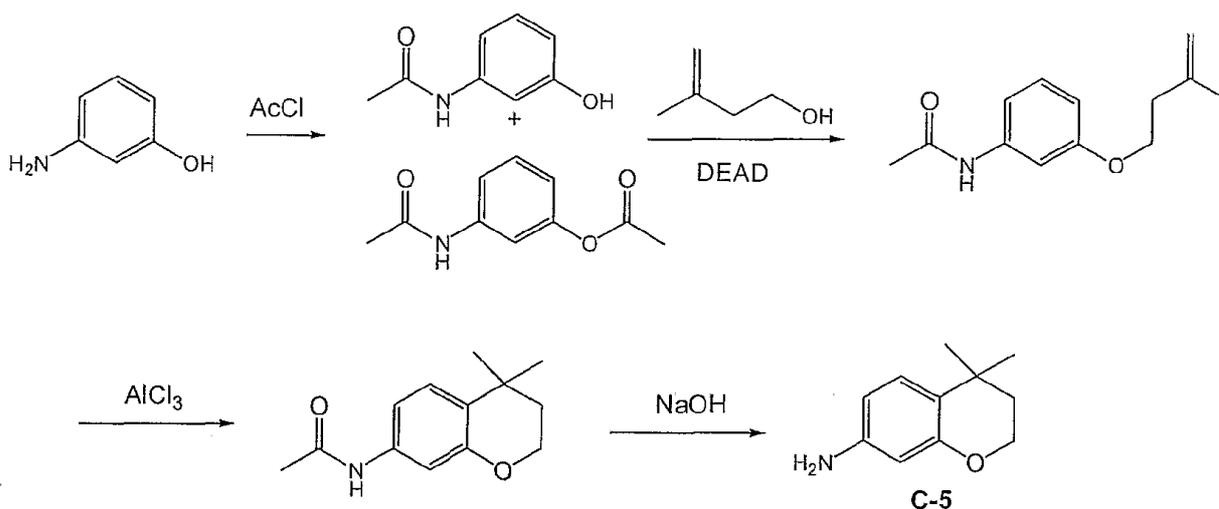
Se sintetizó 3-(2-etoxietoxi)-4-*terc*-butilbencenamina (C-3) siguiendo el esquema general anterior a partir de 2-*terc*-butil-5-nitrofenol (C-1-a) y 1-bromo-2-etoxietano. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,53 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3H); tiempo de ret. de HPLC 2,55 min, 10-99 % de CH₃CN, 5 min de ejecución; EM-ESI 238,3 m/z (MH⁺).



C-4; 2-(2-*terc*-Butil-5-aminofenoxi)etanol

Se sintetizó 2-(2-*terc*-butil-5-aminofenoxi)etanol (C-4) siguiendo el esquema general anterior a partir de 2-*terc*-butil-5-nitrofenol (C-1-a) y 2-bromoetanol. Tiempo de ret. de HPLC 2,08 min, 10-99 % de CH₃CN, 5 min de ejecución; EM-ESI 210,3 m/z (MH⁺).

Ejemplo 3:



N-(3-Hidroxi-fenil)-acetamida y ácido acético de éster de 3-formilamino-fenilo

A una suspensión bien agitada de 3-amino-fenol (50 g, 0,46 mol) y NaHCO₃ (193,2 g, 2,3 mol) en cloroformo (1 l) se le añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (46,9, 0,6 mol) durante un periodo de 30 min a 0° C. Después de que se hubo completado la adición, la mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante la noche y después se enfrió a temperatura ambiente. El exceso de NaHCO₃ se eliminó por filtración. El filtrado se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (200 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida para dar una mezcla de N-(3-hidroxi-fenil)-acetamida y ácido

acético de éster de 3-formilamino-fenilo (35 g, 4:1 por análisis NMR). La mezcla se usó directamente en el paso siguiente.

N-[3-(3-Metil-but-3-eniloxi)-fenil]-acetamida

5 Una suspensión de la mezcla de N-(3-Hidroxi-fenil)-acetamida y ácido acético de éster de 3-formilamino-fenilo (18,12 g, 0,12 mol), 3-metil-but-3-en-1-ol) (8,6 g, 0,1 mol, DEAD (87 g, 0,2 mol) y Ph₃P (31,44 g, 0,12 mol) en benceno (250 ml) se calentó a reflujo durante la noche y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se vertió en agua y la capa orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (300 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar N-[3-(3-metil-but-3-eniloxi)-fenil]-acetamida (11 g, 52%).

N-(4,4-Dimetil-croman-7-il)-acetamida

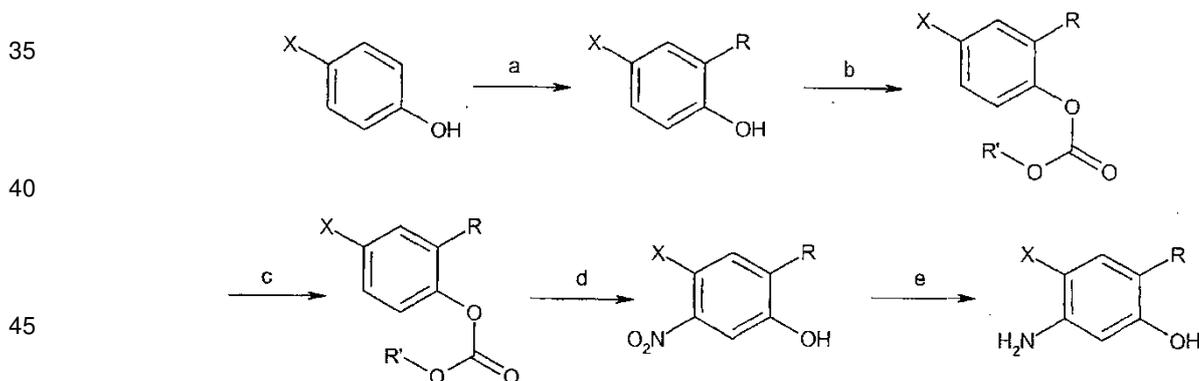
15 Se calentó una mezcla de N-[3-(3-metil-but-3-eniloxi)-fenil]-acetamida (2,5 g, 11,4 mmol) y AlCl₃ (4,52 g, 34,3 mmol) en fluoro-benceno (50 ml) a reflujo durante la noche. Después de enfriarse, la mezcla de la reacción se vertió en agua. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (40 x 3 ml). l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar N-(4,4-dimetil-croman-7-il)-acetamida (1,35 g, 54%).

C-5; 3,4-Dihidro-4,4-dimetil-2H-cromen-7-amina

25 Se calentó a reflujo una mezcla de N-(4,4-dimetil-croman-7-il)-acetamida (1,35 g, 6,2 mmol) en solución de HCl al 20% (30 ml) a reflujo durante 3 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se basificó con NaOH acuoso al 10% a pH 8 y se extrajo con EtOAc (30 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar 3,4-dihidro-4,4-dimetil-2H-cromen-7-amina (**C-5**) (1 g, 92%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.07 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 5.87 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 4.75 (s, 2 H), 3.99 (t, J = 5.4 Hz, 2 H), 1.64 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 1.15 (s, 6 H); ESI-MS 178.1 m/z (MH⁺).

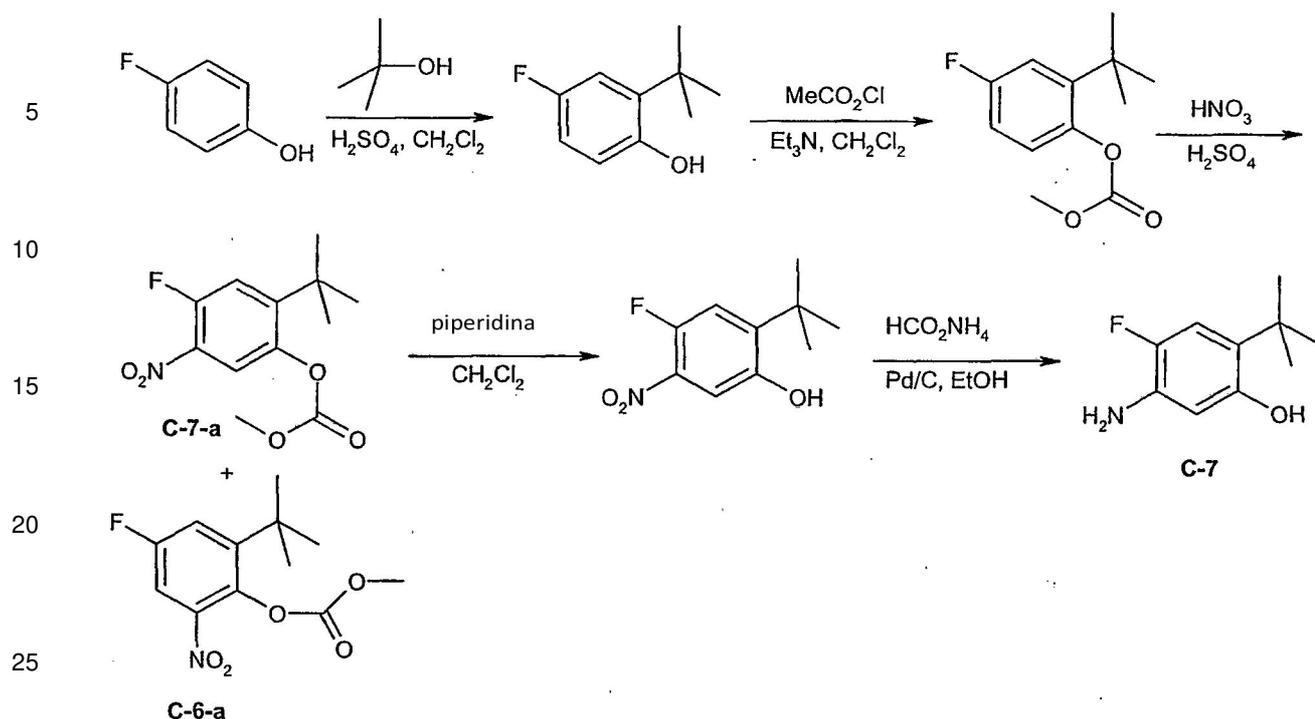
30 Ejemplo 4:

Esquema general:



50 X = F, Cl; a) ROH, H₂SO₄ o MeSO₃H, CH₂Cl₂; b) R'CO₂Cl, Et₃N, 1,4-dioxano o CHCl₃; c) HNO₃, H₂SO₄ o KNO₃, H₂SO₄ o HNO₃, AcOH; d) piperidina, CH₂Cl₂; e) HCO₂NH₄, Pd-C, EtOH o SnCl₂, 2H₂O, EtOH o H₂, Pd-C, MeOH.

Ejemplo específico



2-*tert*-Butil-4-fluorofenol

30 Se disolvieron 4-fluorofenol (5 g, 45 mmoles) y *tert*-butanol (5,9 ml, 63 mmoles) en CH₂Cl₂ (80 ml) y se trató con ácido sulfúrico concentrado (98 %, 3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La fase orgánica se lavó con agua, se neutralizó con NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (5-15 % de EtOAc - hexano) dando 2-*tert*-butil-4-fluorofenol (3,12 g, 42 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,32 (s, 1H), 6,89 (dd, J = 11,1, 3,1 Hz, 1H), 6,84-6,79 (m, 1H), 6,74 (dd, J = 8,7, 5,3 Hz, 1H), 1,33 (s, 9H).

Carbonato de 2-*tert*-butil-4-fluorofenilmetilo

40 A una solución de 2-*tert*-butil-4-fluorofenol (2,63 g, 15,7 mmoles) y NEt₃ (3,13 ml, 22,5 mmoles) en dioxano (45 ml) se añadió cloroformiato de metilo (1,27 ml, 16,5 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se eliminó mediante filtración. El filtrado se diluyó a continuación con agua y se extrajo con éter. El extracto de éter se lavó con agua y se secó sobre MgSO₄. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna dando carbonato de 2-*tert*-butil-4-fluorofenilmetilo (2,08 g, 59 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,24 (dd, J = 8,8, 5,4 Hz, 1H), 7,17-7,10 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

Carbonato de 2-*tert*-butil-4-fluoro-5-nitrofenilmetilo (C-7-a) y carbonato de 2-*tert*-butil-4-fluoro-6-nitrofenilmetilo (C-6-a)

50 A una solución de carbonato de 2-*tert*-butil-4-fluorofenilmetilo (1,81 g, 8 mmoles) en H₂SO₄ (98 %, 1 ml) se añadió lentamente a una mezcla enfriada de H₂SO₄ (1 ml) y HNO₃ (1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h mientras que se calentaba a temperatura ambiente, se vertió en hielo y se extrajo con éter dietílico. El extracto de éter se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (0-10 % de EtOAc - hexano) dando carbonato de 2-*tert*-butil-4-fluoro-5-nitrofenilmetilo (**C-7-a**) (1,2 g, 55 %) y carbonato de 2-*tert*-butil-4-fluoro-6-nitrofenilmetilo (**C-6-a**) (270 mg, 12 %). Carbonato de 2-*tert*-butil-4-fluoro-5-nitrofenilmetilo (**C-7-a**): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,24 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,32 (s, 9H). Carbonato de 2-*tert*-butil-4-fluoro-6-nitrofenilmetilo (**C-6-a**): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,04 (dd, J = 7,6, 3,1 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 10,1, 3,1 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,35 (s, 9H).

2-*tert*-Butil-4-fluoro-5-nitrofenol

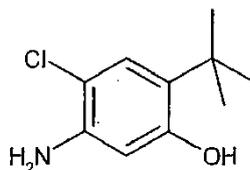
60 A una solución de carbonato de 2-*tert*-butil-4-fluoro-5-nitrofenilmetilo (**C-7-a**) (1,08 g, 4 mmoles) en CH₂Cl₂ (40 ml) se añadió piperidina (3,94 ml, 10 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se extrajo con NaOH 1 N (3x). La fase acuosa se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con éter dietílico. El extracto de éter se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró dando 2-*tert*-butil-4-fluoro-5-nitrofenol (530 mg, 62 %). RMN ¹H (400

MHz, DMSO- d_6) δ 10,40 (s, 1H), 7,49 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 1,36 (s, 9H).

C-7; 2-*tert*-Butil-5-amino-4-fluorofenol

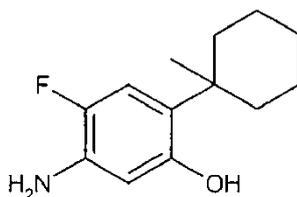
5 A una solución a reflujo de 2-*tert*-butil-4-fluoro-5-nitrofenol (400 mg, 1,88 mmoles) y formiato de amonio (400 mg, 6,1 mmoles) en EtOH (20 ml) se añadió 5 % de Pd-C (260 mg). La mezcla se sometió a reflujo durante 1 h adicional, se enfrió y se filtró a través de Celite. El disolvente se eliminó mediante evaporación dando 2-*tert*-butil-5-amino-4-fluorofenol (**C-7**) (550 mg, 83 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,83 (s a, 1H), 6,66 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,74 (s a, 2H), 1,26 (s, 9H); tiempo de ret. de HPLC 2,58 min, 10-99 % de CH_3CN , 5 min de ejecución; EM-ESI 184,0 m/z (MH^+).

Otros ejemplos:



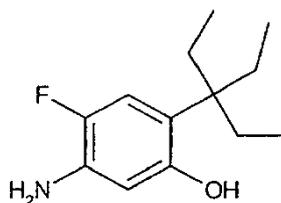
C-10; 2-*tert*-Butil-5-amino-4-clorofenol

20 Se sintetizó 2-*tert*-butil-5-amino-4-clorofenol (**C-10**) siguiendo el esquema general anterior a partir de 4-clorofenol y *tert*-butanol. Rendimiento global (6 %). Tiempo de ret. de HPLC 3,07 min, 10-99 % de CH_3CN , 5 min de ejecución; EM-ESI 200,2 m/z (MH^+).



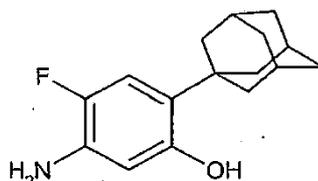
C-13; 5-Amino-4-fluoro-2-(1-metilciclohexil)fenol

35 Se sintetizó 5-amino-4-fluoro-2-(1-metilciclohexil)fenol (**C-13**) siguiendo el esquema general anterior a partir de 4-fluorofenol y 1-metilciclohexanol. Rendimiento global (3 %). Tiempo de ret. de HPLC 3,00 min, 10-99 % de CH_3CN , 5 min de ejecución; EM-ESI 224,2 m/z (MH^+).



C-19; 5-Amino-2-(3-etilpentan-3-il)-4-fluoro-fenol

50 Se sintetizó 5-amino-2-(3-etilpentan-3-il)-4-fluoro-fenol (**C-19**) siguiendo el esquema general anterior a partir de 4-fluorofenol y 3-etil-3-pentanol. Rendimiento global (1 %).

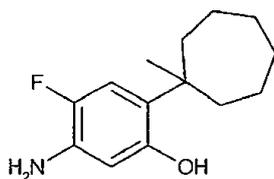


C-20; 2-Admantil-5-amino-4-fluoro-fenol

60 Se sintetizó 2-admantil-5-amino-4-fluoro-fenol (**C-20**) siguiendo el esquema general anterior a partir de 4-fluorofenol y adamantan-1-ol.

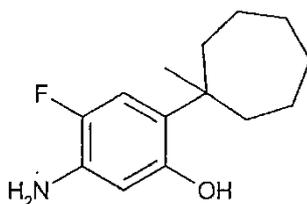
65

5

**C-21; 5-Amino-4-fluoro-2-(1-metilcicloheptil)fenol**

Se sintetizó 5-amino-4-fluoro-2-(1-metilcicloheptil)fenol (**C-21**) siguiendo el esquema general anterior a partir de 4-fluorofenol y 1-metil-cicloheptanol.

15

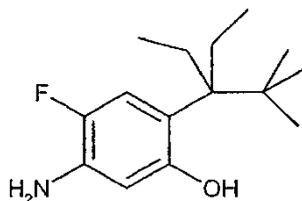


20

C-22; 5-Amino-4-fluoro-2-(1-metilciclooctil)fenol

Se sintetizó 5-amino-4-fluoro-2-(1-metilciclooctil)fenol (**C-22**) siguiendo el esquema general anterior a partir de 4-fluorofenol y 1-metil-ciclooctanol.

30



35

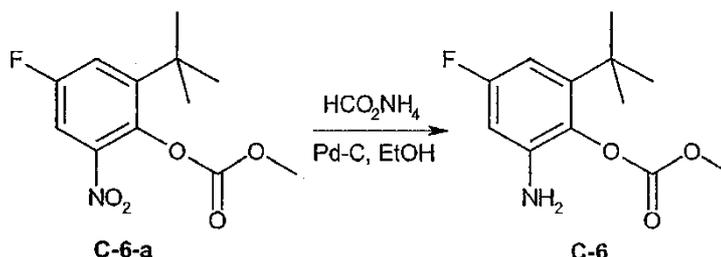
C-23; 5-Amino-2-(3-etil-2,2-dimetilpentan-3-il)-4-fluoro-fenol

Se sintetizó 5-amino-2-(3-etil-2,2-dimetilpentan-3-il)-4-fluoro-fenol (**C-23**) siguiendo el esquema general anterior a partir de 4-fluorofenol y 3-etil-2,2-dimetil-pentan-3-ol.

40

Ejemplo 5:

45



50

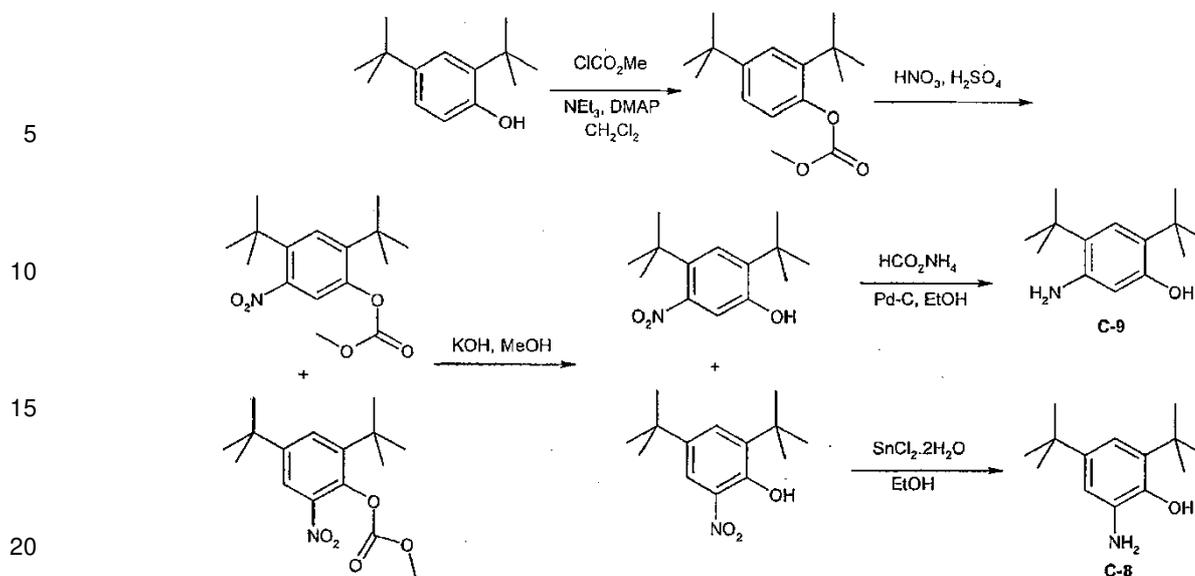
C-6; Carbonato de 2-terc-butil-4-fluoro-6-aminofenilmetilo

A una solución a reflujo de carbonato de 2-terc-butil-4-fluoro-6-nitrofenilmetilo (250 mg, 0,92 mmoles) y formiato de amonio (250 mg, 4 mmoles) en EtOH (10 ml) se añadió 5 % de Pd-C (170 mg). La mezcla se sometió a reflujo durante 1 h adicional, se enfrió y se filtró a través de Celite. El disolvente se eliminó mediante evaporación y el residuo se purificó por cromatografía en columna (0-1 %, EtOAc - hexano) dando carbonato de 2-terc-butil-4-fluoro-6-aminofenilmetilo (**C-6**) (60 mg, 27 %). Tiempo de ret. de HPLC 3,35 min, 10-99 % de CH₃CN, 5 min de ejecución; EM-ESI 242,0 m/z (MH⁺).

60

Ejemplo 6:

65



Éster metílico del éster 2,4-di-*tert*-butil-fenílico del ácido carbónico

25 Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (58 ml, 750 mmoles) a una solución de 2,4-di-*tert*-butil-fenol (103,2 g, 500 mmoles), Et₃N (139 ml, 1000 mmoles) y DMAP (3,05 g, 25 mmoles) en diclorometano (400 ml) enfriado en un baño de agua con hielo a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente mientras que se agitaba durante la noche, a continuación se filtró a través de gel de sílice (aprox. 1 l) usando 10 % de acetato de etilo - hexanos (~ 4 l) como eluyente. Los filtrados combinados se concentraron dando éster metílico del éster 2,4-di-*tert*-butil-fenílico del ácido carbónico como un aceite amarillo (132 g, cuant.). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,30 (s, 9H), 1,29 (s, 9H).

30

Éster metílico del éster 2,4-di-*tert*-butil-5-nitro-fenílico del ácido carbónico y éster metílico del éster 2,4-di-*tert*-butil-6-nitro-fenílico del ácido carbónico

35 A una mezcla con agitación de éster metílico del éster 2,4-di-*tert*-butil-fenílico del ácido carbónico (4,76 g, 18 mmoles) en ácido sulfúrico conc. (2 ml), se enfrió en un baño de agua con hielo, se añadió a una mezcla enfriada de ácido sulfúrico (2 ml) y ácido nítrico (2 ml). La adición se hizo lentamente de manera que la temperatura de reacción no superó 50 °C. La reacción se dejó con agitación durante 2 h mientras que se calentaba a temperatura ambiente.

40 A continuación, la mezcla de reacción se añadió a agua con hielo y se extrajo en éter dietílico. La fase de éter se secó (MgSO₄), se concentró y se purificó por cromatografía en columna (0 - 10 % de acetato de etilo - hexanos) dando una mezcla de éster metílico del éster 2,4-di-*tert*-butil-5-nitrofenílico del ácido carbónico y éster metílico del éster 2,4-di-*tert*-butil-6-nitro-fenílico del ácido carbónico como un sólido amarillo pálido (4,28 g), que se usó directamente en la siguiente etapa.

45

2,4-Di-*tert*-butil-5-nitro-fenol y 2,4-di-*tert*-butil-6-nitro-fenol

50 La mezcla de éster metílico del éster 2,4-di-*tert*-butil-5-nitro-fenílico de ácido carbónico y éster metílico del éster 2,4-di-*tert*-butil-6-nitro-fenílico del ácido carbónico (4,2 g, 12,9 mmoles) se disolvió en MeOH (65 ml) y se añadió KOH (2,0 g, 36 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se acidificó (pH 2-3) añadiendo HCl conc. y se repartió entre agua y éter dietílico. La fase de éter se secó (MgSO₄), se concentró y se purificó por cromatografía en columna (0 - 5 % de acetato de etilo - hexano) proporcionando 2,4-di-*tert*-butil-5-nitro-fenol (1,31 g, 29 % durante 2 etapas) y 2,4-di-*tert*-butil-6-nitro-fenol. 2,4-Di-*tert*-butil-5-nitro-fenol: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,14 (s, 1H, OH), 7,34 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,30 (s, 9H). 2,4-Di-*tert*-butil-6-nitro-fenol: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,48 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,34 (s, 9H).

55

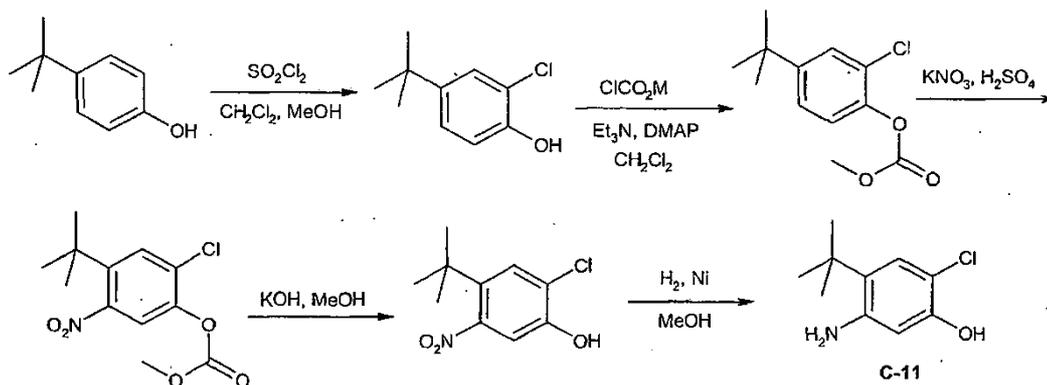
C-9; 5-Amino-2,4-di-*tert*-butil-fenol

60 A una solución en reflujo de 2,4-di-*tert*-butil-5-nitro-fenol (1,86 g, 7,4 mmoles) y formiato de amonio (1,86 g) en etanol (75 ml) se añadió Pd-5 % en peso sobre carbón activo (900 mg). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El Celite se lavó con metanol y los filtrados combinados se concentraron dando 5-amino-2,4-di-*tert*-butil-fenol como un sólido gris (1,66 g, cuant.). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (s, 1H, OH), 6,84 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,39 (s, 2H, NH₂), 1,27 (m, 18H); tiempo de ret. de HPLC 2,72 min, 10-99 % de CH₃CN, 5 min de ejecución; EM-ESI 222,4 m/z (MH⁺).

65

C-8; 6-Amino-2,4-di-*terc*-butil-fenol

Una solución de 2,4-di-*terc*-butil-6-nitro-fenol (27 mg, 0,11 mmoles) y SnCl₂·2H₂O (121 mg, 0,54 mmoles) en EtOH (1,0 ml) se calentó en horno microondas a 100 °C durante 30 min. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, se basificó con NaHCO₃ sat. y se filtró a través de Celite. La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente mediante evaporación proporcionando 6-amino-2,4-di-*terc*-butil-fenol (**C-8**), que se usó sin más purificación. Tiempo de ret. de HPLC 2,74 min, 10-99 % de CH₃CN, 5 min de ejecución; EM-ESI 222,5 m/z (MH⁺).

Ejemplo 7:**4-*terc*-Butil-2-cloro-fenol**

A una solución de 4-*terc*-butil-fenol (40,0 g, 0,27 moles) y SO₂Cl₂ (37,5 g, 0,28 moles) en CH₂Cl₂ se añadió MeOH (9,0 g, 0,28 moles) a 0 °C. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se añadió agua (200 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de pet./ EtOAc, 50:1) dando 4-*terc*-butil-2-cloro-fenol (47,0 g, 95 %).

Carbonato de 4-*terc*-butil-2-clorofenilmetilo

A una solución de 4-*terc*-butil-2-clorofenol (47,0 g, 0,25 moles) en diclorometano (200 ml) se añadió Et₃N (50,5 g, 0,50 moles), DMAP (1 g) y cloroformato de metilo (35,4 g, 0,38 moles) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min adicionales. La mezcla de reacción se lavó con H₂O y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró dando carbonato de 4-*terc*-butil-2-clorofenilmetilo (56,6 g, 92 %), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Carbonato de 4-*terc*-butil-2-cloro-5-nitrofenilmetilo

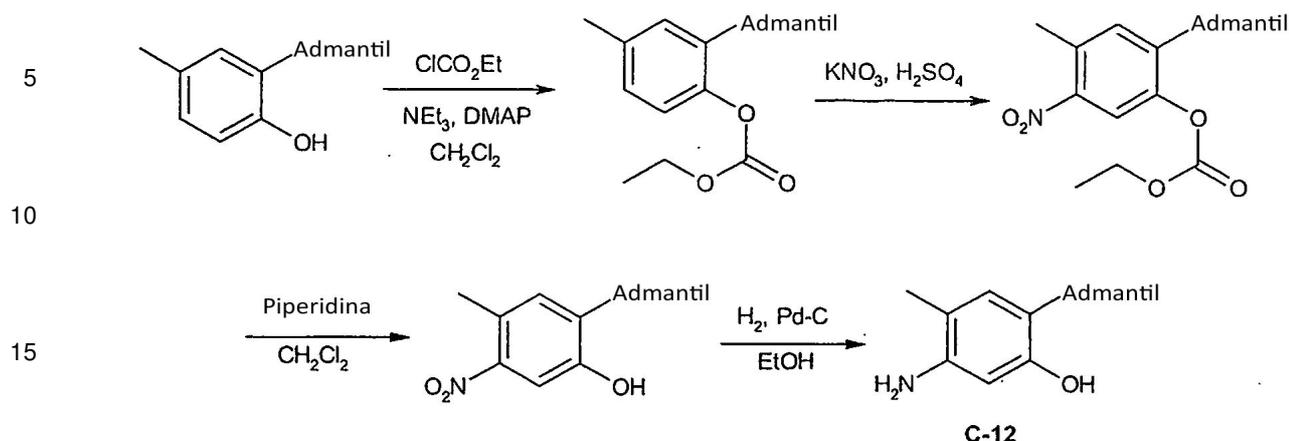
Se disolvió carbonato de 4-*terc*-butil-2-clorofenilmetilo (36,0 g, 0,15 moles) en H₂SO₄ conc. (100 ml) a 0 °C. Se añadió KNO₃ (0,53 g, 5,2 mmoles) en porciones durante 25 min. La reacción se agitó durante 1,5 h y se vertió en hielo (200 g). La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ ac., se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío dando carbonato de 4-*terc*-butil-2-cloro-5-nitrofenilmetilo (41,0 g), que se usó sin más purificación.

4-*terc*-Butil-2-cloro-5-nitro-fenol

Se añadió hidróxido potásico (10,1 g, 181 mmoles) a carbonato de 4-*terc*-butil-2-cloro-5-nitrofenilmetilo (40,0 g, 139 mmoles) en MeOH (100 ml). Después de 30 min, la reacción se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (éter de pet./ EtOAc, 30:1) dando 4-*terc*-butil-2-cloro-5-nitro-fenol (23,0 g, 68 % durante 2 etapas).

C-11; 4-*terc*-Butil-2-cloro-5-amino-fenol

A una solución de 4-*terc*-butil-2-cloro-5-nitro-fenol (12,6 g, 54,9 mmoles) en MeOH (50 ml) se añadió Ni (1,2 g). La reacción se agitó bajo H₂ (1 atm) durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (P.E. / EtOAc, 20:1) dando 4-*terc*-butil-2-cloro-5-amino-fenol (**C-11**) (8,5 g, 78 %). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,33 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 1,23 (s, 9H); EM-ESI 200,1 m/z (MH⁺).

Ejemplo 8:**20 Carbonato de 2-admantil-4-metil-feniletilo**

25 Se añadió cloroformiato de etilo (0,64 ml, 6,7 mmoles) gota a gota a una solución de 2-admantil-4-metilfenol (1,09 g, 4,5 mmoles), Et₃N (1,25 ml, 9 mmoles) y DMAP (cantidad catalítica) en diclorometano (8 ml) enfriada en un baño de agua con hielo a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente mientras que se agitaba durante la noche, a continuación se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (10-20 % de acetato de etilo - hexanos) dando carbonato de 2-admantil-4-metil-feniletilo como un aceite amarillo (1,32 g, 94 %).

Carbonato de 2-admantil-4-metil-5-nitrofeniletilo

30 A una solución enfriada de carbonato de 2-admantil-4-metil-feniletilo (1,32 g, 4,2 mmoles) en H₂SO₄ (98 %, 10 ml) se añadió KNO₃ (510 mg, 5,0 mmoles) en pequeñas porciones a 0 °C. La mezcla se agitó durante 3 h mientras que se calentaba a temperatura ambiente, se vertió en hielo y a continuación se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (0-10 % de EtOAc - hexano) dando carbonato de 2-admantil-4-metil-5-nitrofeniletilo (378 mg, 25 %).

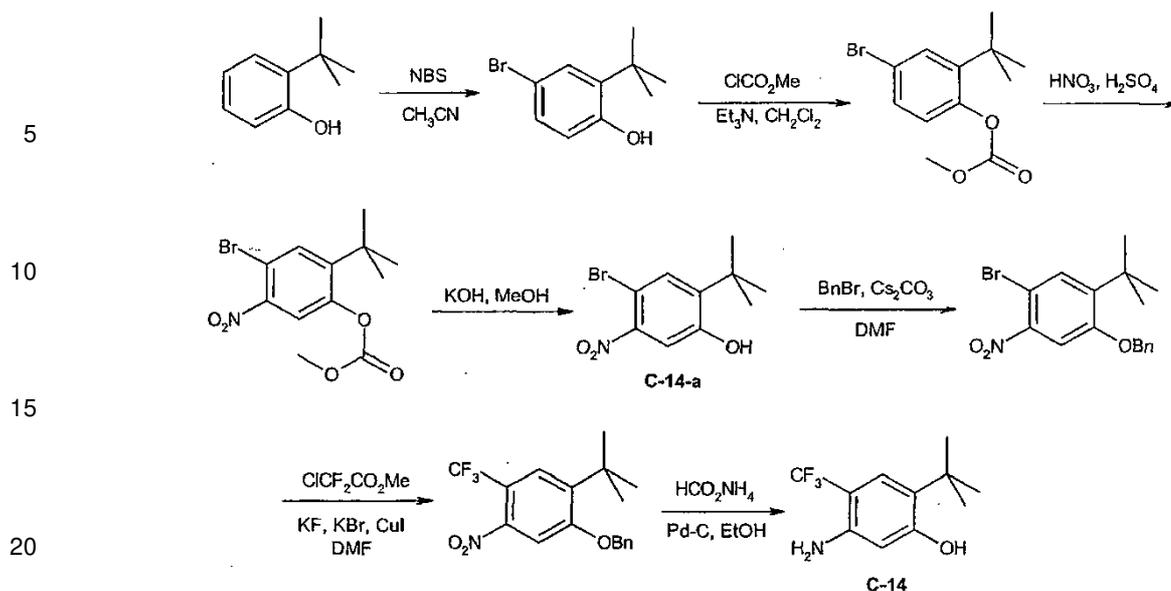
2-Admantil-4-metil-5-nitrofenol

40 A una solución de carbonato de 2-admantil-4-metil-5-nitrofeniletilo (378 mg, 1,05 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió piperidina (1,0 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se adsorbió sobre gel de sílice a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-15 %, EtOAc - hexanos) proporcionando 2-admantil-4-metil-5-nitrofenol (231 mg, 77 %).

C-12; 2-Admantil-4-metil-5-aminofenol

45 A una solución de 2-admantil-4-metil-5-nitrofenol (231 mg, 1,6 mmoles) en EtOH (2 ml) se añadió Pd- 5 % en peso sobre carbón (10 mg). La mezcla se agitó bajo H₂ (1 atm) durante la noche y a continuación se filtró a través de Celite. El filtrado se evaporó a sequedad proporcionando 2-admantil-4-metil-5-aminofenol (**C-12**), que se usó sin más purificación. Tiempo de ret. de HPLC 2,52 min, 10-99 % de CH₃CN, 5 min de ejecución; EM-ESI 258,3 m/z (MH⁺).

50 Ejemplo 9:



2-*tert*-Butil-4-bromofenol

25 A una solución de 2-*tert*-butilfenol (250 g, 1,67 moles) en CH₃CN (1500 ml) se añadió NBS (300 g, 1,67 moles) a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación el disolvente se eliminó. Se añadió éter de petróleo (1000 ml), y el precipitado blanco resultante se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida dando el 2-*tert*-butil-4-bromofenol en bruto (380 g), que se usó sin más purificación.

30

(2-*tert*-Butil-4-bromofenil)carbonato de metilo

35 A una solución de 2-*t*-butil-4-bromofenol (380 g, 1,67 moles) en diclorometano (1000 ml) se añadió Et₃N (202 g, 2 moles) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (155 ml) a la solución anterior a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h., se extinguió con solución saturada de cloruro de amonio y se diluyó con agua. La fase orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró proporcionando el (2-*tert*-butil-4-bromofenil)carbonato de metilo en bruto (470 g), que se usó sin más purificación.

(2-*tert*-Butil-4-bromo-5-nitrofenil)carbonato de metilo

40 Se disolvió (2-*tert*-butil-4-bromofenil)carbonato de metilo (470 g, 1,67 moles) en H₂SO₄ conc. (1000 ml) a 0 °C. Se añadió KNO₃ (253 g, 2,5 moles) en porciones durante 90 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y se vertió en agua con hielo (20 l). El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua minuciosamente, se secó y recristalizó en éter dando (2-*tert*-butil-4-bromo-5-nitrofenil)carbonato de metilo (332 g, 60 % durante 3 etapas).

45

C-14-a; 2-*tert*-Butil-4-bromo-5-nitro-fenol

50 A una solución de (2-*tert*-butil-4-bromo-5-nitrofenil)carbonato de metilo (121,5 g, 0,366 moles) en metanol (1000 ml) se añadió hidróxido potásico (30,75 g, 0,549 moles) en porciones. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se acidificó con HCl 1 N a pH 7. Se eliminó el metanol y se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró dando 2-*tert*-butil-4-bromo-5-nitro-fenol (C-14-a) (100 g, 99 %).

55

1-*tert*-Butil-2-(benciloxi)-5-bromo-4-nitrobenceno

60 A una mezcla de 2-*tert*-butil-4-bromo-5-nitrofenol (C-14-a) (1,1 g, 4 mmoles) y Cs₂CO₃ (1,56 g, 4,8 mmoles) en DMF (8 ml) se añadió bromuro de bencilo (500 µl, 4,2 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se diluyó con H₂O y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna (0-5 % de EtOAc - hexano) dando 1-*tert*-butil-2-(benciloxi)-5-bromo-4-nitrobenceno (1,37 g, 94 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 7,62 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (m, 5H), 5,22 (s, 2H), 1,42 (s, 9H).

60

1-*tert*-Butil-2-(benciloxi)-5-(trifluorometil)-4-nitrobenceno

65

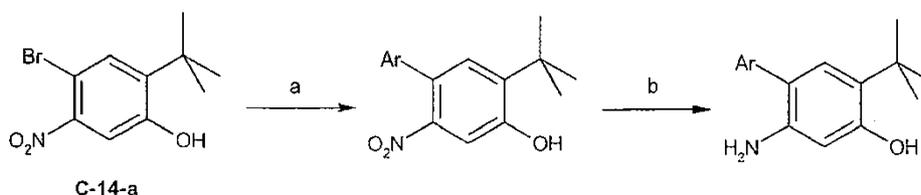
Se agitó una mezcla de 1-*tert*-butil-2-(benciloxi)-5-bromo-4-nitrobenzoceno (913 mg, 2,5 mmoles), KF (291 mg, 5 mmoles), KBr (595 mg, 5 mmoles), CuI (570 mg, 3 mmoles), clorodifluoroacetato de metilo (1,6 ml, 15 mmoles) y DMF (5 ml) a 125 °C en un tubo cerrado durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. Después de eliminarse el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna (0-5 % de EtOAc - hexano) dando 1-*tert*-butil-2-(benciloxi)-5-(trifluorometil)-4-nitrobenzoceno (591 mg, 67 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 7,66 (s, 1H), 7,37 (m, 5H), 7,19 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 1,32 (s, 9H).

10 C-14; 5-Amino-2-*tert*-butil-4-trifluorometil-fenol

A una solución a reflujo de 1-*tert*-butil-2-(benciloxi)-5-(trifluorometil)-4-nitrobenzoceno (353 mg, 1,0 mmol) y formiato de amonio (350 mg, 5,4 mmoles) en EtOH (10 ml) se añadió 10 % de Pd-C (245 mg). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 h adicionales, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna dando 5-amino-2-*tert*-butil-4-trifluorometil-fenol (**C-14**) (120 mg, 52 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 1,28 (s, 9H); tiempo de ret. de HPLC 3,46 min, 10-99 % de CH₃CN, 5 min de ejecución; EM-ESI 234,1 m/z (MH⁺).

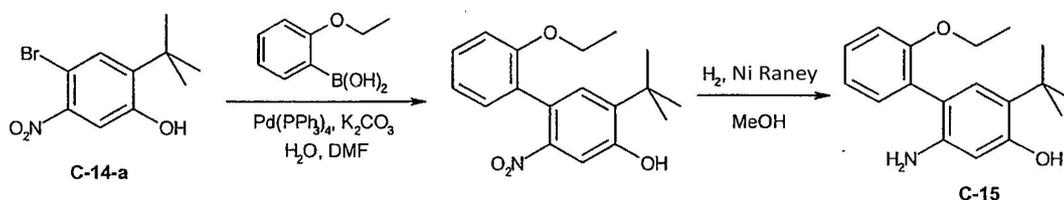
20 Ejemplo 10:

Esquema general:



a) ArB(OH)₂, K₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, H₂O, DMF o ArB(OH)₂, (dppf)PdCl₂, K₂CO₃, EtOH; b) H₂, Ni Raney, MeOH o HCO₂NH₄, Pd-C, EtOH o SnCl₂·2H₂O.

