



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 351 268**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08075834 .5**

96 Fecha de presentación : **09.05.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **2050750**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.04.2009**

54 Título: **Compuestos multicíclicos y su uso como inhibidores de enzimas PARP, VEGFR2 y MLK3.**

30 Prioridad: **09.05.2000 US 202947 P**
08.05.2001 US 850858

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.02.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.02.2011

73 Titular/es: **CEPHALON, Inc.**
145 Brandywine Parkway
West Chester, Pennsylvania 19380, US

72 Inventor/es: **Hudkins, Robert L.;**
Chatterjee, Sankar;
Dunn, Derek;
Ator, Mark A. y
Bihovsky, Ron

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 351 268 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos multicíclicos y su uso como inhibidores de enzimas PARP, VEGFR2 y MLK3.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos multicíclicos y al uso de los mismos. Más particularmente, la presente invención se refiere a nuevos compuestos multicíclicos y a su uso, por ejemplo, para la mediación en la actividad enzimática.

Antecedentes de la invención

Poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP, también denominada poli(ADP-ribosa) sintetasa, o PARS) es una enzima nuclear que cataliza la síntesis de cadenas de poli(ADP-ribosa) a partir de NAD^+ en respuesta a roturas en el ADN de cadena sencilla como parte del proceso de reparación del ADN (de Murcia *et al. Trends Biochem. Sci.*, **1994**, 19, 172; Alvarez-Gonzalez *et al. Mol. Cell. Biochem.* **1994**, 138, 33). Los sustratos de proteína asociada a cromatina para la ribosilación con ADP, que incluyen histonas, enzimas metabolizantes de ADN y PARP propiamente dicha, están modificados sobre residuos glutamato en la superficie. PARP cataliza la fijación de una unidad de ADP-ribosa a la proteína (iniciación), seguido de la polimerización de tantos como 200 monómeros de ADP-ribosa (alargamiento) a través de enlaces glicosídicos 2'-1". Además, PARP cataliza la ramificación del polímero a una baja frecuencia.

El papel de PARP en el proceso de reparación del ADN está incompletamente definido. Se sugiere la unión de PARP a ADN de cadena doble mellado para facilitar el proceso de reparación mediante el bloqueo transitorio de la replicación o recombinación de ADN. La subsiguiente poli(ADP-ribosil)ación de PARP e histonas puede dar como resultado la introducción de una carga negativa sustancial, provocando la repulsa de las proteínas modificadas a partir del ADN. Luego se propone relajar la estructura de cromatina, reforzando el acceso de las enzimas de reparación de ADN al sitio de la lesión.

Se establece la hipótesis de que una activación excesiva de PARP en respuesta a la lesión o al estrés de la célula da como resultado la muerte de ésta (Sims *et al. Biochemistry* **1983**, 22, 5188; Yamamoto *et al. Nature* **1981**, 294, 284). La activación de PARP mediante roturas de la cadena de ADN puede ser mediada por óxido nítrico (NO) o diversos compuestos intermedios de oxígeno reactivo. Cuando el grado de lesión del ADN es grande, PARP puede catalizar una cantidad masiva de poli(ADP-ribosil)ación, agotando los niveles de NAD^+ de la célula. Dado que la célula intenta conservar la homeostasis al volver a sintetizar NAD^+ , los niveles de ATP pueden disminuir precipitadamente (dado que la síntesis de una molécula de NAD^+ requiere cuatro moléculas de ATP) y la célula puede morir por agotamiento de sus almacenes de energía.

Se ha informado que la activación de PARP juega un papel en la muerte de la célula en un cierto número de estados patológicos, sugiriendo que inhibidores de PARP tendrían una eficacia terapéutica en dichos estados. Se ha observado una poli(ADP-ribosil)ación reforzada tras una isquemia cerebral focal en la rata, consistente con la activación de PARP en la apoplejía (Tokime *et al. J. Cereb. Blood Flow Metab.* **1998**, 18, 991). Una cantidad sustancial de datos farmacológicos y genéticos publicados sustenta la hipótesis de que inhibidores de PARP serían neuroprotectores tras la isquemia cerebral o apoplejía. Inhibidores de PARP protegían frente a una neurotoxicidad inducida por NMDA o NO en los cultivos corticales cerebrales de la rata (Zhang *et al., Science* **1994**, 263, 687; Eliasson *et al. Nature Med.* **1997**, 3, 1089). El grado de neuroprotección observado para la serie de compuestos equiparó directamente su actividad en calidad de inhibidores de PARP.

Los inhibidores de PARP también pueden exhibir una eficacia neuroprotectora en modelos de animales de apoplejía. El potente inhibidor de PARP DPQ (3,4-dihidro-5-[4-(1-piperidinil)butoxi]-1(2H)-isoquinolinona) (Suto *et al. patente de EE.UU.* n.º 5.177.075) proporcionó una reducción del 54% en el volumen de infarto en un modelo de rata de isquemia cerebral focal (MCAo permanente y oclusión bilateral durante 90 min de la arteria carótida común) tras la dosificación i.p. (10 mg/kg) dos horas antes y dos horas después del inicio de la isquemia (Takahashi *et al. Brain Res.* **1997**, 829, 46). La administración intracerebroventricular de un inhibidor de PARP menos potente, 3-aminobenzamida (3-AB), proporcionó una disminución del 47% en el volumen de infarto en ratones tras una oclusión de dos horas del MCA mediante el método de hilos de sutura (Endres *et al. J. Cereb. Blood Flow Metab.* **1997**, 17, 1143). El tratamiento con 3-AB también mejoró la recuperación funcional 24 horas después de la isquemia, atenuó la disminución de los niveles de NAD^+ en tejidos isquémicos y disminuyó la síntesis de polímeros de poli(ADP-ribosa) según se determina mediante inmunohistoquímica. De manera similar, 3-AB (10 mg/kg) reducía significativamente el volumen de infarto en un modelo de oclusión por sutura de isquemia focal en rata (Lo *et al. Stroke* **1998**, 29, 830). El efecto neuroprotector de 3-AB (3-30 mg/kg, i.c.v.) también se observó en un modelo de oclusión de la arteria cerebral media permanente de isquemia en la rata (Tokime *et al. J. Cereb. Blood Flow Metab.* **1998**, 18, 991).

La disponibilidad de ratones en los que el gen PARP ha sido convertido en no funcional (Wang, *Genes Dev.* **1995**, 9, 509) también ayudó a validar el papel de PARP en la neurodegeneración. La neurotoxicidad debida a NMDA, NO o la privación de oxígeno-glucosa fue virtualmente abolida en cultivos corticales cerebrales primarios procedentes de ratones $\text{PARP}^{-/-}$ (Eliasson *et al. Nature Med.* **1997**, 3, 1089). En el modelo de isquemia por hilos de sutura en el ratón se observó una reducción del 80% en el volumen de infarto en ratones $\text{PARP}^{-/-}$, y se notó una reducción del 65% en ratones $\text{PARP}^{+/-}$. En Endres *et al.* (1997) se reseñó una reducción del 35% en volumen de

infarto en ratones PARP^{-/-} y una reducción del 31% en animales PARP^{+/-}. Además de la neuroprotección, ratones PARP^{-/-} demostraron una mejora en el tanteo neurológico y exhibieron niveles incrementados de NAD⁺ tras la isquemia.

5 Existe también una evidencia preclínica, lo que sugiere que inhibidores de PARP puedan ser eficaces en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Esto es debido a que la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra es un distintivo de la enfermedad de Parkinson. El tratamiento de animales o seres humanos experimentales con la neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) replica la pérdida de neuronas dopaminérgicas y los síntomas motrices de la enfermedad de Parkinson. MPTP activa PARP en la sustancia negra, y ratones que carecen de PARP son resistentes a los efectos neurodegenerativos de MPTP (Mandir *et al. Proc. Nat. Acad. Sci.* **1999**, 96, 5774). De manera similar, se reseña que el inhibidor de PARP 3-aminobenzamida atenúa la pérdida de NAD⁺ en el estrato tras la administración de MPTP a ratones (Cosi *et al. Brain Res.* **1998**, 809, 58).

15 La activación de PARP ha estado implicada en los déficits funcionales que pueden resultar de una lesión traumática del cerebro y de una lesión de la espina dorsal. En un modelo de impacto cortical controlado de lesión traumática del cerebro, ratones PARP^{-/-} exhibían una función motriz y cognitiva significativamente mejorada en comparación con ratones PARP^{+/+} (Whalen *et al. J. Cereb. Blood Flow Metab.* **1999**, 19, 835). La producción de peroxinitrito y la activación de PARP han sido también demostradas en ratas con lesión del cordón espinal (Scott *et al. Ann. Neurol.* **1999**, 45, 120). Estos resultados sugieren que la inhibición de PARP puede proporcionar una protección de la pérdida de función tras trauma en la cabeza o espinal.

El papel de PARP como un mediador en la muerte de la célula tras la isquemia y reperfusión puede no estar limitado al sistema nervioso. A este respecto, una publicación reciente informó que una diversidad de inhibidores de PARP estructuralmente distintos, incluidos 3-AB y compuestos relacionados, reducen el tamaño del infarto tras la isquemia y reperfusión cardíacas en el conejo (Thiemermann *et al. Proc. Nat. Acad. Sci.* **1997**, 94, 679). En el modelo de corazón de conejo perfundido aislado, la inhibición de PARP reducía el volumen del infarto y la disfunción contráctil tras isquemia y reperfusión globales. También quedó atenuado por parte de inhibidores de PARP la necrosis del músculo esquelético tras isquemia y reperfusión. Efectos cardioprotectores similares de 3-AB en un modelo de isquemia/reperfusión del miocardio en rata fueron reseñados por Zingarelli y colaboradores (Zingarelli *et al. Cardiovascular Research* **1997**, 36, 205). Estos resultados *in vivo* quedan sustentados, adicionalmente, por datos obtenidos de experimentos en miocitos cardíacos de rata cultivados (Gilad *et al. J. Mol. Cell Cardiol.* **1997**, 29, 2585). Inhibidores de PARP (3-AB y nicotinamida) protegían a los miocitos frente a las reducciones en la respiración mitocondrial observada tras tratamiento con oxidantes tales como peróxido de hidrógeno, peroxinitrito o donantes de óxido nítrico. Recientemente, se ha demostrado que el trastorno genético de PARP en ratones proporciona una protección frente a la lesión celular retardada y la producción de mediadores inflamatorios tras isquemia y reperfusión del miocardio (Yang *et al. Shock* **2000**, 13, 60). Estos datos sustentan la hipótesis de que la administración de un inhibidor de PARP podría contribuir a un resultado positivo tras el infarto de miocardio. Una aplicación particularmente útil de un inhibidor de PARP podría implicar la administración concurrente con un tratamiento diseñado para reperfundir la zona afectada del corazón, incluida angioplastia o un fármaco disolvente de los coágulos, tal como tPA.

La actividad de PARP también está implicada en la lesión celular que se produce en una diversidad de enfermedades inflamatorias. La activación de macrófagos mediante estímulos pro-inflamatorios puede dar como resultado la producción de óxido nítrico y un anión superóxido, que se combinan para generar peroxinitrito, dando como resultado la formación de roturas en la cadena sencilla de ADN y la activación de PARP. El papel de PARP en calidad de un mediador de la enfermedad inflamatoria está sustentado por experimentos que emplean ratones PARP^{-/-} o inhibidores de PARP en un cierto número de modelos con animales. Por ejemplo, las articulaciones de ratones sometidas a artritis inducida por colágeno contienen nitrotirosina, consistente con la generación de peroxinitrito (Szabo *et al. J. Clin. Invest.* **1998**, 100, 723). El inhibidor de PARP 5-yodo-6-amino-1,2-benzopirona redujo la incidencia y la gravedad de la artritis en estos animales, disminuyendo la gravedad de la necrosis y la hiperplasia del sinovio, según se indica por el examen histológico. En el modelo de pleuresía inducida por carragenano de inflamación local aguda, 3-AB inhibía la lesión histológica, la formación de exudados pleurales y la infiltración de células mononucleares, características del proceso inflamatorio (Cuzzocrea *et al. Eur. J. Pharmacology*, **1998**, 342, 67).

Resultados de modelos con roedores de colitis sugieren que la activación de PARP puede estar implicada en la patogénesis de la enfermedad del intestino inflamatorio (Zingarelli *et al. Gastroenterology* **1999**, 116, 335). La administración de ácido trinitrobencenosulfónico en el lumen del intestino provoca una erosión de la mucosa, la infiltración de neutrófilos y la aparición de nitrotirosina. La supresión del gen PARP o la inhibición de PARP por parte de 3-AB disminuyó la lesión del tejido y atenuó la infiltración de neutrófilos y la formación de nitrotirosina, sugiriendo que inhibidores de PARP pueden ser útiles en el tratamiento de la enfermedad del intestino inflamatorio.

También se ha propuesto un papel para PARP en la patogénesis de la disfunción endotelial en modelos de choque endotóxico (Szabo *et al. J. Clin. Invest.* **1997**, 100, 723). Esto se debe a que la inhibición de PARP o la delección genética de PARP puede proteger frente a la disminución en la respiración mitocondrial que se produce tras el tratamiento de células endoteliales con peroxinitrito.

La activación de PARP está implicada en la inducción de diabetes experimental iniciada por la toxina espreptozocina (SZ) de células beta selectiva. La rotura sustancial de ADN puede ser inducida por SZ, dando como resultado la activación de PARP y el agotamiento de almacenes de energía de las células, según se describe antes en Yamamoto *et al.* (1981). En células derivadas de ratones PARP^{-/-}, la exposición a compuestos intermedios de oxígeno reactivo da como resultado un agotamiento atenuado de NAD⁺ y una viabilidad reforzada de la célula con relación a células de tipo salvaje (Heller *et al. J. Biol. Chem.* **1995**, 270, 11176). Efectos similares se observaron en células de tipo salvaje tratadas con 3-AB. Estudios subsiguientes en ratones tratados con SZ indicaban que la delección del gen PARP proporciona una protección frente a la pérdida de células beta (Burkart *et al. Nature Med.* **1999**, 5, 314; Pieper *et al. Proc. Nat. Acad. Sci.* **1999**, 96, 3059). Estas observaciones sustentan la hipótesis de que un inhibidor de PARP puede tener una utilidad terapéutica en el tratamiento de diabetes de tipo I.

Otra potencial utilidad terapéutica de inhibidores de PARP implica el refuerzo de la actividad anti-tumores de radiación o de agentes quimioterapéuticos que dañan el ADN (Griffin *et al. Biochemie* **1995**, 77, 408). Dado que la ribosilación de poliADP se produce en respuesta a estos tratamientos y es parte del proceso de reparación del ADN, podría esperarse que un inhibidor de PARP proporcionara un efecto sinérgico.

Al igual que PARP, las proteínas quinasas juegan un papel crítico en el control de las células. En particular, se sabe que las quinasas están implicadas en el crecimiento y la diferenciación celular. La expresión o mutaciones aberrantes en proteínas quinasas ha demostrado conducir a la proliferación incontrolada de la célula, tal como un crecimiento maligno de un tumor, y diversos defectos en procesos de desarrollo, incluida la migración e invasión de la célula, y la angiogénesis. Por lo tanto, las proteínas quinasas son críticas para el control, la regulación y la modulación de la proliferación celular en enfermedades y trastornos asociados con una proliferación anormal de las células. También, las proteínas quinasas han estado implicadas como dianas en trastornos del sistema nervioso central, tal como la enfermedad de Alzheimer, trastornos inflamatorios tal como psoriasis, enfermedades de los huesos, tales como osteoporosis, aterosclerosis, restenosis, trombosis, trastornos metabólicos tales como diabetes, y enfermedades infecciosas, tales como infecciones por virus y hongos.

Una de las vías más comúnmente estudiadas que implica la regulación de quinasas es la señalización celular desde receptores en la superficie de la célula al núcleo. En general, el modelo de expresión, la disponibilidad del ligando y la disposición de las vías de transducción de señales situadas más abajo que son activadas por un receptor particular, determinan la función de cada uno de los receptores. Un ejemplo de una vía incluye una cascada de quinasas, en la que miembros del receptor del factor de crecimiento tirosina quinasas suministran señales a través de fosforilación a otras quinasas tales como tirosina quinasa Src, y las familias de serina/treonina quinasa Raf, Mek y Erk. Cada una de estas quinasas queda representada por los varios miembros de la familia que juegan papeles relacionados, pero funcionalmente distintos. La pérdida de la regulación de la vía de señalización del factor de crecimiento es un suceso frecuente en el cáncer, así como en otros estados patológicos (Fearon, *Genetic Lesions in Human Cancer, Molecular Oncology* **1996**, 143-178).

Una vía de señalización de tirosina quinasa del receptor incluye la quinasa del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF- siglas en inglés). Se ha demostrado también que la unión de VEGF al receptor VEGFR2 afecta a la proliferación celular. Por ejemplo, la unión de VEGF al receptor VEGFR2/flt-1, que se expresa principalmente en células endoteliales, da como resultado la dimerización del receptor y la iniciación de una cascada compleja que da como resultado el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos (Korpelainen y Alitalo, *Curr. Opin. Cell. Biol.* **1998**, 10, 159). La supresión de la formación de nuevos vasos sanguíneos mediante la inhibición de las tirosina quinasas de VEGFR tendría utilidad en una diversidad de enfermedades, incluido el tratamiento de tumores sólidos, retinopatía diabética y otros síndromes neovasculares e intraoculares, degeneración de la mácula, artritis reumatoide, psoriasis y endometriosis.

Una transducción adicional de señales de quinasa es la vía de la proteína quinasa activada por estrés (SAPK-siglas en inglés) (Ip y Davis *Curr. Opin. Cell Biol.* **1998**, 10, 205). En respuesta a estímulos tales como citoquinas, choque osmótico, choque térmico u otro esfuerzo medioambiental, la vía es activada y se observa una fosforilación dual de residuos Thr y Tyr dentro de un motivo Thr-Pro-Tyr de las quinasas c-jun N-terminales (JNKs- siglas en inglés). La fosforilación activa las JNKs para las subsiguientes fosforilación y activación de diversos factores de transcripción, incluidos c-Jun, ATF2 y ELK-1.

Las JNKs son proteína quinasas activadas por mitógenos (MAPKs- siglas en inglés) que son codificadas por tres genes distintos *jnk1*, *jnk2* y *jnk3*, que pueden ser alternativamente cortados y empalmados para proporcionar una diversidad de diferentes isoformas de JNK (Gupta *et al., EMBO J* **1996**, 15, 2760). Las isoformas difieren en su capacidad de interactuar con y de fosforilar sus sustratos diana. La activación de JNK se realiza por dos quinasas MAPK (MAPKK), MKK4 y MKK7. MKK4 es un activador de JNK, así como una MAPK adicional, p38, mientras que MKK7 es un activador selectivo de JNK. Un cierto número de MAPKK quinasas son las responsables de la activación de MKK4 y MKK7, incluida la familia MEKK y la quinasa de linaje mixto, o familia MLK. La familia MLK está constituida por seis miembros, incluidos MLK1, MLK2, MLK3, MLK6, quinasa cremallera doble de leucina (DLK - siglas en inglés) y quinasa portadora de cremallera de leucina (LZK). MLK2 es conocida también como MST (Katoh, *et al. Oncogene*, **1994**, 10, 1447). Se propone que múltiples quinasas estén situadas más arriba de las MAPKKs, que incluyen, pero no se restringen a la quinasa del centro germinal (GCK - siglas en inglés), quinasa progenitora hematopoyética (HPK - siglas en inglés) y Rac/cdc42. Se contribuye a la especificidad dentro de la vía, al menos en parte, estructurando proteínas que unen miembros seleccionados de la cascada. Por ejemplo, la proteína interactuante-1

de JNK (JIP-1) une HPK1, DLK o MLK3, MKK7 y JNK, dando como resultado un módulo que refuerza la activación de JNK (Dickens *et al. Science* **1997**, 277, 693).

La manipulación de la actividad de la vía de SAPK puede tener una amplia gama de efectos, incluida la promoción tanto de la muerte de la célula como de la supervivencia de la célula en respuesta a diversos estímulos pro-apoptóticos. Por ejemplo, la regulación descendente de la vía por parte de la interrupción genética del gen que codifica JNK3 en el ratón proporcionó una protección frente a ataques inducidos por ácido cármico y previno la apoptosis de neuronas del hipocampo (Yang *et al. Nature* **1997**, 389, 865). De manera similar, inhibidores de la vía de JNK, tal como JIP-1, inhiben la apoptosis (Dickens, véase anteriormente). En contraposición, parece ser que la actividad de la vía de JNK es protectora en algunos casos. Timocitos en los cuales MKK4 ha sido suprimida exhiben una sensibilidad incrementada a la apoptosis mediada por CD95 y CD3 (Nishina *et al. Nature*, **1997**, 385, 350). La sobreexpresión de MLK3 conduce a la transformación de fibroblastos NIH-3T3 (Hartkamp *et al. Cancer Res.* **1999**, 59, 2195).

Un sector de la presente invención está dirigido a la identificación de compuestos que modulen a los miembros MLK de la vía de SAPK y fomenten la muerte de la célula o la supervivencia de la célula. Se anticipa que inhibidores de los miembros de la familia de MLK conducen a la supervivencia de la célula y demuestran una actividad terapéutica en una diversidad de enfermedades, incluidas enfermedades neurodegenerativas crónicas, tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington, y estados neurológicos agudos, tales como isquemia cerebral, lesión del cerebro traumática y lesión espinal. Inhibidores de los miembros MLK que conducen a la inhibición de la vía de SAPK (actividad de JNK) también exhiben una actividad en enfermedades inflamatorias y en el cáncer.

Un miembro adicional de la familia de proteínas MAP quinasa es la quinasa p38. La activación de esta quinasa ha estado implicada en la producción de citoquinas proinflamatorias tales como IL-1 y TNF. Por lo tanto, la inhibición de esta quinasa podría ofrecer un tratamiento para estados patológicos en los que está implicada una producción desregulada de citoquina.

Las señales mediadas por quinasa también han demostrado controlar el crecimiento de la célula, la muerte de la célula y la diferenciación en la célula regulando los procesos del ciclo celular. Una familia de quinasas denominada quinasas dependiente de ciclina (CDKs - siglas en inglés) controla el progreso a través del ciclo de la célula eucariótica. La pérdida de control de la regulación de CDK es un suceso frecuente en enfermedades hiperproliferativas y el cáncer.

Inhibidores de quinasas implicados en la mediación o el mantenimiento de estados patológicos particulares representan nuevas terapias para estos trastornos. Ejemplos de quinasas de este tipo incluyen Src, raf, las quinasas dependientes de ciclina (CDK) 1, 2 y 4 y las quinasas reguladoras del ciclo celular (checkpoint) Chk1 y Cds1 en el cáncer, CDK2 o PDGF-R quinasa en la restenosis, DKC5 y GSK3 quinasas en la enfermedad de Alzheimer, c-Src quinasa en la osteoporosis, GSK3 quinasa en diabetes de tipo 2, p38 quinasa en la inflamación, VEGFR 1-3 y TIE-1 y -2 quinasas en la angiogénesis, UL97 quinasa en infecciones víricas, CSF-1R quinasa en enfermedades de los huesos y hematopoyéticas y Lck quinasa en enfermedades autoinmunes y de rechazo de trasplantes.

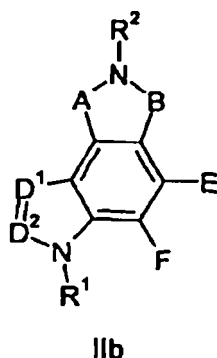
En la bibliografía se han reseñado una diversidad de compuestos que se describen como inhibidores de PARP o quinasa, incluido Banasik *et al. J. Biol. Chem.* **1992**, 267, 1569 y Banasik *et al. Mol. Cell. Biochem.* **1994**, 138, 185. Muchos otros compuestos inhibidores de PARP han sido el objeto de patentes. Por ejemplo, compuestos que se describen como inhibidores de PARP se describen en los documentos WO 99/08680, WO 99/11622, WO 99/11623, WO 99/11624, WO 99/11628, WO 99/11644, WO 99/11645, WO 99/11649, WO 99/59973, WO 99/59975 y patente de EE. UU. n° 5.587.384.

Compuestos estructuralmente relacionados, que se describen por tener actividades distintas de la inhibición de PARP, se describen en los documentos WO 99/47522, EP 0695755, y WO 96/28447. Otros compuestos estructuralmente relacionados, su síntesis y precursores se describen en Piers *et al. J. Org. Chem.* **2000**, 65, 530, Berlinck *et al. J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9850, McCort *et al. Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6211, Mahboobi *et al. Tetrahedron* **1996**, 52, 6363, Rewcastle *et al. J. Med. Chem.* **1996**, 39, 918, Harris *et al. Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8361, Moody *et al. J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2105, Ohno *et al. Heterocycles* **1991**, 32, 1199, Eitel *et al. J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5368, Krutošiková *et al. Coll. Czech. Chem. Commun.* **1988**, 53, 1770, Muchowski *et al. Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3453, Jones *et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984**, 2541, Noland *et al. J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2488, Jones *et al. J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4515, Leonard *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3987, Rashidan *et al. Arm. Khim. Zh.* **1968**, 21, 793, Abrash *et al. Biochemistry* **1965**, 4, 99, patente de EE.UU. n° 5.728.709, patente de EE.UU. n° 4.912.107, EP 0768311, JP 04230385, WO 99/65911, WO 99/41276, WO 98/09967 y WO96/11933.

Debido al papel potencial en el tratamiento terapéutico de trastornos neurodegenerativos, cánceres y otras enfermedades relacionadas con PARP y quinasas, inhibidores de PARP y quinasas son una clase importante de compuestos que requieren un descubrimiento, exploración y desarrollo adicionales. A pesar de que se conoce una amplia diversidad de inhibidores de PARP y quinasas, muchos adolecen de problemas tales como toxicidad, solubilidad deficiente y eficacia limitada, que impiden el uso terapéutico en la práctica y excluyen el desarrollo adicional para formar fármacos eficaces. Así, existe una necesidad actual e inmediata de nuevos inhibidores de PARP y quinasas para el tratamiento de enfermedades relacionadas con PARP y quinasas. La presente invención está dirigida a ello, así como a otros fines importantes.

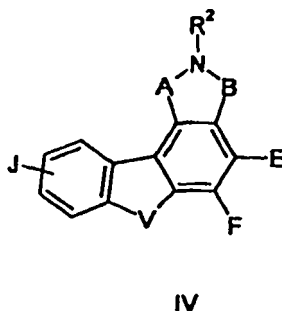
Sumario de la invención

La presente invención está dirigida a nuevos compuestos multicíclicos. Específicamente, en una realización se proporcionan compuestos de fórmula IIb:



en donde los miembros constituyentes de fórmula IIb se describen en detalle más abajo.

En otra realización de la invención se proporcionan compuestos de fórmula IV:



en donde los miembros constituyentes de fórmula IV se describen en detalle más abajo.

También se describe un método para inhibir la actividad de PARP, VEGFR2 o MLK3, que comprende poner en contacto dicho PARP, VEGFR2 o MLK3 con un compuesto de fórmula IV o IIb.

También se describe un método para tratar o prevenir una enfermedad neurodegenerativa, que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula IV o IIb.

También se describe un método para tratar lesiones traumáticas del sistema nervioso central o prevenir una degradación neuronal asociada con lesiones traumáticas del sistema nervioso central, que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula IV o IIb.

También se describe un método para tratar la isquemia cerebral, isquemia cardíaca, inflamación, choque endotóxico o diabetes, que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula IV o IIb.

También se describe un método para suprimir la formación de vasos sanguíneos en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula IV o IIb.

También se describe un método para tratar trastornos de la proliferación celular, que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula IV o IIb.

También se describe un método para tratar cáncer, que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula IV o IIb.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra un esquema que incluye un compuesto dentro del alcance de la presente invención y precursores para el mismo.

La figura 2 muestra una estrategia de síntesis general para preparar compuestos dentro del alcance de la presente invención.

La figura 3 muestra otra estrategia de síntesis general para preparar compuestos dentro del alcance de la presente invención.

La figura 4 muestra todavía otra estrategia de síntesis general para preparar compuestos dentro del alcance de la presente invención.

La figura 5 muestra aún otra estrategia de síntesis general para preparar compuestos dentro del alcance de la presente invención.

La figura 6 muestra todavía otra estrategia de síntesis general para preparar compuestos dentro del alcance de la presente invención.

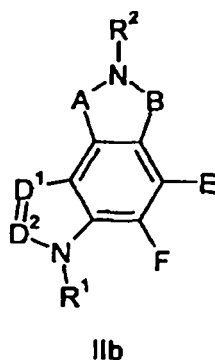
La figura 7 muestra una estrategia de síntesis para preparar derivados de bencimidazol dentro del alcance de la presente invención.

La figura 8 muestra una estrategia de síntesis para preparar compuestos dentro del alcance de la invención.

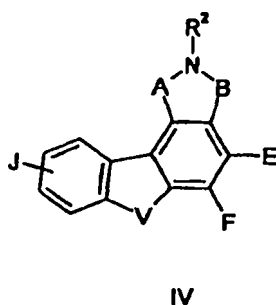
Descripción de realizaciones preferidas

La presente invención se dirige a nuevos compuestos multicíclicos que pueden ser muy útiles en relación con la inhibición de PARP, VEGFR2, MLK3 u otras enzimas. Los nuevos compuestos se describen con mayor detalle más abajo.

En una realización de la presente invención se proporcionan compuestos de la fórmula IIb según se describen en la reivindicación 2:



En otra realización de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula IV según se describen en la reivindicación 1:



Determinadas realizaciones preferidas incluyen compuestos de fórmula IV, en donde V es N(R¹); los grupos E y F, cuando se toman junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo cicloalquilo C₅; y A y B son, independientemente, C(=O) o CH₂.

Realizaciones preferidas adicionales incluyen compuestos de fórmula IV que pueden ser particularmente importantes con respecto a la inhibición de PARP, en que A y B son ambos CO, R² y J son ambos H, E y F, junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo ciclopentilo, y V es NH (1a, véase la Tabla 1) o N-(lisina-2 HCl) (1k, véase la Tabla 1). Adicionalmente, el compuesto de fórmula IV, en donde A y B son ambos CO, R² es H, V es NH, E y F, junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo ciclopentilo, y J es NH₂CH₂ 3-sustituyente (2p, véase la Tabla 2) comprende una realización preferida adicional.

Realizaciones preferidas de la presente invención que pueden tener particular relevancia para la inhibición de VEGFR2 incluyen compuestos de fórmula IV, en que tanto A como B son CO, E y F juntos son -CH=NCH=CH-, V es NH, R² es H y J es H (12a, véase la Tabla 5) o 3-CH₃ (12n, véase la Tabla 5).

ES 2 351 268 T3

Realizaciones preferidas adicionales de los compuestos descritos en esta memoria incluyen aquellos en que los grupos E y F, cuando se toman junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo distinto de imidazolilo.

Otras realizaciones preferidas de los compuestos descritos en esta memoria incluyen aquellos en que los grupos E y F, cuando se toman junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo cicloalquilo C_5 . Realizaciones adicionales de los compuestos descritos en esta memoria incluyen aquellos en que X^1 y X^2 son un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido, en donde dicho grupo heteroarilo sustituido tiene al menos un sustituyente J. Otra realización preferida de los compuestos descritos en esta memoria incluyen aquellos en que A y B son, independientemente, $C(=O)$ o CH_2 .

Realizaciones preferidas adicionales de los compuestos descritos en esta memoria incluyen aquellos en que los grupos E y F, cuando se toman junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo cicloalquilo C_5 ; X^1 y X^2 son un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido, en donde dicho grupo heteroarilo sustituido tiene al menos un sustituyente J; y A y B son, independientemente, $C(=O)$ o CH_2 .

El término “alquilo”, tal como se utiliza en esta memoria, a menos que se especifique de otro modo, se refiere a un hidrocarburo de C_1 a C_{20} saturado, lineal, ramificado o cíclico. Grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, ciclopentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, ciclohexilo, ciclooctilo, adamantilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo y 2,3-dimetilbutilo.

La expresión “alquilo inferior”, tal como se utiliza en esta memoria y a menos que se especifique de otro modo, se refiere a un hidrocarburo C_1 a C_6 saturado, de cadena lineal, ramificado o cíclico. Grupos alquilo inferiores incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, ciclopentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, ciclohexilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo y 2,3-dimetilbutilo.

Los términos “cicloalquilo” y “cicloalquilo C_n ” pretenden referirse a un grupo hidrocarbonado monocíclico, saturado o parcialmente insaturado. El término “ C_n ” en este contexto, en donde n es un número entero, designa el número de átomos de carbono que comprende el anillo del grupo cicloalquilo. Por ejemplo, cicloalquilo C_6 indica un anillo de seis miembros. Los enlaces que conectan los átomos de carbono endocíclicos de un grupo cicloalquilo pueden ser sencillos o parte de un resto aromático condensado, en tanto que el grupo cicloalquilo no sea aromático. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Los términos “heterocicloalquilo” o “heterocicloalquilo C_n ”, pretenden referirse a un radical cíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado que, además de átomos de carbono, contiene al menos un heteroátomo en calidad de miembros del anillo. Típicamente, heteroátomos incluyen, pero no se limitan a átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre, selenio y fósforo. En este contexto, el término “ C_n ”, en donde n es un número entero, designa el número de átomos de carbono que comprende el anillo, pero no es indicativo del número total de átomos en el anillo. Por ejemplo, heterocicloalquilo C_4 incluye anillos con cinco o más miembros del anillo, en donde cuatro de los miembros del anillo son carbono y los miembros del anillo restante son heteroátomos. Además, los enlaces que conectan los átomos endocíclicos de un grupo heterocicloalquilo pueden ser parte de un resto aromático, condensado, en tanto que el grupo heterocicloalquilo no sea aromático. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, piperidinilo, 2-tetrahidrofurano, 3-tetrahidrofurano, 2-tetrahidrotienilo y 3-tetrahidrotienilo.

