

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 856 346**

51 Int. Cl.:

<b>C07C 251/32</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/24</b>	(2006.01)
<b>C07D 241/12</b>	(2006.01)	<b>A61P 11/06</b>	(2006.01)
<b>C07C 271/44</b>	(2006.01)	<b>A61P 37/08</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/15</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/14</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4965</b>	(2006.01)	<b>A61P 21/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/27</b>	(2006.01)	<b>A61P 27/06</b>	(2006.01)
<b>A61P 25/28</b>	(2006.01)	<b>A61P 5/16</b>	(2006.01)
<b>A61P 25/16</b>	(2006.01)		
<b>A61P 9/12</b>	(2006.01)		
<b>A61P 1/10</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.03.2015 PCT/CN2015/000193**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.07.2015 WO15109935**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.03.2015 E 15740853 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2020 EP 3143002**

54 Título: **Compuestos con efecto neuroprotector, y preparación y uso de los mismos**

30 Prioridad:

**23.01.2014 CN 201410033815**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.09.2021**

73 Titular/es:

**GUANGZHOU MAGPIE PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
No.1 Luoxuan Si Road Offices 606-608  
International Bioland  
Guangzhou, Guangdong 510005, CN**

72 Inventor/es:

**WANG, YUQIANG;  
YUQIANG, MOUSSA B.H.;  
SUN, YEWEI;  
ZHANG, ZAIZUN;  
ZHANG, GAOXIAO;  
YU, PEI;  
YI, PENG;  
LIANG, MING y  
LIU, WEI**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 856 346 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 con efecto neuroprotector, y preparación y uso de los mismos

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere al campo médico y, más particularmente, a un compuesto con efecto neuroprotector, y a métodos para la preparación del mismo y usos del mismo en la prevención y el tratamiento de enfermedades.

**Antecedentes de la invención**

Las monoamina oxidasas (MAO) son enzimas que catalizan aminas en una reacción de desaminación oxidativa de las monoaminas. Existen dos subtipos de MAO: monoamina oxidasa A (MAO-A) y monoamina oxidasa B (MAO-B), ambas de las cuales se encuentran en neuronas y astrocitos, pero difieren en la especificidad respecto de sustratos e inhibidores. Además del sistema nervioso central, la MAO-A también se encuentra en el hígado, tracto gastrointestinal y placenta, mientras que la MAO-B se encuentra principalmente en las plaquetas.

Las monoamina oxidasas pueden ser una diana importante de la acción de fármacos, y se han desarrollado numerosos fármacos satisfactoriamente a partir de inhibidores de las monoamina oxidasas. Se pueden utilizar inhibidores selectivos de la MAO-A, tales como clorgilina, para tratar la depresión, y se pueden utilizar inhibidores selectivos de la MAO-B, tales como rasagilina y selegilina, para tratar la enfermedad de Parkinson.

En la década de los 70 del siglo XX, se descubrió que los antagonistas de los neurotransmisores colinérgicos pueden dañar significativamente la función de memoria de los ratones (Deutsch. Science, 1971, 174(4011): 788-794), lo que indica que el sistema nervioso colinérgico puede tener un papel importante en el aprendizaje y la capacidad de memoria del cerebro. Desde entonces, una serie de experimentos demostró que el sistema colinérgico del cerebro tiene un importante efecto en la consciencia, la atención y la memoria. La colinesterasa se convierte en una diana importante de la acción farmacológica, por ejemplo, los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEI), principalmente a través de la inhibición reversible de la acetilcolinesterasa, pueden reducir la velocidad de degradación de la acetilcolina y potenciar el nivel de acetilcolina para mejorar las anomalías que presentan los pacientes de EA en la memoria, el pensamiento, el lenguaje, el criterio y otras funciones cerebrales. Actualmente, los inhibidores de la acetil colinesterasa autorizados por la FDA estadounidense para tratar la EA incluyen principalmente tacrina, donepezilo, rivastigmina y galantamina.

El estrés oxidativo se refiere a un estado de los procesos fisiológicos en que el organismo, cuando se estimula, produce una gran cantidad de intermedios de óxido que producen un desequilibrio entre las especies reactivas de oxígeno y el sistema antioxidante. Dichos desequilibrios tienden a producir una generación excesiva de radicales libres y una disminución de la actividad del sistema antioxidante y por tanto inducen el daño oxidativo al organismo. Estos radicales libres incluyen especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno (RNS). Los radicales libres tienen una generación bastante compleja, y están estrechamente relacionados con diversos procesos fisiológicos y bioquímicos (Conrad *et al.* J Neurochem Int. Abr 2013; 62 (5):738-49). La peroxidación de lípidos puede producirse fácilmente ya que existe una gran cantidad de ácidos grasos poliinsaturados en la bicapa de fosfolípidos de las neuronas y, por tanto, las células neuronales, en comparación con otros tipos de células, son más susceptibles al estrés oxidativo (Facecchia *et al.* J Toxicol 2011; 2011, 683-728). El daño del metabolismo del oxígeno al sistema nervioso central puede producir un efecto de estrés oxidativo más severo y un daño adicional del sistema nervioso (Mohsenzadegan *et al.* Irfan J Allergy Asthma Immunol, Sep 2012; 11 (3):203-16). En condiciones normales, el exceso de radicales libres y de otras especies reactivas de oxígeno tales como peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), oxígeno singlete y ozono (O<sub>3</sub>) en el organismo se puede eliminar fácilmente por el sistema de antioxidantes, pero en condiciones patológicas, dicha actividad de eliminación disminuye. La acumulación de especies reactivas de oxígeno puede inducir una fractura del ácido nucleico, la inactivación enzimática, la despolimerización de polisacáridos, y la peroxidación de lípidos, y conduce eventualmente a la muerte neuronal (Yan *et al.* Free Radic Biol Med. Sep 2013; 62:90-101). Existen muchos factores que pueden producir estrés oxidativo y, por ejemplo, se considera que Aβ, los iones metálicos y las mitocondrias tienen papeles importantes en el proceso del estrés oxidativo.

El contenido de Aβ soluble y la tasa de producción de peróxido de hidrógeno muestran una buena relación lineal. Aβ puede alterar la permeabilidad de los canales del ion calcio, activar la NADPH oxidasa II (NOX2), hacer que los electrones se transfieran desde el NADPH al oxígeno, aumentar la velocidad de generación de ROS y, al mismo tiempo, Aβ tiene una fuerte afinidad por iones metálicos con actividad REDOX (Pimentel *et al.*, Oxid Med Cell Longev. 2012; 2012:132-146), después de combinarse con estos iones metálicos activos, puede producir peróxido de hidrógeno. Los estudios han mostrado que el pro-oxidante puede fomentar la formación de Aβ, mientras que los antioxidantes, tales como la vitamina E y algunos otros sequestrantes de radicales libres, pueden evitar el daño del Aβ a las neuronas y mejorar el deterioro cognitivo.

La mitocondria es un sitio principal de las reacciones de oxidación-reducción y un donante principal de energía en las células, los radicales libres que produce son un 90% más que la cantidad total de radicales libres en el interior de las células y, por tanto, las funciones normales de la mitocondria son importantes para mantener la actividad fisiológica normal (Yan *et al.* Free Radic Biol Med. 2013, 62:90-101). Se ha pensado que una diversidad de enfermedades neurodegenerativas, tales como AD, EP, EH, ELA y PSP (parálisis supranuclear progresiva), están producidas

principalmente por la disfunción mitocondrial de las neuronas (Du *et al.* Int J Biochem Cell Biol. 2010, 42(5): 560-572). Basándose en el recuento morfológico cuantitativo de diferentes tipos de mitocondrias (normales, parcialmente dañadas o completamente dañadas) en las neuronas cerebrales de los pacientes de EA, se ha descubierto que, en comparación con las neuronas de los cerebros normales de la misma edad, el contenido de mitocondrias normales en las neuronas del cerebro con EA disminuyó significativamente, y el contenido de mitocondrias completamente dañadas aumentó significativamente (Beal *et al.* Curr Opin Neurobiol. 1996 6(5): 661-6666). El daño en las mitocondrias induce el daño oxidativo de las neuronas, que se muestra en dos aspectos: uno es producir un funcionamiento anómalo de la cadena de transporte de electrones (ETC) y aumentar el contenido de radicales libres; y el otro es disminuir la vitalidad de la mitocondria en un sistema antioxidante por la disminución del contenido de moléculas pequeñas antioxidantes, tales como glutatión, coenzima Q, vitamina C, vitamina E y catálisis enzimática en la mitocondria.

Los métodos clínicos existentes para el tratamiento de la EP son bastante limitados, y también son simplemente para el alivio temporal de las enfermedades y no pueden detener la atenuación adicional de las células nerviosas. Dado que existen varios motivos diferentes para que aparezca la EP, podrían obtenerse efectos no satisfactorios si solo se proporciona una administración de ruta única o diana única, o la estrategia de "un fármaco y una diana" no podría utilizarse para el tratamiento fundamental de dichas enfermedades. Los fármacos multifuncionales son aquellos que tienen múltiples mecanismos de tratamiento para el tratamiento de una única enfermedad, y muchos médicos y científicos creen que dichos fármacos multifuncionales con múltiples funciones para múltiples dianas de una única enfermedad deben tener mayor potencial en comparación con la estrategia actualmente bien aceptada de "un fármaco y una diana". Las enfermedades donde se usan fármacos multifuncionales para el tratamiento incluyen principalmente enfermedades difíciles y complicadas tales como la depresión, esquizofrenia, trastornos cognitivos y de movimiento (Morphy *et al.* Drug Discov Today. 2004, 9(15): 641-651). Muchos fármacos, sin embargo, cuando se usan en una dosificación excesiva, pueden mostrar múltiples mecanismos no relacionados con la propia enfermedad y, por tanto, podrían inducir muchos efectos secundarios y, por supuesto, dichos fármacos no pueden considerarse como fármacos multifuncionales (Stahl *et al.* CNS Spectr. 2009, 14(2): 71-73).

El documento US2012/0040993 A1 describe compuestos multifuncionales útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades, trastornos o dolencias que se pueden prevenir y/o tratar mediante terapia de quelación del hierro.

Las terapias combinadas de fármacos se utilizan a menudo para tratar algunas enfermedades patológicamente complicadas, en otras palabras, usando múltiples tipos de fármacos que se dirigen a diferentes dianas de una única enfermedad. Por ejemplo, los inhibidores de la transcriptasa inversa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y los inhibidores de la proteasa del VIH se usan combinados para el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Otro ejemplo es el broncodilatador desarrollado para el tratamiento de la inflamación y el asma bronquial, y dicho fármaco es una preparación de compuesto a partir de tres componentes farmacológicos fluticasona, corticoesteroides y salmeterol, y ha sido homologado por la FDA en Estados Unidos. Sin embargo, la terapia combinada de fármacos de múltiples moléculas de fármacos puede dar lugar a muchos problemas. Uno de los problemas más importantes es que las moléculas de fármacos pueden diferir en propiedades tales como biodisponibilidad y farmacocinética. Peor aún, la combinación puede provocar más efectos secundarios o tóxicos, y diferentes moléculas de fármaco pueden tener también interacciones. En pacientes mayores y grupos de alto riesgo, estos efectos secundarios pueden suponer una amenaza para la vida. Por tanto, la investigación y el desarrollo del fármaco sobre moléculas de fármacos multifuncionales de la estrategia de "un fármaco y muchas dianas", que tiene la ventaja de una baja toxicidad, alta eficacia, un régimen de dosificación flexible, han atraído cada vez más atención en la investigación de fármacos (Van *et al.* J Neurochem. 2006, 99(4): 1033-1048).

Se ha notificado el desarrollo de fármacos de mecanismo doble para tratar la enfermedad de Alzheimer. Los investigadores creen que, combinando moléculas que contienen tanto inhibidores de la colinesterasa como inhibidores de SERT pueden usarse para tratar la EA y al mismo tiempo tratar la depresión acompañante. El uso de compuestos farmacológicos multifuncionales con actividades inhibitorias de la colinesterasa y SERT puede evitar los efectos secundarios producidos por una estimulación colinérgica excesiva indeseable (Toda *et al.* Bioorg Med Chem. 2003, 11(20): 4389-4415).

### Compendio de la invención

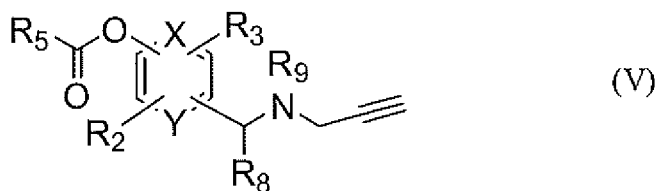
La presente invención se refiere a compuestos que tienen múltiples dianas y un efecto neuroprotector. Basándose en el concepto de farmacóforo del diseño de fármacos, múltiples farmacóforos con una diana clara se integran en una única molécula, de tal manera que dicha molécula tiene múltiples funciones de inhibición de la monoamina oxidasa, inhibición de la colinesterasa, secuestro de radicales libres y protección nerviosa. Dichos compuestos tienen múltiples mecanismos, efectos médicos potenciados y efectos secundarios reducidos en comparación con los fármacos combinados.

La presente invención también se refiere a un método para preparar el compuesto que tiene efecto protector nervioso.

La presente invención también se refiere al compuesto con efecto protector nervioso para el tratamiento de enfermedades y para la fabricación de medicamentos.

La presente invención proporciona compuestos con efecto neuroprotector que tienen una estructura general de fórmula

(V) siguiente:



en donde:

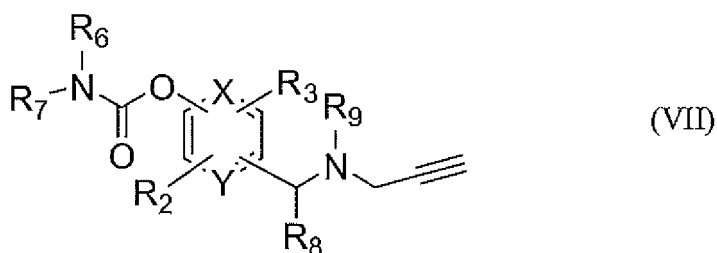
X e Y son ambos CH;

5 cada uno de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo, grupo éster, grupo uretano, grupo nitronilo o grupo propargilamino;

R<sub>5</sub> es un grupo amino, alquilo, arilo o heteroarilo, en donde el amino es -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> siendo cada uno de R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> independientemente hidrógeno o alquilo; y

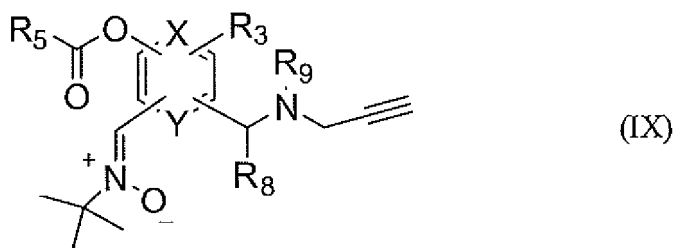
10 cada uno de R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> es independientemente hidrógeno, metilo, etilo o grupo propargilo, en donde R<sub>8</sub> también puede estar unido a R<sub>2</sub>, o R<sub>3</sub> para formar una estructura de anillo.

Los compuestos de fórmula (V), en otras realizaciones preferidas, tienen una estructura general de fórmula (VII):



en donde: cada uno de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es independientemente hidrógeno o alquilo. Por ejemplo, el alquilo es alquilo C1-C5.

Los compuestos de fórmula (V), en otras realizaciones preferidas, tienen una estructura general de fórmula (IX):



15

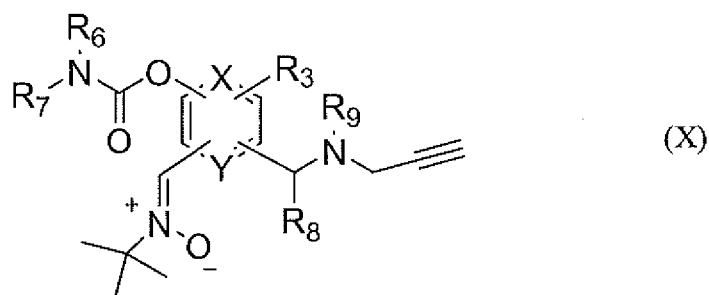
en donde:

R<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo, grupo éster, grupo uretano, grupo nitronilo o grupo propargilamino;

R<sub>5</sub> es amino, alquilo, arilo o grupo heteroarilo; y

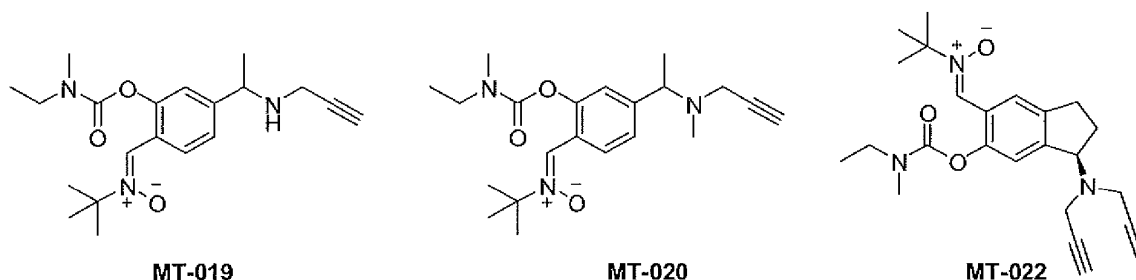
20 cada uno de R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> es independientemente hidrógeno, metilo, etilo o grupo propargilo, en donde R<sub>8</sub> también puede estar unido a R<sub>3</sub> para formar una estructura de anillo.

Los compuestos de fórmula (X), en otras realizaciones preferidas, tienen una estructura general de fórmula (X):



en donde: cada uno de  $R_6$  y  $R_7$  es independientemente hidrógeno o alquilo. Por ejemplo, el alquilo es alquilo C1-C5.

Los compuestos de fórmula (V), en otras realizaciones preferidas, se seleccionan entre, aunque no de forma limitativa, el grupo siguiente:



Los compuestos de la presente invención tienen efecto protector de las células, especialmente de las células nerviosas, y pueden usarse para la fabricación de medicamentos para la protección de células. Dichos medicamentos pueden incluir una cantidad farmacéuticamente eficaz de los compuestos de fórmula (V) o de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para ser tomados por los pacientes.

- 10 Los compuestos de la presente invención tienen múltiples mecanismos o funciones, que incluyen por ejemplo, como inhibidores de la monoamino oxidasa y la colinesterasa, secuestrantes de radicales libres, y protección de células tales como células nerviosas y, por tanto, los medicamentos fabricados a partir de dichos compuestos pueden usarse para prevenir o tratar enfermedades relacionadas con la monoamina oxidasa, que incluyen: enfermedades relacionadas con la neurodegeneración, tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson e ictus, y enfermedades
- 15 relacionadas con radicales libres, tales como cardiopatía y diabetes.

La presente invención también proporciona compuestos para su uso en la prevención o tratamiento de las enfermedades anteriormente mencionadas. Dicho uso incluye administrar a un paciente un fármaco fabricado a partir de los compuestos de la presente invención, que incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de las fórmulas (V), (VII), (IX) y (X) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo.

- 20 Las siguientes definiciones se establecen para ilustrar y definir el significado y alcance de los diversos términos usados para describir la invención del presente documento.

Como se emplea en esta memoria, el término "alquilo" se refiere a cadenas de carbono de alquilo lineales o ramificadas de hasta 10 átomos de carbono. Dichos grupos alquilo lineales incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo. Dichos grupos alquilo ramificados incluyen, por ejemplo, iso-propilo, sec-butilo, iso-butilo, *terc*-butilo y neopentilo. Dichos grupos alquilo cíclicos ("cicloalquilo") incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes.

25

Como se emplea en esta memoria, el término "arilo" se refiere a grupos aromáticos, carbocíclicos y heteroarilo. Los grupos arilo son tanto de un solo anillo como estar compuestos de múltiples anillos condensados. Un grupo fenilo, por ejemplo, es un grupo arilo de anillo único. Un grupo naftilo ilustra un grupo arilo con múltiples anillos condensados.

- 30 Como se emplea en esta memoria, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico o policíclico que contiene al menos un heteroátomo en un anillo, p. ej., nitrógeno, oxígeno o azufre. Por ejemplo, los grupos heteroarilo típicos con uno o más átomos de nitrógeno incluyen tetrazóilo, pirrolilo, piridilo (p. ej., 4-piridilo, 3-piridilo, 2-piridilo), piridazinilo, indolilo, quinolilo (p. ej., 2-quinolilo, 3-quinolilo), imidazolilo, isoquinolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridonilo o piridazinonilo; los grupos heteroarilo con oxígeno típicos con un átomo de oxígeno incluyen 2-furilo, 3-furilo o benzofuranilo; los grupos heteroarilo con azufre típicos son tienilo, y benzotienilo; los grupos heteroarilo con heteroátomos mixtos típicos incluyen furazanilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, y fenotiazinilo.
- 35

Como se emplea en esta memoria, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a ausencia de toxicidad inaceptable en un compuesto, tal como una sal o un excipiente. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen

aniones inorgánicos tales como cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, sulfito, nitrato, nitrito, fosfato, y similares, y aniones orgánicos tales como acetato, malonato, piruvato, propionato, cinamato, tosilato, citrato y similares. Los excipientes farmacéuticamente aceptables se describen a continuación y, ampliamente, en E. W. Martin, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company (1995), Filadelfia, PA, 19ª ed.