Ejemplo específico:



2-*tert*-Butil-4-(2-etoxifenil)-5-nitrofenol

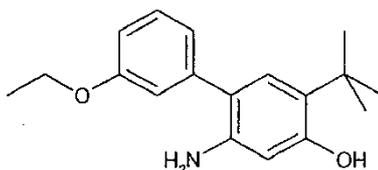
A una solución de 2-*tert*-butil-4-bromo-5-nitrofenol (**C-14-a**) (8,22 g, 30 mmoles) en DMF (90 ml) se añadió ácido 2-etoxifenilborónico (5,48 g, 33 mmoles), carbonato de potasio (4,56 g, 33 mmoles), agua (10 ml) y Pd(PPh₃)₄ (1,73 g, 1,5 mmoles). La mezcla se calentó a 90 °C durante 3 h bajo nitrógeno. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se purificaron por cromatografía en columna (éter de petróleo - acetato de etilo, 10:1) proporcionando 2-*tert*-butil-4-(2-etoxifenil)-5-nitrofenol (9,2 g, 92 %). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 10,38 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,99 (t, 1 H, *J* = 7,35 Hz), 6,92 (d, 1 H, *J* = 8,1 Hz), 3,84 (q, 2 H, *J* = 6,6 Hz), 1,35 (s, 9H), 1,09 (t, 3 H, *J* = 6,6 Hz); EM-ESI 314,3 m/z (MH⁺).

55 C-15; 2-*tert*-Butil-4-(2-etoxifenil)-5-aminofenol

A una solución de 2-*tert*-butil-4-(2-etoxifenil)-5-nitrofenol (3,0 g, 9,5 mmoles) en metanol (30 ml) se añadió Ni Raney (300 mg). La mezcla se agitó bajo H₂ (1 atm) a temperatura ambiente durante 2 h. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo-acetato de etilo, 6:1) proporcionando 2-*tert*-butil-4-(2-etoxifenil)-5-aminofenol (**C-15**) (2,35 g, 92 %). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,89 (s, 1H), 7,19 (t, 1H, *J* = 4,2 Hz), 7,10 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 7,08 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 6,94 (t, 1H, *J* = 3,6 Hz), 6,67 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,00 (q, 2H, *J* = 6,9 Hz), 1,26 (s, 9H), 1,21 (t, 3 H, *J* = 6,9 Hz); EM-ESI 286,0 m/z (MH⁺).

65 Otros ejemplos:

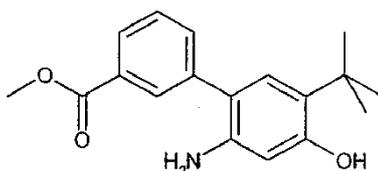
5

**C-16; 2-*tert*-Butil-4-(3-etoxifenil)-5-aminofenol**

10

Se sintetizó 2-*tert*-butil-4-(3-etoxifenil)-5-aminofenol (C-16) siguiendo el esquema general anterior a partir de 2-*tert*-butil-4-bromo-5-nitrofenol (C-14-a) y ácido 3-etoxifenilborónico. Tiempo de ret. de HPLC 2,77 min, 10-99 % de CH₃CN, 5 min de ejecución; EM-ESI 286,1 m/z (MH⁺).

15



20

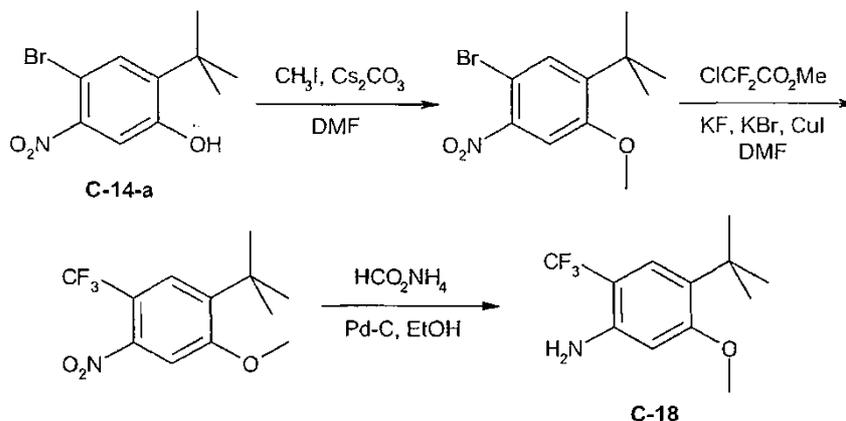
C-17; 2-*tert*-Butil-4-(3-metoxicarbonilfenil)-5-aminofenol (C-17)

25

Se sintetizó 2-*tert*-butil-4-(3-metoxicarbonilfenil)-5-aminofenol (C-17) siguiendo el esquema general anterior a partir de 2-*tert*-butil-4-bromo-5-nitrofenol (C-14-a) y ácido 3-(metoxicarbonil)fenilborónico. Tiempo de ret. de HPLC 2,70 min, 10-99 % de CH₃CN, 5 min de ejecución; EM-ESI 300,5 m/z (MH⁺).

Ejemplo 11;

30



35

40

45

1-*tert*-Butil-2-metoxi-5-bromo-4-nitrobenzeno

50

A una mezcla de 2-*tert*-butil-4-bromo-5-nitrofenol (C-14-a) (1,5 g, 5,5 mmoles) y Cs₂CO₃ (2,2 g, 6,6 mmoles) en DMF (6 ml) se añadió yoduro de metilo (5150 µl, 8,3 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se diluyó con H₂O y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. Después de eliminar el disolvente, el residuo se lavó con hexano dando 1-*tert*-butil-2-metoxi-5-bromo-4-nitrobenzeno (1,1 g, 69 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

55

1-*tert*-Butil-2-metoxi-5-(trifluorometil)-4-nitrobenzeno

60

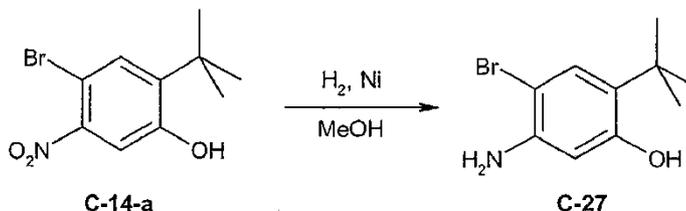
Se agitó una mezcla de 1-*tert*-butil-2-metoxi-5-bromo-4-nitrobenzeno (867 mg, 3,0 mmoles), KF (348 mg, 6 mmoles), KBr (714 mg, 6 mmoles), CuI (684 mg, 3,6 mmoles), clorodifluoroacetato de metilo (2,2 ml, 21,0 mmoles) en DMF (5 ml) a 125 °C en un tubo cerrado durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna (0-5 % de EtOAc - hexano) dando 1-*tert*-butil-2-metoxi-5-(trifluorometil)-4-nitrobenzeno (512 mg, 61 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,33 (s, 9H).

65

C-18; 1-*tert*-Butil-2-metoxi-5-(trifluorometil)-4-aminobenzeno

A una solución a reflujo de 1-*terc*-butil-2-metoxi-5-(trifluorometil)-4-nitrobenzoceno (473 mg, 1,7 mmoles) y formiato de amonio (473 mg, 7,3 mmoles) en EtOH (10 ml) se añadió 10 % de Pd-C (200 mg). La mezcla se sometió a reflujo durante 1 h, se enfrió y se filtró a través de Celite. El disolvente se eliminó mediante evaporación dando 1-*terc*-butil-2-metoxi-5-(trifluorometil)-4-aminobenceno (**C-18**) (403 mg, 95 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,19 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,02 (bs, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,24 (s, 9H).

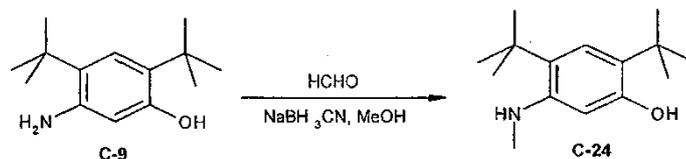
Ejemplo 12:



C-27; 2-*terc*-Butil-4-bromo-5-amino-fenol

A una solución de 2-*terc*-butil-4-bromo-5-nitrofenol (**C-14-a**) (12 g, 43,8 mmoles) en MeOH (90 ml) se añadió Ni (2,4 g). La mezcla de reacción se agitó bajo H₂ (1 atm) durante 4 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se recristalizó en acetato de etilo y éter de petróleo dando 2-*terc*-butil-4-bromo-5-amino-fenol (**C-27**) (7,2 g, 70 %). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,15 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,90 (s a, 2H), 1,22 (s, 9H); EM-ESI 244,0 m/z (MH⁺).

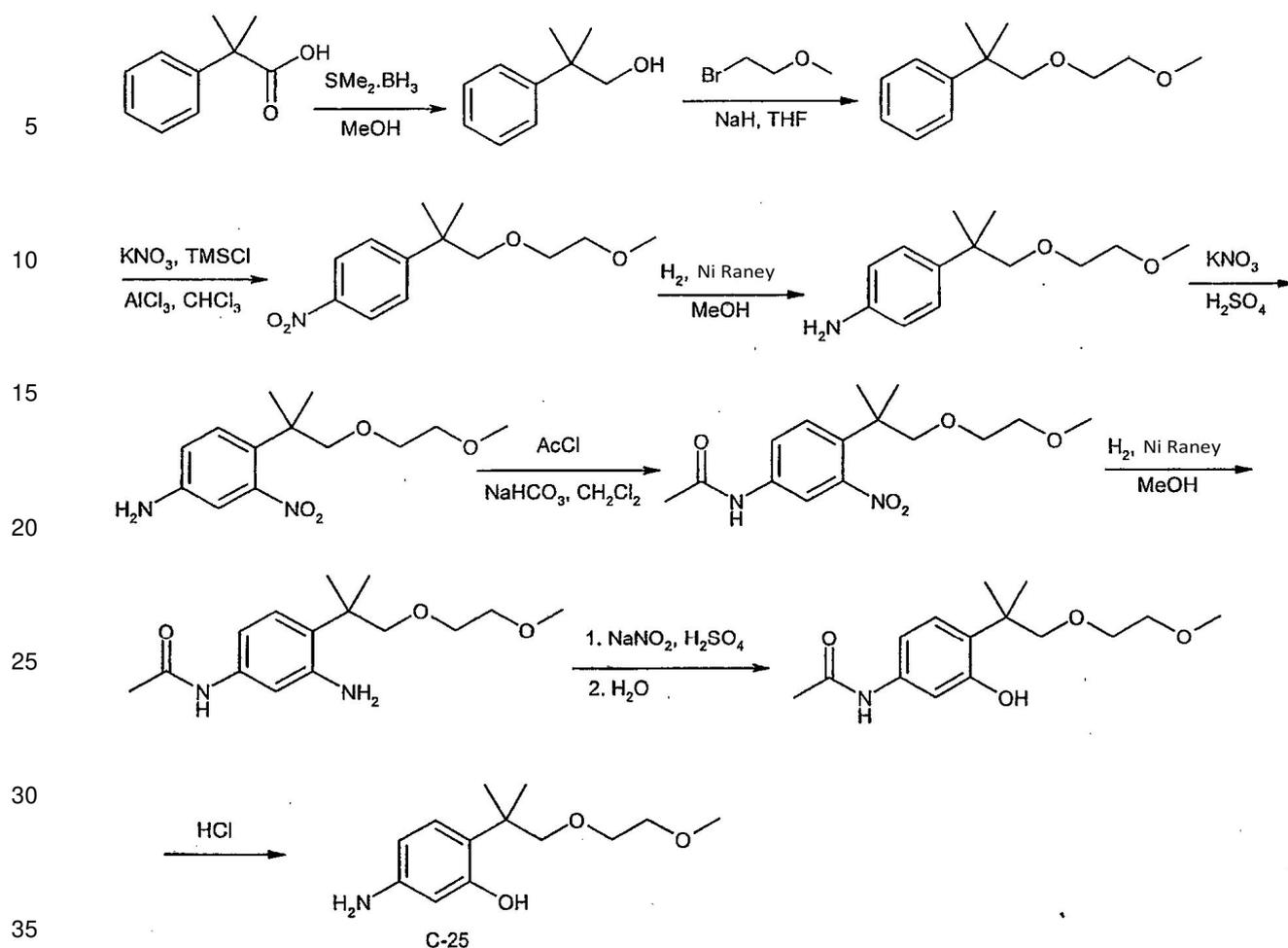
Ejemplo 13:



C-24; 2,4-Di-*terc*-butil-6-(N-metilamino)fenol

Se agitó a reflujo una mezcla de 2,4-di-*terc*-butil-6-amino-fenol (**C-9**) (5,08 g, 23 mmoles), NaBH₃CN (4,41 g, 70 mmoles) y paraformaldehído (2,1 g, 70 mmoles) en metanol (50 ml) durante 3 h. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo-EtOAc, 30:1) dando 2,4-di-*terc*-butil-6-(N-metilamino)fenol (**C-24**) (800 mg, 15 %). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,67 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,36 (q, *J* = 4,8 Hz, 1H), 2,65 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 1,23 (s, 18H); EM-ESI 236,2 m/z (MH⁺).

Ejemplo 14:



2-Metil-2-fenil-propan-1-ol

40 A una solución de ácido 2-metil-2-fenil-propiónico (82 g, 0,5 moles) en THF (200 ml) se añadió gota a gota borano-sulfuro de dimetilo (2 M, 100 ml) a 0-5 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min y a continuación se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriarse se añadieron metanol (150 ml) y agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml × 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron dando 2-metil-2-fenil-propan-1-ol como un aceite (70 g, 77 %).

45 2-(2-Metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-benceno

50 A una suspensión de NaH (29 g, 0,75 moles) en THF (200 ml) se añadió gota a gota una solución de 2-metil-2-fenil-propan-1-ol (75 g, 0,5 moles) en THF (50 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min y a continuación se añadió gota a gota una solución de 1-bromo-2-metoxi-etano (104 g, 0,75 moles) en THF (100 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante la noche, se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo) dando 2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-benceno como un aceite (28 g, 27 %).

55 1-[2-(2-Metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-4-nitro-benceno

60 A una solución de 2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-benceno (52 g, 0,25 moles) en CHCl₃ (200 ml) se añadió KNO₃ (50,5 g, 0,5 moles) y TMSCl (54 g, 0,5 moles). La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min y a continuación se añadió AlCl₃ (95 g, 0,7 moles). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h y se vertió en agua con hielo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CHCl₃ (50 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo) obteniéndose 1-[2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-4-nitro-benceno (6 g, 10 %).

65 4-[2-(2-Metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-fenilamina

Se agitó una suspensión de 1-[2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-4-nitro-benceno (8,1 g, 32 mmoles) y Ni Raney (1 g) en MeOH (50 ml) bajo H₂ (1 atm) a temperatura ambiente durante 1 h. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró obteniéndose 4-[2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-fenilamina (5,5 g, 77 %).

4-[2-(2-Metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-3-nitro-fenilamina

A una solución de 4-[2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-fenilamina (5,8 g, 26 mmoles) en H₂SO₄ (20 ml) se añadió KNO₃ (2,63 g, 26 mmoles) a 0 °C. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 min y a continuación se vertió en agua con hielo. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo-EtOAc, 100:1) dando 4-[2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-3-nitro-fenilamina (5 g, 71 %).

N-[4-[2-(2-Metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-3-nitro-fenil]-acetamida

A una suspensión de NaHCO₃ (10 g, 0,1 moles) en diclorometano (50 ml) se añadió 4-[2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-3-nitro-fenilamina (5 g, 30 mmoles) y cloruro de acetilo (3 ml, 20 mmoles) a 0-5 °C. La mezcla se agitó durante la noche a 15 °C y a continuación se vertió en agua (200 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad dando N-[4-[2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-3-nitro-fenil]-acetamida (5,0 g, 87 %).

N-[3-Amino-4-[2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-fenil]-acetamida

Se agitó una mezcla de N-[4-[2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-3-nitro-fenil]-acetamida (5 g, 16 mmoles) y Ni Raney (1 g) en MeOH (50 ml) bajo H₂ (1 atm) a temperatura ambiente 1 h. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo-EtOAc, 100:1) dando N-[3-amino-4-[2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-fenil]-acetamida (1,6 g, 35 %).

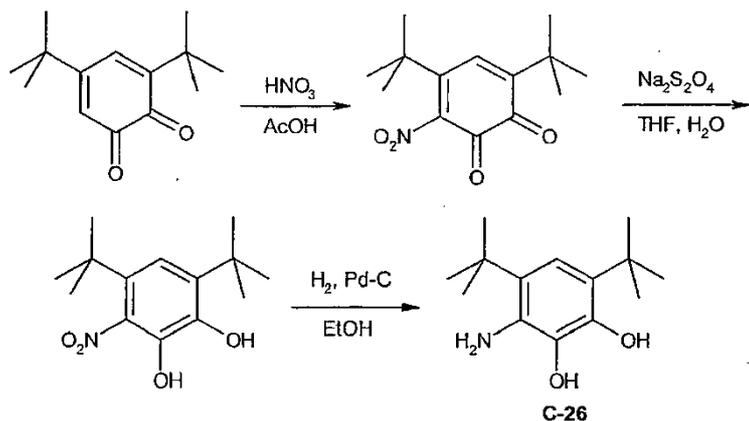
N-[3-Hidroxi-4-[2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-fenil]-acetamida

A una solución de N-[3-amino-4-[2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-fenil]-acetamida (1,6 g, 5,7 mmoles) en H₂SO₄ (15 %, 6 ml) se añadió NaNO₂ a 0-5 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 min y a continuación se vertió en agua con hielo. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo-EtOAc, 100:1) dando N-[3-hidroxi-4-[2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-fenil]-acetamida (0,7 g, 38 %).

C-25; 2-(1-(2-Metoxietoxi)-2-metilpropan-2-il)-5-aminofenol

Se calentó a reflujo una mezcla de N-[3-hidroxi-4-[2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-fenil]-acetamida (1 g, 3,5 mmoles) y HCl (5 ml) durante 1 h. La mezcla se basificó con solución de Na₂CO₃ a pH 9 y a continuación se extrajo con EtOAc (20 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo - EtOAc, 100:1) obteniéndose 2-(1-(2-metoxietoxi)-2-metilpropan-2-il)-5-aminofenol (**C-25**) (61 mg, 6 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,11 (s a, 1H), 6,96-6,98 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,26-6,27 (d, J = 4 Hz, 1H), 6,17-6,19 (m, 1H), 3,68-3,69 (m, 2H), 3,56-3,59 (m, 4 H), 3,39 (s, 3H), 1,37 (s, 6H); EM-ESI 239,9 m/z (MH⁺).

Ejemplo 15:



4,6-di-*tert*-Butil-3-nitrociclohexa-3,5-dieno-1,2-diona

5 A una solución de 3,5-di-*tert*-butilciclohexa-3,5-dieno-1,2-diona (4,20 g, 19,1 mmoles) en ácido acético (115 ml) se añadió lentamente HNO₃ (15 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante 40 min antes de verterse en H₂O (50 ml). La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 h, a continuación se dispuso en un baño de hielo durante 1 h. El sólido se recogió y se lavó con agua proporcionando 4,6-di-*tert*-butil-3-nitrociclohexa-3,5-dieno-1,2-diona (1,2 g, 24 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,89 (s, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,24 (s, 9H).

10

4,6-Di-*tert*-butil-3-nitrobenceno-1,2-diol

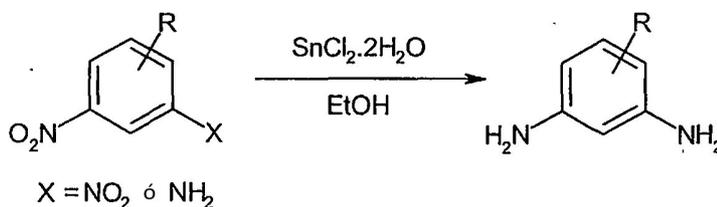
15 En un embudo de decantación se dispuso THF/H₂O (1:1, 400 ml), 4,6-di-*tert*-butil-3-nitrociclohexa-3,5-dieno-1,2-diona (4,59 g, 17,3 mmoles) y Na₂S₂O₄ (3 g, 17,3 mmoles). Se tapó el embudo de decantación y se agitó durante 2 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró proporcionando 4,6-di-*tert*-butil-3-nitrobenceno-1,2-diol (3,4 g, 74 %), que se usó sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,24 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,25 (s, 9H).

20 C-26; 4,6-Di-*tert*-butil-3-aminobenceno-1,2-diol

25 A una solución de 4,6-di-*tert*-butil-3-nitrobenceno-1,2-diol (1,92 g, 7,2 mmoles) en EtOH (70 ml) se añadió Pd-5 % en peso sobre carbón (200 mg). La mezcla se agitó bajo H₂ (1 atm) durante 2 h. La reacción se recargó con Pd-5 % en peso sobre carbón (200 mg) y se agitó bajo H₂ (1 atm) durante otras 2 h. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna (10-40 % de acetato de etilo - hexanos) dando 4,6-di-*tert*-butil-3-aminobenceno-1,2-diol (**C-26**) (560 mg, 33 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (s, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,38 (s, 9H).

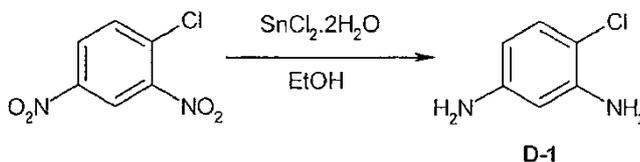
30 Anilinas**Ejemplo 1:**

Esquema General



40

Ejemplo específico:



50

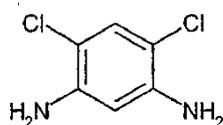
D-1; 4-Cloro-benceno-1,3-diamina

55 Se agitó una mezcla de 1-cloro-2,4-dinitro-benceno (100 mg, 0,5 mmoles) y SnCl₂·2H₂O (1,12 g, 5 mmoles) en etanol (2,5 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y a continuación la mezcla se basificó a pH 7-8 con solución saturada de NaHCO₃. La solución se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron dando 4-cloro-benceno-1,3-diamina (D-1) (79 mg, cuant.). Tiempo de ret. de HPLC 0,38 min, 10-99 % de CH₃CN, 5 min de ejecución; EM-ESI 143,1 m/z (MH⁺)

60

Otros ejemplos:

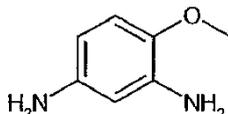
5

**D-2; 4,6-Dicloro-benceno-1,3-diamina**

10

Se sintetizó 4,6-dicloro-benceno-1,3-diamina (**D-2**) siguiendo el esquema general anterior a partir de 1,5-dicloro-2,4-dinitro-benceno. Rendimiento (95 %). Tiempo de ret. de HPLC 1,88 min, 10-99 % de CH₃CN, 5 min de ejecución; EM-ESI 177,1 m/z (MH⁺).

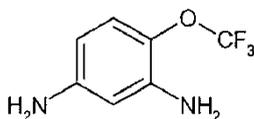
15

**D-3; 4-Metoxi-benceno-1,3-diamina**

20

Se sintetizó 4-metoxi-benceno-1,3-diamina (**D-3**) siguiendo el esquema general anterior a partir de 1-metoxi-2,4-dinitro-benceno. Rendimiento (cuant.). Tiempo de ret. de HPLC 0,31 min, 10-99 % de CH₃CN, 5 min de ejecución.

25

**D-4; 4-Trifluorometoxi-benceno-1,3-diamina**

30

Se sintetizó 4-trifluorometoxi-benceno-1,3-diamina (**D-4**) siguiendo el esquema general anterior a partir de 2,4-dinitro-1-trifluorometoxi-benceno. Rendimiento (89 %). Tiempo de ret. de HPLC 0,91 min, 10-99 % de CH₃CN, 5 min de ejecución; EM-ESI 193,3 m/z (MH⁺).

35

40



45

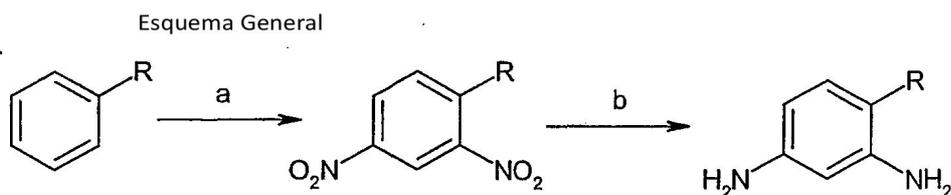
D-5; 4-Propoxibenceno-1,3-diamina

50

Se sintetizó 4-propoxibenceno-1,3-diamina (**D-5**) siguiendo el esquema general anterior a partir de 5-nitro-2-propoxifenilamina. Rendimiento (79 %). Tiempo de ret. de HPLC 0,54 min, 10-99 % de CH₃CN, 5 min de ejecución; EM-ESI 167,5 m/z (MH⁺).

Ejemplo 2:

55



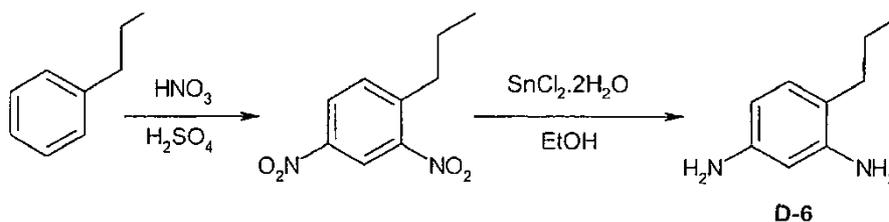
60

a) HNO₃, H₂SO₄; b) SnCl₂·2H₂O, EtOH o H₂, Pd-C, MeOH

65

Ejemplo específico:

5

**10 2,4-Dinitro-propilbenceno**

Se enfrió una solución de propilbenceno (10 g, 83 mmoles) en H₂SO₄ conc. (50 ml) a 0 °C durante 30 min, y se añadió en porciones una solución de H₂SO₄ conc. (50 ml) y HNO₃ fumante (25 ml), previamente enfriado a 0 °C, durante 15 min. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min adicionales, y a continuación se dejó que se calentara a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en hielo (200 g) - agua (100 ml) y se extrajo con éter (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con H₂O (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron proporcionando 2,4-dinitro-propilbenceno (15,6 g, 89 %). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,73 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,38 (dd, *J* = 8,3, *J* = 2,2, 1H), 7,6 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,96 (dd, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,06 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

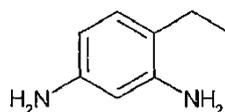
20 D-6; 4-Propil-benceno-1,3-diamina

A una solución de 2,4-dinitro-propilbenceno (2,02 g, 9,6 mmoles) en etanol (100 ml) se añadió SnCl₂ (9,9 g, 52 mmoles) seguido de HCl conc. (10 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 h, se vertió en agua con hielo (100 ml) y se neutralizó con bicarbonato sódico sólido. La solución se basificó adicionalmente con solución al 10 % de NaOH a pH ~ 10 y se extrajo con éter (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron proporcionando 4-propil-benceno-1,3-diamina (**D-6**) (1,2 g, 83 %). No fue necesaria más purificación para uso en la siguiente etapa; sin embargo, el producto no fue estable durante un periodo de tiempo prolongado. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 6,82 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J* = 7,5, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 3,49 (s a, 4H, NH₂), 2,38 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,58 (m, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); EM-ESI 151,5 m/z (MH⁺).

30

Otros ejemplos:

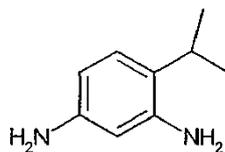
35

**40 D-7; 4-Etilbenceno-1,3-diamina**

40

Se sintetizó 4-etilbenceno-1,3-diamina (**D-7**) siguiendo el esquema general anterior a partir de etilbenceno. Rendimiento global (76 %).

45



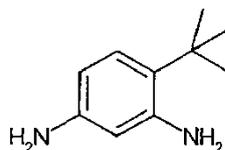
50

D-8; 4-Isopropilbenceno-1,3-diamina

Se sintetizó 4-isopropilbenceno-1,3-diamina (**D-8**) siguiendo el esquema general anterior a partir de isopropilbenceno. Rendimiento global (78 %).

55

60

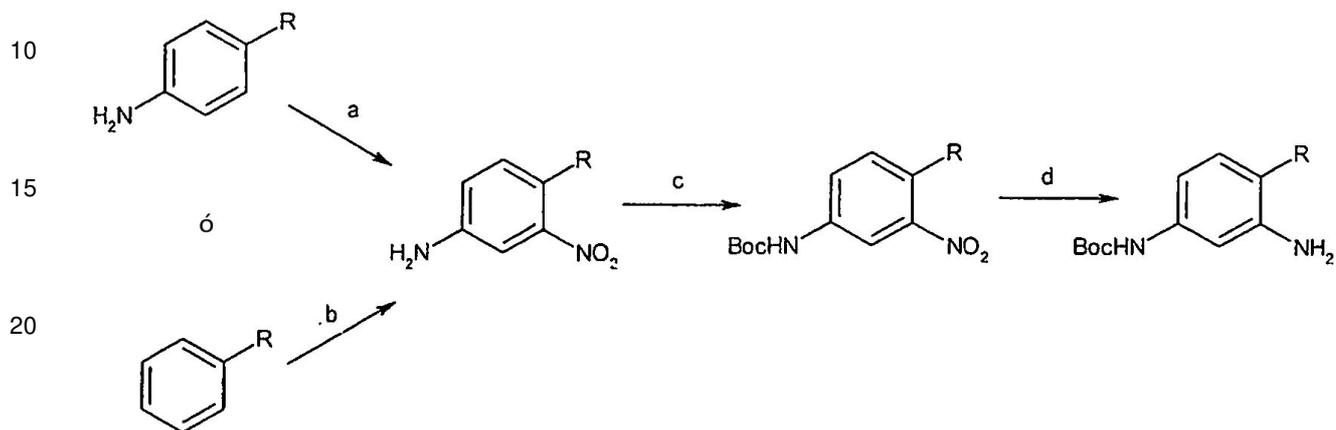
**D-9; 4-terc-Butilbenceno-1,3-diamina**

65 Se sintetizó 4-terc-butilbenceno-1,3-diamina (**D-9**) siguiendo el esquema general anterior a partir de terc-

butilbenceno. Rendimiento global (48 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,01 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,10 (dd, $J = 2,4, 8,3$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,59 (a, 4H), 1,37 (s, 9H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 145,5, 145,3, 127,6, 124,9, 105,9, 104,5, 33,6, 30,1; EM-ESI 164,9 m/z (MH^+).

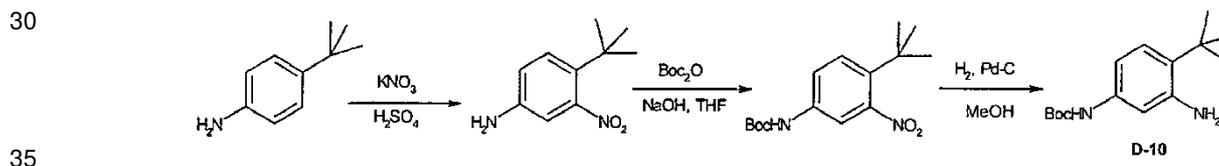
5 Ejemplo 3:

Esquema General



a) KNO_3 , H_2SO_4 ; b) (i) HNO_3 , H_2SO_4 ; (ii) Na_2S , S, H_2O ; c) Boc_2O , NaOH, THF; d) H_2 , Pd-C, MeOH

Ejemplo específico:



4-*tert*-Butil-3-nitro-fenilamina

A una mezcla de 4-*tert*-butil-fenilamina (10,0 g, 67,01 mmoles) disuelta en H_2SO_4 (98 %, 60 ml) se añadió lentamente KNO_3 (8,1 g, 80,41 mmoles) a 0 °C. Después de la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A continuación, la mezcla se vertió en agua con hielo y se basificó con solución sat. de NaHCO_3 a pH 8. La mezcla se extrajo varios veces con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo - EtOAc, 10:1) dando 4-*tert*-butil-3-nitro-fenilamina (10 g, 77 %).

Éster *tert*-butílico del ácido (4-*tert*-butil-3-nitro-fenil)-carbámico

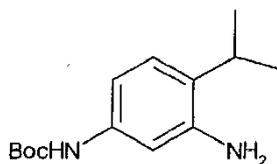
Se agitó una mezcla de 4-*tert*-butil-3-nitro-fenilamina (4,0 g, 20,6 mmoles) y Boc_2O (4,72 g, 21,6 mmoles) en NaOH (2 N, 20 ml) y THF (20 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó THF a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró proporcionando éster *tert*-butílico del ácido (4-*tert*-butil-3-nitro-fenil)-carbámico (4,5 g, 74 %).

D-10; Éster *tert*-butílico del ácido (3-amino-4-*tert*-butil-fenil)-carbámico

Se agitó una suspensión de éster *tert*-butílico del ácido (4-*tert*-butil-3-nitro-fenil)-carbámico (3,0 g, 10,19 moles) y 10 % de Pd-C (1 g) en MeOH (40 ml) bajo H_2 (1 atm) a temperatura ambiente durante la noche. Después de la filtración, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo - EtOAc, 5:1) dando éster *tert*-butílico del ácido (3-amino-4-*tert*-butil-fenil)-carbámico (D-10) como un aceite marrón (2,5 g, 93 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,50-6,53 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,62 (s a, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,38 (s, 9H); EM-ESI 528,9 m/z ($2\text{M}+\text{H}^+$).

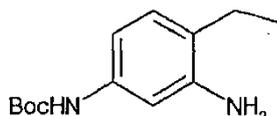
Otros ejemplos:

5

**D-11; Éster *tert*-butílico del ácido (3-amino-4-isopropil-fenil)-carbámico**

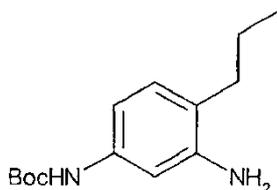
10 Se sintetizó éster *tert*-butílico del ácido (3-amino-4-isopropil-fenil)-carbámico (**D-11**) siguiendo el esquema general anterior a partir de isopropilbenceno. Rendimiento global (56 %).

15

**D-12; Éster *tert*-butílico del ácido (3-amino-4-etil-fenil)-carbámico**

20 Se sintetizó éster *tert*-butílico del ácido (3-amino-4-etil-fenil)-carbámico (**D-12**) siguiendo el esquema general anterior a partir de etilbenceno. Rendimiento global (64 %). RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ 6,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 8,1, *J* = 2,2, 1H), 2,47 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,19 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); EM-ESI 237,1 m/z (MH⁺).

25



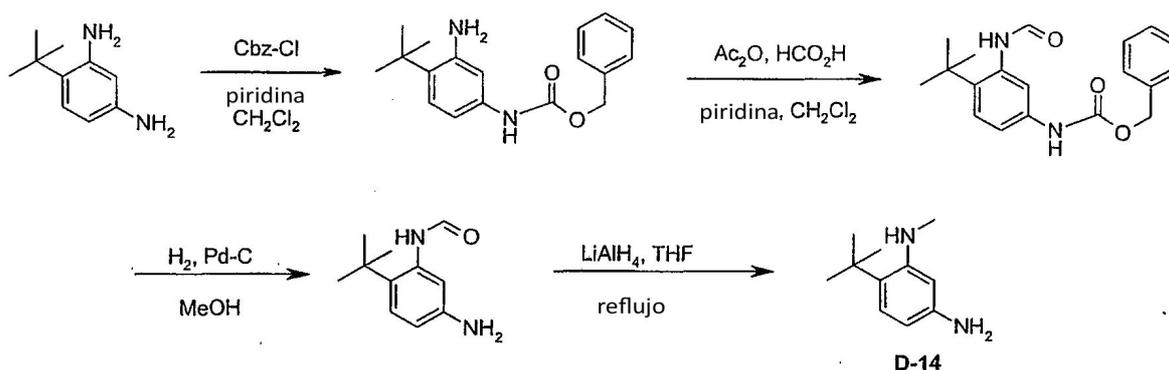
30

D-13; Éster *tert*-butílico del ácido (3-amino-4-propil-fenil)-carbámico

35 Se sintetizó éster *tert*-butílico del ácido (3-amino-4-propil-fenil)-carbámico (**D-13**) siguiendo el esquema general anterior a partir de propilbenceno. Rendimiento global (48 %).

Ejemplo 4:

40



50

55 Éster bencílico del ácido (3-amino-4-*tert*-butil-fenil)-carbámico

Se enfrió una solución de 4-*tert*-butilbenceno-1,3-diamina (**D-9**) (657 mg, 4 mmoles) y piridina (0,39 ml, 4,8 mmoles) en CH₂Cl₂ / MeOH (12/1,8 ml) a 0 °C, y se añadió gota a gota una solución de clorocarbato de bencilo (0,51 ml, 3,6 mmoles) en CH₂Cl₂ (8 ml) durante 10 min. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min, a continuación se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla se lavó con ácido cítrico 1 M (2 x 20 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío proporcionando el éster bencílico del ácido (3-amino-4-*tert*-butil-fenil)-carbámico en bruto como una goma viscosa marrón (0,97 g), que se usó sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,32 (m, 6H), 7,12 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,89 (s a, 1H), 6,57 (dd, *J* = 2,3, 8,5 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,85 (s a, 2H), 1,38 (s, 9H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, rotámetro) δ 153,3 (a), 145,3, 136,56, 136,18, 129,2, 128,73, 128,59, 128,29, 128,25, 127,14, 108,63 (a), 107,61 (a), 66,86, 33,9, 29,7; EM-ESI

65

299,1 m/z (MH⁺).

Éster bencílico del ácido (4-*terc*-butil-3-formilamino-fenil)-carbámico

5 Se enfrió una solución de éster bencílico del ácido (3-amino-4-*terc*-butil-fenil)-carbámico (0,97 g, 3,25 mmoles) y piridina (0,43 ml, 5,25 mmoles) en CH₂Cl₂ (7,5 ml) a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de anhídrido fórmico-acético (3,5 mmoles, preparada mezclando ácido fórmico (158 µl, 4,2 mmoles, 1,3 equiv) y anhídrido acético (0,32 ml, 3,5 mmoles, 1,1 eq.) puro y envejeciendo durante 1 hora) en CH₂Cl₂ (2,5 ml) durante 2 min. Después de
10 completarse la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, tras lo cual se depositó un precipitado, y la suspensión resultante se agitó durante la noche. La mezcla se lavó con ácido cítrico 1 M (2 x 20 ml), bicarbonato
sódico acuoso saturado (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se filtró. La mezcla turbia depositó un fino lecho de sólido sobre el agente secante, el análisis de HPLC mostró que ésta era la formamida deseada. El filtrado se concentró a
15 aproximadamente 5 ml, y se diluyó con hexano (15 ml) para precipitar formamida adicional. El agente secante (Na₂SO₄) se suspendió con metanol (50 ml), se filtró, y el filtrado se combinó con material de la recristalización de CH₂Cl₂ / hexano. La mezcla resultante se concentró proporcionando éster bencílico del ácido (4-*terc*-butil-3-
formilamino-fenil)-carbámico como un sólido blanquecino (650 mg, 50 % durante 2 etapas). Las RMN ¹H y ¹³C (CD₃OD) muestran el producto como una mezcla de rotámeros. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, rotámero) δ 8,27 (s, 1H-
a), 8,17 (s, 1H-b), 7,42-7,26 (m, 8H), 5,17 (s, 1H-a), 5,15 (s, 1H-b), 4,86 (s, 2H), 1,37 (s, 9H-a), 1,36 (s, 9H-b); RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD, rotámero) δ 1636,9, 163,5, 155,8, 141,40, 141,32, 139,37, 138,88, 138,22, 138,14, 136,4,
20 135,3, 129,68, 129,65, 129,31, 129,24, 129,19, 129,13, 128,94, 128,50, 121,4 (a), 118,7 (a), 67,80, 67,67, 35,78, 35,52, 31,65, 31,34; EM-ESI 327,5 m/z (MH⁺).

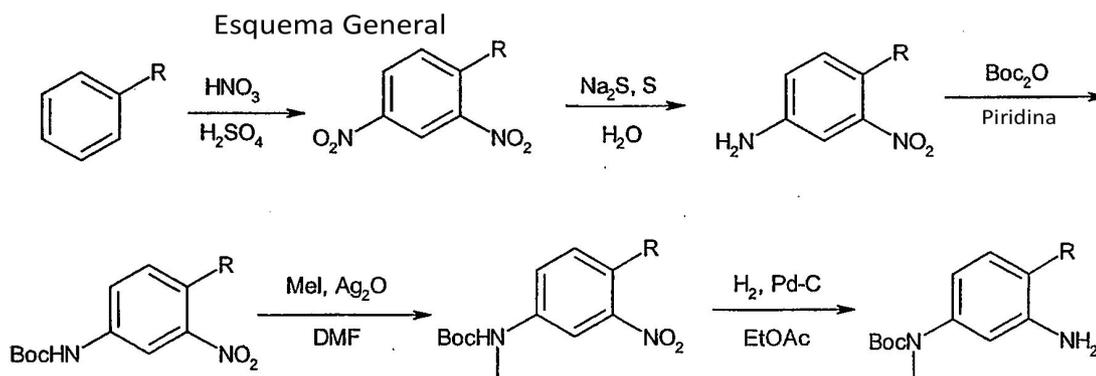
N-(5-Amino-2-*terc*-butil-fenil)-formamida

25 Se cargó un matraz de 100 ml con éster bencílico del ácido (4-*terc*-butil-3-formilamino-fenil)-carbámico (650 mg, 1,99 mmoles), metanol (30 ml) y 10 % de Pd-C (50 mg), y se agitó bajo H₂ (1 atm) durante 20 h. Se añadió CH₂Cl₂ (5 ml) para extinguir el catalizador, y la mezcla se filtró a continuación a través de Celite, y se concentró proporcionando *N*-
(5-amino-2-*terc*-butil-fenil)-formamida como un sólido blanquecino (366 mg, 96 %). Rotámero por RMN ¹H y ¹³C (DMSO-*d*₆). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, rotámero) δ 9,24 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 1,5 Hz,
30 1H), 8,06 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J* = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 6,39 (dd, *J* = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 1,27 (s, 9H); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆, rotámero) δ 164,0, 160,4, 147,37, 146,74, 135,38, 135,72, 132,48, 131,59, 127,31, 126,69,
115,15, 115,01, 112,43, 112,00, 33,92, 33,57, 31,33, 30,92; EM-ESI 193,1 m/z (MH⁺).