El término “arilo”, tal como se utiliza en esta memoria y a menos que se especifique de otro modo, se refiere a un sistema de anillos aromático mono-, di-, tri- o multi-nuclear. Ejemplos no limitantes incluyen fenilo, naftilo, antraceno y fenantreno.

El término “heteroarilo”, tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un sistema de anillos aromático que incluye al menos un miembro del anillo de heteroátomo. Ejemplos no limitantes son, pirilo, piridinilo, furilo, piridilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirimidilo, tienilo, tiofenilo, isotiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, tiofenilo, benzotienilo, isobenzofurilo, pirazolilo, indolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, isoxazolilo y acridinilo.

El término “aralquilo”, tal como se utiliza en esta memoria, pretende referirse a radicales alquilo sustituidos con arilo, tales como bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, feniletilo y difeniletilo.

La expresión “aralquilo inferior”, tal como se utiliza en esta memoria, pretende referirse a radicales alquilo inferior sustituidos con arilo. Ejemplos no limitantes incluyen bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, feniletilo y difeniletilo.

El término “aralcoxi”, tal como se utiliza en esta memoria, pretende referirse al grupo $RO-$, en donde R es un grupo aralquilo según se define antes.

La expresión “aralcoxi inferior”, tal como se utiliza en esta memoria, pretende referirse al grupo $RO-$, en donde R es un aralquilo inferior según se define antes.

El término “alcoxi”, tal como se utiliza en esta memoria, pretende referirse a $RO-$, en donde R es un grupo alquilo según se define antes.

ES 2 351 268 T3

La expresión “alcoxi inferior”, tal como se utiliza en esta memoria, pretende referirse a RO-, en donde R es un grupo alquilo inferior según se define antes. Ejemplos no limitantes incluyen metoxi, etoxi y terc.-butiloxi.

5 El término “ariloxi”, tal como se utiliza en esta memoria, pretende referirse a RO-, en donde R es un grupo arilo según se define antes.

Las expresiones “alquil inferior-amino” y “dialquil inferior-amino” se refieren a un grupo amino que portan uno o dos sustituyentes alquilo inferior, respectivamente.

10 Los términos “amido” y “carbonilamino”, tal como se utilizan en esta memoria, pretenden referirse -C(O)N(H)-.

15 El término “alquilamido”, tal como se utiliza en esta memoria, pretende referirse a -C(O)NR-, en donde R es un grupo alquilo según se define antes.

El término “dialquilamido”, tal como se utiliza en esta memoria, pretende referirse a -C(O)NR'R”, en donde R' y R” son, independientemente, grupos alquilo según se definen antes.

20 La expresión “alquil inferior-amido”, tal como se utiliza en esta memoria, pretende referirse a -C(O)NR-, en donde R es un grupo alquilo inferior según se define antes.

La expresión “dialquil inferior-amido”, tal como se utiliza en esta memoria, pretende referirse a -C(O)NR'R”, en donde R' y R” son, independientemente, grupos alquilo inferior según se define antes.

25 Los términos “alcanoilo” y “alquilcarbonilo”, tal como se utilizan en esta memoria, se refieren a RC(O)-, en donde R es un grupo alquilo según se define antes.

30 Las expresiones “alcanoilo inferior” y “alquil inferior-carbonilo”, tal como se utilizan en esta memoria, se refieren a RC(O)-, en donde R es un grupo alquilo inferior según se define antes. Ejemplos no limitantes de grupos alcanoilo de este tipo incluyen acetilo, trifluoroacetilo, hidroxiaacetilo, propionilo, butirilo, valerilo y 4-metilvalerilo.

El término “arilcarbonilo”, tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a RC(O)-, en donde R es un grupo arilo según se define antes.

35 El término “ariloxicarbonilo”, tal como se utiliza en esta memoria, pretende referirse a ROC(O)-, en donde R es un grupo arilo según se define antes.

El término “halo”, tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

40 El término “alquilsulfonilo”, tal como se utiliza en esta memoria, pretende referirse al grupo RSO₂-, en donde R es un grupo alquilo según se define antes.

45 El término “arilsulfonilo”, tal como se utiliza en esta memoria, pretende referirse al grupo RSO₂-, en donde R es un grupo arilo según se define antes.

El término “alquiloxicarbonilamino”, tal como se utiliza en esta memoria, pretende referirse al grupo ROC(O)N(H)-, en donde R es un grupo alquilo según se define antes.

50 La expresión “alquiloxi inferior-carbonilamino”, tal como se utiliza en esta memoria, pretende referirse al grupo ROC(O)N(H)-, en donde R es un grupo alquilo inferior según se define antes.

El término “ariloxicarbonilamino”, tal como se utiliza en esta memoria, pretende referirse al grupo ROC(O)N(H)-, en donde R es un grupo arilo según se define antes.

55 El término “sulfonilamido”, tal como se utiliza en esta memoria, pretende referirse al grupo -SO₂C(O)N(H)-.

El término “alquilsulfonilamido”, tal como se utiliza en esta memoria, pretende referirse al grupo RSO₂C(O)N(H)-, en donde R es un grupo alquilo según se define antes.

60 El término “arilsulfonilamido”, tal como se utiliza en esta memoria, pretende referirse al grupo RSO₂C(O)N(H)-, en donde R es un grupo arilo según se define antes.

La expresión “éster alquílico inferior de ácido fosfónico”, tal como se utiliza en esta memoria, pretende referirse al grupo -P(O)(OR')(OR”), en donde R' y R” son alquilo inferior según se define antes.

65 La expresión “éster arílico de ácido fosfónico”, tal como se utiliza en esta memoria, pretende referirse al grupo -P(O)(OR')(OR”), en donde R' y R” son arilo según se define antes.

El término “aminocarboniloxi”, tal como se utiliza en esta memoria, pretende referirse al grupo $RR'N-C(O)-O-$, en donde R y R' son un grupo alquilo según se define antes.

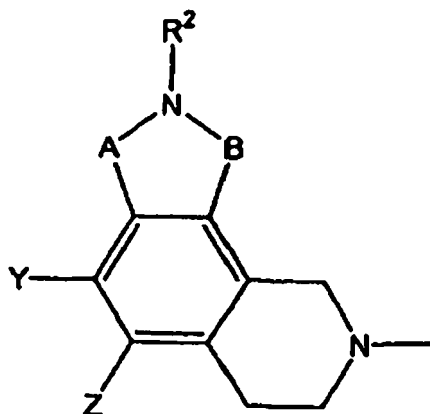
El término “arilaminocarboniloxi”, tal como se utiliza en esta memoria, pretende referirse al grupo $Ar-N(R)-C(O)-O-$, en donde Ar es arilo, según se define antes y R es un grupo alquilo según se define antes.

El término “heteroarilaminocarboniloxi”, tal como se utiliza en esta memoria, pretende referirse al grupo $het-Ar-N(R)-C(O)-O-$, en donde $het-Ar$ es heteroarilo según se define antes y R es un grupo alquilo según se define antes.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión “aminoácido” significa una molécula que contiene tanto un grupo amino como un grupo carboxilo. Incluye un “ α -aminoácido” que es bien conocido por un experto en la técnica como un ácido carboxílico que porta una funcionalidad amino en el carbono adyacente al grupo carboxilo. Aminoácidos pueden producirse de forma natural o producirse de forma no natural.

“Aminoácidos protegidos”, tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a aminoácidos, según se describe antes, que comprenden grupos protectores. Por ejemplo, el grupo amino de un aminoácido puede estar protegido con grupos t-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo. Además, el grupo carboxilo del aminoácido puede estar protegido como ésteres alquílicos y aralquílicos. Además, grupos alcohol de aminoácidos pueden estar protegidos en forma de alquil-éteres, aralquil-éteres y silil-éteres.

La expresión “que comprende endocíclicamente” pretende describir un resto químico cíclico que incluye un grupo químico especificado en calidad de un miembro formador de un anillo. Como ejemplo, un grupo furanilo comprende endocíclicamente un átomo de oxígeno, ya que el átomo de oxígeno es un miembro de la estructura del anillo. En el contexto de la presente invención, grupos E y F se pueden combinar junto con los átomos a los que están unidos para formar un grupo heterocicloalquilo. Este grupo heterocicloalquilo puede comprender endocíclicamente el grupo químico G, lo que significa que al menos un átomo del grupo G es un miembro formador del anillo. Como un ejemplo no limitante que se ilustra más abajo, E y F pueden combinarse junto con los átomos a los que están unidos para formar el grupo heterocicloalquilo que comprende endocíclicamente el grupo G, en donde G, en este caso, es $N(CH_3)$.



Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” pretende referirse a una cantidad de compuesto de la presente invención que provocará un efecto o respuesta terapéutico o profiláctico deseado cuando se administra de acuerdo con el régimen de tratamiento deseado.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión “poner en contacto” significa reunir, ya sea directa o indirectamente, una o más moléculas con otra, facilitando con ello interacciones intermoleculares. La puesta en contacto puede producirse *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión “trastornos en la proliferación celular” pretende referirse a poblaciones de células malignas así como no malignas que difieren del tejido circundante tanto morfológica como genotípicamente. Tipos de trastornos en la proliferación celular incluyen, por ejemplo, tumores sólidos, cáncer, retinopatía diabética, síndromes neovasculares intraoculares, degeneración de la mácula, artritis reumatoide, psoriasis y endometriosis.

Todos los demás términos y expresiones utilizados en la descripción de compuestos de la presente invención tienen su significado como es bien conocido en la técnica.

También se describen métodos para preparar los compuestos multicíclicos descritos en esta memoria, que son útiles como inhibidores de PARP, VEGFR2 y MLK3. El método consiste en una síntesis multietapas partiendo de los compuestos heterocíclicos necesarios. Por ejemplo, la Figura 1 esboza la síntesis general de compuestos de la presente invención para el caso en el que el material de partida heterocíclico es un indol. Específicamente, un indol A que no

está sustituido o está sustituido en las posiciones 4-7 en el anillo de indol, se trata en serie, por ejemplo con butil-litio, dióxido de carbono, t-butil-litio y una cetona B, (que tiene los sustituyentes E y F) para proporcionar un alcohol indolífico terciario 2-sustituido C. Este alcohol terciario se elimina, por ejemplo, en condiciones ácidas utilizando ácido clorhídrico o ácido toluenosulfónico, para proporcionar un 2-vinilindol sustituido, D. La cicloadición de Diels-Alder de D con un dienófilo, tal como, pero no limitado a maleimida (E) proporciona el compuesto intermedio de cicloadición F. La aromatización del compuesto intermedio de cicloadición, por ejemplo con oxígeno en presencia de un catalizador tal como paladio o platino, o con un oxidante tal como DDQ o tetracloroquinona produce el carbazol G.

El tratamiento ulterior de G con un reactivo alquilante o acilante da derivados de carbazol indol-N-sustituidos de la presente invención, según se muestra en la Figura 2.

El tratamiento del carbazol G (o las carbazol lactamas en la Figura 5) con diversos electrófilos, tal como R⁺, proporciona derivados de carbazol 3-sustituidos, tal como se muestra en la Figura 3. De esta manera, se pueden introducir grupos halógeno o acilo, y el halógeno puede ser desplazado por diversos nucleófilos, incluido ciano, tal como se muestra en la Figura 5. El halógeno también puede ser reemplazado por diversos grupos alquilo, arilo y heteroalquilo. El sustituyente 3-ciano se puede reducir para dar el sustituyente 3-aminometilo que se puede alquilar o acilar en el grupo amino.

Cuando el carbazol G contiene bromoacetilo o sustituyentes de 2-bromoacilo sustituidos, tal como se muestra en la Figura 4, el bromo puede ser desplazado por diversos nucleófilos para dar realizaciones adicionales de la presente invención. Alternativamente, el grupo 2-bromoacilo se puede hacer reaccionar con diversas tioamidas para dar tiazoles sustituidos.

Tal como se comenta, utilizando indoles sustituidos como material de partida se proporcionan derivados funcionalizados de G; sin embargo, también se puede utilizar una reacción de Wittig intramolecular para preparar los vinil-indoles sustituidos D. Además, en la reacción de Diels-Alder se pueden utilizar dienófilos distintos de maleimida (E) e incluyen, por ejemplo, fumarato de dialquilo, ácido fumárico, maleato de dialquilo, ácido maleico, anhídrido maleico, acetilendicarboxilato de dialquilo ó 3-cianoacrilato de alquilo. Los compuestos intermedios que resultan de la cicloadición con estos dienófilos dan imidas o las correspondientes lactamas, según se muestra en la Figura 5. Por ejemplo, anhídridos, obtenidos a partir de la cicloadición del anhídrido maleico o por deshidratación de diácidos, proporcionan imidas cuando se tratan con bis(trimetilsilil)amina o urea. Los anhídridos proporcionan hidrazonas de seis miembros cuando se tratan con hidrazina. Las lactamas se obtienen separando los isómeros de ciano-éster, aromatizando cada isómero y reduciendo el ciano-éster en la lactama tal como se muestra en la Figura 5. Las imidas también se pueden reducir en lactamas por métodos bien establecidos, conocidos por los expertos en la técnica.

Compuestos de tipo indol de la presente invención se preparan de acuerdo con el esquema mostrado en la Figura 6. En este caso, materiales de partida de vinil-pirrol sustituidos se preparan mediante la reacción de un pirrol con una enamina de una cetona según se describe en la bibliografía (*Heterocycles* **1974**, 2, 575-584). Un 2-vinil-pirrol sustituido se hace reaccionar con diversos dienófilos, tales como los descritos anteriormente, para proporcionar un compuesto intermedio de cicloadición que es un precursor para realizaciones de la presente invención. Tal como se representa en la Figura 6, se puede utilizar un grupo protector de nitrógeno, tal como un grupo protector de sililo, en particular triisopropil-sililo.

Otros precursores heterocíclicos se pueden preparar por reacciones análogas. Por ejemplo, un 5-vinil-imidazol sustituido se hace reaccionar con diversos dienófilos, tales como los descritos anteriormente, para proporcionar un compuesto intermedio de cicloadición que se puede modificar adicionalmente por reacciones bien conocidas por los expertos en la técnica para dar precursores de benzimidazol. De igual manera, por ejemplo un 5-vinil-1,2,3-triazol ó 4-vinil-tiazol sustituido se puede hacer reaccionar con diversos dienófilos como antes para proporcionar también compuestos intermedios de cicloadición que conducen a realizaciones de la invención. Los compuestos de tipo bencimidazol de la presente invención también se pueden preparar de acuerdo con el método mostrado en la Figura 7, en que bencimidazoles preconformados sirven como materiales de partida.

Además, tal como se muestra en la Figura 8, un 2-vinil-benzofurano ó 2-vinil-benzotiofeno opcionalmente sustituido se puede hacer reaccionar con diversos dienófilos, tales como los listados previamente, para proporcionar un compuesto intermedio de cicloadición. La modificación del compuesto intermedio de cicloadición puede conducir a imidas, lactamas y compuestos relacionados de la presente invención.

En determinadas realizaciones preferidas, los compuestos de la presente invención son inhibidores de PARP. La potencia del inhibidor se puede someter a ensayo midiendo la actividad de PARP *in vitro* o *in vivo*. Un ensayo preferido vigila la transferencia de unidades de ADP-ribosa radiomarcadas a partir de [³²P]NAD⁺ a un aceptor de proteínas tal como histona o la propia PARP. Ensayos rutinarios para PARP se describen en Purnell y Whish, *Biochem. J.* **1980**, 185, 775, incorporado en esta memoria como referencia.

En otras realizaciones preferidas, los compuestos de la presente invención son también inhibidores de VEGFR2 o MLK3. La potencia del inhibidor se puede someter a ensayo midiendo la actividad de VEGFR2 o MLK3 *in vitro* o *in vivo*. Un ensayo preferido para la actividad de VEGFR2 quinasa implica la fosforilación de un sustrato proteico inmovilizado en una placa de microtitulación. El residuo de fosfotirosina resultante se detecta con un anticuerpo anti-fosfotirosina conjudo a un quelato de europio, permitiendo la cuantificación del producto mediante fluorometría

resuelta en el tiempo. Métodos de ensayo similares han sido empleados para la determinación de la tirosina quinasa c-src, según se describe en Braunwalder *et al. Anal Biochem.* **1996**, 238, 159, incorporado en esta memoria como referencia. Un método de ensayo preferido para MLK3 utiliza la fosforilación de un sustrato proteico, tal como proteína básica mielina, con [γ^{32} P]ATP, seguido del aislamiento del producto de ^{32} P-fosfoproteína insoluble en ácidos en una placa de filtración. Métodos análogos se emplearon para el ensayo de la proteína quinasa C, según se reseña en Pitt y Lee, *J. Biomol. Screening* **1996**, 1, 47, incorporada en esta memoria como referencia.

Métodos para la inhibición de las actividades enzimáticas de PARP, VEGFR2 y MLK3 también se contemplan por parte de la presente invención. La actividad enzimática se puede reducir o inhibir poniendo en contacto la enzima con al menos un compuesto descrito en esta memoria. La puesta en contacto puede producirse *in vitro*, *in vivo* o *ex vivo*. La puesta en contacto también se puede fomentar mediante el uso de medios de contacto que refuerzan la velocidad de mezclado de la enzima y el inhibidor. Medios preferidos incluyen agua, disoluciones basadas en agua, disoluciones tamponadas, disolventes miscibles con agua, disoluciones solubilizantes de enzimas y cualesquiera combinaciones de los mismos. La puesta en contacto de células que contienen la enzima *in vivo* emplea preferiblemente el inhibidor a suministrar en la proximidad a la enzima asociada con la célula en un medio biológicamente compatible. Medios biológicamente compatibles preferidos incluyen agua, disoluciones basadas en agua, solución salina, fluidos biológicos y secreciones biológicas y cualquier otro material no tóxico que pueda suministrar de manera eficaz inhibidor en la proximidad de la enzima en un sistema biológico.

Los compuestos descritos en esta memoria se pueden utilizar para prevenir o tratar el inicio o el progreso de cualquier enfermedad o estado relacionado con la actividad de PARP en mamíferos, en especial en seres humanos. Estados de este tipo incluyen una lesión traumática en el sistema nervioso central, tal como lesiones del cerebro y del cordón espinal y la degradación neuronal asociada con la lesión traumática al sistema nervioso central. Estados y enfermedades relacionados que se pueden tratar por métodos de la presente invención incluyen apoplejías vasculares, isquemia cardíaca, isquemia cerebral, trastornos cerebrovasculares tales como esclerosis múltiple y enfermedades neurodegenerativas tales como las enfermedades de Alzheimer, Huntington y Parkinson. Otros estados o enfermedades relacionados con PARP, que se pueden tratar por parte de los compuestos descritos en esta memoria, incluyen la inflamación tal como pleuresía, colitis, choque endotóxico, diabetes, cáncer, artritis, isquemia cardíaca, isquemia retinal, envejecimiento de la piel, dolor crónico y agudo, choque hemorrágico y otros. Por ejemplo, tras los síntomas de una apoplejía, a un paciente se le puede administrar uno o más compuestos descritos en esta memoria para prevenir o minimizar la lesión del cerebro. Pacientes con síntomas de la enfermedad de Alzheimer, Huntington o Parkinson pueden ser tratados con compuestos de la presente invención para detener el progreso de la enfermedad o aliviar los síntomas. Inhibidores de PARP también se pueden utilizar para el tratamiento de pacientes que padecen cáncer. Por ejemplo, a pacientes de cáncer se les puede administrar los presentes compuestos con el fin de aumentar los efectos anti-tumorales de la quimioterapia.

Los compuestos descritos en esta memoria se pueden utilizar para prevenir o tratar el progreso de cualquier enfermedad o estado relacionado con la actividad de quinasas (tales como la actividad de VEGFR2 o MLK3) en mamíferos, en especial en seres humanos. Por ejemplo, los compuestos descritos en esta memoria se pueden utilizar para tratar estados relacionados con la actividad de MLK3, tales como enfermedades neurodegenerativas crónicas tales como, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington, y estados neurológicos agudos tales como isquemia cardíaca, isquemia cerebral así como lesiones traumáticas del cerebro y espinales. Además, los compuestos descritos en esta memoria pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y cáncer relacionados con la actividad de MLK3. De manera similar, los compuestos descritos en esta memoria se pueden utilizar para inhibir VEGFR2 que puede conducir a la supresión de la formación de nuevos vasos sanguíneos. Compuestos de este tipo pueden ser útiles, por lo tanto, para el tratamiento de estados asociados con las formaciones de nuevos vasos sanguíneos tales como, por ejemplo, tumores sólidos, retinopatía diabética y otros síndromes neovasculares intraoculares, degeneración de la mácula, artritis reumatoide, psoriasis y endometriosis.

Los compuestos descritos en esta memoria se administran preferiblemente a mamíferos en una cantidad terapéuticamente eficaz. La dosificación puede variar en función del compuesto, la potencia del compuesto, el tipo de enfermedad y el estado patológico del paciente, entre otras variables. La cantidad de dosificación se puede medir mediante la administración de medios de dosificación pre-medidos o dosificaciones unitarias en forma de comprimidos, cápsulas, supositorios, polvos, emulsiones, elixires, jarabes ungüentos, cremas o disoluciones.

En el uso terapéutico o profiláctico, inhibidores de PARP o quinasa se pueden administrar por cualquier vía mediante la cual se administran convencionalmente los fármacos. Vías de administración de este tipo incluyen la vía intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal, intratraqueal, intraventricular, oral, bucal, rectal, parenteral, intranasal, transdermal o intradermal. La administración puede ser sistémica o localizada.

Compuestos descritos en esta memoria se pueden administrar en forma pura, combinados con otros ingredientes activos o combinados con excipientes o vehículos no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. Las composiciones orales incluyen, generalmente, un vehículo diluyente inerte o un vehículo comestible. Agentes de unión farmacéuticamente compatibles y/o materiales adyuvantes pueden estar incluidos como parte de la composición. Comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, tragacanto o gelatina; un excipiente, tal como almidón o lactosa; un agente dispersante, tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante, tal como estearato de magnesio; un deslizante, tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante, tal como sacarosa o

sacarina; o un agente saboreante, tal como menta piperita, salicilato de metilo o sabor de naranja. Cuando la forma de unidad de dosificación es una cápsula, ésta puede contener, además del material del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso. Además, formas de unidades de dosificación pueden contener diversos otros materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo revestimientos de azúcar, goma laca o agentes entéricos. Además, un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa en calidad de agente edulcorante y de determinados conservantes, tintes, colorantes y saboreantes.

Preparaciones alternativas para la administración incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas estériles. Ejemplos de disolventes no acuosos son dimetilsulfóxido, alcoholes, propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables tal como oleato de etilo. Vehículos acuosos incluyen mezclas de alcoholes y agua, medios tamponados y solución salina. Vehículos intravenosos incluyen reponedores de fluidos y nutrientes, reponedores de electrolitos, tales como los basados en dextrosa de Ringer, y similares. También pueden estar presentes conservantes y otros aditivos tales como, por ejemplo, agentes antimicrobianos, anti-oxidantes, agentes quelantes, gases inertes y similares.

Métodos de administración preferidos de los presentes compuestos a mamíferos incluyen la inyección intraperitoneal, inyección intramuscular e infusión intravenosa. Son posibles diversas formulaciones líquidas para estos métodos de suministro que incluyen solución salina, alcohol, DMSO y disoluciones basadas en agua. La concentración de inhibidor puede variar de acuerdo con la dosis del volumen a suministrar y puede oscilar entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1000 mg/mL. Otros constituyentes de las formulaciones líquidas pueden incluir conservantes, sales inorgánicas, ácidos, bases, tampones, nutrientes, vitaminas u otros productos farmacéuticos tales como analgésicos o inhibidores de PARP y de quinasas adicionales. Formulaciones particularmente preferidas para la administración de los presentes compuestos se detallan en las siguientes publicaciones que describen la administración de inhibidores conocidos de PARP y se incorporan en esta memoria como referencia en su totalidad, Kato, T. *et al. Anticancer Res.* **1988**, 8(2), 239, Nakagawa, K. *et al. Carcinogenesis* **1988**, 9, 1167, Brown, D.M. *et al. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **1984**, 1665, Masiello, P. *et al. Diabetologia* **1985**, 28(9), 683, Masiello, P. *et al. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* **1990**, 69(1), 17, Tsujiuchi, T. *et al. Jpn. J. Cancer Res.* **1992**, 83(9), 985, y Tsujiuchi, T. *et al. Jpn. J. Cancer Res.* **1991**, 82(7), 739.

Compuestos de la presente invención también pueden adoptar la forma de una sal, hidrato, solvato o metabolito farmacológicamente aceptable. Sales farmacológicamente aceptables incluyen sales de carácter básico de ácidos inorgánicos y orgánicos, que incluyen pero no se limitan a ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido málico, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fenilacético, ácido mandélico y similares. Cuando los compuestos de la invención incluyen una función de carácter ácido, tal como un grupo carboxi, entonces pares de cationes farmacéuticamente aceptables y adecuados para el grupo carboxi son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen cationes alcalinos, alcalinotérreos, y de amonio cuaternario, y similares.

Ejemplos

Ejemplo 1

Medición de la actividad enzimática de PARP

La actividad de PARP se vigiló mediante la transferencia de unidades de ADP-ribosa radiomarcadas procedentes de [³²P]NAD⁺ a un aceptor de proteínas, tal como histona o la propia PARP. Las mezclas de ensayo contenían Tris 100 mM (pH 8,0), DTT 2 mM, MgCl₂ 10 mM, 20 µg/mL de ADN (provisto de incisión mediante tratamiento con ultrasonidos), 20 mg/mL de histona H1, 5 ng de PARP humana recombinante e inhibidor o DMSO (<2,5% (v/v)) en un volumen final de 100 µL. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 100 µM de NAD⁺ suplementado con 2 µCi de [³²P]NAD⁺/mL y se mantuvieron a la temperatura ambiente durante 12 minutos. Los ensayos se terminaron mediante la adición de 100 µM de TCA al 50% y el precipitado radiomarcado se recogió en una placa de filtro de 96 pocillos (Millipore, MADP NOB 50) y se lavaron con TCA al 25%. La cantidad de radiactividad insoluble en ácido, correspondiente a la proteína poli-ADP-ribosilada, se cuantificó en un contador de centelleo Wallac MicroBeta.

Ejemplo 2

Medición de la actividad enzimática de VEGFR2 quinasa

Una placa MaxiSorp FluoroNUNC de 96 pocillos se revistió con 100 µL/pocillo de disolución de sustrato de PLC-γ/GST humana recombinante a una concentración de 40 µg/mL en solución salina tamponada con Tris (TBS). La actividad de VEGFR2 se sometió a ensayo en una mezcla de ensayo de 100 µL que contenía HEPES 50 mM (pH 7,4), 30 µM de ATP, MnCl₂ 10 mM, BSA al 0,1%, DMSO al 2% y 150 ng/mL de dominio citoplásmico de VEGFR2 humano expresado en baculovirus humano recombinante (prefosforilado durante 60 min a 4°C en presencia de 30 µM de ATP y MnCl₂ 10 mM). Se dejó que la reacción de quinasa prosiguiera a 37°C durante 15 min. El anticuerpo de detección anti-fosfotirosina marcado con europio se añadió a una dilución 1:5000 en tampón de bloqueo (BSA al 3% en TBST). Después de 1 hora de incubación a 37°C se añadieron 100 µL de disolución de reforzamiento (Wallac n° 1244-105) y la placa se agitó suavemente. Al cabo de 5 min, se midió la fluorescencia resuelta en el tiempo de

ES 2 351 268 T3

la disolución resultante utilizando el PolarStar BMG (modelo nº 403) utilizando longitudes de onda de excitación y emisión de 340 nm y 615 nm, respectivamente, una demora de recogida de 400 μ s y un tiempo de integración de 400 μ s.

5 Ejemplo 3

Medición de la actividad enzimática de MLK3

10 El ensayo de actividad de MLK3 se realizó en placas Millipore Multiscreen. Cada 50 μ l de mezcla de ensayo contenía HEPES 50 mM (pH 7,0), EGTA 1 mM, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 1 mM, β -glicerofofostato 25 mM, 100 μ M de ATP, 1 μ Ci de [^{32} P]ATP, BSA al 0,1%, 500 μ g/mL de proteína básica mielina, DMSO al 2%, diversas concentraciones de compuestos de ensayo y 2 μ g/mL de dominio de quinasa GST-MLK1 humana baculoviral. Se incubaron muestras durante 15 min a 37°C. La reacción se detuvo añadiendo TCA al 50% enfriado con hielo y se dejó que las proteínas precipitaran durante 30 min a 4°C. Se dejó que las placas se equilibraran durante 1-2 horas antes del recuento en el contador de centelleo Wallac MicroBeta 1450 Plus.

Ejemplo 4

Determinación de la CI_{50} para inhibidores

20 Datos de inhibición de un solo punto se calcularon comparando la actividad de PARP, VEGFR2 o MLK3 en presencia de inhibidor con la actividad en presencia de DMSO solamente. Las curvas de inhibición para los compuestos se generaron representando el porcentaje de inhibición frente al $\log_{10}$ de la concentración de compuesto. Los valores CI_{50} se calcularon mediante regresión no lineal, utilizando la ecuación sigmoide de dosis-respuesta (pendiente variable) en la ecuación GraphPad Prism como sigue:

$$y = \text{fondo} + (\text{parte superior} - \text{fondo}) / (1 + 10^{(\log CI_{50} - x) * \text{pendiente de Hill}})$$

30 en donde y es el % de actividad a una concentración dada de compuesto, x es el logaritmo de la concentración del compuesto, el fondo es el % de inhibición a la concentración de compuesto más baja sometida a ensayo y la parte superior es el % de inhibición a la concentración más alta de compuesto examinada. Los valores para el fondo y la parte superior se fijaron a 0 y 100, respectivamente. Se reseñaron los valores CI_{50} como la media de al menos tres determinaciones separadas.

Los siguientes Ejemplos 5 a 10 presentan datos de inhibición de PARP, VEGFR2 y MLK3 para compuestos de la presente invención. Los valores CI_{50} se determinaron según se describe en los Ejemplos 1 y 2. Para algunos compuestos, los datos de medición se presentan como un porcentaje de inhibición frente a una concentración especificada. Los compuestos se tabulan junto con los números de compuesto, los sustituyentes, y los datos de inhibición de enzimas.