5 Los nuevos compuestos del presente documento incluyen los de fórmulas (V) a (X). Los compuestos contienen al menos dos grupos diferentes seleccionados entre un grupo nitronilo sustituido o no sustituido, un grupo propargilamino, y un grupo éster (incluyendo un grupo uretano). Estos compuestos tienen múltiples funciones, incluyendo la inhibición de la monoamina oxidasa y la colinesterasa, el secuestro de radicales libres, y la protección de células especialmente células nerviosas, y por tanto pueden usarse para la fabricación de medicamentos para la protección celular, para prevenir o tratar las enfermedades relacionadas con la monoamina oxidasa, la colinesterasa y los radicales libres, que usualmente incluyen: enfermedades relacionadas con la neurodegeneración y enfermedades relacionadas con los radicales libres. Dichas enfermedades incluyen, pero no se limitan a: enfermedades relacionadas con la monoamina oxidasa, tales como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, hipertensión, diarrea, depresión, asma y alergias; enfermedades relacionadas con la colinesterasa, tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, miastenia grave y glaucoma, hiperfunción de la función tiroidea, hipertensión, asma bronquial, enfermedad hemática de la lipoproteína de alta densidad de tipo IV, insuficiencia renal; enfermedades relacionadas con lesión por estrés oxidativo y radicales libres, tales como ictus, traumatismo cerebral, epilepsia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, daño cerebral isquémico hipóxico, hemorragia cerebral, insuficiencia cardíaca isquémica, trombosis vascular, aterosclerosis, hipercolesterolemia, enfisema, cataratas, diabetes mellitus, pancreatitis aguda, enfermedad hepática alcohólica, daño renal y cáncer; y enfermedades neurodegenerativas, tales como isquemia cerebral, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, ataxia, expansión de capilares de la encefalopatía esponjiforme bovina, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Huntington, atrofia cerebelosa, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica primaria y atrofia muscular espinal.

25 Los compuestos de la presente invención y sus derivados contienen un grupo éster (incluyendo un grupo sustituido o no sustituido o un grupo uretano sustituido o no sustituido), un grupo nitronilo o un grupo propargilamino, y se pueden administrar a pacientes en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o un complejo farmacéutico. Ciertos complejos pueden necesitar formar una composición farmacéutica con un transportador o excipiente adecuado. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de los compuestos que es necesaria para conseguir un efecto deseado.

Se puede usar una variedad de preparaciones para formular las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos con múltiples funciones de mecanismos, incluyendo formas sólidas, semisólidas, líquidas y gaseosas (Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company (1995), Filadelfia, PA, 19ª ed). Los comprimidos, píldoras, gránulos, grageas, geles, suspensiones espesas, pomadas, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes y aerosoles son ejemplos de dichas formulaciones. Las formulaciones pueden administrarse tanto de manera local como sistémica o en un depósito o en una forma de liberación sostenida. La administración de la composición puede llevarse a cabo por una variedad de maneras. Entre otros, se puede usar medios orales, bucales, rectales, parenterales, intraperitoneales, intradérmicos, transdérmicos e intratraqueales.

40 Los compuestos descritos en el presente documento se proporcionan mediante inyección, pueden formularse disolviendo, suspendiendo o emulsionando este en un disolvente acuoso o no acuoso. Los aceites vegetales o similares, glicéridos de ácidos alifáticos sintéticos, ésteres de ácidos alifáticos superiores y propilenglicol son ejemplos de disolventes no acuosos. El compuesto se formula preferiblemente en soluciones acuosas tales como solución de Hank, solución de Ringer o tampón salino fisiológico.

45 Los compuestos descritos en el presente documento se administran por vía oral, se pueden formular por combinación con transportadores farmacéuticamente aceptables que son conocidos en la técnica. Los transportadores permiten que el compuesto se formule, por ejemplo, como comprimido, píldora, suspensión, líquido o gel para ingestión oral por el paciente. Las formulaciones para uso oral pueden obtenerse de una diversidad de maneras, incluyendo la mezcla del compuesto con un excipiente sólido, moliendo opcionalmente la mezcla resultante, añadiendo auxiliares adecuados y procesando la mezcla de gránulos. La siguiente lista incluye ejemplos de excipientes que se pueden usar en una formulación oral: azúcares tales como lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y polivinilpirrolidona (PVP).

55 Los compuestos descritos en el presente documento pueden también administrarse en una preparación de pulverización en aerosol desde un envase presurizado o un nebulizador o desde un inhalador de polvo seco. Los propulsores adecuados que se pueden usar en un nebulizador incluyen, por ejemplo, diclorodifluoro-metano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano y dióxido de carbono. Se puede determinar la dosificación proporcionando una válvula para administrar una cantidad regulada del compuesto en el caso de un aerosol presurizado.

60 Las composiciones farmacéuticas según la presente invención contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de múltiples mecanismos. La cantidad del compuesto dependerá del paciente que se está tratando. El peso del paciente, la gravedad de la enfermedad, la forma de administración y el criterio del médico que prescribe el

tratamiento deben tenerse en cuenta al decidir la cantidad adecuada. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos descritos en el presente documento debe realizarse por un médico experimentado.

5 Aunque la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto descrito en el presente documento o su derivado variará según el paciente que se está tratando, las dosis adecuadas estarán típicamente comprendidas en el intervalo entre aproximadamente 10 mg y 10 g de compuesto.

10 La presente invención tiene las ventajas sobre la técnica anterior: la presente invención proporciona sustancias con novedosas estructuras y múltiples mecanismos o funciones, y dichas sustancias pueden usarse para la inhibición de la monoamina oxidase y la colinesterasa, el secuestro de radicales libres, y la protección de células especialmente células nerviosas, y por tanto pueden usarse para la fabricación de medicamentos para la protección celular, para prevenir o tratar las enfermedades relacionadas con la monoamina oxidasa, la colinesterasa y los radicales libres, que usualmente incluyen: enfermedades relacionadas con la neurodegeneración, tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson e ictus, y enfermedades relacionadas con radicales libres, tales como cardiopatía y diabetes.

### Breve descripción de los dibujos

- 15 La Fig. 1 es un esquema de la Síntesis ilustrativa de los compuestos MT-001, MT-002 y MT-003.  
 La Fig. 2 es un esquema de la Síntesis ilustrativa de los compuestos MT-004, MT-005 y MT-006.  
 La Fig. 3 es un esquema de la Síntesis ilustrativa de los compuestos MT-007 y MT-008.  
 La Fig. 4 es un esquema de la Síntesis ilustrativa de los compuestos MT-009, MT-010 y MT-011.  
 La Fig. 5 es un esquema de la Síntesis ilustrativa de los compuestos MT-012, MT-012 y MT-014.
- 20 La Fig. 6 es un esquema de la Síntesis ilustrativa de los compuestos MT-015.  
 La Fig. 7 es un esquema de la Síntesis ilustrativa del compuesto MT-016.  
 La Fig. 8 es un esquema de la Síntesis ilustrativa del compuesto MT-017.  
 La Fig. 9 es un esquema de la Síntesis ilustrativa del compuesto MT-018.  
 La Fig. 10 es un esquema de la Síntesis ilustrativa de los compuestos MT-019 y MT-020, MT-021.
- 25 La Fig. 11 es un esquema de la Síntesis ilustrativa del compuesto MT-022.  
 La Fig. 12 es un esquema de la Síntesis ilustrativa de los compuestos MT-023 y MT-024, MT-025.  
 La Fig. 13 es un esquema de la Síntesis ilustrativa de los compuestos MT-026 y MT-027.  
 La Fig. 14 es un esquema de la Síntesis ilustrativa de los compuestos MT-028 y MT-029.  
 La Fig. 15 es un esquema de la Síntesis ilustrativa de los compuestos MT-030 y MT-031.
- 30 La Fig. 16 es un esquema de la Síntesis ilustrativa de los compuestos HMW-1, HMW-2 y HMW-3.  
 Las Figs. 17A a 17I, de acuerdo con una realización de la presente invención, ilustran el efecto protector de los compuestos para el daño inducido por MPP+ de las células granulosas cerebelares.  
 La Fig. 18, de acuerdo con una realización de la presente invención, ilustra el efecto secuestrante de radicales libres de los compuestos.
- 35 La Fig. 19, de acuerdo con una realización de la presente invención, ilustra la actividad inhibidora de MAO-A/B de los compuestos.  
 La Fig. 20, de acuerdo con una realización de la presente invención, ilustra la actividad inhibidora de MAO-A/B (1 hora) del compuesto de 5 mg/kg de HMW-2.
- 40 La Fig. 21, de acuerdo con una realización de la presente invención, ilustra la actividad inhibidora de MAO-A/B (2 horas) del compuesto de HMW-2.  
 La Fig. 22, de acuerdo con una realización de la presente invención, ilustra el efecto inhibidor *in vitro* de la acetilcolinesterasa (AChE) de los compuestos.  
 La Fig. 23, de acuerdo con una realización de la presente invención, ilustra el efecto inhibidor *in vitro* de la acetilcolinesterasa (AChE) y de la butirilcolinesterasa (BuChE) de los compuestos.

La Fig. 24, de acuerdo con una realización de la presente invención, ilustra el efecto inhibitor *in vivo* de la acetilcolinesterasa (AChE) y de la butirilcolinesterasa (BuChE) del compuesto de HMW-2.

La Fig. 25, de acuerdo con una realización de la presente invención, ilustra el efecto recuperador del compuesto de MT-019 sobre las anomalías del comportamiento en modelos de ratón de la enfermedad de Parkinson (EP) inducida por MPTP.

La Fig. 26, de acuerdo con una realización de la presente invención, ilustra el efecto protector del compuesto de MT-019 sobre neuronas del área SNpc en modelos de ratón de la enfermedad de Parkinson (EP) inducida por MPTP. Se muestran micrografías y gráficos de datos respectivamente en las partes superior e inferior.

### Descripción detallada de las realizaciones

Los siguientes ejemplos tienen solamente fines ilustrativos, y no se pretende que restrinjan al alcance de la presente invención en forma alguna.

#### Ejemplo 1. Síntesis del compuesto MT-011A

Se disolvió p-ftalaldehído (1,34 g, 10 mmol) en 25 ml de metanol, se añadieron ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y propargilamina (0,66 g, 12 mmol) por separado a temperatura ambiente, la solución se agitó durante 10 min y se añadió NaBH<sub>3</sub>CN (1,26 g, 20 mmol), y la reacción se calentó a 68 °C y se calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas. La reacción fue seguida de TLC, el disolvente se evaporó tras completarse la reacción, se añadieron 20 ml de agua, se extrajo 3 veces con acetato de etilo (25 mlx3), las capas orgánicas se combinaron y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, a continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida, el material resultante se separó con una columna de gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:3) para dar el compuesto MT-001A en forma de un aceite incoloro (1,7 g, 78 %). ESI-EM: [M+H]<sup>+</sup> m/z 220,4. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 1,60 (s, 1H), 2,27 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 3,32 (s, 6H), 3,41 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 5,38 (s, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,41 (m, 2H).

#### Ejemplo 2. Síntesis del compuesto MT-001B

El Compuesto MT-001A (0,5 g, 2,3 mmol) se disolvió en una solución de mezcla de HCl:H<sub>2</sub>O:THF = 1:6:7 (12 ml), la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 12 horas y se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> para ajustar el pH a neutro, se extrajo 3 veces con acetato de etilo (15 mlx3), las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se pasó a través de HCl anhidro gaseoso, y se precipitó un sólido de color blanco, se dejó reposar durante 1 hora y se filtró para dar el compuesto MT-001B en forma de un sólido de color blanco (0,41 g, 86 %). ESI-EM: [M+H]<sup>+</sup> m/z 174,0. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ: 3,30 (s, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,89 (d, J = 15 Hz, 2H), 4,22 (d, J = 36 Hz, 2H), 4,43 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 10,05 (s, 1H).

#### Ejemplo 3. Síntesis del compuesto MT-002

El Compuesto MT-001B (0,25 g, 1,2 mmol) se capturó, y se añadió una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> para ajustar el pH a neutro, a continuación se extrajo con acetato de etilo, se secó por centrifugación, se añadió a 25 ml de etanol, a continuación se añadió t-butil hidroxilamina (0,2 g, 2,4 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 8 y se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, el disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida, el material resultante se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:1) para dar el compuesto MT-002 en forma de un sólido de color blanco (0,17 g, 57 %). ESI-EM: [M+H]<sup>+</sup> m/z 245,2. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ: 1,50 (s, 9H), 1,99 (s, 1H), 3,09 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 3,28 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

#### Ejemplo 4. Síntesis del compuesto MT-001

El Compuesto MT-002 (0,37 g, 1,5 mmol) se disolvió en 30 ml de acetonitrilo, se añadieron NaHCO<sub>3</sub> (0,13 g, 1,5 mmol) y CH<sub>3</sub>I (0,21 g, 1,5 mmol) por separado, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 2 horas, seguida de TLC, después de que se completara la reacción, el disolvente se evaporó, se añadió agua y se extrajo 3 veces con acetato de etilo (20 mlx3), las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, a continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida, el material resultante se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:2) para dar el compuesto MT-001 en forma de un aceite incoloro (0,23 g, 60 %). ESI-EM: [M+H]<sup>+</sup> m/z 259,4. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 1,63 (s, 9H), 2,29 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 3,32 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

#### Ejemplo 5. Síntesis del compuesto MT-003

El Compuesto MT-002 (0,37 g, 1,5 mmol) se disolvió en metanol (30 ml), se añadieron NaHCO<sub>3</sub> (0,13 g, 1,5 mmol) y bromuro de propargilo (0,18 g, 1,5 mmol) respectivamente, la reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y se controló por TLC, después de que se completara la reacción, el disolvente se evaporó, se añadió agua y se extrajo 3 veces con acetato de etilo (20 mlx3), las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida y el material resultante se separó mediante cromatografía en columna

sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:3) para dar el compuesto MY-003 en forma de un sólido de color blanco (0,29 g, 68 %). ESI-EM:  $[M+H]^+$  m/z 283,1. RMN  $^1H$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 1,50 (s, 9H), 3,21 (t, J = 2,4 Hz, 2H), 3,33 (d, J = 2,4 Hz, 4H), 3,63 (s, 2H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

#### Ejemplo 6. Síntesis del compuesto MT-004A

- 5 Se disolvió m-ftalaldehído (1,34 g, 10 mmol) en 25 ml de metanol, se añadieron ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y propargilamina (0,66 g, 12 mmol) respectivamente a temperatura ambiente, la reacción se agitó durante 10 min, a continuación se añadió NaBH<sub>3</sub>CN (1,26 g, 20 mmol), se calentó hasta 68 °C y se controló por TLC, después de que se completara la reacción, el disolvente se evaporó, se añadió agua (20 ml) y se extrajo tres veces con acetato de etilo (25 mlx3), las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida y el material resultante se separó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:3) para dar el compuesto MT-004A en forma de un aceite incoloro (1,4 g, 65 %). ESI-EM:  $[M+H]^+$  m/z 220,2. RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 1,95 (s, 1H), 2,27 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 3,33 (s, 6H), 3,41 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 5,38 (s, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,43 (s, 1H).

#### Ejemplo 7. Síntesis del compuesto MT-004B

- 15 El Compuesto MT-004A (0,5 g, 2,3 mmol) se disolvió en una solución de mezcla de HCl:H<sub>2</sub>O:THF=1:6:7 (12 ml), la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 12 horas y se controló por TLC, después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> para ajustar el pH a neutro, se extrajo 3 veces con acetato de etilo (15 mlx3), las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y a continuación se hizo pasar a través de HCl anhidro gaseoso, precipitó un sólido de color blanco, después, la mezcla resultante se dejó en reposo durante 1-2 horas y se filtró para dar el compuesto MT-004B en forma de un sólido de color blanco (0,39 g, 82%). ESI-EM:  $[M+H]^+$  m/z 174,1. RMN  $^1H$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 3,32 (s, 1H), 3,76 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 4,23 (d, J = 34,2 Hz, 2H), 4,43 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,85 (m, 3H), 10,05 (s, 1H).

#### Ejemplo 8. Síntesis del compuesto MT-005

- 25 El Compuesto MT-004B (0,25 g, 1,2 mmol) se capturó, y se añadió a una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> para neutralizarse hasta neutralidad, se extrajo con acetato de etilo, se centrifugó, y la sustancia resultante se disolvió en 25 ml de etanol, y a continuación se añadió t-butil hidroxilamina (0,2 g, 2,4 mmol), la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 8 horas y se controló por TLC, después de que se completara la reacción, el disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida y el material resultante se separó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:1) para dar el compuesto MT-005 en forma de un aceite incoloro (0,19 g, 65 %). ESI-EM:  $[M+H]^+$  m/z 245,1. RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 1,61 (s, 9H), 2,01 (s, 1H), 2,27 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,36 (s, 1H).

#### Ejemplo 9. Síntesis del compuesto MT-004

- 35 El Compuesto MT-005 (0,37 g, 1,5 mmol) se disolvió en metanol (30 ml), se añadieron NaHCO<sub>3</sub> (0,13 g, 1,5 mmol) y CH<sub>3</sub>I (0,2 g, 1,5 mmol) respectivamente, la reacción se realizó durante 1 hora a temperatura ambiente y se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, el disolvente se evaporó, se añadió agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo (20 mlx3), las capas orgánicas se combinaron y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida, el material resultante se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:2) para dar el compuesto MT-004A en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,23 g, 60%). ESI-EM:  $[M+H]^+$  m/z 259,0. RMN  $^1H$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 1,50 (s, 9H), 2,20 (s, 3H), 3,19 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 3,28 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H).

#### Ejemplo 10. Síntesis del compuesto MT-006

- 45 El Compuesto MT-005 (0,37 g, 1,5 mmol) se disolvió en metanol (30 ml), se añadieron NaHCO<sub>3</sub> (0,13 g, 1,5 mmol) y bromuro de propargilo (0,18 g, 1,5 mmol) respectivamente, la reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, el disolvente se evaporó, se añadió agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo (20 mlx3), las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida y el material resultante se separó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:3) para dar el compuesto MT-006 en forma de un sólido de color blanco (0,28 g, 68 %). ESI-EM:  $[M+H]^+$  m/z 283,0. RMN  $^1H$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 1,50 (s, 9H), 3,22 (t, J = 2,4 Hz, 2H), 3,33 (d, J = 2,4 Hz, 4H), 3,62 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H).

#### 50 Ejemplo 11. Síntesis del compuesto MT-007A

- 55 Se disolvió m-hidroxibenzaldehído (1,22 g, 10 mmol) en etanol (50 ml), se añadió t-butil hidroxilamina (1,78 g, 20 mmol), y la reacción se calentó a reflujo durante 6 horas a 75 °C y se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, el disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida y el material resultante se separó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:1) para dar el compuesto MT-007A en forma de un sólido de color blanco (1,35 g, 70 %). ESI-EM:  $[M+H]^+$  m/z 194,0. RMN  $^1H$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 1,49 (s, 9H), 6,81 (s, 1H), 7,20 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,07 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 9,47

(s, 1H).

Ejemplo 12. Síntesis del compuesto MT-007

El Compuesto MT-007A (0,25 g, 1,3 mmol) se disolvió en 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco, después se añadió NaOH (0,1 g, 2,6 mmol) a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y se añadió cloruro de N-metil-etil-N-carbamoilo (0,31 g, 2,6 mmol), la reacción se realizó durante 3 horas y se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, se añadieron 15 ml de agua, se extrajo tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mlx3), las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida y el material resultante se separó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:2) para dar el compuesto MT-007 en forma de un sólido de color blanco (0,24 g, 67 %). ESI-EM: [M+H]<sup>+</sup> m/z 278,8. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ: 1,15 (m, 3H), 1,50 (s, 9H), 2,97 (d, J = 37,8 Hz, 3H), 3,32 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H).

Ejemplo 13. Síntesis del compuesto MT-008A

Se disolvió p-hidroxibenzaldehído (0,61 g, 5 mmol) en etanol (50 ml), después añadió t-butil hidroxilamina (0,89 g, 10 mmol), la reacción se calentó a reflujo durante 6 horas a 75 °C y se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida y el material resultante se separó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:1) para dar el compuesto MT-008A en forma de un sólido de color blanco (0,73 g, 76 %). ESI-EM: [M+H]<sup>+</sup> m/z 194,1. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 1,64 (s, 9H), 7,67 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,44 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 10,03 (s, 1H).

Ejemplo 14. Síntesis del compuesto MT-008

El Compuesto MT-008A (0,25 g, 1,3 mmol) se disolvió en 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco, se añadió NaOH (0,1 g, 2,6 mmol) a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora, se añadió cloruro de N-metil-etil-N-carbamoilo (0,31 g, 2,6 mmol), y la reacción se realizó durante 3 horas y se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, se añadieron 15 ml de agua, se extrajo tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mlx3), las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida y el material resultante se separó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:2) para dar el compuesto MT-008 en forma de un sólido de color blanco (0,22 g, 60 %). ESI-EM: [M+H]<sup>+</sup> m/z 279,0. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ: 1,14 (m, 3H), 1,50 (s, 9H), 2,96 (d, J = 36,3 Hz, 3H), 3,35 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,39 (d, J = 8,7 Hz, 2H).

Ejemplo 15. Síntesis del compuesto MT-009A

Se disolvió TMP (6,8 g, 50 mmol) en dioxano (100 ml), se añadió dióxido de selenio (11,1 g, 100 mmol) y la reacción se calentó a 107 °C durante 3 horas y se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se filtró con refrigeración, el disolvente se eliminó del filtrado por destilación y se añadió una cantidad adecuada de gel de sílice de malla 100-200, y la muestra se cargó y se separó en una columna de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente) para dar el compuesto MT-009A en forma de un sólido de color amarillo pálido (2,46 g, 30%).

Ejemplo 16. Síntesis del compuesto MT-009B

El Compuesto MT-009A (2,46 g, 15 mmol) se disolvió en 30 ml de 1, 2-dicloroetano, se agitó hasta su disolución, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,59 g, 7,5 mmol) en porciones y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 7 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se filtró, el pH del filtrado se ajustó a la neutralidad, se añadieron 30 ml de agua, y se extrajo tres veces con acetato de etilo (25 mlx3), las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida y el material resultante se separó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:2) para dar el compuesto MT-009B en forma de un sólido de color blanco (1,2 g, 48 %). ESI-EM: [M + H]<sup>+</sup> m/z 167,0. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 10,09 (s, 1H); 5,41 (t, 1H); 4,68 (d, 2H); 2,73 (s, 3H); 2,61 (s, 3H).