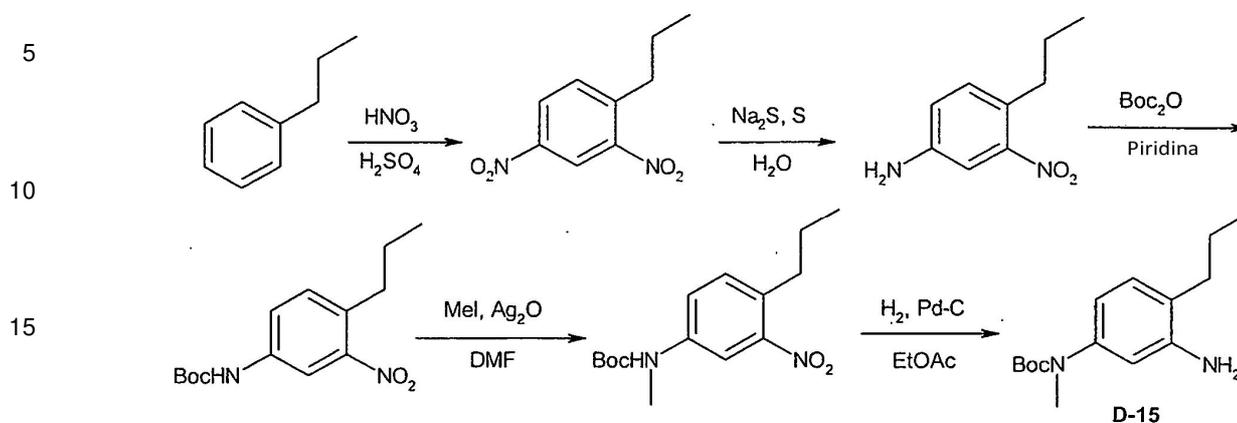
D-14; 4-*terc*-butil-*N*³-metil-benceno-1,3-diamina

Se cargó un matraz de 100 ml con *N*-(5-amino-2-*terc*-butil-fenil)-formamida (340 mg, 1,77 mmoles) y se purgó con nitrógeno. Se añadió THF (10 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de hidruro de litio y aluminio en THF (4,4 ml, solución 1 M) durante 2 min. A continuación, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente.
40 Después de someter a reflujo durante 15 h, la suspensión amarilla se enfrió a 0 °C, se extinguió con agua (170 µl), NaOH acuoso al 15 % (170 µl) y agua (510 µl), que se añadieron secuencialmente y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se filtró a través de Celite, y la torta de filtración se lavó con metanol (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a vacío dando un sólido gris-marrón, que se repartió entre cloroformo (75 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró
45 proporcionando 4-*terc*-butil-*N*³-metilbenceno-1,3-diamina (**D-143**) como un aceite marrón que solidificó dejándolo estar (313 mg, 98 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,01 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,05 (dd, *J* = 2,4, 8,1 Hz, 1H), 6,03 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,91 (s a, 1H), 3,52 (s a, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,36 (s, 9H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 148,4, 145,7, 127,0, 124,3, 103,6, 98,9, 33,5, 31,15, 30,31; EM-ESI 179,1 m/z (MH⁺).

50 Ejemplo 5:



Ejemplo específico:

**2,4-Dinitro-propilbenceno**

25

Se enfrió una solución de propilbenceno (10 g, 83 mmoles) en H_2SO_4 conc. (50 ml) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min, y se añadió una solución de H_2SO_4 conc. (50 ml) y HNO_3 fumante (25 ml), previamente enfriada a $0\text{ }^\circ\text{C}$, en porciones durante 15 min. La mezcla se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min adicionales, y a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en hielo (200 g), agua (100 ml) y se extrajo con éter (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con H_2O (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron proporcionando 2,4-dinitro-propilbenceno (15,6 g, 89 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,73 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,38 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 7,6 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,96 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,06 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

4-Propil-3-nitroanilina

35

Se calentó una suspensión de 2,4-dinitro-propilbenceno (2 g, 9,5 mmoles) en H_2O (100 ml) próxima a reflujo y se agitó vigorosamente. Se añadió gota a gota una solución naranja-roja transparente de polisulfuro (300 ml (10 eq.), previamente preparada calentando sulfuro de sodio monohidratado (10,0 g), polvo de azufre (2,60 g) y H_2O (400 ml), durante 45 min. La solución roja-marrón se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y a continuación se extrajo con éter (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando 4-propil-3-nitroanilina (1,6 g, 93 %), que se usó sin más purificación.

Éster *terc*-butílico del ácido (3-nitro-4-propil-fenil)-carbámico

45

Se disolvió 4-propil-3-nitroanilina (1,69 g, 9,4 mmoles) en piridina (30 ml) con agitación. Se añadió Boc-anhídrido (2,05 g, 9,4 mmoles). La mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 1 h antes de eliminarse el disolvente a vacío. El aceite obtenido se redisolvió en CH_2Cl_2 (300 ml) y se lavó con agua (300 ml) y salmuera (300 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El aceite en bruto que contenía productos nitro tanto mono- como *bis*-acilados se purificó por cromatografía en columna (0-10 % de CH_2Cl_2 - MeOH) proporcionando éster *terc*-butílico del ácido (3-nitro-4-propilfenil)-carbámico (2,3 g, 87 %).

Éster *terc*-butílico del ácido metil-(3-nitro-4-propil-fenil)-carbámico

50

A una solución de éster *terc*-butílico del ácido (3-nitro-4-propil-fenil)-carbámico (200 mg, 0,71 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió Ag_2O (1,0 g, 6,0 mmoles), seguido de yoduro de metilo (0,20 ml, 3,2 mmoles). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La torta de filtración se lavó con CH_2Cl_2 (10 ml). El filtrado se concentró a vacío. El aceite en bruto se purificó por cromatografía en columna (0-10 % de CH_2Cl_2 - MeOH) proporcionando éster *terc*-butílico del ácido metil-(3-nitro-4-propil-fenil)-carbámico como un aceite amarillo (110 mg, 52 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,78 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,81 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,61 (s, 9H), 0,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

D-15; Éster *terc*-butílico del ácido (3-amino-4-propil-fenil)-metil-carbámico

60

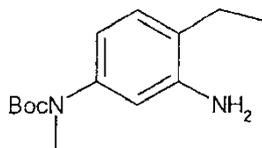
A una solución de éster *terc*-butílico del ácido metil-(3-nitro-4-propil-fenil)-carbámico (110 mg, 0,37 mmoles) en EtOAc (10 ml) se añadió 10 % de Pd-C (100 mg). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente bajo H_2 (1 atm) durante 2 días. El progreso de la reacción se monitorizó por CCF. Tras completarse, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a vacío proporcionando éster *terc*-butílico del ácido (3-amino-4-propil-fenil)-metil-carbámico (**D-15**) como un compuesto cristalino incoloro (80 mg, 81 %). EM-ESI

65

265,3 m/z (MH⁺).

Otros ejemplos:

5

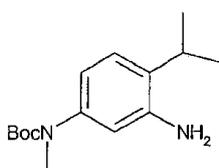


10

D-16; Éster *tert*-butílico del ácido (3-amino-4-etil-fenil)-metil-carbámico

15 Se sintetizó éster *tert*-butílico del ácido (3-amino-4-etil-fenil)-metil-carbámico (**D-16**) siguiendo el esquema general anterior a partir de etilbenceno. Rendimiento global (57 %).

20

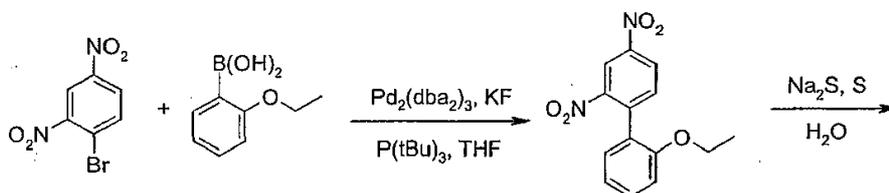


25 **D-17; Éster *tert*-butílico del ácido (3-amino-4-isopropil-fenil)-metil-carbámico**

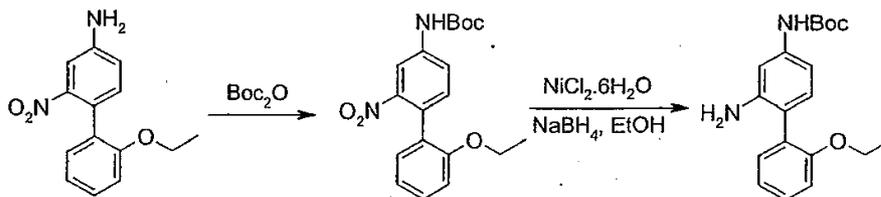
Se sintetizó éster *tert*-butílico del ácido (3-amino-4-isopropil-fenil)-metil-carbámico (**D-17**) siguiendo el esquema general anterior a partir de isopropilbenceno. Rendimiento global (38 %).

30 **Ejemplo 6:**

35



40



45

D-18

50 **2'-Etoxi-2,4-dinitro-bifenilo**

Se cargó un matraz a presión con ácido 2-etoxifenilborónico (0,66 g, 4,0 mmoles), KF (0,77 g, 13 mmoles), Pd₂(dba)₃ (16 mg, 0,02 mmoles) y 2,4-dinitro-bromobenceno (0,99 g, 4,0 mmoles) en THF (5 ml). El recipiente se purgó con argón durante 1 min, seguido de la adición de tri-*tert*-butilfosfina (0,15 ml, 0,48 mmoles, solución al 10 % en hexanos). El recipiente de reacción se purgó con argón durante 1 min adicional, se tapó y se calentó a 80 °C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la solución se filtró a través de un tapón de Celite. La torta de filtración se aclaró con CH₂Cl₂ (10 ml), y los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida proporcionando el producto en bruto 2'-etoxi-2,4-dinitro-bifenilo (0,95 g, 82 %). No se realizó más purificación. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,44 (q, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,24 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H); tiempo de ret. de HPLC 3,14 min, 10-100 % de CH₃CN, gradiente de 5 min.

60

2'-Etoxi-2-nitrobifenil-4-ilamina

65 Se añadió gota a gota una solución naranja-roja transparente de polisulfuro (120 ml, 7,5 eq.), previamente preparada

calentando sulfuro de sodio monohidratado (10 g), azufre (1,04 g) y agua (160 ml), a 90 °C durante 45 minutos a una suspensión de 2'-etoxi-2,4-dinitro-bifenilo (1,2 g, 4,0 mmoles) en agua (40 ml). La solución roja-marrón se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió NaCl sólido (5 g). La solución se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml), y los extractos orgánicos combinados se concentraron proporcionando 2'-etoxi-2-nitrobifenil-4-ilamina (0,98 g, 95 %) que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,00 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,83 (m, 2H), 3,91 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); tiempo de ret. de HPLC 2,81 min, 10-100 % de CH₃CN, gradiente de 5 min; EM-ESI 259,1 m/z (MH⁺).

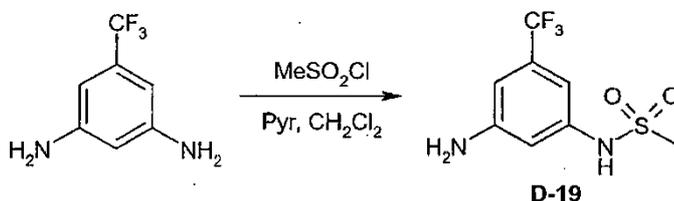
10 Éster *tert*-butílico del ácido (2'-etoxi-2-nitrobifenil-4-il)-carbámico

Se calentó una mezcla de 2'-etoxi-2-nitrobifenil-4-ilamina (0,98 g, 4,0 mmoles) y Boc₂O (2,6 g, 12 mmoles) con una pistola térmica. Tras el consumo del material de partida como se indica por CCF, la mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, CH₂Cl₂) proporcionando éster *tert*-butílico del ácido (2'-etoxi-2-nitrobifenil-4-il)-carbámico (1,5 g, 83 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (m, 3H), 6,99 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,82 (m, 2H), 3,88 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,18 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); tiempo de ret. de HPLC 3,30 min, 10-100 % de CH₃CN, gradiente de 5 min.

20 D-18; Éster *tert*-butílico del ácido (2'-etoxi-2-aminobifenil-4-il)-carbámico

A una solución de NiCl₂·6H₂O (0,26 g, 1,1 mmoles) en EtOH (5 ml) se añadió NaBH₄ (40 mg, 1,1 mmoles) a -10 °C. Se observó desprendimiento de gas y se formó un precipitado negro. Después de agitar durante 5 min, se añadió una solución de éster *tert*-butílico del ácido 2'-etoxi-2-nitrobifenil-4-il)carbámico (0,50 g, 1,1 mmoles) en EtOH (2 ml). Se añadió NaBH₄ adicional (80 mg, 60 mmoles) en 3 porciones durante 20 min. La reacción se agitó a 0 °C durante 20 min, seguido de la adición de NH₄OH (4 ml, solución ac. al 25 %). La solución resultante se agitó durante 20 min. La mezcla en bruto se filtró a través de un tapón corto de sílice. La torta de filtrado se lavó con 5 % de MeOH en CH₂Cl₂ (10 ml), y los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida proporcionando éster *tert*-butílico del ácido (2'-etoxi-2-aminobifenil-4-il)-carbámico (**D-18**) (0,36 g, cuant.), que se usó sin más purificación. Tiempo de ret. de HPLC 2,41 min, 10-100 % de CH₃CN, gradiente de 5 min; EM-ESI 329,3 m/z (MH⁺).

30 Ejemplo 7:

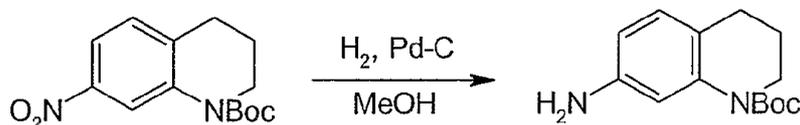
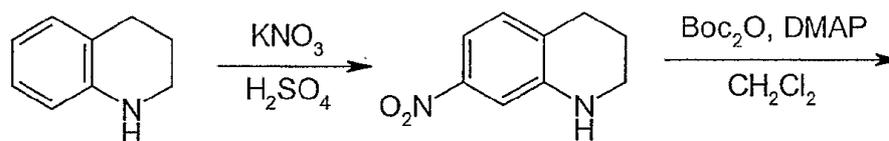


40 D-19; N-(3-Amino-5-trifluorometil-fenil)-metanosulfonamida

Se enfrió una solución de 5-trifluorometil-benceno-1,3-diamina (250 mg, 1,42 mmoles) en piridina (0,52 ml) y CH₂Cl₂ (6,5 ml) a 0 °C. Se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (171 mg, 1,49 mmoles) a una tasa tal que la temperatura de la solución se mantuviera por debajo de 10 °C. La mezcla se agitó a ~ 8 °C y a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente después de 30 min. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, la reacción casi se había completado como se indica por análisis de CL-EM. La mezcla de reacción se inactivó con solución ac. sat. de NH₄Cl (10 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando N-(3-amino-5-trifluorometil-fenil)-metanosulfonamida (**D-19**) como un semisólido rojizo (0,35 g, 97 %), que se usó sin más purificación. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 6,76 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,02 (s, 3H); EM-ESI 255,3 m/z (MH⁺).

Aminas Cíclicas

55 Ejemplo 1:

**DC-1****7-Nitro-1,2,3,4-tetrahydro-quinolina**

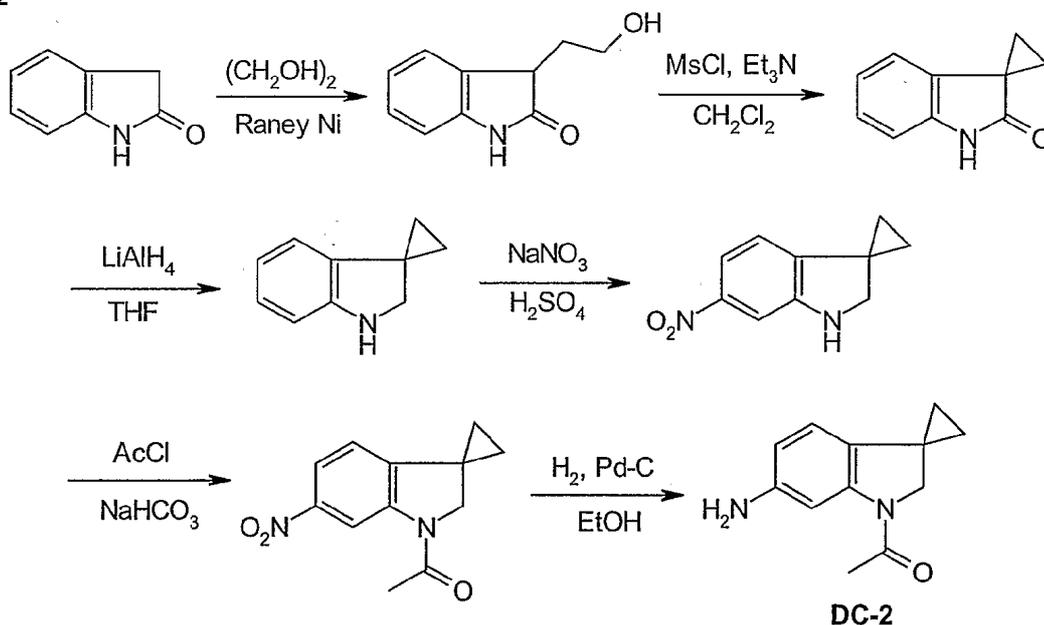
A una mezcla de 1,2,3,4-tetrahydro-quinolina (20,0 g, 0,15 mol) disuelta en H₂SO₄ (98%, 150 ml), se le añadió lentamente KNO₃ (18,2 g, 0,18 mol) a 0° C. Se permitió que la reacción se calentase a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se vertió después en agua con hielo y se basificó con solución de NaHCO₃ saturada a pH 8. Tras la extracción con CH₂Cl₂, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo - EtOAc, 10:1) para dar 7-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-quinolina (6,6 g, 25%).

terc-Butil éster de ácido 7-nitro-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico

Una mezcla de 7-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-quinolina (4,0 g, 5,61 mmol), Boc₂ (1,29 g, 5,89 mmol) y DMAP (0,4 g) en CH₂Cl₂ se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de diluirse con agua, la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar terc-butil éster de ácido 7-nitro-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico bruto que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

DC-1; terc-Butil 7-amino-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxilato

Se agitó una suspensión de terc-butil éster de ácido 7-nitro-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico bruto (4,5 g, 16,2 mol) y Pd-C al 10% (0,45 g) en MeOH (40 ml) bajo H₂ (1 atm) a temperatura ambiente durante la noche. Después de la filtración el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo - EtOAc, 5:1) para dar terc-butil 7-amino-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxilato (**DC-1**) como un sólido marrón (1,2 g, 22% durante dos pasos). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.15 (d, J = 2 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.36-6.38 (m, 1 H), 3.65-3.68 (m, 2 H), 3.10 (br s, 2 H), 2.66 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 1.84-1.90 (m, 2 H), 1.52 (s, 9 H); ESI-MS 496.8 m/z (2M+H⁺).

Ejemplo 2**DC-2**

3-(2-Hidroxi-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona

5 Se calentó una mezcla en agitación de oxindol (5,7 g, 43 mmol) y níquel de Raney (10 g) en etano-1,2-diol (100 ml) en un autoclave. Después de que se hubo completado la reacción, se filtró la mezcla y el exceso de diol se eliminó al vacío. El aceite residual se trituró con hexano para dar 3-(2-hidroxi-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona como un sólido cristalino incoloro (4,6 g, 70%).

1,2-Dihidro-3-spiro-1'-ciclopropil-1H-indol-2-ona

10 A una solución de 3-(2-hidroxi-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (4,6 g, 26 mmol) y trietilamina (10 ml) en CH₂Cl₂ (100 ml) se le añadió MsCl (3,4 g, 30 mmol) gota a gota a -20° C. Se permitió entonces que la mezcla se calentase hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 1,2-dihidro-3-spiro-1'-ciclopropil-1H-indol-2-ona bruta como un sólido amarillo (2,5 g) que se usó directamente en el paso siguiente.

15

1,2-Dihidro-3-spiro-1'-ciclopropil-1H-indol

20 A una solución de 1,2-dihidro-3-spiro-1'-ciclopropil-1H-indol-2-ona (2,5 g bruto) en THF (50 ml) se le añadió LiAlH₄ (2 g, 52 mmol) a porciones. Después de calentar la mezcla a reflujo, se vertió en hielo picado, se basificó con amoníaco acuoso a pH8 y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el 1,2-dihidro-3-spiro-1'-ciclopropil-1H-indol bruto como un sólido amarillo (alrededor de 2 g), que se usó directamente en el paso siguiente.

25

6-Nitro-1,2-dihidro-3-spiro-1'-ciclopropil-1H-indol

30 A una solución enfriada (-5° C a -10° C) de NaNO₃ (1,3 g, 15,3 mmol) en H₂SO₄ (98%, 30 ml) se le añadió 1,2-dihidro-3-spiro-1'-ciclopropil-1H-indol (2g, bruto) gota a gota durante un periodo de 20 min. Después de la adición, la mezcla de la reacción se agitó durante otros 40 min y se vertió en hielo picado (20 g). La mezcla enfriada se basificó después con NH₄OH y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para producir 6-nitro-1,2-dihidro-3-spiro-1'-ciclopropil-1H-indol como un sólido gris oscuro (1,3 g).

1-Acetil-6-nitro-1,2-dihidro-3-spiro-1'-ciclopropil-1H-indol

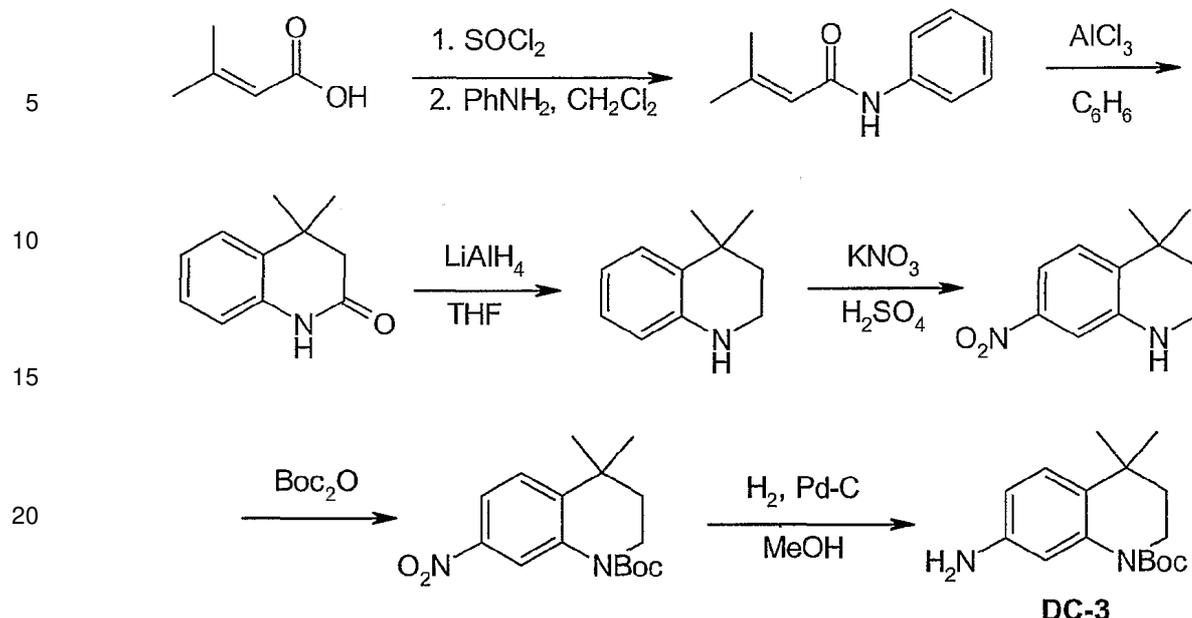
35 Se suspendió NaHCO₃ (5 g) en una solución de 6-nitro-1,2-dihidro-3-spiro-1'-ciclopropil-1H-indol (1,3 g, bruto) en CH₂Cl₂ (50 ml). Mientras se agitaba vigorosamente, se añadió gota a gota cloruro de acetilo (720 mg). La mezcla se agitó durante 1 h y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna en gel de sílice para dar 1-acetil-6-nitro-1,2-dihidro-3-spiro-1'-ciclopropil-1H-indol (0,9 g, 15% durante 4 pasos).

40

DC-2; 1-Acetil-6-amino-1,2-dihidro-3-spiro-1'-ciclopropil-1H-indol

45 Se agitó una mezcla de 1-acetil-6-nitro-1,2-dihidro-3-spiro-1'-ciclopropil-1H-indol (383 g, 2 mmol) y Pd-C (10%, 100 mg) en EtOH (50 ml) a temperatura ambiente bajo H₂ (1 atm) durante 1,5 h. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con HCl/MeOH para dar 1-acetil-6-amino-1,2-dihidro-3-spiro-1'-ciclopropil-1H-indol (**DC-2**) (300 mg, 90%) como una sal de clorhidrato.

Ejemplo 3:



25 Fenilamida de ácido 3-Metil-but-2-enoico

Se calentó una mezcla de ácido 3-metil-but-2-enoico (100 g, 1 mol) y SOCl_2 (119 g, 1 mol) a reflujo durante 3 h. El exceso de SOCl_2 se eliminó bajo presión reducida. Se añadió CH_2Cl_2 (200 ml) seguido por la adición de anilina (93 g, 1,0 mol) en Et_3N (101 g, 1 mol) a 0°C . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se extinguió con HCl (5%, 150 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar fenilamida de ácido 3-metil-but-2-enoico (120 g, 80%).

35 4,4-Dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

Se añadió cuidadosamente AlCl_3 (500 g, 3,8 mol) a una suspensión de fenilamida de ácido 3-metil-but-2-enoico (105 g, 0,6 mol) en benceno (1000 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 80°C durante la noche y se vertió en agua con hielo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (250 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml x 2) y salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar 4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (90 g, 86%).

45 4,4-Dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina

Se añadió una solución de 4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (35 g, 0,2 mol) en THF (100 ml) gota a gota a una suspensión de LiAlH_4 (18 g, 0,47 mol) en THF (200 ml) a 0°C . Tras la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se calentó lentamente a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió después a 0°C . Se añadieron cuidadosamente agua (18 ml) y solución de NaOH (10%, 100 ml) para extinguir la reacción. El sólido se filtró y el filtrado se concentró para dar 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina.

50 4,4-Dimetil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina

A una mezcla de 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (33 g, 0,2 mol) en H_2SO_4 (120 ml) se le añadió lentamente KNO_3 (20,7 g, 0,2 mol) a 0°C . Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se vertió cuidadosamente en agua con hielo y se basificó con Na_2CO_3 a pH 8. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar 4,4-dimetil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (21 g, 50%).

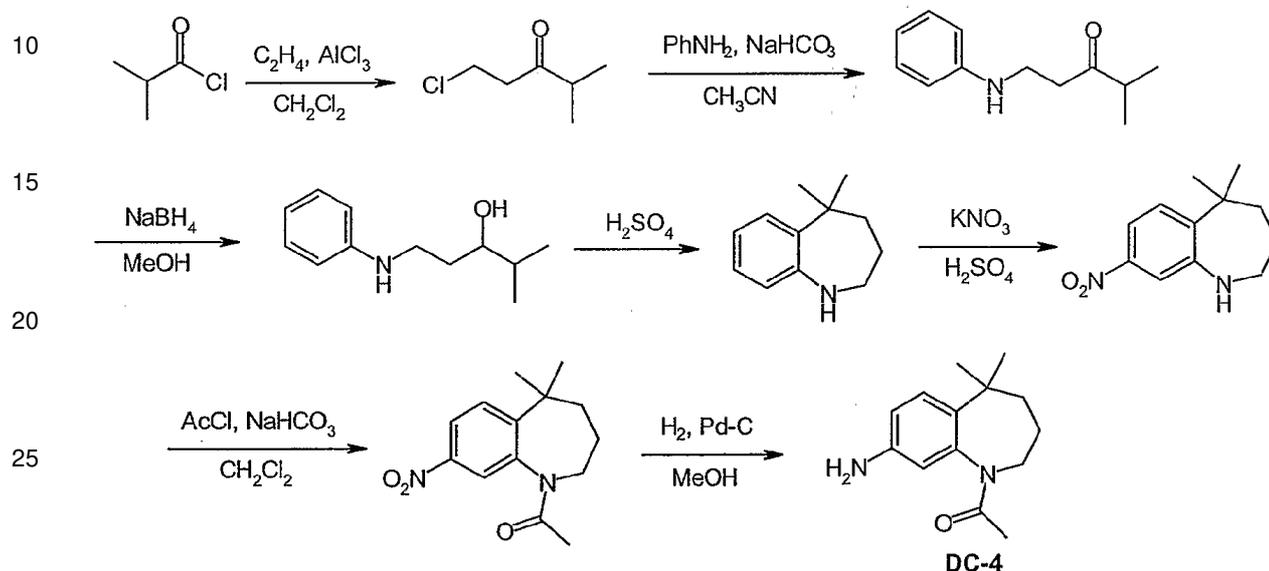
60 Terc-butil éster de ácido 4,4-dimetil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico

Se agitó una mezcla de 4,4-dimetil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (25 g, 0,12 mol) y Boc_2O (55 g, 0,25 mol) a 80°C durante 2 días. La mezcla se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar terc-butil éster de ácido 4,4-dimetil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico (8 g, 22%).

65 DC-3; terc-Butil 7-amino-3,4-dihidro-4,4-dimetilquinolina-1(2H)-carboxilato

Se agitó una mezcla de terc-butil éster de ácido 4,4-dimetil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico (8,3 g, 0,03 mol) y Pd-C (0,5 g) en metanol (100 ml) bajo H₂ (1 atm) a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se filtró y se concentró el filtrado. El residuo se lavó con éter de petróleo para dar terc-butil 7-amino-3,4-dihidro-4,4-dimetilquinolina-1(2H)-carboxilato (**DC-3**) (7,2 g, 95 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.11-7.04 (m, 2 H), 6.45-6.38 (m, 1 H), 3.71-3.67 (m, 2 H), 3.50-3.28 (m, 2 H), 1.71-1.67 (m, 2 H), 1.51 (s, 9 H), 1.24 (s, 6H).

Ejemplo 4:



1-Cloro-4-metilpentan-3-ona

Se pasó etileno a través de una solución de cloruro de isobutilo (50 g, 0,5 mol) y AlCl₃ (68,8 g, 0,52 mol) en CH₂Cl₂ anhidro (700 ml) a 5° C. Tras 4 h, cesó la absorción de etileno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en solución de HCl diluida fría y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar 1-cloro-4-metilpentan-3-ona bruta, que se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

4-Metil-1-(fenilamino)-pentan-3-ona

Se calentó una suspensión de la 1-cloro-4-metilpentan-3-ona bruta (alrededor de 60g), anilina (69,8 g, 0,75 mol) y NaHCO₃ (210 g, 2,5 mol) en CH₃CN (1000 ml) a reflujo durante la noche. Después de enfriarse, la sal insoluble se filtró y se concentró. El residuo se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con solución de HCl al 10% (100 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar la 4-metil-1-(fenilamino)-pentan-3-ona bruta.

4-Metil-1-(fenilamino)-pentan-3-ol

A -10° C, se añadió gradualmente NaBH₄ (56,7 g, 1,5 mol) a una mezcla de 4-metil-1-(fenilamino)-pentan-3-ona bruta (alrededor de 80 g) en MeOH (500 ml). Tras la adición, se permitió que la mezcla de la reacción calentase a temperatura ambiente y se agitó durante 20 min. Se eliminó el disolvente y el residuo se repartió entre agua y CH₂Cl₂. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La goma resultante se trituró con éter para dar 4-metil-1-(fenilamino)-pentan-3-ol como un sólido blanco (22 g, 23%).

5,5-Dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina

Se agitó una mezcla de 4-metil-1-(fenilamino)-pentan-3-ol (22 g, 0,11 mol en H₂SO₄ al 98% (250 ml) a 50° C durante 30 min. La mezcla de la reacción se vertió en agua con hielo basificada con solución de NaOH saturada a pH 8 y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo) para proporcionar 5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina como un aceite marrón (1,5 g, 8%).

5,5-Dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina

A 0° C, se añadió KNO₃ (0,76 g, 7,54 mmol) en porciones a una solución de 5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-

benzo[b]azepina (1,1 g, 6,28 mmol) en H₂SO₄ (15 ml). Después de agitar 15 min a esta temperatura, la mezcla se vertió en agua con hielo, se basificó con NaHCO₃ saturado a pH 8 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina bruta (1,2 g), que se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

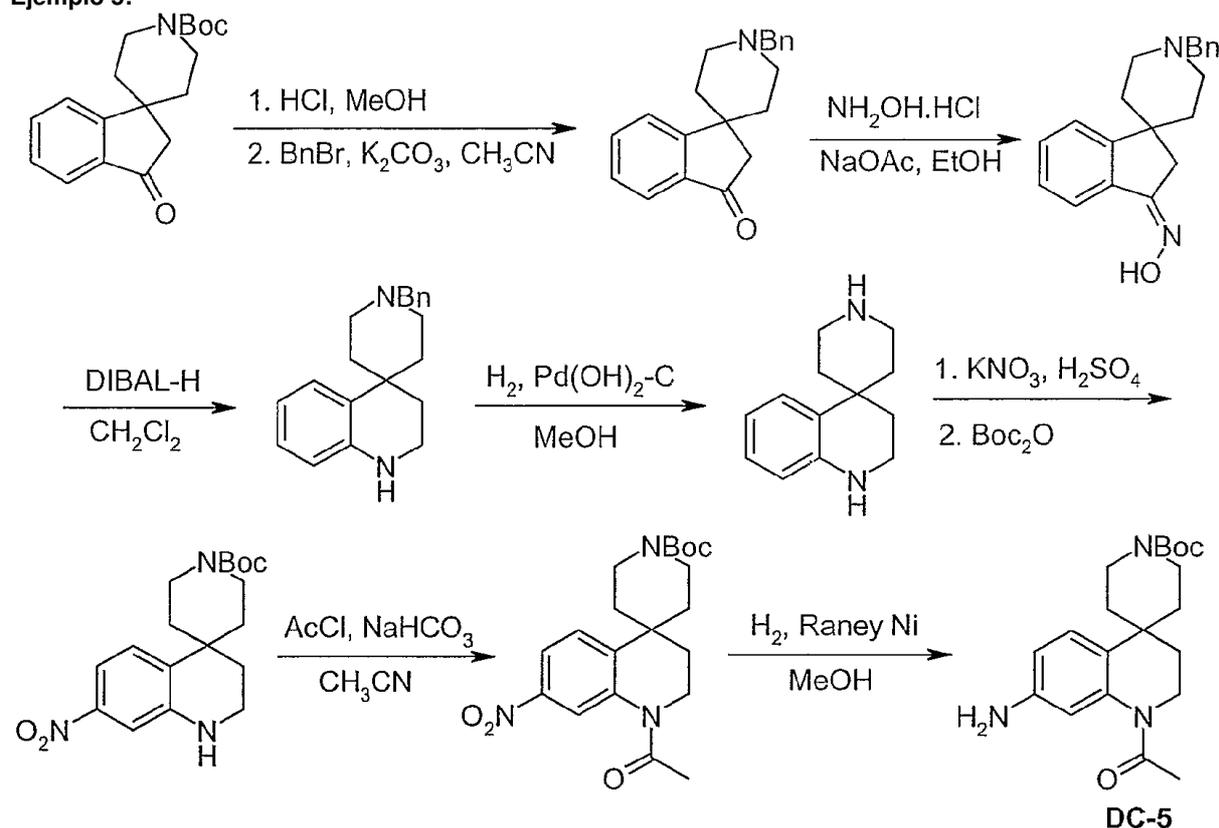
1-(5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-il)etanona

Se añadió cloruro de acetilo (0,77 ml, 11 mmol) a una suspensión de 5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina bruta (1,2 g, 5,45 mmol) y NaHCO₃ (1,37 g, 16,3 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriarse, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 1-(5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-il)etanona (1,05 g, 64% durante dos pasos).

DC-4; 1-(8-Amino-2,3,4,5-tetrahidro-5,5-dimetilbenzo[b]azepin-1-il)etanona

Se agitó una suspensión de 1-(5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-il)etanona (1,05 g, 40 mmol) y Pd-C al 10% (0,2 g) en MeOH (20 ml) bajo H₂ (1 atm) a temperatura ambiente durante 4 h. Tras la filtración, el filtrado se concentró para dar 1-(8-amino-2,3,4,5-tetrahidro-5,5-dimetilbenzo[b]azepin-1-il)etanona como un sólido blanco (**DC-4**) (880 mg, 94%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.06 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J= 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 6.50 (br s, 1H), 4.18-4.05 (m, 1H), 3.46-3.36(m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 3H), 1.21 (s, 3H), 0.73 (t, J = 7.2 Hz, 3 H); ESI-MS 233.0 m/z (MH⁺).

Ejemplo 5:



Spiro[1H-indeno-1,4'-piperidin]-3(2H)-ona, 1'-bencilo

Se agitó una mezcla de ácido spiro[1H-indeno-1,4'-piperidina]-1'-carboxílico, 2,3-dihidro-3-oxo-, éster de 1,1-dimetiletil (9,50 g, 31, 50 mmol) en HCl/MeOH saturado (50 ml) a 25° C durante la noche. el disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar un sólido blanquecino (7,50 g). A una solución de este sólido en CH₃CN seco (30 ml) se le añadió K₂CO₃ anhidro (7,85 g, 56,80 mmol). La suspensión se agitó durante 5 min, y se añadió bromuro de bencilo (5,93 g, 34,65 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h, se vertió en hielo picado y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar spiro[1H-indeno-1,4'-piperidin]-3(2H)-ona, 1'-bencilo bruto (7,93 g, 87%) que se usó esin purificación adicional.

Spiro[1H-indeno-1,4'-piperidina]-3(2H)-ona, 1'-bencilo, oxima

A una solución de spiro[1H-indeno-1,4'-piperidin]-3(2H)-ona, 1'-bencilo (7,93 g, 27,25 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadieron clorhidrato de hidroxilamina (3,79 g, 54,50 mmol) y acetato de sodio anhidro (4,02 g, 49,01 mmol) en una porción. La mezcla se sometió a reflujo durante 1 h, y después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se leiminó bajo presión reducida y se añadieron 200 ml de agua. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para producir spiro[1H-indeno-1,4'-piperidina]-3(2H)-ona, 1'-bencilo, oxima (7,57 g, 91%) que se usó sin purificación adicional.

1,2,3,4-Tetrahidroquinolin-4-spiro-4'-(N'-bencill-piperidina)

A una solución de spiro[1H-indeno-1,4'-piperidina]-3(2H)-ona, 1'-bencilo, oxima (7,57 g, 24,74 mmol) en CH₂Cl₂ seco (150 ml) se le añadió gota a gota DIBAL-H (135,7 ml, 1M en tolueno) a 0° C. La mezcla se agitó a 0° C durante 3 h, se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml), y se extinguió con NaF (20,78 g, 495 mmol) y agua (6,7 g, 372 mmol). La suspensión resultante se agitó vigorosamente a 0° C durante 30 min. Tras la filtración, el residuo se lavó con CH₂Cl₂. Los filtrados combinados se concentraron al vacío para dar un aceite marrón que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (CH₂Cl₂ - MeOH, 30:1) para proporcionar 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-spiro-4'-(N'-bencill-piperidina).

1,2,3,4-Tetrahidroquinolin-4-spiro-4'-piperidina

Una suspensión de 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-spiro-4'-(N'-bencill-piperidina) (300 mg, 1,03 mmol) y Pd(OH)₂C (30 mg) in MeOH (3 ml) se agitó bajo H₂ (55 psi) a 50° C durante la noche. Después de enfriarse, se diluyó el catalizador y se lavó con MeOH. Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida para producir 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-spiro-4'-piperidina como un sólido blanco (176 mg, 85%), que se usó sin purificación adicional.

terc-butil éster de ácido 7'-Nitro-spiro[piperidina-4,4'(1'H)-quinolina], 2',3'-dihidro-carboxílico

Se añadió en porciones KNO₃ (69,97 mg, 0,69 mmol) a una suspensión de 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-spiro-4'-piperidina (133 mg, 0,66 mmol) en H₂SO₄ al 98% (2 ml) a 0° c. Después de que se hubo completado la adición, se permitió que la mezcla de la reacción calentase a temperatura ambiente y se agitó 2 h adicionales. La mezcla se vertió después en hielo picado y se basificó con NaOH al 10% a pH~8. Se añadió Boc₂O (172 mg, 0,79 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se extrajo después con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para producir terc-butil éster de ácido 7'-Nitro-spiro[piperidina-4,4'(1'H)-quinolina], 2',3'-dihidro-carboxílico bruto (230 mg), que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

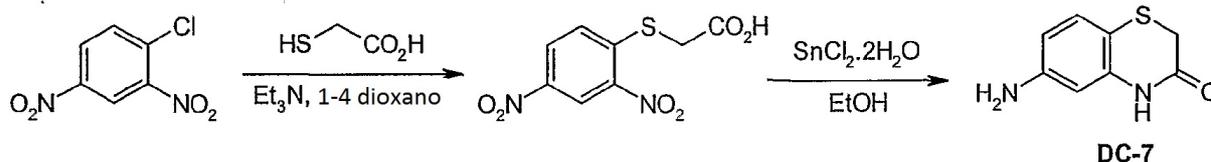
terc-butil éster de ácido 7'-nitro-spiro[piperidina-4,4'(1'H)-1-acetil-quinolina], 2',3'-dihidro-carboxílico

Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (260 mg, 3,30 mmol) a una suspensión de terc-butil éster de ácido 7'-Nitro-spiro[piperidina-4,4'(1'H)-quinolina], 2',3'-dihidro-carboxílico (230 mg) y NaHCO₃ (1,11 g, 13,17 mmol) en MeCN (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 4 h. Después de enfriarse, la suspensión se filtró y se filtró el concentrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo - EtOAc, 10:1) para proporcionar terc-butil éster de ácido 7'-nitro-spiro[piperidina-4,4'(1'H)-1-acetil-quinolina], 2',3'-dihidro-carboxílico (150 mg, 58% durante 2 pasos)

DC-5; terc-butil éster de ácido 7'-amino-spiro[piperidina-4,4'(1'H)-1-acetil-quinolina], 2',3'-dihidro-carboxílico

Se agitó una suspensión de terc-butil éster de ácido 7'-nitro-spiro[piperidina-4,4'(1'H)-1-acetil-quinolina], 2',3'-dihidro-carboxílico (150 mg, 0,39 mmol) y Raney Ni (15 mg) en MeOH (2 ml) bajo H₂ (1 atm) a 25° C durante la noche. El catalizador se eliminó por filtración y se lavó con MeOH. Los filtrados combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para producir terc-butil éster de ácido 7'-amino-spiro[piperidina-4,4'(1'H)-1-acetil-quinolina], 2',3'-dihidro-carboxílico (DC-5) (133 mg, 96%).