Ejemplo 5

45 *Datos de inhibición de PARP para compuestos 1a a 1v de fórmula IV, en donde B es CO, R^2 es H, J es H, V es NR^1 y E y F, junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo ciclopentilo. A y R^1 varían según se lista más abajo*

TABLA 1

Nº.	A	R^1	PARP CI_{50} (nM)
1a	CO	H	36
1b	CO	$(CH_2)_3OCH_2Ph$	720
1c	CO	$(CH_2)_3CN$	38% a 10 μ M
1d	CO	$(CH_2)_3Cl$	64% a 10 μ M
1e	CO	$(CH_2)_3OH$	946
1f	CO	$(CH_2)_3$ -piperidina	68% a 10 μ M
1g	CO	$(CH_2)_3$ -morfolina	67% a 10 μ M
1h	CO	$(CH_2)_3-NEt_2$	819

1i	CO	(CH ₂) ₄ -NHCOCH ₃	10% a 10 µM
1j	CO	SO ₂ Ph	250
1k	CO	lisina (2 HCl)	22
1l	CO	β-alanina (HCl)	160
1m	CO	glicina (HCl)	38
1n	CO	(CH ₂) ₂ OCH ₂ Ph	1600
1o	CO	(CH ₂) ₂ NEt ₂	12% a 10 µM
1p	CO	(CH ₂)COOCH ₂ Ph	14% a 10 µM
1q	CO	(CH ₂)COOH	52% a 10 µM
1r	CO	(CH ₂)CONH ₂	63% a 10 µM
1s	CO	CH ₂ -ftalimida	25% a 10 µM
1t	CH ₂	CH ₃	800
1u	CH ₂	(BOC) ₂ Lys	1500
1v	CH ₂	Lys	1400

Ejemplo 6

Datos de inhibición de PARP para los compuestos 2a a 5g de la fórmula IV, en donde B es CO, R² es H, V es NH, y E y F, junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo ciclopentilo. A y J varían según se lista más abajo

TABLA 2

Nº.	A	J (3-sustituyente)	PARP CI ₅₀ (nM)
2a	CO	Br	25
2b	CO	Cl	39
2c	CO	F	39
2d	CO	CH ₃ CO	17
2e	CO	BrCH ₂ CO	13
2f	CO	CH ₃ BrCHCO	21
2g	CO	N-metilpiperazino-CH ₂ CO	16
2h	CO	morfolino-CH ₂ CO	13

ES 2 351 268 T3

	2i	CO	piperidino-CH ₂ CO	20
	2j	CO	dietilamino-CH ₂ CO	21
5	2k	CO	tBuO ₂ CCH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CO	19
	2l	CO	HO ₂ CCH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CO	8
10	2m	CO	HO ₂ CCH ₂ CH ₂ CO	3
	2n	CO	1,2,4-triazol-2-ilCH ₂ CO	15
	2o	CO	CN	14
15	2p	CO	NH ₂ CH ₂	13
	2q	CO	hexahidrociclopenta[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona-3-NHCH ₂	167
20	2r	CO	CH ₃ CONHCH ₂	13
	2s	CO	CH ₃ CH ₂ CONHCH ₂	28
25	2t	CO	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CONHCH ₂	44
	2u	CO	benzoil-NHCH ₂	37
30	2v	CO	BOC-NHCH ₂ CONHCH ₂	33
	2w	CO	BOC-NH(CH ₂) ₃ CONHCH ₂	33
	2x	CO	H ₂ NCH ₂ CONHCH ₂	45
35	2y	CO	H ₂ N(CH ₂) ₃ CONHCH ₂	54
	2z	CO	CH ₃ O ₂ C(CH ₂) ₂ CONHCH ₂	10
40	2aa	CO	CH ₃ O ₂ C(CH ₂) ₃ CONHCH ₂	9
	2ab	CO	HO ₂ C(CH ₂) ₂ CONHCH ₂	50
	2ac	CO	HO ₂ C(CH ₂) ₃ CONHCH ₂	48
45	2ad	CO	BOC-NHCH ₂	93
	2ae	CO	SO ₃ H	8
50	2af	CH ₂	Cl	120
	2ag	CH ₂	CO ₂ H	80
	2ah	CH ₂	CO ₂ CH ₃	59
55	2ai	CH ₂	CONHCH ₂ CH ₂ NMe ₂	165
	2aj	CH ₂	CONHCH ₂ CH ₂ NC ₄ H ₈ O	162
	2ak	CH ₂	CONC ₄ H ₈ O	83
60	2al	CH ₂	CON(CH ₃)CH ₂ (4-Pyr)	65
	2am	CH ₂	CON(CH ₃)CH ₂ CH ₂ (1-imidazol)	161
65	2an	CH ₂	CON(CH ₃)CH ₂ (2-Pyr)	237
	2ao	CO	OH	27

ES 2 351 268 T3

	2ap	CO	OCH ₃	32
5	2aq	CO	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	59
	2ar	CO	OCH ₂ CH ₂ NEt ₂	88
	2as	CO	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ NMe ₂	100
10	2at	CO	OCH ₂ CH ₂ NC ₄ H ₈ O	22
	2au	CO	OAc	33
	2av	CO	CHO	29
15	2aw	CO	CH ₂ OH	22
	2ax	CO	CHOHCH ₃	102
20	2ay	CH- OH	H	408
	2az	CO	CH ₂ CH ₃	116
25	2ba	CO	COCO ₂ CH ₃	12
	2bb	CO	COCO ₂ H	5
	2bc	CO	CH ₂ CN	24
30	2bd	CO	CO ₂ H	85
	2be	CO	CH ₂ CH ₂ NH ₂	36
35	2bf	CO	CH ₃	82
	2bg	CO	CH ₂ OCOCH ₂ NMe ₂	31
40	2bh	CO	CONH ₂	31
	2bi	CO	CO ₂ CH ₃	27
	2bj	CO	CH ₂ NMe ₂	29
45	2bk	CO	CH ₂ NHEt	32
	2bl	CO	CH ₂ N ⁿ Pr	16
50	2bm	CO	CH ₂ NEt ₂	17
	2bn	CO	CH ₂ N ⁿ Bu ₂	28
	2bo	CO	CH ₂ N(CH ₂ Ph) ₂	293
55	2bp	CO	CH ₂ NH ⁿ Bu	25
	2bq	CO	CH ₂ NHCH ₂ Ph	26
	2br	CO	CH ₂ NH ⁱ Pr	25
60	2bs	CO	CH ₂ N ⁱ Pr ₂	25
	2bt	CO	CH ₂ NHMe	25
65	2bu	CO	CH ₂ NMe ₃	73
	2bv	CO	CH ₂ NC ₄ H ₈ O	32

ES 2 351 268 T3

	2bw	CO	$\text{CH}_2\text{NcC}_4\text{H}_8$	35
5	2bx	CO	$\text{CH}_2\text{NcC}_5\text{H}_{10}$	35
	2by	CO	$\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2(1\text{-tetrazol})$	14
	2bz	CO	$\text{CH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	62
10	2ca	CO	$\text{CH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}_2t\text{Bu}$	95
	2cb	CO	$\text{CH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	75
	2cc	CO	$\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	29
15	2cd	CO	$\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{Ph}$	39
	2ce	CO	CH_2NHCHO	34
20	2cf	CHOH	CH_2NHCHO	124
	2cg	CO	$\text{CONCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$	31
	2ch	CO	$\text{CONCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$	33
25	2ci	CO	$\text{CONHCH}_2(4\text{-Pyr})$	13
	2cj	CO	$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2(4\text{-imidazol})$	15
	2ck	CO	$\text{CONH}(\text{CH}_2)_5\text{NMe}_2$	51
30	2cl	CO	$\text{CONHCH}_2(3\text{-Pyr})$	21
	2cm	CO	$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NC}_5\text{H}_{10}$	148
35	2cn	CO	$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$	26
	2co	CO	$\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	18
	2cp	CO	$\text{CONC}_4\text{H}_8\text{O}$	12
40	2cq	CO	$\text{CONC}_4\text{H}_8\text{NCH}_3$	12
	2cr	CO	$\text{CONHCH}_2(2\text{-THF})$	14
45	2cs	CO	$\text{CONHNC}_4\text{H}_8\text{NCH}_3$	42
	2ct	CO	$\text{CONMeCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$	89
	2cu	CO	$\text{CONMeCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$	151
50	2cv	CO	$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2(2\text{-Pyr})$	18
	2cw	CO	$\text{CONMeCH}_2\text{CH}_2(2\text{-Pyr})$	24
55	2cx	CO	$\text{CONMeCH}_2(4\text{-Pyr})$	10
	2cy	CO	$\text{CONMeCH}_2(4\text{-piperidinilo})$	23
	2cz	CO	$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$	30
60	2da	CO	$\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	15
	2db	CO	$\text{CONC}_4\text{H}_8\text{C}(\text{etilencetal})$	11
	2dc	CO	$\text{CONH}[(\text{CH}_2)_2\text{OH}]_2$	18
65	2dd	CO	$\text{CONC}_4\text{H}_8\text{CO}$	14

ES 2 351 268 T3

	2de	CO	CH ₂ OEt	43
5	2df	CO	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ (2-Pyr)	104
	3a	CO	2-aminotiazol-4-ilo	25
	3b	CO	2-metiltiazol-4-ilo	40
10	3c	CO	2-metil-5-bromotiazol-4-ilo	84
	3d	CO	2-amino-5-metiltiazol-4-ilo	50
15	3e	CO	2-[(BOCNH)CH(CO ₂ tBu)(CH ₂) ₃ NH]tiazol-4-ilo	46
	3f	CO	2-[NH ₂ CH(CO ₂ H)(CH ₂) ₃ NH]tiazol-4-ilo	22
	3g	CO	2-guanidinotiazol-4-ilo	19
20	3h	CO	2-(metilamino)tiazol-4-ilo	54
	3i	CO	2-(acetamino)tiazol-4-ilo	54
25	3j	CO	2-(PhCH ₂ CONHCH ₂)tiazol-4-ilo	20
	3k	CO	2-(aminometil)tiazol-4-ilo	42
	3l	CO	2-(acetamino)imidazol-2-ilo	47
30	3m	CO	2-(metanosulfonilaminometil)tiazol-4-ilo	18
	3n	CO	2-(acetaminometil)tiazol-4-ilo	20
	3o	CO	2-(EtNHCONHCH ₂)tiazol-4-ilo	20
35	3p	CO	2-(tBuSO ₂ CH ₂)tiazol-4-ilo	21
	3q	CO	2-(tBuO ₂ CCH ₂)tiazol-4-ilo	29
40	3r	CO	2-(isopentanoilNHCH ₂)tiazol-4-ilo	56
	3s	CO	2-(propanoilNHCH ₂)tiazol-4-ilo	56
	3t	CO	2-(isobutanoilNHCH ₂)tiazol-4-ilo	32
45	3u	CO	2-(butanoilNHCH ₂)tiazol-4-ilo	42
	3v	CO	2-(pentanoilNHCH ₂)tiazol-4-ilo	56
	3w	CO	2-(ciclopropanocarbonilNHCH ₂)tiazol-4-ilo	49
50	3x	CO	2-(ciclopentanocarbonilNHCH ₂)tiazol-4-ilo	52
	3y	CO	2-(tbutilCO ₂ CH ₂)tiazol-4-ilo	60
55	3z	CO	2-(CH ₃ SO ₂ CH ₂)tiazol-4-ilo	38
	3aa	CO	2-(oxazol-5-il)tiazol-4-ilo	66
	3ab	CO	2-(glucosamino)tiazol-4-ilo	17
60	4a	CO	2-(CH ₃ O ₂ C)pirrolidina-CH ₂ CO	12
	4b	CO	2-(tBuO ₂ C)pirrolidina-CH ₂ CO	12
	4c	CO	2-(HO ₂ C)pirrolidina-CH ₂ CO	7
65	4d	CO	tBocNH(CH ₂) ₂ NHCO(CH ₂) ₂ CO	16

ES 2 351 268 T3

4e	CO	H ₂ N(CH ₂) ₂ NHCO(CH ₂) ₂ CO	22
4f	CO	Morfolino-CO(CH ₂) ₂ CO	13
4g	CO	HO(CH ₂) ₂ NHCO(CH ₂) ₂ CO	9
4h	CO	2-(tBuO ₂ C)pirrolidina-1-il-CO(CH ₂) ₂ CO	7
4i	CO	Et ₂ NCO(CH ₂) ₂ CO	12
4j	CO	2-(HO ₂ C)pirrolidina-1-il-CO(CH ₂) ₂ CO	2
4k	CO	2-(HO ₂ C)pirazin-2-il-CO	1
4l	CO	6-ceto-4,5-dihidropiridazin-3-ilo	17
4m	CO	6-ceto-1-metil-4,5-dihidropiridazin-3-ilo	12
4n	CO	HO ₂ C(CH ₂) ₃ CO	2
4o	CO	2-(H ₂ NCO)pirrolidina-1-il-CO(CH ₂) ₂ CO	13
4p	CO	piperidin-1-il-CO(CH ₂) ₂ CO	10
4q	CO	4-BOC-piperazin-1-il-CO(CH ₂) ₂ CO	10
4r	CO	piperazin-1-il-CO(CH ₂) ₂ CO	15
4s	CO	octahidroazocin-1-il-CO(CH ₂) ₂ CO	26
4t	CO	pirrolidin-1-il-CO(CH ₂) ₂ CO	16
5a	CH ₂	H	108
5b	CH ₂	Br	30
5c	CH ₂	CN	18
5d	CH ₂	CH ₂ NH ₂	27
5e	CH ₂	CH ₃	800
5f	CH ₂	(BOC) ₂ Lys-NHCH ₂	670
5g	CH ₂	Lys-NHCH ₂	80

Ejemplo 7

Datos de inhibición de PARP para los compuestos 1a, 5a y 6b-p de la fórmula IV, en donde V es NR¹

TABLA 3

Nº.	A	B	E	F	J	R ¹	R ²	Cl ₅₀ de PARP (nM)
1a	CO	CO	(CH ₂) ₃		H	H	H	36

5a	CH ₂	CO	(CH ₂) ₃	H	H	H	108
6b	CO	CO	CH ₃ CH ₃	H	H	H	700
6e	CO	CO	(CH ₂) ₃	3-Br	Lys	H	69
6f	CO	CO	(CH ₂) ₃	3-Cl	Lys	H	62
6g	CO	CO	(CH ₂) ₃	3-F	Lys	H	48
6h	CH ₂	CO	(CH ₂) ₃	H	H	CHO	3000
6i	CH ₂	CO	(CH ₂) ₃	3-Br	Lys	H	[35% a 3 μM]
6j	CH ₂	CO	(CH ₂) ₃	3-CN	Lys	H	460
6k	CO	CO	(CH ₂) ₃	H	H	CHO	78
6l	CO	CO	(CH ₂) ₃	H	H	CH ₂ OH	138
6m	CO	CO	(CH ₂) ₃	H	CH ₂ - NMe ₂	H	53
6n	CONH	CO	(CH ₂) ₃	H	H	H	60% (10 μM)
6o	CHOH/ -CO	CO/C H OH	(CH ₂) ₃	CO ₂ H	H	H	287
6p	CO	CO	(CH ₂) ₃	CH ₂ NMe ₂	CH ₂ OH	H	55

Ejemplo 8

Datos de inhibición de PARP para los compuestos 8b-j de la fórmula IIb, en donde R¹ es H y R² es H

TABLA 4

Nº	A	B	D ¹	D ²	E,F	CI ₅₀ de PARP (nM)
8b	CO	CO	CH	CH	(CH ₂) ₃	40
8c	CO	CO	Br-C	CH	(CH ₂) ₃	5
8d	CO	CO	NC-C	CH	(CH ₂) ₃	6
8e	CONH	CO	CH	CH	(CH ₂) ₃	1820
8f	CO	CO	C-Br	C-Br	(CH ₂) ₃	20
8g	CO	CO	C-CH ₂ NH ₂	H	(CH ₂) ₃	89
8h	CO	CO	CH=CH-HC=N		(CH ₂) ₃	3
8i	CO	CO	CH=CH-CH=N(CH ₃)		(CH ₂) ₃	1523
8j	CH ₂	CH ₂	HC=CH-CH=CH		(CH ₂) ₃	42% (10 μM)
8k	CO	CO	CH=CH-C(CH ₃)=N		(CH ₂) ₃	2

Ejemplo 9

Datos de inhibición de VEGFR2 y MLK3 para los compuestos 11a a 13b de la fórmula IV, en donde V es NR¹

La Tabla 5 contiene datos del porcentaje de inhibición para las enzimas MLK3 y VEGFR2 a las concentraciones especificadas, a menos que se indique de otro modo. Para algunas entradas, se reseña un valor de CI₅₀.

Tabla 5

Nº.	A	B	E	F	J	R ¹	R ²	MLK3 % a 1 µM	VEGFR2 % a 300 nM
11a	CO	CH ₂	(CH ₂) ₃		H	H	H	19	Cl ₅₀ 477 (nM)
11b	CO	CO	(CH ₂) ₃		H	H	H	26	Cl ₅₀ 698 (nM)
11c	CO	CO	Pr	Et	H	H	H	46	0% a 100 nM
11d	CO	CO	(CH ₂) ₄		H	CH ₃	H	52	Cl ₅₀ 778 (nM)
11e	CO	CO	CH=CHCH=CH		H	H	H	35	Cl ₅₀ 166 (nM)
11f	CO	CO	OCH ₂ CH ₂		H	H	H	62	3
11g	CO	CO	O-CH=CH		H	H	H	16	8
11h	CO	CO	CH=CH-O		H	H	H	-	-
12a	CO	CO	CH=NCH=CH		H	H	H	74	Cl ₅₀ 235 (nM)
12b	CH ₂ o CO	CO o CH ₂	CH=NCH=CH		H	H	H	34	4
12c	CH ₂	CO	CH=NCH=CH		H	H	H	54	22
12d	CO	CH(OH)	CH=NCH=CH		H	H	H	5	27% a 10 µM
12e	CO	CO	CH=NCH=CH		H	CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et	H	20	0
12f	CO	CO	CH=NCH=CH		H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	14	10
12g	CO	CO	CH=NCH=CH		H	CH ₂ CH ₂ OH	H	15	22
12h	CO	CO	CH=NCH=CH		H	CH ₂ CO ₂ Et	H	35	24
12i	CO	CO	CH=NCH=CH		H	piridil-2-il-CH ₂	H	40	26
12j	CO	CO	CH=NCH=CH		H	CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H	2	18
12k	CO	CO	CH=NCH=CH		H	CH ₂ CH ₂ CN	H	4	9

12l	CO	CO	CH=NCH=CH	H	4-HO-Bn	H	26	10
12m	CO	CO	CH=NCH=CH	H	4-HO-Bn	4-HO-Bn	7	3
12n	CO	CO	CH=NCH=CH	3-CH ₃	H	H	86	Cl ₅₀ 94 (nM)
12o	CO	CO	CH=NCH=CH	1-CH ₃	H	H	73	45
12p	CO	CO	CH=NCH=CH	3-Br	H	H	72	22
12q	CO	CO	CH=NCH=CH	3-(MeOCH ₂ CH ₂ O ₂ C)	H	H	45	15
12r	CH(OH)	CO	CH=NCH=CH	3-(MeOCH ₂ CH ₂ O ₂ C)	H	H	0	2
12s	CO	CO	CH=NCH=CH	3-(tiofen-2-ilo)	H	H	80	13
12t	CO	CO	CH=NCH=CH	3-(1-Me-pirrol-2-ilo)	H	H	67	19
12u	CO	CO	CH=NCH=CH	3-(pirid-4-ilo)	H	H	47	16
12v	CO	CO	CH=NCH=CH	3-COCH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃	H	H		28
12w	CO	CO	CH=NCH=CH	3-CH=CH-CONC ₄ H ₈ O	H	H		21
12y	CO	CO	CH=NCH=CH	3-CH=CH-CONEt ₂	H	H		26
12z	CO	CO	CH=NCH=CH	3-CH=CH-CONH ₂	H	H		22
12aa	CO	CO	CH=NCH=CH	3-CH=CHCN	H	H		42
12ab	CO	CO	CH=NCH=CH	3-CH=CH(3-Pyr)	H	H		15
12ac	CO	CO	CH=NCH=CH	3-CH=CH(4-Pyr)	H	H		23
13a	CO	CO	CH ₂ NMeCH ₂ CH ₂	H	H	H	19	0
13b	CO	CO	CH ₂ NBnCH ₂ CH ₂	H	H	H	20	1

ES 2 351 268 T3

Ejemplo 10

Datos de inhibición de PARP, VEGFR2 y MLK3 para los compuestos 14 y 15 de la fórmula IV, en donde J es H y R² es H

TABLA 6

Nº	A	B	E,F	V	PARP % a 10 µM	MLK3 % a 1 µM
14	CO	CO	(CH ₂) ₃	S	19	18
15	CO	CO	(CH ₂) ₃	O	18	13

Ejemplo 10a

Datos de inhibición de PARP para los compuestos 14a y 14b de la fórmula IV, en donde R² es H

TABLA 7

Nº	A	B	E,F	J	V	Cl ₅₀ de PARP (nM)
14a	CO	CO	(CH ₂) ₃	2-OCH ₃	NH	224
14b	CO	CO	(CH ₂) ₃	4-OCH ₃	NH	19

Ejemplo 10b

Datos de inhibición de PARP para los compuestos 15a - 15m de la fórmula IV, en donde B es CO, V es NH, R² es H y E-F son (CH₂)₃

TABLA 8

Ejemplo	A	J	Cl ₅₀ de PARP (nM)
15a	CO	3-OCONC ₄ H ₈ O	35
15b	CO	3-OCONC ₄ H ₈ NCH ₃	51
15c	CO	3-OCONH(CH ₂) ₂ OCH ₃	40
15d	CO	3-OCONH(CH ₂) ₃ (1-imidazol)	32
15e	CO	3-OCONH(CH ₂) ₃ (1-butirolactama)	28
15f	CO	3-OCONH(CH ₂) ₂ (3-piridilo)	34
15g	CO	3-OCONH(CH ₂) ₂ (2-piridilo)	36
15h	CO	3-OCONCH ₃ (CH ₂) ₂ (2-piridilo)	39
15i	CO	3-OCONCH ₃ [CH ₂ (4-piridilo)]	30

15j	CO	3-OCONHCH ₂ (5-tetrazol)	16
15k	CO	3-OCONHNC ₄ H ₈ O	20
15l	CO	3-OCONC ₄ H ₈ N(CH ₂) ₂ OH	15
15m	CO	3-OCONH(CH ₂) ₂ (2-piridilo)	31

Ejemplo 11

Síntesis de materiales de partida y compuestos intermedios

Métodos y materiales empleados en la síntesis de materiales de partida, compuestos intermedios e inhibidores son como sigue. La cromatografía en capa delgada se realizó en placas de gel de sílice (MK6F 60A, tamaño 2,54 x 7,62 cm, espesor de la capa 250 mm; Whatman Inc., Whatman House, Reino Unido). La cromatografía en capa delgada preparativa se realizó en placas de gel de sílice (tamaño 50,8 x 50,8 cm, espesor de la capa 1000 micras; Analtech, Newark, NJ). La cromatografía en columna preparativa se llevó a cabo utilizando gel de sílice Merck, Whitehouse Station, NJ, 40-63 mm, malla 230-400. La HPLC se realizó bajo las siguientes condiciones: 1) disolventes; A = TFA al 0,1% en agua; B = TFA al 0,1% en acetonitrilo (10 a 100% de B en 20 min ó 10 a 95% de B en 20,5 min), 2) columna; zorbax Rx-C8 (4,6 mm x 15 cm), 3) caudal; 1,6 mL/min. Los espectros de ¹H-RMN se registraron en un Instrumento GE QE Plus (300 MHz) utilizando tetrametilsilano como patrón interno. Los espectros de masas por electroproyección se registraron en un Instrumento VG platform II (Fisons Instruments).

La figura 1 muestra las síntesis de compuestos intermedios, precursores y materiales de partida para compuestos de la presente invención. También se representa en ella la síntesis de 1a.

El compuesto intermedio C se preparó de la siguiente manera. A una disolución enfriada (-78°C) de indol (A, 20 g, 171 mmol) en THF seco (80 mL) se añadieron lentamente (a lo largo de 30 min), nBuLi 2,5 M en hexanos (68,40 mL, 171 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante otros 30 min, se llevó a la temperatura ambiente y se agitó durante 10 min y se enfrió de nuevo hasta -78°C. Después, se burbujeó dióxido de carbono gaseoso en la mezcla de reacción durante 15 min, seguido de agitación adicional de 15 min. El CO₂ en exceso (con alguna pérdida concomitante de THF) se separó a la temperatura ambiente del matraz de reacción aplicando un vacío doméstico. Se añadió THF seco (25 mL) adicional a la mezcla de reacción que se volvió a enfriar a -78°C. Se añadió lentamente *t*-BuLi 1,7 M (100,6 mL, 171 mmol) a la mezcla de reacción a lo largo de 30 min. La agitación se continuó durante 2 h a -78°C, seguido de la adición lenta de una disolución de ciclopentanona (B, 15,79 g, 188 mmol) en THF seco (80 mL). Después de agitación adicional de 1 h a -78°C, la mezcla de reacción se enfrió bruscamente mediante la adición gota a gota de agua (10 mL) seguido de disolución saturada de NH₄Cl (100 mL). Al matraz se añadió meti-éter (300 mL) y la mezcla se agitó durante 10 min a la temperatura ambiente. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se concentró y se trituró con étil-éter (40 mL). El sólido separándose filtró, se lavó con éter frío y se secó en alto vacío para dar 22,40 g de compuesto C en forma de un sólido blanco. A partir de las aguas madres y de los líquidos de lavado se obtuvo otra cosecha de 4,88 g. Las propiedades físicas incluían p.f. 133-141°C. R_f 8,68 min: ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,46 (s ancho, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,34 (s, 1H), 2,2-1,6 (m, 8H). Una muestra analítica se recrystalizó en metanol-agua a reflujo. Anál. Calc. para C₁₃H₁₅NO: C, 77,58; H, 7,51; N, 6,96. Encontrado: C, 77,13; H, 7,12; N, 6,96.

El compuesto intermedio D se preparó de la siguiente manera. A una disolución de compuesto C (20, g, 99,50 mmol) en acetona (150 mL) se añadió lentamente HCl 2N (20 mL) a lo largo de un período de 10 min. La mezcla se agitó durante otros 10 min y se añadió a ello agua (300 mL). Tras reposar, apareció lentamente un precipitado. El precipitado se filtró, se lavó con una mezcla de agua-acetona (2:1, 3 x 50 mL) y se secó en vacío para generar 13,57 g de D que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional alguna. Las aguas madre y los líquidos de lavado reunidos, tras el reposo, generaron otros 3,72 g de sólido blanco. Las propiedades físicas para D incluyen; p.f. 166-167°C; ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,12 (s ancho, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,08 (quintete, 2H). Una muestra analítica se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexanos-éter, 80:20). Anal. Calc. para C₁₃H₁₃N: C, 85,21; H, 7,15; N, 7,64. Encontrado: C, 85,08; H, 7,16; N, 7,64.

El compuesto intermedio F se preparó de la siguiente manera. Una mezcla de compuesto D (13,57 g, 74,20 mol) y E (14,4 g, 148 mmol) se combinó a fondo y se calentó de forma pura a 190°C en un tubo sellado durante 1 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, se trituró con metanol frío y se filtró. El residuo se lavó varias veces con metanol frío y se secó en alto vacío para generar 10,30 g de compuesto F que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional alguna. El compuesto F se caracteriza como un sólido amorfo amarillo. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 11,15 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,23 (d, 2H), 6,91 (m, 2H), 4,24 (d, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,45 (m, 3H), 1,13 (m, 1H), MS *m/e* 279 (M-H)⁺.

ES 2 351 268 T3

El compuesto G (1a, 5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H)-7-diona) se preparó de la siguiente manera. Una mezcla de compuesto F (10,20 g, 36,42 mmol), DDQ (20,7 g, 91,18 mmol) y tolueno (100 mL) se calentó a 60°C en un tubo sellado durante una noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se lavó varias veces con metanol (volumen total 250 mL) para separar todos los subproductos. El secado en alto vacío generó 7,8 g de compuesto G (1a) que se utilizó sin purificación adicional alguna. El compuesto G, también identificado como 1a se produce en forma de un sólido amarillo amorfo que muestra R_f 10,9 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 11,80 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H); MS m/e 275 (M-H).

Los siguientes ejemplos son preparaciones de precursores y compuestos dentro del alcance de la presente invención.

Ejemplo 12

Preparación de 1b

A una suspensión de hidruro de sodio (al 60% en aceite, 0,016 g, 0,4 mmol) en DMF seca (2 mL) se añadió lentamente 1a (0,1 g, 0,36 mmol) en DMF seca (3 mL). Después de haber cesado el desprendimiento de gas H_2 , se añadió al matraz de reacción bencil-3-mesilpropil-éter (0,11 g, 0,45 mmol) en DMF seca (1 mL). La mezcla se agitó a 60°C durante 1,5 h, se vertió en hielo-agua (aprox. 10 g) y se extrajo en acetato de etilo (2 x 15 mL). La capa orgánica reunida se lavó con agua (1 x 10 mL), salmuera (1 x 10 mL) y se concentró para dar un residuo que se trituró con éter-hexano (1;1, 5 mL) para dar un sólido. El sólido se lavó con metanol y se secó para dar 0,046 g de 1b. El compuesto 1b se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 17,92 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 11,90 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,10 (m, 5H), 4,30 (s, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m, 2H), 1,8 (m, 2H); MS m/e 423 (M-H).

Ejemplo 13

Preparación de 1c

A una suspensión de hidruro de sodio (al 60% en aceite, 0,016 g, 0,4 mmol) en DMF seca (2 mL) se añadió lentamente 1a (0,1 g, 0,36 mmol) en DMF seca (3 mL). Después de haber cesado el desprendimiento de gas H_2 , se añadió al matraz de reacción bencil-4-bromobutironitrilo (0,08 g, 0,54 mmol) en DMF seca (1 mL). La mezcla se agitó a 60°C durante 1,5 h, se vertió en hielo y agua (aprox. 10 g) y se filtró. El residuo se lavó con metanol y se secó para dar 0,08 g de 1c. 1c se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 14,31 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 11,90 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 3,70 (t, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,50 (t, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,90 (m, 2H). MS m/e 342 (M-H).

Ejemplo 14

Preparación de 1d

A una suspensión de hidruro de sodio (al 60% en aceite, 0,088 g, 2,2 mmol) en DMF seca (4 mL) se añadió lentamente 1a (0,55 g, 2 mmol) en DMF seca (3 mL). Después de haber cesado el desprendimiento de gas H_2 , se añadió al matraz de reacción 1-cloro-3-yodopropano (0,49 g, 0,54 mmol) en DMF seca (3 mL). La mezcla se agitó a 100°C durante 6 h, se concentró a un menor volumen y se vertió en una mezcla de hielo y agua (aprox. 20 g) y se filtró. El residuo se lavó con metanol y se secó para dar 0,4 g de 1d. El compuesto 1d se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 16,59 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 11,90 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 3,70 (m, 4H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), MS m/e 351 y 353 (M-H para diferentes isótopos de cloro).

Ejemplo 15

Preparación de 1e

Una disolución de 1b (0,042 g, 0,1 mmol) en DMF (10 mL) se hidrogenó en un aparato Parr en presencia de Pd (OH) $_2$ (0,020 g) y 1 gota de HCl conc. a 2,8 kg/cm ^{2} durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se concentró para dar un residuo que se trituró con metanol para generar 0,018 g de 1e. El compuesto 1e se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 12,18 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 11,90 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 3,70 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,40 (ancho, 1H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m, 2H), 1,80 (m, 2H); MS m/e 333 (M-H).

Ejemplo 16

Preparación de 1f

Una mezcla de 1d (0,062 g, 0,18 mmol) y piperidina (0,06 g, 0,7 mmol) en etanol (4 mL) se calentó (80-85°C) en un tubo sellado durante 3 días. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de hielo

ES 2 351 268 T3

y agua (aprox. 20 g) y se filtró. El residuo se secó, se disolvió en metanol (5 mL) y se trató con carbono negro. La filtración y la evaporación del disolvente generaron 0,005 g de 1f. El compuesto 1f se caracteriza como un sólido amorfo amarillo. R_f 10,63 min; MS m/e 402 (M+H).

5 Ejemplo 17

Preparación de 1g

Una mezcla de 1d (0,066 g, 0,19 mmol) y morfolina en exceso en etanol (2 mL) se calentó (80-85°C) en un tubo sellado durante 3 días. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se concentró, se recogió en metanol (3 mL) y se enfrió hasta 0°C. La adición gota a gota de agua a la disolución anterior generó luego un sólido que se filtró y volvió a disolver en acetato de etilo. El secado y la evaporación del disolvente dieron 0,019 g de 1g. El compuesto 1g se caracteriza por ser un sólido amorfo amarillo; R_f 12,91 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 11,90 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 3,70 (t, 2H), 3,25 (m, 6H), 2,25 (m, 10H), 1,80 (m, 2H); MS m/e 404 (M+H).

Ejemplo 18

Preparación de 1h

Una mezcla de 1d (0,052 g, 0,15 mmol) y dietilamina en exceso en etanol (2 mL) se calentó (80-85°C) en un tubo sellado durante 3 días. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de hielo y agua (aprox. 20 g) y se filtró. El residuo se lavó varias veces con agua y se secó en alto vacío para generar 0,015 g de 1h. Las aguas madre y los líquidos de lavado reunidos, tras el reposo, producían otros 0,014 g de 1h. El compuesto 1h se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 10,47 min; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃) δ 9,00 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 3,70 (t, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,25 (m, 6H), 2,30 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,00 (t, 6H); MS m/e 390 (M+H).

Ejemplo 19

Preparación de 1j

A una suspensión de hidruro de sodio (al 60% en aceite, 0,008 g, 0,2 mmol) en DMF seca (1 mL) se añadió lentamente 1a (0,05 g, 0,18 mmol) en DMF seca (2 mL). Después de haber cesado el desprendimiento de gas H₂, se añadió al matraz de reacción cloruro de fenilsulfonilo (0,035 g, 0,2 mmol) en DMF seca (3 mL). La mezcla se agitó a 60°C durante 1 h, se vertió en hielo-agua (aprox. 20 g) y se filtró. El residuo se lavó sucesivamente con agua y metanol y se secó para dar 0,036 g de 1j. El compuesto 1j se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 16,19 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,10 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,70 (m, 3H), 7,50 (m, 2H), 7,30 (t, 1H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m, 2H); MS m/e 415 (M-H).

Ejemplo 20

Preparación de 1k

A una suspensión de hidruro de sodio (al 60% en aceite, 0,048 g, 1,2 mmol) en DMF seca (2 mL) se añadió lentamente 1a (0,3 g, 1,1 mmol) en DMF seca (4 mL), y la mezcla se agitó durante 30 min. En un matraz separado se agitó durante 30 min y se añadió al primer matraz de reacción una mezcla de sal de Boc-Lys(Boc) dicitclohexilamina (1,16 mmol, 2,2 mmol), TBTU (0,71 g, 2,2 mmol), NMM (0,22 g, 2,2 mmol) en DMF seca (5 mL). La mezcla se agitó durante 1 h (la HPLC mostró un 70% de un nuevo producto), se vertió en una mezcla de hielo y agua (aprox. 20 g) y se filtró. El residuo se lavó varias veces con agua, se secó bajo alto vacío y se disolvió en dioxano (3 mL) y a ello se añadió HCl 4 N en dioxano (3 mL). Después de agitar durante 1 h a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó varias veces con dioxano, seguido de éter. El secado en alto vacío generó 0,1 g de 1k. El compuesto 1k se caracteriza por ser un sólido amorfo amarillo; R_f 5,93 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,20 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,70 (ancho, 3H), 8,00 (ancho, 3H), 7,60 (m, 2H), 7,30 (t, 1H), 5,00 (ancho, 1H), 3,25 (m, 4H), 2,70 (ancho, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,00 (2 conjuntos de ancho, 2H), 1,50 (m ancho, 4H); MS m/e 406 (M+2H).

Ejemplo 21

Preparación de 1l

Este compuesto se preparó siguiendo el mismo proceso que el descrito antes para la síntesis de 1k. Así, partiendo de 0,1 g de 1a y 0,14 g de Boc-beta-alanina, se obtuvieron 0,025 g de 1l. 1l se caracteriza por ser un sólido amorfo amarillo; R_f 7,45 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,20 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,00 (ancho, 3H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 3,30 (t, 2H), 3,25 (m, 6H), 2,25 (m, 2H); MS m/e 348 (M+H).

ES 2 351 268 T3

Ejemplo 22

Preparación de 1m

- 5 Este compuesto se preparó siguiendo el mismo proceso que el descrito antes para la síntesis de 1k. Así, partiendo de 0,1 g de 1a y 0,13 g de Boc-lisina, se obtuvieron 0,028 g de 1m. El compuesto 1m se caracteriza por ser un sólido amorfo amarillo. R_f 7,14 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 12,20 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,30 (ancho, 3H), 7,60 (m, 2H), 7,30 (t, 1H), 3,20 (s, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,25 (m, 2H); MS m/e 334 (M+H).