Ejemplo 17. Síntesis del compuesto MT-009C

El Compuesto MT-009B (1,2 g, 7,2 mmol) se disolvió en 20 ml de 1,2-dicloroetano, se agitó hasta su disolución, se añadió propargilamina (0,6 g, 10,8 mmol), la reacción se realizó durante 3 horas, a continuación se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,28 g, 10,8 mmol), la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 3 horas y se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> para ajustar el pH a la neutralidad, y después se extrajo tres veces con cloruro de metileno (20 mlx3), las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida y el material resultante se separó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 3:1) para dar el compuesto MT-009C en forma de un sólido de color amarillo (0,98 g, 67%). ESI-EM: [M+H]<sup>+</sup> m/z 205,8. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 2,22 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,49 (dd, J = 0,6 Hz, 2,4 Hz, 2 H), 3,91 (s, 2H), 4,61 (s, 2H).

## Ejemplo 18. Síntesis del compuesto MT-009D

El Compuesto MT-009C (0,8 g, 3,9 mmol) se disolvió en 25 ml de THF, se añadieron  $\text{NaHCO}_3$  (0,66 g, 7,8 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,7 g, 7,8 mmol) respectivamente, la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 20 horas y se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, el disolvente se evaporó a sequedad, se añadieron 30 ml de agua, las capas orgánicas se combinaron y se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida y el material resultante se separó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:3) para dar el compuesto MT-009D en forma de un aceite incoloro (0,94 g, 86 %). ESI-EM:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z 306,0. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 1,45 (m, J = 25,2 Hz, 9H), 2,16 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,14 (d, J = 35,7 Hz, 2H), 4,28 (s, 1H), 4,68 (s, 4H).

## Ejemplo 19. Síntesis del compuesto MT-009E

El Compuesto MT-009D (0,9 g, 3 mmol) se disolvió en 25 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco, se añadió un polvo del 60 % de NaH (0,24 g, 6 mmol) con enfriamiento de hielo, se agitó durante 1 hora, a continuación se añadió N-etil-N-metil carbamoilo cloruro (0,73 g, 6 mmol), la reacción se realizó con un baño de hielo durante 2 horas y después a temperatura ambiente durante 4 horas y se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, se añadieron 20 ml de agua para inactivación, y se extrajo 3 veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml x 3), las capas orgánicas se combinaron y se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida y el material resultante se separó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:3) para dar el compuesto MT-009E en forma de un aceite incoloro (0,7 g, 60 %). ESI-EM:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z 391,2. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 1,12 (m, 3H), 1,45 (m, 9H), 2,16 (s, 1H), 2,52 (s, 6H), 2,89 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 3,30 (s, 2H), 4,16 (d, J = 35,4 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 5,20 (s, 2H).

## Ejemplo 20. Síntesis del compuesto MT-010

El Compuesto MT-009E (0,5 g, 1,3 mmol) se disolvió en 20 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , una solución de mezcla de ácido trifluoroacético y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 ml, relación de volumen 1:4) se añadió gota a gota con un embudo de adición, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 30 min y se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  para ajustar el pH a la neutralidad, se extrajo tres veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml x 3), las capas orgánicas se combinaron y se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida y el material resultante se separó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:3) para dar el compuesto MT-010 en forma de un aceite incoloro (0,17 g, 45 %). ESI-EM:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z 291,4. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 1,11 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,11 (s, 1H), 2,26 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,90 (d, J = 10,5 Hz, 3H), 3,33 (m, 2H), 3,58 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 5,22 (s, 2H).

## Ejemplo 21. Síntesis del compuesto MT-009

El Compuesto MT-010 (0,58 g, 2 mmol) se disolvió en 25 ml de metanol, se añadieron  $\text{NaHCO}_3$  (0,25 g, 3 mmol) y  $\text{CH}_3\text{I}$  (0,43 g, 3 mmol) respectivamente, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 3 horas y se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, el disolvente se evaporó, se añadió una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  para ajustar el pH a la neutralidad, se extrajo tres veces con acetato de etilo (25 ml x 3), las capas orgánicas se combinaron y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida y el material resultante se separó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:3) para dar el compuesto MT-009 en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,4 g, 65%). ESI-EM:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z 305,1. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 1,06 (m, 3H), 2,24 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 3,26 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 5,15 (s, 2H).

## Ejemplo 22. Síntesis del compuesto MT-011

El Compuesto MT-010 (0,58 g, 2 mmol) se disolvió en metanol (25 ml), a continuación se añadieron  $\text{NaHCO}_3$  (0,25 g, 3 mmol) y bromuro de propargilo (0,35 g, 3 mmol) respectivamente, la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 3 horas y se controló por TLC. Tras finalizar la reacción, el disolvente se evaporó, se añadió una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  para ajustar el pH a la neutralidad, se extrajo tres veces con acetato de etilo (25 ml x 3), las capas orgánicas se combinaron y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida y el material resultante se separó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:3) para dar el compuesto MT-011 en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,5 g, 70%). ESI-EM:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z 329,1. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 1,11 (d, J = 5,1 Hz, 6,9 Hz, 3H), 2,27 (t, J = 2,4 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,47 (d, J = 2,4 Hz, 4H), 3,83 (s, 2H), 5,21 (s, 2H).

## Ejemplo 23. Síntesis del compuesto TMP-OH

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se añadió TMP (13,6 g, 100 mmol) y se disolvió en ácido acético glacial (15 ml), se añadió peróxido de hidrógeno al 30 % (8 ml, 75 mmol) y se hizo reaccionar durante 4 horas a 70 °C, y se añadió peróxido de hidrógeno al 30 % (8 ml, 75 mmol) y después se hizo reaccionar durante 4 horas más y se controló por TLC hasta que no se generó más producto de reacción. El material resultante se dejó volver a temperatura ambiente y a continuación se introdujo en un baño de hielo, se ajustó a pH 10 con una solución de hidróxido sódico al 10 %, se extrajo con cloroformo, se secó con sulfato sódico anhidro, y se filtró y se concentró para dar el material en bruto de óxido nítrico TMP. Sin aislamiento, se añadió con anhídrido acético (14,3 ml, 150 mmol) al material en bruto,

se calentó a 125 °C con reflujo durante 3 horas, y se controló por TLC hasta que el material de partida se había consumido completamente, y el exceso de anhídrido acético se retiró por destilación para dar el compuesto de acetilo TMP, se dejó volver a temperatura ambiente y a continuación se introdujo en un baño de hielo, se añadió una solución de hidróxido sódico al 10 % para ajustar el pH a 12, se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente, se extrajo con cloroformo, se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró y el material resultante se separó con cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo / éter de petróleo (1:1) para dar el compuesto TMP-OH en forma de un sólido de color blanco (9,88 g, 65%).

#### Ejemplo 24. Síntesis del compuesto TMP-CHO

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, el compuesto TMP-OH (1,52 g, 10 mmol) se añadió y se disolvió en 20 ml de etanol anhidro, se añadió dióxido de manganeso activo (2,61 g, 30 mmol), se calentó a reflujo durante 3 horas, y se controló por TLC hasta que el material de partida se hubo consumido completamente y el material resultante se filtró y se concentró y se separó mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo / éter de petróleo (1:1) para dar el compuesto TMP-CHO en forma de un sólido de color blanco (0,99 g, 66%).

#### Ejemplo 25. Síntesis del compuesto TMP-012

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se añadió TMP-CHO (150 mg, 1 mmol) recientemente preparado y se disolvió en 20 ml de 1,2-dicloroetano, se añadió propargilamina (66 mg, 1,2 mmol) lentamente a temperatura ambiente, la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (424 mg, 2 mmol) y se controló por TLC, aproximadamente 2 horas después, la reacción se había completado, se añadieron 10 ml de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10 % para inactivación. El material resultante se extrajo con diclorometano, se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 3: 2) para dar el compuesto MT-012 en forma de un sólido de color amarillo (163 mg, 86%). ESI-EM: [M+H]<sup>+</sup> m/z 190,3. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 3,96 (s, 2H); 3,56 (d, J = 2,4 Hz, 2H); 2,51 (s, 3H); 2,49 (s, 6H); 2,26 (t, J = 2,4 Hz, 1H).

#### Ejemplo 26. Síntesis del compuesto TMP-013

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, el compuesto MT-012 (189 mg, 1 mmol) se añadió y se disolvió en 15 ml de acetona, se añadieron carbonato potásico anhidro (276 mg, 2 mmol) y yodometano (170 µl, 1,2 mmol), se agitó a temperatura ambiente 5 min, después calentó a reflujo durante 3 horas, y se controló por TLC hasta que el material de partida hubo desaparecido completamente. El material resultante se filtró y se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 1:3) para dar el compuesto MT-013 en forma de un sólido de color blanco (179 mg, 88%). ESI-EM: [M + H]<sup>+</sup> m / z 204,4 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 3,70 (s, 2H); 3,40 (d, J = 2,4 Hz, 2H); 2,58 (s, 3H); 2,51 (s, 3H); 2,50 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 2,29 (t, J = 2,4 Hz, 1H).

#### Ejemplo 27. Síntesis del compuesto TMP-014

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se añadió el compuesto MT-012 (189 mg, 1 mmol) y se disolvió en metanol (15 ml), se añadieron carbonato potásico anhidro (276 mg, 2 mmol) y bromuro de propargilo (177 mg, 1,5 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y después se calentó a reflujo durante 3 horas, y se controló por TLC hasta que el material de partida hubo desaparecido completamente. El material resultante se filtró y se concentró, se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 1:3) para dar el compuesto MT-014 en forma de un sólido de color blanco (186 mg, 82%). ESI-EM: [M + H]<sup>+</sup> m / z 228,3 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 3,82 (s, 2H); 3,47 (d, J = 2,4 Hz, 4H); 2,60 (s, 3H); 2,50 (s, 6H); 2,27 (t, J = 2,4 Hz, 2H).

#### Ejemplo 28. Síntesis del compuesto TMP-015A

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se añadió el compuesto MT-009A (3,28 g, 200 mmol) y se disolvió en 20 ml de tolueno, se añadieron ácido p-toluenosulfónico (cantidad catalítica) y etilenglicol (556 µl, 100 mmol), la reacción se calentó a 80 °C y se controló por TLC, después de aproximadamente 2,5 horas la reacción se había completado, y el material resultante se filtró, se concentró y se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 1:6) para dar el compuesto MT-015A en forma de un sólido de color blanco (187 mg, 90%). ESI-EM: [M+H]<sup>+</sup> m/z 209,6. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 10,19 (s, 1H); 6,01 (s, 1H); 4,27 (m, 2H); 4,13 (m, 2H); 2,85 (s, 3H); 2,72 (s, 3H).

#### Ejemplo 29. Síntesis del compuesto MT-015B

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se añadió el compuesto MT-015A (208 mg, 1 mmol) y se disolvió en 20 ml de 1,2-dicloroetano, a continuación se añadió lentamente propargilamina (66 mg, 1,2 mmol) a temperatura ambiente, se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (424 mg, 2 mmol), la reacción se controló por TLC, y aproximadamente 2 horas después, la reacción se había completado, después se añadieron 10 ml de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10 % para inactivación, y el material resultante se extrajo con diclorometano, se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 4:1) para dar el compuesto MT-015B en forma de un sólido de color amarillo (203 mg, 82%). ESI-EM: [M + H]<sup>+</sup> m/z 248,1. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 5,95 (s, 1H); 4,25 (m, 2H); 4,09 (m, 2H); 4,00 (s, 2H); 3,57(d,

2H); 2,62 (s, 3H); 2,56 (s, 3H); 2,25 (t, 1H)

Ejemplo 30. Síntesis del compuesto MT-015C

5 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, el compuesto MT-015B (247 mg, 1 mmol) se añadió y se disolvió en 15 ml de acetona, a continuación se añadieron carbonato potásico anhidro (276 mg, 2 mmol) y yodometano (170  $\mu$ l, 1,2 mmol), y la reacción se agitó durante 5 minutos, se calentó a reflujo durante 3 horas y se controló por TLC hasta que el material de partida hubo desaparecido completamente y el material resultante se filtró y el filtrado se concentró y se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 1:2) para dar un sólido de color blanco MT-015C (201 mg, 80%). ESI-EM:  $[M + H]^+$  m/z 262,1. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ): 5,95 (s, 1H); 4,26 (m, 2H); 4,09 (m, 2H); 3,73 (s, 2H); 3,40 (d, 2H); 2,62 (s, 6H); 2,34 (s, 3H); 2,28 (t, 1H).

10 Ejemplo 31. Síntesis del compuesto MT-015D

15 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se añadió el compuesto MT-015C (261 mg, 1 mmol), a continuación se añadieron 10 ml de mezcla de HCl al 37 %/ $H_2O$ /THF (1:6:7), se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, se añadió una solución acuosa de  $K_2CO_3$  al 10 % para ajustar el pH a 10, se extrajo con diclorometano, se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró y el material resultante se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 1:3) para dar el compuesto MT-015D en forma de un sólido de color blanco (200 mg, 92%). ESI-EM:  $[M + H]^+$  m/z 218,4. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ): 10,18 (s, 1H); 3,80 (s, 2H); 3,43 (d, 2H); 2,84 (s, 3H); 2,70 (s, 3H); 2,37 (s, 3H); 2,31 (t, 1H).

Ejemplo 32. Síntesis del compuesto MT-015

20 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se añadió el compuesto MT-015D (217 mg, 1 mmol) y se disolvió en 10 ml de etanol anhidro, se añadió una solución de 10 ml de *tert*-butil hidroxilamina (178 mg, 2 mmol) en etanol gota a gota bajo la protección de una atmósfera de  $N_2$ . La reacción se realizó a temperatura ambiente y se controló por TLC durante aproximadamente 5 horas hasta que el material de partida desapareció, y el material resultante se concentró y se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 2:1) para dar el compuesto MT-015 en forma de un sólido de color blanco (173 mg, 60%). ESI-EM:  $[M + H]^+$  m/z 289,2. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ): 7,84 (s, 1H); 3,75 (s, 2H); 3,41 (d, 2H); 2,62 (s, 3H); 2,51 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 2,29 (t, 1H); 1,65 (s, 9H).

Ejemplo 33. Síntesis del compuesto MT-016A

30 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se añadió el compuesto MT-015B (247 mg, 1 mmol) y se disolvió en metanol (15 ml), se añadieron carbonato de potasio anhidro (276 mg, 2 mmol) y bromuro de propargilo (177 mg, 1,5 mmol), la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, y se calentó a reflujo durante 3 horas y se controló por TLC hasta que el material de partida hubo desaparecido y el material resultante se filtró y el filtrado se concentró y se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 1:3) para dar el compuesto MT-016A en forma de un sólido de color blanco (205 mg 72%). ESI-EM:  $[M + H]^+$  m/z 286,2. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ): 5,96 (s, 1H); 4,27 (m, 2H); 4,10 (m, 2H); 3,86 (s, 2H); 3,48(d, 4H); 2,65 (s, 3H); 2,63 (s, 3H); 2,28 (t, 2H).

Ejemplo 34. Síntesis del compuesto MT-016B

35 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se añadió el compuesto MT-016A (281 mg, 1 mmol), a continuación se añadieron 10 ml de solución de mezcla de HCl al 37 %/ $H_2O$ /THF (1:6:7), se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, se añadió una solución acuosa de  $K_2CO_3$  al 10 % para ajustar el pH = 10, se extrajo con diclorometano, se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró después, y el material resultante se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 1:3) para dar el compuesto MT-016B en forma de un sólido de color blanco (202 mg, 84%). ESI-EM:  $[M + H]^+$  m/z 242,3. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ): 10,20 (s, 1H); 3,94 (s, 2H); 3,51 (d, 4H); 2,85 (s, 3H); 2,74 (s, 3H); 2,30 (t, 2H).

Ejemplo 35. Síntesis del compuesto MT-016

45 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se añadió el compuesto MT-016B (241 mg, 1 mmol) y se disolvió en 10 ml de etanol anhidro, se añadieron 10 ml de solución etanólica de *tert*-butil-hidroxilamina (178 mg, 2 mmol) gota a gota bajo protección con atmósfera de  $N_2$  protección, y la reacción se realizó a temperatura ambiente y se controló por TLC, aproximadamente 5 horas después, el material de partida hubo desaparecido completamente y el material resultante se concentró y se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 2:1) para dar el compuesto MT-016 en forma de un sólido de color blanco (222 mg 71%). ESI-EM:  $[M + H]^+$  m/z 313,2. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ): 7,84 (s, 1H); 3,87 (s, 2H); 3,49 (d, 4H); 2,64 (s, 3H); 2,51 (s, 3H); 2,28 (t, 2H); 1,65 (s, 9H).

50 Ejemplo 36. Síntesis del compuesto MT-017

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se añadió el compuesto TMP-OH (152 mg, 1 mmol) y se disolvió en 20 ml de diclorometano anhidro, y NaH (48 mg, 2 mmol) (60%, sustancia en aceite) y se añadió cloruro de N-metil-N-etilcarbamóilo (242 mg, 2 mmol), la solución turbia resultante se hizo reaccionar a temperatura ambiente bajo protección con atmósfera de  $N_2$  y se controló por TLC, 5 horas después, cuando no se generó producto adicional, se

añadieron cuidadosamente 10 ml de H<sub>2</sub>O para inactivación, el material resultante se extrajo con diclorometano, se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 1:3) para dar el producto de MT-017 en forma de un aceite de color amarillo (142 mg 60%). ESI-EM: [M + H]<sup>+</sup> m/z 238,2. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 5,21 (s, 2H); 3,32 (m, 2H); 2,90 (d, 3H); 2,55 (s, 3H); 2,51 (s, 6H); 1,11 (m, 3H).

#### Ejemplo 37. Síntesis del compuesto MT-018A

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se añadió el compuesto MT-009B (166 mg, 1 mmol) y se disolvió en 10 ml de etanol anhidro, se añadió una solución de 10 ml de *tert*-butil-hidroxilamina (178 mg, 2 mmol) en etanol gota a gota bajo la protección de una atmósfera de N<sub>2</sub>, la reacción se realizó a temperatura ambiente y se controló con TLC durante 7 horas hasta que el material de partida hubo desaparecido completamente y el material resultante se concentró y purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 4:1) para dar el compuesto MT-018A en forma de un sólido de color blanco (123 mg, 52%). ESI-EM: [M+H]<sup>+</sup> m/z 238,3. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,87 (s, 1H); 4,74 (s, 2H); 2,53 (s, 3H); 2,45 (s, 3H); 1,65 (s, 9H).

#### Ejemplo 38. Síntesis del compuesto MT-018B

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se añadió el compuesto MT-018A (237 mg, 1 mmol) y se disolvió en 20 ml de diclorometano anhidro, y NaH (48 mg, 2 mmol) (60%, sustancia en aceite) y se añadió cloruro de N-metil-N-etilcarbamoilo (242 mg, 2 mmol), la solución turbia resultante se hizo reaccionar a temperatura ambiente bajo protección con atmósfera de N<sub>2</sub> y se controló por TLC, 5 horas después, cuando no se generó producto adicional, se añadieron cuidadosamente 10 ml de H<sub>2</sub>O para inactivación, el material resultante se extrajo con diclorometano, se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 2:1) para dar el compuesto MT-018 en forma de un sólido de color blanco (274 mg 85%). ESI-EM: [M + H]<sup>+</sup> m/z 323,3. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,86 (s, 1H); 5,25 (s, 2H); 3,31 (m, 2H); 2,91 (d, 3H); 2,59 (s, 3H); 2,51 (s, 3H); 1,65 (s, 9H); 1,12 (m, 3H).

#### Ejemplo 39. Síntesis del compuesto MT-019A

Se disolvió 3-hidroxiacetofenona (20 g, 147 mmol) en 250 ml de metanol, y se añadió propargilamina (12 ml, 176 mmol) con agitación, se añadió ácido clorhídrico concentrado gota a gota para ajustar el pH a la neutralidad, se añadió cianoborohidruro sódico (18,5 g, 294 mmol), y la reacción se realizó a reflujo y se controló por TLC, 8 horas después, cuando la reacción se hubo completado. el metanol se evaporó a sequedad a presión reducida, se añadieron 100 ml de agua y 300 ml de acetato de etilo para extracción, la capa orgánica se capturó y se extrajo con ácido hidroclicórico al 5 %, y la capa de agua ácida se capturó y se le añadió una solución de hidróxido sódico al 10 % para ajustar el pH a 7-8, se dejó reposar para precipitar el sólido, se filtró, y el residuo de filtro se lavó 3 veces con agua enfriada con hielo (50 mlx3) para dar 12 g del compuesto MT-019A. El filtrado se extrajo con acetato de etilo 3 veces (100 mlx3), las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida y el material resultante se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 1:3) para dar 10 g del compuesto MT-019A. Rendimiento global: 85 %. ESI-EM: [M+H]<sup>+</sup> m/z 176,0. RMN <sup>1</sup>H: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,27 (s, 1H), 7,08 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,71 (m, 2H), 6,60 (m, 2H), 3,78 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 3,21 (dd, J = 16,9, 2,4 Hz, 1H), 3,02 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 16,9, 2,4 Hz, 1H), 2,34 (s, 1H), 1,19 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

#### Ejemplo 40. Síntesis del compuesto MT-019B

El Compuesto MT-019A (18 g, 103 mmol) se disolvió en 250 ml de THF, y se añadieron trietilamina (43 ml, 308 mmol) y se éster de dicarbonato de di-*tert*-butilo (33 ml, 154 mmol) con agitación a temperatura ambiente, y la reacción se realizó a temperatura ambiente y se controló por TLC durante toda la reacción, 26 horas después, la reacción se había completado, el THF se evaporó a presión reducida, se añadieron 200 ml de agua, se extrajo 2 veces con 200 ml de acetato de etilo, las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida y el material resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 1:6) para dar 20 g del compuesto MT-019B, rendimiento: 71 %. ESI-EM: [M+H]<sup>+</sup> m/z 276,4. RMN <sup>1</sup>H: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,35 (s, 1H), 7,13 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,67 (m, 3H), 5,09 (s, 1H), 3,94 (d, J = 18,9 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 18,9 Hz, 1H), 3,06 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 1,50 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,38 (s, 9H).