Ejemplo 7:



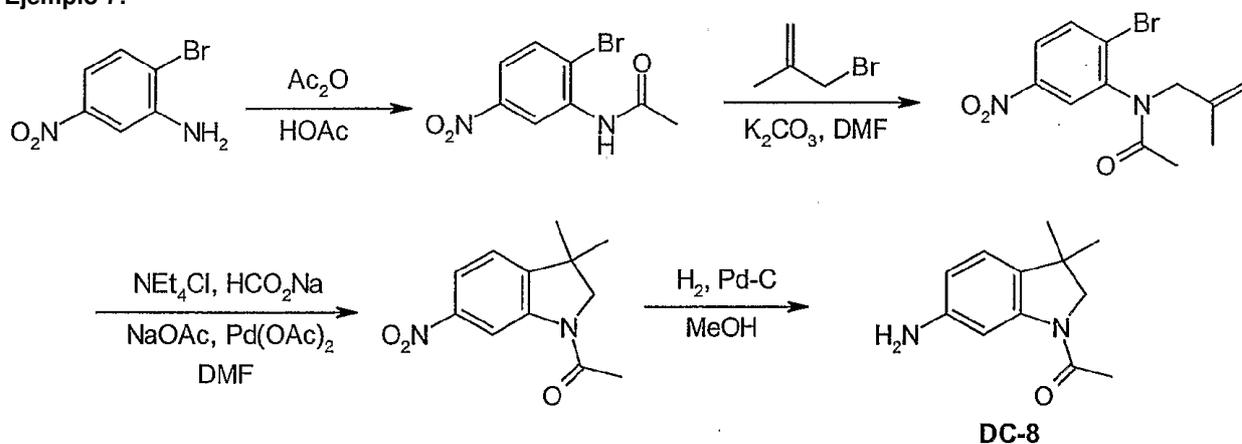
Acido 2-(2,4-Dinitrofeniltio)-acético

Se añadieron Et₃N (1,5 g, 15 mmol) y ácido mercapto-acético (1 g, 11 mmol) a una solución de 1-cloro-2,4-dinitrobenzoceno (2,26 g, 10 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 h, se añadió H₂O (100 ml). La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). El extracto de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar ácido 2-(2,4-Dinitrofenilitio)-acético (2,3 g, 74%), que se usó sin purificación adicional.

DC-7; 6-Amino-2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-ona

Se sometió a reflujo una solución de ácido 2-(2,4-Dinitrofenilitio)-acético (2,3 g, 9 mmol) y Dihidrato de cloruro de estaño (II) (22,6, 0,1 mol) en etanol (30 ml) durante la noche. Después de la eliminación del solvente bajo presión reducida, el lodo residual se diluyó con agua (100 ml) y se basificó con solución de Na₂CO₃ al 10% a pH 8. La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). El extracto de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se lavó con CH₂Cl₂ para producir 6-amino-2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-ona (**DC-7**) como un polvo amarillo (1 g, 52 %). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.24 (s, 1 H), 6.88 (d, 1 H, J= 6 Hz), 6.19-6.21 (m, 2H), 5.15 (s, 2 H), 3.28 (s, 2 H); ESI-MS 181.1 m/z (MH⁺).

Ejemplo 7:



N-(2-Bromo-5-nitrofenil)acetamida

Se añadió anhídrido acético (1,4 ml, 13,8 mmol) gota a gota a una solución en agitación de 2-bromo-5-nitroanilina (3 g, 13,8 mmol) en ácido acético glacial (30 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se vertió en agua. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar N-(2-bromo-5-nitrofenil)acetamida como un sólido blanquecino (3,6 g, 90%).

N-(2-Bromo-5-nitrofenil)-N-(2-metilprop-2-enil)acetamida

A 25° C, se añadió una solución de 3-bromo-2-metilpropeno (3,4 g, 55,6 mmol) en DMF anhidro (30 ml) gota a gota a una solución de N-(2-Bromo-5-nitrofenil)acetamida (3,6 g, 13,9 mmol) y carbonato potásico (3,9 g, 27,8 mmol) en DMF anhidro (50 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 25° C durante la noche. La mezcla de la reacción se filtró después y el filtrado se trató con solución de Na₂CO₃ saturada. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar N-(2-bromo-5-nitrofenil)-N-(2-metilprop-2-enil)acetamida como un sólido dorado (3,1 g, 85 %). ESI-MS 313 m/z (MH⁺).

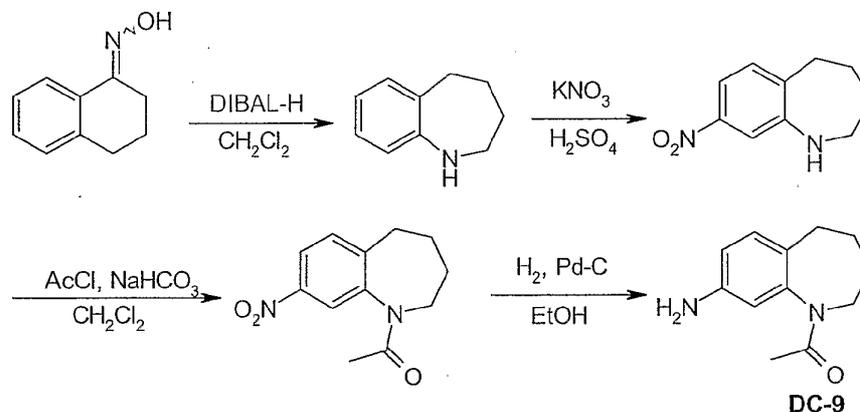
1-(3,3-Dimetil-6-nitroindolin-1-il)etanona

Se agitó una solución de N-(2-bromo-5-nitrofenil)-N-(2-metilprop-2-enil)acetamida (3,1 g, 10,2 mmol), hidrato de cloruro de tetraetilamino (2,4 g, 149 mmol), formato de sodio (1,08 g, 18 mmol), acetato de sodio (2,76 g, 34,2 mmol) y acetato de paladio (0,32 g, 13,2 mmol) en DMF anhidro (50 ml) a 80° C durante 15 h bajo atmósfera de N₂. Después de enfriarse, la mezcla se filtró a través de Celite. El Celite se lavó con EtOAc y los filtrados combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica separada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1-(3,3-dimetil-6-nitroindolin-1-il)etanona como un sólido marrón (2,1 g, 88%).

DC-8; 1-(6-Amino-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)etanona

Se añadió Pd-C al 10% (0,2 g) a una suspensión de 1-(3,3-dimetil-6-nitroindolin-1-il)etanona (2,1 g, 9 mmol) en MeOH (20 ml). La reacción se agitó bajo H₂ (40 psi) a temperatura ambiente durante la noche. El Pd-C se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna para producir 1-(6-amino-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona (**DC-8**) (1,3 g, 61%).

Ejemplo 8



2,3,4,5-Tetrahidro-1H-benzo[b]azepina

Se añadió gota a gota DIBAL (90 ml, 90 mmol) a una solución de 4-dihidro-2H-naftalen-1-ona oxima (3 g, 18 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0° C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 h. La reacción se extinguió con diclorometano (30 ml), seguido por tratamiento con NaF (2 g, 0,36 mol) y H₂O (5 ml, 0,27 mol). Se continuó con la agitación vigorosa de la suspensión resultante a 0° C durante 30 min. Después de la filtración, se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash para dar 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina como un aceite incoloro (1,9 g, 70%).

8-Nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina

A -10° C, se añadió gota a gota 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina (1,9, 13 mmol) a una solución de KNO₃ (3 g, 30 mmol) en H₂SO₄ (50 ml). La mezcla se agitó durante 40 min, se vertió sobre hielo picado, se basificó con amoníaco acuoso a pH 13, y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar 8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina como un sólido negro (1,3 g, 51%), que se usó sin purificación adicional.

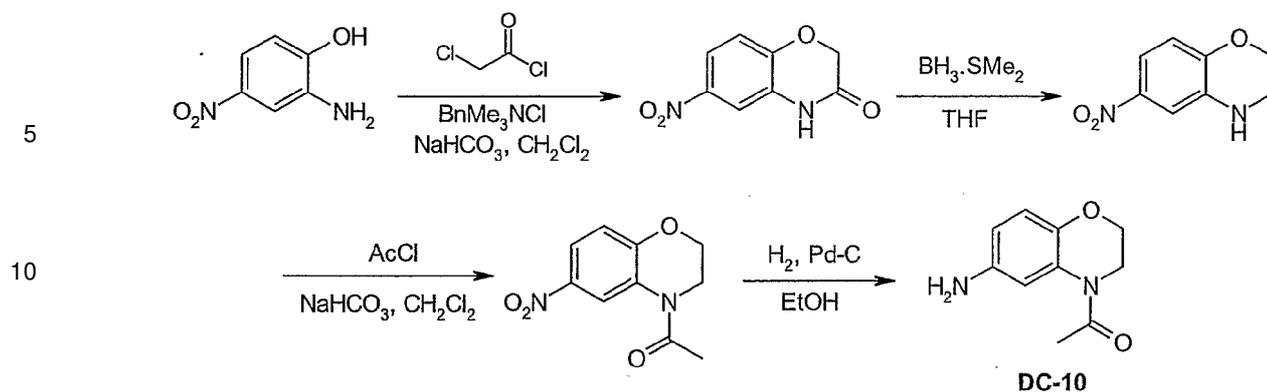
1-(8-Nitro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-il)-etanona

Se añadió cloruro de acetilo (1 g, 13 mmol) gota a gota a una mezcla de 8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina (1,3 g, 6,8 mmol) y NaHCO₃ (1 g, 12 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml). Después de agitar durante 1 h, se filtró la mezcla y se concentró el filtrado. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 1-(8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-il)-etanona como un sólido amarillo (1,3 g, 80%).

DC-9; 1-(8-Amino-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-il)-etanona

Se agitó una mezcla de 1-(8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-il)-etanona (1,3 g, 5,4 mmol) y Pd-C (10%, 100 mg) en EtOH (200 ml) bajo H₂ (1 atm) a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se filtró a través de una capa de CELite y el filtrado se concentró para dar 1-(8-amino-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-il)-etanona (**DC-9**) como un sólido blanco (1 g, 90 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.01 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.56 (dd, J = 6.0, 1.8 Hz, 1 H), 6.50 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 4.66-4.61 (m, 1 H), 3.50 (br s, 2 H), 2.64-2.55 (m, 3 H), 1.94-1.91 (m, 5 H), 1.77-1.72 (m, 1 H), 1.32-1.30 (m, 1 H); ESI-MS 204.1 m/z (MH⁺).

Ejemplo 9:



6-Nitro-4H-benzo [1,4] oxazin-3-ona

20 A 0° C, se añadió cloruro de cloroacetilo (8,75 ml, 0,11 mol) gota a gota a una mezcla de 4-nitro-2-aminofenol (15,4 g, 0,1 mol), cloruro de benciltrimetilamonio (18,6 g, 0,1 mol) y NaHCO₃ (42 g, 0,5 mol) en cloroformo (350 ml) durante un periodo de 30 min. Tras la adición, la mezcla de la reacción se agitó a 0° C durante 1 h, después a 50° C durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se trató con agua (50 ml). El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se recristalizó a partir de etanol para proporcionar 6-nitro-4H-benzo [1,4] oxazin-3-ona como un sólido amarillo pálido (8 g, 41%).

25

6-Nitro-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

30 Se añadió una solución de BH₃-Me₂S en THF (2 M, 7,75 ml, 15,5 mmol) gota a gota a una suspensión de 6-nitro-4H-benzo [1,4] oxazin-3-ona (0,6 g, 31 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se extinguió con MeOH (5 ml) a 0° C y después se añadió agua (20 ml). La mezcla se extrajo con Et₂O y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar 6-nitro-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina como un sólido rojo (0,5 g, 89%), que se usó sin purificación adicional.

4-Acetil-6-nitro-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

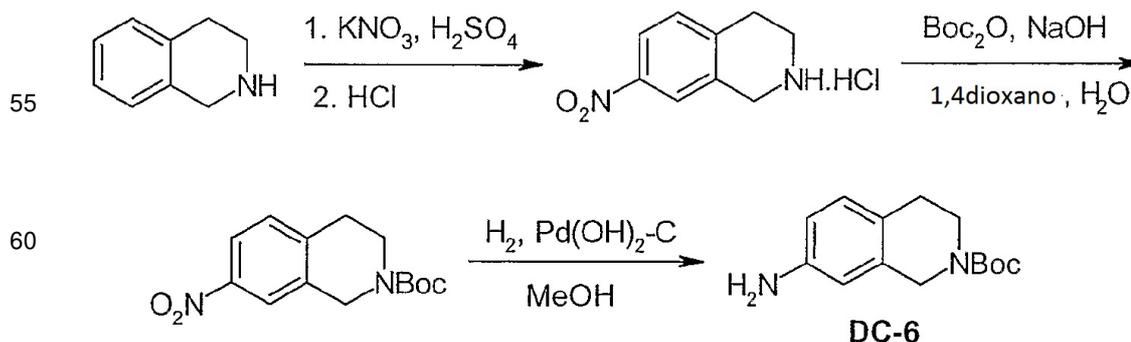
35 Bajo agitación vigorosa a temperatura ambiente, se añadió cloruro de acetilo (1,02 g, 13 mmol) gota a gota a una mezcla de 6-nitro-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (1,8 g, 10 mmol) y NaHCO₃ (7,14 g, 85 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml). Tras la adición, la reacción se agitó durante 1 h a esta temperatura. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se trató con Et₂O: hexano (1:2, 50 ml) bajo agitación durante 30 min y después se filtró para dar 4-acetil-6-nitro-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina como un sólido amarillo pálido (2 g, 90%).

40

DC-10; 4-Acetil-6-amino-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

45 Se agitó una mezcla de 4-acetil-6-nitro-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (1,5 g, 67,6 mmol) y Pd-C (10%, 100 mg) en EtOH (20 ml) bajo H₂ (1 atm) durante la noche. Se filtró el catalizador y se concentró el filtrado. El residuo se trató con HCl/MeOH para dar clorhidrato de 4-acetil-6-amino-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (**DC-10**) como un sólido blanquecino (1,1 g, 85 %). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.12 (br s, 2H), 8.08 (br s, 1H), 6.90-7.03 (m, 2 H), 4.24 (t, J = 4.8 Hz, 2 H), 3.83 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.23 (s, 3 H); ESI-MS 192.1 m/z (MH⁺).

Ejemplo 10:



Clorhidrato de 1,2,3,4-Tetrahidro-7-nitroisoquinolina

65

Se añadió 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (6,3 ml, 50,0 mmol) gota a gota a una solución enfriada con hielo agitada de H₂SO₄ concentrada (25 ml). Se añadió KNO₃ (5,6 g, 55,0 mmol) en porciones mientras se mantenía la temperatura por debajo de 5° C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió cuidadosamente en una solución enfriada con hielo de NH₄OH concentrado y después se extrajo tres veces con CHCl₃. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El aceite marrón oscuro resultante se recogió en EtOH, se enfrió en un baño de hielo y se trató con HCl concentrado. El precipitado amarillo se recogió por filtración y se recrystalizó a partir de metanol para dar clorhidrato de 1,2,3,4-Tetrahydro-7-nitroisoquinolina como un sólido amarillo (2,5 g, 23%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.86 (s, 2H), 8.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.17-3.14 (m, 2H); tiempo de ret. de HPLC 0.51 min, 10-99 % CH₃CN, 5 min ejecución; ESI-MS 179.0 m/z (MH⁺).

terc-Butil 3,4-dihidro-7-nitroisoquinolina-2(1H)-carboxilato

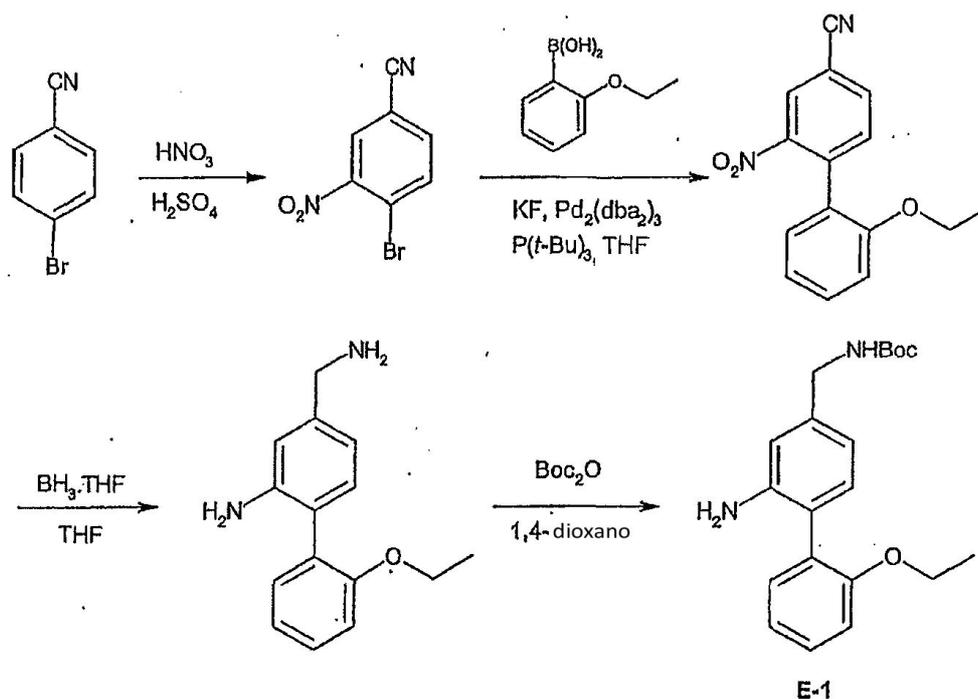
Se enfrió una mezcla de 1,2,3,4-tetrahydro-7-nitroisoquinolina (2,5 g, 11,6 mmol), 1,4-dioxano (24 ml), H₂O (12 ml) y In NaOH (12 ml) en un baño de hielo, y se añadió Boc₂O (2,8 g, 12,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h, se acidificó con una solución de KHSO₄ al 5% a pH 2-3, y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar terc-butil 3,4-dihidro-7-nitroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (3,3 g, cuant.), que se usó sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.60-3.57 (m, 2H), 2.90 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H); tiempo de ret. de HPLC 3.51 min, 10-99 % CH₃CN, 5 min ejecución; ESI-MS 279.2 m/z (MH⁺).

DC-6; terc-Butil 7-amino-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato

Se añadió Pd(OH)₂ (330,0 mg) a una solución en agitación de terc-butil 3,4-dihidro-7-nitroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (3,3 g, 120 mmol) en MeOH (56 ml) bajo atmósfera de N₂. La mezcla de la reacción se agitó bajo H₂ (1 atm) a temperatura ambiente durante 72 h. El sólido se eliminó por filtración a través de Celite. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna (15-35% EtOAc-Hexanos) para proporcionar terc-butil 7-amino-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (DC-6) como un aceite rosa (2,0 g, 69 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.48 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H); tiempo de ret. de HPLC 2.13 min, 10-99 % CH₃CN, 5 min ejecución; ESI-MS 249.0 m/z (MH⁺).

Otras aminas

Ejemplo 1:



4-Bromo-3-nitrobenzonitrilo

A una solución de 4-bromobenzonitrilo (4,0 g, 22 mmoles) en H₂SO₄ conc. (10 ml) se añadió gota a gota a 0 °C ácido nítrico (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, y a continuación a temperatura ambiente durante 2,5 h. La solución resultante se vertió en agua con hielo. El precipitado blanco se recogió mediante filtración y se lavó con agua hasta que los lavados fueron neutros. El sólido se recristalizó dos veces en una mezcla de etanol/agua (1:1, 20 ml) proporcionando 4-bromo-3-nitrobenzonitrilo como un sólido cristalino blanco (2,8 g, 56 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 150,4, 137,4, 136,6, 129,6, 119,6, 117,0, 112,6; tiempo de ret. de HPLC 1,96 min, 10-100 % de CH₃CN, gradiente de 5 min; EM-ESI 227,1 m/z (MH⁺).

10 2'-Etoxi-2-nitrobifenil-4-carbonitrilo

Se cargó un matraz redondo de 50 ml con 4-bromo-3-nitrobenzonitrilo (1,0 g 4,4 mmoles), ácido 2-etoxifenilborónico (731 mg, 4,4 mmoles), Pd₂(dba)₃ (18 mg, 0,022 mmoles) y fluoruro de potasio (786 mg, 13,5 mmoles). El recipiente de reacción se evacuó y se llenó con argón. Se añadió THF seco (300 ml), seguido de la adición de P(*t*-Bu)₃ (0,11 ml, 10 % en peso en hexano). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a continuación se calentó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró. Se aisló 2'-etoxi-2-nitrobifenil-4-carbonitrilo como un sólido amarillo (1,12 g, 95 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,91 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 154,9, 149,7, 137,3, 137,2, 134,4, 131,5, 130,4, 128,4, 125,4, 121,8, 117,6, 112,3, 111,9, 64,1, 14,7; tiempo de ret. de HPLC 2,43 min, 10-100 % de CH₃CN, gradiente de 5 min; EM-ESI 269,3 m/z (MH⁺).

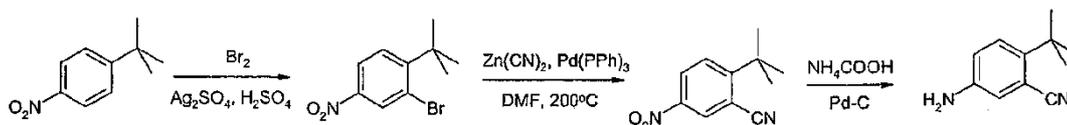
25 4-Aminometil-2'-etoxi-bifenil-2-ilamina

A una solución de 2'-etoxi-2-nitrobifenil-4-carbonitrilo (500 mg, 1,86 mmoles) en THF (80 ml) se añadió una solución de BH₃·THF (5,6 ml, 10 % en peso en THF, 5,6 mmoles) a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h y a continuación a temperatura ambiente durante 15 h. La solución de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una mezcla de H₂O/THF (3 ml). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 6 h, los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se extrajo con HCl 1 N (2 x 100 ml). La fase acuosa se basificó con solución 1 N de NaOH a pH 1 y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Después de secar a vacío, se aisló 4-aminometil-2'-etoxi-bifenil-2-ilamina como un aceite marrón (370 mg, 82 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,28 (dt, *J* = 7,2 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 7,2 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,96 (dt, *J* = 7,2 Hz, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,02 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,21 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); tiempo de ret. de HPLC 1,54 min, 10-100 % de CH₃CN, gradiente de 5 min; EM-ESI 243,3 m/z (MH⁺).

40 E-1; Éster *terc*-butílico del ácido (2-amino-2'-etoxi-bifenil-4-ilmetil)carbámico

Se añadió una solución de Boc₂O (123 mg, 0,565 mmoles) en 1,4-dioxano (10 ml) durante un periodo de 30 min a una solución de 4-aminometil-2'-etoxi-bifenil-2-ilamina (274 mg, 1,13 mmoles) en 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Los volátiles se eliminaron sobre un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc - CH₂Cl₂, 1:4) proporcionando éster *terc*-butílico del ácido (2-amino-2'-etoxi-bifenil-4-ilmetil)carbámico (E-1) como un aceite amarillo pálido (119 mg, 31 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,27 (m, 2H), 7,07 (dd, *J* = 7,2 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,95 (dt, *J* = 7,2 Hz, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,45 (dd, *J* = 7,8 Hz, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,00 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); tiempo de ret. de HPLC 2,34 min, 10-100 % de CH₃CN, gradiente de 5 min; EM-ESI 343,1 m/z (MH⁺).

50 Ejemplo 2:



E-2

60 2-Bromo-1-*terc*-butil-4-nitrobenceno

A una solución de 1-*terc*-butil-4-nitrobenceno (8,95 g, 50 mmoles) y sulfato de plata (10 g, 32 mmoles) en 50 ml de ácido sulfúrico al 90 % se añadió gota a gota bromo (7,95 g, 50 mmoles). La agitación continuó a temperatura ambiente durante la noche, y a continuación la mezcla se vertió en solución diluida de hidrogenosulfito de sodio y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄.

Después de la filtración, el filtrado se concentró dando 2-bromo-1-*tert*-butil-4-nitrobenceno (12,7 g, 98 %), que se usó sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,57 (s, 9H); tiempo de ret. de HPLC 4,05 min, 10-100 % de CH₃CN, gradiente de 5 min.

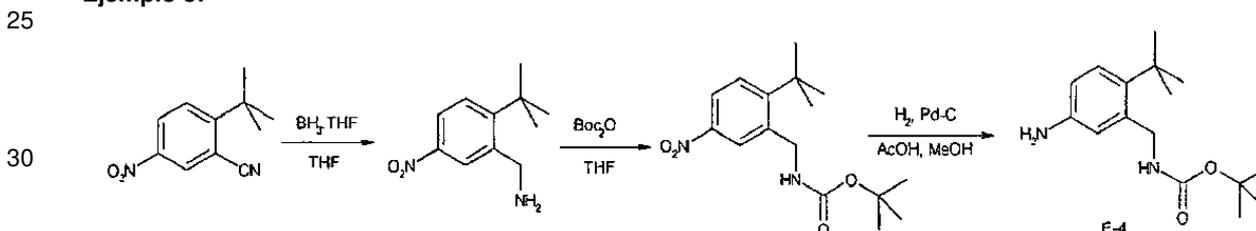
5 2-*tert*-Butil-5-nitrobenzonitrilo

A una solución de 2-bromo-1-*tert*-butil-4-nitrobenceno (2,13 g, 8,2 mmoles) y Zn(CN)₂ (770 mg, 6,56 mmoles) en DMF (10 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (474 mg, 0,41 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó en un recipiente cerrado a 205 °C durante 5 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna (0-10 % de EtOAc-Hexano) dando 2-*tert*-butil-5-nitrobenzonitrilo (1,33 g, 80 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 1,60 (s, 9H); tiempo de ret. de HPLC 3,42 min, 10-100 % de CH₃CN, gradiente de 5 min.

E-2; 2-*tert*-Butil-5-aminobenzonitrilo

A una solución a reflujo de 2-*tert*-butil-5-nitrobenzonitrilo (816 mg, 4,0 mmoles) en EtOH (20 ml) se añadió formiato de amonio (816 mg, 12,6 mmoles), seguido de 10 % de Pd-C (570 mg). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 90 min adicionales, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró dando 2-*tert*-butil-5-aminobenzonitrilo (E-2) (630 mg, 91 %), que se usó sin más purificación. Tiempo de ret. de HPLC 2,66 min, 10-99 % de CH₃CN, 5 min de ejecución; EM-ESI 175,2 m/z (MH⁺).

Ejemplo 3:



(2-*tert*-Butil-5-nitrofenil)metanamina

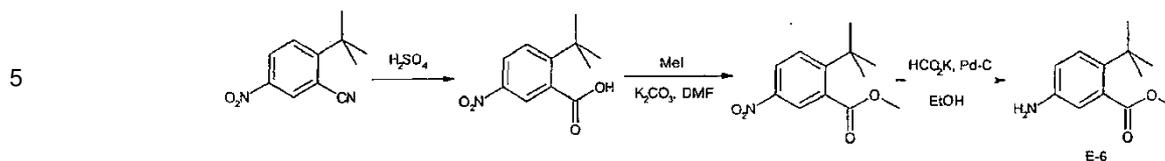
A una solución de 2-*tert*-butil-5-nitrobenzonitrilo (612 mg, 3,0 mmoles) en THF (10 ml) se añadió una solución de BH₃·THF (12 ml, 1M en THF, 12,0 mmoles) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante la noche y se enfrió a 0 °C. Se añadió metanol (2 ml) seguido de la adición de HCl 1 N (2 ml). Después de someter a reflujo durante 30 min, la solución se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se basificó con NaOH 1 N y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Mg₂SO₄. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna (0-10 % MeOH - CH₂Cl₂) dando (2-*tert*-butil-5-nitrofenil)metanamina (268 mg, 43 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,00 (t, J = 2,1 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H); tiempo de ret. de HPLC 2,05 min, 10-100 % de CH₃CN, gradiente de 5 min; EM-ESI 209,3 m/z (MH⁺).

2-*tert*-Butil-5-nitrobencilcarbamato de *tert*-butilo

Se sometió a reflujo una solución de (2-*tert*-butil-5-nitrofenil)metanamina (208 mg, 1 mmol) y Boc₂O (229 mg, 1,05 mmoles) en THF (5 ml) durante 30 min. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la solución se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración, el filtrado se concentró dando 2-*tert*-butil-5-nitrobencilcarbamato de *tert*-butilo (240 mg, 78 %), que se usó sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,26 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,48 (s, 18H); tiempo de ret. de HPLC 3,72 min, 10-100 % de CH₃CN, gradiente de 5 min.

E-4; 2-*tert*-Butil-5-aminobencilcarbamato de *tert*-butilo

A una solución de 2-*tert*-butil-5-nitrobencilcarbamato de *tert*-butilo (20 mg, 0,065 mmoles) en 5 % de AcOH-MeOH (1 ml) se añadió 10 % de Pd-C (14 mg) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó bajo H₂ (1 atm) a temperatura ambiente durante 1 h. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de Celite, y el filtrado se concentró dando 2-*tert*-butil-5-aminobencilcarbamato de *tert*-butilo (E-4), que se usó sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 4,61 (s a, 1H), 4,40 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,15 (s a, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,29 (s, 9H); tiempo de ret. de HPLC 2,47 min, 10-100 % de CH₃CN, gradiente de 5 min; EM-ESI 279,3 m/z (MH⁺).

Ejemplo 4:**10 Ácido 2-*tert*-butil-5-nitrobenzoico**

Se calentó en microondas una solución de 2-*tert*-butil-5-nitrobenzonitrilo (204 mg, 1 mmol) en 5 ml de H₂SO₄ al 75 % a 200 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en hielo, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de la filtración, el filtrado se concentró dando ácido 2-*tert*-butil-5-nitrobenzoico (200 mg, 90 %), que se usó sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,9 Hz, 1H) 1,51 (s, 9H); tiempo de ret. de HPLC 2,97 min, 10-100 % de CH₃CN, gradiente de 5 min.

15

20 2-*tert*-Butil-5-nitrobenzoato de metilo

A una mezcla de ácido 2-*tert*-butil-5-nitrobenzoico (120 mg, 0,53 mmoles) y K₂CO₃ (147 mg, 1,1 mmoles) en DMF (5,0 ml) se añadió CH₃I (40 µl, 0,64 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración, el filtrado se concentró dando 2-*tert*-butil-5-nitrobenzoato de metilo, que se usó sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,17 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

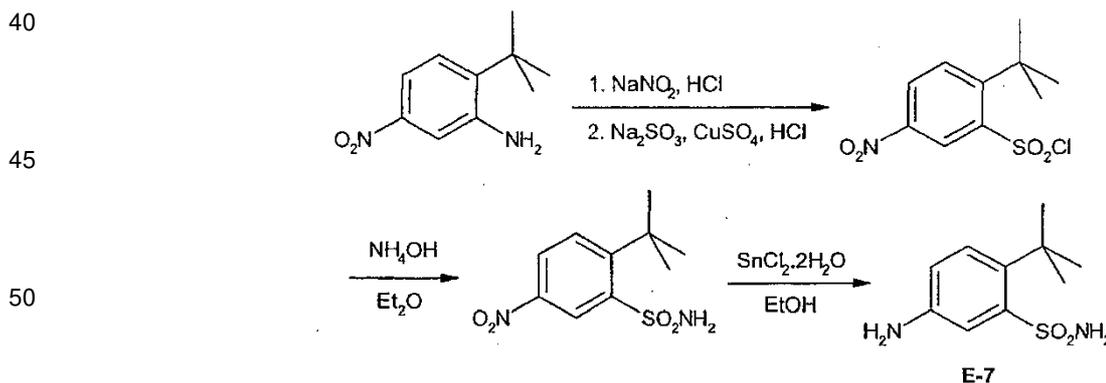
25

E-6; 2-*tert*-Butil-5-aminobenzoato de metilo

A una solución a reflujo de 2-*tert*-butil-5-nitrobenzoato (90 mg, 0,38 mmoles) en EtOH (2,0 ml) se añadió formiato de potasio (400 mg, 4,76 mmoles) en agua (1 ml); seguido de la adición de 20 mg de 10 % de Pd-C. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 40 min adicionales, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró dando 2-*tert*-butil-5-aminobenzoato de metilo (**E-6**) (76 mg, 95 %), que se usó sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,34 (s, 9H); tiempo de ret. de HPLC 2,19 min, 10-99 % de CH₃CN, 5 min de ejecución; EM-ESI 208,2 m/z (MH⁺).

30

35

Ejemplo 5:**55 Cloruro de 2-*tert*-butil-5-nitrobenzeno-1-sulfonilo**

Se enfrió una suspensión de 2-*tert*-butil-5-nitrobenzenamina (0,971 g, 5 mmoles) en HCl conc. (5 ml) a 5-10 °C y se añadió gota a gota una solución de NaNO₂ (0,433 g, 6,3 mmoles) en H₂O (0,83 ml). La agitación continuó durante 0,5 h, después de lo cual la mezcla se filtró a vacío. El filtrado se añadió simultáneamente con una solución de Na₂SO₃ (1,57 g, 12,4 mmoles) en H₂O (2,7 ml), a una solución con agitación de CuSO₄ (0,190 g, 0,76 mmoles) y Na₂SO₃ (1,57 g, 12,4 mmoles) en HCl (11,7 ml) y H₂O (2,7 ml) a 3-5 °C. La agitación continuó durante 0,5 h y el precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua y se secó dando cloruro de 2-*tert*-butil-5-nitrobenzeno-1-sulfonilo (0,235 g, 17 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,13 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 1,59 (s, 9H).

60

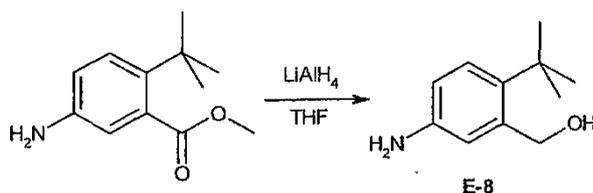
65

2-*terc*-Butil-5-nitrobenceno-1-sulfonamida

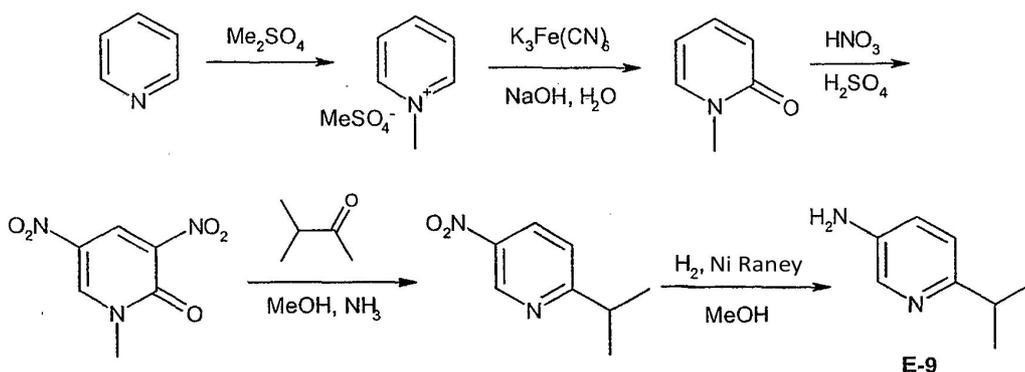
A una solución de cloruro de 2-*terc*-butil-5-nitrobenceno-1-sulfonilo (100 mg, 0,36 mmoles) en éter (2 ml) se añadió NH_4OH acuoso (128 μl , 3,6 mmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con agua y se extrajo con éter. Los extractos de éter combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna (0-50 % de EtOAc-hexano) dando 2-*terc*-butil-5-nitrobenceno-1-sulfonamida (31,6 mg, 34 %).

E-7; 2-*terc*-Butil-5-aminobenceno-1-sulfonamida

Se calentó una solución de 2-*terc*-butil-5-nitrobenceno-1-sulfonamida (32 mg, 0,12 mmoles) y $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (138 mg, 0,61 mmoles) en EtOH (1,5 ml) en horno microondas a 100 °C durante 30 min. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, se basificó con NaHCO_3 sat. y se filtró a través de Celite. La fase orgánica se separó del agua y se secó sobre Na_2SO_4 . Se eliminó el disolvente mediante evaporación proporcionando 2-*terc*-butil-5-aminobenceno-1-sulfonamida (**E-7**) (28 mg, 100 %), que se usó sin más purificación. Tiempo de ret. de HPLC 1,99 min, 10-99 % de CH_3CN , 5 min de ejecución; EM-ESI 229,3 m/z (MH^+).

Ejemplo 6:**E-8; (2-*terc*-Butil-5-aminofenil)metanol**

A una solución de 2-*terc*-butil-5-aminobenzoato de metilo (159 mg, 0,72 mmoles) en THF (5 ml) se añadió gota a gota LiAlH_4 (1,4 ml, 1 M en THF, 1,4 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 h, se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO_4 . Después de la filtración, el filtrado se concentró dando (2-*terc*-butil-5-aminofenil)metanol (**E-8**) (25 mg, 20 %), que se usó sin más purificación. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,56 (dd, $J = 8,4, 2,7$ Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 1,36 (s, 9H).

Ejemplo 7:**Sal del ácido monometilsulfúrico de 1-metil-piridinio**

Se añadió gota a gota sulfato de metilo (30 ml, 39,8 g, 0,315 moles) a piridina seca (25,0 g, 0,316 moles) añadida gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, a continuación a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente dando sal del ácido monometilsulfúrico de 1-metil-piridinio en bruto (64,7 g, cuant.), que se usó sin más purificación.

1-Metil-2-piridona

Se enfrió una solución de sal del ácido monometilsulfúrico de 1-metil-piridinio (50 g, 0,243 moles) en agua (54 ml) a 0 °C. Se prepararon soluciones separadas de ferricianuro de potasio (160 g, 0,486 moles) en agua (320 ml) e hidróxido sódico (40 g, 1,000 moles) en agua (67 ml) y se añadieron gota a gota de dos embudos de decantación a la solución bien agitada de sal del ácido monometilsulfúrico de 1-metil-piridinio, a una tasa tal que la temperatura de

la mezcla de reacción no subió por encima de 10 °C. La tasa de adición de estas dos soluciones se reguló de manera que toda la solución de hidróxido sódico se hubiera introducido en la mezcla de reacción cuando se había añadido la mitad de la solución de cianuro férrico de potasio. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió carbonato sódico seco (91,6 g), y la mezcla se agitó durante 10 min. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron dando 1-metil-2-piridona (25,0 g, 94 %), que se usó sin más purificación.

1-Metil-3,5-dinitro-2-piridona

Se añadió 1-metil-2-piridona (25,0 g, 0,229 moles) a ácido sulfúrico (500 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 5 min, se añadió gota a gota ácido nítrico (200 ml) a 0 °C. Después de la adición, la temperatura de reacción se aumentó lentamente hasta 100 °C, y a continuación se mantuvo durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo, se basificó con carbonato de potasio a pH 8 y se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron dando 1-metil-3,5-dinitro-2-piridona (12,5 g, 28 %), que se usó sin más purificación.

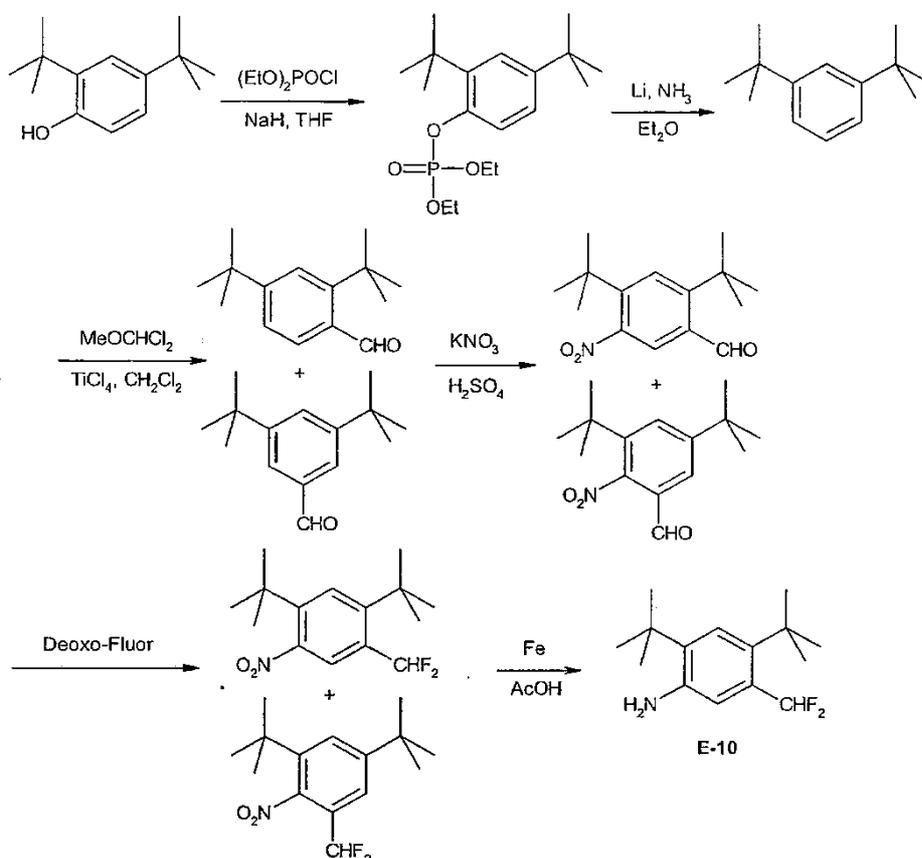
2-Isopropil-5-nitro-piridina

A una solución de 1-metil-3,5-dinitro-2-piridona (8,0 g, 40 mmoles) en alcohol metílico (20 ml) se añadió gota a gota 3-metil-2-butanona (5,1 ml, 48 mmoles), seguido de solución de amoníaco en alcohol metílico (10,0 g, 17 %, 100 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2,5 h bajo presión atmosférica. El disolvente se eliminó a vacío y el aceite residual se disolvió en CH₂Cl₂, y a continuación se filtró. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró proporcionando 2-isopropil-5-nitro-piridina (1,88 g, 28 %).

E-9; 2-Isopropil-5-amino-piridina

Se disolvió 2-isopropil-5-nitro-piridina (1,30 g, 7,82 mmoles) en alcohol metílico (20 ml) y se añadió Ni Raney (0,25 g). La mezcla se agitó bajo H₂ (1 atm) a temperatura ambiente durante 2 h. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se concentró a vacío dando 2-isopropil-5-amino-piridina (**E-9**) (0,55 g, 52 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 6,93-6,99 (m, 2H), 3,47 (s a, 2H), 2,92-3,02 (m, 1H), 1,24-1,26 (m, 6H). EM-ESI 137,2 m/z (MH⁺).

Ejemplo 8:



Éster dietílico del éster 2,4-di-*terc*-butil-fenílico del ácido fosfórico

A una suspensión de NaH (60 % en aceite mineral, 6,99 g, 174,7 mmoles) en THF (350 ml) se añadió gota a gota una solución de 2,4-di-*terc*-butilfenol (35 g, 169,6 mmoles) en THF (150 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min y a continuación se añadió gota a gota éster dietílico del ácido fosforoclorídico (30,15 g, 174,7 mmoles) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 min. La reacción se inactivó con NH₄Cl sat. (300 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (350 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío dando éster dietílico del éster 2,4-di-*terc*-butil-fenílico del ácido fosfórico en bruto como un aceite amarillo (51 g, contaminado con algo de aceite mineral), que se usó directamente en la siguiente etapa.