10 Ejemplo 23

Preparación de 1p

- 15 A una suspensión de hidruro de sodio (al 60% en aceite, 0,08 g, 2 mmol) en DMF seca (2 mL) se añadió lentamente 1a (0,5 g, 1,8 mmol) en DMF seca (4 mL). Después de haber cesado el desprendimiento de gas H_2 , se añadió al matraz de reacción 2-bromoacetato de bencilo (0,46 g, 2 mmol) en DMF seca (2 mL). La mezcla se agitó a 60°C durante 1 h, se vertió en una mezcla de hielo y agua (aprox. 20 g) y se filtró. El residuo bruto se purificó luego mediante cromatografía en columna de resolución rápida (THF al 20% en tolueno) para generar 0,2 g de 1p. El compuesto 1p se caracteriza por ser un sólido amorfo amarillo. R_f 14,59 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 12,00 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (m, 6H), 5,10 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,25 (m, 2H); MS m/e 423 (M-H).

Ejemplo 24

Preparación de 1n

- 25 A una suspensión de hidruro de sodio (al 60% en aceite, 0,029 g, 0,73 mmol) en DMF seca (2 mL) se añadió lentamente 1a (0,17 g, 0,6 mmol) en DMF seca (3 mL). Después de haber cesado el desprendimiento de gas H_2 , se añadió al matraz de reacción bencil-2-bromoetil-éter (0,16 g, 0,73 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla se agitó a 60°C durante 4 h, se vertió en una mezcla de hielo y agua (aprox. 10 g) y se filtró. El residuo bruto se purificó luego mediante cromatografía en columna de resolución rápida (THF al 20% en tolueno) para generar 0,13 g de 1n. El compuesto 1n se caracteriza como un sólido amorfo amarillo. R_f 14,62 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 11,90 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,20 (m, 6H), 4,50 (s, 2H), 3,70 (dd solapantes, 2H), 3,60 (dd solapantes, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H); MS m/e 409 (M-H).

35 Ejemplo 25

Preparación de 1o

- 40 Una disolución de 1n (0,1 g, 0,24 mmol) en DMF (8 mL) se hidrogenó en un aparato Paar en presencia de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0,025 g) y 1 gota de HCl conc. a 3,15 kg/cm² durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se concentró para dar 0,077 g del correspondiente producto desbencilado en forma de un sólido amorfo amarillo; R_f 10,37 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 11,90 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 4,80 (t, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m, 2H). MS m/e 319 (M-H).

- 45 El producto anterior (0,052 g, 0,163 mmol) se convirtió, en presencia de cloruro de p-toluensulfonilo (0,214 g, 1,122 mmol) y piridina (3 mL) en el correspondiente derivado de p-toluenosulfonilo (0,07 g). Después se sometió a reflujo en un tubo sellado y durante 2 días una disolución de este compuesto (0,05 g) en THF (2 mL) y dietilamina en exceso. El disolvente en exceso y el reactivo se separaron. El residuo se lavó varias veces con metanol y se secó en alto vacío para generar 0,20 g de 1o. El compuesto 1o se caracteriza por ser un sólido amorfo amarillo; R_f 9,06 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 11,90 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 3,60 (t, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,60 (t, 2H), 2,50 (q, 4H), 2,25 (m, 2H), 0,80 (t, 6H); MS m/e 376 (M+H).

Ejemplo 26

55 Preparación de 1q

- Una disolución de 1p (0,030 g, 0,71 mmol) en MeOH-DMF (1:1, 10 mL) se hidrogenó en un aparato Paar en presencia de Pd al 10%-C (de tipo DeGussa, contenido en agua del 50%) a 2,8 kg/cm² durante 15 min. La mezcla de reacción se filtró luego a través de una almohadilla de Celite® y se concentró para dar 0,025 g 1p. El compuesto 1p se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 10,36 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 12,00 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,00-3,00 (ancho, 1H), 3,25 (m, 4H), 2,25 (m, 2H); MS m/e 333 (M-H).

Ejemplo 27

65 Preparación de 1r

A una disolución de 1q (0,20 g, 0,060 mmol) en DMF seca (2 mL) a 0°C se añadió EDCI (0,012 g, 0,063 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min y a ello se añadió un complejo de HOBt-amoniaco (0,017 g, 0,112 mmol; 1,12 g

ES 2 351 268 T3

del complejo se prepararon haciendo reaccionar 1,30 g de HOBt y 1,1 mL de hidróxido de amonio al 28% en 10 mL de acetona, seguido de la separación de los disolventes). El baño de hielo se separó y la mezcla se agitó durante una noche. Luego se vertió en una mezcla de hielo y agua (aprox. 10 g) y se filtró. El residuo se lavó varias veces con agua y se secó en alto vacío para generar 0,012 g de 1r. El compuesto 1r se caracteriza como un sólido amarillo; R_f 9,28 min; MS m/e 332 (M-H).

Ejemplo 28

Preparación de 1s

A una suspensión de hidruro de sodio (al 60% en aceite, 0,016 g, 0,4 mmol) en DMF seca (2 mL) se añadió lentamente 1a (0,1 g, 0,36 mmol) en DMF seca (3 mL). Después de haber cesado el desprendimiento de gas H_2 , se añadió al matraz de reacción N-bromometilftalimida (0,096 g, 0,4 mmol) en DMF seca (1 mL). La mezcla se agitó a 60°C durante una noche, se vertió en una mezcla de hielo y agua (aprox. 10 g) y se filtró. El residuo se lavó varias veces con agua y se secó en alto vacío para generar 0,1 g de 1s. 1s se caracteriza como un sólido amarillo; R_f 13,07 min; ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,25 (m, 2H). MS m/e 434 (M-H).

Ejemplo 29

Preparación de 1t

11-metil-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona

El compuesto 5a (20 mg, 0,076 mmol) en DMF (0,2 mL) se trató con MeI (11,4 mg, 0,08 mmol) y NaH (8,1 mg de 60%, 0,2 mmol) durante 18 h. Se añadió agua (1 mL). El precipitado resultante se sometió a reflujo con acetona, se enfrió y el precipitado se recogió para proporcionar el producto en forma de un sólido blancuzco (9 mg, rendimiento del 43%). MS m/e 277 (M+H) $^+$. RMN (DMSO- d_6) δ 8,45 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,30 (t, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,52 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 2,25 (quintete, 2H).

Ejemplo 30

Preparación de 1u

11-[bis-(t-butoxicarbonil)-L-lisil]-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona

El derivado de bis(t-butoxicarbonil)-lisilo se preparó según se describe en 1k y se purificó por cromatografía (CH_2Cl_2 -Et $_2$ O) para dar un vidrio amarillo. MS m/e 613 (M+Na) $^+$.

Ejemplo 31

Preparación de 1v

Dihidrocicloruro de 11-L-lisil-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona

Los grupos BOC de 1u se hidrolizaron con HCl 2M en dioxano para proporcionar el producto en forma de un sólido canela. MS m/e 391 (M+H) $^+$, 263 (M+H-lisilo) $^+$. RMN (DMSO- d_6) δ 12,1 (s, 1H), 8,6 (s, 3H), 8,4 (s, 3H), 8,08 (1H, d), 8,0 (s, 3H), 7,62 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,15 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,2-1,5 (m, 6H).

Ejemplo 32

Preparación de 2a

Una mezcla de 1a (1g, 3,6 mmol), N-bromosuccinimida (0,64 g, 3,62 mmol) y DMF seca (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió luego en metanol (100 mL) y se filtró. El sólido precipitado se lavó varias veces con metanol y se secó en alto vacío para generar 0,97 g de 2a. El producto se caracteriza como un sólido amorfo amarillo con propiedades. R_f 12,39 min; ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H). MS m/e 353 y 355 (M-H para diferentes isótopos de bromo).

Ejemplo 33

Preparación de 2b

Una mezcla de 1a (0,20 g, 0,72 mmol), N-clorosuccinimida (0,106 g, 0,75 mmol) y DMF seca (5 mL) se calentó en un tubo sellado a 60°C durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en metanol (10 mL) y se filtró. El sólido precipitado se lavó varias veces con metanol y se secó en alto vacío para generar 0,11 g de 2b. El compuesto

ES 2 351 268 T3

2b es un sólido amorfo amarillo. R_f 14,06 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H). MS m/e 309 y 301 (M-H para diferentes isótopos de cloro).

5 Ejemplo 34

Preparación de 2c

10 Partiendo de 5-fluoroindol, este compuesto se preparó siguiendo el mismo proceso multietapas que el descrito para la síntesis de 1a a partir del indol. El compuesto 2c se caracteriza como un sólido amorfo naranja; R_f 11,50 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H). MS m/e 293 (M-H).

Ejemplo 35

15 *Preparación de 2d*

A una suspensión de AlCl_3 (0,072 g, 0,54 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 mL) a 0°C se añadió cloruro de acetilo (0,042 g, 0,54 mmol). Una suspensión de 1a (0,050 g, 0,18 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 mL) se añadió lentamente al matraz de reacción. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó durante 4 h, se vertió sobre una mezcla de hielo (aprox. 10 g) y HCl 2N (10 mL) y se filtró. El residuo se lavó con agua, se agitó durante una noche en una mezcla de metanol-agua (4:1, 5 mL) y se filtró. Se lavó con pequeños volúmenes de metanol y éter, respectivamente, y se secó en vacío para generar 0,023 g de 2d. El compuesto 2d se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 9,82 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,25 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,25 (m ancho, 2H). MS m/e 317 (M-H).

Ejemplo 36

30 *Preparación de 2e*

Este compuesto se preparó siguiendo el mismo proceso que el descrito antes para la síntesis de 2d. Así, partiendo de 0,050 g de 1a y 0,10 g de bromuro de bromoacetilo, se obtuvieron 0,045 g de 2e. 2e se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 10,76 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,30 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H). MS m/e 396 (M-H).

35 Ejemplo 37

Preparación de 2f

40 Este compuesto se preparó siguiendo el mismo proceso que el descrito antes para la síntesis de 2e. Basados en 0,2 g de material de partida 1a, se obtuvieron 0,2 g de 2f. El compuesto 2f se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 11,96 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 5,70 (q, 1H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,80 (d, 3H). MS m/e 410 (M-H).

45 Ejemplo 38

Preparación de 2g

Una mezcla de 2e (0,036 g, 0,09 mmol), trietilamina (0,010 g, 0,10 mmol) y *N*-metilpiperizina (0,010 g, 0,10 mmol) en DMF seca (2 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante 0,5 h, se vertió en una mezcla de hielo y agua (aprox. 10 g) y se filtró. El residuo se lavó varias veces con agua y se secó en alto vacío para generar 0,010 g de 2g. El compuesto 2g se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 5,77 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,25 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,50 (ancho, 4H), 2,25 (m ancho, 6H), 2,10 (t, 3H). MS m/e 417 (M+H).

55 Ejemplo 39

Preparación de 2h

60 Una mezcla de 2e (0,040 g, 0,10 mmol), trietilamina (0,011 g, 0,11 mmol) y morfolina (0,0096 g, 0,11 mmol) en DMF seca (2 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h, se vertió en una mezcla de hielo y agua (aprox. 10 g) y se filtró. El residuo se lavó varias veces con agua y se secó en alto vacío para generar 0,019 g de 2h. El compuesto 2h se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 6,50 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,25 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,50 (ancho, 4H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,40 (ancho, 4H), 2,25 (m ancho, 2H). MS m/e 404 (M+H).

ES 2 351 268 T3

Ejemplo 40

Preparación de 2i

Una mezcla de 2e (0,040 g, 0,1 mmol), trietilamina (0,011 g, 0,11 mmol) y piperidina (0,009 g, 0,11 mmol) en DMF seca (3 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante 0,5 h, se vertió en una mezcla de hielo y agua (aprox. 10 g) y se filtró. El residuo se lavó varias veces con agua y se secó en alto vacío para generar 0,034 g de 2i. El compuesto 2i se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 7,32 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,25 (ancho, 1H), 11,00 (ancho, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,40 (ancho, 4H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,50 (ancho, 4H), 1,30 (ancho, 2H). MS m/e 402 (M+H).

Ejemplo 41

Preparación de 2j

Una mezcla de 2e (0,040 g, 0,1 mmol), trietilamina (0,012 g, 0,12 mmol) y dietilamina (0,009 g, 0,12 mmol) en DMF seca (3 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h, se vertió en una mezcla de hielo y agua (aprox. 10 g) y se filtró. El residuo se lavó varias veces con agua y se secó en alto vacío para generar 0,026 g de 2j. El compuesto 2j se caracteriza como un sólido amorfo pardo oscuro; R_f 7,04 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,25 (ancho, 1H), 11,00 (ancho, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,60 (q, 4H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,00 (t, 6H). MS m/e 390 (M+H).

Ejemplo 42

Preparación de 2k

Una mezcla de 2e (0,050 g, 0,13 mmol), trietilamina (0,028 g, 0,27 mmol) e hidrocloreuro de éster *t*-bútilico de sarcosina (0,025 g, 0,135 mmol) en DMF seca (3 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante 72 h, se vertió en una mezcla de hielo y agua (aprox. 10 g) y se filtró. El residuo se lavó varias veces con agua y se secó en alto vacío para generar 0,035 g de 2k. El compuesto 2k se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 9,20 min (ancho); $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,40 (s, 9H). MS m/e 461 (M+H).

Ejemplo 43

Preparación de 2l

Una mezcla de compuesto 2k (0,018 g, 0,039 mmol) y ácido trifluoroacético (0,3 mL) se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. Se separó ácido trifluoroacético en exceso y al matraz de reacción se añadió acetato de etilo (5 mL). Apareció lentamente un sólido que se filtró, se lavó varias veces con acetato de etilo y se secó en alto vacío para generar 0,016 g de 2l. El compuesto 2l se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 6,34 min (ancho); $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,50 (ancho, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,25 (m ancho, 2H). MS m/e 406 (M+H).

Ejemplo 44

Preparación de 2m

A una suspensión de AlCl_3 (2,89 g, 21,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 mL) a 0°C se añadió anhídrido succínico (1,086 g, 10,86 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 mL). Al matraz de reacción se añadió lentamente una suspensión de 1a (1 g, 3,62 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó durante 5 h, se vertió sobre una mezcla de hielo (aprox. 10 g) y HCl 2 N (10 mL) y se filtró. El residuo se lavó con agua, se agitó durante una noche en una mezcla de metanol-agua (4:1, 10 mL) y se filtró. El producto se lavó con pequeños volúmenes de agua y éter, secuencialmente, y se secó en vacío para generar 1,16 g de 2m. El compuesto 2m se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 9,17 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,30 (s, 1H), 12,10 (ancho, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,60 (m, 2H), 2,25 (m ancho, 2H). MS m/e 375 (M-H).

Ejemplo 45

Preparación de 2n

A una disolución de compuesto 2e (0,040 g, 0,1 mmol) en DMF seca (2 mL) se añadió un derivado sódico de 1,2,4-triazol (0,014 g, 0,14 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a la temperatura ambiente, se vertió en una mezcla de hielo y agua (aprox. 10 g) y se filtró. El residuo se lavó varias veces con agua y se secó en alto vacío para generar 0,024 g de 2n. El compuesto 2n se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 9,28 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,50 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,00 (s, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H). MS m/e 386 (M+H).

Ejemplo 46

Preparación de 2o

5 Método de CuCN: Una mezcla de 2a (0,1 g, 0,28 mmol), CuCN (0,075 g, 0,85 mmol) y 1-metil-2-pirrolidinona (4 mL) se calentó a 175°C en un tubo sellado durante una noche, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se hizo pasar a través de una almohadilla de sílice, se concentró hasta un pequeño volumen y se vertió en agua (20 mL). El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc) para generar 0,006 g de 2o.

10 Método de Zn(CN)₂: Una mezcla de 2a (2,33 g, 6,56 mmol) y Zn(CN)₂ (1,56 g, 13,3 mmol) se disolvieron en DMF (22 mL) bajo nitrógeno. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (1,17 g, 0,10 mmol, 15% en moles), y la mezcla se agitó a 125°C durante 80 min. La disolución caliente se filtró en vacío a través de Celite® y la almohadilla se aclaró con DMF caliente. El filtrado se diluyó con dos volúmenes de agua. El precipitado resultante se recogió, se secó y se trituró con acetato de etilo y se aclaró con acetato de etilo y luego con éter, proporcionando el producto ligeramente impuro en forma de un sólido naranja-parduzco (2,17 g). Éste se pudo purificar mediante cromatografía en columna como antes. El compuesto 2o se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 10,51 min; ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 12,40 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H). MS *m/e* 300 (M-H).

Ejemplo 47

Preparación de 2p

25 *Hidrocloruro de 3-(aminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H),7-diona*

3-ciano-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H),7-diona 2o (580 mg) se disolvió en DMF (58 mL). La disolución se saturó con amoníaco y se hidrogenó a 3,85 kg/cm² sobre níquel Raney W-2 (2,4 g) recientemente preparado (R. Mozingo, *Org. Synth.* **1955** 3, 181-183) durante 7 días. Se añadió níquel Raney adicional según se requería. Se separó el precipitado, que contenía catalizador y algo de producto, y el disolvente se evaporó a partir del filtrado para proporcionar el producto bruto naranja (408 mg). El producto bruto se suspendió en agua (70 mL) y HCl 1 M (1,5 mL) y se mezcló con Celite® 521 y después se filtró. El residuo se liofilizó para dar el producto en forma de un sólido amarillo (288 mg, 44% de rendimiento). RMN (DMSO-d₆) δ 12,20 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,36 (s ancho, 3H), 7,65 (m, 2H), 4,19 (s ancho, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,31 (quintete, 2H). RMN (D₂O) δ 7,58 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,07 (s, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,65 (m, 2H). MS *m/e* 289 (M+H+NH₃)⁺, 306 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₁₈H₁₅N₃O₂ - 2,1 HCl - 1,6 H₂O: C, 52,64; H, 4,98; N, 10,23; Cl, 18,13. Encontrado: C, 52,38; H, 4,61; N, 10,03; Cl, 18,29.

Ejemplo 48

Preparación de 2q

Hidrocloruro de bis-[5(6H),7-dioxo-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-3-ilmetil]amina

45 Cuando 3-ciano-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H),7-diona 2o (115 mg), disuelta en DMF, se hidrogenó como antes, pero en ausencia de amoníaco, la HPLC indicó una mezcla 60:40 de dímero 2q y monómero 2p. La mezcla se agitó con HCl 0,01 M (50 mL) y se filtró. El precipitado se extrajo con DMF (15 mL) para dar el producto en forma de un sólido amarillo. RMN (DMSO-d₆) δ 10,09 (s, 2H), 9,31 (s, 2H), 8,03 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 4,13 (s ancho, 4H), 3,28 (t, 4H), 3,21 (t, 4H), 2,30 (quintete, 4H). MS *m/e* 594 (M+H)⁺.

Ejemplo 49

Preparación de 2r

55 *3-(acetilaminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H),7-diona*

EDCI (30 mg, 0,156 mmol) se añadió a una suspensión de hidrocloruro de 3-(aminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H),7-diona (2p, 31 mg, 0,10 mmol), NMM (15 µL, 13 mmol), HOBT-H₂O (16 mg, 0,10 mmol) y ácido acético (10 mg, 0,17 mmol) en DMF (0,5 mL). Todos los sólidos se disolvieron en 10 min. Después de 2 días, se añadió agua (4 mL). El precipitado se recogió y se aclaró con agua, NaHCO₃ saturado, agua, HCl 1 M y agua, y luego se secó para proporcionar el producto (2r, 23 mg, 73% de rendimiento) en forma de un sólido pardo-dorado. RMN (DMSO-d₆) δ 11,92 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,43 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 4,43 (d, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,30 (quintete, 2H), 1,91 (s, 3H). MS *m/e* 346 (M-H)⁻.

ES 2 351 268 T3

Ejemplo 50

Preparación de 2s

5 3-(propanoilaminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H),7-diona

Preparada a partir de 2p y ácido propiónico mediante un proceso similar al utilizado en la preparación de 2r. RMN (DMSO-d₆) δ 11,93 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,40 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 4,42 (d, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,35 (quintete, 2H), 2,22 (q, 2H), 1,11 (t, 3H). MS m/e 360 (M-H)⁻.

10

Ejemplo 51

Preparación de 2t

15

3-(butanoilaminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H),7-diona

Preparada a partir de 2p y ácido butírico mediante un proceso análogo para la preparación de 2r. RMN (DMSO-d₆) δ 11,90 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,40 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 4,42 (d, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,28 (quintete, 2H), 2,15 (t, 2H), 1,60 (m, 2H), 0,89 (t, 3H). MS m/e 374 (M-H)⁻.

20

Ejemplo 52

25 Preparación de 2u

3-(benzoilaminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H),7-diona

Preparada a partir de 2p y ácido benzoico mediante un proceso similar al descrito para la preparación de 2r. RMN (DMSO-d₆) δ 11,94 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 9,18 (t, 1H), 9,82 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,50 (m, 6H), 4,67 (d, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,30 (quintete, 2H). MS m/e 408 (M-H)⁻.

30

Ejemplo 53

35

Preparación de 2v

3-(N-(2-(N-Boc-amino)acetil)aminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H),7-diona

40

Preparada a partir de 2p y BOC-glicina mediante un proceso similar al descrito para la preparación de 2r. RMN (DMSO-d₆) δ 11,93 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,38 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,96 (s ancho, 1H), 4,45 (d, 2H), 3,61 (d, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,33 (quintete, 2H), 1,40 (s, 9H). MS m/e 461 (M-H)⁻.

45

Ejemplo 54

Preparación de 2w

50 3-(N-(4-(N-Boc-amino)butanoil)aminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H),7-diona

Preparada a partir de 2p y ácido BOC-4-aminobutírico mediante un proceso similar al descrito para 2r. RMN (DMSO-d₆) δ 11,87 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,36 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,77 (s ancho, 1H), 4,41 (d, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,17 (t, 2H), 2,93 (q, 2H), 2,29 (quintete, 2H), 2,15 (t, 2H), 1,65 (quintete, 2H), 1,37 (s, 9H). MS m/e 489 (M-H)⁻.

55

Ejemplo 55

60

Preparación de 2x

3-(N-(2-(amino)acetil)aminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H),7-diona

Este compuesto se preparó mediante tratamiento de 2v con HCl 2 M en dioxano. RMN (D₂O) δ 7,40 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,32 (s ancho, 2H), 3,90 (s ancho, 2H), 3,76 (m, 4H), 1,99 (m, 4H), 1,65 (m, 2H). MS m/e 363 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 56

Preparación de 2y

5 3-(N-(4-(amino)butanoil)aminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[*a*]pirrolo[3,4-*c*]carbazol-5(6*H*),7-diona

Este compuesto se preparó mediante tratamiento de 2w con HCl 2 M en dioxano. RMN (D₂O) δ 7,36 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,02 (m, 4H), 2,15 (t, 2H), 1,61 (m, 2H). MS *m/e* 391 (M+H)⁺.

Ejemplo 57

Preparación de 2z

15 3-(N-(3-(metoxycarbonil)propanoil)aminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[*a*]pirrolo[3,4-*c*]carbazol-5(6*H*),7-diona

Preparada a partir de 2p y succinato de monometilo mediante un proceso similar al descrito para la preparación de 2r. MS *m/e* 418 (M-H)⁻.

Ejemplo 58

Preparación de 2aa

25 3-(N-(4-(metoxycarbonil)butanoil)aminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[*a*]pirrolo[3,4-*c*]carbazol-5(6*H*),7-diona

Preparada a partir de 2p y glutarato de monometilo mediante un proceso similar al descrito para la preparación de 2r. MS *m/e* 432 (M-H)⁻.

Ejemplo 59

Preparación de 2ab

35 3-(N-(3-(carboxi)propanoil)aminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[*a*]pirrolo[3,4-*c*]carbazol-5(6*H*),7-diona

Anhídrido succínico (3,1 mg, 0,031 mmol) se añadió a una suspensión de hidrocloreuro de 3-(aminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[*a*]pirrolo[3,4-*c*]carbazol-5(6*H*),7-diona (9,8 mg, 0,029 mmol) y NMM (9 μ L, 0,082 mmol) en DMF (0,2 mL). El sólido se disolvió en el espacio de 30 min y luego se formó un nuevo precipitado. Al cabo de 1 h, se añadió HCl 1 M. El precipitado se recogió, se aclaró con agua y luego se secó para proporcionar el producto 2ab (11,4 mg, 98% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. MS *m/e* 404 (M-H)⁻.

Ejemplo 60

Preparación de 2ac

3-(N-(4-(carboxi)butanoil)aminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[*a*]pirrolo[3,4-*c*]carbazol-5(6*H*),7-diona

Preparada a partir de anhídrido glutárico mediante un proceso similar al descrito para la preparación de 2ab. MS *m/e* 418 (M-H)⁻.

Ejemplo 61

Preparación de 2ad

3-(N-Boc-aminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[*a*]pirrolo[3,4-*c*]carbazol-5(6*H*),7-diona

NMM (14 mg, 0,14 mmol) se añadió a una mezcla de hidrocloreuro de 3-(aminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[*a*]pirrolo[3,4-*c*]carbazol-5(6*H*),7-diona (2p, 15 mg, 0,045 mmol) y dicarbonato de di-*t*-butilo (18 mg, 0,082 mmol) en DMF (1 mL). Después de 2 h, la mezcla se filtró y se añadió agua (5 mL). El precipitado se recogió y se aclaró con ácido cítrico al 3%, NaHCO₃ saturado y agua y luego se secó para proporcionar el producto (12 mg, 67% de rendimiento) en forma de un sólido pardo-dorado. Este sólido se pudo purificar mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc) para dar un sólido amarillo. RMN (CDCl₃) δ 8,78 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,40 (t, 2H), 3,16 (t, 2H), 2,39 (quintete, 2H), 1,53 (s, 9H). MS *m/e* 404 (M-H)⁻.

ES 2 351 268 T3

Ejemplo 62

Preparación de 2ae

- 5 A una suspensión de 5a (0,1 g, 0,36 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) a 0°C se añadió lentamente ácido clorosulfónico (0,05 g, 0,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante otros 30 min, luego se agitó a la temperatura ambiente durante una noche y se filtró. El residuo se lavó sucesivamente con cloruro de metileno y éter. Después se purificó mediante HPLC preparativa para generar 0,008 g de 2ae. El compuesto 2ae es un sólido amorfo
10 amarillo; R_f 4,89 min (ancho); $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,50 (s, 1H), 2,25 (m ancho, 2H). MS m/e 355 (M-H).

Ejemplo 62a

Preparación de 2af

- 15 A una disolución del ejemplo 5a (26 mg, 0,10 mmol) en DMF (2 mL) se añadió N-clorosuccinimida (15 mg, 0,11 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h antes de añadirla, gota a gota, a un matraz agitado de agua (10 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración con succión, se lavó con agua (3 x 5 mL) y se secó hasta peso constante para dar 15 mg (52%) del compuesto del título en forma de un sólido blancuzco. MS m/e
20 295/297 (M+H) $^+$.

Ejemplo 62b

Preparación de 2ag

- 25 Una suspensión del ejemplo 5c (305 mg, 1,06 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) y ácido clorhídrico concentrado (15 mL) se calentó a reflujo durante 72 h. El dioxano se separó mediante evaporación rotatoria y el producto se recogió mediante filtración con succión, se lavó con agua hasta neutralidad y se secó al aire hasta peso constante para dar 315 mg (97%) del compuesto del título en forma de un sólido de canela a pardo claro. MS m/e 305 (M+H) $^+$.
30

Ejemplo 62c

Preparación de 2ah

- 35 A una disolución del ejemplo 2ag (75 mg, 0,25 mmol) en DMF (5 mL) y etanol (1 mL) se añadió una disolución de (trimetilsilil)diazometano (2 M en hexanos, 0,6 mL, 1,2 mmol). Después de agitar durante 4 h, se añadieron unas pocas gotas de ácido acético glacial, los disolventes se separaron en vacío y el residuo se suspendió en agua (5 mL) y se liofilizó para proporcionar 11 mg (91%) del compuesto del título en forma de un sólido de canela a pardo claro. MS m/e 319 (M-H) $^+$.
40

Ejemplo 62d

Preparación de 2ai

- 45 A una disolución del ejemplo 2ag (20 mg, 0,065 mmol) en DMF (3 mL) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, 13 mg, 0,098 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP, 43 mg, 0,098 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h, se añadió N,N-dimetiletildiamina (9 mg, 0,098 mmol) y se continuó agitando durante 1-3 h o hasta considerar que se había completado mediante análisis por HPLC. La mezcla se concentró hasta formar un residuo oleoso, se lavó a fondo con éter, se disolvió en HCl 0,5 N (5 mL), se filtró para clarificar y se liofilizó para
50 dar 25 mg (93%) del compuesto del título. MS m/e 377 (M+H) $^+$.

Ejemplo 62e

Preparación de 2aj

- 55 Este compuesto se preparó de acuerdo con el proceso descrito antes para el ejemplo 2ai. A partir de 2ag (20 mg, 0,065 mmol) y 4-(2-aminoetil)morfolina (13 mg, 0,098 mmol) se obtuvieron 29 mg (97%) del compuesto del título. MS: m/e = 419 (M+H) $^+$.

- 60 Ejemplo 62f

Preparación de 2ak

- 65 Este compuesto se preparó de acuerdo con el proceso descrito antes para el ejemplo 2ai, excepto que el aislamiento del producto se consiguió mediante dilución de la mezcla de reacción con acetato de etilo (15 mL) y lavado del precipitado resultante con acetato de etilo (2 x 5 mL) y éter (5 mL). A partir del ejemplo 2ag (20 mg, 0,065 mmol) y morfolina (7 mg, 0,078 mmol) se obtuvieron 4 mg (17%) del compuesto del título en forma de un sólido canela. MS: 376 (M+H) $^+$.

ES 2 351 268 T3

Ejemplo 62g

Preparación de 2al

- 5 Este compuesto se preparó de acuerdo con el proceso descrito antes para el ejemplo 2ai, excepto que el aislamiento del producto se consiguió mediante evaporación de DMF, agitando el residuo con metanol (3 mL) y lavando el precipitado resultante con metanol/éter al 50% (5 mL) y éter (5 mL). A partir del ejemplo 2ag (20 mg, 0,065 mmol) y 4-(N-metil-aminometil)piridina (12 mg, 0,098 mmol) se obtuvieron 18 mg (67%) del compuesto del título en forma de un sólido pardo claro. MS: 411 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 62h

Preparación de 2am

- 15 Este compuesto se preparó de acuerdo con el proceso descrito antes para el ejemplo 2ai, excepto que el aislamiento del producto se consiguió mediante evaporación de DMF, agitando el residuo con metanol/éter al 50% (2 mL) y lavando el precipitado resultante con éter (2 x 3 mL). A partir del ejemplo 2ag (20 mg, 0,065 mmol) y dihidrocloruro de N^p-metilhistamina (21 mg, 0,104 mmol) se obtuvieron 5 mg (19%) del compuesto del título en forma de un sólido pardo claro. MS: 414 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 62i

Preparación de 2an

- 25 Este compuesto se preparó de acuerdo con el proceso descrito antes para el ejemplo 2ai. A partir del ejemplo 2ag (20 mg, 0,065 mmol) y 2-(N-metilaminometil)piridina (13 mg, 0,104 mmol) se obtuvieron 27 mg (99%) del compuesto del título en forma de un sólido pardo claro. MS: m/e = 411 (M+H)⁺.

Ejemplo 62j

30 *Preparación de 2ao*

- Una mezcla de 5-triisopropilsililoxi-2-(1-hidrox ciclopentil)indol (0,4 g, 1 mmol) y maleimida (0,15 g, 1,6 mmol) en ácido acético se agitó durante 24 horas a la temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metileno, se lavó con disolución de NaHCO₃ al 10% y se secó (MgSO₄). El agente de secado se separó mediante filtración y el disolvente se concentró para dar 0,31 g. MS: m/e 451 (M-H)⁺. Al aducto de Diels-Alder (1,2 g, 2,6 mmol) en HOAc (60 mL) se añadió H₂O₂ al 30% (15 mL), seguido de calentamiento durante 90 minutos a 50°C. La mezcla se concentró, luego se añadió agua y se recogió un sólido de color canela, 1,07 g; MS: m/e 447 (M-H)⁺. El carbazol de antes (0,3 g, 0,66 mmol) y TBAF (1,67 mL de disolución 1 M, 1,67 mmol) en CH₃CN (40 mL) se agitaron durante 0,5 horas a la temperatura ambiente. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa en acetato de etilo se secó (MgSO₄) y se concentró para dar 0,13 g de 2ao. MS: m/e = 291 (M-H)⁺.

Ejemplo 62k

45 *Preparación de 2ap*

- Este compuesto se preparó de acuerdo con el proceso descrito antes para el ejemplo 2ao ó 1a, partiendo de 5-metoxi-2-(1-hidrox ciclopentil)indol para dar 2ap. MS: m/e = 305 (M-H).

50 Ejemplo 62l

Preparación de 2aq

- 55 Este compuesto se preparó de acuerdo con el mismo proceso general que el descrito antes para el ejemplo 2ao ó 1a, partiendo de 5-etoxietoxi-2-(1-hidrox ciclopentil)indol para dar 2aq. MS: m/e = 363 (M-H).

Ejemplo 62m

Preparación de 2ar

- 60 Este compuesto se preparó de acuerdo con el mismo proceso general que el descrito antes para 2ao ó 1a, partiendo de 5-dietilaminoetiloxi-2-(1-hidrox ciclopentil)indol para dar el compuesto del título. MS: m/e = 392 (M+H)⁺.

Ejemplo 62n

65 *Preparación de 2as*

- Este compuesto se preparó de acuerdo con el mismo proceso general que el descrito antes para 2ao ó 1a, partiendo de 5-dimetilaminoetiloxi-2-(1-hidrox ciclopentil)indol para dar el compuesto del título. MS: m/e = 378 (M+H).

ES 2 351 268 T3

Ejemplo 62o

Preparación de 2at

Este compuesto se preparó de acuerdo con el mismo proceso general que el descrito antes para 2ao ó 1a, partiendo de 5-morfolinoetoxi-2-(1-hidrox ciclopentil)indol para dar el compuesto del título. MS: m/e = 406 (M+H).