#### Ejemplo 41. Síntesis del compuesto MT-019C

El Compuesto MT-019B (11 g, 40 mmol) se disolvió en 200 ml de acetonitrilo anhidro, y se añadieron paraformaldehído (8,4 g, 280 mmol), cloruro de magnesio anhidro (5,7 g, 60 mmol) y trietilamina (22,3 ml, 160 mmol) secuencialmente, la reacción se realizó a reflujo y se controló por TLC, 1 hora después, la reacción se había completado, y se dejó volver a temperatura ambiente, se añadieron 100 ml de agua para inactivación, se usó ácido clorhídrico al 5 % para ajustar el pH a la neutralidad, se extrajo tres veces con acetato de etilo (150 mlx3), las capas orgánicas se combinaron y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida y el material resultante se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 1:5) para dar 12 g del compuesto MT-019C, rendimiento: 99 %. ESI-EM: [M+H]<sup>+</sup> m/z 304,5. RMN <sup>1</sup>H: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11,04 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,65 (s, 1H), 2,16 (s, 1H), 1,64 (d, J =

7,1 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H).

#### Ejemplo 42. Síntesis del compuesto MT-019D

El Compuesto MT-019C (8,0 g, 26 mmol) se disolvió en 200 ml de diclorometano con ácido trifluoroacético al 25 %, la reacción se realizó a temperatura ambiente y se controló por TLC durante todo el proceso y, después de 2 horas, la reacción se había completado. Se añadió una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> para ajustar el pH a la neutralidad, y se separó la capa de cloruro de metileno, la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo (100x3), y las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida y el material resultante se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 1:3) para dar 5,1 g del compuesto MT-019D, rendimiento: 95 %. ESI-EM: [M+H]<sup>+</sup> m/z 204,0. RMN <sup>1</sup>H: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,65 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 3,88 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 3,26 (dd, J = 17,7, 1,9 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 17,7, 2,4 Hz, 1H), 3,02 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,34 (s, 1H), 1,22 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

#### Ejemplo 43. Síntesis del compuesto MT-019E

Se disolvió nitro-t-butano (10,0 g, 97 mmol) en 200 ml de etanol anhidro en un baño de hielo. Se añadió cinc activo (7,6 g, 116 mmol), después de que la temperatura bajara hasta 5 °C, se añadió ácido acético glacial (10 ml, 175 mmol) lentamente gota a gota, después de la adición, el baño de hielo se retiró, y la reacción se continuó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se añadió el compuesto MT-019D (5 g, 24,6 mmol), la reacción se realizó a temperatura ambiente y se controló por TLC hasta 16 horas después, cuando la reacción se hubo completado. La mayoría del etanol se eliminó por destilación a presión reducida, se añadieron 100 ml de agua y 200 ml de acetato de etilo y se agitó durante 5 minutos, la mezcla resultante se filtró y la capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo (100 mlx3), y las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida y el material resultante se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 1:2) para dar 6,0 g de MT-019E, rendimiento: 89 %. ESI-EM: [M+H]<sup>+</sup> m/z 274,9. RMN <sup>1</sup>H: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,72 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,83 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 16,9, 2,5 Hz, 1H), 3,03 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,97 (dd, J = 16,9, 2,3 Hz, 1H), 2,48 (s, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,21 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

#### Ejemplo 44. Síntesis del compuesto MT-019

El Compuesto MT-019E (2,0 g, 7,3 mmol) se disolvió en 50 ml de diclorometano anhidro, se añadió hidruro sódico (321 mg, 60%, 8 mmol), la reacción se realizó a temperatura ambiente hasta que no se desprendieron gases. Se añadió cloruro de N-metil-N-etilcarbamoilo (886 μl) gota a gota, la reacción continuó a temperatura ambiente y se controló por TLC. Después de 5 horas, la reacción se había completado, y se añadieron 20 ml de agua para inactivación, y se agitó durante 5 minutos. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo (10 mlx3), las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida y el material resultante se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 1:1) para dar 2,3 g del compuesto MT-019, rendimiento: 88 %. ESI-EM: [M+H]<sup>+</sup> m/z 360,4. RMN <sup>1</sup>H: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,15 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,91 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 3,50 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 3,33 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 3,24 (dd, J = 17,0, 2,6 Hz, 1H), 3,10 (s, 1,5H), 3,04 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 17,0, 2,6 Hz, 1H), 2,93 (s, 1,5H), 2,54 (s, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,23 (m, 4,5H), 1,12 (d, J = 7,1 Hz, 1,5H).

#### Ejemplo 45. Síntesis del compuesto MT-020

El Compuesto MT-019 (2,0 g, 5,6 mmol) se disolvió en 50 ml de acetona con un baño de hielo, se añadió bicarbonato sódico (514 mg, 6,1 mmol), se añadió yoduro de metilo (346 μl) lentamente gota a gota. La reacción se realizó con un baño de hielo y se controló por TLC, y se había completado 1 hora después. El disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida, se añadieron 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo para extracción, la capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo (50 mlx3), y las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida y el material resultante se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 1:2) para dar 1,5 g del compuesto MT-020, rendimiento: 72 %. ESI-EM: [M+H]<sup>+</sup> m/z 374,2. RMN <sup>1</sup>H: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,15 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,42 (dd, J = 17,0, 2,8 Hz, 1H), 3,32 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 3,19 (dd, J = 17,0, 2,8 Hz, 1H), 3,15 (s, 1H), 3,10 (s, 1,5H), 2,93 (s, 1,5H), 2,16 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,26 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 1,5H), 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 1,5H).

#### Ejemplo 46. Síntesis del compuesto MT-021

El Compuesto MT-019 (1,0 g, 2,8 mmol) se añadió y se disolvió en 20 ml de metanol, se añadieron NaHCO<sub>3</sub> (351 mg, 4,2 mmol) y 3-bromo-propino (327 μl, 4,2 mmol) con agitación, y la reacción se realizó a temperatura ambiente y se controló por TLC, y 10 horas después, la reacción se había completado. El disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida, se añadieron 50 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo para extracción, la capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo (20 mlx3), y las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida y el material resultante se purificó con

5 cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 1:3) para dar 1,1 g del compuesto MT-021, rendimiento: 99 %. ESI-EM:  $[M+H]^+$  m/z 398,2. RMN  $^1H$ : (300 MHz,  $CD_3COCD_3$ )  $\delta$ : 9,36 (dd, J = 8,3, 3,8 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,73 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 3,60 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 2,3 Hz, 4H), 3,41 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 3,20 (s, 1.5H), 3,00 (s, 1.5H), 2,74 (t, J = 2,3 Hz, 2H), 1,57 (s, 9H), 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 1.5H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 1.5H).

#### Ejemplo 47. Síntesis del compuesto MT-022A

10 R-6-hidroxi-1-aminoindano (500 mg, 3,35 mmol) se disolvió en 50 ml de metanol, a continuación se añadieron  $NaHCO_3$  (563 mg, 6,7 mmol) y bromuro de propargilo (525  $\mu$ l) secuencialmente, la reacción se realizó a reflujo y se controló por TLC, y 10 horas después, la reacción se había completado. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida y se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 1:3) para dar 510 mg del compuesto MT-022A, rendimiento: 68 %. ESI-EM:  $[M+H]^+$  m/z 226,5. RMN  $^1H$ : (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,54 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 2,2 Hz, 4H), 2,88 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,24 (t, J = 2,4 Hz, 2H), 2,19 (m, 2H).

#### Ejemplo 48. Síntesis del compuesto MT-022B

15 El Compuesto MT-022A (350 mg, 1,55 mmol) se disolvió en 20 ml de acetonitrilo anhidro, y se añadieron  $MgCl_2$  (230 mg, 2,42 mmol) anhidro,  $Et_3N$  (0,86 ml, 6,17 mmol) seco y paraformaldehído (330 mg, 10,99 mmol) secuencialmente a temperatura ambiente, la reacción se realizó a reflujo y se controló por TLC, y 2 horas después, la reacción se había completado, y se dejó volver a temperatura ambiente, se añadieron 10 ml de agua, se usó ácido clorhídrico al 10 % para ajustar el pH a 6 y el material resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo (20 mlx3), las capas orgánicas se combinaron y se secaron con  $Na_2SO_4$  anhidro, el disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida y el material resultante se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 1:3) para dar 385 mg del compuesto MT-022B, rendimiento: 98 %. ESI-EM:  $[M+H]^+$  m/z 254,3. RMN  $^1H$ : (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 11,08 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,57 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 3,54 (dd, J = 7,7, 2,4 Hz, 4H), 2,97 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,27 (t, J = 2,4 Hz, 3H), 2,18 (m, 1H).

#### 25 Ejemplo 49. Síntesis del compuesto MT-022C

30 Se disolvió nitro-t-butano (10,0 g, 97 mmol) en 200 ml de etanol anhidro con un baño de hielo, y se añadió cinc activado (7,6 g, 116 mmol) hasta que la temperatura bajó por debajo de 5 °C, se añadió ácido acético glacial (10 ml, 175 mmol) lentamente gota a gota y, tras completarse la adición, el baño de hielo se retiró. La reacción se continuó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción anterior se añadió a MT-022B (3 g, 11,84 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente y se controló por TLC y, después de 10 horas, la reacción se había completado. La mayoría del etanol se eliminó por destilación a presión reducida, se añadieron 100 ml de agua y 200 ml de acetato de etilo, y se agitó durante 5 minutos. La mezcla resultante se filtró, y la capa orgánica se separó del filtrado, la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo (100 mlx3), y las capas orgánicas se combinaron y se secaron con  $Na_2SO_4$  anhidro. El disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida y el material resultante se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 1:3) para dar 3,45 g del compuesto MT-022C, rendimiento: 90 %. ESI-EM:  $[M+H]^+$  m/z 325,3. RMN  $^1H$ : (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 12,16 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,52 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 5,0, 2,4 Hz, 4H), 2,86 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,23 (t, J = 2,4 Hz, 2H), 2,19 (m, 2H), 1,62 (s, 9H).

#### Ejemplo 50. Síntesis del compuesto MT-022

40 El Compuesto MT-022 (3,0 g, 9,25 mmol) se disolvió en 50 ml de diclorometano, y se añadió hidróxido sódico (444 mg, 11,1 mmol), Se añadió cloruro de N-metil-N-etilcarbamoilo cloruro (403  $\mu$ l) gota a gota, y la reacción se realizó a temperatura ambiente y se controló por TLC, 3 horas después, la reacción se había completado, a continuación se añadieron 20 ml de agua, y se agitó durante 5 minutos. La capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo (10 mlx3), y las capas orgánicas se combinaron y se secaron con  $Na_2SO_4$  anhidro. El disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 1:2) para dar 3,7 g del compuesto MT-022, rendimiento: 98 %. ESI-EM:  $[M+H]^+$  m/z 411,0. RMN  $^1H$ : (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 9,11 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,04 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,55 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,40 (s, 4H), 3,32 (m, 1H), 3,18 (t, J = 2,2 Hz, 2H), 3,02 (d, J = 52,5 Hz, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,17 (dt, J = 33,1, 7,0 Hz, 3H).

#### 50 Ejemplo 51. Síntesis del compuesto MT-023A

55 El hidrocloreto de R-(-)-1-aminoindano (7,0 g, 41,26 mmol) se capturó, y se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico al 10 % (100 ml), se extrajo con 200 ml de cloruro de metileno, las capas orgánicas se separaron y se secaron con  $Na_2SO_4$  anhidro, y se filtraron para retirar el  $Na_2SO_4$ . el anhídrido trifluoroacético (6,4 ml, 45,39 mmol) se disolvió en 100 ml de diclorometano, y después se añadió gota a gota a una solución del material anterior en diclorometano con un baño de hielo. La reacción se realizó con el baño de hielo y se controló por TLC, 3,5 horas después, la reacción se había completado, a continuación se añadieron 100 ml de agua, se usó una solución de hidróxido sódico al 10 % para ajustar el pH a 7-8. La capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, (20 mlx3), y las capas orgánicas se combinaron y se secaron con  $Na_2SO_4$  anhidro. El disolvente se evaporó a sequedad

a presión reducida y se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 1:6) para dar 7,8 g del compuesto MT-023A, rendimiento: 82 %. ESI-EM:  $[M-H]^+$  m/z 228,07. RMN  $^1H$ : (300 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 9,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (m, 4H), 5,38 (c, J = 7,8 Hz, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 1,97 (m, 1H).

#### 5 Ejemplo 52. Síntesis del compuesto MT-023B

Se disolvió cloruro de aluminio anhidro (7,0 g, 52,36 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (150 ml) con un baño de hielo, se añadió éster etílico de cloruro de oxalilo (5,9 ml, 52,36 mmol) gota a gota, se hizo reaccionar durante 30 minutos y el baño de hielo se retiró, y se añadió el compuesto MT-023A (4,0 g, 17,45 mmol). La reacción se realizó a temperatura ambiente y se controló por TLC durante 10 horas, después, la mezcla de reacción se vertió en hielo picado y se agitó durante 1 hora, la capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (50 mlx2), las capas orgánicas se combinaron y se secaron con  $Na_2SO_4$  anhidro. El disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 1:3) para dar 5,4 g del compuesto MT-023B, rendimiento: 94 %. ESI-EM:  $[M-H]^+$  m/z 328,07. RMN  $^1H$ : (300 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 9,91 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,44 (c, J = 7,8 Hz, 1H), 4,42 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 2H).

#### Ejemplo 53. Síntesis del compuesto MT-023C

El Compuesto MT-023B (2,5 g, 7,59 mmol) se disolvió en 30 ml de etanol anhidro, y se añadió borohidruro sódico (460 mg, 12,15 mmol), la reacción se realizó a temperatura ambiente y se controló por TLC hasta 3 horas después, cuando la reacción se había completado, a continuación se añadieron 50 ml de agua y se usó HCl al 10 % para ajustar el pH a 2. El material resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo (50 mlx3), las capas orgánicas se combinaron y se secaron con  $Na_2SO_4$  anhidro, el disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 1:1) para dar 2,1 g del compuesto MT-023C, rendimiento: 96 %. ESI-EM:  $[M-H]^+$  m/z 288,04. RMN  $^1H$ : (300 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 9,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 5,36 (c, J = 8,0 Hz, 1H), 5,20 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 4,69 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,38 (td, J = 5,8, 2,3 Hz, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).

#### Ejemplo 54. Síntesis del compuesto MT-023D

El Compuesto MT-023C (3,3 g, 11,41 mmol) se disolvió en 80 ml de 50% etanol, se agitó a temperatura ambiente, y se añadió ácido peryódico (2,6 g, 11,41 mmol) en porciones. La reacción se realizó durante 5 minutos, a continuación precipitó un sólido de color blanco, y la mezcla resultante se filtró, y el residuo del filtro se lavó con una pequeña cantidad de agua con hielo y se secó para dar 2,9 g del compuesto MT-023D, rendimiento: 99 %. ESI-EM:  $[M-H]^+$  m/z 256,01. RMN  $^1H$ : (300 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 10,00 (s, 1H), 9,90 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,44 (c, J = 7,8 Hz, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

#### Ejemplo 55. Síntesis del compuesto MT-023E

El Compuesto MT-023D (2,0 g, 7,78 mmol) se disolvió en 25 ml de DMF, se añadieron NaOH (373 mg, 9,33 mmol) y bromuro de propargilo (0,67 ml, 8,55 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente y se controló por TLC hasta 8 horas después, la reacción se había completado. Al material resultante, se añadieron 10 ml de agua y 200 ml de acetato de etilo para extracción, las capas orgánicas se combinaron y se secaron con  $Na_2SO_4$  anhidro. El disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 1:6) para dar 1,95 g del compuesto MT-023E, rendimiento: 85 %. RMN  $^1H$ : (300 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : Rotámetro mayoritario: 9,99 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,69 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,85 (ddd, J = 109,8, 17,5, 2,4 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 3 Hz, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,35 (m, 1H). Rotámetro minoritario: 9,97 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,72 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,23 (ddd, J = 78, 18, 3 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 3 Hz, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,36 (m, 1H).

#### 45 Ejemplo 56. Síntesis del compuesto MT-023F

El Compuesto MT-023E (1,0 g, 3,39 mmol) se disolvió en 20 ml de una solución etanólica al 50 % de NaOH 0,2 N y la reacción se realizó a temperatura ambiente y se controló por TLC hasta 3 horas después, la reacción se había completado. Al material resultante, se añadieron 50 ml de agua y 50 ml de etilo para extracción, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron con  $Na_2SO_4$  anhidro. El disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida, y se purificó se con una cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 1:4) para dar 0,64 g del compuesto MT-023F, rendimiento: 95 %. ESI-EM:  $[M+H]^+$  m/z 200,03. RMN  $^1H$ : (300 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 9,98 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 3,11 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,59 (s, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,83 (m, 1H).

#### Ejemplo 57. Síntesis del compuesto MT-023G

55 El Compuesto MT-023D (el 0,3 g, 1,17 mmol) se añadió y se disolvió en 20 ml de etanol anhidro, se añadió t-butil hidroxilamina (208 mg, 2,33 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente y se controló por TLC hasta 18

horas después, la reacción se había completado. El disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 1:2) para dar 0,37 g del compuesto MT-023G, rendimiento: 97 %. ESI-EM:  $[M-H]^+$  m/z 327,04. RMN  $^1H$ : (300 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 9,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,40 (c, J = 7,9 Hz, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

#### Ejemplo 58. Síntesis del compuesto MT-023

El Compuesto MT-023F (1,0 g, 5,02 mmol) se disolvió en 50 ml de etanol anhidro, se añadió t-butil hidroxilamina (895 mg, 10,4 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente y se controló por TLC hasta 20 horas después, la reacción se había completado. El disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 1:2) para dar 1,22 g del compuesto MT-023, rendimiento: 90 %. ESI-EM:  $[M+H]^+$  m/z 271,04. RMN  $^1H$ : (300 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 8,42 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,26 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,50 (s, 9H).

#### Ejemplo 59. Síntesis del compuesto MT-024

El Compuesto MT-023 (0,5 g, 1,85 mmol) se disolvió en 20 ml de acetona, se añadieron bicarbonato sódico (186 mg, 2,22 mmol) y yodometano (115  $\mu$ l, 1,85 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente y se controló por TLC hasta 2 horas después, la reacción se había completado. El disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 1:3) para dar 0,32 g del compuesto MT-023, rendimiento: 61 %. ESI-EM:  $[M+H]^+$  m/z 284,95.

#### Ejemplo 60. Síntesis del compuesto MT-025

El Compuesto MT-023G (0,2 g, 0,6 mmol) se disolvió en 15 ml de una solución etanólica al 50 % de NaOH 0,2 N y la reacción se realizó a temperatura ambiente y se controló por TLC hasta 3 horas después, la reacción se había completado, a continuación se añadieron 30 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo para extracción, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron con  $Na_2SO_4$  anhidro. El disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar 0,11 g del compuesto MT-025, rendimiento: 78 %. ESI-EM:  $[M+H]^+$  m/z 233,08.

#### Ejemplo 61. Síntesis del compuesto MT-026A

Tolueno (10 g, 108,53 mmol),  $AlCl_3$  anhidro (20 g, 150 mmol) y cloruro de acetilo (9,0 g, 114,66 mmol) se introdujeron en un mortero, y la reacción se realizó con agitación durante 40 minutos a temperatura ambiente y se controló por TLC. A continuación el material resultante se añadió a hielo picado, se extrajo tres veces con acetato de etilo (200 mlx3), y las capas orgánicas se combinaron y se secaron con  $Na_2SO_4$  anhidro. El disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida, y se purificó con una cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo) para dar 13,1 g del compuesto MT-026A, rendimiento: 90 %. RMN  $^1H$ : (300 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 7,87 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). Como alternativa, el producto en bruto se puede obtener sin purificación para posterior reacción.

#### Ejemplo 62. Síntesis del compuesto MT-026B

El Compuesto MT-026A (5,0 g, 37,26 mmol) se disolvió en 200 ml de tetracloruro de carbono, se añadieron NBS (2,54 g, 44,72 mmol) y peróxido de benzoilo (cantidad catalítica), y la reacción se realizó a reflujo durante 3 horas bajo iluminación y se controló por TLC. La mezcla resultante se filtró para retirar el sólido, se destiló a presión reducida para retirar tetracloruro de carbono, y se purificó con una cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo) para dar 7,2 g del compuesto MT-026B, rendimiento: 91 %. Como alternativa, el producto en bruto se puede obtener sin purificación para posterior reacción.

#### Ejemplo 63. Síntesis del compuesto MT-026C

El Compuesto MT-026B (7,0 g, 32,85 mmol) se disolvió en 200 ml de ácido acético glacial, se añadió acetato sódico anhidro (5,0 g, 60,95 mmol), y la reacción se realizó a reflujo durante una noche. Tras completarse la reacción, el material resultante se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron 400 ml de agua y 400 ml de acetato de etilo para extracción, la capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo una vez con 400 ml de acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron con  $Na_2SO_4$  anhidro. El disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 1:6) para dar 6,3 g del compuesto MT-026C, rendimiento: 100 %. ESI-EM:  $[M+H]^+$  m/z 193,19. RMN  $^1H$ : (300 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,16 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). Como alternativa, el producto en bruto se puede obtener sin purificación para posterior reacción.

#### Ejemplo 64. Síntesis del compuesto MT-026D

El Compuesto MT-026C (5,0 g, 26,01 mmol) se disolvió en 100 ml de metanol, se añadieron 25 ml de una solución

acuosa de 8 g de hidróxido sódico, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de que se completara la reacción, el material resultante se extrajo con 50 ml de agua y 150 ml de acetato de etilo, la capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo (50 ml×3), y las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 2:3) para dar el compuesto MT-026D 3,8 g, rendimiento: 97 %. RMN <sup>1</sup>H: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 2,57 (s, 3H).