1,3-Di-*terc*-butil-benceno

A NH₃ (líquido, 250 ml) se añadió una solución de éster dietílico del éster 2,4-di-*terc*-butil-fenílico del ácido fosfórico (51 g, en bruto de la última etapa, aproximadamente 0,2 moles) en Et₂O (anhidro, 150 ml) a -78 °C bajo atmósfera de N₂. Se añadió metal litio a la solución en pequeños trozos hasta que persistió un color azul. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 min y a continuación se extinguió con solución sat. de NH₄Cl hasta que la mezcla se volvió incolora. Se evaporó NH₃ líquido y el residuo se disolvió en agua, se extrajo con Et₂O (300 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron dando 1,3-di-*terc*-butil-benceno en bruto como un aceite amarillo (30,4 g, 94 % durante 2 etapas, contaminado con algunos aceite mineral), que se usó directamente en la siguiente etapa.

2,4-Di-*terc*-butil-benzaldehído y 3,5-di-*terc*-butil-benzaldehído

A una solución con agitación de 1,3-di-*terc*-butil-benceno (30 g, 157,6 mmoles) en CH₂Cl₂ (700 ml) se añadió TiCl₄ (37,5 g, 197 mmoles) a 0 °C, y seguido de la adición gota a gota de MeOCHCl₂ (27,3 g, 236,4 mmoles). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se vertió en agua con hielo y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo) dando una mezcla de 2,4-di-*terc*-butil-benzaldehído y 3,5-di-*terc*-butil-benzaldehído (21 g, 61 %).

2,4-Di-*terc*-butil-5-nitro-benzaldehído y 3,5-di-*terc*-butil-2-nitro-benzaldehído

A una mezcla de 2,4-di-*terc*-butil-benzaldehído y 3,5-di-*terc*-butil-benzaldehído en H₂SO₄ (250 ml) se añadió KNO₃ (7,64 g, 75,6 mmoles) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 20 min y a continuación se vertió en hielo picado. La mezcla se basificó con solución de NaOH a pH 8 y se extrajo con Et₂O (10 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo) dando una mezcla de 2,4-di-*terc*-butil-5-nitro-benzaldehído y 3,5-di-*terc*-butil-2-nitro-benzaldehído (2:1 por RMN) como un sólido amarillo (14,7 g, 82 %). Después de más purificación por cromatografía en columna (éter de petróleo), se aisló 2,4-di-*terc*-butil-5-nitrobenzaldehído (2,5 g, contiene 10 % de 3,5-di-*terc*-butil-2-nitro-benzaldehído).

1,5-Di-*terc*-butil-2-difluorometil-4-nitro-benceno y 1,5-di-*terc*-butil-3-difluorometil-2-nitro-benceno

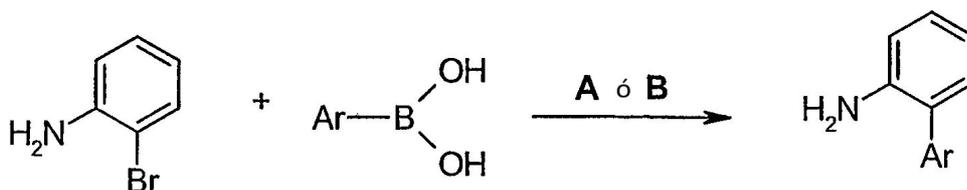
Se agitó 2,4-di-*terc*-butil-5-nitro-benzaldehído (2,4 g, 9,11 mmoles, contaminados con 10 % de 3,5-di-*terc*-butil-2-nitro-benzaldehído) en solución de Deoxo-Fluor puro a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en solución sat. enfría de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (éter de petróleo) dando 1,5-di-*terc*-butil-2-difluorometil-4-nitrobenceno (1,5 g) y una mezcla de 1,5-di-*terc*-butil-2-difluorometil-4-nitro-benceno y 1,5-di-*terc*-butil-3-difluorometil-2-nitro-benceno (0,75 g, contiene 28 % de 1,5-di-*terc*-butil-3-difluorometil-2-nitro-benceno).

E-10; 1,5-Di-*terc*-butil-2-difluorometil-4-amino-benceno

A una suspensión de polvo de hierro (5,1 g, 91,1 mmoles) en 50 % de ácido acético (25 ml) se añadió 1,5-di-*terc*-butil-2-difluorometil-4-nitro-benceno (1,3 g, 4,56 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 115 °C durante 15 min. El sólido separado por filtración se lavó con ácido acético y CH₂Cl₂. El filtrado combinado se concentró y se trató con HCl/MeOH. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con MeOH y se secó dando la sal de HCl de 1,5-di-*terc*-butil-2-difluorometil-4-aminobenceno (**E-10**) como un sólido blanco (1,20 g, 90 %). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,35-7,70 (t, *J* = 53,7 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 1,33-1,36 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); EM-ESI 256,3 m/z (MH⁺).

Ejemplo 9

Esquema General:



A) Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, H₂O, THF; B) Pd₂(dba)₃, P(*t*Bu)₃, KF, THF

Método A

15

20

En un vial de 2 dracmas, se disolvieron 2-bromoanilina (100 mg, 0,58 mmoles) y el ácido arilborónico correspondiente (0,82 mmoles) en THF (1 ml). Se añadió H₂O (500 µl) seguido de K₂CO₃ (200 mg, 1,0 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (100 mg, 0,1 mmoles). El vial se purgó con argón y se cerró. A continuación, el vial se calentó a 75 °C durante 18 h. La muestra en bruto se diluyó en EtOAc y se filtró a través de un tapón de gel de sílice. Los extractos orgánicos se concentraron mediante Savant Speed-vac. La amina en bruto se usó sin más purificación.

Método B

25

30

En un vial de 2 dracmas, se añadió el ácido arilborónico correspondiente (0,58 mmoles) seguido de KF (110 mg, 1,9 mmoles). Los sólidos se suspendieron en THF (2 ml), y a continuación se añadió 2-bromoanilina (70 µl, 0,58 mmoles). El vial se purgó con argón durante 1 min. Se añadió P(*t*Bu)₃ (100 µl, 10 % de sol. en hexanos), seguido de Pd₂(dba)₃ (900 µl, 0,005 M en THF). El vial se purgó de nuevo con argón y se cerró. El vial se agitó en un agitador orbital a temperatura ambiente durante 30 min y se calentó en un bloque térmico a 80 °C durante 16 h. A continuación, el vial se enfrió a 20 °C y la suspensión se pasó a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla se lavó con EtOAc (5 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron a vacío dando una amina en bruto que se usó sin más purificación.

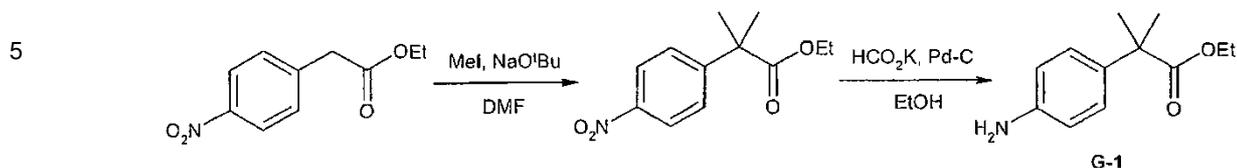
La siguiente tabla incluye las aminas preparadas siguiendo el esquema general anterior.

ES 2 786 563 T3

Producto	Nombre	Método
F-1	4'-Metil-bifenil-2-ilamina	A
F-2	3'-Metil-bifenil-2-ilamina	A
F-3	2'-Metil-bifenil-2-ilamina	A
F-4	2',3'-Dimetil-bifenil-2-ilamina	A
F-5	(2'-Amino-bifenil-4-il)-metanol	A
F-6	N*4',N*4'-Dimetil-bifenil-2,4'-diamina	B
F-7	2'-Trifluorometil-bifenil-2-ilamina	B
F-8	(2'-Amino-bifenil-4-il)-acetonitrilo	A
F-9	4'-Isobutil-bifenil-2-ilamina	A
F-10	3'-Trifluorometil-bifenil-2-ilamina	B
F-11	2-Piridin-4-il-fenilamina	B
F-12	2-(1H-Indol-5-il)-fenilamina	B
F-13	3',4'-Dimetil-bifenil-2-ilamina	A
F-14	4'-Isopropil-bifenil-2-ilamina	A
F-15	3'-Isopropil-bifenil-2-ilamina	A
F-16	4'-Trifluorometil-bifenil-2-ilamina	B
F-17	4'-Metoxi-bifenil-2-ilamina	B
F-18	3'-Metoxi-bifenil-2-ilamina	B
F-19	2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-fenilamina	B
F-20	3'-Etoxi-bifenil-2-ilamina	B
F-21	4'-Etoxi-bifenil-2-ilamina	B
F-22	2'-Etoxi-bifenil-2-ilamina	B
F-23	4'-Metilsulfanil-bifenil-2-ilamina	B
F-24	3',4'-Dimetoxi-bifenil-2-ilamina	B
F-25	2',6'-Dimetoxi-bifenil-2-ilamina	B
F-26	2',5'-Dimetoxi-bifenil-2-ilamina	B
F-27	2',4'-Dimetoxi-bifenil-2-ilamina	B
F-28	5'-Cloro-2'-metoxi-bifenil-2-ilamina	B
F-29	4'-Trifluorometoxi-bifenil-2-ilamina	B
F-30	3'-Trifluorometoxi-bifenil-2-ilamina	B
F-31	4'-Fenoxi-bifenil-2-ilamina	B

ES 2 786 563 T3

Producto	Nombre	Método
F-32	2'-Fluoro-3'-metoxi-bifenil-2-ilamina	B
F-33	2'-Fenoxy-bifenil-2-ilamina	B
F-34	2-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il)-fenilamina	B
F-35	5'-Isopropil-2'-metoxi-bifenil-2-ilamina	B
F-36	2'-Trifluorometoxi-bifenil-2-ilamina	B
F-37	4'-Fluoro-bifenil-2-ilamina	B
F-38	3'-Fluoro-bifenil-2-ilamina	B
F-39	2'-Fluoro-bifenil-2-ilamina	B
F-40	2'-Amino-bifenil-3-carbonitrilo	B
F-41	4'-Fluoro-3'-metil-bifenil-2-ilamina	B
F-42	4'-Cloro-bifenil-2-ilamina	B
F-43	3'-Cloro-bifenil-2-ilamina	B
F-44	3',5'-Difluoro-bifenil-2-ilamina	B
F-45	2',3'-Difluoro-bifenil-2-ilamina	B
F-46	3',4'-Difluoro-bifenil-2-ilamina	B
F-47	2',4'-Difluoro-bifenil-2-ilamina	B
F-48	2',5'-Difluoro-bifenil-2-ilamina	B
F-49	3'-Cloro-4'-fluoro-bifenil-2-ilamina	B
F-50	3',5'-Dicloro-bifenil-2-ilamina	B
F-51	2',5'-Dicloro-bifenil-2-ilamina	B
F-52	2',3'-Dicloro-bifenil-2-ilamina	B
F-53	3',4'-Dicloro-bifenil-2-ilamina	B
F-54	Ester metil 2'-Amino-bifenil-4-acido carboxílico	B
F-55	Ester metil 2'-Amino-bifenil-3-acido carboxílico	B
F-56	2'-Metilsulfanil-bifenil-2-ilamina	B
F-57	N-(2'-Amino-bifenil-3-il)-acetamida	B
F-58	4'-Metanosulfinil-bifenil-2-ilamina	B
F-59	2',4'-Dicloro-bifenil-2-ilamina	B
F-60	4'-Metanosulfonil-bifenil-2-ilamina	B
F-61	Ester isopropil 2'-Amino-bifenil-2-acido carboxílico	B
F-62	2-Furan-2-il-fenilamine	B
F-63	1-[5-(2-Amino-fenil)-tiofen-2-il]-etanona	B
F-64	2-Benzo[b]tiofen-2-il-fenilamine	B
F-65	2-Benzo[b]tiofen-3-il-fenilamine	B
F-66	2-Furan-3-il-fenilamine	B
F-67	2-(4-Metil-tiofen-2-il)-fenilamina	B
F-68	5-(2-Amino-fenil)-tiofene-2-carbonitrilo	B

Ejemplo 10:**2-(4-Nitrofenil)-2-metilpropanoato de etilo**

15 Se añadió t-butoxido de sodio (466 mg, 4,85 mmoles) a DMF (20 ml) a 0 °C. La solución turbia se volvió a enfriar a 5 °C. Se añadió 4-nitrofenilacetato de etilo (1,0 g, 4,78 mmoles). La suspensión púrpura se enfrió a 5 °C y se añadió yoduro de metilo (0,688 ml, 4,85 mmoles) durante 40 min. La mezcla se agitó a 5-10 °C durante 20 min, y a continuación se volvió a cargar con t-butoxido de sodio (466 mg, 4,85 mmoles) y yoduro de metilo (0,699 ml, 4,85 mmoles). La mezcla se agitó a 5-10 °C durante 20 min y se añadió una tercera carga de t-butoxido de sodio (47 mg, 0,48 mmoles), seguido de yoduro de metilo (0,057 ml, 0,9 mmoles). Se añadieron acetato de etilo (100 ml) y HCl (0,1 N, 50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el filtrado se concentró proporcionando 2-(4-nitrofenil)-2-metilpropanoato de etilo (900 mg, 80 %), que se usó sin más purificación.

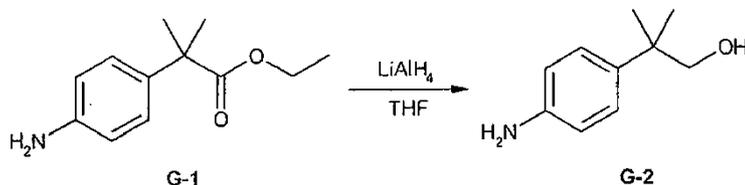
G-1; 2-(4-Aminofenil)-2-metilpropanoato de etilo

25 Se trató una solución de 2-(4-nitrofenil)-2-metilpropanoato de etilo (900 mg, 3,8 mmoles) en EtOH (10 ml) con 10 % de Pd-C (80 mg) y se calentó a 45 °C. Se añadió una solución de formiato de potasio (4,10 g, 48,8 mmoles) en H₂O (11 ml) durante un periodo de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 2 h y a continuación se trató con 300 mg adicionales de Pd/C. La reacción se agitó durante 1,5 h y a continuación se filtró a través de Celite. El volumen de disolvente se redujo aproximadamente el 50 % a presión reducida y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida dando 2-(4-aminofenil)-2-metilpropanoato de etilo (**G-1**) (670 mg, 85 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,10 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

30

Ejemplo 11:

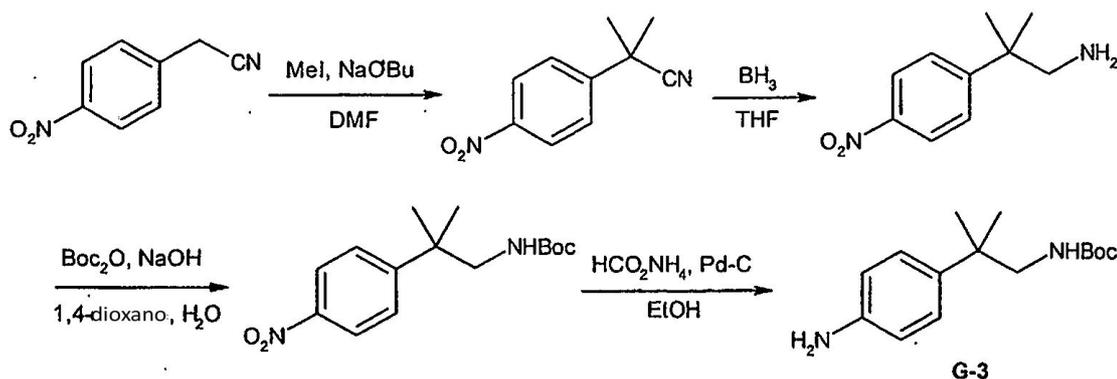
35

**G2; 2-(4-Aminofenil)-2-metilpropan-1-ol**

45

50 Se trató una solución de 2-(4-aminofenil)-2-metilpropanoato de etilo (30 mg, 0,145 mmoles) en THF (1 ml) con LiAlH₄ (solución 1 M en THF, 0,226 ml, 0,226 mmoles) a 0 °C y se agitó durante 15 min. La reacción se trató con NaOH 0,1 N, se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida dando 2-(4-aminofenil)-2-metilpropan-1-ol (**G-2**), que se usó sin más purificación: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 12:



2-metil-2-(4-nitrofenil)propanonitrilo

Se trató una suspensión de *terc*-butóxido de sodio (662 mg, 6,47 mmoles) en DMF (20 ml) a 0 °C con 4-nitrofenilacetronitrilo (1000 mg, 6,18 mmoles) y se agitó durante 10 min. Se añadió yoduro de metilo (400 µl, 6,47 mmoles) gota a gota durante 15 min. La solución se agitó a 0-10 °C durante 15 min y a continuación a temperatura ambiente durante 15 min adicionales. A esta solución púrpura se añadió *terc*-butóxido de sodio (662 mg, 6,47 mmoles) y la solución se agitó durante 15 min. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (400 µl, 6,47 mmoles) durante 15 min y la solución se agitó durante la noche. Se añadió *terc*-butóxido de sodio (192 mg, 1,94 mmoles) y la reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Se añadió yoduro de metilo (186 µl, 2,98 mmoles) y la reacción se agitó durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se repartió entre HCl 1 N (50 ml) y EtOAc (75 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró dando 2-metil-2-(4-nitrofenil)propanonitrilo como un sólido ceroso verde (1,25 g, 99 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 1,77 (s, 6H).

2-Metil-2-(4-nitrofenil)propan-1-amina

A una solución enfriada de 2-metil-2-(4-nitrofenil)propanonitrilo (670 mg, 3,5 mmoles) en THF (15 ml) se añadió BH₃ (1 M en THF, 14 ml, 14 mmoles) gota a gota a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se calentó a 70 °C durante 2 h. Se añadió solución 1 N de HCl (2 ml), seguido de la adición de NaOH hasta que pH > 7. La mezcla se extrajo con éter y el extracto de éter se concentró dando 2-metil-2-(4-nitrofenil)propan-1-amina (610 mg, 90 %), que se usó sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 2,89 (s, 2H), 1,38 (s, 6H).

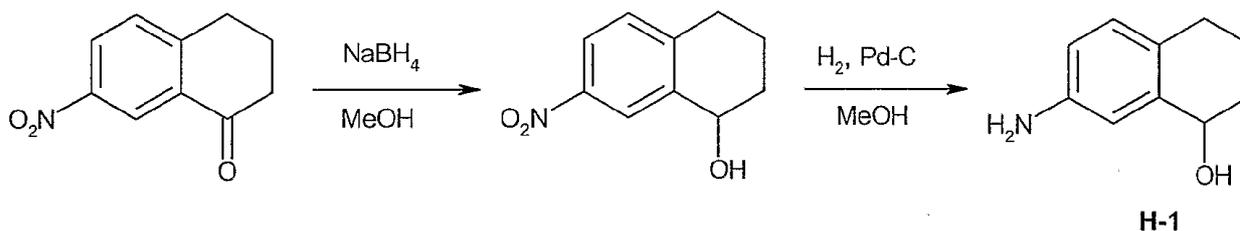
2-Metil-2-(4-nitrofenil)propilcarbamato de *terc*-butilo

A una solución enfriada de 2-metil-2-(4-nitrofenil)propan-1-amina (600 mg, 3,1 mmoles) y NaOH 1 N (3 ml, 3 mmoles) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (3 ml) se añadió Boc₂O (742 mg, 3,4 mmoles) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se acidificó con solución al 5 % de KHSO₄ y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró dando 2-metil-2-(4-nitrofenil)propilcarbamato de *terc*-butilo (725 mg, 80 %), que se usó sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,31-1,29 (m, 15H).

G3; 2-Metil-2-(4-aminofenil)propilcarbamato de *terc*-butilo

A una solución a reflujo de 2-metil-2-(4-nitrofenil)propilcarbamato de *terc*-butilo (725 mg, 2,5 mmoles) y formiato de amonio (700 mg, 10,9 mmoles) en EtOH (25 ml) se añadió Pd-5 % en peso sobre carbón (400 mg). La mezcla se sometió a reflujo durante 1 h, se enfrió y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró dando 2-metil-2-(4-aminofenil)propilcarbamato de *terc*-butilo (G-3) (550 mg, 83 %), que se usó sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,49 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,01 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,12 (s, 6H); tiempo de ret. de HPLC 2,02 min, 10-99 % de CH₃CN, 5 min de ejecución; EM-ESI 265,2 m/z (MH⁺).

Ejemplo 13:



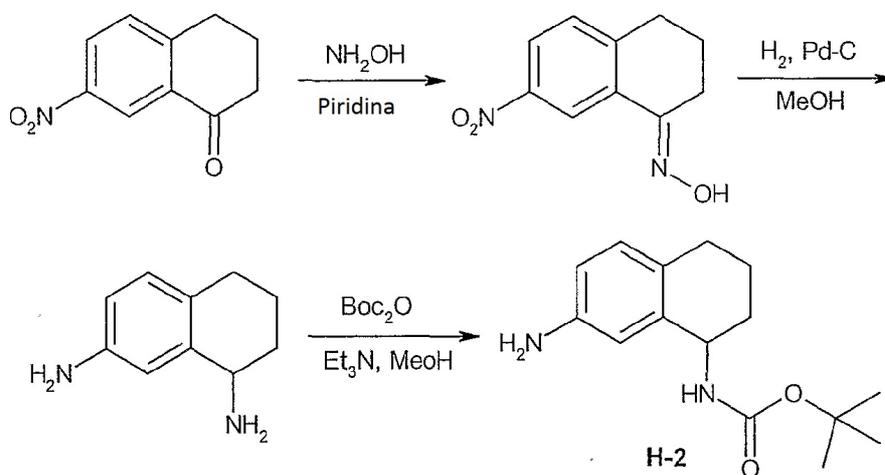
7-Nitro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ol

Se disolvió 7-Nitro-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona (200 mg, 1,05 mmol) en metanol (5 ml) y se añadió NaBH₄ ((78 mg, 2,05 mmol) en porciones. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y después se concentró y purificó por cromatografía en columna 10-50% acetato de etilo-hexanos) para producir 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ol (163 mg, 80%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 2.96-2.80 (m, 2H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 2H); tiempo de ret. de HPLC 2.32 min, 10-99 % CH₃CN, 5 min ejecución.

H-1; 7-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ol

Se disolvió 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ol (142 mg, 0,73 mmol) en metanol (10 ml) y el matraz se enjuagó con N₂ (g). Se añadió Pd-C al 10% (10 mg) y las reacciones se agitaron bajo H₂ (1 atm) a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la reacción y el filtrado se concentró para producir 7-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ol (**H-1**) (113 mg, 95 %). Tiempo de ret. de HPLC 0.58 min, 10-99 % CH₃CN, 5 min ejecución; ESI-MS 164.5 m/z (MH⁺).

Ejemplo 14:



7-Nitro-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona oxima

A una solución de 7-nitro-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona (500 mg, 2,62 mmol) en piridina (2 ml) se le añadió solución de hidroxilamina (1 ml, ~50% de solución en agua). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró y purificó por cromatografía en columna (10-50% acetato de etilo - hexanos) para producir 7-nitro-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona oxima (471 mg, 88%). Tiempo de ret. de HPLC 2.67 min, 10-99 % CH₃CN, 5 min ejecución; ESI-MS 207.1 m/z (MH⁺).

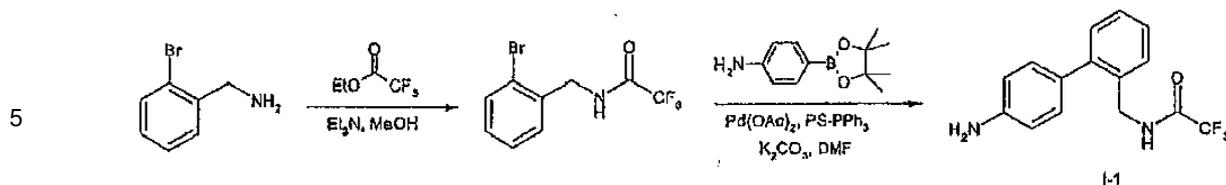
1,2,3,4-Tetrahidro-naftaleno-1,7-diamina

Se disolvió 7-nitro-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona oxima (471 mg, 1,33 mmol) en metanol (10 ml) y el matraz se enjuagó con N₂ (g). Se añadió Pd-C al 10% (50 mg) y la reacción se agitó bajo H₂ (1 atm) a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la reacción y el filtrado se concentró para producir 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1,7-diamina (207 mg, 96%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.61-6.57 (m, 2H), 6.28 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.58 (m, 1H), 2.48-2.44 (m, 2H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.53-1.37 (m, 2H).

H-2; terc-Butil éster de ácido (7-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-carbámico

A una solución de 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1,7-diamina (154 mg, 0,95 mmol) en trietilamina (139 μl, 1,0 mmol) en metanol (2 ml) enfriada a 0° C se le añadió di-terc-butil dicarbonato (207 mg, 0,95 mmol). La reacción se agitó a 0° C y después se concentró y purificó por cromatografía en columna (5-50% metanol-diclorometano) para producir terc-butil éster de ácido (7-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-carbámico (**H-2**) (327 mg, cuant.). Tiempo de ret. de HPLC 1.95 min, 10-99 % CH₃CN, 5 min ejecución; ESI-MS 263.1 m/z (MH⁺).

Ejemplo 15:



10 **N-(2-Bromo-bencil)-2,2,2-trifluoro-acetamida**

15 A una solución de 2-bromobencilamina (1,3 ml, 10,8 mmoles) en metanol (5 ml) se añadió trifluoroacetato de etilo (1,54 ml, 21,6 mmoles) y trietilamina (1,4 ml, 10,8 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a vacío dando N-(2-bromo-bencil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (3,15 g, cuant.). Tiempo de ret. de HPLC 2,86 min, 10-99 % de CH₃CN, 5 min de ejecución; EM-ESI 283,9 m/z (MH⁺).

20 **I-1; N-(4'-Amino-bifenil-2-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-acetamida**

25 Una mezcla de N-(2-bromo-bencil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (282 mg, 1,0 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (284 mg, 1,3 mmoles), Pd(OAc)₂ (20 mg, 0,09 mmoles) y PS-PPh₃ (40 mg, 3 mmoles / g, 0,12 mmoles) se disolvió en DMF (5 ml) y se añadió solución 4 M de K₂CO₃ (0,5 ml). La reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (0-50 % de acetato de etilo - hexanos) dando N-(4'-amino-bifenil-2-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (**I-1**) (143 mg, 49 %). Tiempo de ret. de HPLC 1,90 min, 10-99 % de CH₃CN, 5 min de ejecución; EM-ESI 295,5 m/z (MH⁺).

Aminas comercialmente disponibles

Amina	Nombre
J-1	2-metoxi-5-metilbencenamina
J-2	2,6-diisopropilbencenamina
J-3	piridin-2-amina
J-4	4-pentilbencenamina
J-5	isoquinolin-3-amina
J-6	anilina
J-7	4-fenoxibencenamina
J-8	2-(2,3-dimetilfenoxi)piridin-3-amina
J-9	4-etinilbencenamina
J-10	2-sec-butilbencenamina
J-11	2-amino-4,5-dimetoxibenzonitrilo
J-12	2-terc-butilbencenamina
J-13	1-(7-amino-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanona
J-14	4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)bencenamina
J-15	2'-Aminometil-bifenil-4-ilamina
J-16	1H-Indazol-6-ilamina
J-17	2-(2-metoxifenoxi)-5-(trifluorometil)bencenamina

ES 2 786 563 T3

Amina	Nombre
J-18	2- <i>terc</i> -butilbencenamina
J-19	2,4,6-trimetilbencenamina
J-20	5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-amina
J-21	2,3-dihidro-1H-inden-4-amina
J-22	2- <i>sec</i> -butil-6-etilbencenamina
J-23	quinolin-5-amina
J-24	4-(benciloxi)bencenamina
J-25	2'-Metoxi-bifenil-2-ilamina
J-26	benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-amina
J-27	3-benzilbencenamina
J-28	4-isopropilbencenamina
J-29	2-(fenilsulfonil)bencenamina
J-30	2-metoxibencenamina
J-31	4-amino-3-etilbenzonitrilo
J-32	4-metilpiridin-2-amina
J-33	4-clorobencenamina
J-34	2-(benciloxi)bencenamina
J-35	2-amino-6-clorobenzonitrilo
J-36	3-metilpiridin-2-amina
J-37	4-aminobenzonitrilo
J-38	3-cloro-2,6-dietilbencenamina
J-39	3-fenoxibencenamina
J-40	2-bencilbencenamina
J-41	2-(2-fluorfenoxi)piridin-3-amina
J-42	5-cloropiridin-2-amina
J-43	2-(trifluorometil)bencenamina
J-44	(4-(2-aminofenil)piperazin-1-il)(fenil)metanona
J-45	1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina
J-46	2-(1H-indol-2-il)bencenamina
J-47	4-Metil-bifenil-3-ilamina
J-48	piridin-3-amina
J-49	3,4-dimetoxibencenamina
J-50	3H-benzo[d]imidazol-5-amina
J-51	3-aminobenzonitrilo
J-52	6-cloropiridin-3-amina
J-53	o-toluidina
J-54	1H-indol-5-amina

ES 2 786 563 T3

Amina	Nombre
J-56	2-metoxipiridin-3-amina
J-57	2-butoxibencenamina
J-58	2,6-dimetilbencenamina
J-59	2-(metiltio)bencenamina
J-60	2-(5-metilfuran-2-il)bencenamina
J-61	3-(4-aminofenil)-3-etilpiperidina-2,6-diona
J-62	2,4-dimetilbencenamina
J-63	5-fluoropiridin-2-amina
J-64	4-ciclohexilbencenamina
J-65	4-Amino-bencenosulfonamida
J-66	2-etilbencenamina
J-67	4-fluoro-3-metilbencenamina
J-68	2,6-dimetoxipiridin-3-amina
J-69	4-terc-butilbencenamina
J-70	4-sec-butilbencenamina
J-71	5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina
J-72	3-(Pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamina
J-73	4-Adamantan-1-il-fenilamina
J-74	3-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol
J-75	benzo[d][1,3]dioxol-5-amina
J-76	5-cloro-2-fenoxibencenamina
J-77	N1-tosilbenceno-1,2-diamina
J-78	3,4-dimetilbencenamina
J-79	2-(trifluorometiltio)bencenamina
J-80	1H-indol-7-amina
J-81	3-metoxibencenamina
J-82	quinolin-8-amina
J-83	2-(2,4-difluorofenoxi)piridin-3-amina
J-84	2-(4-aminofenil)acetoniitrilo
J-85	2,6-diclorobencenamina
J-86	2,3-dihidrobenzofuran-5-amina
J-87	p-toluidina
J-88	2-metilquinolin-8-amina
J-89	2-terc-butilbencenamina
J-90	3-clorobencenamina
J-91	4-terc-butil-2-clorobencenamina
J-92	2-Amino-bencenosulfonamida

ES 2 786 563 T3

Amina	Nombre
J-93	1-(2-aminofenil)etanona
J-94	m-toluidina
J-95	2-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)bencenamina
J-96	2-amino-6-metilbenzonitrilo
J-97	2-(prop-1-en-2-il)bencenamina
J-98	4-Amino-N-piridin-2-il-bencenosulfonamida
J-99	2-etoxibencenamina
J-100	naftalen-1-amina
J-101	Bifenil-2-ilamina
J-102	2-(trifluorometil)-4-isopropilbencenamina
J-103	2,6-dietilbencenamina
J-104	5-(trifluorometil)piridin-2-amina
J-105	2-aminobenzamida
J-106	3-(trifluorometoxi)bencenamina
J-107	3,5-bis(trifluorometil)bencenamina
J-108	4-vinilbencenamina
J-109	4-(trifluorometil)bencenamina
J-110	2-morfolinobencenamina
J-111	5-amino-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona
J-112	quinolin-2-amina
J-113	3-metil-1H-indol-4-amina
J-114	piracin-2-amina
J-115	1-(3-aminofenil)etanona
J-116	2-etil-6-isopropilbencenamina
J-117	2-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencenamina
J-118	N-(4-amino-2,5-dietoxifenil)benzamida
J-119	5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-amina
J-120	2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)bencenamina
J-121	1,1-Dioxo-1H-1lambda*6*-benzo[b]tiefen-6-ilamina
J-122	2,5-dietoxibencenamina
J-123	2-isopropil-6-metilbencenamina
J-124	terc-butil 5-amino-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato
J-125	2-(2-aminofenil)etanol
J-126	(4-aminofenil)metanol
J-127	5-metilpiridin-2-amina
J-128	2-(pirrolidin-1-il)bencenamina
J-129	4-propilbencenamina

ES 2 786 563 T3

Amina	Nombre
J-130	3,4-diclorobencenamina
J-131	2-fenoxibencenamina
J-132	Bifenil-2-ilamina
J-133	2-clorobencenamina
J-134	2-amino-4-metilbenzotrilo
J-135	(2-aminofenil)(fenil)metanona
J-136	anilina
J-137	3-(trifluorometiltio)bencenamina
J-138	2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)bencenamina
J-139	4-(Morfoline-4-sulfonil)-fenilamina
J-140	2-metilbenzo[d]tiazol-5-amina
J-141	2-amino-3,5-diclorobenzotrilo
J-142	2-fluoro-4-metilbencenamina
J-143	6-etilpiridin-2-amina
J-144	2-(1H-pirrol-1-il)bencenamina
J-145	2-metil-1H-indol-5-amina
J-146	quinolin-6-amina
J-147	1H-benzo[d]imidazol-2-amina
J-148	2-o-tolilbenzo[d]oxazol-5-amina
J-149	5-fenilpiridin-2-amina
J-150	Bifenil-2-ilamina
J-151	4-(difluorometoxi)bencenamina
J-152	5- <i>terc</i> -butil-2-metoxibencenamina
J-153	2-(2- <i>terc</i> -butilfenoxi)bencenamina
J-154	3-aminobenzamida
J-155	4-morfolinobencenamina
J-156	6-aminobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona
J-157	2-fenil-3H-benzo[d]imidazol-5-amina .
J-158	2,5-dicloropiridin-3-amina
J-159	2,5-dimetilbencenamina
J-160	4-(feniltio)bencenamina
J-161	9H-fluoren-1-amina
J-162	2-(4-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol
J-163	4-bromo-2-etilbencenamina
J-164	4-metoxibencenamina
J-165	3-(Piperidina-1-sulfonil)-fenilamina
J-166	quinoxalin-6-amina

ES 2 786 563 T3

Amina	Nombre
J-167	6-(trifluorometil)piridin-3-amina
J-168	3-(trifluorometil)-2-metilbencenamina
J-169	(2-aminofenil)(fenil)metanol
J-170	anilina
J-171	6-metoxipiridin-3-amina
J-172	4-butilbencenamina
J-173	3-(Morfoline-4-sulfonil)-fenilamina
J-174	2,3-dimetilbencenamina
J-175	anilina
J-176	Bifenil-2-ilamina
J-177	2-(2,4-diclorofenoxi)bencenamina
J-178	piridin-4-amina
J-179	2-(4-metoxifenoxi)-5-(trifluorometil)bencenamina
J-180	6-metilpiridin-2-amina
J-181	5-cloro-2-fluorobencenamina
J-182	6-morfolinopiridin-3-amina
J-183	6-morfolinopiridin-3-amina
J-184	anilina
J-185	1H-indazol-5-amina
J-186	2-[(Ciclohexil-metil-amino)-metil]-fenilamina
J-187	2-fenilbenzo[d]oxazol-5-amina
J-188	naftalen-2-amina
J-189	2-aminobenzonitrilo
J-190	N1,N1-dietil-3-metilbenceno-1,4-diamina
J-191	anilina
J-192	2-butilbencenamina
J-193	1-(4-aminofenil)etanol
J-194	2-amino-4-metilbenzamida
J-195	quinolin-3-amina
J-196	2-(piperidin-1-il)bencenamina
J-197	3-Amino-bencenosulfonamida
J-198	2-etil-6-metilbencenamina
J-199	Bifenil-4-ilamina
J-200	2-(o-toliloxi)bencenamina
J-201	5-amino-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona
J-202	4-etilbencenamina

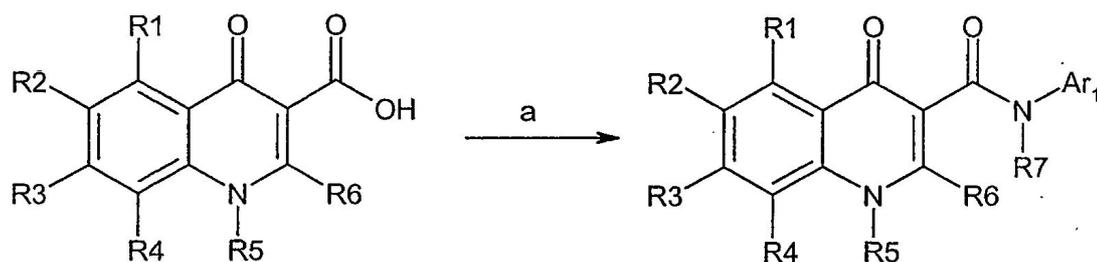
ES 2 786 563 T3

Amina	Nombre
J-203	2-isopropilbencenamina
J-204	3-(trifluorometil)bencenamina
J-205	2-amino-6-fluorobenzonitrilo
J-206	2-(2-aminofenil)acetonitrilo
J-207	2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-amina
J-208	anilina
J-209	2-(4-metilpiperidin-1-il)bencenamina
J-210	4-fluorobencenamina
J-211	2-propilbencenamina
J-212	4-(trifluorometoxi)bencenamina
J-213	3-aminofenol
J-214	2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-amina
J-215	2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidrobenceno[b][1,4]dioxin-6-amina
J-216	N-(3-aminofenil)acetamida
J-217	1-(3-aminofenil)-3-metil-1H-pirazol-5(4H)-one
J-218	5-(trifluorometil)benceno-1,3-diamina
J-219	5- <i>terc</i> -butil-2-metoxibenceno-1,3-diamina
J-220	N-(3-amino-4-etoxifenil)acetamida
J-221	N-(3-Amino-fenil)-metanesulfonamida
J-222	N-(3-aminofenil)propionamida
J-223	N1,N1-dimetilbenceno-1,3-diamina
J-224	N-(3-amino-4-metoxifenil)acetamida
J-225	benceno-1,3-diamina
J-226	4-metilbenceno-1,3-diamina
J-227	1H-indol-6-amina
J-228	6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-2-amina
J-229	1H-indol-6-amina
J-230	1H-indol-6-amina
J-231	1H-indol-6-amina
J-232	1H-indol-6-amina
J-233	1H-indol-6-amina
J-234	1H-indol-6-amina
J-235	1H-indol-6-amina
J-236	1H-indol-6-amina
J-237	1H-indol-6-amina
J-238	H-indol-6-amina

Amina	Nombre
J-239	1-(6-Amino-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona
J-240	5-Cloro-benceno-1,3-diamina

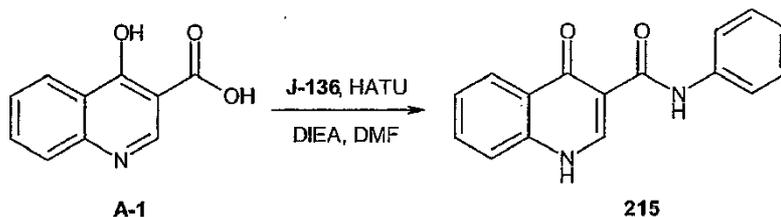
Amidas (Compuestos de fórmula I)

Esquema general:



a) Ar₁R₇NH, reactivo de acoplamiento, base, disolvente. Ejemplos de condiciones usadas: HATU, DIEA, DMF; BOP, DIEA, DMF; HBTU, Et₃N, CH₂Cl₂; PFP-TFA, piridina

Ejemplo específico:



215; 4-Oxo-N-fenil-1H-quinolin-3-carboxamida (*)

A una solución de ácido 4-hidroxi-quinolin-3-carboxílico (**A-1**) (19 mg, 0,1 mmoles), HATU (38 mg, 0,1mmol) y DIEA (34,9 μ l, 0,2mmol) en DMF (1 ml) se añadió anilina (18,2 μ l, 0,2 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución resultante se filtró y se purificó por HPLC (10-99 % de CH₃CN / H₂O) dando 4-oxo-N-fenil-1H-quinolin-3-carboxamida (**215**) (12 mg, 45 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,97 (s, 1H), 12,50 (s, 1H), 8,89 (s,1H), 8,34 (dd, J = 8,1,1,1 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,55 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,10 (t, J = 6,8 Hz, 1H); tiempo de ret. de HPLC 3,02 min, 10-99 % de CH₃CN, 5 min de ejecución; EM-ESI 265,1 m/z (MH⁺).

La siguiente tabla enumera otros ejemplos sintetizados por el esquema general anterior.