Ejemplos 62p-62x

Datos para 2au-2bc

TABLA 9

Ejemplo	Compuesto	Espec. masas (m/e)
62p	2au	333 (M-H) ⁻
62q	2av	303 (M+H) ⁺
62r	2aw	305 (M-H) ⁻
62s	2ax	319 (M-H) ⁻
62t	2ay	279 (M+H) ⁺
62u	2az	303 (M-H) ⁻
62v	2ba	361 (M-H) ⁻
62w	2bb	347 (M-H) ⁻
62x	2bc	314 (M-H) ⁻

Ejemplo 62y

Preparación de 2bd

Se siguió el proceso de carboxilación de Neubert y Fishel [Org. Synth. Col. Vol. 7, 420-424 (1990)]. Se añadió cloruro de oxalilo (1,0 mL, 1,45 g, 11,4 mmol) a una suspensión agitada de cloruro de aluminio (1,50 g, 11,3 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 mL) a 20°C. Después de 1 min, se añadió 1a (1,00 g, 3,62 mmol) y la mezcla se agitó durante 40 min, luego se vertió en 20 g de hielo y agua (desprendimiento de gas) y se agitó durante 10 min. El precipitado se recogió mediante filtración en vacío y se aclaró con agua, HCl 1M y agua, y luego se secó para dar 1,11 g (95% de rendimiento) de 2bd bruto, contaminado con 17% de la cetona dimérica. Se obtuvo una muestra pura de 2bd mediante suspensión en Na₂CO₃ acuoso diluido y filtración, seguido de acidificación con HCl. Al cabo de varios días, el gel resultante proporcionó un precipitado sólido que se recogió y se secó. MS m/e 319 (M-H)⁻; ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,29 (2H, m), 3,18 (2H, t), 3,26 (2H, t), 7,62 (1H, d), 8,11 (1H, d), 9,48 (1H, s), 11,02 (1H, s), 12,27 (1H, s).

Ejemplos 62z-62ad

Datos para 2be-2bi

TABLA 10

Ejemplo	Compuesto	Espec. masas (m/e)
62z	2be	320 (M+H) ⁺
62aa	2bf	289 (M-H) ⁻
62ab	2bg	392 (M+H) ⁺
62ac	2bh	318 (M-H) ⁻
62ad	2bi	333 (M-H) ⁻

Ejemplo 62ae

Preparación de 2bj

NaBH₃CN (60 mg, 0,95 mmol) se añadió a una disolución de la sal hidrocloreto de 2p (300 mg, 0,88 mmol) y formaldehído acuoso (0,10 mL, al 37%, 1,23 mmol) en agua (6 mL). Después de 2,5 h, la disolución se basificó con Na₂CO₃ saturado. El precipitado se recogió, se aclaró con agua y se secó para proporcionar 2bj (207 mg, 71% de

ES 2 351 268 T3

rendimiento). MS m/z 334 (M+H)⁺, 289 (M-Me₂N)⁺; RMN (DMSO-d₆) δ 2,30 (2H, m), 3,18 (2H, t), 3,26 (2H, t), 4,08 (2H, ancho), 7,58 (2H, Abq), 8,82 (1H, s), 10,95 (1H, s), 12,01 (1H, s).

Ejemplos 62af-62as

Proceso general para la preparación de 2bk-2bx

TABLA 11

Ejemplo	Compuesto	Espec. masas (m/e)
62af	2bk	334 (M+H) ⁺
62ag	2bl	390 (M+H) ⁺
62ah	2bm	362 (M+H) ⁺
62ai	2bn	418 (M+H) ⁺
62aj	2bo	486 (M+H) ⁺
62ak	2bp	362 (M+H) ⁺
62al	2bq	396 (M+H) ⁺
62am	2br	348 (M+H) ⁺
62an	2bs	418 (M+H) ⁺
62ao	2bt	320 (M+H) ⁺
62ap	2bu	348 (M+H) ⁺
62aq	2bv	376 (M+H) ⁺
62ar	2bw	360 (M+H) ⁺
62as	2bx	374 (M+H) ⁺

Ejemplos 62at-62ba

Proceso general para la preparación de 2by-2cf

TABLA 12

Ejemplo	Compuesto	Espec. masas (m/e)
62at	2by	416 (M+H) ⁺
62au	2bz	448 (M+H) ⁺
62av	2ca	475 (M-H) ⁻
62aw	2cb	377 (M-H) ⁻
62ax	2cc	482 (M-H) ⁻
62ay	2cd	444 (M-H) ⁻
62az	2ce	356 (M+Na)
62ba	2cf	336 (M+H)

Ejemplos 62bb

Proceso general para la preparación de 2cg

Cloruro de oxalilo (0,010 mL, 14,5 mg, 0,114 mmol) se añadió a 2bd bruto (28 mg, 0,0875 mmol) en DMF (0,28 mL) a 0°C. Después de 1 h a 20°C, se separó HCl en exceso con una corriente de nitrógeno y se añadió 2-(N,N-dimetilamino)etilamina (24 mg, 0,27 mmol). Después de 1 h, se recogió el precipitado, se secó y se suspendió en 0,5 mL de HCl 0,1 M. El precipitado (consistente en cetona dimérica en el material de partida bruto) se desechó y el sobrenadante se liofilizó para dar el hidrocloreto de 2cg. MS m/z 391 (M+H)⁺; RMN (DMSO-d₆) δ 2,31 (2H, m), 2,88 (6H, d), 3,20 (2H, t), 3,27 (2H, t), 7,62 (1H, d), 8,04 (1H, d), 8,71 (1H, s ancho), 9,37 (1H, s), 9,65 (1H, s ancho), 11,02 (1H, s), 12,24 (1H, s).

ES 2 351 268 T3

Ejemplos 62bc-62ca

Proceso general para la preparación de 2ch-2df

TABLA 12

Ejemplo	Compuesto	Espec. masas (m/e)
62bc	2ch	405 (M+H)
62bd	2ci	411 (M+H)
62be	2cj	414 (M+H)
62bf	2ck	451 (M+H)
62bg	2cl	411 (M+H)
62bh	2cm	431 (M+H)
62bi	2cm	433 (M+H)
62bj	2co	376 (M+H)
62bk	2cp	388 (M-H)
62bl	2cq	403 (M+H)
62bm	2cr	404 (M+H)
62bn	2cs	388 (M+H)
62bo	2ct	418 (M+H)
62bp	2cu	405 (M+H)
62bq	2cv	425 (M+H)
62br	2cw	439 (M+H)
62bs	2cx	425 (M+H)
62bt	2cy	431 (M+H)
62bu	2cz	392 (M+H)
62bv	2da	392 (M+H)
62bw	2db	446 (M+H)
62bx	2dc	408 (M+H)
62by	2dd	400 (M-H)
62bz	2de	333 (M-H)
62ca	2df	412 (M+H)

Ejemplo 63

Preparación de 3a

Una mezcla de 2e (0,03 g, 0,08 mmol), tiourea (0,006 g, 0,08 mmol) y etanol (1 mL) se calentó a 70°C en un tubo sellado durante 1 h. Tras el enfriamiento, apareció un precipitado que se filtró, se lavó varias veces con etanol frío y éter, respectivamente, y se secó en alto vacío para generar 0,025 g de 3a. El compuesto 3a se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 6,68 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,50 (ancho, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H). MS m/e 375 (M+H).

Ejemplo 64

Preparación de 3b

Una mezcla de 2e (0,05 g, 0,13 mmol), tioacetamida (0,01 g, 0,13 mmol) y etanol (1 mL) se calentó a 70°C en un tubo sellado durante 1 h. Tras el enfriamiento, apareció un precipitado que se filtró, se lavó varias veces con etanol frío y éter, respectivamente, y se secó en alto vacío para generar 0,025 g de 3b. El compuesto 3b se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 10,14 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,25 (m ancho, 2H). MS m/e 374 (M+H).

ES 2 351 268 T3

Ejemplo 65

Preparación de 3e

5 Una mezcla de 2e (0,03 g, 0,07 mmol), Boc-L-tiocitulina-OtBu (0,01 g, 0,13 mmol) y etanol (1 mL) se calentó a 70°C en un tubo sellado durante 1 h. Tras el enfriamiento, apareció un precipitado que se filtró, se lavó varias veces con etanol frío y se secó en alto vacío para generar 0,010 g de 3e. El compuesto 3e se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 12,23 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,20 (ancho, 3H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (ancho, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,50 (ancho, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,70 (ancho, 4H). MS m/e 646 (M+H).

Ejemplo 66

Preparación de 3c

Una mezcla de 3b (0,051 g, 0,136 mmol), *N*-bromosuccinimida (0,027 g, 0,152 mmol) y DMF (3 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante 72 h, se vertió en MeOH frío (6 mL) y se filtró. El sólido precipitado se lavó varias veces con pequeñas porciones de metanol frío y se secó en alto vacío para generar 0,041 g de 3c. El compuesto 3c se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 12,90 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,25 (m ancho, 2H). MS m/e 452 y 454 (M+H para diferentes isótopos de bromo).

Ejemplo 67

Preparación de 3d

30 Una mezcla del Ejemplo 2f (0,1 g, 0,24 mmol), tiourea (0,03 g, 0,4 mmol) y etanol (3 mL) se calentó a 75-80°C en un tubo sellado durante una noche. Tras el enfriamiento, apareció un precipitado que se filtró, se lavó varias veces con etanol frío y éter y se secó en alto vacío para generar 0,075 g de 3d. El compuesto 3d se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 8,07 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,80 (ancho, 2H), 7,70 (dd, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (m ancho, 2H). MS m/e 389 (M+H).

Ejemplo 68

Preparación de 3f

40 Una mezcla de 3e (0,060 g, 0,093 mmol), ácido trifluoroacético (1 mL) y agua (2 gotas) se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. Los reactivos en exceso se separaron y el residuo se trituró con acetato de etilo (5 mL) para generar un sólido. La filtración y el secado en alto vacío generaron 0,048 g de 3f. El compuesto 3f se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 6,64 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,70 (ancho, 1H), 3,60 (ancho, 4H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,70 (ancho, 4H). MS m/e 490 (M+H).

Ejemplo 69

Preparación de 3g

55 Una mezcla de 2e (0,053 g, 0,133 mmol), 2-imino-4-tiobiuret (0,017 g, 0,144 mmol) y etanol (3 mL) se calentó a 70°C en un tubo sellado durante una noche. Tras el enfriamiento, apareció un precipitado que se filtró, se lavó varias veces con etanol frío y se secó en alto vacío para generar 0,055 g de 3g. El compuesto 3g se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 8,25 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,20 (ancho, 4H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H). MS m/e 417 (M+H).

Ejemplo 70

Preparación de 3h

65 Una mezcla de 2e (0,05 g, 0,126 mmol), metiltiourea (0,016 g, 0,133 mmol) y etanol (3 mL) se calentó a 75-80°C en un tubo sellado durante 1 h. Tras el enfriamiento, apareció un precipitado que se filtró, se lavó varias veces con etanol frío y se secó en alto vacío para generar 0,03 g de 3h. El compuesto 3h se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 7,92 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,75 (ancho, 1H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (m ancho, 2H). MS m/e 389 (M+H).

ES 2 351 268 T3

Ejemplo 71

Preparación de 3i

5 Una mezcla de 2e (0,05 g, 0,126 mmol), acetiltiourea (0,012 g, 0,133 mmol) y etanol (3 mL) se calentó a 75-80°C en un tubo sellado durante 1 h. Tras el enfriamiento, apareció un precipitado que se filtró, se lavó varias veces con etanol frío y se secó en alto vacío para generar 0,044 g de 3i. El compuesto 3i se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 10,57 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,20 (s, 1H), 12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H), 2,10 (s, 3H). MS m/e 415 (M-H).

10

Ejemplo 72

Preparación de 3j

15 Una mezcla de 2e (0,037 g, 0,093 mmol), *N*-benciloxitioglicinamida (0,028 g, 0,125 mmol) y etanol (3 mL) se calentó a 75-80°C en un tubo sellado durante 1 h. Tras el enfriamiento, apareció un precipitado que se filtró y se lavó con éter para dar 0,029 g de 3j. El compuesto 3j se caracteriza como un sólido amorfo pardo; R_f 12,81 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,30 (t, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,30 (m, 5H), 5,00 (s, 2H), 4,50 (ancho, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H). MS m/e 545 (M+Na), 523 (M+H).

20

Ejemplo 73

Preparación de 3k

25 Una mezcla de 3j (0,06 g, 0,115 mmol) y HBr al 30% en HOAc (0,8 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante 30 min. Se separó el reactivo en exceso y el residuo se trituró con éter para dar 0,052 g de 3k. El compuesto 3k se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 7,36 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,60 (ancho, 3H), 8,10 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,50 (ancho, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H). MS m/e 389 (M+H).

30

Ejemplo 74

Preparación de 3l

35 Una mezcla de 2e (0,2 g, 5,037 mmol), acetilguanidina (0,153 g, 1,51 mmol) y DMF (3 mL) se calentó a 60°C en un tubo sellado durante 1,5 h, se concentró en alto vacío y se trituró con agua para dar 0,189 g de un material bruto. Este material se lavó con etanol caliente (3 x 75 mL) y se secó en alto vacío para generar 0,039 g de 3l. El compuesto 3l se caracteriza como un sólido amorfo pardo; R_f 7,41 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 11,80 (s, 1H), 11,60 (s, 1H), 11,30 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H), 2,10 (s, 3H). MS m/e 400 (M+H).

40

45

Ejemplo 75

Preparación de 3m

50 A una mezcla de 3k (0,015 g, 0,032 mmol) y trietilamina (0,007 g, 0,07 mmol) en DMF (1 mL) se añadió, a la temperatura ambiente, cloruro de metanosulfonilo (0,004 g, 0,035 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min, se vertió sobre hielo-agua (1 mL) y se filtró. El residuo se lavó con agua y éter y se secó para generar 0,005 g de 3m. El compuesto 3m se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 9,95 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (m ancho, 2H). MS m/e 489 (M+Na), 467 (M+H).

55

Ejemplo 76

Preparación de 3n

60 A una mezcla de 3k (0,04 g, 0,085 mmol) y trietilamina (0,019 g, 0,18 mmol) en DMF (1 mL) se añadió, a la temperatura ambiente, cloruro de acetilo (0,007 g, 0,09 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min, se vertió sobre hielo-agua (1 mL) y se filtró. El residuo se lavó con agua y éter y se secó para generar 0,01 g de 3n. El compuesto 3n se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 9,31 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,70 (t, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,90 (s, 3H). MS m/e 453 (M+Na), 431 (M+H).

65

ES 2 351 268 T3

Ejemplo 77

Preparación de 3o

5 A una mezcla de 3k (0,04 g, 0,085 mmol) y trietilamina (0,01 g, 0,094 mmol) en DMF (1 mL) se añadió, a la temperatura ambiente, isocianato de etilo (0,0066 g, 0,09 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min, se vertió sobre hielo-agua (1 mL) y se filtró. El residuo se lavó con agua y éter y se secó para generar 0,008 g de 3o. El compuesto 3o se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 9,38 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (ancho, 1H), 6,70 (ancho, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 3,10 (q, 2H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,00 (t, 3H). MS m/e 482 (M+Na), 460 (M+H).

Ejemplo 78

Preparación de 3p

15 Una mezcla de 2e (0,05 g, 0,126 mmol), 2-(t-butanosulfonyl)tioacetamida (0,026 g, 0,132 mmol) y etanol (2 mL) se calentó a 75-80°C en un tubo sellado durante una noche. Tras el enfriamiento, apareció un precipitado que se filtró, se lavó varias veces con acetato de etilo y éter y se secó en alto vacío para generar 0,02 g de 3p. El compuesto 3p se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 11,73 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,30 (s, 9H). MS m/e 516 (M+Na), 494 (M+H).

Ejemplo 79

Preparación de 3q

25 Una mezcla de 2e (0,05 g, 0,126 mmol), 2-(t-butoxicarbonil)tioacetamida (0,024 g, 0,137 mmol) y etanol (2 mL) se calentó a 75-80°C en un tubo sellado durante una noche. Tras el enfriamiento, apareció un precipitado que se filtró, se lavó varias veces con acetato de etilo y éter y se secó en alto vacío para generar 0,02 g de 3q. El compuesto 3q se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 14,48 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,20 (s, 9H). MS m/e 496 (M+Na), 474 (M+H).

Ejemplo 80

Preparación de 3r

35 A una mezcla de 3k (0,04 g, 0,085 mmol) y trietilamina (0,019 g, 0,18 mmol) en DMF (1 mL) se añadió, a la temperatura ambiente, cloruro de isovalerilo (0,011 g, 0,094 mmol). La mezcla se agitó durante una noche, se concentró en el evaporador rotatorio, se trituró con agua (1 mL) y se filtró. El residuo se lavó con agua y éter y se secó para generar 0,019 g de 3r. El compuesto 3r se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 11,25 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,70 (t, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,60 (d, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,20 (m, 3H), 2,00 (ancho, 2H), 0,90 (d, 6H). MS m/e 495 (M+Na), 473 (M+H).

Ejemplo 81

Preparación de 3s

50 A una mezcla de 3k (0,04 g, 0,085 mmol) y trietilamina (0,019 g, 0,18 mmol) en DMF (1 mL) se añadió, a la temperatura ambiente, cloruro de propionilo (0,009 g, 0,094 mmol). La mezcla se agitó durante una noche, se concentró en el evaporador rotatorio, se trituró con agua (1 mL) y se filtró. El residuo se lavó con agua y éter y se secó para generar 0,019 g de 3s. El compuesto 3s se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 9,97 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,70 (t, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,60 (d, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 4H), 1,00 (d, 3H). MS m/e 467 (M+Na), 445 (M+H).

Ejemplo 82

Preparación de 3t

60 A una mezcla de 3k (0,04 g, 0,085 mmol) y trietilamina (0,019 g, 0,18 mmol) en DMF (1 mL) se añadió, a la temperatura ambiente, cloruro de isobutirilo (0,010 g, 0,094 mmol). La mezcla se agitó durante una noche, se concentró en el evaporador rotatorio, se trituró con agua (1 mL) y se filtró. El residuo se lavó con agua y éter y se secó para generar 0,007 g de 3t. El compuesto 3t se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 10,52 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,70 (t ancho, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,60 (d, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 3,00 (m, 1H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,00 (d, 6H). MS m/e 481 (M+Na), 458 (M+H).

ES 2 351 268 T3

Ejemplo 83

Preparación de 3u

- 5 A una mezcla de 3k (0,04 g, 0,085 mmol) y trietilamina (0,019 g, 0,18 mmol) en DMF (1 mL) se añadió, a la temperatura ambiente, cloruro de butirilo (0,010 g, 0,094 mmol). La mezcla se agitó durante una noche, se concentró en el evaporador rotatorio, se trituró con agua (1 mL) y se filtró. El residuo se lavó con agua y éter y se secó para generar 0,019 g de 3u. El compuesto 3u se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 10,64 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,70 (t ancho, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,60 (d, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H), 2,10 (t, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,70 (t, 3H). MS m/e 481 (M+Na), 458 (M+H).

Ejemplo 84

- 15 *Preparación de 3v*

- 20 A una mezcla de 3k (0,04 g, 0,085 mmol) y trietilamina (0,019 g, 0,18 mmol) en DMF (1 mL) se añadió, a la temperatura ambiente, cloruro de valerilo (0,011 g, 0,094 mmol). La mezcla se agitó durante una noche, se concentró en el evaporador rotatorio, se trituró con agua (1 mL) y se filtró. El residuo se lavó con agua y éter y se secó para generar 0,021 g de 3v. El compuesto 3v se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 11,40 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,70 (t, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,60 (d, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H), 2,10 (t, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,20 (m, 2H), 0,70 (t, 3H). MS m/e 495 (M+Na), 473 (M+H).

- 25 *Ejemplo 85*

Preparación de 3w

- 30 A una mezcla de 3k (0,04 g, 0,085 mmol) y trietilamina (0,019 g, 0,18 mmol) en DMF (1 mL) se añadió, a la temperatura ambiente, cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,010 g, 0,094 mmol). La mezcla se agitó durante una noche, se concentró en el evaporador rotatorio, se trituró con agua (1 mL) y se filtró. El residuo se lavó con agua y éter y se secó para generar 0,017 g de 3w. El compuesto 3w se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 10,34 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,00 (t ancho, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,60 (d, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,60 (m, 1H), 0,70 (ancho, 4H). MS m/e 479 (M+Na), 457 (M+H).

Ejemplo 86

Preparación de 3x

- 40 A una mezcla de 3k (0,04 g, 0,085 mmol) y trietilamina (0,019 g, 0,18 mmol) en DMF (1 mL) se añadió, a la temperatura ambiente, cloruro de ciclopentanocarbonilo (0,012 g, 0,094 mmol). La mezcla se agitó durante una noche, se concentró en el evaporador rotatorio, se trituró con agua (1 mL) y se filtró. El residuo se lavó con agua y éter y se secó para generar 0,016 g de 3x. El compuesto 3x se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 11,59 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,70 (t ancho, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,50 (d, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,60 (m, 1H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,80-1,30 (m, 8H). MS m/e 507 (M+Na), 485 (M+H).

Ejemplo 87

- 50 *Preparación de 3y*

- 55 Una mezcla de 2e (0,042 g, 0,106 mmol), 2-(t-butilcarboniloxi)tioacetamida (0,022 g, 0,126 mmol) y etanol (3 mL) se calentó a 75-80°C en un tubo sellado durante 2 h. Tras el enfriamiento, apareció un precipitado que se filtró y se lavó varias veces con etanol frío. El filtrado y los líquidos de lavado reunidos se concentraron en alto vacío para generar 0,018 g de 3y. El compuesto 3y se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 15,67 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,20 (s, 9H). MS m/e 472 (M-H).

- 60 *Ejemplo 88*

Preparación de 3z

- 65 Una mezcla de 2e (0,04 g, 0,1 mmol), 2-(metilsulfonil)tioacetamida (0,019 g, 0,12 mmol) y etanol (3 mL) se calentó a 75-80°C en un tubo sellado durante 2 h. Tras el enfriamiento, apareció un precipitado que se filtró, se lavó varias veces con etanol y se secó en alto vacío para generar 0,033 g de 3z. El compuesto 3z se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 11,24 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H). MS m/e 450 (M-H).

ES 2 351 268 T3

Ejemplo 89

Preparación de 3aa

5 Una mezcla de 2e (0,044 g, 0,1108 mmol), isoxazol-5-tiocarboxamida (0,017 g, 0,1328 mmol) y etanol (3 mL) se calentó a 75-80°C en un tubo sellado durante 2 h. Tras el enfriamiento, apareció un precipitado que se filtró, se lavó varias veces con etanol y se secó en alto vacío para generar 0,036 g de 3aa. El compuesto 3aa se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 13,77 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,25 (2 conjuntos de ancho, 4H), 2,25 (m ancho, 2H). MS m/e 425 (M-H).

Ejemplo 90

Preparación de 3ab

15 Una mezcla de 2e (0,044 g, 0,1108 mmol), N-[3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il]tiourea (0,032 g, 0,1344 mmol) y etanol (3 mL) se calentó a 75-80°C en un tubo sellado durante 2 h. Tras el enfriamiento, apareció un precipitado que se filtró, se lavó varias veces con etanol frío y se secó en alto vacío para generar 0,053 g de 3ab. El compuesto 3ab se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 6,88 min; el espectro de $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) es uno complejo. MS m/e 537 (M+H).

Ejemplo 91

Preparación de 4a

25 Una mezcla de 2e (0,042 g, 0,106 mmol), hidrocloreto de éster metílico de L-prolina (0,028 g, 0,169 mmol) y N-metilmorfolina (0,032 g, 0,32 mmol) en DMF seca (3 mL) se agitó a 60°C durante 4 h, se vertió en una mezcla de hielo y agua (aprox. 20 g) y se filtró. El filtrado se extrajo luego en acetato de etilo-THF (1:1, 2 x 20 mL). La capa orgánica reunida se secó (MgSO_4) y se concentró para dar un residuo, el cual, tras la trituración con acetato de etilo (4 mL) generó 0,008 g de 4a. El compuesto 4a se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 8,82 min (ancho); $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,70 (q, 1H), 2,25 (m ancho, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,70 (m, 4H). MS m/e 446 (M+H).

Ejemplo 92

Preparación de 4b

40 Una mezcla de 2e (0,1 g, 0,25 mmol), L-Pro-OtBu (0,048 g, 0,28 mmol), trietilamina (0,028 g, 0,28 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h, se vertió sobre hielo-agua (4 mL) y se filtró. El residuo se lavó con agua y éter, respectivamente, y se secó en alto vacío para generar 0,068 g de 4b. El compuesto 4b se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 9,73 min (ancho); $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,20 (dd, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 3,00 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,25 (m ancho, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,30 (s, 9H). MS m/e 488 (M+H).

Ejemplo 93

Preparación de 4c

50 Una mezcla de 4b (0,063 g, 0,13 mmol) y TFA (1 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. El reactivo en exceso se separó y el residuo se trituró con acetato de etilo para generar 0,05 g de 4c. El compuesto 4c se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 6,64 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,80 (dd, 2H), 4,20 (ancho, 1H), 3,50 (ancho, 1H), 3,40-2,80 (m, 6H), 2,25 (m ancho, 2H), 2,00 (m, 4H). MS m/e 432 (M+H).

Ejemplo 94

Preparación de 4d

60 Una mezcla de 2m (0,02 g, 0,053 mmol), NMM (0,011 g, 0,1 mmol), TBTU (0,034 g, 0,1 mmol) en DMF seca (2 mL) se agitó durante 5 min. Al matraz de reacción se añadió una disolución de $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NHtBoc}$ (0,01 g, 0,054 mmol) en DMF (1 mL) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Luego se vertió sobre agua (5 mL) y se filtró. El residuo se lavó con pequeños volúmenes de agua y éter, respectivamente, y se secó en alto vacío para generar 0,015 g de 4d. El compuesto 4d se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 11,19 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,00 (ancho, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,70 (ancho, 1H), 3,40-2,70 (series a de m, 8H), 2,50 (m, 4H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,20 (s, 1H). MS m/e 517 (M-H).

ES 2 351 268 T3

Ejemplo 95

Preparación de 4e

- 5 Una mezcla de 4d (0,012 g, 0,02 mmol) y HCl 4 N en dioxano (3 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante 30 min y se filtró. El residuo se lavó con pequeños volúmenes de dioxano y éter, y se secó en alto vacío para generar 0,008 g de 4e. El compuesto 4e se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 7,23 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,30 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,20 (t ancho, 1H), 8,00 (ancho, 3H), 7,60 (d, 1H), 3,40-2,50 (series a de m, 12H), 2,25 (m ancho, 2H). MS m/e 417 (M-H).

10

Ejemplo 96

Preparación de 4f

- 15 Este compuesto se preparó en un proceso similar al descrito para 4d. Por consiguiente, la reacción entre 2m (0,05 g) y morfolina (0,015 g) en presencia de TBTU y NMM en DMF generó 0,012 g de 4f. El compuesto 4f se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 9,84 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 3,70-3,00 (series a de m, 14H), 2,70 (m, 2H), 2,25 (m ancho, 2H). MS m/e 417 (M-H).

Ejemplo 97

Preparación de 4g

- 25 Este compuesto se preparó de una manera similar a la descrita para 4d. Por consiguiente, la reacción entre 2m (0,05 g) y etanolamina (0,011 g) en presencia de TBTU y NMM en DMF generó 0,027 g de 4g. El compuesto 4g se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 7,62 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (ancho, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,60 (t, 1H), 3,50-3,00 (series a de m, 10H), 2,50 (t, 2H), 2,25 (m ancho, 2H). MS m/e 418 (M-H).

Ejemplo 98

Preparación de 4h

- 35 Este compuesto se preparó de la misma manera que la descrita para 4d. Por consiguiente, la reacción entre 2m (0,05 g) y L-Pro-OrBu (0,030 g) en presencia de TBTU y NMM en DMF generó 0,058 g de 4h. El compuesto 4h se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 11,58 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,60 y 4,20 (2 conjuntos de m rotaméricos, 1H), 3,70-1,70 (series a de m, 16H), 1,50 y 1,30 (2 conjuntos de s rotaméricos, 9H). MS m/e 528 (M-H).

Ejemplo 99

Preparación de 4i

- 45 Este compuesto se preparó de la misma manera que para 4d. Por consiguiente, la reacción entre 2m (0,05 g) y dietilamina (0,013 g) en presencia de TBTU y NMM en DMF generó 0,030 g de 4i. El compuesto 4i se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 9,95 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,50-3,00 (series a de m, 10H), 2,70 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,20 y 1,00 (2 conjuntos de t rotaméricos, 6H). MS m/e 430 (M-H).

Ejemplo 100

Preparación de 4j

- 55 Una mezcla de 4h (0,05 g, 0,09 mmol), TFA (1 mL) y H_2O (2 gotas) se agitó a la temperatura ambiente durante 45 min. Los reactivos en exceso se separaron y el residuo se trituró con metanol. El sólido precipitado se filtró, se lavó con éter y se secó en alto vacío para generar 0,017 g de 4j. El compuesto 4j se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 7,99 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,60 y 4,20 (2 conjuntos de m rotaméricos, 1H), 3,70-1,70 (series a de m, 16H). MS m/e 472 (M-H).

Ejemplo 101

Preparación de 4k

- 65 A una suspensión de AlCl_3 (0,8 g, 0,006 mol) en 1,2-dicloroetano (5 mL) a 0°C se añadió anhídrido 2,3-pirazinadicarboxílico (0,49 g, 0,0033 mol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Al matraz de reacción se añadió lentamente una suspensión de 1a (0,3 g, 0,0011 mol) en 1,2-dicloroetano (15 mL). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche; la CCF de la mezcla de reacción mostró materiales de partida que no habían reaccionado. La mezcla de reacción se calentó luego a 80°C durante 72 h, se vertió sobre una mezcla

ES 2 351 268 T3

de hielo (aprox. 10 g) y HCl 2 N (10 mL) y se filtró. El residuo se lavó con agua y éter, respectivamente, y se secó en alto vacío para generar 0,372 g de 4k. El compuesto 4k se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 7,29 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,30 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,00 (s, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 3,25 (2 conjuntos de m, 4H), 2,25 (m ancho, 2H). MS m/e 425 (M-H).

5 Ejemplo 102

Preparación de 4l

10 Una mezcla de 2m (0,05 g, 0,133 mmol), hidrazina (0,006 g) y etanol se calentó a 80°C en un tubo sellado durante una noche, se enfrió hasta 0°C y se filtró. El residuo se lavó con etanol frío y éter, respectivamente, y se secó en alto vacío para generar 0,023 g de 4l. El compuesto 4l se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 8,03 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,40-3,25 (3 conjuntos de t, 6H), 2,50 (t, 2H), 2,25 (m ancho, 2H). MS m/e 371 (M-H).

15 Ejemplo 103

Preparación de 4m

20 Este compuesto se preparó siguiendo el mismo proceso que el descrito para 4l. Por consiguiente, la reacción entre 2m (0,05 g) y metil-hidrazina (0,012 g) en etanol generó 0,017 g de 4m. El compuesto 4m se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 10,21 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,10 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,40-3,25 (m, 6H), 2,60 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,25 (m ancho, 2H). MS m/e 385 (M-H).

25 Ejemplo 104

Preparación de 4n

30 A una suspensión de AlCl_3 (0,667 g, 0,005 mol) en 1,2-dicloroetano (5 mL) a 0°C se añadió anhídrido glutárico (0,57 g, 0,005 mol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Al matraz de reacción se añadió lentamente una suspensión de 1a (0,276 g, 0,001 mol) en 1,2-dicloroetano (15 mL). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche; la CCF de la mezcla de reacción mostró materiales de partida que no habían reaccionado. La mezcla de reacción se calentó luego a 80°C durante 24 h, se vertió sobre una mezcla de hielo (aprox. 10 g) y HCl 2 N (10 mL) y se filtró. El residuo se lavó con agua y éter, respectivamente, y se secó en alto vacío para generar 0,243 g de 4n. El compuesto 4n se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 8,84 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,30 (s, 1H), 12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,50-3,25 (m, 6H), 2,30 (t, 2H), 2,25 (m ancho, 2H), 2,00 (m, 2H). MS m/e 389 (M-H).

40 Ejemplo 105

Preparación de 4o

45 Este compuesto se preparó siguiendo el mismo proceso que para 4d. Por consiguiente, la reacción entre 2m (0,03 g) y L-Pro-NH $_2$ (0,016 g) en presencia de TBTU y NMM en DMF generó 0,007 g de 4o. El compuesto 4o se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 7,61 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,40 y 4,20 (2 conjuntos de m rotaméricos, 1H), 3,70-2,50 (series a de m, 10H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,80 (m, 4H). MS m/e 471 (M-H).

50 Ejemplo 106

Preparación de 4p

55 Este compuesto se preparó siguiendo el mismo proceso que para 4d. Por consiguiente, la reacción entre 2m (0,03 g) y piperidina (0,009 g) en presencia de TBTU y NMM en DMF generó 0,011 g de 4p. El compuesto 4p se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 11,61 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,30-3,00 (m, 8H), 2,60 (m, 2H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,60 (m ancho, 4H), 1,40 (m ancho, 2H). MS m/e 442 (M-H).

60 Ejemplo 107

Preparación de 4q

65 Este compuesto se preparó siguiendo el mismo proceso que para 4d. Por consiguiente, la reacción entre 2m (0,1 g) y 4-*t*-butoxicarbonilpiperizina (0,1 g) en presencia de TBTU y NMM en DMF generó 0,112 g de 4q. El compuesto 4q se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 11,87 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,50-2,70 (series a de m, 16H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,40 (s, 9H). MS m/e 543 (M-H).