#### Ejemplo 65. Síntesis del compuesto MT-026E

El Compuesto MT-026D (3,0 g, 19,98 mmol) se disolvió en 100 ml de metanol, se añadió propargilamina (1,65 g, 29,96 mmol), se usó ácido clorhídrico concentrado para ajustar el pH a la neutralidad, se añadió cianoborohidruro sódico (2,51 g, 39,95 mmol), la reacción se calentó a reflujo durante una noche y se controló por TLC. La mezcla resultante se filtró para retirar el sólido, el disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida, se añadieron 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua para extracción, la capa orgánica se separó y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 1:1) para dar el compuesto MT-026E 2,9 g, rendimiento: 77 %. ESI-EM: [M+H]<sup>+</sup> m/z 189,72. RMN <sup>1</sup>H: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,25 (s, 4H), 5,11 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,87 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 84,0, 15,0 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,40 (s, 1H), 1,22 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

#### Ejemplo 66. Síntesis del compuesto MT-026F

El Compuesto MT-026E (3,0 g, 15,85 mmol) se disolvió en 50 ml de acetato de etilo, y se añadió dióxido de manganeso activado (5,51 g, 63,41 mmol), y la reacción se calentó a reflujo durante 5 horas y se controló por TLC, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró para retirar el sólido, el disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo 1:3) para dar 2,8 g del compuesto MT-026F, rendimiento: 94 %. ESI-EM: [M+H]<sup>+</sup> m/z 188,19. RMN <sup>1</sup>H: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,01 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,03 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 3,15 (ddd, J = 84,0, 17,0, 2,6 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,64 (s, 1H), 1,28 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

#### Ejemplo 67. Síntesis del compuesto MT-026

El Compuesto MT-026F (1,0 g, 5,34 mmol) se disolvió en metanol (30 ml), se añadió t-butil hidroxilamina (952 mg, 10,68 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente y se controló por TLC hasta 20 horas después, la reacción se había completado. El material resultante se destiló a sequedad a presión reducida para evaporar el etanol y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetona: éter de petróleo 1:4) para dar el compuesto MT-026 (1,25 g, rendimiento del 90 %). ESI-EM: [M+H]<sup>+</sup> m/z 259,23. RMN <sup>1</sup>H: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,31 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,91 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 3,10 (ddd, J = 84,0, 16,9, 2,4 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,49 (s, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,24 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

#### Ejemplo 68. Síntesis del compuesto MT-027

El Compuesto MT-026 (0,5 g, 1,94 mmol) se disolvió en 20 ml de acetona, se añadieron bicarbonato sódico (162 mg, 1,94 mmol) y yodometano (125 µl, 1,94 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente y se controló por TLC hasta 2 horas después, la reacción se había completado. El disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida y el material resultante se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetona: éter de petróleo 1:5) para dar el compuesto MT-027 (0,37 g, rendimiento del 70 %). ESI-EM: [M+H]<sup>+</sup> m/z 273,24. RMN <sup>1</sup>H: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,30 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,53 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 3,29 (ddd, J = 84,0, 16,9, 2,4 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,27 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

#### Ejemplo 69. Síntesis del compuesto MT-028A

(R)-(+)-1-(3-metoxifenil) etilamina (4,00 g, 26,45 mmol) se introdujo en una botella presurizada con paredes gruesas de 100 ml, se añadieron 40 ml de HBr (48% p/p en H<sub>2</sub>O), y la reacción se agitó durante 6 horas a 100 °C, y se concentró a presión reducida para dar un compuesto MT-281 en bruto en forma de un aceite de color pardo, ESI-EM: [M+H]<sup>+</sup> 138,21. El producto en bruto se usó sin purificación para reacción posterior.

#### Ejemplo 70. Síntesis del compuesto MT-028B

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, el compuesto MT-281 (1,60 g) en bruto se disolvió en 25 ml de acetonitrilo, se añadió carbonato potásico anhidro (2,50 g, 18,09 mmol), se agitó completamente, a continuación se añadió bromuro de propargilo (850 mg, 7,15 mmol) lentamente gota a gota, y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 36 horas, se filtró, y se añadieron 2,5 g de gel de sílice de malla 100-200, se secó con centrifugación, y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 2:3) para dar el compuesto MT-282 en forma de un sólido de color blanco (440 mg, rendimiento del 34,45%). ESI-EM: [M+H]<sup>+</sup> 176,20: RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,26 (s, 1H), 7,08 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,60 (m, 1H), 3,78 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 3,21 (dd, J = 16,9, 2,6 Hz, 1H), 3,03 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 16,9, 2,5 Hz, 1H), 2,43 (s, 1H), 1,19 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

## Ejemplo 71. Síntesis del compuesto MT-028

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se añadió el compuesto MT-282 (440 mg, 2,51 mmol) y se disolvió con 30 ml de cloruro de metileno anhidro, se añadió NaH 57%~63% (120 mg), a continuación se añadió cloruro de N-etil metil carbamilo (305 mg, 2,51 mmol) lentamente gota a gota, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y cuando la reacción se hubo completado, se añadieron al material resultante 10 ml de agua con hielo, se agitó durante 5 min, y se extrajo con diclorometano tres veces (20 ml×3), las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato sódico anhidro, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:2, que contenía 1% de trietilamina) para dar el compuesto MT-028 en forma de un aceite de color amarillo pálido (340 mg, rendimiento del 52%). ESI-EM: [M+H]<sup>+</sup> 261,21; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,31 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,96 (ddd, J = 8,1, 2,3, 1,1 Hz, 1H), 3,89 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 3,42 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 3,31 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 16,9, 2,5 Hz, 1H), 3,04 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,97 (dd, J = 17,0, 2,3 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 36,6 Hz, 3H), 2,52 (s, 1H), 1,22 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,14 (dt, J = 24,0, 7,1 Hz, 3H).

## Ejemplo 72. Síntesis del compuesto MT-029

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se añadió el compuesto MT-028 (620 mg, 2,38 mmol) y se disolvió con 30 ml de acetona, se añadió hidrogenocarbonato sódico (300 mg, 3,57 mmol), a continuación se añadió yodometano (388 mg, 2,74 mmol) lentamente gota a gota, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. "La mezcla resultante se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:3) para dar el compuesto MT-029 en forma de un aceite de color amarillo pálido (198 mg, rendimiento del 30,3%). ESI-EM: [M+H]<sup>+</sup> 275,22; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,32 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,14 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 3,51 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 16,9, 2,5 Hz, 1H), 3,41 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 3,31 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 16,9, 2,5 Hz, 1H), 2,95 (d, J = 36,6 Hz, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,26 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,14 (dt, J = 24,0, 7,1 Hz, 3H).

## Ejemplo 73. Síntesis del compuesto MT-030A

En un frasco presurizado de paredes gruesas de 100 ml de espesor, se introdujo (S)-(-)-1-(3-metoxifenil) etilamina (3,04 g, 20,10 mmol), se añadieron 30 ml de HBr (48% p/p en H<sub>2</sub>O), y la reacción se agitó a 100 °C durante 6 horas, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto MT-301 en bruto en forma de un aceite de color pardo, ESI-EM: [M+H]<sup>+</sup> 138,02. Se usó sin purificación para reacción posterior.

## Ejemplo 74. Síntesis del compuesto MT-030B

A un matraz de fondo redondo de 100 ml, se añadió el compuesto MT-301 (3,00 g) en bruto y se disolvió en 45 ml de acetonitrilo, se añadió carbonato potásico anhidro (8,00 g, 57,89 mmol), se agitó completamente, se añadió bromuro de propargilo (2,60 g, 21,89 mmol) lentamente gota a gota, y la agitación continuó durante 36 horas, y la mezcla resultante se filtró, y se añadieron 4,50 g de gel de sílice de malla 100-200, se centrifugó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 2:3) para dar el compuesto MT-302 en forma de un sólido de color blanco (1,32 g, rendimiento: 37,47%). ESI-EM: [M+H]<sup>+</sup> 176,16; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,26 (s, 1H), 7,08 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,60 (m, 1H), 3,79 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 3,22 (dd, J = 16,9, 2,6 Hz, 1H), 3,02 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 16,9, 2,5 Hz, 1H), 2,36 (s, 1H), 1,19 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

## Ejemplo 75. Síntesis del compuesto MT-030

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se añadió el compuesto MT-302 (1,32 g, 7,53 mmol) y se disolvió con 50 ml de cloruro de metileno anhidro, se añadió NaH 57% ~ 63% (412 mg), a continuación se añadió cloruro de N-carbamilo (1,00 g, 8,23 mmol) lentamente gota a gota, se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de que se completara la reacción, se añadieron 15 ml de agua con hielo, se agitó durante 5 min, y se extrajo con diclorometano tres veces (20 ml×3), las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico anhidro, se concentraron a presión reducida y se purificaron con cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:2, que contenía 1% de trietilamina) para dar el compuesto MT-030 en forma de un aceite de color amarillo pálido (930 mg, rendimiento del 47,4%). ESI-EM: [M+H]<sup>+</sup> 261,17; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,31 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,96 (ddd, J = 8,2, 2,4, 1,1 Hz, 1H), 3,89 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 3,42 (c, J = 7,5 Hz, 1H), 3,31 (c, J = 7,5 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 17,0, 2,3 Hz, 1H), 3,04 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,97 (dd, J = 17,0, 2,3 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 36,6 Hz, 3H), 2,49 (s, 1H), 1,22 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,14 (dt, J = 24,0, 7,1 Hz, 3H).

## Ejemplo 76. Síntesis del compuesto MT-031

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se pesó el compuesto MT-030 (570 mg, 2,19 mmol) y se disolvió en 30 ml de acetona, se añadió hidrogenocarbonato sódico (280 mg, 3,28 mmol), se añadió yodometano (280 mg, 2,52 mmol) lentamente gota a gota, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de que se completara la reacción, el material resultante se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:3) para dar el compuesto MT-031 en forma de un aceite de color amarillo pálido (220 mg, rendimiento del 36,6%). ESI-EM: [M+H]<sup>+</sup> 275,15; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,32 (t, J = 7,8

Hz, 1H), 7,14 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 3,51 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 3,42 (c, J = 7,5 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 17,0, 2,3 Hz, 1H), 3,31 (c, J = 7,5 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 17,0, 2,3 Hz, 1H), 3,15 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 36,6 Hz, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,26 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,14 (dt, J = 23,4, 7,1 Hz, 3H).

#### Ejemplo 77. Síntesis del compuesto HMW-3

- 5 El Compuesto MT-019A (1,05 g, 6 mmol) se disolvió en 25 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco, se añadió polvo de NaH (0,24 g, 6 mmol), la reacción se realizó durante 2 horas, y cuando la solución se volvió turbia, se añadió cloruro de N-etil-N-metil-carbamoilo (0,72 g, 6 mmol), y la reacción se realizó durante 3 horas y se controló por TCL. Después de que se completara la reacción, el material resultante se extrajo 3 veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml×3), y las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida y se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:1) para dar el compuesto HMW-3 en forma de un aceite incoloro (1,6 g, 76 %). ESI-EM: [M+1]<sup>+</sup> m/z 261,1. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ: 1,13 (m, 3 H), 1,23 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 2,89 (s, 1 H), 3,02 (m, 3 H), 3,23 (dd, J = 2,4 Hz, 16,8 Hz, 2 H), 3,40 (m, 2 H), 3,89 (c, J = 6,6 Hz, 1 H), 6,96 (dd, J = 1,5 Hz, 7,8 Hz, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,31 (t, J = 7,8 Hz, 1 H).

#### Ejemplo 78. Síntesis del compuesto HMW-2

- 15 El Compuesto HMW-3 (0,78 g, 3 mmol) se disolvió en 25 ml de metanol, se añadieron NaHCO<sub>3</sub> (0,38 g, 4,5 mmol) y CH<sub>3</sub>I (0,5 g, 4,5 mmol) respectivamente, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 3 horas y se controló por TCL. Después de que se completara la reacción, el disolvente se evaporó, se añadió una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> para ajustar el pH a la neutralidad y el material resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo (25 ml×3), y las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida y se separó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (éster etil etílico: éter de petróleo = 1:2) para dar el compuesto HMW-2 en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,61 g, 74%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 1,13 (m, 3 H), 1,35 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 2,23 (t, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 3,02 (d, 3 H), 3,25 (m, 2 H), 3,46 (m, 2 H), 3,56 (c, J = 6,6 Hz, 1 H), 7,01 (m, J = 6,6 Hz, 1 H), 7,14 (m, 2 H), 7,29 (t, 1 H, J = 6,6 Hz).

#### Ejemplo 79. Síntesis del compuesto HMW-1

- 25 El compuesto HMW-3 (0,52 g, 2 mmol) se añadió y se disolvió en 20 ml de metanol, se añadieron NaHCO<sub>3</sub> (0,17 g, 2 mmol) y bromuro de propargilo (0,24 g, 2 mmol) respectivamente, la reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, el disolvente se evaporó, se añadieron 20 ml de agua y el material resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo (25 ml×3), las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida, y se separó mediante una columna gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:3) para dar el compuesto HMW-1 en forma de un sólido de color blanco (0,43 g, 72 %). ESI-EM: [M+1]<sup>+</sup> m/z 299,5. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 1,25 (m, 3 H), 1,40 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 2,24 (s, 2 H), 3,04 (d, J = 21,9 Hz, 3 H), 3,44 (m, 2 H), 3,52 (d, J = 2,1 Hz, 4 H), 3,68 (c, J = 6,6 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,21 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,32 (t, J = 7,5 Hz, 1 H).

- 35 Ejemplo 80. Efectos protectores de los compuestos sobre células granulosas cerebrales de los daños inducidos por MPP<sup>+</sup>

La generación original de células granulosas cerebrales se tomó de ratas SD neonatas (7-8 días de edad, 15-20 g), cultivadas *in vitro* durante 7 días, y protegidas preliminarmente durante 2 horas mediante la adición de los compuestos en diferentes concentraciones, respectivamente, en donde cantidades iguales de medio de cultivo se añadieron al grupo de control del modelo. Por consiguiente, se añadieron MPP<sup>+</sup> en una concentración final de 150 μM para su inducción durante 24 horas, en donde cantidades iguales de medio de cultivo se añadieron al grupo de control. Se usó uMTT para detectar la actividad celular. Rasagilina se usó como control. Los resultados del ensayo se muestran en la Fig. 17.

#### Ejemplo 81. Efectos eliminadores de los compuestos sobre los radicales libres de OH<sup>•</sup>, O<sub>2</sub><sup>•-</sup> y DPPH

- 45 **Radical hidroxilo (OH<sup>•</sup>):** Se usó ortofenantrolina-ion metálico-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> para generar el radical hidroxilo mediante la reacción de Fenton (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Fe<sup>2+</sup> → OH + H<sub>2</sub>O + Fe<sup>3+</sup>) para generar radical hidroxilo libres, haciendo que la ortofenantrolina-Fe<sup>2+</sup> se oxidara a ortofenantrolina-Fe<sup>3+</sup>, y haciendo que su solución acuosa mostrara una desaparición máxima a una longitud de onda de 440 nm, para medir la tasa de eliminación. El proceso detallado se muestra a continuación: A una placa de 48 pocillos se añadieron 300 μl de agua bidestilada (blanco de control), o una solución de AL-1 de diferentes concentraciones (disuelto en DMSO para preparar una solución madre de 10 mM, que a continuación se diluye con agua bidestilada para dar soluciones de 0,01 μM, 0,1 μM, 1 μM, 10 μM). Se añadió una solución de 50 μl de ortofenantrolina 1,0 mM (1,0 mM disuelta en una solución de NaCl 50 mM) y a continuación se añadieron 125 μl de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1,0 mM y 125 μl de Fe<sup>2+</sup> 2,0 mM, respectivamente, y después se mezclaron completamente. Se usó un lector de microplacas BioTek Synergy HT para medir el porcentaje de reducción de la absorbancia a 440 nm en un plazo de 100 segundos. La tasa de eliminación de los radicales hidroxilo se puede calcular como: Tasa de eliminación (%) = [1 - (A<sub>0</sub>-A<sub>100</sub>)/A<sub>0</sub>] x 100%, en donde A<sub>0</sub> y A<sub>100</sub> son los valores de absorbancia medidos a 0 y 100 segundos, respectivamente.

Radical libre del anión superóxido (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>): Se usó el método de autooxidación del 1,2,3-trihidroxibenceno, y el proceso

detallado se muestra a continuación: A una placa de 48 pocillos se añadieron 250 µl de tampón Tris-HCl 50 mM (pH 8,2), 300 µl de agua bidestilada (blanco de control), o una solución de AL-1 de diferentes concentraciones (disuelto en DMSO para preparar una solución madre de 10 mM, que a continuación se diluyó con agua bidestilada para dar soluciones de 0,01 µM, 0,1 µM, 1 µM, 10 µM). Se añadieron 50 µl de una solución de 1,2,3-trihidroxibenceno 2,0 mM, y se mezcló completamente con un mezclador vorticial. Los resultados se compararon con un blanco a una longitud de onda de 320 nm, y se registraron cada 30 segundos. Se usó un lector de microplacas BioTek Synergy HT para medir los valores de absorbancia continuamente durante 30 minutos. Los valores de absorbancia de las muestras también se midieron en las mismas condiciones, mientras que la tasa de oxidación se refiere al aumento en el valor de la absorbancia por minuto. Se usó el método de regresión lineal, en donde, se prepararon gráficas con un eje de coordenadas que tiene un eje horizontal para el tiempo (segundos) y un eje vertical para la absorbancia, para obtener la relación lineal entre los valores de absorbancia y el tiempo, y se calculó la tasa de autooxidación del 1,2,3-trihidroxibenceno para obtener los resultados indicados como dA/dt, incremento de la absorbancia por segundo, es decir, el valor a de la ecuación de regresión lineal de  $y = ax + b$ . La tasa de eliminación (%) =  $(dA/dt - dAs/dt)/(dA/dt)$ , en donde dA/dt se refiere a la tasa de autooxidación del 1,2,3-trihidroxibenceno en la condición en ausencia de muestras, y dAs/dt se refiere a la tasa de autooxidación del 1,2,3-trihidroxibenceno en la condición de presencia de muestras.

Radical libre de 1,1-difenil-2-fenilhidrazina (DPPH): La medición espectroscópica de radicales libres de 1,1-difenil-2-fenilhidrazina (DPPH) se basa en que DPPH tiene una absorción intensa a 517 nm, y la cuya solución metanólica muestra un color púrpura oscuro. Cuando existe un secuestrante de radicales libres, su absorbancia desaparece gradualmente debido al emparejamiento de electrones solitarios, y la extensión de la desaparición del color tiene una relación cuantitativa con el número de electrones. Por lo tanto, se puede realizar el análisis cuantitativo basándose en la carga de absorbancia antes y después de la reacción, y midiendo el cambio de absorbancia de cada muestra frente a DPPH, por lo tanto, la tasa de eliminación se puede tomar como una indicación de la capacidad de secuestrar radicales libres. Los ensayos se realizaron de la siguiente forma: A una placa de 96 pocillos se añadieron 100 µl de muestras en diversas concentraciones (grupo de muestras) o 100 µl de metanol (grupo blanco del control). A continuación se añadieron 100 µl de solución de DPPH 100 µM rápidamente (con una concentración final de 50 µM), situada cada una de las muestras en 3-5 pocillos de réplicas, y las muestras se vibraron y se pusieron en la oscuridad a temperatura ambiente durante una hora, y a continuación se midieron los valores de absorbancia a 517 nm con un lector de microplacas. La tasa de eliminación se calculó como:

$$\text{Tasa de eliminación (\%)} = (A_{\text{ctrl}} - A_{\text{muestra}}) / A_{\text{ctrl}} \times 100\%$$

Ejemplo 82. Actividades inhibitoras *in vitro* de los compuestos frente a MAO-A/B

se tomó del cerebro de ratones SD, el compuesto se disolvió a diversas concentraciones en un tampón, si el compuesto se va a usar para estudiar la actividad inhibitora frente a MAO-A, entonces se añadió deprenilo 0,05 µM (inhibidor de la MAO-B), y si el compuesto se va a usar para estudiar la actividad inhibitora frente a MAO-B, entonces se añadió clorgilina 0,05 µM (inhibidores de MAO-A). Se añadió homogenado cerebral, se incubó durante 30 min a 37 °C, y se añadieron <sup>14</sup>C-5-hidroxitriptamina (MAO-A) y <sup>14</sup>C-feniletilamina (MAO-B), respectivamente. Se determinó la actividad inhibitora del compuesto frente a MAO-A o MAO-B.

Ejemplo 83. Efecto inhibitor *in vivo* de los compuestos frente a MAO-A/B

El Compuesto HMW-2 (2,5, 5, 10 mg/kg) se administró mediante inyección intraperitoneal a ratones, respectivamente, y se inyectó al grupo del control una cantidad equivalente de suero salino, a continuación los ratones se sometieron a eutanasia 1 o 2 horas después, se determinó, respectivamente, la actividad de MAO-A/B en el cerebelo, hígado e intestino delgado.

Ejemplo 84. Efecto inhibitor *in vitro* del compuesto frente a colinesterasa

Se usó el método de Ellman para medir la actividad de la colinesterasa, en donde 20 µl de diversas concentraciones del compuesto y de tejido cerebral se incubaron a 37 °C durante 3 horas, a continuación se añadieron 180 µl de solución mixta de DTNB y ATCh o BTCh, e inmediatamente se midió el cambio en la absorbancia en un plazo de 10 minutos, a una longitud de onda de 412 nm para dar una curva cinética. El efecto inhibitor del compuesto frente a la colinesterasa se calculó basándose en la pendiente de la curva.

Ejemplo 85. Efecto inhibitor *in vitro* del compuesto HMW-2 frente a colinesterasa

El Compuesto HMW-2 (2,5, 5, 10 o 25 mg/kg) se administró mediante inyección intraperitoneal a ratones, respectivamente, y se inyectó al grupo del control una cantidad equivalente de suero salino, a continuación, los ratones se sometieron a eutanasia 2 horas después, y se determinaron las actividades de AChE y BuChE en la corteza cerebral y el hígado, respectivamente.