ES 2 786 563 T3

Compuesto de la formula I	Acido	Amina
2	A-1	C-2
3	A-1	J-17
4	A-1	J-110
5	A-1	G-2
6	A-1	E-8
7	A-1	J-118
8	A-1	D-7
9	A-1	J-197
11	A-1	F-7
12	A-1	F-6
13	A-1	E-2
15	A-1	J-56
16	A-1	J-211
18	A-1	J-161
19	A-1	J-112
20	A-1	J-200
21	A-1	J-98
23	A-1	C-15
24	A-1	J-72
25	A-1	F-57
26	A-1	J-196
29	A-21	J-208
31	A-1	J-87
32	A-1	B-21
33	A-1	J-227
34	A-1	C-19
36	A-1	J-203
37	A-1	J-80
38	A-1	J-46
39	A-17	D-10
40	A-1	J-125
42	A-1	J-95
43	A-1	C-16
44	A-1	J-140
45	A-1	J-205
47	A-1	J-102
48	A-1	J-181

ES 2 786 563 T3

Compuesto de la formula I	Acido	Amina
49	A-1	F-25
50	A-1	J-19
51	A-7	B-24
52	A-1	F-2
53	A-1	J-178
54	A-1	J-26
55	A-1	J-219
56	A-1	J-74
57	A-1	J-61
58	A-1	D-4
59	A-1	F-35
60	A-1	D-11
61	A-1	J-174
62	A-1	J-106
63	A-1	F-47
64	A-1	J-111
66	A-1	J-214
67	A-10	J-236
68	A-1	F-55
69	A-1	D-8
70	A-1	F-11
71	A-1	F-61
72	A-1	J-66
73	A-1	J-157
74	A-1	J-104
75	A-1	J-195
76	A-1	F-46
77	A-1	B-20
78	A-1	J-92
79	A-1	F-41
80	A-1	J-30
81	A-1	J-222
82	A-1	J-190
83	A-1	F-40
84	A-1	J-32
85	A-1	F-53
86	A-1	J-15

ES 2 786 563 T3

Compuesto de la formula I	Acido	Amina
87	A-1	J-39
88	A-1	G-3
89	A-1	J-134
90	A-1	J-18
91	A-1	J-38
92	A-1	C-13
93	A-1	F-68
95	A-1	J-189
96	A-1	B-9
97	A-1	F-34
99	A-1	J-4
100	A-1	J-182
102	A-1	J-117
103	A-2	C-9
104	A-1	B-4
106	A-1	J-11
107	A-1	DC-6
108	A-1	DC-3
109	A-1	DC-4
110	A-1	J-84
111	A-1	J-43
112	A-11	J-235
113	A-1	B-7
114	A-1	D-18
115	A-1	F-62
116	A-3	J-229
118	A-1	F-12
120	A-1	J-1
121	A-1	J-130
122	A-1	J-49
123	A-1	F-66
124	A-2	B-24
125	A-1	J-143
126	A-1	C-25
128	A-22	J-176
130	A-14	J-233
131	A-1	J-240

ES 2 786 563 T3

Compuesto de la formula I	Acido	Amina
132	A-1	J-220
134	A-1	F-58
135	A-1	F-19
136	A-1	C-8
137	A-6	C-9
138	A-1	F-44
139	A-1	F-59
140	A-1	J-64
142	A-1	J-10
143	A-1	C-7
144	A-1	J-213
145	A-1	B-18
146	A-1	J-55
147	A-1	J-207
150	A-1	J-162
151	A-1	F-67
152	A-1	J-156
153	A-1	C-23
154	A-1	J-107
155	A-1	J-3
156	A-1	F-36
160	A-1	D-6
161	A-1	C-3
162	A-1	J-171
164	A-1	J-204
165	A-1	J-65
166	A-1	F-54
167	A-1	J-226
168	A-1	J-48
169	A-1	B-1
170	A-1	J-42
171	A-1	F-52
172	A-1	F-64
173	A-1	J-180
174	A-1	F-63
175	A-1	DC-2
176	A-1	J-212
177	A-1	J-57

ES 2 786 563 T3

Compuesto de la formula I	Acido	Amina
178	A-1	J-153
179	A-1	J-154
180	A-1	J-198
181	A-1	F-1
182	A-1	F-37
183	A-1	DC-1
184	A-15	J-231
185	A-1	J-173
186	A-1	B-15
187	A-1	B-3
188	A-1	B-25
189	A-1	J-24
190	A-1	F-49
191	A-1	J-23
192	A-1	J-36
193	A-1	J-68
194	A-1	J-37
195	A-1	J-127
197	A-1	J-167
198	A-1	J-210
199	A-1	F-3
200	A-1	H-1
201	A-1	J-96
202	A-1	F-28
203	A-1	B-2
204	A-1	C-5
205	A-1	J-179
206	A-1	J-8
207	A-1	B-17
208	A-1	C-12
209	A-1	J-126
210	A-17	J-101
211	A-1	J-152
212	A-1	J-217
213	A-1	F-51
214	A-1	J-221
215	A-1	J-136

ES 2 786 563 T3

Compuesto de la formula I	Acido	Amina
216	A-1	J-147
217	A-1	J-185
218	A-2	C-13
219	A-1	J-114
220	A-1	C-26
222	A-1	J-35
223	A-1	F-23
224	A-1	I-1
226	A-1	J-129
227	A-1	J-120
228	A-1	J-169
229	A-1	J-59
230	A-1	J-145
231	A-1	C-17
233	A-1	J-239
234	A-1	B-22
235	A-1	E-9
236	A-1	J-109
240	A-1	J-34
241	A-1	J-82
242	A-1	D-2
244	A-1	J-228
245	A-1	J-177
246	A-1	J-78
247	A-1	F-33
250	A-1	J-224
252	A-1	J-135
253	A-1	F-30
254	A-2	B-20
255	A-8	C-9
256	A-1	J-45
257	A-1	J-67
259	A-1	B-14
261	A-1	F-13
262	A-1	DC-7
263	A-1	J-163

ES 2 786 563 T3

Compuesto de la formula I	Acido	Amina
264	A-1	J-122
265	A-1	J-40
266	A-1	C-14
267	A-1	J-7
268	A-1	E-7
270	A-1	B-5
271	A-1	D-9
273	A-1	H-2
274	A-8	B-24
276	A-1	J-139
277	A-1	F-38
278	A-1	F-10
279	A-1	F-56
280	A-1	J-146
281	A-1	J-62
283	A-1	F-18
284	A-1	J-16
285	A-1	F-45
286	A-1	J-119
287	A-3	C-13
288	A-1	C-6
289	A-1	J-142
290	A-1	F-15
291	A-1	C-10
292	A-1	J-76
293	A-1	J-144
294	A-1	J-54
295	A-1	J-128
296	A-17	J-12
297	A-1	J-138
301	A-1	J-14
302	A-1	F-5
303	A-1	J-13
304	A-1	E-1
305	A-1	F-17
306	A-1	F-20
307	A-1	F-43
308	A-1	J-206

ES 2 786 563 T3

Compuesto de la formula I	Acido	Amina
309	A-1	J-5
310	A-1	J-70
311	A-1	J-60
312	A-1	F-27
313	A-1	F-39
314	A-1	J-116
315	A-1	J-58
317	A-1	J-85
319	A-2	C-7
320	A-1	B-6
321	A-1	J-44
322	A-1	J-22
324	A-1	J-172.
325	A-1	J-103
326	A-1	F-60
328	A-1	J-115
329	A-1	J-148
330	A-1	J-133
331	A-1	J-105
332	A-1	J-9
333	A-1	F-8
334	A-1	DC-5
335	A-1	J-194
336	A-1	J-192
337	A-1	C-24
338	A-1	J-113
339	A-1	B-8
344	A-1	F-22
345	A-2	J-234
346	A-12	J-6
348	A-1	F-21
349	A-1	J-29
350	A-1	J-100
351	A-1	B-23
352	A-1	B-10
353	A-1	D-10
354	A-1	J-186

ES 2 786 563 T3

Compuesto de la formula I	Acido	Amina
355	A-1	J-25
357	A-1	B-13
358	A-24	J-232
360	A-1	J-151
361	A-1	F-26
362	A-1	J-91
363	A-1	F-32
364	A-1	J-88
365	A-1	J-93
366	A-1	F-16
367	A-1	F-50
368	A-1	D-5
369	A-1	J-141
370	A-1	J-90
371	A-1	J-79
372	A-1	J-209
373	A-1	J-21
374	A-16	J-238
375	A-1	J-71
376	A-1	J-187
377	A-5	J-237
378	A-1	D-3
380	A-1	J-99
381	A-1	B-24
383	A-1	B-12
384	A-1	F-48
385	A-1	J-83
387	A-1	J-168
388	A-1	F-29
389	A-1	J-27
391	A-1	F-9
392	A-1	J-52
394	A-22	J-170
395	A-1	C-20
397	A-1	J-199
398	A-1	J-77
400	A-1	J-183
401	A-1	F-4

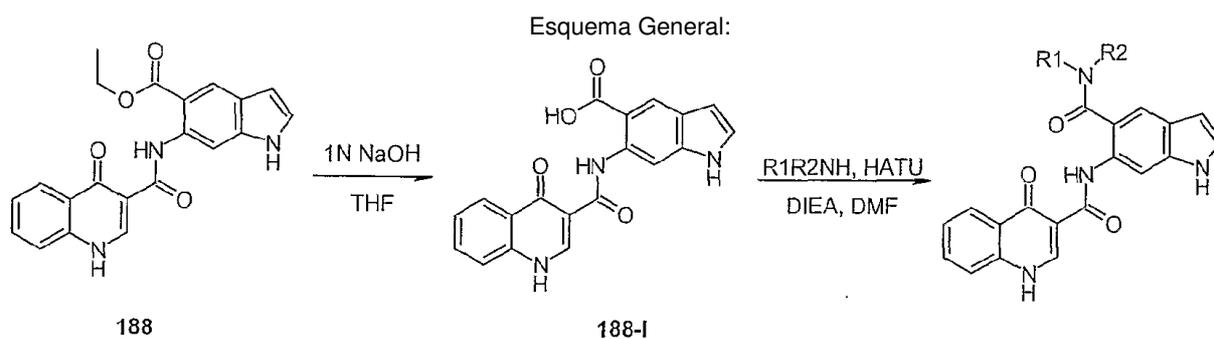
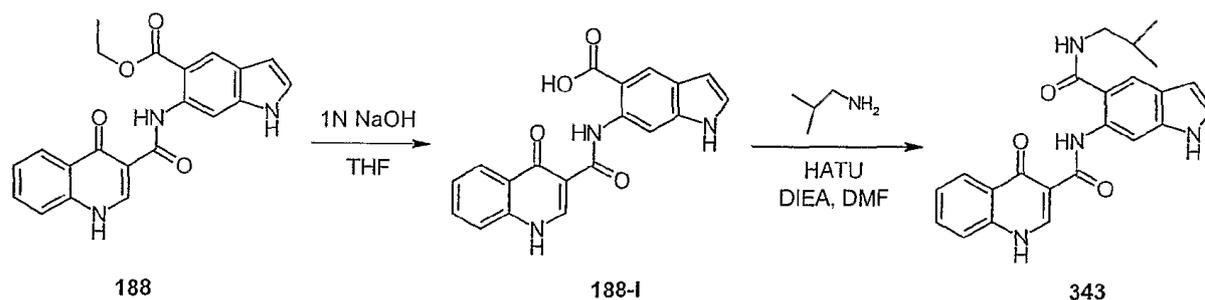
ES 2 786 563 T3

Compuesto de la formula I	Acido	Amina
402	A-1	J-149
403	A-1	C-22
405	A-1	J-33
406	A-6	B-24
407	A-3	C-7
408	A-1	J-81
410	A-1	F-31
411	A-13	J-191
412	A-1	B-19
413	A-1	J-131
414	A-1	J-50
417	A-1	F-65
418	A-1	J-223
419	A-1	J-216
420	A-1	G-1
421	A-1	C-18
422	A-1	J-20
423	A-1	B-16
424	A-1	F-42
425	A-1	J-28
426	A-1	C-11
427	A-1	J-124
428	A-1	C-1
429	A-1	J-218
430	A-1	J-123
431	A-1	J-225
432	A-1	F-14
433	A-1	C-9
434	A-1	J-159
435	A-1	J-41
436	A-1	F-24
437	A-1	J-75
438	A-1	E-10
439	A-1	J-164
440	A-1	J-215
441	A-1	D-19
442	A-1	J-165

ES 2 786 563 T3

Compuesto de la formula I	Acido	Amina
443	A-1	J-166
444	A-1	E-6
445	A-1	J-97
446	A-1	J-121
447	A-1	J-51
448	A-1	J-69
449	A-1	J-94
450	A-1	J-193
451	A-1	J-31
452	A-1	J-108
453	A-1	D1
454	A-1	J-47
455	A-1	J-73
456	A-1	J-137
457	A-1	J-155
458	A-1	C-4
459	A-1	J-53
461	A-1	J-150
463	A-1	J-202
464	A-3	C-9
465	A-1	E-4
466	A-1	J-2
467	A-1	J-86
468	A-20	J-184
469	A-12	J-132
470	A-1	J-160
473	A-21	J-89
474	A-1	J-201
475	A-1	J-158
477	A-1	J-63
478	A-1	B-11
479	A-4	J-230
480	A-23	J-175
481	A-1	J-188
483	A-1	C-21
484	A-1	D-14
B-26-I	A-1	B-26
B-27-I	A-1	B-27

Compuesto de la formula I	Acido	Amina
C-27-I	A-1	C-27
D-12-I	A-1	D-12
D-13-I	A-1	D-13
D-15-I	A-1	D-15
D-16-I	A-1	D-16
D-17-I	A-1	D-17
CD-10-I	A-1	DC-10
DC-8-I	A-1	DC-8
DC-9-I	A-1	DC-9

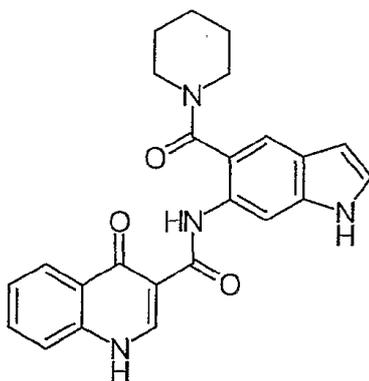
Indoles:**Ejemplo 1:****Ejemplo específico:****188-I; Acido 6-[(4-Oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]-1H-indol-5-carboxílico**

Se calentó una mezcla de éster etílico de ácido 6-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]-1H-indol-5-carboxílico (**188**) (450 mg, 1,2 mmol) y Solución de 1N NaOH (5 ml) en THF (10 ml) a 85° C durante la noche. La mezcla de la reacción se particionó entre EtOAc y agua. La capa acuosa se acidificó con solución de 1N HCl a pH 5, y se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó al aire para producir ácido 6-[(4-Oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]-1H-indol-5-carboxílico (**188-I**) (386 mg, 93 %). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.92-12.75 (m, 2H), 11.33 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.80-7.72 (m, 2H), 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.51 (m, 1H); tiempo de ret. de HPLC 2.95 min, 10-99 % CH₃CN, 5 min ejecución; ESI-MS 376.2 m/z (MH⁺).

343; N-[5-(Isobutilcarbamoi)-1H-indol-6-il]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

A una solución de ácido 6-[(4-Oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]-1H-indol-5-carboxílico (**188-I**) (26 mg, 0,08 mmol), HATU (38 mg, 0,1 mmol) y DIEA (35 μ l, 0,2 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió isobutilamina (7 mg, 0,1 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a 65° C durante la noche. La solución resultante se filtró y purificó por HPLC (10-99% CH₃CN/H₂O) para producir el producto, N-[5-(Isobutilcarbamoi)-1H-indol-6-il]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (**343**) (20 mg, 66 %). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.66 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 12.42 (s, 1H), 11.21 (s, 1H), 8.81 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.36 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72-7.71 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.10 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.88 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 6H); tiempo de ret. de HPLC 2.73 min, 10-99 % CH₃CN, 5 min ejecución; ESI-MS 403.3 m/z (MH⁺).

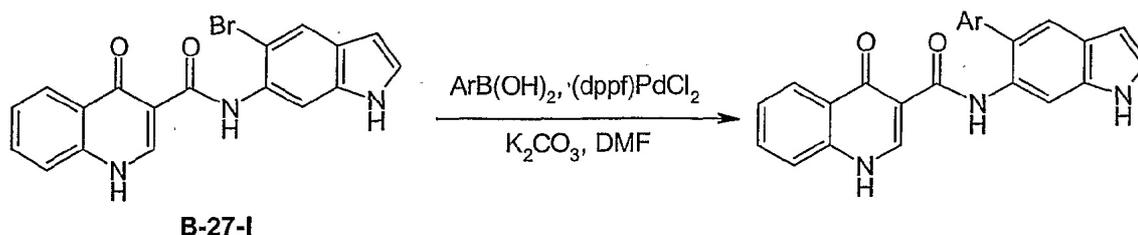
Otro ejemplo:

**148: 4-Oxo-N-[5-(1-piperidilcarbonil)-1H-indol-6-il]-1H-quinolina-3-carboxamida**

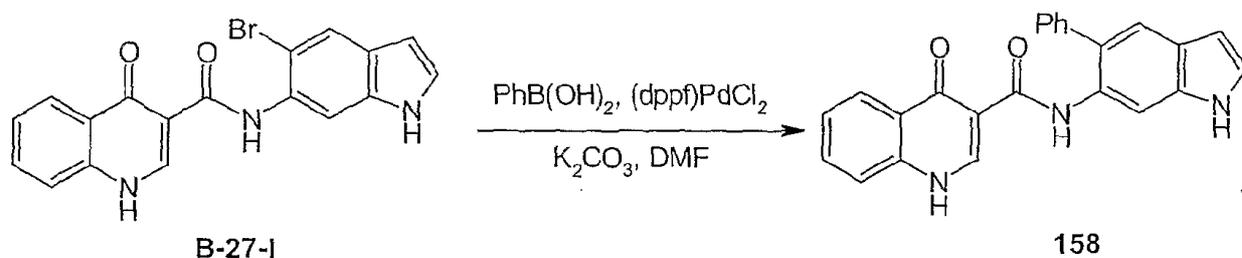
Se sintetizó 4-Oxo-N-[5-(1-piperidilcarbonil)-1H-indol-6-il]-1H-quinolina-3-carboxamida (**148**) siguiendo el esquema general anterior, acoplando el ácido (**188-I**) con piperidina. Rendimiento total (12%). Tiempo de ret. de HPLC 2.79 min, 10-99 % CH₃CN, 5 min ejecución; ESI-MS 415.5 m/z (MH⁺).

Ejemplo 2:

Esquema General:



Ejemplo específico:

**158; 4-Oxo-N-(5-fenil-1H-indol-6-il)-1H-quinolina-3-carboxamida**

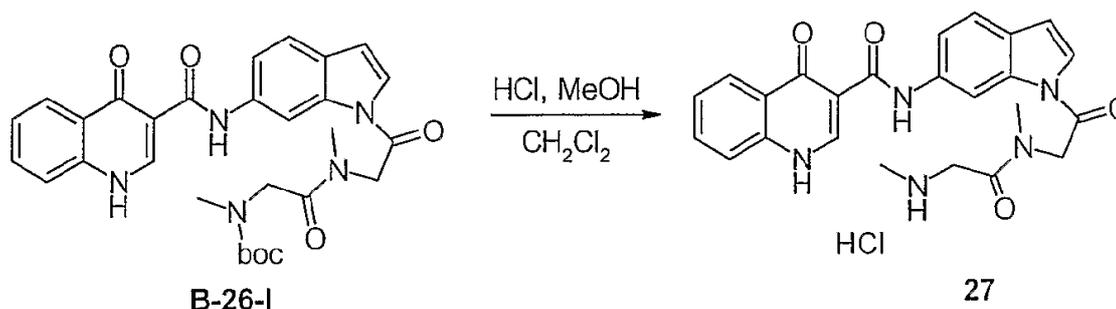
Se calentó una mezcla de N-(5-bromo-1H-indol-6-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (**B-27-I**) (38 mg, 0,1 mol),

ácido de fenilo borónico (18 mg, 0,15 mmol), (dppf)PdCl₂ (cat.), and K₂CO₃ (100 mL, solución 2M) en DMF (1 ml) en el microondas a 180° C durante 10 min. La reacción se filtró y se purificó por HPLC (10-99% CH₃CN/H₂O) para producir el producto, 4-oxo-N-(5-fenil-1H-indol-6-il)-1H-quinolin-3-carboxamida (**158**) (5 mg, 13%). Tiempo de ret. de HPLC 3.05 min, 10-99 % CH₃CN, 5 min ejecución; ESI-MS 380.2 m/z (MH⁺).

La tabla siguiente enumera otros ejemplos sintetizados siguiendo el esquema general anterior.

Compuesto de fórmula	Acido borónico
237	Acido 2-metoxifenilborónico
327	Acido 2-etoxifenilborónico
404	Acido 2,6-dimetoxifenilborónico
1	Acido 5-cloro-2-metoxi-fenilborónico
342	Acido 4-isopropilfenilborónico
347	Acido 4-(2-Dimetilaminoetilcarbamoil)fenilborónico
65	Acido 3-piridinilborónico

Ejemplo 3:



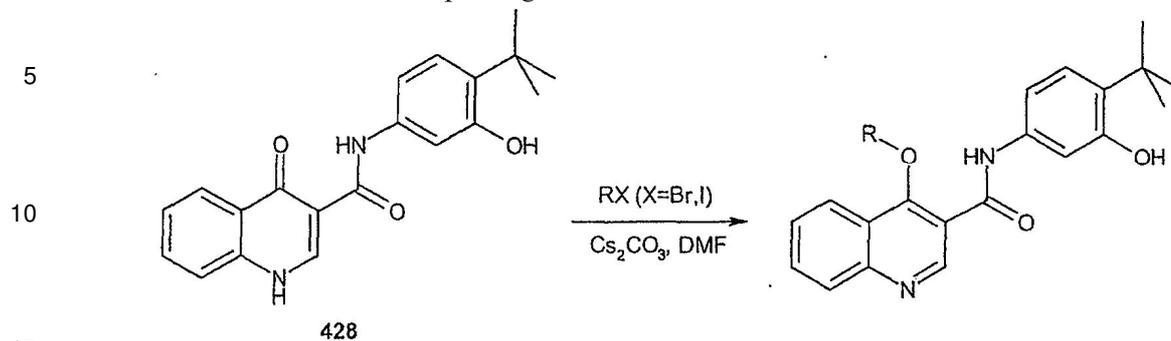
27; N-[1-[2-Metil-(2-metilaminoacetil)-amino]acetil]-1H-indol-6-il]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

A una solución de terc-butil éster de ácido metil-[[metil-(2-oxo-2-[6-[(4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carbonil)-amino]-indol-1-il]-etil)-carbamoil]-metil]-carbámico (**B-26-I**) (2,0 g, 3,7 mmol) disuelto en una mezcla de CH₂Cl₂ (50 ml) y metanol (15 ml) se le añadió solución de HCl (60 ml, 1,25 M en metanol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 64 h. El producto precipitado se recogió por filtración se lavó con éter dietílico y se secó sobre vacío alto para proporcionar la sal de HCl del producto, N-[1-[2-Metil-(2-metilaminoacetil)-amino]acetil]-1H-indol-6-il]-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (**27**) como un sólido blanco grisáceo (1,25 g, 70%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.20 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 12.68 (s, 1H), 8.96-8.85 (m, 1H), 8.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.91-7.77 (m, 3H), 7.64-7.54 (m, 3H), 6.82 (m, 1H), 5.05 (s, 0.7H), 4.96 (s, 1.3H), 4.25 (t, J = 5.6 Hz, 1.3H), 4.00 (t, J = 5.7 Hz, 0.7H), 3.14 (s, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.62 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 5.4 Hz, 1H); tiempo de ret. de HPLC 2.36 min, 10-99 % CH₃CN, 5 min ejecución; ESI-MS 446.5 m/z (MH⁺).

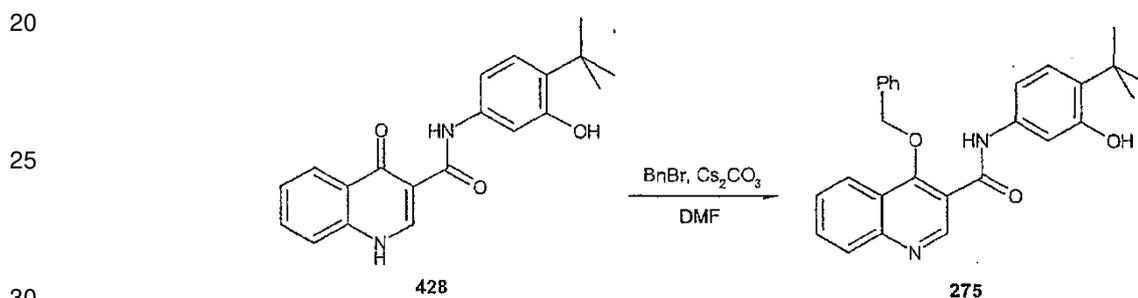
Fenoles

Ejemplo 1:

Esquema general:



Ejemplo específico:

**275; 4-Benciloxi-N-(3-hidroxi-4-*terc*-butil-fenil)-quinolin-3-carboxamida (*)**

35

40

A una mezcla de N-(3-hidroxi-4-*terc*-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxamida (**428**) (6,7 mg, 0,02 mmoles) y Cs₂CO₃ (13 mg, 0,04 mmoles) en DMF (0,2 ml) se añadió BnBr (10 ul, 0,08 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y se purificó usando HPLC dando 4-benciloxi-N-(3-hidroxi-4-*terc*-butil-fenil)-quinolin-3-carboxamida (**275**). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,23 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,43 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 2,0 Hz, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,38-7,26 (m; 6H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,4,2,1 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 1,35 (s, 9H). Tiempo de ret. de HPLC 3,93 min, 10-99 % de CH₃CN, 5 min de ejecución; EM-ESI 427,1 m/z (MH⁺).

Otro ejemplo:

**415; N-(3-Hidroxi-4-*terc*-butil-fenil)-4-metoxi-quinolin-3-carboxamida (*)**

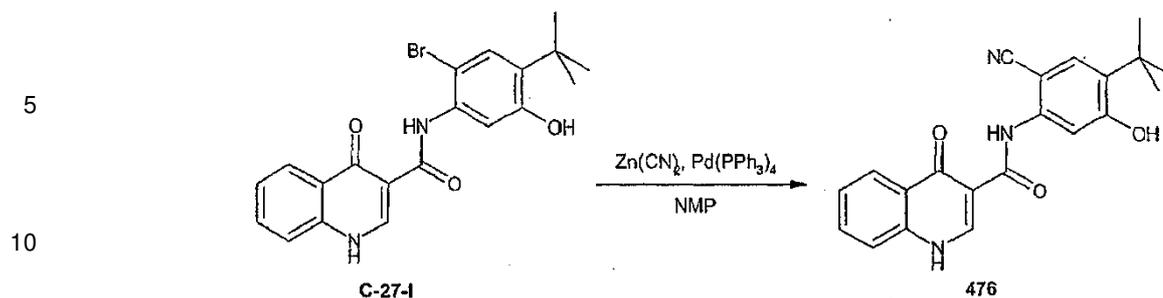
55

60

Se sintetizó N-(3-hidroxi-4-*terc*-butil-fenil)-4-metoxi-quinolin-3-carboxamida (**415**) siguiendo el esquema general anterior haciendo reaccionar N-(3-hidroxi-4-*terc*-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxamida (**428**) con yoduro de metilo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,26 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,42 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 7,95-7,88 (m, 2H), 7,61-7,69 (m, 1H), 7,38 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 1,35 (s, 9H); tiempo de ret. de HPLC 3,46 min, 10-99 % de CH₃CN, 5 min de ejecución; EM-ESI 351,5 m/z (MH⁺).

Ejemplo 2:

65



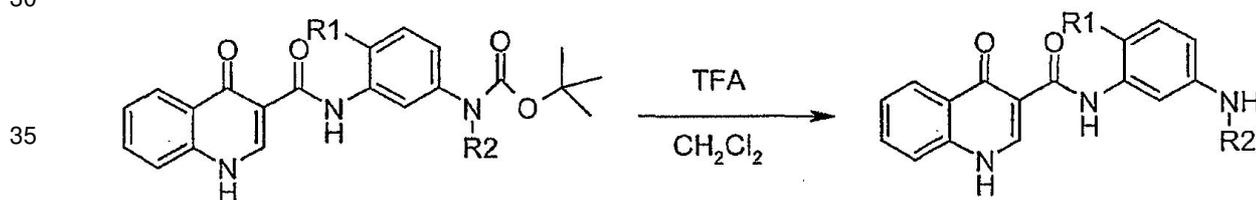
15 **476; N-(4-*tert*-Butil-2-ciano-5-hidroxifenil)-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida (*)**

20 A una suspensión de N-(4-*tert*-butil-2-bromo-5-hidroxifenil)-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida (**C-27-I**) (84 mg, 0,2 mmoles), Zn(CN)₂ (14 mg, 0,12 mmoles) en NMP (1 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (16 mg, 0,014 mmoles) bajo nitrógeno. La mezcla se calentó en un horno microondas a 200 °C durante 1 h, se filtró y se purificó usando HPLC preparativa dando N-(4-*tert*-butil-2-ciano-5-hidroxifenil)-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida (**476**). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,00 (d, J =6,4 Hz, 1H), 12,91 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,89 (d, J =6,8Hz, 1H), 8,34 (d, J =8,2Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,85-7,75 (m, 2H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 1,35 (s, 9H); tiempo de ret. de HPLC 3,42 min, 10-100 % de CH₃CN, gradiente de 5 min; EM-ESI 362,1 m/z (MH⁺).

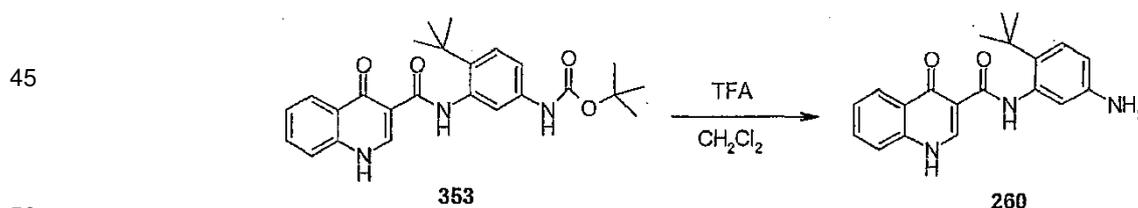
25 **Anilinas**

30 **Ejemplo 1:**

Esquema general:



Ejemplo específico:



55 **260; N-(5-Amino-2-*tert*-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxamida (*)**

60 Se agitó una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido [3-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]-4-*tert*-butil-fenil]aminofórmico (**353**) (33 mg, 0,08 mmoles), TFA (1 ml) y CH₂Cl₂ (1 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentró y el residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó por HPLC (10-99 % de CH₃CN / H₂O) dando el producto, N-(5-amino-2-*tert*-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxamida (**260**) (15 mg, 56 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,23 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 12,20 (s, 1H), 10,22 (s a, 2H), 8,88 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,86-7,80 (m, 3H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H); tiempo de ret. de HPLC 2,33 min, 10-99 % de CH₃CN, 5 min de ejecución; EM-ESI 336,3 m/z (MH⁺).

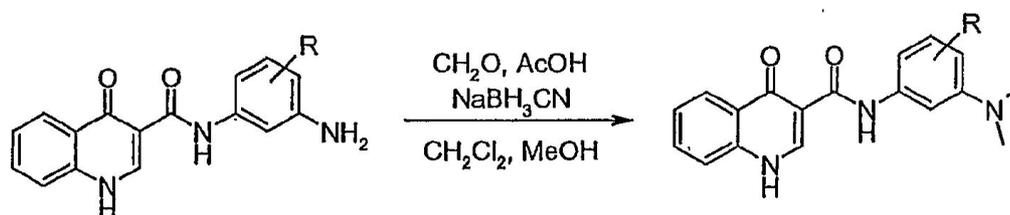
La siguiente tabla enumera otros ejemplos sintetizados siguiendo el esquema general anterior. En la siguiente tabla, los compuestos marcados con un asterisco (*) son compuestos comparativos.

65

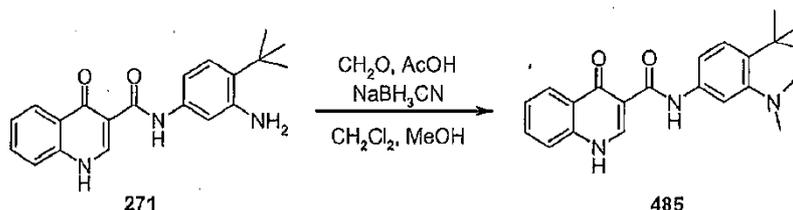
Intermediario de inicio	Producto
60	101(*)
D-12-I	282(*)
D-13-I	41(*)
114	393(*)
D-16-I	157(*)
D-15-I	356(*)
D-17-I	399(*)

Ejemplo 2:

Esquema General:



Ejemplo específico:



485; N-(3-Dimetilamino-4-*terc*-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxamida (*)

A una suspensión de N-(3-amino-4-*terc*-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxamida (**271**) (600 mg, 1,8 mmoles) en CH₂Cl₂ (15 ml) y metanol (5 ml) se añadieron ácido acético (250 µl) y formaldehído (268 µl, 3,6 mmoles, 37 % en peso en agua). Después de 10 min, se añadió cianoborohidruro de sodio (407 mg, 6,5 mmoles) en una porción. Se añadió formaldehído adicional (135 µl, 1,8 mmoles, 37 % en peso en agua) a 1,5 y 4,2 h. Después de 4,7 h, la mezcla se diluyó con éter (40 ml), se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La espuma roja-marrón resultante se purificó por HPLC preparativa proporcionando N-(3-dimetilamino-4-*terc*-butil-fenil)-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxamida (**485**) (108 mg, 17 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 13,13 (s a, 1H), 12,78 (s, 1H), 8,91 (s a, 1H), 8,42 (s a, 1H), 8,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,72-7,58 (m, 2H), 7,47-7,31 (m, 3H), 3,34 (s, 6H), 1,46 (s, 9H); tiempo de ret. de HPLC 2,15 min, 10-100 % de CH₃CN, 5 min de ejecución; EM-ESI 364,3 m/z (MH⁺).

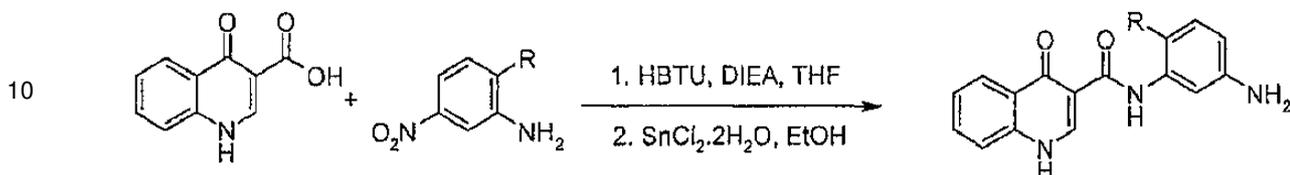
La siguiente tabla enumera otros ejemplos sintetizados siguiendo el esquema general anterior.

Intermediario de inicio	Producto
69	117
160	462
282	409
41	98

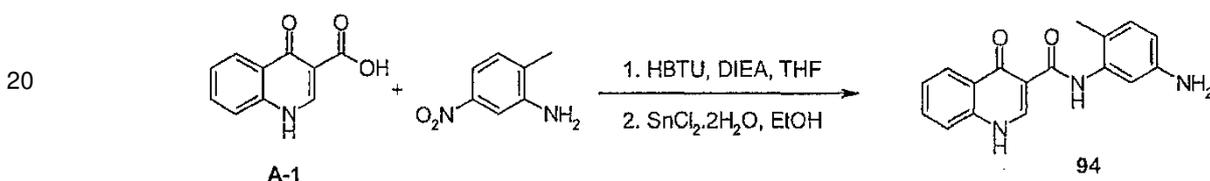
Ejemplo 3:

Esquema general:

5



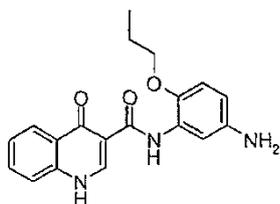
15 Ejemplo específico:

25 **94; N-(5-Amino-2-metil-fenil)-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxamida (*)**

A una solución de ácido 4-hidroxi-quinolin-3-carboxílico (**A-1**) (50 mg, 0,26 mmoles), HBTU (99 mg, 0,26 mmoles) y DIEA (138 μ l, 0,79 mmoles) en THF (2,6 ml) se añadió 2-metil-5-nitro-fenilamina (40 mg, 0,26 mmoles). La mezcla se calentó a 150 $^{\circ}$ C en el microondas durante 20 min y se concentró la solución resultante. El residuo se disolvió en EtOH (2 ml) y se añadió $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (293 mg, 1,3 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se basificó con solución sat. de NaHCO_3 a pH 7-8 y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC (10-99 % de CH_3CN / H_2O) dando el producto, N-(5-amino-2-metil-fenil)-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxamida (**94**) (6 mg, 8 %). Tiempo de ret. de HPLC 2,06 min, 10-99 % de CH_3CN , 5 min de ejecución; EM-ESI 294,2 m/z (MH^+).

Otro ejemplo:

40



45

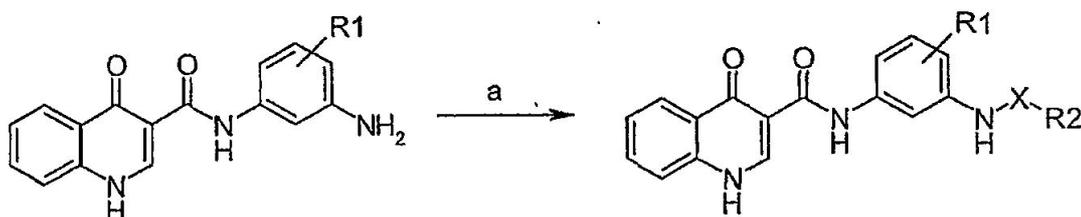
17; N-(5-Amino-2-propoxi-fenil)-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxamida (*)

Se preparó N-(5-amino-2-propoxi-fenil)-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxamida (**17**) siguiendo el esquema general anterior a partir de ácido 4-hidroxi-quinolin-3-carboxílico (**A-1**) y 5-nitro-2-propoxi-fenilamina. Rendimiento (9 %). Tiempo de ret. de HPLC 3,74 min, 10-99 % de CH_3CN , 5 min de ejecución; EM-ESI 338,3 m/z (MH^+).

50

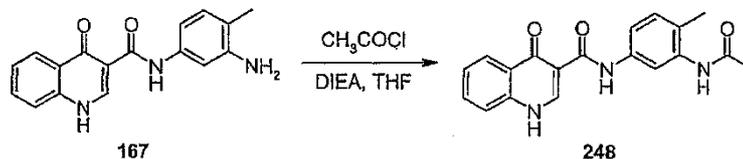
Ejemplo 4:

Esquema General:



X= CO, CO₂, SO₂: a) R₂XCl, DIEA, THF o R₂XCl, NMM, 1,4-dioxano o R₂XCl, Et₃N, CH₂Cl₂, DMF.

Ejemplo específico:



248; N-(3-Acetilamino-4-metil-fenil)-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxamida (*)

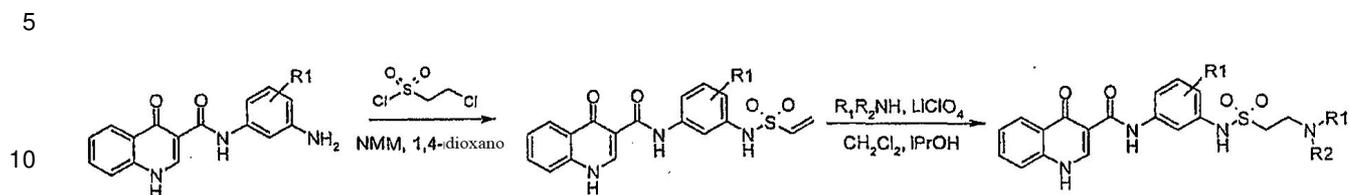
15 A una solución de N-(3-amino-4-metil-fenil)-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxamida (**167**) (33 mg, 0,11 mmoles) y DIEA (49 μ l, 0,28 mmoles) en THF (1 ml) se añadió cloruro de acetilo (16 μ l, 0,22 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis de CL-EM indica que se había producido la diacilación. Se añadió una solución de piperidina (81 μ l, 0,82 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml) y la reacción se agitó durante otros 30 min, momento en el que solo se detectó el producto deseado por CL-EM. Se concentró la solución de reacción y el residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC (10-99 % de CH₃CN / H₂O) dando el producto, N-(3-acetilamino-4-metil-fenil)-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxamida (**248**) (4 mg, 11 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,95 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 12,42 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,86 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,85-7,81 (m, 2H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); tiempo de ret. de HPLC 2,46 min, 10-99 % de CH₃CN, 5 min de ejecución; EM-ESI 336,3 m/z (MH⁺).

25 La siguiente tabla enumera otros ejemplos sintetizados siguiendo el esquema general anterior. En la siguiente tabla, los compuestos marcados con un asterisco (*) son compuestos comparativos.

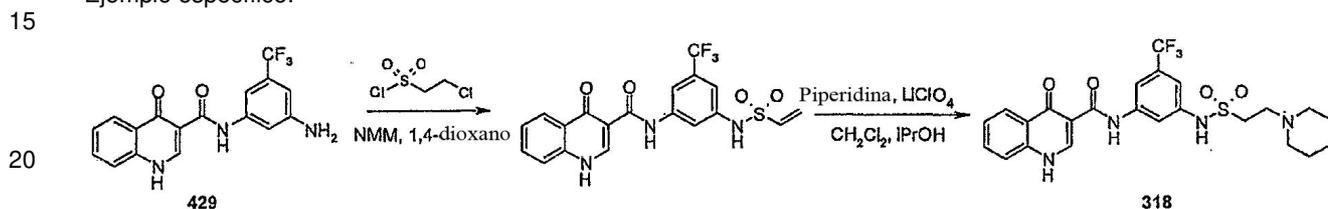
Empezando por	X	R ₂	Producto
260	CO	Me	316 (*)
260	CO	neopentil	196 (*)
429	CO	Me	379 (*)
41	CO	Me	232 (*)
101	CO	Me	243 (*)
8	CO	Me	149 (*)
271	CO ₂	Et	127 (*)
271	CO ₂	Me	14 (*)
167	CO ₂	Et	141 (*)
69	CO ₂	Me	30 (*)
160	CO ₂	Me	221 (*)
160	CO ₂	Et	382 (*)
69	CO ₂	Et	225 (*)
282	CO ₂	Me	249 (*)
282	CO ₂	Et	472 (*)
41	CO ₂	Me	471 (*)
101	CO ₂	Me	239 (*)
101	CO ₂	Et	269 (*)
8	CO ₂	Me	129 (*)
8	CO ₂	Et	298 (*)
160	SO ₂	Me	340 (*)

Ejemplo 5:

Esquema General:



Ejemplo específico:

**4-Oxo-N-[3-(trifluorometil)-5-(vinilsulfonamido)fenil]-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida (*)**

25

30

35

A una suspensión de N-[3-amino-5-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxamida (**429**) (500 mg, 1,4 mmoles) en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió NMM (0,4 ml, 3,6 mmoles). Se añadió cloruro de β -cloroetilsulfonilo (0,16 ml, 1,51 mmoles) bajo una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 $\frac{1}{2}$ h, después de lo cual la CCF (CH₂Cl₂ - EtOAc, 8:2) mostró una nueva mancha con un R_f muy similar al del material de partida. Se añadieron otros 0,5 eq. de NMM, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis de CL-EM de la mezcla en bruto mostró >85 % de conversión en el producto deseado. La mezcla se concentró, se trató con HCl 1 M (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) y CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron dando 4-oxo-N-[3-(trifluorometil)-5-(vinilsulfonamido)fenil]-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida como una espuma naranja (0,495 g, 79 %), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. RMN ¹H (*d*₆-acetona, 300 MHz) δ 8,92 (s, 1H), 8,41-8,38 (m, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,78 (s a, 2H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,87-6,79 (dd, *J* = 9,9 Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 6,09 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H); EM-ESI 436,4 m/z (MH⁺)

318; 4-Oxo-N-[3-[2-(1-piperidil)etil]sulfonilamino]-5-(trifluorometil)fenil]-1H-quinolin-3-carboxamida (*)

40

45

Se suspendió una mezcla de 4-oxo-N-[3-(trifluorometil)-5-(vinilsulfonamido)fenil]-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida (50 mg, 0,11 mmoles), piperidina (18 μ l, 1,6 eq) y LiClO₄ (20 mg, 1,7 eq) en una solución 1:1 de CH₂Cl₂: isopropanol (1,5 ml). La mezcla se sometió a reflujo a 75 °C durante 18 h. Después de este tiempo, el análisis de CL-EM mostró >95 % de conversión en el producto deseado. La mezcla en bruto se purificó por HPLC de fase inversa proporcionando 4-oxo-N-[3-[2-(1-piperidil)etil]sulfonilamino]-5-(trifluorometil)fenil]-1H-quinolin-3-carboxamida (**318**) como un sólido amarillento (15 mg, 25 %). RMN ¹H (*d*₆-acetona, 300 MHz) δ 8,92 (s a, 1H), 8,4 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,78 (s a, 2H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,36 (s a, 1H), 3,97 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,66 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 3,31-3,24 (m, 6H), 1,36-1,31 (m, 4H); EM-ESI 489,1 m/z (MH⁺).