ES 2 351 268 T3

Ejemplo 108

Preparación de 4r

- 5 Una mezcla de 4q (0,1 g, 0,184 mmol) y HCl 4 N en dioxano (3 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante 30 min y se filtró. El residuo se lavó con pequeños volúmenes de dioxano y éter, y se secó en alto vacío para generar 0,071 g de 4r. El compuesto 4r se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 6,68 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,30 (2 conjuntos de ancho, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,70-2,80 (series a de m, 16H), 2,25 (m ancho, 2H). MS m/e 443 (M-H).

10 Ejemplo 109

Preparación de 4s

- 15 Este compuesto se preparó siguiendo el mismo proceso que el descrito para 4d. Por consiguiente, la reacción entre 2m (0,05 g) y heptametilénimina (0,02 g) en presencia de TBTU y NMM en DMF generó 0,037 g de 4s. El compuesto 4s se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 12,95 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,30-3,00 (m, 8H), 2,60 (m, 2H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,80 (m ancho, 2H), 1,60 (2 conjuntos de m, 8H). MS m/e 470 (M-H).

20 Ejemplo 110

Preparación de 4t

- 25 Este compuesto se preparó siguiendo el mismo proceso que el descrito para 4d. Por consiguiente, la reacción entre 2m (0,05 g) y pirrolidina (0,013 g) en presencia de TBTU y NMM en DMF generó 0,033 g de 4t. El compuesto 4t se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 10,18 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,30-3,00 (m, 8H), 2,60 (m, 2H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,80 (2 conjuntos de m, 4H). MS m/e 428 (M-H).

30 Ejemplo 111

Preparación de precursores para 5a

- 35 *5-ciano-1,2,3,4,5,10-hexahidrociclopenta[a]carbazol-4-carboxilato de etilo y 4-ciano-1,2,3,4,5,10-hexahidrociclopenta[a]carbazol-5-carboxilato de etilo*

- 40 2-(ciclopenten-1-il)indol (13,6 g, 74 mmol), cis-3-cianoacrilato de etilo (17,8 g, 142 mmol) y BHT (70 mg) se calentaron hasta 180°C bajo nitrógeno durante 30 min. Los componentes volátiles se separaron mediante destilación en un tubo de bolas a 110°C y 0,8 mm para proporcionar 19,7 g de un alquitrán ámbar-pardo. La adición de éter (50 mL) proporcionó un precipitado de un isómero sencillo de 4-ciano-1,2,3,4,5,10-hexahidrociclopenta[a]carbazol-5-carboxilato de etilo blanco cristalino (1,89 g, 8,2% de rendimiento); p.f. 192-195°C. RMN (CDCl_3) δ 7,91 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 4,31 (d, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,20 (d, 1H), 3,46 (t, 1H), 3,30 (q, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,3-1,4 (m, 6H), 1,34 (t, 3H). Anal. Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 74,00; H, 6,54; N, 9,08. Encontrado: C, 73,84; H, 6,53; N, 9,03.

- 45 El filtrado se cromatografió sobre 500 g de gel de sílice (éter-hexanos, 50:50 a 60:40) para proporcionar 6,4 g (28% de rendimiento) de 5-ciano-1,2,3,4,5,10-hexahidrociclopenta[a]carbazol-4-carboxilato de etilo diastereomérico en forma de un vidrio amarillo, uno de cuyos isómeros cristalinos blancos sencillos (1,07 g, 4,7% de rendimiento) se pudo obtener mediante precipitación en éter (20 mL); p.f. 164-167°C. MS m/e 309 (M+H) $^+$. RMN (CDCl_3) δ 8,08 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 4,40 (d, 1H), 4,32 (m, 2H), 3,16 (q, 1H), 3,02 (q, 1H), 2,80 (dd, 1H), 2,1 (m, 3H), 1,9-1,4 (m, 7H), 1,39 (t, 3H). Anal. Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,3 \text{ Et}_2\text{O}$: C, 73,39; H, 7,01; N, 8,47. Encontrado: C, 73,43; H, 6,54; N, 8,04.

- 55 La elución adicional (éter-hexanos, 60:40) proporcionó más de 1,5 g (6,6%) de 4-ciano-1,2,3,4,5,10-hexahidrociclopenta[a]carbazol-5-carboxilato de etilo diastereomérico. MS m/e 309 (M+H) $^+$.

Ejemplo 112

Preparación de precursor para 5a

- 60 *5-ciano-1,2,3,10-tetrahidrociclopenta[a]carbazol-4-carboxilato de etilo*

- 65 DDQ (1,35 g, 5,95 mmol) se añadió a una disolución de 5-ciano-1,2,3,4,5,10-hexahidrociclopenta[a]carbazol-4-carboxilato (820 mg, 2,66 mmol) en tolueno (12 mL). La disolución se volvió inmediatamente de color pardo oscuro y se agitó a 60°C durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta 20°C durante una noche y se filtró. El precipitado se aclaró dos veces con hexanos para dar 2,04 g de un sólido verde claro. Éste se suspendió en metanol (8 mL), se filtró y el precipitado se aclaró con metanol (3 mL, en porciones) y éter para dar 603 mg (75% de rendimiento) de producto en

ES 2 351 268 T3

forma de un sólido verde claro, p.f. 233-234°C. RMN (CDCl₃) δ 8,80 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,38 (t, 1H), 4,52 (q, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,31 (quintete, 2H), 1,51 (t, 3H). Anal. Calculado para C₁₉H₁₆N₂O₂·0,2 H₂O: C, 74,11; H, 5,37; N, 9,10. Encontrado: C, 74,03; H, 5,06; N, 9,04.

5 Ejemplo 113

Preparación de 5a

5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona

10 5-ciano-1,2,3,10-tetrahidrociclopenta[a]carbazol-4-carboxilato de etilo (950 mg) en DMF (60 mL) se hidrogenó a 3,85 kg/cm² sobre níquel W2 Raney durante dos semanas. Se añadieron en porciones un total de 15 g de níquel Raney durante la hidrogenación hasta que se consumió el material de partida. El catalizador se separó mediante filtración y la DMF se evaporó en vacío. El residuo sólido se sometió a reflujo durante 10 min con 30 mL de agua y se enfrió. El
15 precipitado se aclaró con 5 mL de acetona para dar el producto (640 mg, 78% de rendimiento) en forma de un sólido blanco, p.f. 326-327°C. RMN (DMSO-d₆) δ 11,6 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,26 (quintete, 2H). Anal. Calculado para C₁₇H₁₄N₂O: C, 77,84; H, 5,38; N, 10,68. Encontrado: C, 77,35; H, 5,36; N, 10,57.

20 Ejemplo 114

Preparación de 5b

3-bromo-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona

25 N-bromosuccinimida (190 mg, 1,07 mmol) se añadió a 5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona (250 mg, 0,954 mmol) disuelta en DMF (7,5 mL). Después de 24 h, el disolvente se evaporó y el residuo se sometió a reflujo con agua (5 mL) durante 5 min. Después de enfriar hasta 20°C, el precipitado se recogió, proporcionando el producto (328 mg, 100% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo, p.f. ~ 350°C (d). MS *m/e* 341, 343 (M+H)⁺. RMN (DMSO-d₆) δ 11,72 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,51 (ABq, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,20
30 (t, 2H), 2,30 (quintete, 2H). Anal. Calculado para C₁₇H₁₃N₂OBr·0,75 H₂O : C, 57,56; H, 4,12; N, 7,90. Encontrado: C, 57,55; H, 3,89; N, 8,08.

Ejemplo 115

35 *Preparación de 5c*

3-ciano-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona

40 Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (70 mg, 0,061 mmol) se añadió, bajo nitrógeno, a una mezcla de 3-bromo-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona (140 mg, 0,42 mmol) y Zn(CN)₂ (100 mg, 0,85 mmol), suspendida en DMF (2 mL). (Véase D. M. Tschaen, R. Desmond, A. O. King, M. C. Fortin, B. Pipik, S. King y T. R. Verhoeven, *Synth. Commun.* **1994**, 24, 887). La mezcla se calentó hasta 125°C durante 2 h, se enfrió hasta 20°C, luego se filtró a través de una mezcla de tierra de diatomeas y gel de sílice. El filtrado se diluyó con 3 volúmenes de agua. El precipitado se recogió y se trituró dos veces con éter para dar el producto (116 mg, 99% de rendimiento) en forma
45 de un sólido amarillo, p.f. 369-370°C. RMN (DMSO-d₆) δ 12,19 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,26 (quintete, 2H). MS *m/e* 288 (M+H)⁺.

Ejemplo 116

50 *Preparación de 5d*

3-ciano-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona (95 mg, 0,33 mmol), disuelta en DMF (3 mL), se hidrogenó a 3,85 kg/cm² sobre níquel Raney W-2 (310 mg) recientemente preparado (R. Mozingo, *Org. Synth. Col.* **1955**, 3, 181-183) durante 20 h. El catalizador se separó y el disolvente se evaporó para proporcionar un residuo que se suspendió en agua para dar producto bruto (58 mg, 60% de rendimiento). RMN (DMSO-d₆) δ 11,59
55 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,53 (ABq, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,25 (quintete, 2H). MS *m/e* 275 (M+H-NH₃)⁺, 292 (M+H)⁺. Una parte del producto bruto (12 mg) se agitó con HCl 0,1 M (120 mL) y el filtrado se liofilizó para dar la sal hidrocloreto (9 mg).

60 Ejemplo 117

Preparación de 5e

3-metil-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona

65 Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (14 mg, 0,012 mmol) se añadió, bajo nitrógeno, a una mezcla de 3-bromo-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona (59 mg, 0,17 mmol) y tetrametilestano (38 mg, 0,20 mmol) en DMF (2 mL). La mezcla se calentó hasta 140°C durante 4 h, se enfrió hasta 20°C y luego se filtró a través de

ES 2 351 268 T3

una mezcla de tierra de diatomeas y gel de sílice. El disolvente se evaporó a partir del filtrado y el producto, un sólido amarillo, se aisló mediante cromatografía (EtOAc-EtOH, 75:25). MS *m/e* 277 (M+H)⁺.

Ejemplo 118

Preparación de 5f

3-[(bis(*t*-butoxicarbonil)-*L*-lisil)aminometil]-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[*a*]-pirrolo[3,4-*c*]carbazol-7(6*H*)-ona

Sal de di(BOC)-*L*-lisina-dicilohexilamina (70 mg, 0,133 mmol), hidrato de HOBT (15 mg, 0,098 mmol) y reactivo BOP (60 mg, 0,136 mmol) se añadieron a 3-(aminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[*a*]pirrolo[3,4-*c*]carbazol-7(6*H*)-ona (25 mg, 0,0859 mmol) disuelta en DMF (0,6 mL). Después de 5 h, se añadió agua (2,5 mL). El precipitado se suspendió en acetato de etilo (10 mL), y el filtrado resultante se aclaró con HCl 1 M, agua y Na₂CO₃ saturado y después NaCl saturado. La evaporación del disolvente, seguida de cromatografía (EtOAc-EtOH, 100:0 a 95:5) dio el producto en forma de un sólido amarillo claro (12 mg, 22% de rendimiento). MS *m/e* 620 (M+H)⁺.

Ejemplo 119

Preparación de 5g

Dihidrocloreto de 3-(*L*-lisilaminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[*a*]-pirrolo[3,4-*c*]carbazol-7(6*H*)-ona

Los grupos BOC de 5f se hidrolizaron con HCl 2 M en dioxano para proporcionar el producto en forma de un sólido beis (94% de rendimiento). RMN (DMSO-*d*₆) δ 11,67 (s, 1H), 9,70 (t, 1H), 8,45 (s ancho, 3H), 8,37 (s, 1H), 8,05 (s ancho, 3H), 7,87 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,00 (d, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,32 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,25 (quintete, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,45 (m, 2H). MS *m/e* 420 (M+H)⁺.

Ejemplo 120

Preparación de 6a

5,6,7,10-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]carbazol-7(6*H*)-ona

Preparada a partir de 2-vinilindol (U. Pindur y M. Eitel, *Helv. Chim. Acta*, **1988**, 71, 1060; M. Eitel y U. Pindur, *Synthesis* **1989**, 364-367) mediante un proceso similar al reseñado para la síntesis de 1a. RMN (DMSO-*d*₆) δ 12,10 (s ancho, 1H), 11,15 (s ancho, 1H), 8,83 (d, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,32 (t, 1H). MS *m/e* 237 (M+H)⁺.

Ejemplo 121

Preparación de 6b

8,9-dimetil-5,7-dihidropirrolo[3,4-*c*]carbazol-5(6*H*),7(10*H*)-diona

2-(but-2-en-2-il)indol (87 mg, 0,51 mmol, preparado de acuerdo con M. Eitel y U. Pindur, *Synthesis* **1989**, 364-367) se mezcló con maleimida (97 mg, 1,0 mmol) y se calentó hasta 190-200°C en un tubo sellado durante 0,5 h. La mezcla se enfrió hasta TA y el sólido resultante se lavó con agua caliente (10 x 5 mL) para dar el aducto de Diels-Alder (91 mg, 68%, MS *m/e* 267 (M-H)⁻). El aducto se secó en vacío durante 3 h y se añadió a la disolución de DDQ (2,5 eq) en 5 mL de tolueno. La disolución parda oscura se agitó a 40°C durante 7 h y a 20°C durante una noche y luego se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado (5 x 5 mL), H₂O, NaCl saturado y se secó sobre MgSO₄. El producto bruto se trituró con EtOAc para proporcionar 17 mg (28%) del producto en forma de un sólido amarillo. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 11,72 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,23 (t, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,53 (s, 3H). MS *m/e* 263 (M-H)⁻.

Ejemplo 122

Preparación de 6e

Este compuesto se preparó de acuerdo con el mismo proceso que para 1k utilizando, en su lugar, 2a como material de partida. El compuesto 6e se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 6,77 min; ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 12,60 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (ancho, 3H), 8,00 (ancho, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 5,00 (ancho, 1H), 3,25 (m, 4H), 2,70 (ancho, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,00-1,70 (series a de m, 6H). MS *m/e* 483 y 485 (M+2H para isótopos de bromo).

Ejemplo 123

Preparación de 6f

Este compuesto se preparó de acuerdo con el mismo proceso que para 1k utilizando, en su lugar, 2b como material de partida. El compuesto 6f se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 7,13 min; ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 12,60 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (ancho, 3H), 8,00 (ancho, 3H), 7,70 (dd, 2H), 5,00 (ancho, 1H), 3,25 (m, 4H), 2,70 (ancho,

ES 2 351 268 T3

2H), 2,25 (m, 2H), 2,00 (2 conjuntos de ancho, 2H), 1,50 (m ancho, 4H). MS *m/e* 439 y 441 (M+2H, para isótopos de cloro).

Ejemplo 124

Preparación de 6g

Este compuesto se preparó de acuerdo con el mismo proceso que para 1k utilizando, en su lugar, 2c como material de partida. El compuesto 6g se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R_f 6,72 min; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,50 (s, 1H), 8,60 (ancho, 3H), 8,50 (d, 1H), 8,00 (ancho, 3H), 7,70 (m, 1H), 7,50 (t, 1H), 5,00 (ancho, 1H), 3,25 (m, 4H), 2,70 (ancho, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,00 (2 conjuntos de ancho, 2H), 1,50 (m ancho, 4H). MS *m/e* 423 (M+2H).

Ejemplo 125

Preparación de 6h

6-formil-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]-pirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona

POCl_3 (65,8 mg, 0,43 mmol) y DMF (200 μL , 2,59 mmol) se agitaron durante 30 min y se añadieron a 5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]-pirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona (39 mg, 0,15 mmol) suspendida en DMF (200 μL). Después de agitar durante 1 h a 20°C y durante 1 h a 60°C, se añadieron 4 mL de agua. El precipitado (36 mg) se recogió y se sometió a reflujo con acetona (40 mL). La evaporación del filtrado dio el producto (18 mg, 42% de rendimiento) en forma de un sólido pardo-amarillo, p.f. > 300°C. MS *m/e* 289 (M-H) $^-$. RMN (DMSO- d_6) δ 11,6 (s ancho, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 5,20 (s, 2H).

Ejemplo 126

Preparación de 6i

Dihidrocloreuro de 3-bromo-11-L-lisil-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo-[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona

El derivado de bis(*t*-butoxicarbonil)-lisilo se preparó a partir de 5b según se describe para 1k, y se purificó mediante cromatografía (CH_2Cl_2 -EtOAc 75:25) para dar un vidrio naranja-amarillo. Los grupos BOC se hidrolizaron mediante tratamiento con HCl 2 M en dioxano durante 2,5 h para proporcionar el producto en forma de un sólido de color canela. R_f 8,43 min; MS *m/e* 469 y 471 (M+H) $^+$, 341 y 343 (M+H-lisilo) $^+$.

Ejemplo 127

Preparación de 6j

Dihidrocloreuro de 3-ciano-11-L-lisil-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo-[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona

El derivado de bis(*t*-butoxicarbonil)-lisilo se preparó a partir de 5c según se describe para 1k. Los grupos BOC se hidrolizaron mediante tratamiento con HCl 2 M en dioxano durante 2,5 h para proporcionar el producto. R_f 7,40 min; MS *m/e* 416 (M+H) $^+$, 310 (M+H-lisilo) $^+$.

Ejemplo 127a-127f

Datos para 6k-6p

TABLA 14

Ejemplo	Compuesto	Espec. masas (<i>m/e</i>)
127a	6k	325 (M+H, +Na)
127b	6l	275 (M-CH ₂ OH)
127c	6m	334 (M+H) $^+$
127d	6n	290 (M-H) $^-$
127e	6o	321 (M-H)
127f	6p	364 (M+H) $^+$

Ejemplo 128

Preparación del precursor para 8b

5 2-(ciclopenten-1-il)pirrol y 3-(ciclopenten-1-il)pirrol

Se utilizó una modificación de un proceso previamente reseñado (M. Tashiro, Y. Yiru y O. Tsuge, *Heterocycles*, **1974**, 2, 575-584). Pirrol (20 g, 300 mmol) y la 1-(ciclopenten-1-il)pirrolidina (20 g, 150 mmol, recientemente preparada a partir de ciclopentanona y pirrolidina según se describe (M.E. Kuehne, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1989**, 81, 5400-5404) se calentaron hasta 145°C durante 5 h. Los componentes volátiles se separaron por destilación a 40-45°C y a 12 mm de Hg y después el producto se destiló en un tubo de bolas a 100-140°C y 1 mm de Hg para proporcionar 12,9 g (65%) de una mezcla 2:1 de los isómeros 2 y 3. Muestras analíticas se obtuvieron mediante cromatografía (hexanos-éter, 90:10 a 85:15).

15 2-(ciclopenten-1-il)pirrol: Sólido blanco (se oscurece al aire), p.f. 68-71°C. RMN (CDCl₃) δ 8,24 (s ancho, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 2,64 (t, 2H), 2,51 (t, 2H), 1,99 (quintete, 2H). Anal. Calculado para C₉H₁₁N-0,2 H₂O: C, 79,02; H, 8,40; N, 10,24. Encontrado: C, 79,00; H, 8,12; N, 10,09.

20 3-(ciclopenten-1-il)pirrol: Aceite amarillo claro (se oscurece rápidamente al aire). RMN (CDCl₃) δ 8,10 (s ancho, 1H), 6,74 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 2,58 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 1,99 (quintete, 2H).

Ejemplo 129

Preparación de precursores para 8b

25 2-(ciclopenten-1-il)-1-(triisopropilsilil)pirrol y 3-(ciclopenten-1-il)-1-(triisopropilsilil)pirrol

Hidruro de sodio (7,0 g, al 60% en aceite mineral, 176 mmol) se aclaró con hexano y se suspendió en éter (150 mL) y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron cloruro de triisopropilsililo (23,3 g, 121 mmol), una mezcla 2:1 de 2-(ciclopenten-1-il)pirrol y 3-(ciclopenten-1-il)pirrol (3,0 g, 22,5 mmol) y DMF (2 mL). La mezcla se agitó bajo un condensador a reflujo. Después de subsistir el desprendimiento de hidrógeno, la reacción se agitó a 20°C durante 1 h. La mezcla se vertió en hielo-agua, se aclaró con agua y NaCl saturado, se secó y se concentró para proporcionar derivados de triisopropilsililo (35,0 g, 104% de rendimiento bruto). Isómero 2: RMN (CDCl₃) δ 6,83 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 2,66 (t, 2H), 2,48 (t, 2H), 1,94 (quintete, 2H), 1,53 (m, 3H), 1,11 (d, 18H). Isómero 3: RMN como la reseñada en A.P. Kozikowski y X.-M. Cheng *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 3239-3240.

Ejemplo 130

Preparación del precursor para 8b

40 1-(triisopropilsilil)-1,6,7,8-tetrahidrociclopent[g]indol-4-5-dicarboxilato de dimetilo

Una mezcla 2:1 de 2-(ciclopenten-1-il)-1-(triisopropilsilil)pirrol y 3-(ciclopenten-1-il)-1-(triisopropilsilil)pirrol (6,2 g, 21,4 mmol) y acetilendicarboxilato de dimetilo (6,2 g, 43,7 mmol) se calentaron hasta 110°C durante 22 h. Se añadió más acetilendicarboxilato de dimetilo (6,2 g, 43,7 mmol) y el calentamiento se continuó durante 6 h más. El aceite naranja-pardo resultante se disolvió en éter (25 mL) y después se trató con hexano (50 mL). El mismo proceso se repitió 3 veces más en el precipitado. Las fracciones solubles en éter-hexano reunidas se evaporaron en vacío y luego se calentaron en vacío para separar acetilendicarboxilato de dimetilo en exceso. El residuo (3,3 g) se cromatografió (hexanos-éter 75:25) para dar 490 mg (5,3% de rendimiento) de producto en forma de un aceite naranja claro. El mismo producto se obtuvo en un rendimiento del 10% a partir de 2-(ciclopenten-1-il)-1-(triisopropilsilil)pirrol puro. RMN (CDCl₃) δ 7,44 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,20 (t, 2H), 3,11 (t, 3H), 2,09 (quintete, 2H), 1,70 (septete, 3H), 1,14 (d, 18H), MS m/e 430 (M+H)⁺. Anal. Calc. para C₂₄H₃₅NO₄Si-0,5 H₂O: C, 65,71; H, 8,27; N, 3,19. Encontrado: C, 65,51; H, 8,14; N, 2,83.

55 Ejemplo 131

Preparación del precursor de 8b

60 1-(triisopropilsilil)-1,6,7,8-tetrahidrociclopent[g]indol-4,5 dicarboxilato de dietilo

Una mezcla 2:1 de 2-(ciclopenten-1-il)-1-(triisopropilsilil)pirrol y 3-(ciclopenten-1-il)-1-(triisopropilsilil)pirrol (1,16 g, 4,01 mmol) y fumarato de dietilo (0,75 g, 4,36 mmol) se calentaron bajo nitrógeno hasta 150°C durante 64 h, proporcionando el aducto de Diels-Alder bruto en forma de un aceite ámbar. El aducto de Diels-Alder puro se podía aislar mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexanos-éter 90:10). RMN (CDCl₃) δ 6,68 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 4,20 (m, 4H), 3,95 (d, 1H), 2,91 (t, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,48 (septete, 3H), 1,30 (2t, 6H), 1,27 (d, 9H), 1,07 (d, 9H), MS m/e 462 (M+H)⁺. Se añadió DDQ (2,2 g, 9,7 mmol) en tres porciones a una disolución en benceno (16 mL) del aducto de Diels-Alder bruto a 50°C hasta que no quedaba material de partida (CCF y RMN). Después de 8 h, la mezcla se filtró a través de Celite®. El precipitado se aclaró con benceno y el filtrado se

ES 2 351 268 T3

evaporó para dar 1,52 g de un sólido negro. Éste se cromatógrafió sobre gel de sílice (hexanos-éter 15:85 a 20:80) para dar el producto (380 mg, 21% de rendimiento, 35% de rendimiento del isómero 2) en forma de un aceite incoloro. RMN (CDCl₃) δ 7,42 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,40 (2q, 4H), 3,20 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,17 (quintete, 2H), 1,67 (septete, 3H), 1,39 (t, 3H), 1,36 (t, 3H), 1,20 (d, 18H). MS *m/e* 458 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 132

Preparación del precursor para 8b

10 *1,6,7,8-tetrahidrociclopent[g]indol-4,5-dicarboxilato*

Una mezcla de 1-(triisopropilsilil)-1,6,7,8-tetrahidrociclopent[g]indol-4,5-dicarboxilato de dietilo (400 mg, 0,875 mmol) y NaOH 10 M (0,4 mL) en etanol (5 mL) se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo pardo se disolvió en agua y se extrajo tres veces con éter. La capa acuosa se acidificó con HCl y se extrajo tres veces con EtOAc y el extracto orgánico reunido se secó sobre MgSO₄ para dar el producto bruto (205 mg, 96%) en forma de un sólido pardo, p.f. 311-312°C. RMN (DMSO-d₆) δ 12,55 (s ancho, 2H), 11,37 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,08 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,14 (quintete, 2H). Anal. Calc. para C₁₃H₁₁NO₄: C, 63,67; H, 4,52; N, 5,71. Encontrado: C, 63,15; H, 4,46; N, 5,39. La hidrólisis del éster dimetílico con NaOH en metanol a reflujo durante 3 días proporcionó el mismo producto.

20

Ejemplo 133

Preparación del precursor para 8b

25 *Anhídrido 1,6,7,8-tetrahidrociclopent[g]indol-4,5-dicarboxílico*

Una suspensión del diácido (184 mg) en anhídrido acético (3 mL) se calentó hasta 73°C durante 1 h y luego se enfrió hasta 0°C. El precipitado se recogió y se lavó con 2 mL de éter para dar el producto en forma de un sólido amarillo (112 mg, 66%), p.f. 320°C (sublima). RMN (CD₃COCD₃) δ 7,80 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 3,30 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,38 (quintete, 2H).

30

Ejemplo 134

Preparación del precursor para 8b

35

1-(triisopropilsilil)-1,6,7,8-tetrahidrociclopent[g]indol-4,5-dicarboxilato de dietilo

Una mezcla 2:1 de 2-(ciclopenten-1-il)-1-(triisopropilsilil)pirrol y 3-(ciclopenten-1-il)-1-(triisopropilsilil)pirrol (1,16 g, 4,01 mmol) y fumarato de dietilo (0,75 g, 4,36 mmol) se calentó bajo nitrógeno hasta 150°C durante 64 h, proporcionando el aducto de Diels-Alder bruto en forma de un aceite de color ámbar. El aducto de Diels-Alder puro se podía aislar mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexanos-éter 90:10).

40

RMN (CDCl₃) δ 6,68 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 4,20 (m, 4H), 3,95 (d, 1H), 2,91 (t, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,48 (septete, 3H), 1,30 (2t, 6H), 1,27 (d, 9H), 1,07 (d, 9H). MS *m/e* 462 (M+H)⁺. Se añadió DDQ (2,2 g, 9,7 mmol) en tres porciones a una disolución en benceno (16 mL) del aducto de Diels-Alder bruto a 50°C hasta que no quedaba material de partida (CCF y RMN). Después de 8 h, la mezcla se filtró a través de Celite®. El precipitado se aclaró con benceno y el filtrado se evaporó para dar 1,52 g de un sólido negro. Éste se cromatógrafió sobre gel de sílice (hexanos-éter 15:85 a 20:80) para dar el producto (380 mg, 21% de rendimiento, 35% de rendimiento del isómero 2) en forma de un aceite incoloro. RMN (CDCl₃) δ 7,42 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,40 (2q, 4H), 3,20 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,17 (quintete, 2H), 1,67 (septete, 3H), 1,39 (t, 3H), 1,36 (t, 3H), 1,20 (d, 18H). MS *m/e* 458 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 135

Preparación del precursor para 8b

55

1,6,7,8-tetrahidrociclopent[g]indol-4,5-dicarboxilato

Una mezcla de 1-(triisopropilsilil)-1,6,7,8-tetrahidrociclopent[g]indol-4,5-dicarboxilato de dietilo (400 mg, 0,875 mmol) y NaOH 10 M (0,4 mL) en etanol (5 mL) se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo pardo se disolvió en agua y se extrajo 3 veces con éter. La capa acuosa se acidificó con HCl y se extrajo 3 veces con EtOAc, y el extracto orgánico reunido se secó sobre MgSO₄ para dar el producto bruto (205 mg, 96%) en forma de un sólido pardo, p.f. 311-312°C. RMN (DMSO-d₆) δ 12,55 (s ancho, 2H), 11,37 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,08 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,14 (quintete, 2H). Anal. Calc. para C₁₃H₁₁NO₄: C, 63,67; H, 4,52; N, 5,71. Encontrado: C, 63,15; H, 4,46; N, 5,39. La hidrólisis del éster dimetílico con NaOH en metanol a reflujo durante 3 días proporcionó el mismo producto.

65

Ejemplo 136

Preparación del precursor para 8b

5 1,6,7,8-tetrahidrociclopent[g]indol-4,5-dicarboxilato imida

Una mezcla de hexametildisilazano (1,38 mL, 1,06 g, 6,56 mmol) y metanol (0,135 mL, 107 mg, 3,33 mmol) se añadió a anhídrido 1,6,7,8-tetrahidrociclopent[g]indol-4,5-dicarboxílico disuelto en DMF (3 mL). La mezcla se calentó hasta 73°C durante 4 h y luego se enfrió. El disolvente se evaporó y el residuo se agitó con HCl diluido. El precipitado se recogió y se lavó con EtOAc para dar el producto (132 mg, 88% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo, p.f. >350°C. RMN (DMSO-d₆) δ 11,81 (s ancho, 2H), 10,71 (s ancho, 1H), 7,67 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 3,18 (t, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,22 (quintete, 2H). MS *m/e* 225 (M-H)⁻. Anal. Calc. para C₁₃H₁₀N₂O₂·0,2 H₂O: C, 67,94; H, 4,46; N, 12,19. Encontrado: C, 67,81; H, 4,50; N, 12,04.

15 Ejemplo 137

Preparación de 8c

20 3-bromo-1,6,7,8-tetrahidrociclopent[g]indol-4,5-dicarboxilato imida

Bromuro-perbromuro de piridinio (60 mg, 0,187 mmol) se añadió a una suspensión de 1,6,7,8-tetrahidrociclopent[g]indol-4,5-dicarboxilato imida (40 mg, 0,177 mmol) en DMF (0,9 mL). Se añadió agua (3,5 mL) después de 50 min. El precipitado se recogió, se aclaró con agua y se secó para dar el producto (54 mg, 100% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo, p.f. > 350°C. RMN (DMSO-d₆) δ 12,18 (s ancho, 1H), 10,71 (s ancho, 1H), 7,83 (d, 1H), 3,18 (t, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,22 (quintete, 2H). MS *m/e* 303 y 305 (M-H)⁻. Anal. Calc. para C₁₃H₉N₂O₂Br: C, 51,17; H, 2,97; N, 9,18; Br, 26,19. Encontrado: C, 50,91; H, 3,19; N, 8,99; Br, 26,40.

Ejemplo 138

30 Preparación de 8d

3-ciano-1,6,7,8-tetrahidrociclopent[g]indol-4,5-dicarboxilato imida

Una mezcla de 3-bromo-1,6,7,8-tetrahidrociclopent[g]indol-4,5-dicarboxilato imida (36 mg) y CuCN (31 mg) en DMF (0,4 mL) se calentó hasta 155°C durante 4 h y se enfrió hasta 20°C. El precipitado gris que contenía producto y sales de cobre se cromatografió sobre gel de sílice (2 x 0,5 cm) con DMF. El eluyente evaporado se hirvió con agua durante 5 min y el precipitado dorado se recogió. Rendimiento 8 mg, 27%, p.f. > 350°C. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 12,86 (s ancho, 1H), 10,94 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 3,17 (m, 4H), 2,24 (quintete, 2H). MS *m/e* 250 (M-H)⁻. Producto adicional eluía con DMSO. Anal. Calc. para C₁₄H₉N₃O₂·1,2 H₂O: C, 61,63; H, 4,21; N, 15,40. Encontrado: C, 61,33; H, 3,60; N, 14,93.

Ejemplo 139

Preparación de 8e

45 1,6,7,8-tetrahidrociclopent[g]indol-4,5-dicarboxilato hidrazida

1-(triisopropilsilil)-1,6,7,8-tetrahidrociclopent[g]indol-4,5-dicarboxilato de dimetilo (34 mg, 0,079 mmol) en hidrato de hidrazina (83 mg, 1,23 mmol) se sometieron a reflujo en etanol (0,6 mL) durante 24 h. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se suspendió en EtOAc, se aclaró con agua, HCl 1 M y NaCl saturado, y luego se secó. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en cloroformo, proporcionando un precipitado del producto (2 mg, 10% de rendimiento), p.f. > 250°C. RMN (acetona-d₆) δ 7,56 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,60 (t, 2H), 3,19 (t, 3H), 2,86 (s ancho, 2H), 2,23 (quintete, 2H). MS *m/e* 242 (M+H)⁺

55 Ejemplo 139a-139b

Datos para 8f-8g

TABLA 15

60

65

Ejemplo	Compuesto	Espec. masas (m/e)
139a	8f	383,385, 387 (M-H)⁻
139b	8g	250 (M-H)⁻

ES 2 351 268 T3

Ejemplo 139c

Preparación de 8h

5 2-(1-ciclopentenil)-1-azaindol (500 mg; 2,72 mmol); maleimida (527 mg; 5,44 mmol) e YbBr₃ (113 mg) en tolueno (10 mL) se agitaron a reflujo bajo nitrógeno durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el producto se recogió, se lavó con metanol y se secó para dar 420 mg (55%). MS *m/e* 380 (M-1). El compuesto intermedio de tetrahidrocarbazol (20 mg, 0,07 mmol) se suspendió en ácido acético, se añadió DDQ (80 mg, 0,36 mmol) y la mezcla se mantuvo a 55°C durante 12 horas. El disolvente se separó a presión reducida, el residuo se trituró con MeOH y el producto se recogió para dar 16 mg (84%) de 8h en forma de un sólido rojizo. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 12,50 (1H), 11,02 (s, 1H), 9,0 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 7,35 (m, 1H) 3,21 (m, 4H), 2,28 (m ancho, 2H). MS *m/e* 276 (M-H).