Ejemplo 86. Efecto recuperador del compuesto MT-019 frente al comportamiento anómalo inducido por MPTP en ratones del modelo de la enfermedad de Parkinson (EP)

Cuarenta ratones C57BL/6J (macho, 6 a 7 semanas de edad) se alimentaron durante 7 días para adaptarse al entorno.

En el día 8, el modelo animal se privó de alimento para la preparación. Se administraron 20 mg/kg de MPTP mediante inyección intraperitoneal al grupo del modelo y al grupo del fármaco, la inyección se realizó cada 2 horas, durante cuatro veces en total, y se estableció un modelo de PD aguda. Se administró una cantidad equivalente de suero salino al grupo del control normal. Desde el día 2 del establecimiento del modelo, se administraron el compuesto MT-019 y el fármaco de control positivo Rasagilina (1 mg/kg). Las dosis de MT-019 fueron 25, 75, 225 mg/kg, respectivamente. El fármaco se administró una vez al día, se administró una cantidad igual de suero salino al grupo de control normal y al grupo del modelo MPTP, durante siete días consecutivos. En el día 7 de administración del fármaco, se realizaron pruebas conductuales. Los resultados mostraron que el compuesto MT-019 tenía un efecto recuperador frente al comportamiento anómalo inducido por MPTP en ratones del modelo de la enfermedad de Parkinson (EP).

10 Ejemplo 87. Efecto protector del compuesto MT-019 sobre neuronas TH del área SNpc para ratones del modelo de la enfermedad de Parkinson (EP)

Después de establecer el modelo animal anteriormente mencionado y de administrar fármaco los ratones como se describe en el Ejemplo 86, los materiales se capturaron a las 12 horas después de la administración del fármaco en las etapas que se muestran a continuación: (1) Con anestesia de hidrato de cloral al 10 % en ratones, los ratones se fijaron a una mesa de intervención, su tórax se abrió rápidamente; (2) se insertó una aguja desde, la aguja se introdujo desde el ventrículo izquierdo, la aurícula derecha se cortó para abrirse, y se administró tampón sanguíneo al corazón desde un frasco de infusión con un volumen de aproximadamente 50 ml por ratón; (3) después de que el fluido de lavado apareciera coloreado, el tampón sanguíneo se sustituyó por una solución de paraformaldehído al 4 % en perfusión hasta que la cola y las extremidades del ratón se rigidizaron, en donde el volumen de infusión era de aproximadamente 100 ml por ratón; (4) el encéfalo se obtuvo decapitando el ratón con un tablero de vidrio plano, y las partes redundantes se retiraron cuidadosamente. El mesoencéfalo se introdujo y se fijó en un tubo de centrifuga que contenía paraformaldehído al 4 % recientemente preparado. Las muestras se cortaron en secciones de parafina a través de las etapas de proceso de deshidratación, transparencia, parafinado e inclusión. Cada una de las muestras se cortó con una máquina cortadora de parafina en cortes de cuatro micrómetros. Después de desplegarse completamente en un baño de agua, los cortes se pusieron en placas de vidrio y se numeraron.

Los cortes de la posición superior entre 3,08 y 3,20 micrómetros se seleccionaron como el grupo de inmunohistoquímica, cuyo procedimiento se muestra a continuación:

1. Desparafinado y rehidratación: Los cortes de tejido se pusieron a temperatura ambiente, y se puso en el recipiente con xileno y se remojó durante 10 minutos, y después se transfirió a otro recipiente con xileno y se remojó durante 10 minutos más. Después de completar el proceso de desparafinado, los cortes de tejido se pusieron secuencialmente en etanol anhidro del 95 %, 85%, 75% y 50%, y se trataron respectivamente durante 5 minutos. Después del proceso de hidratación, los cortes de tejido se introdujeron en agua pura, se trataron durante 5 minutos, después se transfirieron a un tampón PBS para tratarse durante 5 minutos.

2. Reparación antigénica: Antes de la reparación de epítomos antígenos, se necesita un tratamiento de inactivación de la peroxidasa endógena: se aplicaron a los cortes gotas de una solución de peróxido de hidrógeno al 3%, después se incubaron en una caja húmeda durante 10 minutos, en este punto, la peroxidasa endógena se puede inhibir mediante el peróxido de hidrógeno. Después del tratamiento, se lavaron tres veces con PBS durante 5 minutos cada vez, para eliminar por lavado el peróxido de hidrógeno residual. Los cortes se introdujeron en tampón citrato 0,01 M, se calentaron en un horno de microondas hasta ebullición y se mantuvieron durante 8 minutos, se extrajeron y se dejaron volver a temperatura ambiente, después se enjuagaron dos veces con PBS durante 5 minutos cada vez.

3. Respuesta inmunitaria: El PBS residual se retiró con papel de filtro, se aplicaron gotas de suero de cabra diluido al 10 % en PBS, se introdujeron en una caja húmeda a temperatura ambiente durante de 30 a 60 minutos. Después de la incubación, el fluido de sellado se retiró (suero de caballo normal al 10 %), se aplicaron gotas de una primera solución de anticuerpo, se introdujeron en la caja húmeda, se incubaron a 4 °C durante una noche. Al día siguiente, el primer anticuerpo se retiró, se enjuagaron 2 veces con PBS durante 10 minutos cada vez. La solución residual se vertió, se aplicaron gotas de una segunda solución de anticuerpo, se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La segunda solución de anticuerpo se retiró, se enjuagaron 2 veces con PBS durante 10 minutos cada vez.

4. Tinción química: El PBS residual se retiró con papel de filtro, se aplicaron gotas de una solución de DAB recientemente preparada, se incubaron en una caja húmeda, y los niveles de tinción se observaron con un microscopio. Después de la tinción, el material se remojó con PBS y se enjuagó tres veces durante 5 minutos cada vez.

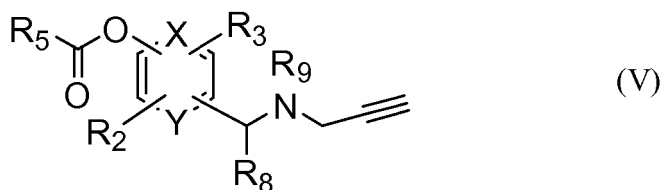
5. Deshidratación y sellado: A diferencia del proceso de rehidratación, el material se introdujo por primera vez en etanol al 50 % durante 5 minutos, después secuencialmente en etanol al 75 %, 85 %, 95 % y etanol anhidro durante 5 minutos respectivamente, y finalmente se introdujo en xileno para tratamiento transparente 2 veces, cada vez durante 10 minutos. Después del tratamiento de deshidratación, la solución residual alrededor de los cortes se vertió, se añadió una gota de resina neutra, se cubrió con una placa de vidrio, para completar el proceso de sellado del corte.

5 Seis cortes de la misma posición del área compacta de la sustancia negra se obtuvieron de cada uno de los ratones, se tomaron fotografías bajo un microscopio de 50 aumentos. Se contaron las células positivas en el área de la sustancia negra, se tomaron valores medios de cada fotografía, y se realizó la comparación entre los grupos de números de células. Los resultados mostraron que el compuesto MT-019 tuvo un efecto protector sobre las neuronas TH del área SNpc del modelo de ratón de la enfermedad de Parkinson, (EP) inducida por MPTP, y el efecto protector de 25 mg/kg de MT-019 sobre las neuronas dopaminérgicas mostró ser equivalente al del fármaco del control positivo Rasagilina a 1 mg/kg, y también mostró que un efecto más intenso se indicaba con dosis mayores (véase la Fig. 26).

10 Aunque se han descrito detalladamente realizaciones particulares del presente documento, la descripción anterior se he realizado a modo de ejemplo con fines de ilustración solamente, y no se pretende que sea limitante con respecto al alcance de las reivindicaciones adjuntas que siguen.

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto con efecto neuroprotector, que tiene una estructura general de fórmula (V):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

5 en donde:

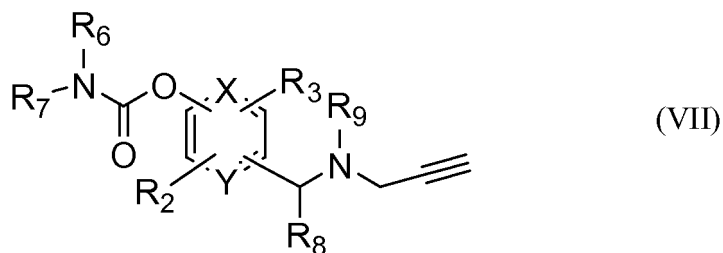
X e Y son ambos CH;

cada uno de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo, grupo éster, grupo uretano, grupo nitronilo o grupo propargilamino;

10 R<sub>5</sub> es amino, alquilo, arilo o grupo heteroarilo, en donde el amino es -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> siendo cada uno de R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> independientemente hidrógeno o alquilo; y

cada uno de R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> es independientemente hidrógeno, metilo, etilo o grupo propargilo, en donde R<sub>8</sub> también puede estar unido a R<sub>2</sub>, o R<sub>3</sub> para formar una estructura de anillo.

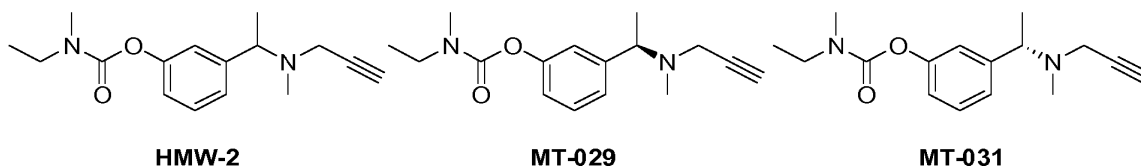
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>5</sub> es amino, de tal manera que el compuesto tiene una estructura general de fórmula (VII):



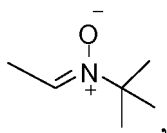
15

en donde: cada uno de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es independientemente hidrógeno o alquilo.

3. El compuesto de la reivindicación 2, que se selecciona del grupo que consiste en:

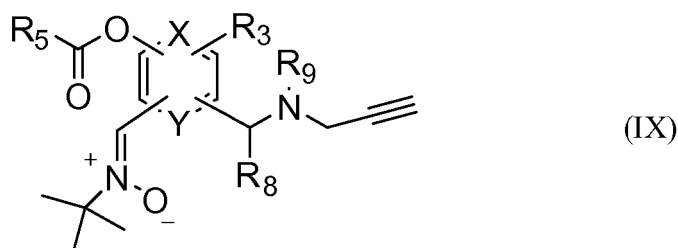


4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>2</sub> es



20

de tal manera que el compuesto tiene una estructura general de fórmula (IX):



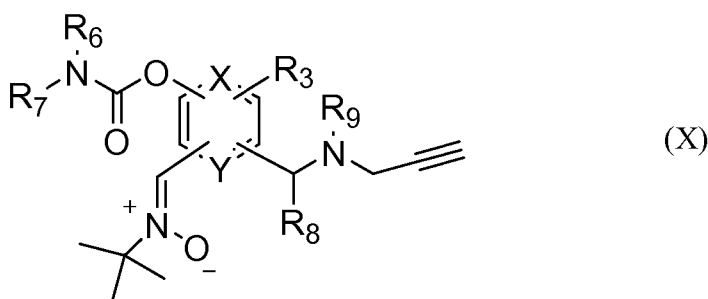
en donde:

R<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo, grupo éster, grupo uretano, grupo nitronilo o grupo propargilamino;

R<sub>5</sub> es amino, alquilo, arilo o grupo heteroarilo; y

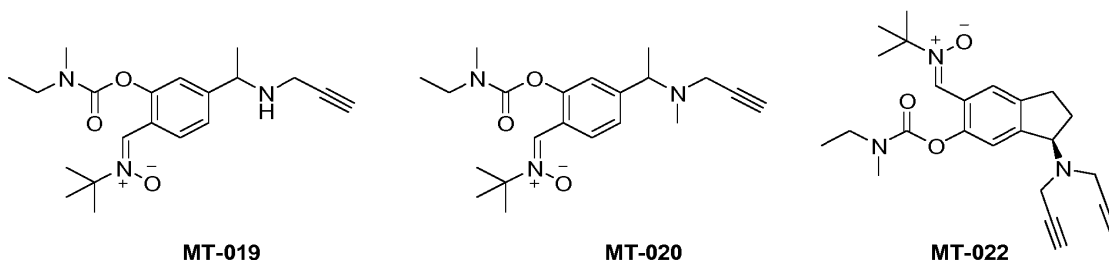
- 5 cada uno de R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> es independientemente hidrógeno, metilo, etilo o grupo propargilo, en donde R<sub>8</sub> también puede estar unido a R<sub>3</sub> para formar una estructura de anillo.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde R<sub>5</sub> es amino, de tal manera que el compuesto tiene una estructura general de fórmula (X):



- 10 en donde: cada uno de R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> es independientemente hidrógeno o alquilo.

6. El compuesto de la reivindicación 5, que se selecciona del grupo que consiste en:



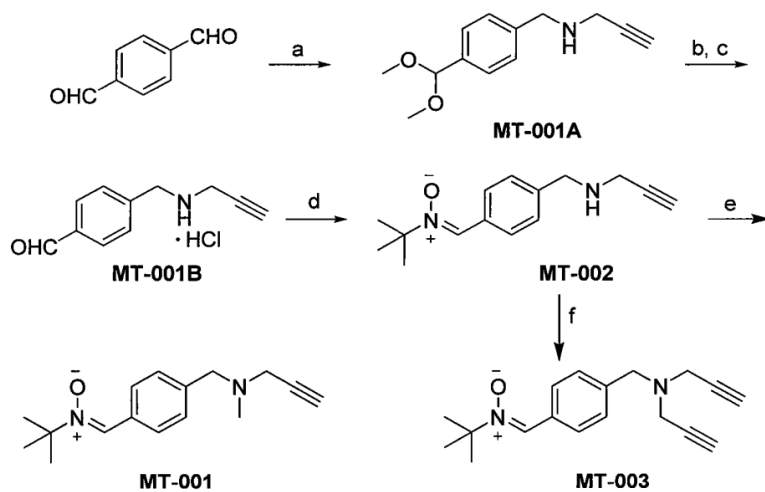
7. Un método para preparar el compuesto de la reivindicación 1, que comprende:

- 15 usar un compuesto con un resto arilo cíclico, que tiene un grupo aldehído y puede contener o no un nitrógeno, como material de partida;
- cuando se requiere la sustitución de un grupo nitronilo, el resto arilo cíclico se hace reaccionar directamente con una butil hidroxilamina terciaria para formar el grupo nitronilo;
- cuando se requiere la sustitución de un grupo propargilamino, el resto arilo cíclico se hace reaccionar con una propargilamina para generar una base de Schiff que se reduce a continuación para formar el grupo propargilamino;
- 20 cuando se requiere la sustitución de un grupo uretano, el resto arilo cíclico se hace reaccionar con un cloruro de acilo para hacer que un grupo hidroxilo del resto arilo cíclico se esterifique para formar el grupo uretano.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para su uso como suplemento para la salud o medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades relacionadas con la monoamina oxidasa, enfermedades relacionadas con la colinesterasa, lesión por estrés oxidativo y enfermedades relacionadas con radicales libres o enfermedades neurodegenerativas.

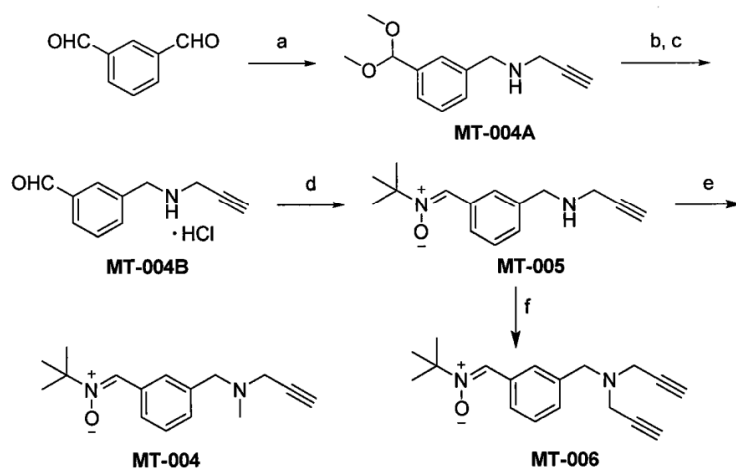
9. El compuesto para el uso de la reivindicación 8, en donde las enfermedades relacionadas con la monoamina oxidasa son la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, hipertensión, diarrea, depresión, asma o alergias.

10. El compuesto para el uso de la reivindicación 8, en donde las enfermedades relacionadas con la colinesterasa son la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, miastenia grave y glaucoma, hiperfunción de la función tiroidea, hipertensión, asma bronquial, enfermedad hemática de la lipoproteína de alta densidad de tipo IV o insuficiencia renal.
- 5 11. El compuesto para el uso de la reivindicación 8, en donde la lesión por estrés oxidativo y enfermedades relacionadas con radicales libres, tales como ictus, traumatismo cerebral, epilepsia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, daño cerebral isquémico hipóxico, hemorragia cerebral, insuficiencia cardíaca isquémica, trombosis vascular, aterosclerosis, hipercolesterolemia, enfisema, cataratas, diabetes mellitus, pancreatitis aguda, enfermedad hepática alcohólica, daño renal y cáncer.
- 10 12. El compuesto para el uso de la reivindicación 8, en donde las enfermedades neurodegenerativas son isquemia cerebral, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, ataxia, expansión de capilares de la encefalopatía espongiiforme bovina, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Huntington, atrofia cerebelosa, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica primaria o atrofia muscular espinal.



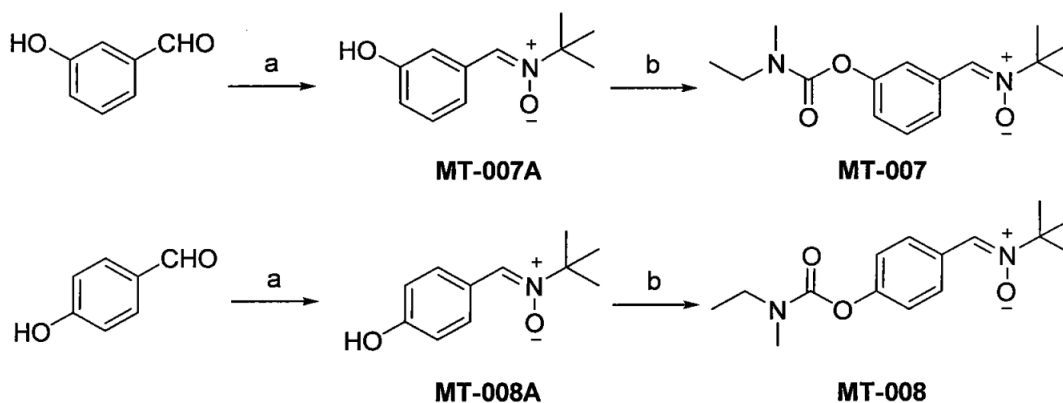
Reactivos y condiciones: (a) Propargilamina, NaBH<sub>3</sub>CN, HCl, CH<sub>3</sub>OH, reflujo; (b) HCl:H<sub>2</sub>O:THF = 1:6:7; (c) HCl/EtOAc, ta; (d) OHNHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, ta; (e) CH<sub>3</sub>I, CH<sub>3</sub>CN, ta; (f) bromuro de propargilo, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OH, reflujo.

FIG.1



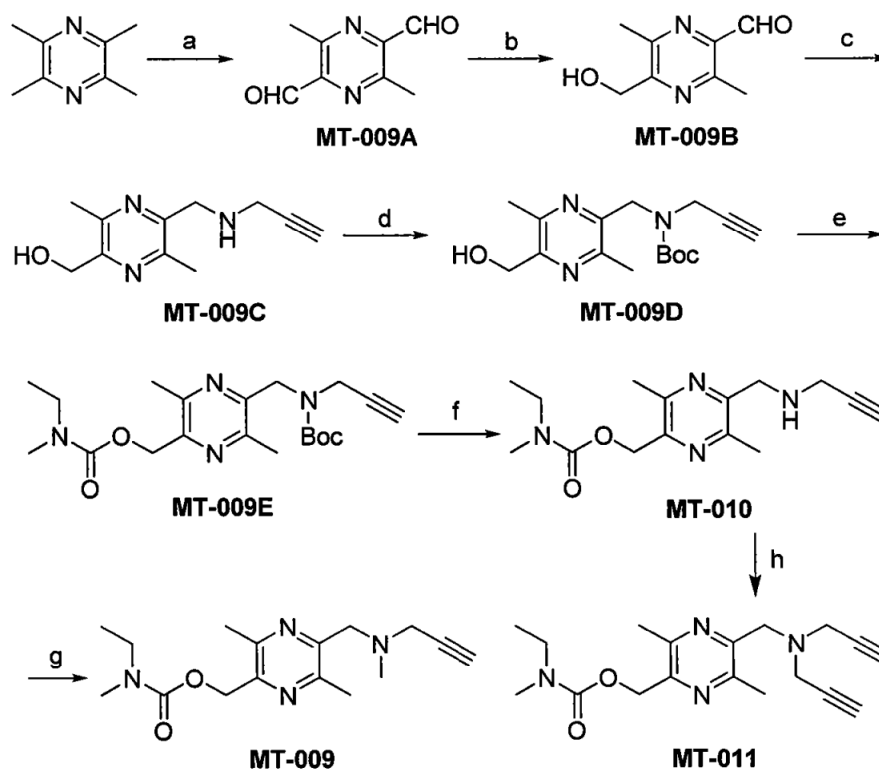
Reactivos y condiciones: (a) Propargilamina, NaBH<sub>3</sub>CN, HCl, CH<sub>3</sub>OH, reflujo; (b) HCl:H<sub>2</sub>O:THF = 1:6:7; (c) HCl/EtOAc, ta; (d) OHNHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, ta; (e) CH<sub>3</sub>I, CH<sub>3</sub>CN, ta; (f) bromuro de propargilo, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OH, reflujo.