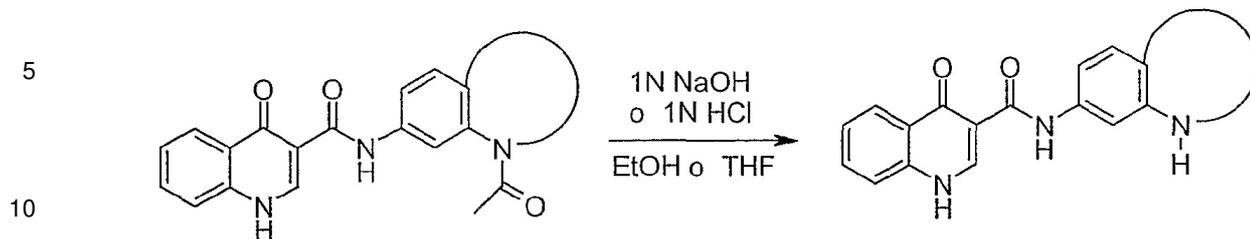
50 La siguiente tabla enumera otros ejemplos sintetizados siguiendo el esquema general anterior.

Intermediario de inicio	Amina	Producto
429	morfolina	272
429	Dimetilamina	359
131	piperidina	133
131	morfolina	46

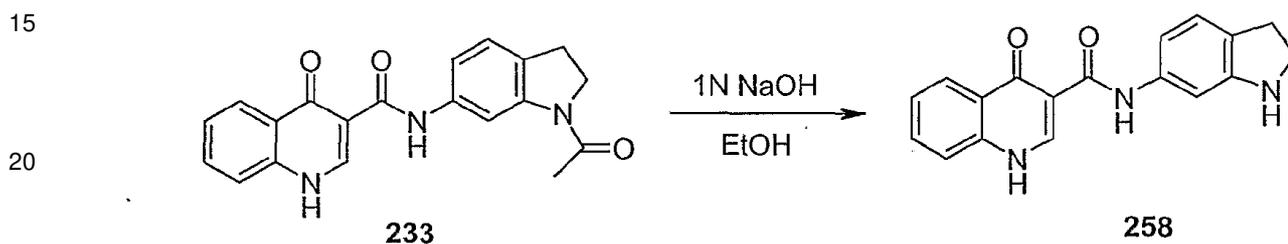
Ejemplo 6:

65

Esquema general:



Ejemplo específico:

**258; N-Indolin-6-il-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida**

25

30

Se calentó una mezcla de N-(1-acetilindolin-6-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (**233**) (43 mg, 0,12 mmol), solución de 1N NaOH (0,5 ml) y etanol (0,5 ml) a reflujo durante 48 h. La solución se concentró y el residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó por HPLC (10-99% CH₃CN - H₂O para producir el producto, N-Indolin-6-il-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (**258**) (10 mg, 20%). Tiempo de ret. de HPLC 2.05 min, 10-99 % CH₃CN, 5 min ejecución; ESI-MS 306.3 m/z (MH⁺).

La tabla siguiente enumera otros ejemplos sintetizados siguiendo el esquema general anterior.

35

40

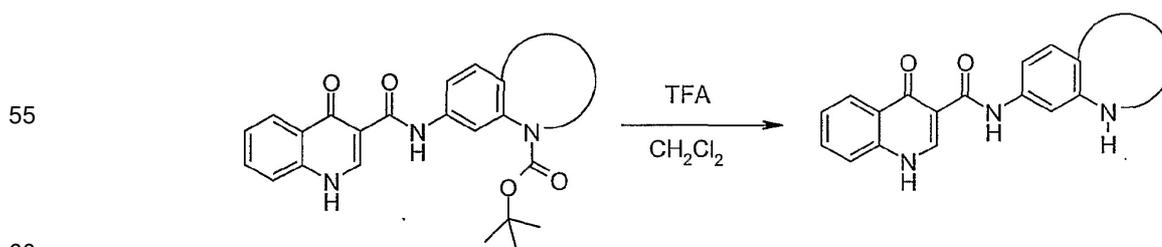
45

Partiendo de	Producto	Condiciones	Disolvente
DC-8-I	386	NaOH	EtOH
DC-9-I	10	HCl	EtOH
175	22	HCl	EtOH
109	35	HCl	EtOH
334	238	NaOH	EtOH
DC-10-I	105	NaOH	THF

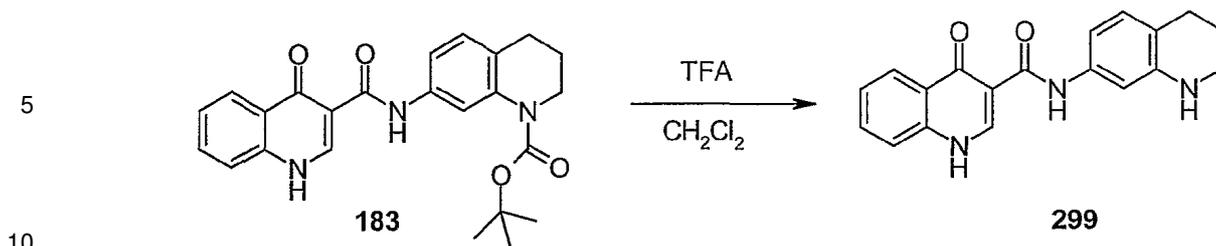
Ejemplo 2:

50

Esquema general:



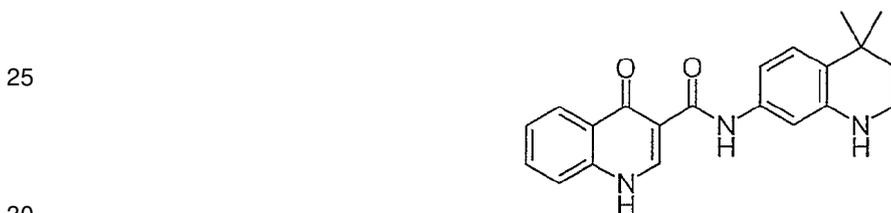
Ejemplo específico:



299; 4-Oxo-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-1H-quinolina-3-carboxamida

15 Se agitó una mezcla de terc-butil éster de ácido 7-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-1-carboxílico (**183**) (23 mg, 0,05 mmol), TFA (1 ml) y CH_2Cl_2 (1 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentró y el residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó por HPLC (10-99% $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$) para producir el producto, 4-oxo-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-1H-quinolina-3-carboxamida (**299**) (7 mg; 32%). Tiempo de ret. de HPLC 2.18 min, 10-99 % CH_3CN , 5 min ejecución; ESI-MS 320.3 m/z (MH^+).

20 Otro ejemplo



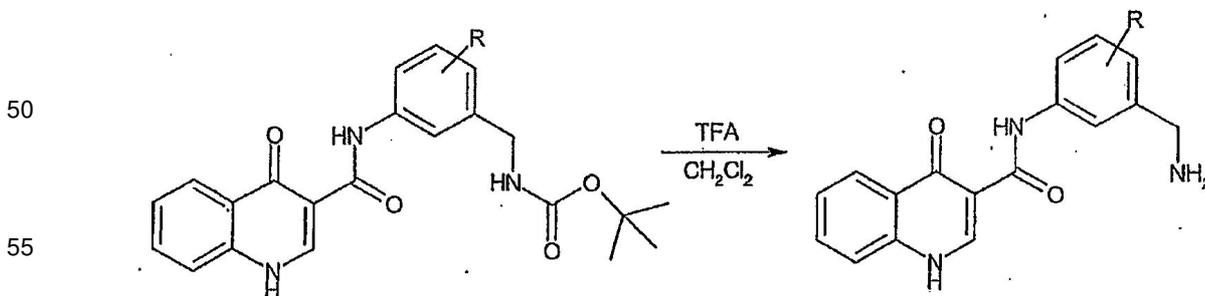
300; N-(4,4-Dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

35 Se sintetizó N-(4,4-Dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (**300**) siguiendo el esquema general anterior partiendo de terc-butil éster de ácido 4,4-dimetil-7-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-1-carboxílico (108). Rendimiento (33 %). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 13.23 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 12.59 (s, 1H), 8.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.86-7.79 (m, 3H), 7.58-7.42 (m, 3H), 3.38 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.30 (s, 6H); tiempo de ret. de HPLC 2.40 min, 10-99 % CH_3CN , 5 min ejecución; ESI-MS 348.2 m/z (MH^+).

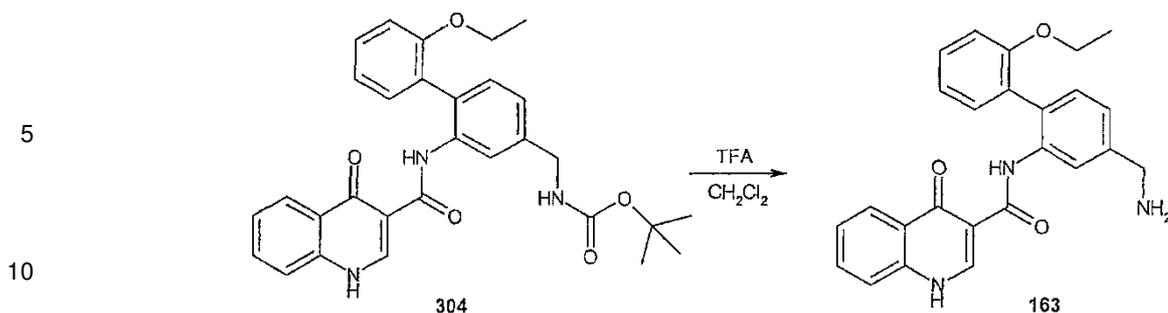
40 Otro

Ejemplo 1:

45 Esquema General:



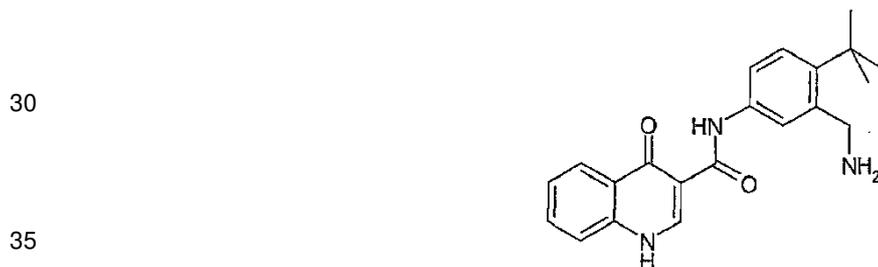
Ejemplo específico:



163; Ácido 4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico (4-aminometil-2'-etoxi-bifenil-2-il)-amida (*)

15 Se agitó éster *terc*-butílico del ácido [2'-etoxi-2-[(4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbonil)-amino]-bifenil-4-ilmetil]-carbámico (**304**) (40 mg, 0,078 mmoles) en una mezcla de CH₂Cl₂ / TFA (3:1, 20 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. Los volátiles se eliminaron en un evaporador rotatorio. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa proporcionando (4-aminometil-2'-etoxibifenil-2-il)amina del ácido 4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (**163**) como un sólido de color tostado (14 mg, 43 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,87 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 11,83 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,26 (s a, 2H), 8,01 (dd, *J* = 8,4 Hz, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,75 (dt, *J* = 8,1 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,24 (s, 2H), 7,15 (dd, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,02 (dt, *J* = 7,5 Hz, *J* = 0,9 Hz, 1H), 4,09 (m, 2H), 4,04 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,09 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); tiempo de ret. de HPLC 1,71 min, 10-100 % de CH₃CN, gradiente de 5 min; EM-ESI 414,1 m/z (MH⁺).

25 Otro ejemplo:

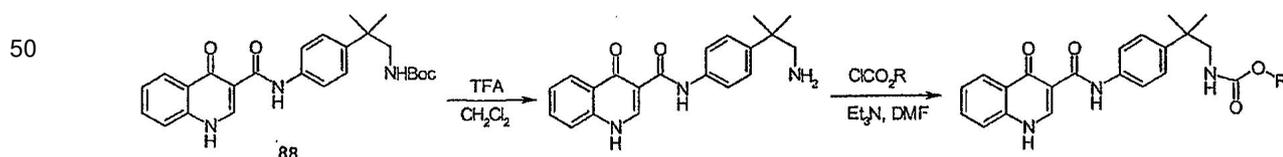


390; N-[3-(Aminometil)-4-*terc*-butil-fenil]-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxamida (*)

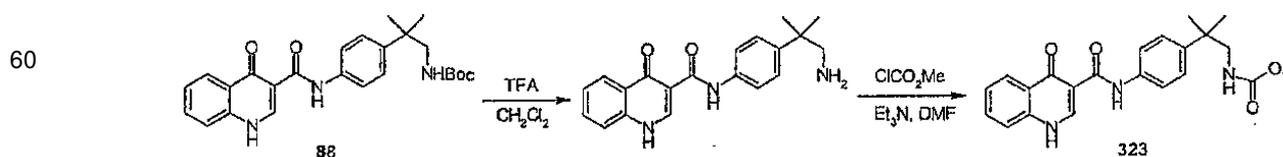
40 Se sintetizó N-[3-(aminometil)-4-*terc*-butil-fenil]-4-oxo-1H-quinolin-3-carboxamida (**390**) siguiendo el esquema general anterior a partir de éster *terc*-butílico del ácido [5-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]-2-*terc*-butil-fenil]metilaminofórmico (**465**). Tiempo de ret. de HPLC 2,44 min, 10-99 % de CH₃CN, gradiente de 5 min; EM-ESI m/z 350,3 (M + H)⁺.

Ejemplo 2:

Esquema General:



Ejemplo específico:



3-(2-(4-(1-Amino-2-metilpropan-2-il)fenil)acetil)quinolin-4(1H)-ona (*)

Se combinaron éster *terc*-butilico del ácido (2-metil-2-{4-[2-oxo-2-(4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-il)-etil]-fenil}-propil)-carbámico (**88**) (0,50 g, 1,15 mmoles), TFA (5 ml) y CH₂Cl₂ (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 1 N. El precipitado se recogió mediante filtración dando el producto 3-(2-(4-(1-amino-2-metilpropan-2-il)fenil)acetil)quinolin-4(1H)-ona como un sólido marrón (651 mg, 91 %). Tiempo de ret. de HPLC 2,26 min, 10-99 % de CH₃CN, 5 min de ejecución; EM-ESI 336,5 m/z (MH⁺).

323; Éster metílico del ácido [2-metil-2-[4-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]fenil]-propil]aminofórmico (*)

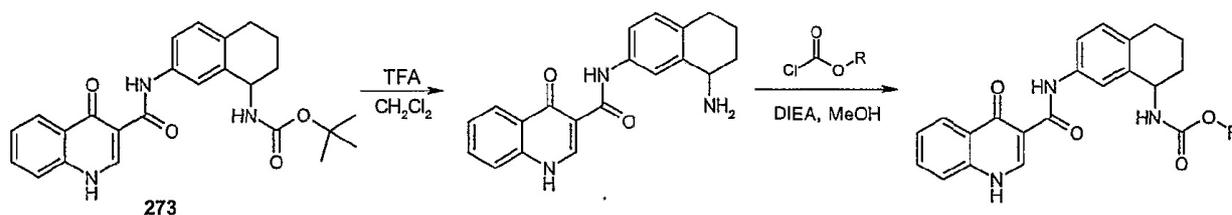
Se añadió cloroformato de metilo (0,012 g, 0,150 mmoles) a una solución de 3-(2-(4-(1-amino-2-metilpropan-2-il)fenil)acetil)quinolin-4(1H)-ona (0,025 g, 0,075 mmoles), TEA (0,150 mmoles, 0,021 ml) y DMF (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se añadió piperidina (0,074 ml, 0,750 mmoles) y la reacción se agitó durante otros 30 min. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC preparativa (10-99 % de CH₃CN-H₂O) dando el producto éster metílico del ácido [2-metil-2-[4-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]fenil]-propil]aminofórmico (323). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,94 (s a, 1H), 12,44 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,33 (dd, *J* = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,82 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,54 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,02 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,17 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,23 (s, 6H); tiempo de ret. de HPLC 2,93 min, 10-99 % de CH₃CN, 5 min de ejecución; EM-ESI 394,0 m/z (MH⁺).

La siguiente tabla enumera otros ejemplos sintetizados siguiendo el esquema general anterior.

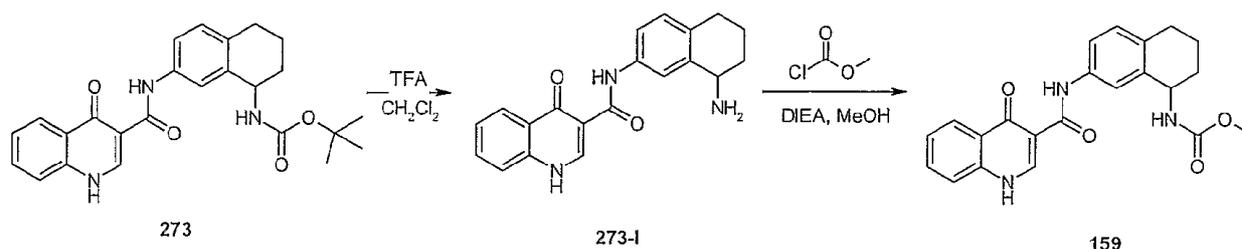
Producto	Cloroformato
119	Etil cloroformato
416	Propil cloroformato
460	Butil cloroformato
251	Isobutil cloroformato
341	Neopentil cloroformato
28	2-metoxietil cloroformato
396	(tetrahidrofuran-3-il)metil cloroformato

Ejemplo 3:

Esquema general:



Ejemplo específico:



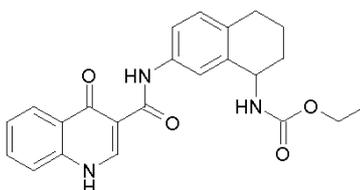
273-I; N-(1-Aminotetralin-7-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida

A una solución de terc-butil éster de ácido [7-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]tetralin-1-il]aminofórmico (**273**) (250 mg, 0,6 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió TFA (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió más diclorometano (10 ml) a la mezcla de la reacción y la solución se lavó con solución de NaHCO₃ saturada (5 ml). Se empezó a formar un precipitado en la capa orgánica de tal manera que las capas orgánicas combinadas se concentraron para producir N-(1-aminotetralin-7-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (**273-I**) (185 mg, 93 %). Tiempo de ret. de HPLC 1.94 min, 10-99 % CH₃CN, 5 min ejecución; ESI-MS 334.5 m/z (MH⁺).

159; Ester metílico de ácido [7-[(4-Oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]tetralin-1-il]aminofórmico

A una solución de N-(1-aminotetralin-7-il)-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxamida (**273-I**) (65 mg, 0,20 mmol) y DIEA (52 µl, 0,29 mmol) en metanol (1 ml) se le añadió cloroformato de metilo (22 µl, 0,29 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis LCMS de la mezcla de la reacción mostró picos correspondientes a tanto los productos de adición individuales como bis. Se añadió piperidina (2 ml) y la reacción se agitó durante la noche después de lo cual se observó solamente un producto de adición individual. La solución resultante se filtró y purificó por HPLC (10-99% CH₃CN - H₂O) para producir el producto, éster metílico de ácido [7-[(4-Oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]tetralin-1-il]aminofórmico (**159**) (27 mg, 35%). Tiempo de ret. de HPLC 2.68 min, 10-99 % CH₃CN, 5 min ejecución; ESI-MS 392.3 m/z (MH⁺).

Otro ejemplo:



482; Ester etílico de ácido [7-[(4-Oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]tetralin-1-il]aminofórmico

Se sintetizó éster etílico de [7-[(4-oxo-1H-quinolin-3-il)carbonilamino]tetralin-1-yl]aminofórmico (**482**) siguiendo el esquema general anterior, a partir de amina (**273-I**) y cloroformato de etilo. Rendimiento total (18%). Tiempo de ret. de HPLC 2.84 min, 10-99 % CH₃CN, 5 min ejecución; ESI-MS 406.5 m/z (MH⁺).

A continuación se exponen datos caracterizadores para los compuestos de la presente invención y compuestos divulgados en el presente documento preparados según los ejemplos anteriores.

Tabla 2

Nº de comp.	LC-MS M+1	LC-RT min
1	444.3	3.19
2	350.1	3.8
3	455.3	3.75
4	350.3	2.81
5	337.3	2.76
6	351.4	3
7	472.3	3.6
8	307.1	1.21
9	344.1	2.43
10	334.2	2.2
11	408.1	2.91
12	383.1	2.63
13	346.3	3.48
14	394.3	3.07
15	296.3	2.68
16	307.3	3.38
17	338.3	3.74
18	352.9	3.62
19	316.3	2.71
20	371.3	3.53
21	421.1	2.66
22	332.2	2.21

Nº de comp.	LC-MS M+1	LC-RT min
23	457.5	3.56
24	398.3	3.13
25	397.1	2.38
26	348.1	2.51
27	446.2	2.33
28	438.4	2.9
29	307.1	3.32
30	379.1	2.62
31	278.9	3.03
32	338.2	3
33	303.9	2.83
34	397.1	4.19
35	362.2	2.53
36	307.3	3.25
37	303.9	2.98
38	380.3	3.33
39	480.5	3.82
40	309.1	2.46
41	321.1	1.88
42	460.0	3.71
43	457.5	3.6
44	336.1	2.95

Nº de comp.	LC-MS M+1	LC-RT min
45	308.1	3.18
46	490.1	1.89
47	375.3	3.33
48	317.1	3.06
49	400.1	2.88
50	307.3	3.08
51	521.5	3.79
52	354.1	3.02
53	266.1	1.99
54	323.3	2.97
55	366.3	2.6
56	335.4	3.18
57	403.1	2.86
58	364.3	3.02
59	412.1	3.31
60	422.2	3.53
61	293.1	3.05
62	349.1	3.4
63	376.1	2.89
64	321.1	2.31
65	381.5	1.85
66	345.1	3.32

ES 2 786 563 T3

Nº de comp.	LC-MS M+1	LC-RT min
67	332.3	3.17
68	398.1	2.85
69	322.5	2.37
70	341.1	2.15
71	426.1	2.6
72	293.1	3.27
73	380.9	2.4
74	334.1	3.32
75	316.3	2.43
76	376.1	2.97
77	322.5	2.93
78	344.1	2.38
79	372.1	3.07
80	295.3	2.78
81	336.3	2.73
82	350.3	2.11
83	365.1	2:76
84	280.3	2.11
85	408.0	3.25
86	370.3	2.08
87	357.1	3.5
88	436.3	3.37
89	303.9	3.1
90	321.1	3.43
91	355.2	3.47
92	295.2	3.84
93	371.0	2.75
94	294.2	2.06
95	290.1	2.78
96	343.0	2.75
97	402.1	2.59
98	349.1	1.96
99	334.1	3.13
100	303.9	2.63
101	322.5	2.35
102	443.1	3.97
103	411.2	3.85
104	318.0	2.94
105	322.2	2.4
106	350.3	2.86
107	420.2	3.37
108	448.2	3.77

Nº de comp.	LC-MS M+1	LC-RT min
109	404.5	3.17
110	303.9	2.75
111	333.1	3
112	348.5	3.07
113	318.3	3.02
114	499.2	3.74
115	330.1	2.67
116	320.2	3.18
117	349.1	1.32
118	379.1	2.61
119	408.4	3.07
120	309.1	2.93
121	333.1	3.69
122	325.1	2.66
123	330.1	2.64
124	378.3	3.4
125	294.3	2.21
126	411.1	3.06
127	408.5	3.22
128	369.1	3.53
129	365.1	1.74
130	440.2	3.57
131	313.0	2.4
132	365.9	2.73
133	488.1	1.97
134	402.1	2.25
135	384.1	2.94
136	393.1	4.33
137	580.5	4.1
138	376.1	2.98
139	408.0	3.17
140	346.1	4
141	366.3	2.89
142	321.3	3.58
143	355.2	3.45
144	281.3	2.49
145	376.2	2.98
146	306.3	2.51
147	376.3	3.27
148	415.5	2.79
149	349.1	1.45
150	430.0	3.29

Nº de comp.	LC-MS M+1	LC-RT min
151	360.0	3
152	322.3	2.31
153	425.1	4.52
154	401.3	3.77
155	266.1	2.11
156	424.1	3.12
157	321.0	2.13
158	380.2	3.05
159	392.3	2.68
160	321.1	1.34
161	409.2	3.82
162	296.3	2.61
163	413.1	1.71
164	333.1	3.33
165	344.1	2.41
166	398.1	2.83
167	294.3	2.12
168	265.9	1.96
169	318	2.98
170	300.3	3.08
171	408.0	3.08
172	396.0	3.14
173	280.3	2.14
174	388.0	2.58
175	374.2	2.85
176	349.1	3.38
177	337.1	3.5
178	413.3	4
179	308.5	2.33
180	307.3	3.08
181	354.1	2.97
182	358.1	2.89
183	420.3	3.47
184	372.3	2.66
185	414.1	2.96
186	372.3	3.59
187	346.3	2.9
188	376.2	2.95
189	370.9	3.38
190	392.0	3.09
191	316.3	2.1
192	280.3	2.13

ES 2 786 563 T3

Nº de comp.	LC-MS M+1	LC-RT min
193	326.3	3.02
194	290.1	2.98
195	280.3	2.14
196	434.5	3.38
197	334.1	3.15
198	283.1	3
199	354.1	2.96
200	335.5	2.49
201	303.9	3.08
202	404.0	3.19
203	394.3	3.42
204	349.3	3.32
205	455.5	3.74
206	386.1	3.5
207	390.3	2.71
208	429.7	3.89
209	294.1	2.39
210	385.2	3.72
211	351.3	3.53
212	360.9	2.45
213	408.0	3.3
214	358.1	2.7
215	265.3	3.07
216	305.3	2.27
217	305.3	2.41
218	413.2	3.98
219	266.9	2.48
220	409.0	3.35
221	379.1	2.68
222	324.3	3.27
223	386.1	3.14
224	466.3	3.08
225	393.1	2.75
226	306.1	3.6
227	381.1	2.24
228	371.1	2.84
229	311.1	2.93
230	318.1	2.81
231	471.3	3.41
232	363.1	2.57
233	348.5	2.75
234	372.3	3.2

Nº de comp.	LC-MS M+1	LC-RT min
235	308.4	2.12
236	333.1	3.35
237	410.3	2.96
238	489.4	2.78
239	379.0	2.62
240	370.9	3.65
241	316.3	2.61
242	348.3	3.08
243	363.0	2.44
244	358.1	3.48
245	425.1	3.69
246	292.9	3.2
247	432.1	3.23
248	336.3	2.46
249	365.0	2.54
250	352.3	2.53
251	436.2	3.38
252	368.9	3.17
253	424.1	3.25
254	340.1	3.08
255	526.5	3.89
256	306.1	2.4
257	297.3	3.28
258	306.3	2.05
259	360.3	3.46
260	336.3	2.33
261	368.1	3.08
262	352.3	2.7
263	372.9	3.69
264	353.1	3.42
265	354.9	3.4
266	405.3	4.05
267	357.1	3.43
268	400.3	6.01
269	393.0	2.75
270	329.3	3.02
271	336.5	2.75
272	524.1	1.87
273	434.5	3.17
274	493.5	3.46
275	427.1	3.93
276	414.3	2.81

Nº de comp.	LC-MS M+1	LC-RT min
277	358.1	2.89
278	408.1	3.09
279	386.1	2.88
280	316.3	2.06
281	293.1	3.22
282	307.1	1.22
283	370.1	3
284	305.3	2.57
285	376.1	2.88
286	319.1	3.35
287	411.2	4.15
288	413.3	3.8
289	297.3	3.25
290	382.1	3.19
291	371.0	3.57
292	391.1	3.69
293	330.3	3.05
294	303.9	2.67
295	334.3	2.26
296	365.3	3.6
297	358.3	3.26
298	379.1	1.91
299	320.3	2.18
300	348.2	2.4
301	346.3	2.26
302	370.1	2.28
303	362.2	2.51
304	513.2	3.66
305	370.1	2.98
306	384.1	3.11
307	374.0	3.05
308	304.1	2.71
309	316.3	2.83
310	320.1	3.73
311	344.9	3.43
312	400.1	2.86
313	358.1	2.8
314	335.1	3.52
315	293.1	2.9
316	378.5	2.84
317	333.2	2.91
318	522.1	1.8

ES 2 786 563 T3

Cmd No.	LC-MS M+1	LC-RT min
319	373.3	3.59
320	360.1	3.5
321	453.5	3.12
322	349.3	3.7
323	394.0	2.93
324	320.1	3.81
325	321.3	3.22
326	418.0	2.5
327	424.2	3.2
328	307.1	2.76
329	396.3	3.72
330	299.3	3.02
331	308.3	2.25
332	288.0	2.5
333	379.1	2.61
334	531.3	3.26
335	322.3	2.41
336	321.5	3.52
337	407.5	3.37
338	318.3	2.73
339	329.0	2.75
340	399.1	2.6
341	450.4	3.56
342	422.3	3.41
343	403.3	2.73
344	384.1	3.07
345	322.2	2.96
346	333.1	3.38
347	494.5	1.97
348	384.1	3.12
349	405.3	2.85
350	315.1	3.23
351	332.3	3.18
352	447.5	3.17
353	436.3	3.53
354	390.3	2.36
355	370.9	3.37
356	335.0	1.81
357	346.3	3.08
358	338.2	3.15
359	482.1	1.74
360	331.3	3.07

Cmd No.	LC-MS M+1	LC-RT min
361	400.1	2.91
362	355.5	3.46
363	388.1	2.92
364	330.3	2.68
365	307.1	2.6
366	408.1	3.09
367	408.0	3.14
368	338.2	2.33
369	358.1	3.29
370	299.1	3.03
371	365.0	3.27
372	362.1	2.66
373	305.3	3.38
374	350.3	3.01
375	319.3	3.4
376	382.3	3.48
377	340.2	3.08
378	310.3	2.07
379	389.0	2.53
380	309.3	3.02
381	360.2	3.18
382	393.1	2.84
383	332.3	3.2
384	376.1	2.87
385	393.9	3.32
386	334.3	2.3
387	347.1	3.22
388	424.1	3.3
389	355.3	3.65
390	350.3	2.44
391	396.1	3.43
392	300.3	2.86
393	399.4	2.12
394	293.1	3.17
395	433.5	4.21
396	464.4	2.97
397	341.3	3.45
398	434.3	3.1
399	335.0	1.75
400	351.3	2.11
401	368.1	3.09
402	342.1	2.96

Cmd No.	LC-MS M+1	LC-RT min
403	423.1	4.45
404	440.3	2.87
405	299.3	3.16
406	547.3	3.74
407	371.3	3.8
408	295.3	2.9
409	335.1	1.82
410	432.1	3.41
411	299.1	3.17
412	376.2	2.93
413	357.1	3.37
414	305.3	2.11
415	351.5	3.44
416	422.4	3.23
417	396.0	2.67
418	308.3	2.23
419	322.3	2.48
420	379.1	3.2
421	419.2	3.82
422	333.1	2.48
423	376.3	3.02
424	374.0	3.06
425	306.1	3.53
426	371.3	2.95
427	420.3	3.3
428	337.2	3.32
429	348.3	2.98
430	321.3	3.22
431	280.3	2.09
432	382.1	3.22
433	393.2	3.71
434	293.1	3.12
435	376.3	3.22
436	400.1	2.88
437	309.3	2.82
438	427.5	3.87
439	295.3	2.8
440	395.3	3.61
441	425.0	2.67
442	412.3	3.35
443	317.3	2.45
444	379.2	3.42

ES 2 786 563 T3

Nº de comp.	LC-MS M+1	LC-RT min
445	305.5	3.08
446	353.1	2.85
447	290.1	2.88
448	321.3	3.5
449	279.1	3.22
450	308.1	1.97
451	318.1	3.28
452	290.1	3.32
453	314.1	2.75
454	355.1	3.58
455	398.1	3.6
456	365.1	3.65
457	350.3	2.26
458	381.2	3.19

Nº de comp.	LC-MS M+1	LC-RT min
459	279.3	2.9
460	436.2	3.38
461	341.3	3.23
462	349.1	1.9
463	292.1	3.35
464	409.4	4.03
465	450.5	3.65
466	349.3	3.5
467	307.3	2.98
468	279.1	2.98
469	409.1	3.69
470	373.3	3.64
471	379.0	2.73
472	379.0	2.67

Nº de comp.	LC-MS M+1	LC-RT min
473	363.3	3.64
474	336.3	2.8
475	334.3	3.23
476	362.1	3.42
477	283.9	2.8
478	360.3	3.44
479	334.3	2.59
480	323.5	3.22
481	315.3	3.25
482	406.5	2.84
483	409.5	4.35
484	349.1	2.16
485	363.1	2.15

A continuación se muestran los datos de RMN para compuestos seleccionados en la Tabla 2-A:

Nº de Comp.	Datos de NMR
2	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 12.53 (s, 1H), 11.44 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33-7.21 (m, 3H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.36 (s, 9H)
5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.94 (bs, 1H), 12.41 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 8, 1 Hz, 1H), 7.82 (ddd, J = 8, 8, 1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7, 2 Hz, 2H), 7.54 (ddd, J = 8, 8, 1 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7, 2 Hz, 2H), 4.66 (t, J = 5 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 5 Hz, 2H), 1.23 (s, 6H).
8	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ 8.86 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.71 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.02 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 12.58 (s, 1H), 8.87 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.89-7.77 (m, 3H), 7.56 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.65 (m, 2H)
13	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.05 (bs, 1H), 12.68 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.35 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.85-7.76 (m, 3H), 7.58-7.54 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)
14	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.2 (s, 9H), 3.64 (s, 3H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.33 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.87 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 12.45 (s, 1H), 12.97 (s, 1H)
27	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.20 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 12.68 (s, 1H), 8.96-8.85 (m, 4H), 8.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.91-7.77 (m, 3H), 7.64-7.54 (m, 3H), 6.82 (m, 1H), 5.05 (s, 0.7H), 4.96 (s, 1.3H), 4.25 (t, J = 5.6 Hz, 1.3H), 4.00 (t, J = 5.7 Hz, 0.7H), 3.14 (s, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.62 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 5.4 Hz, 1H)
29	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.09 (s, 1H), 8.62 (dd, J = 8.1 and 1.5 Hz, 1H), 7.83-7.79 (m, 3H), 7.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 5.05 (m, 1H), 1.69 (d, J = 6.6 Hz, 6H)
32	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.93 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 12.74 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 8.91 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 6.40 (m, 1H)

ES 2 786 563 T3

Nº de Comp.	Datos de NMR
33	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.92 (s, 1H), 12.47 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 8.20 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.39 (m, 1H)
35	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.01 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 12.37 (s, 1H), 8.86 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), , 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.29 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.73-1.53 (m, 3H), 1.21 (s, 3H), 0.76 (t, J = 7.4 Hz, 3H)
43	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.77 (s, 1H), 11.94 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 1 H), 7.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.31 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.00 (s, 1 H), 6.93-6.87 (m, 3H), 4.07 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H)
47	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 3.00 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 8.89 (s, 1H), 12.65 (s, 1H), 12.95 (s, 1H)
56	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.81 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 12.27 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.82 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 2.62 (m, 4H), 1.71 (m, 4H)
58	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.95 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 12.39 (s, 1H), 8.86 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.44 (br s, 2H)
64	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.92 (s, 1H), 12.41 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H)
69	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.06 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 12.51 (s, 1H), 8.88 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.85-7.74 (m, 3H), 7.55 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.03 (septet, J = 6.8 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 6H)
76	1H-NMR (CDCl3, 300 MHz) δ 8.84 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44-7.13 (m, 8H), 6.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H).
77	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6.40 (m, 1H), 7.36 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.55 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.80 (m, 2H), 8.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 12.72 (s, 1H), 12.95 (s, 1H)
88	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 12.42 (s, 1H), 8.89 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.67 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.22 (s, 6H)
90	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.98 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.84-7.75 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)
96	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.58 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.83-7.74 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 0.5 Hz, 2H)
103	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.37 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 7.08 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.98 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 11.71 (s, 1H), 13.02 (d, J = 6.7 Hz, 1H)
104	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.93 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 12.41 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.88 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.36-8.34 (m, 1H), 8.05 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.84-7.75 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.07-6.07 (m, 1H), 2.37 (s, 3H)

ES 2 786 563 T3

Nº de Comp.	Datos de NMR
107	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.52 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 3H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.56 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H)
109	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.97 (brs, 1H), 12.45 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.68-1.51 (m, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.71 (t, J = 7.4 Hz, 3H)
113	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.92 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 12.46 (s, 1), 10.72 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.84-7.75 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 2H), 2.25 (d, J = 0.9 Hz, 3H)
114	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.65 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 11.60 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.71 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.97 (m, 3H), 3.97 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.06 (t, J = 6.6 Hz, 3H).
126	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.94 (s, 1H), 12.33 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 8.7, 0.5 Hz, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.44-3.41 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.33 (s, 6H)
127	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 9H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (m, 1H) 8.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 12.45 (s, 1H), 12.99 (s, 1H)
129	1H-NMR (CD3OD, 300 MHz) δ 8.83 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H, OMe), 2.62 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
131	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 12.37 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.52 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.47 (s, 2H).
135	1H-NMR (CDCl3, 300 MHz) δ 8.86 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.24 (m, 6H), 6.95 - 6.83 (m, 3H), 5.95 (s, 2H).
136	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.29 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 9.26 (s, 1H), 12.66 (s, 1H), 13.04 (d, J = 6.6 Hz, 1H)
141	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 12.42 (s, 1H), 8.87 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.85-7.75 (m, 3H), 7.55 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H)
143	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 12.56 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.87 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H)
150	1H-NMR (DMSO d6, 300 MHz) δ 8.86 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.82-7.71 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (td, J = 1.2Hz, 1H).
157	1H-NMR (CD3OD, 300 MHz) δ 8.91 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H, NMe), 2.94 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
161	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (s, 1H), 12.41 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), , 8.33 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 8.1 Hz, 1H), , 7.44 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 4.13 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.54 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

ES 2 786 563 T3

Nº de Comp.	Datos de NMR
163	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 12.87 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 11.83 (s, 1H), 8.76 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (br s, 2H), 8.08 (dd, J = 8.4 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 7.75(m, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.24 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.5 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (dt, J = 7.5 Hz, J = 0.9 Hz, 1H), 4.07 (m, 4H), 1.094 (t, J = 6.9 Hz, 3H).
167	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.03 (s, 3H), 4.91 (s, 2H), 6.95 (m, 3H), 7.53 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 12.20 (s, 1H), 12.90 (s, 1H)
169	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.94 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 12.51 (s, 1H), 8.89 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 8.06 (t, J = 0.7 Hz, 1H), 7.85-7.75 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.28 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 3.1, 0.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H)
178	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.86 (s, 1H), 8.89 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.65 (dd, J=8.1, 1.6 Hz, 1H), 8.19 (dd, J=8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.80-7.71 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.80 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.1, 1.4Hz, 1H), 1.45 (s, 9H)
183	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 8.06(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.84-7.75 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.38 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.66-3.63 (m, 2H), 2.70 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)
186	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.93 (s, 1H), 12.47 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 3.19 (quintet, J = 8.2 Hz, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.82-1.60 (m, 6H)
187	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.63 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.87-8.87 (m, 1H), 8.36 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.85-7.75 (m, 3H), 7.64-7.53 (m, 3H), 6.71 (dd, J = 3.7, 0.5 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H)
188	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.84 (s, 1H), 12.73 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 11.39 (s, 1H), 8.85 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.33 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.80 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 6.54 (m, 1 H), 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H)
204	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.97 (s, 1H), 12.37 (s, 1H), 8.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 1.78 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 1.29 (s, 6H),
207	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.92 (br s, 1H), 12.50 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H)
215	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.97 (s, 1H), 12.50 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.55 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 6.8 Hz, 1H)
220	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.99 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 12.07 (s, 1H), 8.93 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85-7.77 (m, 2H), 7.54 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 1.37 (d, J = 3.9 Hz, 9H), 1.32 (d, J = 17.1 Hz, 9H)
225	¹ H NMR (CD3OD, 300 MHz) δ 8.79 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 7.2, 2H), 3.17 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
232	¹ H-NMR (CD3OD, 300 MHz) δ 8.87 (s, 1H), 8.45 (d, J=8.25, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.83 (t, J = 6.88, 1H), 7.67 (d, J= 8.25, 1H), 7.54 (t, J= 7.15, 1H), 7.39 (d, J= 6.05, 1H), 7.18 (d, J= 8.5, 1H), 2.77 (t, J= 6.87, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.7 (q, 2H), 1.04 (t, J= 7.42, 3H)
233	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.75 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.32-8.28 (m, 2H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H)
234	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 11.50 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.36-8.34 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 6.59-6.58 (m, 1H)

ES 2 786 563 T3

Nº de Comp.	Datos de NMR
235	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.09 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 12.75 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.92 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 6H)
238	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 12.93 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 12.29 (s, 1H), 8.85 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.21-2.96 (m, 4H), 1.91-1.76 (m, 4H), 1.52 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)
242	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.95 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 12.65 (s, 1H), 8.87 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.83 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.60 (s, 2H)
243	1H-NMR (CD3OD, 300 MHz) δ 8.87 (s, 1H), 8.45 (d, J= 8.25, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.83 (t, J= 6.88, 1H), 7.67 (d, J= 8.25, 1H), 7.54 (t, J= 7.15, 1H), 7.39 (d, J= 6.05, 1H), 7.18 (d, J= 8.5, 1H), 2.77 (t, J= 6.87, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.7 (q, 2H), 1.04 (t, J= 7.42, 3H) NMR Shows regio isomer
244	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.89 (s, 1 H), 12.42 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.88 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.82 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1 H), 2.69 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 1.82 (m, 4H)
248	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.95 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 12.42 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.86 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)
259	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.67 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 12.45 (s, 1H), 12.84 (s, 1H)
260	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.23 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 12.20 (s, 1H), 10.22 (br s, 2H), 8.88 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86-7.80 (m, 3H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H)
261	1H-NMR (d6-DMSO, 300 MHz) δ 11.99 (s, 1H, NH), 8.76 (s, J = 6.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.44 - 7.09 (m, 7H), 2.46 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).
262	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.00 (s, 1H), 12.53 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.85-7.75 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 2H), 3.46 (s, 2H)
266	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.94 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 12.57 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.88 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.34-8.32 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 1.37 (s, 9H)
268	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.02 (s, 1H), 12.62 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65-7.54 (m, 4H), 1.52 (s, 9H)
271	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.38 (s, 9H), 4.01 (s, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 12.49 (s, 1H), 13.13 (s, 1H)
272	1H-NMR (d6-Acetone, 300 MHz) δ 8.92 (d, J= 6.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 3.94-3.88 (m, 5H), 3.64-3.59 (m, 3H), 3.30 (m, 4H).
274	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.21 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 11.66 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 9.00 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.31 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.40 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 3.19 (m, 4H), 1.67 (m, 4H), 1.46 (s, 9H)
275	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.23 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.38-7.26 (m, 6H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 1.35 (s, 9H)