Ejemplo 139d

15

Preparación de 8i

El compuesto 8h (200 mg) y CH₃I (2 mL) en DMF (10 mL) se calentó en un tubo de reacción sellado a 110°C durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente, el producto se precipitó con la adición de Et₂O, se recogió y se secó para dar 8i 300 mg (100%). MS *m/e* 294 (M+H).

Ejemplo 139e

Preparación de 8j

25

Una disolución del Ejemplo 1 (100 mg, 0,36 mmol) en THF (10 mL) se añadió BH₃-THF (1 mL de 1 mol de disolución), seguido de calentamiento durante 2 horas a 60°C. Se añadieron 2 mL adicionales de BH₃-THF y el calentamiento se continuó durante 12 horas. La disolución se calentó a presión reducida hasta formar un sólido. Se añadió HCl 2 N al residuo y se agitó durante 2 horas. El producto se recogió y se secó para dar 35 mg (39%) de un sólido blanco. MS *m/e* 249 (M+H).

Ejemplo 139f

Preparación de 8k

35

8k se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 139c para dar el compuesto del título. MS *m/e* 301 (M+H).

Ejemplo 140

40

Preparación del precursor para 11a

4-ciano-1,2,3,10-tetrahidrociclopenta[a]carbazol-5-carboxilato de etilo

45 DDQ (39 mg, 0,17 mmol, 220% en moles) se añadió a una disolución de 4-ciano-1,2,3,4,5,10-hexahidrociclopenta[a]carbazol-5-carboxilato de etilo (24 mg, 0,078 mmol) en tolueno (12 mL). La disolución se volvió inmediatamente de un color pardo oscuro y se agitó a 20°C durante 1,5 h. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc y se aclaró con ácido ascórbico acuoso diluido y dos veces con NaHCO₃ saturado. La evaporación del disolvente proporcionó producto bruto (21 mg) que se recrystalizó en EtOAc para dar el producto (9 mg, 38% de rendimiento) en forma de un sólido beis, p.f. 229-231°C. RMN (CDCl₃) δ 8,28 (s, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,26 (s, 2H), 4,64 (q, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,36 (quintete, 2H), 1,54 (t, 3H).

Ejemplo 141

Preparación de 11a

5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H)-ona

60 4-ciano-1,2,3,10-tetrahidrociclopenta[a]carbazol-5-carboxilato de etilo (14 mg) en DMF (1,6 mL) se hidrogenó a 3,85 kg/cm² sobre níquel Raney W2 (150 mg) durante 2,5 días. El catalizador se separó mediante filtración y la DMF se evaporó en vacío para dar el producto (12 mg, 100% de rendimiento) en forma de cristales pardos claros. Una muestra se recrystalizó en DMF, se hirvió con etanol, se enfrió y se filtró para dar el producto en forma de un sólido blancuzco. p.f. > 300°C, RMN (DMSO-d₆) δ 11,45 (s, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,30 (quintete 2H). Anal. Calc. para C₁₇H₁₄N₂O: C, 77,84; H, 5,38; N, 10,68. Encontrado: C, 77,40; H, 5,66; N, 10,49.

Ejemplo 142

Preparación de 11b

5 5,7,8,9,10,11,12-hexahidrociclohexano[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H)-7(8H)-diona

Preparada a partir de 2-(ciclohexen-1-il)indol mediante un proceso similar al reseñado para la síntesis de 5a. RMN (DMSO-d₆) δ 11,73 (s ancho, 1H), 10,90 (s ancho, 1H), 8,77 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,27 (t, 1H), 3,22 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 1,90 (m, 2H). MS *m/e* 289 (M-H)⁻.

10

Ejemplo 143

Preparación de 11c

15 9-etil-8-propil-5,7-dihidropirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H), 7(10H)-diona

Preparada a partir de 2-(hept-3-en-3-il)indol de acuerdo con el proceso general descrito para la síntesis de 8,9-dimetil-5,6,7,10-tetrahidropirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona. Se purificó mediante CCF preparativa (MeOH al 10% en CH₂Cl₂) para proporcionar 38 mg (40%) de producto. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 11,77 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 3,10-3,30 (m, 4H), 1,56 (m, 2H), 1,05 (t, 3H), 1,16 (t, 3H). MS *m/e* 305 (M-H)⁻.

20

Ejemplo 144

Preparación de 11d

25

El compuesto 11d se preparó a partir de 2-(ciclohexen-1-il)-1-metilindol mediante un proceso similar al reseñado para la síntesis de 1a; p.f. 242°C. MS *m/e* 303 (M-H)⁻.

Ejemplo 145

30

Preparación de 11f

5,7,10,11-tetrahidrofuran[a-3,2]pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H),7(9H)-diona

35 Preparada a partir de 2-(2,3-dihidrofuran-4-il)indol de acuerdo con el proceso general descrito para la síntesis de 8,9-dimetil-5,6,7,10-tetrahidropirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona. Se purificó mediante CCF preparativa (MeOH al 10% en CH₂Cl₂) para proporcionar 0,15 mg (~1%) de producto. ¹H-RMN (CD₃COCD₃) δ 9,08 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,26 (t, 1H), 3,58 (m, 2H), 2,30 (m, 2H). MS *m/e* 277 (M-H)⁻.

40

Ejemplo 146

Preparación de 11g

5,7-dihidrofuran[a-3,2]pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H), 7(11H)-diona

45

Preparada a partir de 2-(furan-3-il)indol de acuerdo con el proceso general descrito para la síntesis de 8,9-dimetil-5,6,7,10-tetrahidropirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona. Se purificó mediante CCF preparativa (MeOH al 10% en CH₂Cl₂) para proporcionar 0,57 mg (~1%) del producto. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 12,0 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 8,9 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,26 (t, 1H). MS *m/e* 275 (M-H)⁻.

50

Ejemplo 147

Preparación de 12a

55 A una disolución de indol (10,72 g, 92,5 mmol) en THF (400 mL) a -78°C se añadió n-BuLi 2,0 M (48,0 mL, 96 mmol). Después de agitar durante 25 min, se burbujó CO₂ a través de la disolución durante 12 min. La mezcla se calentó hasta TA y el disolvente (el CO₂ en exceso) se redujo en un 50% mediante evaporación rotatoria. Se añadió THF adicional (200 mL) y la disolución se enfrió hasta -78°C antes de añadir t-BuLi 1,7 M (54 mL, 91,8 mL). Después de agitar durante 2 h, se añadió una disolución de 4-oxo-1-piperidina-carboxilato de bencilo (23,3 g, 99,9 mmol) en THF (30 mL). Después de 1 h, la reacción se enfrió bruscamente con agua (10 mL) y se vertió en una disolución acuosa al 10% de NH₄Cl (200 mL). La mezcla se extrajo en EtOAc y la capa orgánica se separó y lavó con salmuera. Después de secar sobre MgSO₄, la filtración, seguida de evaporación rotatoria, proporcionó un sólido que se trituró con éter (3 x 25 mL) y proporcionó el alcohol correspondiente (18,5 g, 57%).

60

65 A una disolución del aducto anterior (11,2 g, 32,0 mmol) en acetona (300 mL) se añadió HCl 2 N (2,0 mL). Después de agitar durante 3 h, se añadió más HCl 2 N (1 mL). Después de 1 h, se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y el disolvente se redujo mediante evaporación rotatoria. El residuo se extrajo en CH₂Cl₂, se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el disolvente se separó mediante evaporación rotatoria.

ES 2 351 268 T3

y el residuo se trituro con éter para proporcionar el dieno correspondiente en forma de un sólido blanco (9,5 g, 89%).

Una mezcla del dieno anterior (1,02 g, 3,1 mmol) y maleimida (0,59 g, 6,1 mmol) en xilenos (20 mL) se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla enfriada se filtró y el sólido se lavó sucesivamente con agua (3 x 20 mL), éter (3 x 5 mL) y más agua (3 x 10 mL). Después de secar en vacío, se proporcionó el cicloaducto 1,35 g (100%).

Una mezcla del cicloaducto anterior (325 mg, 0,76 mmol) y Pd al 10% sobre carbono (375 mg) en di(etilenglicol)diéter (10 mL) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla enfriada se filtró a través de un tarugo de Celite y la torta de filtración se lavó con DMF (3 x 15 mL). El filtrado se evaporó hasta sequedad y el residuo resultante se trituro con éter para proporcionar el compuesto del título (175 mg, 81%) en forma de un polvo verde pálido. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 13,2 (s, 1H), 11,32 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,92 (d, J = 7,9, 1H), 8,81 (d, J = 5,8, 1H), 8,51 (d, J = 5,8, 1H), 7,78 (d, J = 7,9, 1H), 7,60 (ap. t, J = 7,3, 1H), 7,41 (ap. t, J = 7,3, 1H). MS m/e 288 (M+H)⁺.

Ejemplo 148

Preparación de 12b

Una mezcla de imida 12a (28,5 mg, 0,10 mmol), polvo de Sn (31,2 mg, 0,26 mmol), HOAc (4 mL) y HCl conc. (2 mL) se calentó a reflujo. Se añadió más Sn después de 20 h (42,5 mg, 0,35 mmol) y 26 h (65,0 mg, 55 mmol). La disolución se decantó y el residuo metálico se aclaró con DMF. El sobrenadante se evaporó y se trituro con NaHCO₃ acuoso y agua. El sólido resultante se suspendió en DMSO y se filtró. El filtrado se extrajo en EtOAc y se lavó con agua (3 x 10 mL) y se secó sobre MgSO₄. Después de la filtración, el disolvente se separó mediante evaporación rotatoria y el residuo se trituro con éter para proporcionar una mezcla de lactamas (1,1 mg, 4%). RMN (DMSO-d₆) δ 13,0 (s ancho, 1H), 10,4 (s, 0,65H), 10,13 (s, 0,35H), 8,88 (d, 0,35H), 8,70 (m, 1,65H), 8,51 (d, 0,35H), 8,44 (d, 0,65H), 8,27 (d, 0,35H), 8,11 (d, 0,65H), 7,76 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 4,97 (s, 2H). MS m/e 274 (M+H)⁺.

Ejemplo 149

Preparación de 12c

A una mezcla de hidroxilactama 12d (5,2 mg, 0,018 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL) se añadió Et₃SiH (123 µL) y TFA (297 µL). La mezcla se agitó durante 20 h y el disolvente se separó mediante evaporación rotatoria repetida a partir de iPrOH. La trituration con éter proporcionó el producto lactama (2,3 mg, 45%). RMN (DMSO-d₆) δ 12,90 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,70 (m, 2H), 8,44 (d, J = 5,65, 1H), 8,11 (d, J = 7,8, 1H), 7,76 (d, J = 8,3, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 4,97 (s, 2H). MS m/e 274 (M+H)⁺.

Ejemplo 150

Preparación de 12d

Una mezcla de imida 12a (28,5 mg, 0,10 mmol) en acetona (7 mL) se añadió iPrI (200 µL). Después de agitar durante una noche, el disolvente se separó mediante evaporación rotatoria, el residuo se recogió en MeOH (10 mL) y se trató con NaBH₄ (22,4 mg, 0,59 mmol). Después de agitar durante una noche, la reacción se enfrió bruscamente con HCl 1 N (5 mL) y se calentó hasta 50°C. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃ acuoso, se extrajo con EtOAc, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de la filtración, el disolvente se separó mediante evaporación rotatoria y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa con MeCN al 25%/H₂O que contenía TFA al 0,1% para proporcionar el producto hidroxilactama (7,0 mg, 25%). ¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ 170,5, 148,6, 145,3, 144,0, 140,1, 136,6, 126,7, 124,5, 123,8, 121,9, 121,0, 117,4, 116,1, 116,0, 115,8, 112,4, 78,3. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 12,90 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,37 (d, J = 7,9, 1H), 7,73 (d, J = 8,2, 1H), 7,52 (ap. t, J = 7,4, 1H), 7,33 (ap. t, J = 7,4, 1H), 6,63 (d, J = 10,0, 1H), 6,40 (d, J = 10,0, 1H). MS m/e 290 (M+H)⁺ y m/e 273 (M-OH)⁺.

Ejemplo 151

Preparación de 12e

A una mezcla de imida 12a (50,1 mg, 0,17 mmol) en MeCN (5,0 mL) se añadió acrilato de etilo (50 µL) y DBU (50 µL). La reacción se calentó a reflujo durante 20 h, se enfrió y se diluyó con agua (10 mL). El producto sólido se recogió mediante filtración y se lavó con EtOH acuoso al 50% (2 x 5 mL) y EtOH al 95% (3 x 1 mL) y se secó en vacío (32 mg, 49%). ¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ 171,1, 169,3, 168,8, 149,2, 145,3, 140,7, 138,7, 129,2, 128,1, 125,6, 124,7, 121,8, 121,2, 121,0, 118,3, 116,2, 114,6, 112,8, 60,7, 34,0, 33,2, 14,4. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 13,19 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,83 (d, J = 8,0, 1H), 8,76 (d, J = 5,8, 1H), 8,42 (d, J = 5,8, 1H), 7,73 (d, J = 8,0, 1H), 7,59 (ap. t, J = 7,2, 1H), 7,39 (ap. t, J = 7,2, 1H), 4,00 (q, J = 7,1, 2H), 3,88 (t, J = 7,0, 2H), 2,73 (t, J = 7,0, 2H), 1,07 (t, J = 7,1, 3H). MS m/e 388 (M+H)⁺.

Ejemplo 152

Preparación de 12f

- 5 A una disolución de imida 12a (28,9 mg, 0,1 mmol) en DMF (2,0 mL) se añadió NaH (al 60%, 5,1 mg, 0,13 mmol). Después de agitar durante 15 min, se añadió (3-bromopropoxi)-t-butildimetilsilano (30 μ L) y la reacción se calentó hasta 50°C durante 2 h. La disolución se enfrió, se vertió en NH₄Cl acuoso al 10% (10 mL) y se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua, NaHCO₃ acuoso y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el disolvente se separó mediante evaporación rotatoria y el residuo se recogió en MeOH (10 mL) y se trató con AcCl (90 μ L). Después de 1 h, el disolvente se separó mediante evaporación rotatoria y el residuo del producto se trituró con éter (2 x 1 mL) y se secó en vacío (21,7 mg, 57%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 13,54 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,89 (d, J = 9,5, 1H), 8,84 (d, J = 6,7, 1H), 8,71 (d, J = 6,7, 1H), 7,77 (d, J = 8,2, 1H), 7,63 (ap. t, J = 7,2, 1H), 7,43 (ap. t, J = 7,2, 1H), 5,00 (m, 1H), 3,72 (t, J = 7,0, 2H), 3,48 (d, J = 7,0, 2H), 1,82 (p, J = 7,4, 2H). MS *m/e* 404 (M+Na)⁺.

Ejemplo 153

Preparación de 12g

- 20 A una disolución de imida 12a (28,9 mg, 0,10 mmol) en DMF (2,0 mL) se añadió NaH (al 60%, 5,1 mg, 0,13 mmol). Después de agitar durante 15 min, se añadió (3-bromoetoxi)-t-butildimetilsilano (30 μ L) y la reacción se calentó hasta 50°C durante 2 h. La disolución, se enfrió, se vertió en NH₄Cl acuoso al 10% (10 mL) y se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó sucesivamente con agua, NaHCO₃ acuoso y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el disolvente se separó mediante evaporación rotatoria y el residuo se recogió en MeOH (10 mL) y se trató con AcCl (90 μ L). Después de 1 h, el disolvente se separó mediante evaporación rotatoria y el residuo del producto se trituró con éter (2 x 1 mL) y se secó en vacío (6,5 mg, 20%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 13,51 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,93 (d, J = 8,8, 1H), 8,81 (d, J = 5,7, 1H), 8,52 (d, J = 5,7, 1H), 7,79 (d, J = 8,8, 1H), 7,62 (ap. t, J = 7,2, 1H), 7,43 (ap. t, J = 7,2, 1H), 4,87 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,67 (m, 2H). MS *m/e* 332 (M+H)⁺.

Ejemplo 154

Preparación de 12h

- 35 A una disolución de imida 12a (28,7 mg, 0,1 mmol) en DMF (2,0 mL) se añadió NaH (al 60%, 5,2 mg, 0,13 mmol). Después de agitar durante 15 min, se añadió bromoacetato de etilo (14 μ L) y la reacción se calentó hasta 60°C durante 1 h. Se añadió más NaH (5,8 mg), seguido de más bromoacetato de etilo (15 μ L). Esta mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. La disolución, se enfrió, se vertió en NH₄Cl acuoso al 10% (10 mL) y se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó sucesivamente con agua, NaHCO₃ acuoso y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el disolvente se separó mediante evaporación rotatoria y el residuo se trituró con MeOH (2 x 1 mL). El producto se secó en vacío (18,2 mg, 48%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 13,35 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,83 (m, 2H), 8,52 (d, J = 5,9, 1H), 7,79 (d, J = 8,2, 1H), 7,63 (ap. t, J = 8,2, 1H), 7,43 (ap. t, J = 8,2, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,14 (q, J = 7,1, 2H), 1,20 (t, J = 7,1, 3H). MS *m/e* 374 (M+H)⁺.

Ejemplo 155

Preparación de 12i

- 50 A una disolución de imida 12a (28,7 mg, 0,1 mmol) en DMF (2,0 mL) se añadió NaH (al 60%, 12,8 mg, 0,32 mmol). Después de agitar durante 15 min, se añadió cloruro-hidrocloreto de 2-picolilo (19,6 mg, 0,12 mmol) y la reacción se calentó hasta 65°C durante 3 h. La disolución se enfrió, se vertió en NH₄Cl acuoso al 10% (10 mL) y el producto se recogió mediante filtración. Después de lavar con agua (5 mL) y MeOH (2 x 1 mL), el producto se secó en vacío (20,5 mg, 54%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 13,38 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,87-8,80 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,61 (ap. t, J = 7,4, 1H), 7,47 (d, J = 7,7, 1H), 7,39 (ap. t, J = 7,4, 1H), 7,25 (ap. t, J = 5,4), 4,99 (s, 2H). MS *m/e* 379 (M+H)⁺.

Ejemplo 156

Preparación de 12j

- 60 A una disolución de éster 12e (2,1 mg, 0,005 mmol) en EtOH (4,0 mL) se añadió NaOH 1 N (300 μ L) y la mezcla se calentó hasta 70°C durante 0,5 h. Después de haber enfriado la reacción, el disolvente se separó mediante evaporación rotatoria. El residuo se recogió en agua (1 mL) y se acidificó a pH 3 con HCl acuoso 1 N. El disolvente se separó mediante evaporación rotatoria y el residuo se trituró con agua. El producto se secó en vacío (1,1 mg, 56%). ¹H (DMSO-d₆) δ 12,78 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,78-8,53 (m, 2H), 8,39 (d, J = 5,5, 1H), 8,14 (d, J = 7,9, 1H), 7,70 (d, J = 7,9, 1H), 7,49 (app. t, J = 7,8, 1H), 7,25 (app. t, J = 7,8, 1H), 3,54 (t, J =, 2H), 2,57 (t, J = 7,1, 2H). MS *m/e* 360 (M+H)⁺.

ES 2 351 268 T3

Ejemplo 157

Preparación de 12k

5 A una mezcla de imida 12a (28,9 mg, 0,1 mmol) en MeCN (5,0 mL) se añadió acrilonitrilo (50 μ L) y DBU (5 μ L). La reacción se calentó a reflujo durante 15 h, se enfrió y se diluyó con agua (10 mL). El producto sólido se recogió mediante filtración y se lavó con EtOH acuoso al 50% (2 x 5 mL) y EtOH al 95% (3 x 1 mL). El filtrado se evaporó y se trituró con agua (2 x 1 mL) y éter (2 x 1 mL) y se secó en vacío (4,0 mg, 12%). ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 13,3 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,93 (d, J = 7,9, 1H), 8,83 (d, J = 5,8, 1H), 8,53 (d, J = 5,8, 1H), 7,80 (d, J = 7,9, 1H), 7,63 (ap. t, J = 7,2, 1H), 7,44 (ap. t, J = 7,2, 1H), 3,97 (t, J = 7,1, 2H), 3,00 (t, J = 7,0, 2H). MS *m/e* 341 (M+H) $^+$.

Ejemplo 158

Preparaciones de 12l y 12m

15 A una disolución de la imida del Ejemplo 12a (28,6 mg, 0,1 mmol) en DMF (2,0 mL) se añadió NaH (al 60%, 5,0 mg, 0,13 mmol). Después de agitar durante 15 min, se añadió cloruro de p-(t-butildimetilsiloxi)bencilo (29,7 mg), y la reacción se calentó hasta 60°C durante 4 h. La disolución se enfrió, se vertió en agua (5 mL) y se filtró. El sólido se recogió en MeOH (10 mL) y se trató con AcCl (50 μ L). Después de 1 h, el disolvente se separó mediante evaporación rotatoria y el residuo se trituró con MeOH (2 x 1 mL) para proporcionar el producto mono-alquilado (12l) que se secó en vacío (8,9 mg, 23%). ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 13,24 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,88 (d, J = 8,0, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,7, 1H), 7,75 (d, J = 8,2, 1H), 7,60 (ap. t, J = 7,8, 1H), 7,40 (ap. t, J = 7,8, 1H), 7,21 (d, J = 8,2, 2H), 6,69 (d, J = 8,2, 2H), 4,72 (s, 2H). La evaporación de los líquidos de lavado de MeOH dejó un residuo que fue fraccionado mediante HPLC preparativa (MeCN al 45%/H₂O p/TFA al 0,1%) para proporcionar el producto di-alquilado (12m, 8,2 mg, 16%). ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 10,28 (s, 1H), 9,36 (s, 2H), 9,14 (d, J = 8,0, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,7, 1H), 7,93 (d, J = 8,4, 1H), 7,66 (ap. t, J = 7,4, 1H), 7,49 (ap. t, J = 7,4, 1H), 7,22 (d, J = 8,2, 2H), 6,83 (d, J = 8,2, 2H), 6,69 (d, J = 8,2, 2H), 6,61 (d, J = 8,2, 2H), 6,15 (s, 2H), 4,75 (s, 2H).

Ejemplo 159

Preparación de 12n

30 Se repitió el proceso descrito para 12a, con 5-metilindol en lugar de indol. ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) δ 171,3, 170,6, 149,3, 145,1, 139,0, 138,8, 130,6, 130,2, 129,4, 125,8, 124,4, 121,6, 121,1, 119,3, 116,2, 114,2, 112,3, 21,6. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 13,07 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,75 (d, J = 5,8, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,8, 1H), 7,61 (d, J = 8,3, 1H), 7,39 (d, J = 8,3, 1H), 2,50 (s, 3H).

Ejemplo 160

Preparación de 12o

40 Se realizó la síntesis descrita para 12a, con 7-metilindol en lugar de indol para la preparación de 12o. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 12,37 (s, 1H), 11,18 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,69 (d, J = 5,7, 1H), 8,63-8,50 (m, 2H), 7,29 (d, J = 6,9, 1H), 7,20 (ap. t, J = 7,6, 1H), 2,53 (s, 3H). MS *m/e* 302 (M+H) $^+$.

Ejemplo 161

Preparación de 12p

50 A una mezcla de imida 12a (496 mg, 1,73 mmol) en DMF (30 mL) se añadió NBS (341 mg, 1,92 mmol) y la reacción se calentó hasta 60°C durante 2 h. Se añadió más NBS (85 mg, 0,48 mmol) y el calentamiento se continuó durante 1 h. Se añadió más NBS (25 mg, 0,14 mmol), y el calentamiento se continuó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se separó mediante evaporación rotatoria. El residuo se trituró con EtOH al 95% (3 x 10 mL) y se secó en vacío (479 mg, 76%). ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 13,25 (s, 1H), 11,33 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,77 (d, J = 5,6, 1H), 8,38 (d, J = 5,6, 1H), 7,64 (s, 2H).

Ejemplo 162

Preparación de 12q

60 Una mezcla del compuesto bromuro 12p (17,1 mg, 0,047 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (3,2 mg, 0,005 mmol), NaOAc (22,5 mg) y metoxietanol (2 mL) se purgó con CO y se calentó hasta 150°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de una almohadilla de celite con ayuda de MeOH (3 x 1 mL) y el filtrado se redujo mediante evaporación rotatoria. El residuo se trituró con agua (3 x 10 mL), se secó en vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN al 30%/H₂O p/TFA al 0,1%, 3,1 mg, 17%). ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 13,77 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,88 (d, J = 5,6, 1H), 8,67 (d, J = 5,6, 1H), 8,21 (d, J = 7,5, 1H), 7,88 (d, J = 7,4, 2H), 4,44 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,34 (s, 3H). MS *m/e* 390 (M+H) $^+$.

ES 2 351 268 T3

Ejemplo 163

Preparación de 12r

5 A una mezcla del compuesto de imida 12q (20,1 mg, 0,052 mmol) en THF (2 mL) se añadió una disolución 2 M de LiBH_4 en THF (200 μL). Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió bruscamente con MeOH, luego con agua y después con HCl 1 N (5 gotas). Esta mezcla se neutralizó con una disolución de NaHCO_3 acuosa y se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se separó mediante evaporación rotatoria. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN al 25%/H₂O/TFA al 0,1%, 2,0 mg, 10%). ¹H-RMN (DMSO- d_6) δ 13,18 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,6, 1H), 8,32 (d, J = 5,6, 1H); 10 7,97 (d, J = 7,5, 1H), 7,68 (d, J = 7,4, 2H), 6,44 (d, J = 6,5, 1H), 6,33 (d, J = 6,5, 1H), 4,30 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,16 (s, 3H). MS *m/e* 392 (M+H)⁺.

Ejemplo 164

15 Preparación de 12s

Una mezcla del compuesto bromuro 12p (21,2 mg, 0,058 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (4,6 mg, 0,007 mmol), 2-(tributiles-
tanil)tiofeno (75 μL) y DMF (2 mL) se calentó hasta 100°C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró
20 a través de una almohadilla de celite con ayuda de DMF (3 x 1 mL) y el filtrado se redujo mediante evaporación rotatoria. El residuo se trituró con éter (3 x 3 mL) y pentano (10 x 2 mL) y se secó en vacío (8,1 mg, 38%). ¹H RMN (DMSO- d_6) δ 13,26 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,80 (d, J = 5,7, 1H), 8,47 (d, J = 5,7, 1H), 7,91 (d, J = 8,3, 1H), 7,78 (d, J = 8,3, 2H), 7,53 (d, J = 4,9, 1H), 7,48 (d, J = 3,0, 1H), 7,16 (ap. t, J = 4,2, 1H).

25 Ejemplo 165

Preparación de 12t

Una mezcla del compuesto bromuro 12p (15,1 mg, 0,041 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (4,6 mg, 0,007 mmol), 2-(tributiles-
tanil)-1-metilpirrol (55 μL) y DMF (2 mL) se calentó hasta 100°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró
30 a través de una almohadilla de celite con ayuda de DMF (3 x 1 mL) y el filtrado se redujo mediante evaporación rotatoria. El residuo se trituró con éter (3 x 3 mL) y pentano (10 x 2 mL) y se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, MeOH al 7% en CH_2Cl_2) (3,8 mg, 25%). ¹H-RMN (DMSO- d_6) δ 13,26 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,24 (dd, 1H), 6,14 (dd, 1H), 3,75 (s, 3H). MS *m/e* 367 (M+H)⁺.

Ejemplo 166

Preparación de 12u

40 Una mezcla del compuesto bromuro 12p (21,5 mg, 0,059 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (4,6 mg, 0,007 mmol), 4-(tributiles-
tanil)piridina (100 μL) y DMF (2 mL) se calentó hasta 110°C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró
a través de una almohadilla de celite con ayuda de DMF (3 x 1 mL) y el filtrado se redujo mediante evaporación rotatoria. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, MeOH al 20% en CH_2Cl_2) (1,8 mg, 8%). ¹H-
45 RMN (DMSO- d_6) δ 13,18 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,46 (m, 2H), 8,33 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,66 (m, 2H). MS *m/e* 365 (M+H)⁺.

Ejemplos 166a-116d

Preparación de 12v-12y

50 Los siguientes compuestos 12v-12y se prepararon de una manera similar a la descrita en los Ejemplos 147-166.

TABLA 16

55

60

65

Ejemplo	Compuesto	Espec. masas (m/e)
166a	12v	402 (M+H)
166b	12w	386 (M+H)
166c	12x	427 (M+H)
166d	12y	385 (M+H)

ES 2 351 268 T3

Ejemplo 166e

Datos para 12z

- 5 El compuesto 12z se preparó de una manera similar a la descrita en los Ejemplos 147-166. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 13,4 (1H, s), 11,4 (1H, s), 10,2 (1H, s), 9,1 (s, 1H), 8,86 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,83-7,67 (m, 2H), 7,66 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,70 (d, J = 15,8 Hz, 1H).

Ejemplo 166f

10

Datos para 12aa

- 15 El compuesto 12aa se preparó de una manera similar a la descrita en los Ejemplos 147-166. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 13,5 (1H, s), 11,4 (1H, s), 10,2 (1H, s), 9,1 (s, 1H), 8,86 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,0-7,3 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,4 (d, J = 16,6 Hz, 1H).

Ejemplo 166g

Datos para 12ab

20

El compuesto 12ab se preparó de una manera similar a la descrita en los Ejemplos 147-166. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 13,3 (1H, s), 11,4 (1H, s), 10,2 (1H, s), 9,1 (s, 1H), 8,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 10,1, 1H), 7,92 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,84-7,80 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,0, 1H), 7,34 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H).

- 25 Ejemplo 166h

Datos para 12ac

- 30 El compuesto 12ac se preparó de una manera similar a la descrita en los Ejemplos 147-166. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 13,4 (1H, s), 11,4 (1H, s), 10,2 (1H, s), 9,1 (s, 1H), 8,86 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,61-8,50 (m, 2H), 8,01 (d, J = 10,1, 1H), 7,85 (d, J = 10,1, 1H), 7,80-7,25 (m, 5H).

Ejemplo 167

- 35 *Preparación de 13a*

- A una mezcla de imida 12a (28,5 mg, 0,10 mmol) en acetona (7 mL) se añadió MeI (250 μL). Después de agitar durante una noche, el disolvente se separó mediante evaporación rotatoria, el residuo se recogió en MeOH (7 mL) y se trató con NaBH₄ (15,2 mg, 0,4 mmol). Después de agitar durante una noche, la reacción se enfrió bruscamente con HCl 1 N (5 mL) y se calentó hasta 50°C. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃ acuoso, se extrajo en EtOAc, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de la filtración, el disolvente se separó mediante evaporación rotatoria y el residuo se trituró con éter (3 x 3 mL) y se secó en vacío (14,9 mg, 49%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 11,84 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 8,74 (d, J = 7,8, 1H), 7,54 (d, J = 7,8, 1H), 7,49 (ap. t, J = 7,3, 1H), 7,25 (ap. t, J = 7,3, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,25-3,00 (m, 2H), 2,85-2,65 (m, 2H), 2,41 (s, 3H). MS *m/e* 306 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 168

Preparación de 13 b

- 50 A una mezcla de imida 12a (28,5 mg, 0,10 mmol) en acetona (7 mL) se añadió bromuro de bencilo (300 μL). Después de agitar durante una noche, el disolvente se separó mediante evaporación rotatoria y el residuo se trituró con éter (3 x 2 mL). Este sólido se recogió en MeOH (7 mL) y se trató con NaBH₄ (15,2 mg, 0,4 mmol). Después de agitar durante 3,5 h, la reacción se enfrió bruscamente con HCl 1 N (5 mL) y se calentó hasta 50°C. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃ acuoso, se extrajo en EtOAc, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de la filtración, el disolvente se separó mediante evaporación rotatoria y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN al 45%/H₂O p/TFA al 0,1%, 6,5 mg, 17%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 11,87 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,74 (d, J = 7,8, 1H), 7,54 (d, J = 7,8, 1H), 7,60-7,20 (series de m, 8H), 4,05 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,44-3,10 (m, 2H), 2,85-2,65 (m, 2H). MS *m/e* 382 (M+H)⁺.

- 60 Ejemplo 169

Preparación de 14

- 65 Benzofurano se trató con butil-litio en éter, seguido de ciclopentanona. El alcohol resultante se deshidrató con ácido toluenosulfónico en tolueno para proporcionar 2-ciclopenten-1-ilbenzofurano. El tratamiento con maleimida dio un cicloadducto que se aromatizó mediante tratamiento con tetracloroquinona. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 11,29 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,52 (t, 1H), 3,23 (m, 4H), 2,30 (quintete, 2H). MS *m/e* 276 (M-H)⁻.

ES 2 351 268 T3

Ejemplo 169a

Preparación de 14a

14a se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 62j, partiendo de 6-metoxi-2-(1-hidrox ciclopentil) indol para dar el compuesto del título. MS *m/e* 305 (m-1)⁺.

Ejemplo 169b

Preparación de 14b

14b se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 62j, partiendo de 4-metoxi-2-(1-hidrox ciclopentil) indol para dar el compuesto del título. MS *m/e* 305 (M-H).

Ejemplo 170

Preparación de 15

Este compuesto se sintetizó a partir de benzotiofeno de acuerdo con el mismo proceso descrito para el compuesto 14. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 11,36 (s, 1H), 9,60 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,63 (m, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,31 (quintete, 2H). MS *m/e* 292 (M-H)⁻.

Ejemplos 170a-170n

Preparación de 15 a-15n

Compuesto intermedio de carbonato: El compuesto 2ao (0,55 g, 1,9 mmol) y bis-(4-nitrofenil)carbonato (1,14 g, 3,76 mmol) se mezclaron en un tubo de reacción sellado y se calentaron a 140°C durante 20 minutos. El sólido se trituro con éter y se recogió para dar 0,83 g. MS *m/e* 456 (M-H).