FIG.2



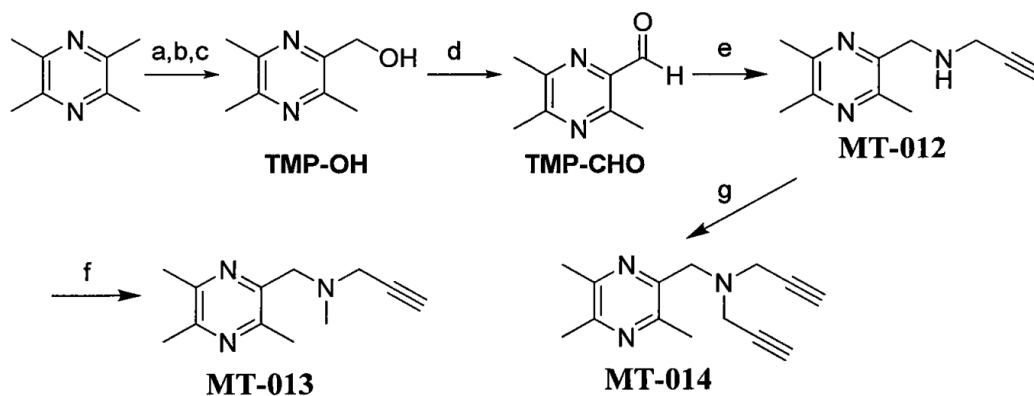
Reactivos y condiciones: (a)  $\text{OHNHC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ , reflujo; (b)  $\text{MeEtNCOCl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{NaOH}$ , ta.

FIG.3



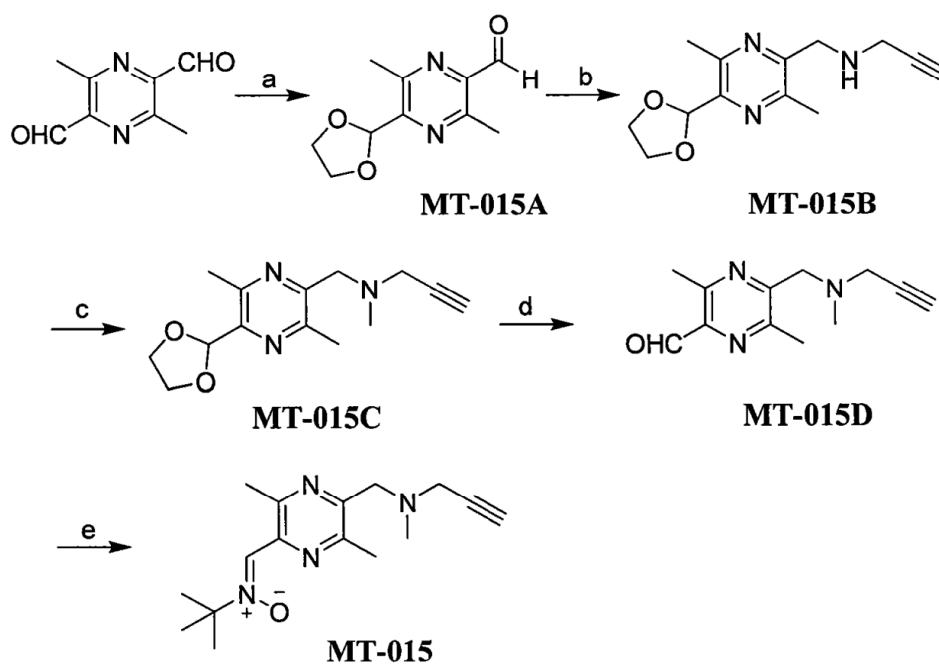
Reactivos y condiciones: (a)  $\text{SeO}_2$ , dioxano,  $107^\circ \text{C}$ ; (b) STAB-H, DCE, ta (c) STAB-H, DCE, propargilamina, ta; (d)  $(\text{Boc})_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ , THA, ta; (e)  $\text{MeEtNCOCl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{NaH}$ , ta; (f) TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ta; (g)  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , ta; (h) bromuro de propargilo,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , ta.

FIG.4



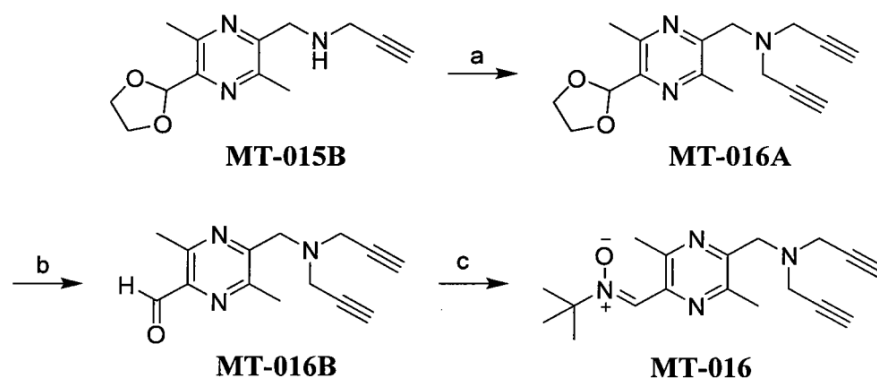
Reactivos y condiciones: (a)  $\text{H}_2\text{O}_2$ , AcOH,  $70^\circ\text{C}$ , 8 h; (b)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $125^\circ\text{C}$ , 3 h; (c) NaOH, ta, 5 h; d)  $\text{MnO}_2$ , EtOH, reflujo, 3 h; (e) STAB-H, DCE, Propargilamina, ta, 4 h; (f)  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , acetona, reflujo, 3 h; (g) bromuro de propargilo,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , ta, 3 h.

FIG.5

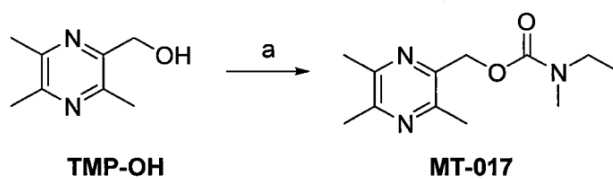


Reactivos y condiciones: (a) etilenglicol, PTSA, tolueno, reflujo, 2,5 h; (b) STAB-H, DCE, Propargilamina, ta, 4 h; (c)  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , acetona, reflujo, 3 h; (d)  $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$  (1:6:7), ta, 5 h; (e)  $\text{OHNHC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ , ta, 5 h.

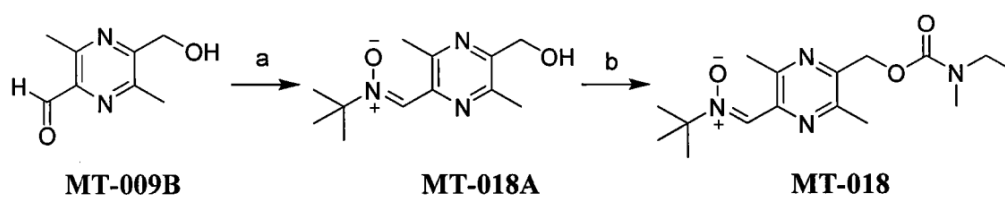
FIG.6



Reactivos y condiciones: (a) Bromuro de propargilo,  $K_2CO_2$ ,  $CH_3OH$ , ta, 3 h; (b)  $HCl/H_2O/THF$  (1:6:7), ta, 5 h; (c)  $OHNHC(CH_3)_3$ ,  $C_2H_5OH$ , ta, 5 h.

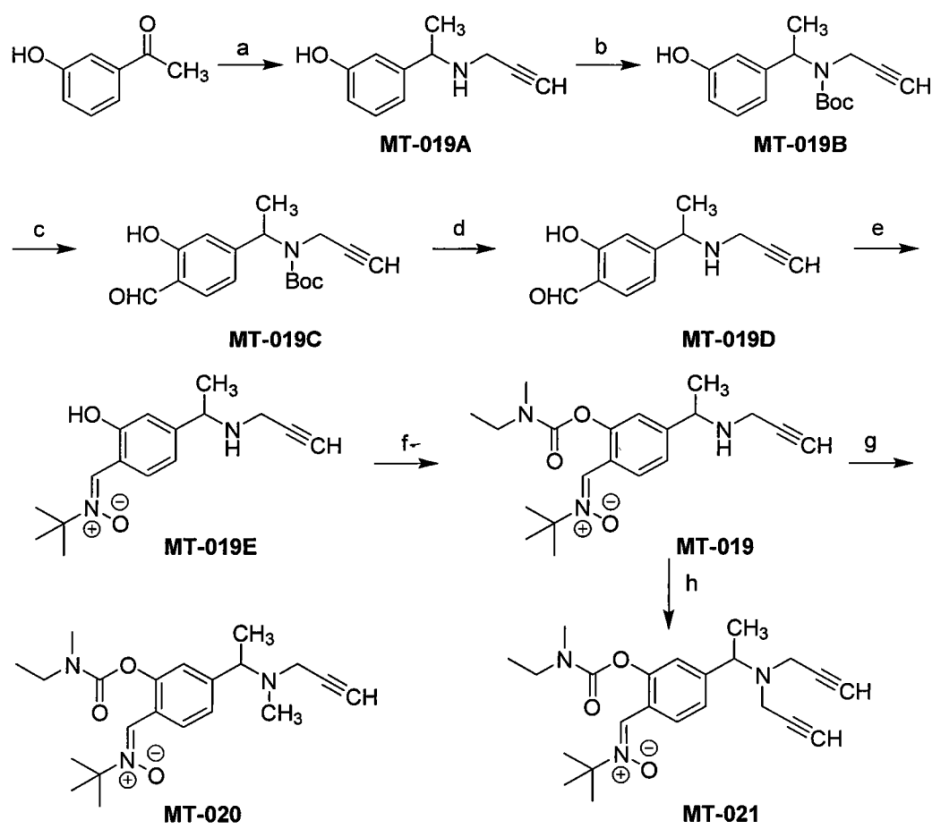
**FIG.7**

Reactivos y condiciones: (a)  $MeEtNCOCl$ ,  $CH_2Cl_2$ ,  $NaH$ , ta, 5 h;

**FIG.8**

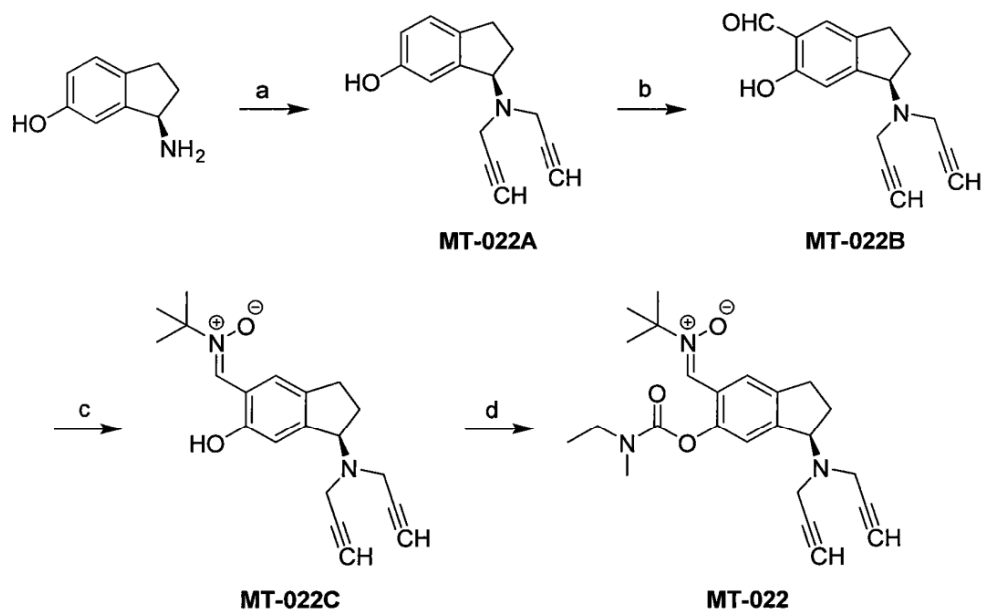
Reactivos y condiciones: (a)  $OHNHC(CH_3)_3$ ,  $C_2H_5OH$ , ta, 7 h. (b)  $MeEtNCOCl$ ,  $CH_2Cl_2$ ,  $NaH$ , ta, 5 h;

**FIG.9**



Reactivos y condiciones: (a) Propargilamina, NaBH<sub>3</sub>CN, CH<sub>3</sub>OH, reflujo, 8 h, 85 %. (b) (Boc)<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, THF, ta, 48 h, 71 %. (c) (HCHO)<sub>n</sub>, MgCl<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN, reflujo, 2 h, 99 %; (d) THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., 4 h, 95 %; (e) Terc-butilhidroxilamina, EtOH, t.a., 20 h, 89 %; (f) Cloruro de N-Etil-N-metilcarbamoilo, NaOH, CH<sub>2</sub>Cl, t.a. 3 h, 88 %. (g) CH<sub>3</sub>I, NaHCO<sub>3</sub>, Acetona, t.a., 2 h, 72 %; (h) bromuro de propargilo, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OH, t.a. 8 h, 99 %;

FIG.10



Reactivos y condiciones: (a) Bromuro de propargilo,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , reflujo, 10 h, 68 %; (b)  $(\text{HCHO})_n$ ,  $\text{MgCl}_2$ ,  $\text{CHCN}$ , reflujo, 2 h, 98 %; (c) Terc-butilhidroxilamina,  $\text{EtOH}$ , t.a., 10 h, 90 %; (d) Cloruro de N-Etil-N-metilcarbamoilo,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a. 3 h, 98 %.

FIG.11

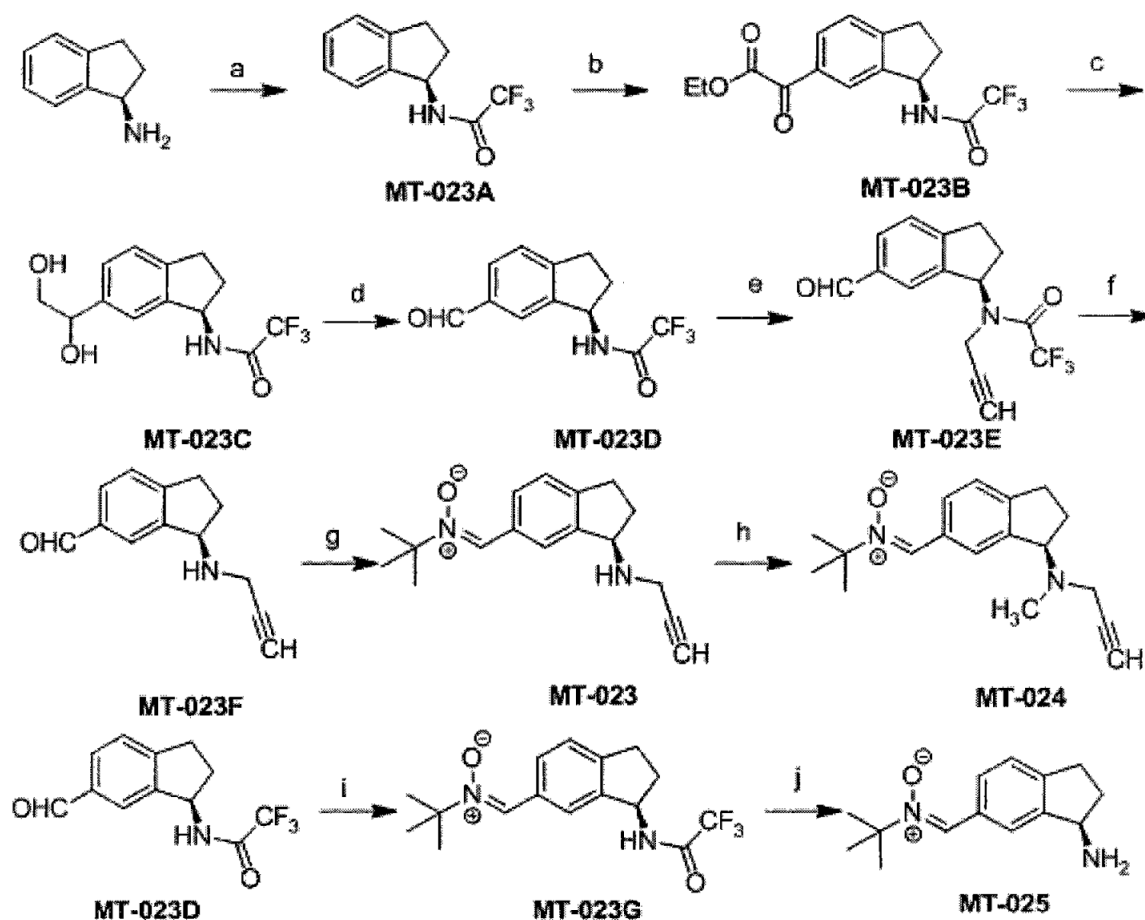
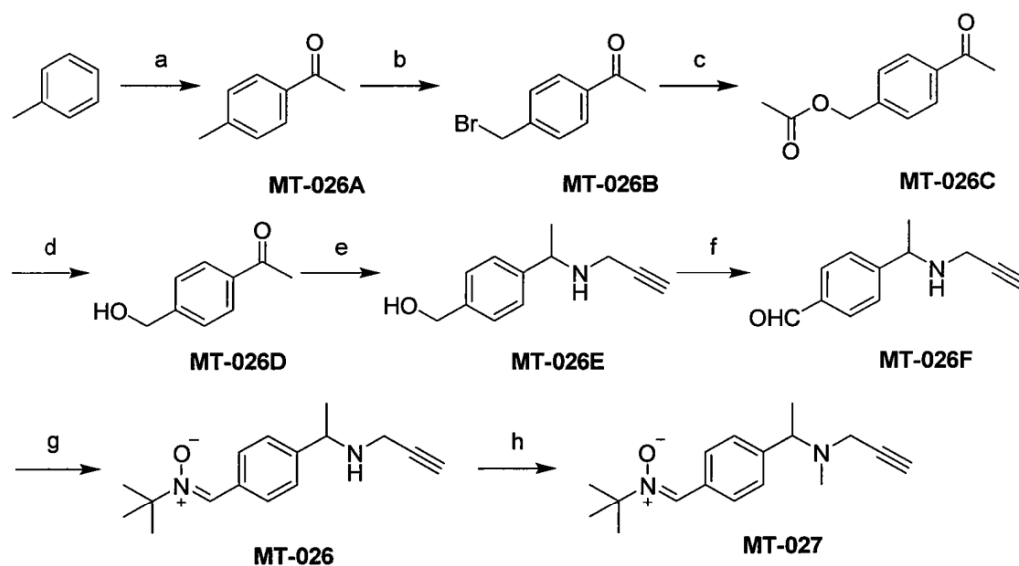
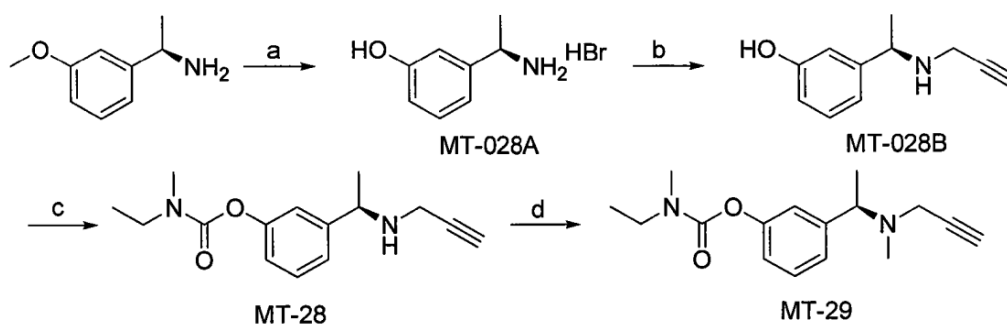


FIG.12



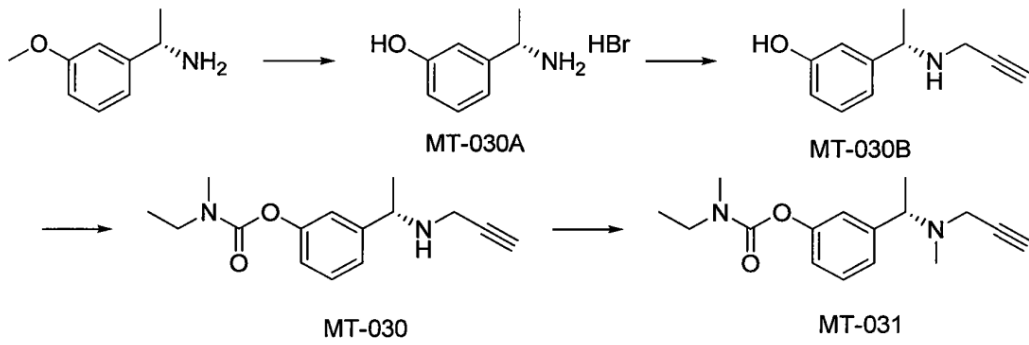
Reactivos y condiciones: (a) Cloruro de acetilo,  $\text{AlCl}_3$ , t.a., 90 %; (b) NBS, BPO,  $\text{CCl}_4$ , hv, reflujo, 3 h, 91 %; (c) Acetato de sodio anhidro, ácido acético, reflujo, 8 h, 100 %; NaOH,  $\text{CH}_2\text{OH}$  70 %, t.a., 30 min, 97 %; (e) Propartilamina,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , reflujo, 8 h 77 %; (f)  $\text{MnO}_2$ , ácido acético, reflujo, 5 h, 94 %; (g) Terc-butilhidroxilamina, EtOH, t.a., 20 h, 90 %; (h)  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ , Acetona, t.a., 2 h, 70 %;

FIG.13



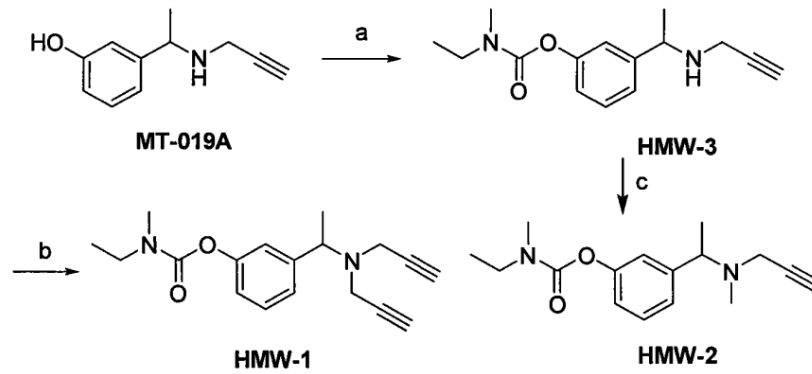
Reactivos y condiciones: (a) HBr, 100° C, 6 h; (b) Propargilamina, MeCN, t.a. 36 h; (c) MeEtNCOCl,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , NaH, t.a., 24 h; (d)  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ , acetona, t.a., 6 h.