ES 2 786 563 T3

Nº de Comp.	Datos de NMR
282	1H NMR (CD3OD, 300 MHz) δ 8.90 (s, 1 H), 8.51 (s, 1H), 8.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 2.93 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
283	1H-NMR (CDCl3, 300 MHz) δ 8.82 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.24 (m, 6H), 7.02 (m, 2H), 6.87 - 6.81 (dd, 2H), 3.76 (s, 3H).
287	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.51 (s, 1H), 13.28 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 11.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.87 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.63-1.34 (m, 8H), 1.26 (s, 3H)
288	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.16 (s, 1H), 12.85 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.43 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 10.3, 3.1 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 10.7, 3.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)
295	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.98 (m, 4H), 3.15 (m, 4H), 7.04 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.19 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 12.19 (s, 1 H), 12.87 (s, 1H)
299	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) (δ 12.93-12.88 (m, 1H), 12.18 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.38-8.31 (m, 1H), 7.85-7.67 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.81-6.74 (m, 2H), 3.19-3.16 (m, 2H), 2.68-2.61 (m, 2H), 1.80-1.79 (m, 2H)
300	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.23 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 12.59 (s, 1H), 8.87 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.86-7.79 (m, 3H), 7.58-7.42 (m, 3H), 3.38 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.30 (s, 6H)
303	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 12.47 (s, 0.4H), 12.43 (s, 0.6H), 8.87 (dd, J = 6.7, 2.3 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.62-7.52 (m, 3H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.66 (s, 0.8H), 4.60 (s, 1.2H), 3.66 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 5.8 Hz, 1.2H), 2.72 (t, J = 5.9 Hz, 0.8H), 2.09 (m, 3H)
304	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.70 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45-7.31 (m, 3H), 7.15-6.95 (m, 5H), 4.17 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.02 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.09 (t, J = 6.9 Hz, 3H).
307	1H-NMR (CDCl3, 300 MHz) δ 8.81 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44-7.26 (m, 9H), 6.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H).
318	1H-NMR (d6-Acetone, 300 MHz) δ 8.92 (bs, 1H), 8.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.05 (bs, 1H), 7.94 (bs, 1H), 7.78 (bs, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.36 (bs, 1H), 3.97 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.31-3.24 (m, 6H), 1.36-1.31 (m, 4H).
320	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.90 (s, 1H), 12.44 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 8.12 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 7.84-7.75 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.08-6.07 (m, 1H), 1.35 (s, 9H)
321	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.93 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 7.10 (m, 2H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (m, 6H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 12.69 (s, 1H), 12.86 (s, 1H)
323	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.94 (br s, 1H), 12.44 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 6.3 Hz, 1 H), 3.50 (s, 3H), 3.17 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.23 (s, 6H)
334	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.02 (br s, 1H), 12.46 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 3.85 (m, 2H), 3.72 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.18-3.14 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.93 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)

ES 2 786 563 T3

Nº de Comp.	Datos de NMR
337	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.19 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.36 (s, 9H)
351	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.92 (s, 1H), 12.34 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.53 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.39 (s, 1 H), 7.26 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 2.89-2.84 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.4 Hz, 3H)
353	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.90 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.84-7.71 (m, 3H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.38 (s, 9H)
356	1H-NMR (CD3OD, 300 MHz) δ 8.89 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H, NMe), 2.91 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
357	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.91 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 12.45 (s, 1H), 10.73 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.83 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 2H), 3.12 (septet, J = 6.6 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 6H)
363	1H-NMR (CDCl3, 300 MHz) δ 8.86 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.16 (m, 5H), 7.02-6.92 (m, 2H), 6.83 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H).
368	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.97 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 12.36 (s, 1H), 8.86 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.78 (sextet, J = 6.9 Hz, 2H), 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3H)
375	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.93 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 12.35 (s, 1H), 8.86 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.71 (m, 4H), 1.75 (m, 4H)
378	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.98 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 12.39 (s, 1H), 8.86 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H)
379	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 12.79 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.53 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H).
381	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.78 (br s, 1H), 11.82 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H),, 7.49-7.43 (m, 3H), 7.23 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)
382	1H NMR (CD3OD, 300 MHz) δ 8.83 (s, 1H), 8.40 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.81 - 7.25 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2, 1H), 7.24 (d, J = 8.3, 1H), 2.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
383	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.70 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 10.73 (s, 1H), 12.46 (s, 1H), 12.91 (s, 1H)
386	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.18 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 12.72 (s, 1H), 8.88 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86-7.79 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 3.51 (s, 2H), 1.36 (s, 6H)
393	1H NMR (300 MHz, MeOH) δ 8.78 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 6.9, Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.18 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 1.13 (t, J = 6.9, Hz, 3H);

ES 2 786 563 T3

Nº de Comp.	Datos de NMR
399	1H-NMR (CD3OD, 300 MHz) δ 8.91 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.09 (s, 3H, NMe), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
412	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.81-12.79 (m, 2H), 10.96 (s, 1H), 8.87 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.83-7.73 (m, 3H), 7.53 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 6.52 (m, 1H), 4.51 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H)
415	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.26 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.43-8.41 (m, 1H), 7.94-7.88 (m, 2H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, 1H), 4.08 (s, 3H), 1.35 (s, 9H)
420	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.91 (bs, 1H), 12.51 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 8, 1 Hz, 2H), 7.82 (ddd, J = 8, 8, 1 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8, 1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.54 (ddd, J = 8, 8, 1 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.51 (s, 6H), 1.13 (t, J = 7 Hz, 3H).
423	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.91 (br s, 1H), 12.48 (s, 1H), 10.81 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 3H)
425	1H-NMR (DMSO d6, 300 MHz) δ 8.84 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.85 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
427	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.45 (s, 9H), 2.84 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.69 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 6.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 12.36 (s, 1H), 12.99 (s, 1H)
428	1H NMR (300 MHz, CD3OD) δ 12.30 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.78 (app dt, J = 1.1, 7.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (app t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21 (br d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H)
429	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.13 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 12.63 (s, 1H), 8.86 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.77 (s, 1H)
433	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.87 (br s, 1H), 11.82 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.36 (s, 9H)
438	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.97 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 12.08 (s, 1H), 8.90 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.35-8.34 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.58-7.44 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.42 (s, 9H)
441	1H-NMR (d6-Acetone, 300 MHz) δ 11.90 (br s, 1H), 8.93 (br s, 1H), 8.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 3.13 (s, 3H).
444	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.56 (s, 1H), 12.17 (br d, J = 6 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 7.60 (ddd, J = 9, 9, 2 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 3H), 3.47 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).
448	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (br s, 1H), 12.42 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 1.29 (s, 9H)
453	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.95 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 12.38 (s, 1H), 8.86 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H)
458	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.97 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 12.39 (s, 1H), 8.88 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 4.04 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H)

Nº de Comp.	Datos de NMR
5 461	¹ H-NMR (d6-DMSO, 300 MHz) δ 11.97 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.30 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.726 - 7.699 (m, 2H), 7.446 - 7.357 (m, 6H), 7.236-7.178 (m, 2H). ¹³ C-NMR (d6-DMSO, 75 MHz) d 176.3, 163.7, 144.6, 139.6, 138.9, 136.3, 134.0, 133.4, 131.0, 129.8, 129.2, 128.4, 128.1, 126.4, 126.0, 125.6, 124.7, 123.6, 119.6, 111.2.
10 463	¹ H-NMR (DMSO d6, 300 MHz) δ 8.83 (s, 1H), 8.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.57 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 0.92 (t, J = 7.8 Hz, 3H).
15 464	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.37 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 6.80 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.66 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 13.23 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 13.65 (s, 1H)
20 465	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.94 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 12.40 (s, 1H), 8.87 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.84-7.75 (m, 3H), 7.57-7.43 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.38 (s, 9H)
25 471	¹ H-NMR (CD3OD, 300 MHz) δ 8.87 (s, 1H), 8.44 (d, J = 8.25, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.79 (t, J = 6.88, 1H), 7.67 (d, J = 8.25, 1H), 7.54 (t, J = 7.15, 1H), 7.23 (d, J = 6.05, 1H), 7.16 (d, J = 8.5, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.75 (t, J = 6.87, 2H), 1.7 (q, 2H), 1.03 (t, J = 7.42, 3H)
25 476	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.00 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 12.91 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.89 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.85-7.75 (m, 2H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 1.35 (s, 9H)
30 478	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.40 (s, 9H), 6.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 10.74 (s, 1H), 12.44 (s, 1H), 12.91 (s, 1H)
35 484	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 12.90 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 12.21 (s, 1H), 8.85 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (app dt, J = 12, 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 6.9, 8.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.94 (s with fine str, 1H), 6.90 (d with fine str, J = 8.4 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.34 (s, 9H)
40 485	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 13.13 (br s, 1H), 12.78 (s, 1H), 8.91 (br s, 1H), 8.42 (br s, 1H), 8.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72-7.58 (m, 2H), 7.47-7.31 (m, 3H), 3.34 (s, 6H), 1.46 (s, 9H)

B) Ensayos para detectar y medir las propiedades de corrección de ΔF508-CFTR de compuestos

l) Métodos ópticos de potencial de membrana para ensayar las propiedades de modulación de ΔF508-CFTR de compuestos

El ensayo de potencial de membrana óptica utilizó sensores de FRET sensibles al voltaje descritos por Gonzalez y Tsien (véase, Gonzalez, J. E. y R. Y. Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells" *Biophys J* **69**(4): 1272-80, y Gonzalez, J. E. y R. Y. Tsien (1997) "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" *Chem Biol* **4**(4): 269-77) en combinación con instrumentación para medir cambios de fluorescencia tales como el lector de la sonda de voltaje/iones (VIPR) (véase, Gonzalez, J. E., K. Oades, y col. (1999) "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets" *Drug Discov Today* **4**(9): 431-439).

Estos ensayos sensibles al voltaje se basan en el cambio en la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) entre el colorante sensible al voltaje soluble en la membrana, DiSBAC₂(3), y un fosfolípido fluorescente, CC2-DMPE, que está unido a la capa externa de la membrana plasmática y actúa de donante de FRET. Cambios en el potencial de la membrana (V_m) hacen que el DiSBAC₂(3) negativamente cargado se distribuya a través de la membrana plasmática y, por consiguiente, cambie la cantidad de transferencia de energía de CC2-DMPE. Los cambios en la emisión de fluorescencia se monitorizaron usando VIPR™ II, que es un manipulador de líquidos integrado y detector fluorescente diseñado para realizar los cribados basados en células en placas de microtitulación de 96 ó 384 pocillos.

Identificación de compuestos de corrección

Para identificar moléculas pequeñas que corrigen el defecto del tráfico asociado a ΔF508-CFTR, se desarrolló un

formato de ensayo de HTS de una sola adición. Las células se incubaron en medio sin suero durante 16 h a 37 °C en presencia o ausencia (control negativo) de compuesto de prueba. Como control positivo, células sembradas en placas de 384 pocillos se incubaron durante 16 h a 27 °C para $\Delta F508$ -CFTR "corregida con la temperatura". Las células se aclararon posteriormente 3X con solución de Krebs-Ringer y se cargaron con los colorantes sensibles al voltaje. Para activar $\Delta F508$ -CFTR, se añadieron forskolina 10 μM y el potenciador de CFTR genisteína (20 μM), junto con medio libre de Cl^- a cada pocillo. La adición de medio libre de Cl^- promovió la salida de Cl^- en respuesta a la activación de $\Delta F508$ -CFTR y la despolarización de la membrana resultante se monitorizó ópticamente usando colorantes sensibles al voltaje basados en FRET.

10 **Identificación de compuestos potenciadores**

Para identificar potenciadores de $\Delta F508$ -CFTR, se desarrolló un formato de ensayo de HTS de adición doble. Durante la primera adición, se añadió un medio libre de Cl^- con o sin compuesto de prueba a cada pocillo. Después de 22 s, se añadió una segunda adición de medio libre de Cl^- que contenía forskolina 2 - 10 μM para activar $\Delta F508$ -CFTR. La concentración de Cl^- extracelular tras ambas adiciones fue 28 mM, que promovió la salida de Cl^- en respuesta a la activación de $\Delta F508$ -CFTR y la despolarización de la membrana resultante se monitorizó ópticamente usando los colorantes sensibles al voltaje basados en FRET.

20 Solución

Solución del baño nº 1: (en mM)	NaCl 160, KCl 4,5, CaCl ₂ 2, MgCl ₂ 1, HEPES 10, pH 7,4 con NaOH.
Solución del baño libre de cloruro:	Las sales de cloruro en la solución del baño nº 1 se sustituyen con sales de gluconato.
CC2-DMPE:	Preparada como una solución madre 10 mM en DMSO y guardada a -20 °C.
DiSBAC ₂ (3):	Preparada como una solución madre 10 mM en DMSO y guardada a -20 °C.

30 Cultivo celular

Se usan fibroblastos de ratón NIH3T3 que expresan establemente $\Delta F508$ -CFTR para las mediciones ópticas del potencial de membrana. Las células se mantienen a 37 °C en 5 % de CO₂ y 90 % de humedad en medio Eagle modificado por Dulbecco complementado con glutamina 2 mM, 10 % de suero bovino fetal, 1 X NEAA, β -ME, 1 X pen/estrep y HEPES 25 mM en matraces de cultivo de 175 cm². Para todos los ensayos ópticos, las células se sembraron a ~30.000/pocillo en placas recubiertas con Matrigel de 384 pocillos y se cultivaron durante 2 h a 37 °C antes cultivar a 27 °C durante 24 h para el ensayo de potenciador. Para los ensayos de corrección, las células se cultivan a 27 °C o 37 °C con y sin compuestos durante 16 - 24 horas.

Ensayos electrofisiológicos para ensayar las propiedades de modulación de $\Delta F508$ -CFTR de compuestos.

40 1. Ensayo en cámara de Ussing

Se realizaron experimentos en cámara de Ussing sobre células epiteliales polarizadas que expresan $\Delta F508$ -CFTR para caracterizar adicionalmente los moduladores de $\Delta F508$ -CFTR identificados en los ensayos ópticos. Se montaron células epiteliales FRT ^{$\Delta F508$ -CFTR} cultivadas sobre insertos de cultivo celular Costar Snapwell en una cámara de Ussing (Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA), y las monocapas se cortocircuitaron continuamente usando un sistema de pinzas de voltaje (Departamento de Bioingeniería, Universidad de Iowa, IA, y, Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA). Se midió la resistencia transepitelial aplicando un pulso de 2 mV. Bajo estas condiciones, los epitelios de FRT demostraron resistencias de 4 K Ω /cm² o más. Las soluciones se mantuvieron a 27 °C y se burbujearon con aire. El potencial de compensación del electrodo y la resistencia del fluido se corrigieron usando un inserto libre de células. Bajo estas condiciones, la corriente refleja el flujo de Cl^- a través de $\Delta F508$ -CFTR expresado en la membrana apical. La I_{sc} se adquirió digitalmente usando una interfaz MP100A-CE y el software AcqKnowledge (v3.2.6; BIOPAC Systems, Santa Barbara, CA).

55 Identificación de compuestos de corrección

El protocolo típico utilizó un gradiente de concentración de Cl^- de la membrana de basolateral a apical. Para fijar este gradiente, se usó Ringer normal sobre la membrana basolateral, mientras que el NaCl apical se sustituyó con gluconato de sodio equimolar (valorado a pH 7,4 con NaOH) dando un gran gradiente de concentración de Cl^- a través del epitelio. Todos los experimentos se realizaron con monocapas intactas. Para activar completamente $\Delta F508$ -CFTR, se aplicaron forskolina (10 μM) y el inhibidor de PDE, IBMX (100 μM), por la adición del potenciador de CFTR, genisteína (50 μM).

Como se ha observado en otros tipos de células, la incubación a bajas temperaturas de células FRT que expresan establemente $\Delta F508$ -CFTR aumenta la densidad funcional de CFTR en la membrana plasmática. Para determinar la

actividad de compuestos de corrección, las células se incubaron con 10 μM del compuesto de prueba durante 24 horas a 37 $^{\circ}\text{C}$ y posteriormente se lavaron 3X antes del registro. La I_{sc} mediada por AMPc y genisteína en células tratadas con compuesto se normalizó a los controles a 27 $^{\circ}\text{C}$ y 37 $^{\circ}\text{C}$ y se expresó como el porcentaje de actividad de actividad. La preincubación de las células con el compuesto de corrección aumentó significativamente la I_{sc} mediada por AMPc y genisteína en comparación con los controles a 37 $^{\circ}\text{C}$.

Identificación de compuestos potenciadores

El protocolo típico utilizó un gradiente de concentración de Cl^- de la membrana de basolateral a apical. Para fijar este gradiente, se usó Ringer normal sobre la membrana basolateral y se permeabilizó con nistatina (360 $\mu\text{g}/\text{ml}$), mientras que el NaCl apical se sustituyó con gluconato de sodio equimolar (valorado a pH 7,4 con NaOH) dando un gran gradiente de concentración de Cl^- a través del epitelio. Todos los experimentos se realizaron 30 min después de la permeabilización con nistatina. Se añadieron forskolina (10 μM) y todos los compuestos de prueba a ambos lados de los insertos de cultivo celular. La eficacia de los potenciadores de $\Delta\text{F508-CFTR}$ putativos se comparó con la del potenciador conocido, genisteína.

Soluciones

Solución basolateral: (en mM) NaCl (135), CaCl_2 (1,2), MgCl_2 (1,2), K_2HPO_4 (2,4), KH_2PO_4 (0,6), ácido N-2-hidroxietilpiperazin-N'-2-etanosulfónico (HEPES) (10) y dextrosa (10). La solución se valoró a pH 7,4 con NaOH .

Solución apical (en mM): Misma que la solución basolateral con NaCl sustituido con gluconato de Na (135).

Cultivo celular

Se usaron células epiteliales de rata Fisher (FRT) que expresan $\Delta\text{F508-CFTR}$ ($\text{FRT}^{\Delta\text{F508-CFTR}}$) para experimentos en la cámara de Ussing para los moduladores de $\Delta\text{F508-CFTR}$ putativos identificados a partir de los ensayos ópticos de los presentes inventores. Las células se cultivaron sobre insertos de cultivo celular Costar Snapwell y se cultivaron durante cinco días a 37 $^{\circ}\text{C}$ y 5 % de CO_2 en medio Ham's F-12 modificado con Coon complementado con 5 % de suero bovino fetal, 100 U/ml de penicilina y 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de estreptomycin. Antes de uso para caracterizar la actividad potenciadora de compuestos, las células se incubaron a 27 $^{\circ}\text{C}$ durante 16 - 48 h para corregir $\Delta\text{F508-CFTR}$. Para determinar la actividad de compuestos de corrección, las células se incubaron a 27 $^{\circ}\text{C}$ o 37 $^{\circ}\text{C}$ con y sin los compuestos durante 24 horas.

2. Registros de células completas

Se monitorizaron la corriente de $\Delta\text{F508-CFTR}$ macroscópica ($I_{\Delta\text{F508}}$) en células NIH3T3 corregidas con la temperatura y el compuesto de prueba que expresan establemente $\Delta\text{F508-CFTR}$ usando el registro de células completas de parches perforados. Brevemente, se realizaron registros de pinzas de voltaje de $I_{\Delta\text{F508}}$ a temperatura ambiente usando un amplificador de pinzamiento zonal Axopatch 200B (Axon Instruments Inc., Foster City, CA). Todos los registros se adquirieron a una frecuencia de muestreo de 10 kHz y se filtraron a paso bajo a 1 kHz. Las pipetas tuvieron una resistencia de 5 - 6 $\text{M}\Omega$ cuando se llenaron con la solución intracelular. Bajo estas condiciones de registro, el potencial de inversión calculado de Cl^- (E_{Cl}) a temperatura ambiente fue -28 mV. Todos los registros tuvieron una resistencia al sellado > 20 $\text{G}\Omega$ y una resistencia en serie < 15 $\text{M}\Omega$. Se realizaron generación de pulsos, adquisición de datos y análisis usando un PC equipado con una interfaz A/D Digidata 1320 conjuntamente con Clampex 8 (Axon Instruments Inc.). El baño contuvo < 250 μl de solución salina y se perfundió continuamente a una tasa de 2 ml/min usando un sistema de perfusión accionada por la gravedad.

Identificación de compuestos de corrección

Para determinar la actividad de los compuestos de corrección para aumentar la densidad de $\Delta\text{F508-CFTR}$ funcional en la membrana plasmática, los presentes inventores usaron las técnicas de registro de parches perforados anteriormente descritas para medir la densidad de corriente tras 24 h de tratamiento con los compuestos de corrección. Para activar completamente $\Delta\text{F508-CFTR}$, se añadieron forskolina 10 μM y genisteína 20 μM a las células. Bajo las condiciones de registro de los presentes inventores, la densidad de corriente tras la incubación de 24 h a 27 $^{\circ}\text{C}$ fue superior a la observada tras la incubación de 24 h a 37 $^{\circ}\text{C}$. Estos resultados están de acuerdo con los efectos conocidos de la incubación a baja temperatura sobre la densidad de $\Delta\text{F508-CFTR}$ en la membrana plasmática. Para determinar los efectos de los compuestos de corrección sobre la densidad de corriente de CFTR, las células se incubaron con 10 μM del compuesto de prueba durante 24 horas a 37 $^{\circ}\text{C}$ y la densidad de corriente se comparó con los controles a 27 $^{\circ}\text{C}$ y 37 $^{\circ}\text{C}$ (% de actividad). Antes del registro, las células se lavaron 3X con medio de registro extracelular para eliminar cualquier compuesto de prueba restante. La preincubación con 10 μM de compuestos de corrección aumentó significativamente la corriente dependiente de AMPc y de genisteína en comparación con los controles a 37 $^{\circ}\text{C}$.

Identificación de compuestos potenciadores

La capacidad de potenciadores de $\Delta F508$ -CFTR para aumentar la corriente de Cl^- de $\Delta F508$ -CFTR macroscópica ($I_{\Delta F508}$) en células NIH3T3 que expresan establemente $\Delta F508$ -CFTR también se investigó usando técnicas de registro de parches perforados. Los potenciadores identificados de los ensayos ópticos provocaron un aumento dependiente de la dosis en $I_{\Delta F508}$ con potencia y eficacia similar observada en los ensayos ópticos. En todas las células examinadas, el potencial inverso antes y durante la aplicación del potenciador fue aproximadamente -30 mV, que es la E_{Cl} calculada (-28 mV).

Soluciones

- Solución intracelular (en mM): Aspartato de Cs (90), CsCl (50), $MgCl_2$ (1), HEPES (10) y 240 $\mu g/ml$ de anfotericina B (pH ajustado a 7,35 con CsOH).
- Solución extracelular (en mM): *N*-metil-D-glucamina (NMDG)-Cl (150), $MgCl_2$ (2), $CaCl_2$ (2), HEPES (10) (pH ajustado a 7,35 con HCl).

Cultivo celular

Se usan fibroblastos de ratón NIH3T3 que expresan establemente $\Delta F508$ -CFTR para los registros de células completas. Las células se mantienen a 37 °C en 5 % de CO_2 y 90 % de humedad en medio Eagle modificado por Dulbecco complementado con glutamina 2 mM, 10 % de suero bovino fetal, 1 X NEAA, β -ME, 1 X pen/estrep y HEPES 25 mM en matraces de cultivo de 175 cm^2 . Para los registros de células completas, se sembraron 2.500 - 5.000 células sobre cubreobjetos de vidrio recubiertos con poli-L-lisina y se cultivaron durante 24 - 48 h a 27 °C antes de uso para probar la actividad de potenciadores; y se incubaron con o sin el compuesto de corrección a 37 °C para medir la actividad de correctores.

3. Registros de un solo canal

Se observaron las actividades de un solo canal de $\Delta F508$ -CFTR corregido por la temperatura expresado establemente en células NIH3T3 y las actividades de compuestos potenciadores usando parche de membrana invertido escindido. Brevemente, se realizaron registros de pinza de voltaje de la actividad de un solo canal a temperatura ambiente con un amplificador de pinzamiento zonal Axopatch 200B (Axon Instruments Inc.). Todos los registros se adquirieron a una frecuencia de muestreo de 10 kHz y se filtraron a paso bajo 400 Hz. Las pipetas de parche se fabricaron de vidrio Corning Kovar Sealing #7052 (World Precision Instruments, Inc., Sarasota, FL) y tuvieron una resistencia de 5 - 8 $M\Omega$ cuando se llenaron con la solución extracelular. Se activó $\Delta F508$ -CFTR después de la escisión, añadiendo Mg-ATP 1 mM y 75 nM de la proteína cinasa dependiente de AMPc, subunidad catalítica (PKA; Promega Corp. Madison, WI). Después de estabilizarse la actividad del canal, el parche se perfundió usando un sistema de microperfusión conducido por la gravedad. El flujo de entrada se dispuso adyacente al parche, produciendo el intercambio de solución completo dentro de 1 - 2 s. Para mantener la actividad de $\Delta F508$ -CFTR durante la rápida perfusión, el inhibidor de fosfatasa no específico F^- (NaF 10 mM) se añadió a la solución del baño. Bajo estas condiciones de registro, la actividad del canal permaneció constante durante toda la duración del registro del parche (hasta 60 min). Las corrientes producidas por la carga positiva que se mueve de las soluciones intra- a extracelulares (aniones que se mueven en la dirección opuesta) se muestran como corrientes positivas. El potencial de la pipeta (V_p) se mantuvo a 80 mV.

La actividad del canal se analizó a partir de parches de membrana que contenían ≤ 2 canales activos. El número máximo de aperturas simultáneas determinó el número de canales activos durante el transcurso de un experimento. Para determinar la amplitud de la corriente de un solo canal, los datos registrados a partir de 120 s de actividad de CFTR- $\Delta F508$ se filtraron "fuera de línea" a 100 Hz y a continuación se usaron para construir histogramas de todos los puntos que se ajustaron con funciones multigaussianas usando el software de análisis Bio-Patch (Bio-Logic Comp. Francia). La corriente microscópica total y la probabilidad de apertura (P_o) se determinaron a partir de 120 s de la actividad del canal. Se determinó P_o usando el software Bio-Patch o a partir de la relación $P_o = I/i(N)$ en la que I = corriente media, i = amplitud de corriente de un único canal y N = número de canales activos en el parche.

Soluciones

- Solución intracelular (en mM): NMDG (150), ácido aspártico (150), $CaCl_2$ (5), $MgCl_2$ (2) y HEPES (10) (pH ajustado a 7,35 con base Tris).
- Solución extracelular (en mM): NMDG-Cl (150), $MgCl_2$ (2), EGTA (5), TES (10) y base Tris (14) (pH ajustado a 7,35 con HCl).

Cultivo celular

5 Se usan fibroblastos de ratón NIH3T3 que expresan establemente Δ F508-CFTR para las lecturas de pinzamiento zonal de membrana escindida. Las células se mantienen a 37 °C en 5 % de CO₂ y 90 % de humedad en medio Eagle modificado por Dulbecco complementado con glutamina 2 mM, 10 % de suero bovino fetal, 1 X NEAA, β -ME, 1 X pen/estrep y HEPES 25 mM en matraces de cultivo de 175 cm². Para las lecturas de un único canal, se sembraron 2.500 - 5.000 células sobre cubreobjetos de vidrio recubiertos con poli-L-lisina y se cultivaron durante 24 - 48 h a 27 °C antes de uso.

10 Los compuestos de la invención son útiles como moduladores de transportadores del casete de unión a ATP. La Tabla 3 ilustra a continuación la CE₅₀ y eficacia relativa de ciertos ejemplos en la Tabla 1. En la Tabla 3, el compuesto n° 433 es un compuesto según la invención. Todos los otros compuestos son compuestos comparativos.

En la Tabla 3 siguiente se aplican los siguientes significados:

15 CE₅₀: “+++” significa < 10 μ M; “++” significa entre 10 μ M y 25 μ M; “+” significa entre 25 μ M y 60 μ M.
 % de eficacia: “+” significa < 25 %; “++” significa entre 25 % y el 100 %; “+++” significa > 100 %.

Tabla 3

Comp. #	EC50 (μ M)	Actividad %
1	+++	++
2	+++	++
3	+++	++
4	+++	++
5	++	++
6	+++	+++
7	+	+
8	+++	++
9	+	+
10	+++	++
11	+++	++
12	+++	++
13	+++	++
14	+++	++
15	++	++
16	+++	++

Comp. #	EC50 (μ M)	Actividad %
17	+++	++
18	+++	++
19	++	+
20	+++	++
21	+	+
22	++	++
23	+++	++
24	+	+
25	++	++
26	+++	++
28	++	++
29	++	++
30	+++	++
31	+++	++
32	+++	++
33	+++	++

Comp. #	EC50 (μ M)	Actividad %
34	+++	++
35	+++	++
36	+++	++
37	+++	++
38	+++	++
39	++	++
40	+	+
41	+++	++
42	+++	++
43	+++	++
44	++	++
46	++	++
47	+++	++
48	+++	++
49	+++	++
50	+++	++

ES 2 786 563 T3

Comp. #	EC50 (uM)	Actividad %
51	+++	++
52	+++	++
53	+	+
54	+	+
55	+	+
56	+++	++
57	++	+++
58	+++	++
59	+++	+++
60	+++	++
61	+++	++
62	+++	++
63	+++	++
64	+	+
65	+++	++
66	++	++
67	+++	++
68	+++	++
69	+++	++
70	++	++
71	+++	++
72	+++	++
73	+	+
74	+	+
75	+	+
76	+++	++
77	+++	++
78	+	+
79	+++	++
80	+++	++
81	+	+
82	+++	++
83	+++	++
84	+	+
85	+++	++
86	++	++
87	+++	++
88	+++	++
89	+	+
90	+++	++
91	+++	++
92	+++	++
93	+++	++
94	+++	++

Comp. #	EC50 (uM)	Actividad %
95	++	++
96	+++	++
97	+++	++
98	+++	++
99	+++	++
100	+	+
101	+++	++
102	++	++
103	+++	+++
104	+++	++
105	++	++
106	+	+
107	++	++
108	+++	++
109	++	++
110	+	+
111	+++	++
112	+++	++
113	+++	++
114	+++	++
115	+++	++
116	+++	++
117	+++	++
118	+++	++
119	+++	++
120	++	++
122	+	+
123	+++	++
124	+++	+++
125	++	++
126	+++	++
127	+++	++
128	+	+
129	++	++
130	+++	++
131	+++	++
132	+	+
133	++	++
134	+++	++
135	+++	+++
136	+++	++
137	+++	++
138	+++	++
139	+++	++

Comp. #	EC50 (uM)	Actividad %
140	+++	++
141	++	++
142	+++	++
143	+++	++
144	+++	++
145	+++	++
146	+	+
147	+++	++
148	+++	++
149	++	++
150	+++	++
151	+++	++
152	+	+
153	+++	++
154	+	+
155	+	+
156	+++	++
157	+++	++
158	+++	++
159	++	++
160	+++	++
161	+++	++
162	+	+
163	++	++
164	+++	++
165	+	+
166	+++	++
167	++	++
168	+	+
169	++	++
170	+	+
171	+++	++
172	+++	++
173	+	+
174	+++	++
175	++	++
176	+++	++
177	+++	+++
178	+++	++
179	+	+
180	+++	++
181	+++	++
182	+++	++
183	+++	++

ES 2 786 563 T3

Comp. #	EC50 (uM)	Actividad %
184	+	+
185	+	+
186	+++	++
187	+++	++
188	+++	++
189	+++	++
190	+++	++
191	+	+
192	+	+
193	++	++
194	+	+
195	+	+
196	+++	++
197	+	+
198	+++	++
199	+++	++
200	++	++
201	++	+
202	+++	++
203	+++	++
204	+++	++
205	+++	++
206	+++	++
207	+++	++
208	+++	++
209	++	++
210	++	++
211	+++	++
212	+	+
213	+++	++
214	++	++
215	+++	++
216	+	+
217	++	++
218	+++	++
219	+	+
220	+++	++
221	+++	++
222	++	++
223	+++	++
224	+++	++
225	+++	++
226	+++	++
227	+	+

Comp. #	EC50 (uM)	Actividad %
228	+++	++
229	+++	++
230	++	++
231	+++	++
232	++	++
233	++	+
234	+++	++
235	+++	++
236	+++	++
237	+++	++
238	+++	++
239	+++	++
240	+++	++
241	++	++
242	+++	++
243	++	++
244	+++	++
245	+++	++
246	+++	++
247	+++	++
248	++	++
249	++	++
250	+	+
251	+++	++
252	++	++
253	+++	++
254	+++	++
255	+++	++
256	+	+
257	+++	++
258	+++	++
259	+++	++
260	+++	++
261	+++	++
262	+++	++
263	+++	++
264	++	++
265	+++	++
266	+++	++
267	+++	++
268	++	++
269	+++	++
270	+++	++
271	+++	++

Comp. #	EC50 (uM)	Actividad %
272	++	++
273	+++	+++
274	+++	++
275	++	++
276	++	++
277	+++	+++
278	+++	++
279	+++	++
280	+	+
281	+++	++
282	+++	++
283	+++	+++
284	++	++
285	+++	++
286	+++	+++
287	+++	++
288	+++	++
289	+++	++
290	+++	++
291	+++	++
292	+++	++
293	++	+++
294	++	++
295	+++	++
296	++	++
297	+++	++
298	+++	++
299	+++	++
300	+++	++
301	+	+
302	++	++
303	++	++
304	+++	++
305	+++	+++
306	+++	+++
307	+++	++
308	++	++
309	+	+
310	+++	++
311	+++	++
312	+++	++
313	+++	++
314	+++	++
315	+++	++

ES 2 786 563 T3

Comp. #	EC50 (uM)	Actividad %
316	++	++
317	+++	++
318	++	++
319	+++	++
320	+++	++
321	+++	++
322	+++	++
323	+++	++
324	+++	++
325	+++	++
326	++	++
327	+++	++
328	+	+
329	++	++
330	+++	++
331	+	+
332	+++	++
333	+++	++
334	++	++
335	+	+
336	+++	++
337	+++	++
338	++	++
339	+++	++
340	+++	++
341	+++	++
342	+++	++
343	++	++
344	+++	++
345	+++	++
346	+++	++
347	++	++
348	+++	++
350	+++	++
351	+++	++
352	+++	++
353	+++	++
354	+++	++
355	+++	++
356	+++	++
357	+++	++
358	+++	++
359	++	++
360	+++	++

Comp. #	EC50 (uM)	Actividad %
361	+++	+++
362	+++	++
363	+++	+++
364	+++	++
365	++	++
366	+++	++
367	+++	++
368	+++	++
369	++	+
370	+++	++
371	+++	++
372	+++	++
373	+++	++
374	+	+
375	+++	++
376	+	+
377	++	++
378	++	++
379	++	++
380	+++	++
381	+++	++
382	+++	++
383	+++	++
384	+++	++
385	+++	++
386	+++	++
387	+++	++
388	+++	++
389	+++	++
390	+	+
391	+++	++
392	+	+
393	+++	++
394	+	+
395	+++	++
396	++	++
397	+++	++
398	++	++
399	+++	++
400	+	+
401	+++	++
402	+++	+
403	+++	++
404	+++	++

Comp. #	EC50 (uM)	Actividad %
405	+++	++
406	+++	++
407	+++	++
408	+++	++
409	+++	++
410	+++	+++
411	+++	++
412	+++	++
413	+++	++
414	+	+
415	+++	++
416	+++	++
417	+++	++
418	++	++
419	+	+
420	+++	++
421	+++	++
423	+++	++
424	+++	++
425	+++	++
426	+++	++
427	+++	++
428	+++	++
429	+++	++
430	+++	++
431	++	++
432	+++	++
433	+++	++
434	+++	++
435	+++	++
436	+++	++
437	+	+
438	+++	++
439	+++	++
440	+++	++
441	+++	++
442	+	+
443	+	+
444	+++	++
445	+++	+++
446	+	+
447	++	++
448	+++	++
449	+++	++

ES 2 786 563 T3

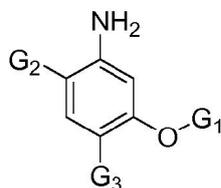
450	++	++
451	+++	++
452	+++	++
453	+++	++
454	+	+
455	+++	++
456	+++	++
457	+	+
458	+++	++
459	+++	++
460	+++	++
461	+++	++

462	+++	++
463	+++	++
464	+++	++
465	+++	++
466	+++	++
467	+	+
468	+	+
469	+++	++
470	+++	++
471	+++	++
472	+++	++
473	++	++

474	+	+
476	+++	++
477	+	+
478	+++	++
479	+++	++
480	+	+
481	+++	++
482	++	++
483	+++	++
484	+++	++
485	+++	++

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula **A-I**:



A-I;

o una sal del mismo;
en el que:

G_1 es hidrógeno, R' , $C(O)R'$, $C(S)R'$, $S(O)R'$, $S(O)_2R'$, $Si(CH_3)_2R'$, $P(O)(OR')_3$, $P(S)(OR')_3$, o $B(OR')_2$;
 G_2 es halo, CN, CF_3 , isopropilo o fenilo en donde dicho isopropilo o fenilo está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de WR^W ;

G_3 es un isopropilo o un anillo cicloalifático C_3-C_{10} , en donde dicho G_3 está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de WR^W ; con la condición de que cuando G_1 sea metilo, G_3 sea *terc*-butilo, entonces G_2 no sea 2-amino-4-metoxi-5-*terc*-butilfenilo;

W es un enlace o es una cadena de alquilideno C_1-C_6 opcionalmente sustituido en donde hasta dos unidades metileno de W están sustituidas opcional e independientemente con $-CO-$, $-CS-$, $-COCO-$, $-CONR'-$, $-CONR'NR'-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR'CO_2-$, $-O-$, $-NR'CONR'-$, $-OCONR'-$, $-NR'NR'$, $-NR'NR'CO-$, $-NR'CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR'-$, $-SO_2NR'-$, $NR'SO_2-$, o $-NR'SO_2NR'-$;

R^W es independientemente R' , halo, NO_2 , CN, CF_3 u OCF_3 ; y

R' se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un grupo alifático C_1-C_8 , un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un sistema de anillo bicíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 8-12 miembros que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o dos apariciones de R' se toman junto con el átomo(s) al que están unidas para formar un anillo monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

G_1 es hidrógeno;

G_2 es halo o isopropilo, en donde dicho isopropilo está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R' ; y

G_3 es un isopropilo o un anillo cicloalifático C_3-C_{10} , en donde dicho G_3 está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R' .

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que:

G_1 es hidrógeno;

G_2 es halo, preferiblemente flúor; y

G_3 es un anillo cicloalifático C_3-C_{10} , en donde dicho G_3 está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, etilo, propilo, o butilo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

G_1 es hidrógeno;

G_2 es CN, halo o CF_3 ; y

G_3 es un isopropilo o un anillo cicloalifático C_3-C_{10} , en donde dicho G_3 está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R' .

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

G_1 es hidrógeno;

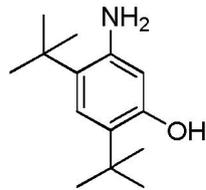
G_2 es fenilo en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de $-O$ alquilo C_1-C_4 , CF_3 , halo o CN; y

G₃ es un isopropilo o un anillo cicloalifático C₃-C₁₀, en donde dicho G₃ está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R'.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que G₃ se selecciona de ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o adamantilo opcionalmente sustituidos.

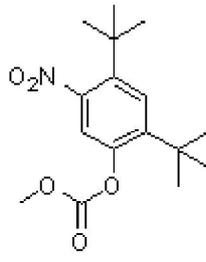
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que G₃ es una cadena alifática ramificada C₃-C₈.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es C-9



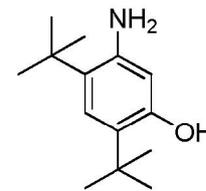
C-9

9. Un compuesto que es:



o una sal del mismo.

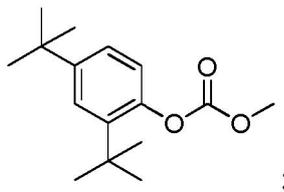
10. Un proceso para preparar el compuesto C-9



C-9

que comprende los pasos de:

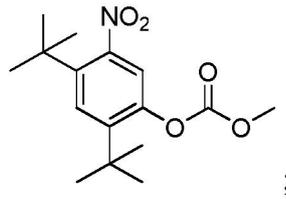
poner en contacto 2,4-di-terc-butilfenol con cloroformiato de metilo para producir carbonato de 2,4-di-terc-butilfenil metilo.



carbonato de 2,4-di-terc-butilfenil metil

poner en contacto carbonato de 2,4-di-terc-butilfenil metilo con una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico para producir carbonato de 2,4-di-terc-butil-5-nitrofenil metilo

5

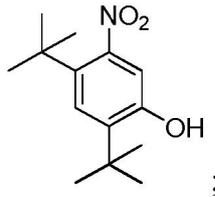


10

carbonato de 2,4-di-terc-butil-5-nitrofenil metilo

poner en contacto carbonato de 2,4-di-terc-butil-5-nitrofenil metilo con una mezcla de metanol y KOH para producir 2,4-di-terc-butil-5-nitrofenol

15



20

y

2,4-di-terc-butil-5-nitrofenol

hidrogenando 2,4-di-terc-butil-5-nitrofenol en presencia de un catalizador de paladio.

25

11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la proporción de ácido sulfúrico a ácido nítrico en la mezcla es de aproximadamente 2:1.

30

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el paso de hidrogenación se realiza en presencia de formiato.

13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la fuente de formiato es formiato de amonio.

35

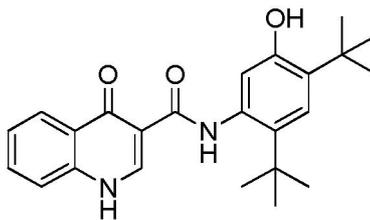
14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la hidrogenación se realiza en presencia de un solvente.

15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el solvente es etanol.

40

16. Un proceso para producir el compuesto 433

45

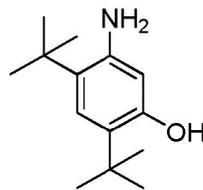


50

433

que comprende poner en contacto el compuesto C-9

55

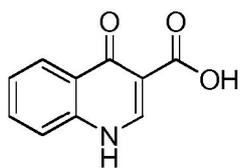


60

C-9

con compuesto A-1

65



A-1

en presencia de un reactivo de acoplamiento, base y solvente.