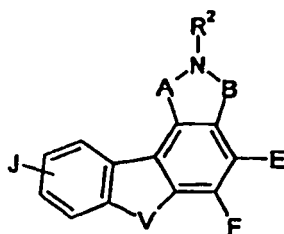
Carbamatos: Una mezcla de amina (0,09 mmol) y compuesto intermedio de carbonato de nitrofenilo (0,18 mmol) en THF seco (2 mL) bajo nitrógeno se calentó a 80°C durante 6 horas. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se trituro con éter y se recogió el producto.

TABLA 17

Ejemplo	Compuesto	Espec. de masas (m/e)
170a	14a	404 (M-H)
170b	14b	417 (M-H)
170c	14c	392 (M-H)
170d	14d	442 (M-H)
170e	14e	459 (M-H)
170f	14f	425 (M-H)
170g	14g	439 (M-H)
170h	14h	453 (M-H)
170i	14i	425 (M-H)
170j	14j	402 (M-H)
170k	14k	404 (M-H)
170l	14l	419 (M-H)
170m	14m	447 (M-H)
170n	14n	439 (M-H)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula IV:



IV

en donde A, B, V, R¹, J, R², E y F se seleccionan de acuerdo con la siguiente Tabla:

A	B	V	R ¹	J	R ²	E,F
CO	CO	NR ¹	H	H	H	(CH ₂) ₃
CO	CO	NR ¹	(CH ₂) ₃ CH ₂ Ph	H	H	(CH ₂) ₃
CO	CO	NR ¹	(CH ₂) ₃ CN	H	H	(CH ₂) ₃
CO	CO	NR ¹	(CH ₂) ₃ Cl	H	H	(CH ₂) ₃
CO	CO	NR ¹	(CH ₂) ₃ OH	H	H	(CH ₂) ₃
CO	CO	NR ¹	(CH ₂) ₃ -piperidina	H	H	(CH ₂) ₃
CO	CO	NR ¹	(CH ₂) ₃ -morfolina	H	H	(CH ₂) ₃
CO	CO	NR ¹	(CH ₂) ₃ -NEt ₂	H	H	(CH ₂) ₃
CO	CO	NR ¹	(CH ₂) ₄ - NHCOCH ₃	H	H	(CH ₂) ₃
CO	CO	NR ¹	SO ₂ Ph	H	H	(CH ₂) ₃
CO	CO	NR ¹	lisina (2 HCl)	H	H	(CH ₂) ₃
CO	CO	NR ¹	β-alanina (HCl)	H	H	(CH ₂) ₃
CO	CO	NR ¹	glicina (HCl)	H	H	(CH ₂) ₃
CO	CO	NR ¹	(CH ₂) ₂ OCH ₂ Ph	H	H	(CH ₂) ₃
CO	CO	NR ¹	(CH ₂) ₂ NEt ₂	H	H	(CH ₂) ₃
CO	CO	NR ¹	CH ₂ COOCH ₂ Ph	H	H	(CH ₂) ₃
CO	CO	NR ¹	CH ₂ COOH	H	H	(CH ₂) ₃
CO	CO	NR ¹	CH ₂ CONH ₂	H	H	(CH ₂) ₃
CO	CO	NR ¹	CH ₂ -ftalimida	H	H	(CH ₂) ₃
CO	CO	NR ¹	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₃
CO	CO	NR ¹	(BOC) ₂ Lys	H	H	(CH ₂) ₃

ES 2 351 268 T3

	CO	CO	NR ¹	Lys	H	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-Br	H	(CH ₂) ₃
5	CO	CO	NR ¹	H	3-Cl	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-F	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₃ -CO	H	(CH ₂) ₃
10	CO	CO	NR ¹	H	3-BrCH ₂ CO	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₃ BRCHCO	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-N-metilpiperizino-CH ₂ CO	H	(CH ₂) ₃
15	CO	CO	NR ¹	H	3-morfolino-CH ₂	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-piperidino-CH ₂	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-dietilamino-CH ₂	H	(CH ₂) ₃
20	CO	CO	NR ¹	H	3- <i>t</i> BuO ₂ CCH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CO	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-HO ₂ CCH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CO	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-HO ₂ CCH ₂ CH ₂ CO	H	(CH ₂) ₃
25	CO	CO	NR ¹	H	3-1,2,4-triazol-2-ilCH ₂ CO	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CN	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-NH ₂ CH ₂	H	(CH ₂) ₃
30	CO	CO	NR ¹	H	3-hexahidrociclopent[a]- pirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)- ona-3-NHCH ₂	H	(CH ₂) ₃
35	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₃ CONHCH ₂	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₃ CH ₂ CONHCH ₂	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₃ CH ₂ CH ₂ CONHCH ₂	H	(CH ₂) ₃
40	CO	CO	NR ¹	H	3-benzoil-NHCH ₂	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-BOC-NHCH ₂ CONHCH ₂	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-BOC-NH(CH ₂) ₃ CONHCH ₂	H	(CH ₂) ₃
45	CO	CO	NR ¹	H	3-H ₂ NCH ₂ CONHCH ₂	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-H ₂ NH(CH ₂) ₃ CONHCH ₂	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₃ O ₂ C(CH ₂) ₂ CONHCH ₂	H	(CH ₂) ₃
50	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₃ O ₂ C(CH ₂) ₃ CONHCH ₂	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-HO ₂ C(CH ₂) ₂ CONHCH ₂	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-HO ₂ C(CH ₂) ₃ CONHCH ₂	H	(CH ₂) ₃
55	CO	CO	NR ¹	H	3-BOC-NHCH ₂	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-SO ₃ H	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-Cl	H	(CH ₂) ₃
60	CO	CO	NR ¹	H	3-CO ₂ H	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CO ₂ CH ₃	H	(CH ₂) ₃

65

ES 2 351 268 T3

5	CO	CO	NR ¹	H	3-CONHCH ₂ CH ₂ NMe ₂	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CONHCH ₂ CH ₂ NC ₄ H ₈ O	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CONC ₄ H ₈ O	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CON(CH ₃)CH ₂ (4-Pyr)	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CON(CH ₃)CH ₂ (1-imidazol)	H	(CH ₂) ₃
10	CO	CO	NR ¹	H	3-CON(CH ₃)CH ₂ (2-Pyr)	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-OH	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-OCH ₃	H	(CH ₂) ₃
15	CO	CO	NR ¹	H	3-OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-OCH ₂ CH ₂ NEt ₂	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ NMe ₂	H	(CH ₂) ₃
20	CO	CO	NR ¹	H	3-OCH ₂ CH ₂ NC ₄ H ₈ O	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-OAc	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CHO	H	(CH ₂) ₃
25	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₂ OH	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CHOHCH ₃	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	H	H	(CH ₂) ₃
30	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₂ CH ₃	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-COCO ₂ CH ₃	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-COCO ₂ H	H	(CH ₂) ₃
35	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₂ CN	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CO ₂ H	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	(CH ₂) ₃
40	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₃	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₃ OCOCH ₂ NMe ₂	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CONH ₂	H	(CH ₂) ₃
45	CO	CO	NR ¹	H	3-CO ₂ CH ₃	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₂ NMe ₂	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₂ NHEt	H	(CH ₂) ₃
50	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₂ N ⁿ Pr	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₂ NEt ₂	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₂ N ⁿ Bu ₂	H	(CH ₂) ₃
55	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₂ N(CH ₂ Ph) ₂	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₂ N ⁿ Bu	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₂ NHCH ₂ Ph	H	(CH ₂) ₃
60	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₂ NH ⁱ Pr	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₂ N ⁱ Pr ₂	H	(CH ₂) ₃

65

ES 2 351 268 T3

	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₂ NHMe	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₂ NMe ₃	H	(CH ₂) ₃
5	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₂ NC ₄ H ₈ O	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₂ NcC ₄ H ₈	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₂ NcC ₅ H ₁₀	H	(CH ₂) ₃
10	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₂ NHCOCH ₂ (1-tetrazol)	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₂ NHCO(CH ₂) ₄ CO ₂ CH ₃	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₂ NHCO(CH ₂) ₂ NHCO ₂ tBu	H	(CH ₂) ₃
15	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₂ NHCO(CH ₂) ₂ NH ₂	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₂ NHSO ₂ Ph	H	(CH ₂) ₃
20	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₂ NHCHO	H	(CH ₂) ₃
	CH-OH	CO	NR ¹	H	3-CH ₂ NHCHO	H	(CH ₂) ₃
25	CO	CO	NR ¹	H	3-CONHCH ₂ CH ₂ NMe ₂	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ NMe ₂	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CONHCH ₂ (4-Pyr)	H	(CH ₂) ₃
30	CO	CO	NR ¹	H	3-CONCH ₂ CH ₂ (4-imidazol)	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CONH(CH ₂) ₅ NMe ₂	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CONHCH ₂ (3-Pyr)	H	(CH ₂) ₃
35	CO	CO	NR ¹	H	3-CONHCH ₂ CH ₂ NC ₅ H ₁₀	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CONHCH ₂ CH ₂ NC ₄ H ₈ O	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CONH(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	(CH ₂) ₃
40	CO	CO	NR ¹	H	3-CONC ₄ H ₈ O	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CONC ₄ H ₈ NCH ₃	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CONH(CH ₂) ₂ (2-THF)	H	(CH ₂) ₃
45	CO	CO	NR ¹	H	3-CONHNC ₄ H ₈ NCH ₃	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CONMeCH ₂ CH ₂ CH ₂ NMe ₂	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CONMeCH ₂ CH ₂ NMe ₂	H	(CH ₂) ₃
50	CO	CO	NR ¹	H	3-CONHCH ₂ CH ₂ (2-Pyr)	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CONMeCH ₂ CH ₂ (2-Pyr)	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CONMeCH ₂ (4-Pyr)	H	(CH ₂) ₃
55	CO	CO	NR ¹	H	3-CONMeCH ₂ (4-piperidinilo)	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CO ₂ CH ₂ CH ₂ NMe ₂	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CONH(CH ₂) ₂ OH	H	(CH ₂) ₃
60	CO	CO	NR ¹	H	3-CONC ₄ H ₈ C(etilencetal)	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CONH[(CH ₂) ₂ OH] ₂	H	(CH ₂) ₃

ES 2 351 268 T3

	CO	CO	NR ¹	H	3-CONC ₄ H ₈ CO	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₂ OEt	H	(CH ₂) ₃
5	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ (2-Pyr)	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-(2-aminotiazol-4-il)	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-(2-metiltiazol-4-il)	H	(CH ₂) ₃
10	CO	CO	NR ¹	H	3-(2-metil-5-bromotiazol-4-il)	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-(2-amino-5-metiltiazol-4-il)	H	(CH ₂) ₃
15	CO	CO	NR ¹	H	3-(2-[(BOCNH)CH(CO ₂ tBu)- (CH ₂) ₃ NH]tiazol-4-il)	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-(2-[NH ₂ CH(CO ₂ H)- (CH ₂) ₃ NH]tiazol-4-il)	H	(CH ₂) ₃
20	CO	CO	NR ¹	H	3-(2-guanidotiazol-4-il)	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-(2-(metilamino)tiazol-4-il)	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-(2-(acetamino)tiazol-4-il)	H	(CH ₂) ₃
25	CO	CO	NR ¹	H	3-(2-(PhCH ₂ CONHCH ₂)tiazol- 4-il)	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-(2-(aminometil)tiazol-4-il)	H	(CH ₂) ₃
30	CO	CO	NR ¹	H	3-(2-(acetamino)imidazol-2-il)	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-(2-(metanosulfonilamino- metil)tiazol-4-il)	H	(CH ₂) ₃
35	CO	CO	NR ¹	H	3-(2-(acetaminometil)tiazol-4- il)	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-(2-EtNHCONHCH ₂)tiazol-4- il)	H	(CH ₂) ₃
40	CO	CO	NR ¹	H	3-(2-(tBuSO ₂ CH ₂)tiazol-4-il)	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-(2-(tBuO ₂ CCH ₂)tiazol-4-il)	H	(CH ₂) ₃
45	CO	CO	NR ¹	H	3-(2-(isopentanoilNHCH ₂)- tiazol-4-il)	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-(2-(propanoilNHCH ₂)-tiazol- 4-il)	H	(CH ₂) ₃
50	CO	CO	NR ¹	H	3-(2-(isobutanoilNHCH ₂)- tiazol-4-il)	H	(CH ₂) ₃
55	CO	CO	NR ¹	H	3-(2-(butanoilNHCH ₂)-tiazol-4- il)	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-(2-(pentanoilNHCH ₂)-tiazol- 4-il)	H	(CH ₂) ₃
60	CO	CO	NR ¹	H	3-(2-(ciclopropanocarbonil-	H	(CH ₂) ₃

ES 2 351 268 T3

				NHCH ₂ -tiazol-4-il)		
5	CO	CO	NR ¹	H	3-(2-(ciclopentanocarbonil-NHCH ₂)-tiazol-4-il)	H (CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-(2-(tbutilCO ₂ CH ₂)-tiazol-4-il)	H (CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-(2-(CH ₃ SO ₂ CH ₂)-tiazol-4-il)	H (CH ₂) ₃
10	CO	CO	NR ¹	H	3-(2-(oxazol-5-il)-tiazol-4-il)	H (CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-(2-(glucosamino)-tiazol-4-il)	H (CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-(2-(CH ₃ O ₂ C)pirrolidina-CH ₂ CO)	H (CH ₂) ₃
15	CO	CO	NR ¹	H	3-(2-(tBuO ₂ C)pirrolidina-CH ₂ CO)	H (CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-(2-(HO ₂ C)pirrolidina-CH ₂ CO)	H (CH ₂) ₃
20	CO	CO	NR ¹	H	3-(tBocNH(CH ₂) ₂ NH-CO(CH ₂)CO)	H (CH ₂) ₃
25	CO	CO	NR ¹	H	3-(H ₂ N(CH ₂) ₂ NHCO(CH ₂)CO)	H (CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-morfolino-CO(CH ₂) ₂ CO	H (CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-HO(CH ₂) ₂ NHCO(CH ₂) ₂ CO	H (CH ₂) ₃
30	CO	CO	NR ¹	H	3-(2-(tBuO ₂ C)pirrolidin-1-il-CO(CH ₂) ₂ CO)	H (CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-Et ₂ NCO(CH ₂) ₂ CO	H (CH ₂) ₃
35	CO	CO	NR ¹	H	3-(2-(HO ₂ C)pirrolidin-1-il-CO(CH ₂) ₂ CO)	H (CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-(3-(HO ₂ C)pirazin-2-il-CO	H (CH ₂) ₃
40	CO	CO	NR ¹	H	3-(6-ceto-4,5-dihidropiridazin-3-il)	H (CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-(6-ceto-1-metil-4,5-dihidropiridazin-3-il)	H (CH ₂) ₃
45	CO	CO	NR ¹	H	3-HO ₂ C(CH ₂) ₃ CO	H (CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-(2-(H ₂ NCO)pirrolidin-1-il-CO(CH ₂) ₂ CO)	H (CH ₂) ₃
50	CO	CO	NR ¹	H	3-piperidin-1-il-CO(CH ₂) ₂ CO	H (CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-(4-BOC-piperazin-1-il-CO(CH ₂) ₂ CO)	H (CH ₂) ₃
55	CO	CO	NR ¹	H	3-piperazin-1-il-CO(CH ₂) ₂ CO	H (CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-octahidroazocin-1-il-CO(CH ₂) ₂ CO	H (CH ₂) ₃
60						

ES 2 351 268 T3

	CO	CO	NR ¹	H	3-pirrolidin-1-il-CO(CH ₂) ₂ CO	H	(CH ₂) ₃
5	CH ₂	CO	NR ¹	H	H	H	(CH ₂) ₃
	CH ₂	CO	NR ¹	H	3-Br	H	(CH ₂) ₃
	CH ₂	CO	NR ¹	H	3-CN	H	(CH ₂) ₃
	CH ₂	CO	NR ¹	H	3-CH ₂ NH ₂	H	(CH ₂) ₃
10	CH ₂	CO	NR ¹	H	3-CH ₃	H	(CH ₂) ₃
	CH ₂	CO	NR ¹	H	3-(BOC) ₂ LysNHCH ₂	H	(CH ₂) ₃
	CH ₂	CO	NR ¹	H	3-LysNHCH ₂	H	(CH ₂) ₃
15	CO	CO	NR ¹	H	H	H	CH ₃ , CH ₃
	CO	CO	NR ¹	Lys	3-Br	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	Lys	3-Cl	H	(CH ₂) ₃
20	CO	CO	NR ¹	Lys	3-F	H	(CH ₂) ₃
	CH ₂	CO	NR ¹	H	H	CHO	(CH ₂) ₃
	CH ₂	CO	NR ¹	Lys	3-Br	H	(CH ₂) ₃
25	CH ₂	CO	NR ¹	Lys	3-CN	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	H	CHO	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	H	CH ₂ OH	(CH ₂) ₃
30	CO	CO	NR ¹	CH ₂ -NMe ₂	H	H	(CH ₂) ₃
	CO-NH	CO	NR ¹	H	H	H	(CH ₂) ₃
35	CHOH	CO/CH-OH	NR ¹	H	CO ₂ H	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	CH ₂ OH	CH ₂ NMe ₂	H	(CH ₂) ₃
40	CO	CO	S	-	H	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	O	-	H	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	2-OCH ₃	H	(CH ₂) ₃
45	CO	CO	NR ¹	H	3-OCONC ₄ H ₈ O	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-OCONC ₄ H ₈ NCH ₃	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-OCONH(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	(CH ₂) ₃
50	CO	CO	NR ¹	H	3-OCONH(CH ₂) ₃ (1-imidazol)	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-OCONH(CH ₂) ₃ (1-butirolactama)	H	(CH ₂) ₃
55	CO	CO	NR ¹	H	3-OCONHCH ₂ (3-piridilo)	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-OCONH(CH ₂) ₂ (2-piridilo)	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-OCONH[CH ₂ (4-piridilo)]	H	(CH ₂) ₃
60	CO	CO	NR ¹	H	3-OCONHCH ₂ (5-tetrazol)	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-OCONHNC ₄ H ₈ O	H	(CH ₂) ₃

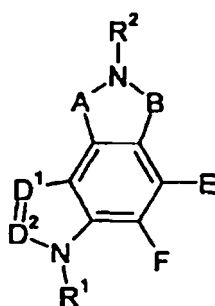
65

ES 2 351 268 T3

	CO	CO	NR ¹	H	3-OCONC ₄ H ₈ N(CH ₂) ₂ OH	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	3-OCONH(CH ₂) ₂ (2-piridilo)	H	(CH ₂) ₃
5	CO	CH ₂	NR ¹	H	H	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	H	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	H	H	Pr, Et
10	CO	CO	NR ¹	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₃
	CO	CO	NR ¹	H	H	H	CH=CHCH=CH
	CO	CO	NR ¹	H	H	H	OCH ₂ CH ₂
15	CO	CO	NR ¹	H	H	H	O-CH=CH
	CO	CO	NR ¹	H	H	H	CH=CH-O
	CO	CO	NR ¹	H	H	H	CH=NCH=CH
20	CH ₂ o CO	CO o CH ₂	NR ¹	H	H	H	CH=NCH=CH
	CH ₂	CO	NR ¹	H	H	H	CH=NCH=CH
25	CO	CH-OH	NR ¹	H	H	H	CH=NCH=CH
	CO	CO	NR ¹	CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et	H	H	CH=NCH=CH
	CO	CO	NR ¹	CH ₂ CH ₂ CH ₂ -OH	H	H	CH=NCH=CH
30	CO	CO	NR ¹	CH ₂ CH ₂ OH	H	H	CH=NCH=CH
	CO	CO	NR ¹	CH ₂ CO ₂ Et	H	H	CH=NCH=CH
	CO	CO	NR ¹	pirid-2-il-CH ₂	H	H	CH=NCH=CH
35	CO	CO	NR ¹	CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H	H	CH=NCH=CH
	CO	CO	NR ¹	CH ₂ CH ₂ CN	H	H	CH=NCH=CH
	CO	CO	NR ¹	4-HO-Bn	H	H	CH=NCH=CH
40	CO	CO	NR ¹	4-HO-Bn	H	4-HO-Bn	CH=NCH=CH
	CO	CO	NR ¹	H	3-CH ₃	H	CH=NCH=CH
	CO	CO	NR ¹	H	1-CH ₃	H	CH=NCH=CH
45	CO	CO	NR ¹	H	3-Br	H	CH=NCH=CH
	CO	CO	NR ¹	H	3-(MeOCH ₂ CH ₂ O ₂ C)	H	CH=NCH=CH
50	CH- OH	CO	NR ¹	H	3-(MeOCH ₂ CH ₂ O ₂ C)	H	CH=NCH=CH
	CO	CO	NR ¹	H	3-(tiofen-2-il)	H	CH=NCH=CH
	CO	CO	NR ¹	H	3-(1-Me-pirrol-2-il)	H	CH=NCH=CH
55	CO	CO	NR ¹	H	3-(pirid-4-il)	H	CH=NCH=CH
	CO	CO	NR ¹	H	3-COCH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃	H	CH=NCH=CH
	CO	CO	NR ¹	H	3-CH=CHCO ₂ Et	H	CH=NCH=CH
60	CO	CO	NR ¹	H	3-CH=CHCONEt ₂	H	CH=NCH=CH
	CO	CO	NR ¹	H	3-CH=CHCONH ₂	H	CH=NCH=CH

CO	CO	NR ¹	H	3-CH=CHCN	H	CH=NCH=CH
CO	CO	NR ¹	H	3-CH=CH(3-Pyr)	H	CH=NCH=CH
CO	CO	NR ¹	H	3-CH=CH(4-Pyr)	H	CH=NCH=CH
CO	CO	NR ¹	H	H	H	CH ₂ NMeCH ₂ CH ₂
CO	CO	NR ¹	H	H	H	CH ₂ NBnCH ₂ CH ₂

2. Un compuesto de fórmula IIb:



IIb

en donde A, B, D¹, D², E, F, R¹ y R² se seleccionan de acuerdo con la siguiente tabla:

A	B	D ¹	D ²	E, F	R ¹	R ²
CO	CO	CH	CH	(CH ₂) ₃	H	H
CO	CO	Br-C	CH	(CH ₂) ₃	H	H
CO	CO	NC-C	CH	(CH ₂) ₃	H	H
CONH	CO	CH	CH	(CH ₂) ₃	H	H
CO	CO	C-Br	C-Br	(CH ₂) ₃	H	H
CO	CO	C-CH ₂ NH ₂	H	(CH ₂) ₃	H	H
CO	CO	CH=CH-HC=N		(CH ₂) ₃	H	H
CO	CO	CH=CH-CH=N(CH ₃)		(CH ₂) ₃	H	H
CH ₂	CH ₂	HC=CH-CH=CH		(CH ₂) ₃	H	H
CO	CO	CH=CH-C(CH ₃)=N		(CH ₂) ₃	H	H

Figura 1

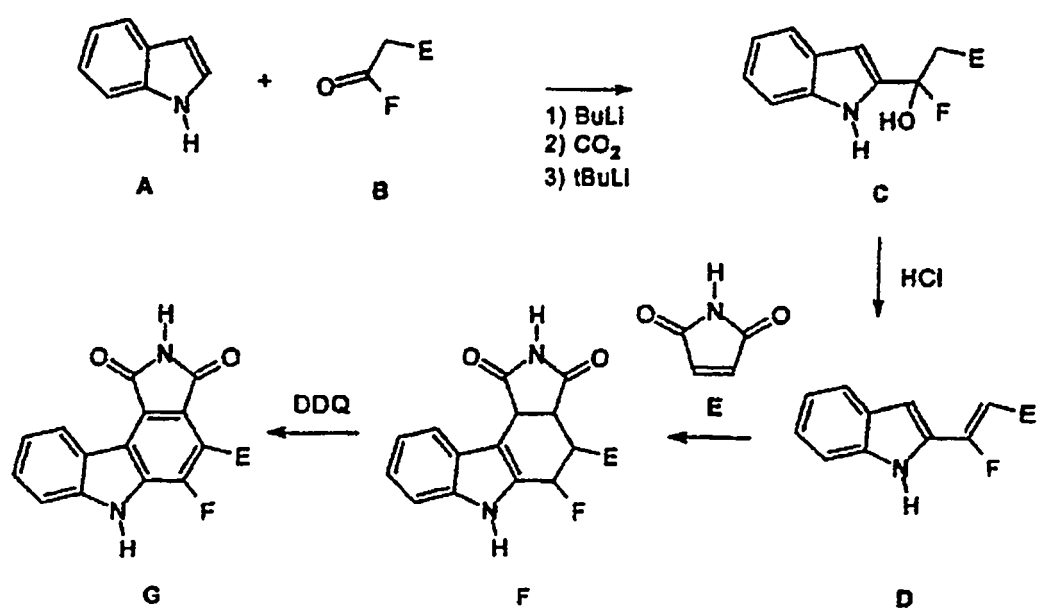


Figura 2

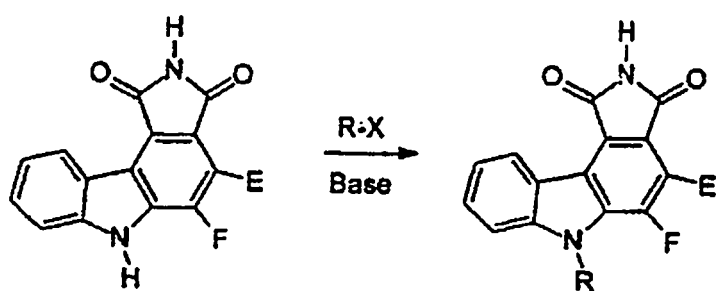


Figura 3

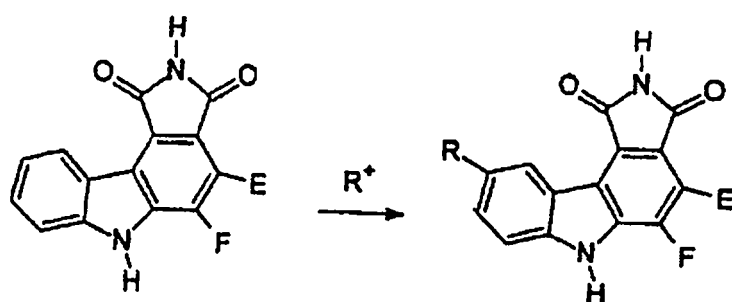


Figura 4

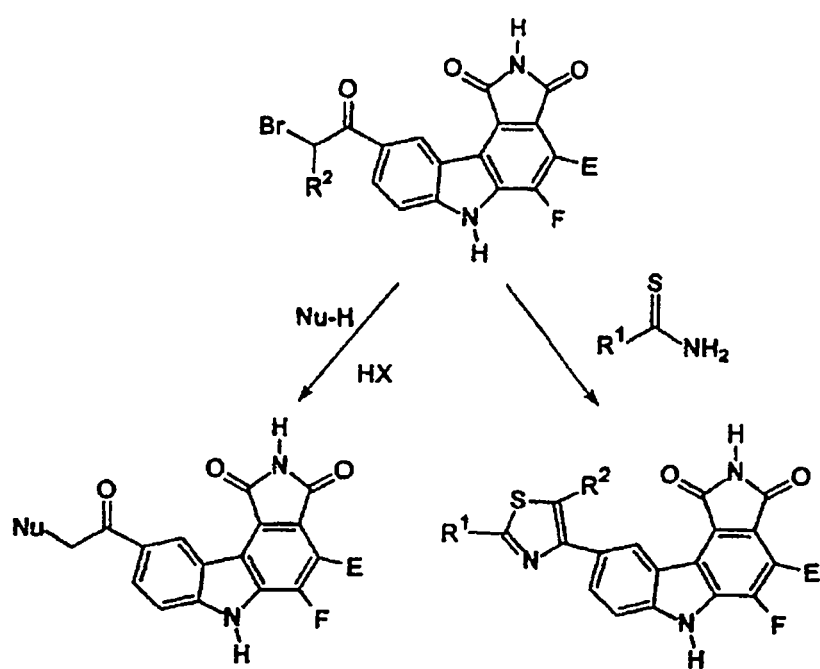


Figura 5

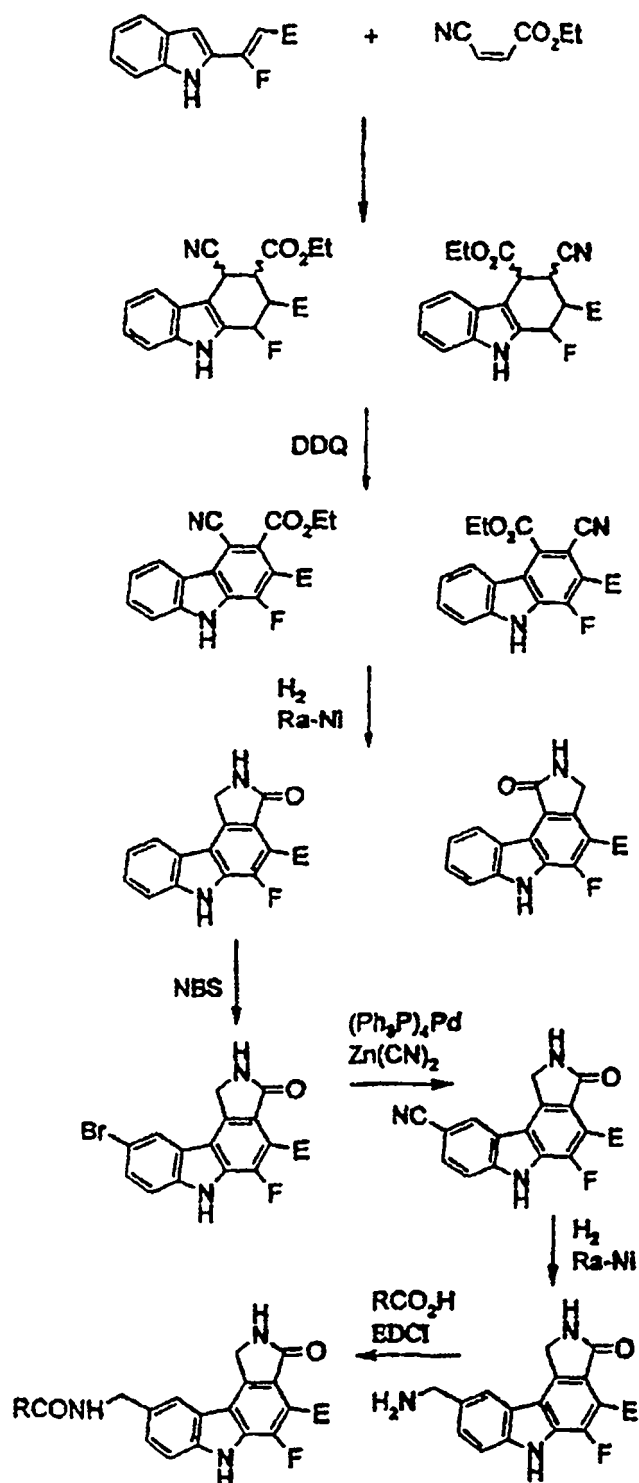


Figura 7

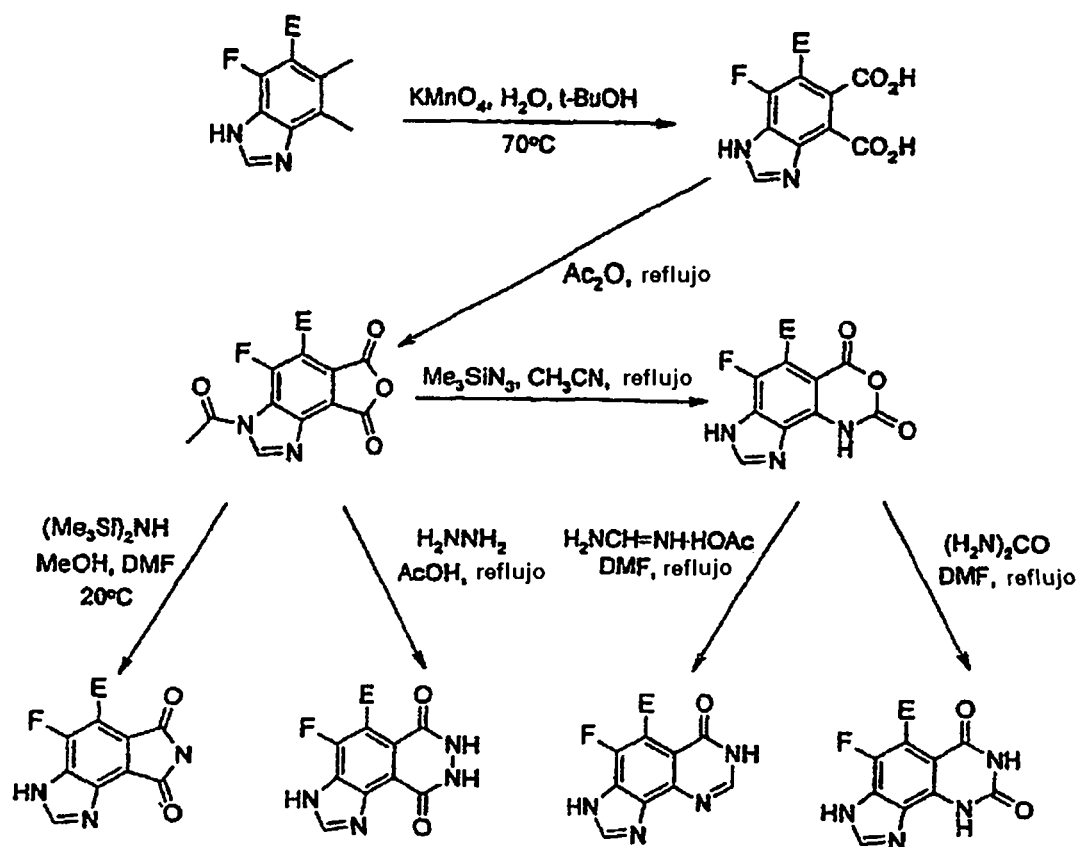


Figura 8