FIG.14



Reactivos y condiciones: (a) HBr, 100° C, 6 h; (b) Propargilamina, MeCN, t.a. 36 h; (c) MeEtNCOCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, NaH, t.a., 24 h; (d) CH<sub>3</sub>I, NaHCO<sub>3</sub>, acetona, t.a., 6 h.

FIG.15



Reactivos y condiciones: (a) MeEtNCOCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, NaH, t.a., (b) Bromuro de propargilo, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OH, 68° C; (c) CH<sub>3</sub>I, CH<sub>3</sub>OH, t.a.

FIG.16

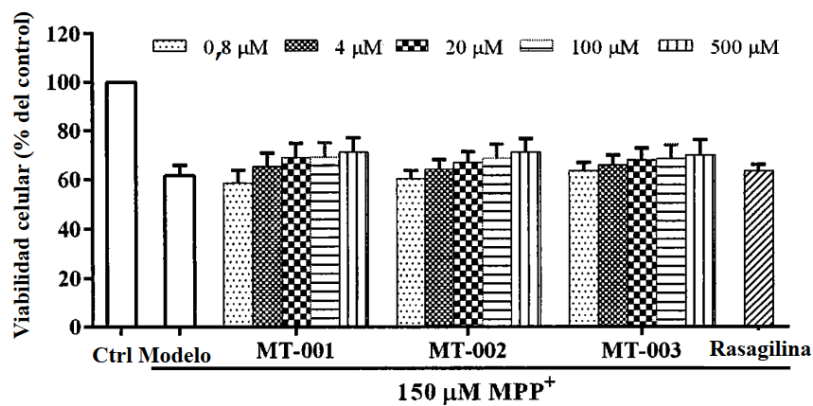


FIG.17A

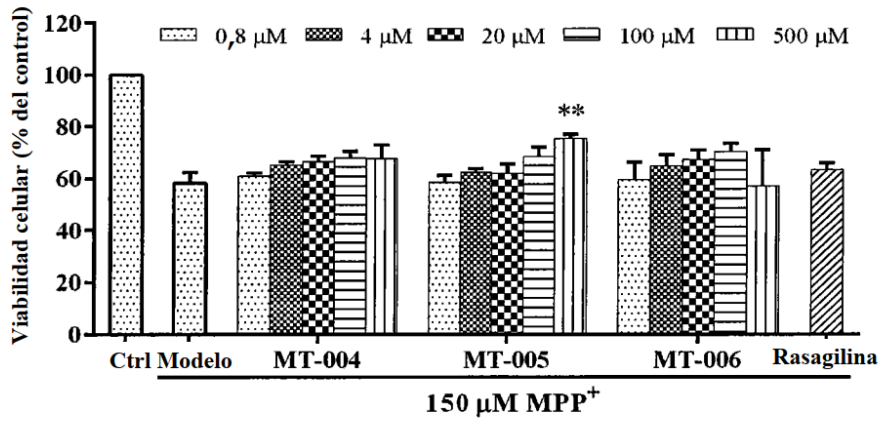


FIG.17B

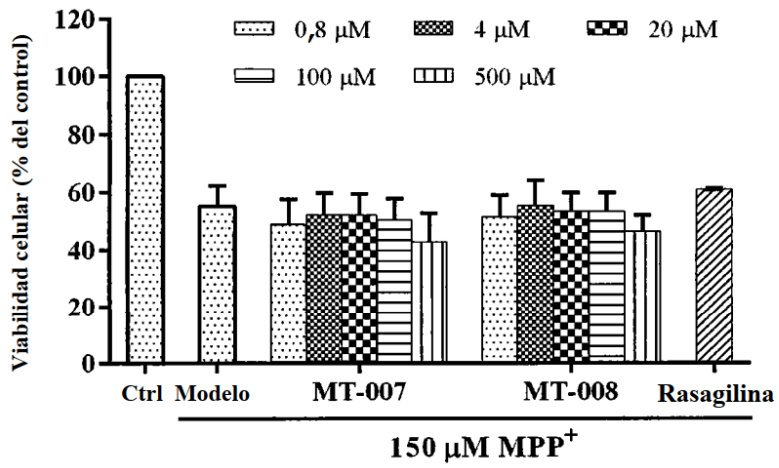


FIG.17C

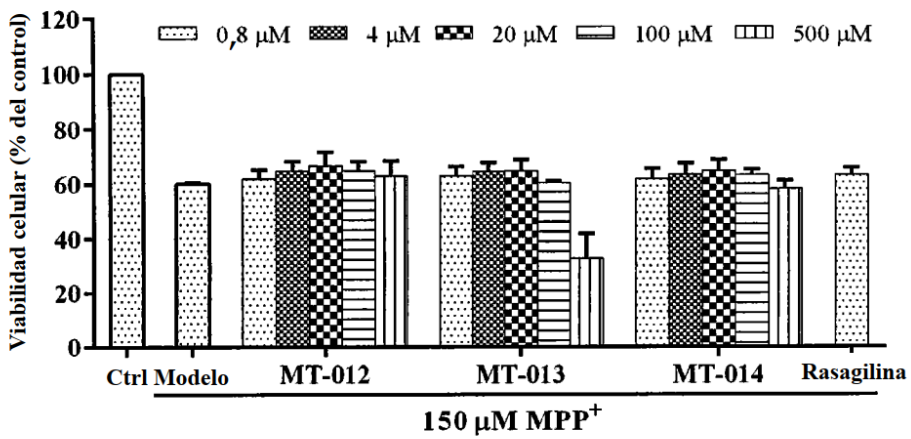


FIG.17D

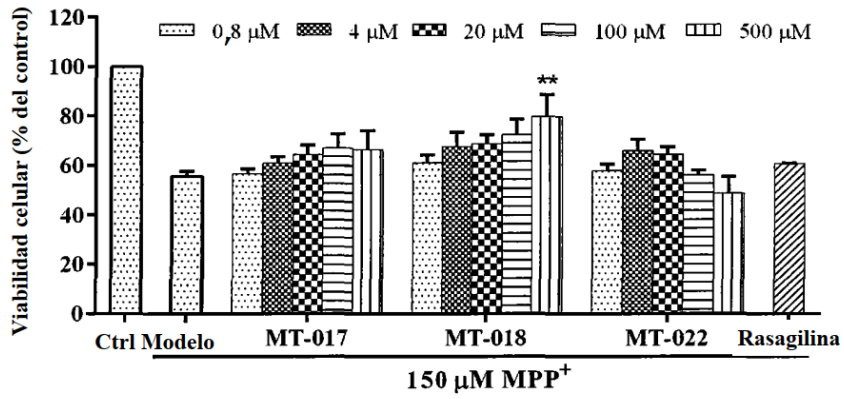


FIG.17E

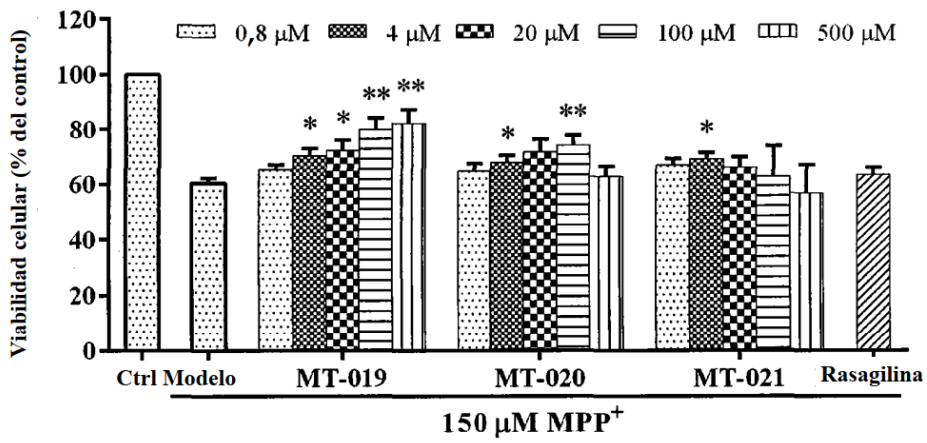


FIG.17F

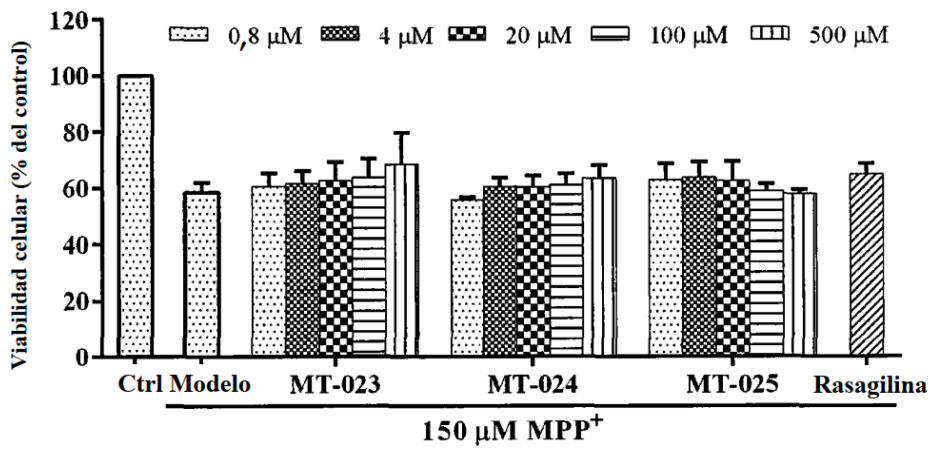


FIG.17G

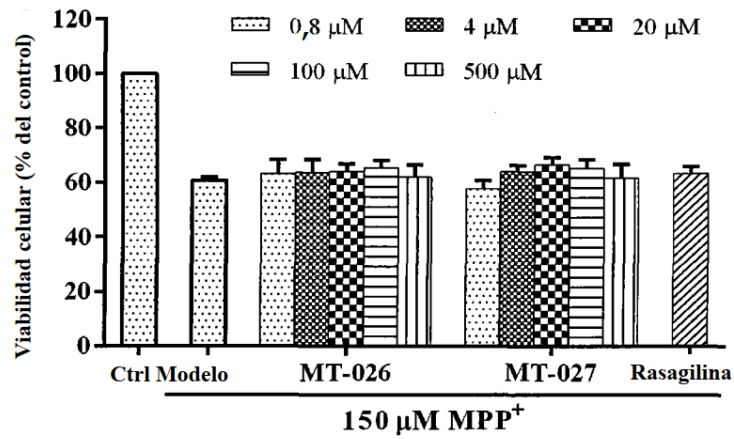


FIG.17H

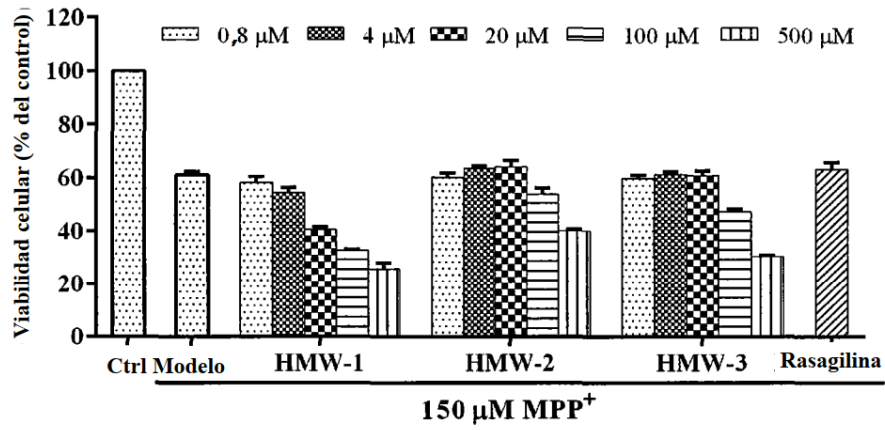


FIG.17I

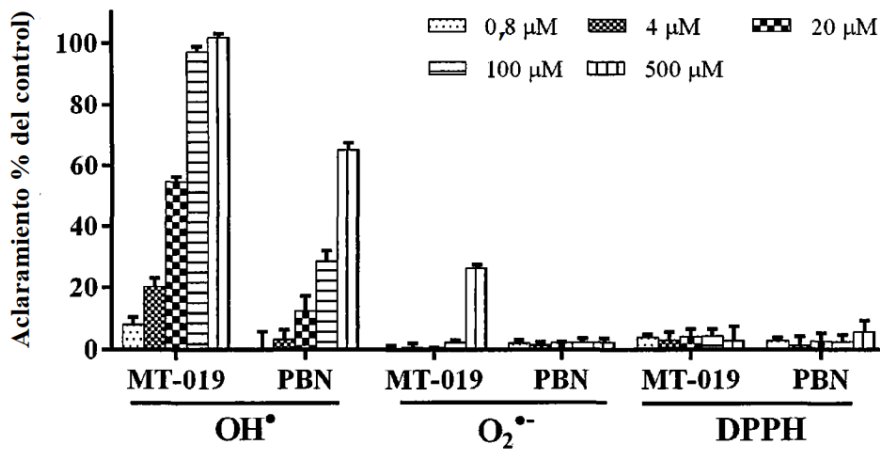


FIG.18

Compuesto	Actividad inhibidora MAO-A/B (CI 50 $\mu$ M)	
	MAO-A	MAO-B
MT-002	> 100	14,73 $\pm$ 0,59
MT-019	> 100	20,33 $\pm$ 0,81
MT-020	> 100	1,05 $\pm$ 0,16
HMW-1	> 10	> 10
HMW-2	0,029 $\pm$ 0,002	0,47 $\pm$ 0,02
HMW-3	0,74 $\pm$ 0,04	> 10

FIG.19

Órgano	Actividad inhibidora MAO-A/B (% control)	
	MAO-A	MAO-B
Cerebelo	80,5 $\pm$ 13,4#*	67,0 $\pm$ 9,1#
Hígado	21,2 $\pm$ 5,2#	3,5 $\pm$ 6,5
Intestino delgado	91,7 $\pm$ 6,4#*	65,2 $\pm$ 5,2#

FIG.20

Actividad inhibidora MAO-A/B (% control)	Dosificación (mg/kg)					
	2,5		5		10	
	MAO-A	MAO-B	MAO-A	MAO-B	MAO-A	MAO-B
Cerebelo	91,7 $\pm$ 4,2#	61,7 $\pm$ 7,0#	97,6 $\pm$ 0,8#	86,3 $\pm$ 1,0#	98,0 $\pm$ 0,6#	86,9 $\pm$ 7,0#
			62,6 $\pm$ 4,0#		87,5 $\pm$ 5,3#	31,3 $\pm$ 8,2#
Hígado	28,2 $\pm$ 11,1	1,0 $\pm$ 7,1	4,0#	4,5 $\pm$ 3,6	5,3#	8,2#
		71,3 $\pm$ 7,4#		73,3 $\pm$ 10,5		90,3 $\pm$ 3,0#
Intestino delgado	56,8 $\pm$ 18,0#	7,4#	82,2 $\pm$ 7,2#	10,5	90,7 $\pm$ 6,0#	3,0#

FIG.21

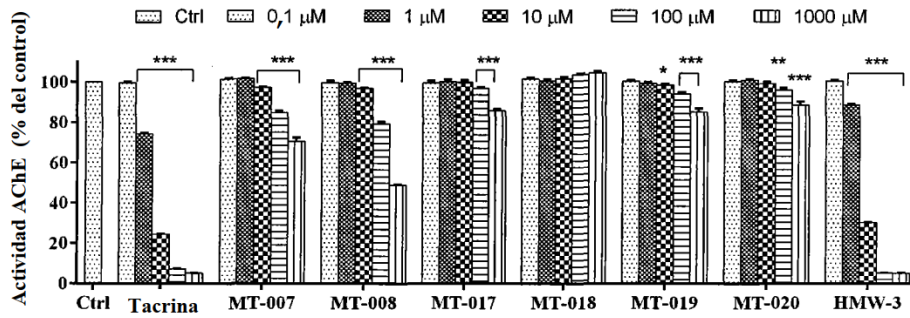


FIG.22

Compuesto	Actividad inhibidora de colinesterasa (% control)	
	Acetil colinesterasa (AChE)	Butiril colinesterasa (BuChE)
HMW-1	> 1000	185,0 ± 9,3 <sup>#</sup>
HMW-2	77,8 ± 6,2 <sup>*#</sup>	5,2 ± 0,4 <sup>*#</sup>
HMW-3	8,3 ± 0,4 <sup>*#</sup>	3,8 ± 0,3 <sup>*#</sup>

FIG.23

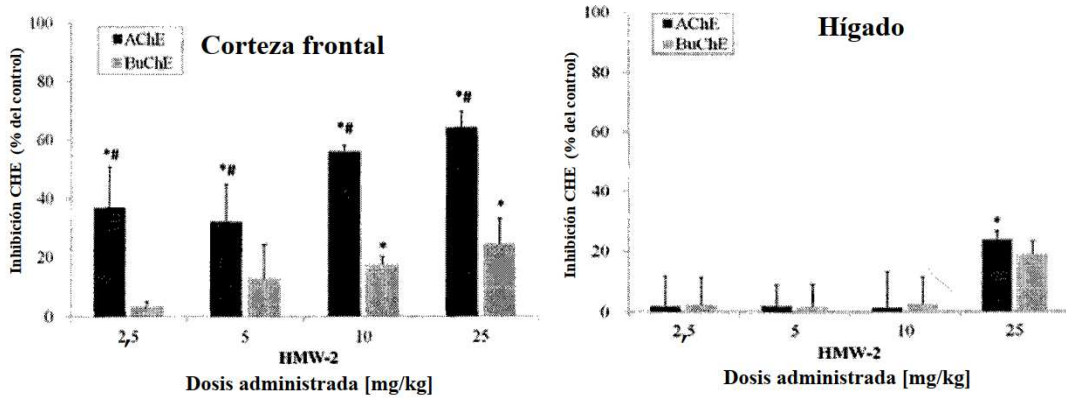
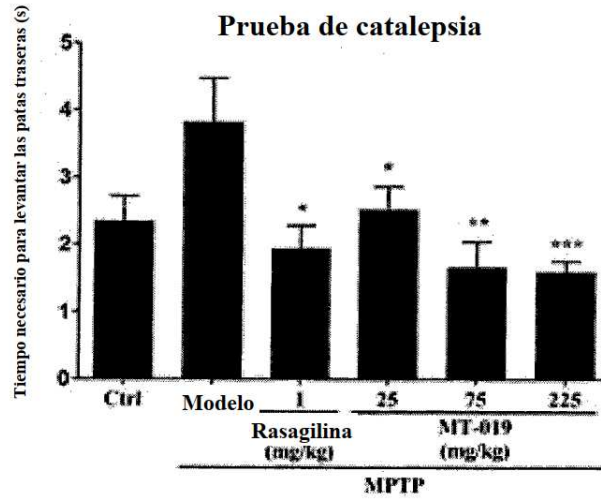
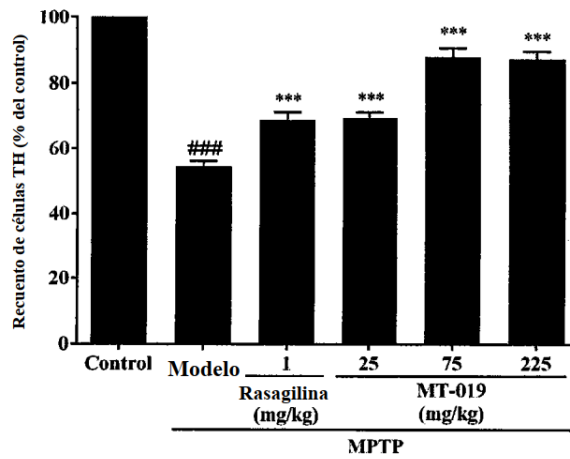
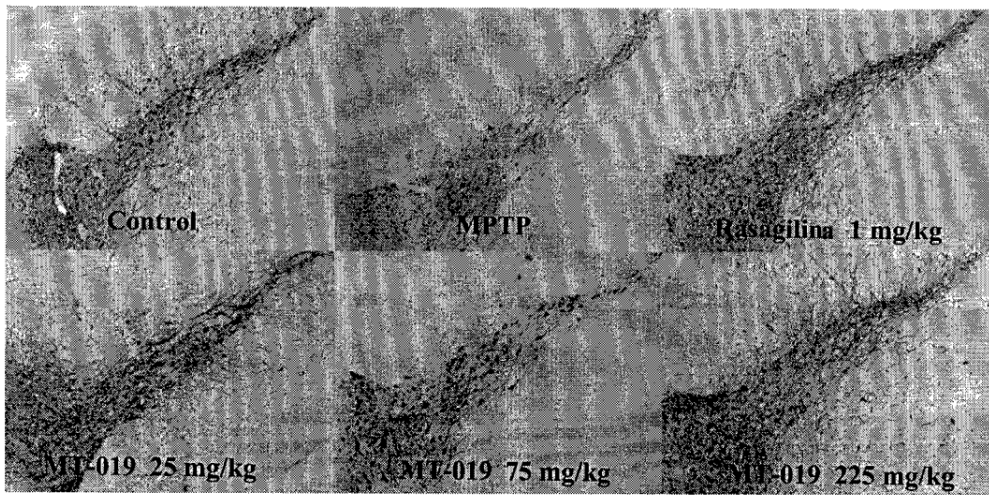


FIG.24



**FIG.25**



**FIG.26**