

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 963**

51 Int. Cl.:

C07C 59/90	(2006.01)	C07C 311/51	(2006.01)
C07C 69/734	(2006.01)	C07D 333/56	(2006.01)
C07C 69/76	(2006.01)	C07D 333/38	(2006.01)
C07C 205/34	(2006.01)	C07D 409/12	(2006.01)
C07C 219/32	(2006.01)	C07D 239/96	(2006.01)
C07C 255/54	(2006.01)	C07D 261/20	(2006.01)
C07C 255/37	(2006.01)	A61K 31/192	(2006.01)
C07C 271/64	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
C07C 235/42	(2006.01)		
C07C 311/29	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2002 E 02781763 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **11.08.2004 EP 1445249**

54 Título: **Nuevos derivados de benzofenona o sales de los mismos**

30 Prioridad:

16.11.2001 JP 2001351217
18.07.2002 JP 2002209382

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.02.2013

73 Titular/es:

TOYAMA CHEMICAL CO., LTD. (100.0%)
2-5, 3-CHOME, NISHISHINJUKU, SHINJUKU-KU
TOKYO 160-0023, JP

72 Inventor/es:

CHAKI, HISAAKI;
KOTSUBO, HIRONORI;
TANAKA, TADASHI;
AIKAWA, YUKIHIKO;
HIRONO, SHUICHI y
SHIOZAWA, SHUNICHI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 394 963 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

Nuevos derivados de benzofenona o sales de los mismos

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a nuevos derivados de benzofenona o las sales de los mismos que tienen actividades anti-artríticas y efecto inhibitor sobre la destrucción ósea causada por la artritis y proporcionan efecto preventivo, terapéutico y de mejora contra enfermedades artríticas. Además, la invención se refiere a agentes preventivos/terapéuticos para enfermedades, en las que está implicada una expresión excesiva de AP-1, e inhibidores contra la actividad AP-1, que contienen los derivados anteriores de benzofenona o las sales de los mismos.

15 **Técnica antecedente**

El documento EP-A 1 127 869 describe compuestos que inhiben la actividad de transcripción del factor AP-1.

Las enfermedades artríticas, tales como enfermedades del tejido conectivo, representadas por la artritis reumatoide, y la osteoartritis producen disfunción articular por el progreso de la destrucción del cartílago/hueso y tiene un gran efecto sobre la vida diaria de los pacientes.

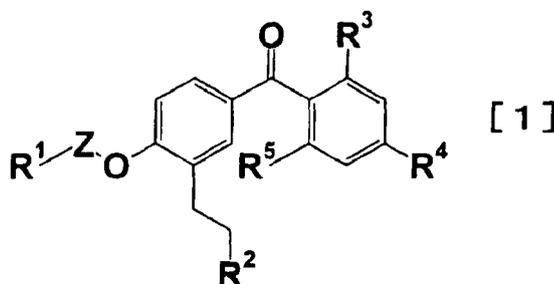
Hasta ahora, para el tratamiento con fármacos para la artritis reumatoide y otras artritis, se han usado fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID) tales como aspirina e indometacina, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) tales como preparación de oro y D-penicilamina, fármacos inmunosupresores tales como metotrexato, y adrenocorticosteroides. Sin embargo, las terapias actualmente en uso no pueden inhibir completamente el progreso de la destrucción ósea, que es el problema más importante de preocupación con la artritis, y son difíciles de aplicar a pacientes durante un largo periodo de tiempo a causa de los efectos adversos que existen en asociación con los fármacos usados y de este modo hasta la fecha no se ha dado un tratamiento satisfactorio a los pacientes.

Para superar el problema anterior, se han realizado estudios; por ejemplo, la patente japonesa abierta a inspección pública nº 2000-336063, describe derivados de benzofenona que son eficaces en el tratamiento de la artritis inducida por colágeno en ratones. Sin embargo, aún se espera que los derivados de benzofenona que tienen actividades anti-artríticas proporcionen una mejora adicional en las actividades anti-artríticas y efecto inhibitor sobre la destrucción ósea causada por la artritis, seguridad, y farmacocinética.

Además, se ha esperado que se desarrollen agentes preventivos/terapéuticos para enfermedades, en las que está implicada una expresión excesiva de AP-1, que proporcionen efecto inhibitor sobre la actividad del factor de transcripción AP-1, supriman la expresión excesiva de una diversidad de genes en base a su efecto inhibitor sobre AP-1, y produzcan menos efectos adversos.

Descripción de la invención

En estas condiciones, los inventores de esta invención dirigieron un esfuerzo de investigación para estar a la altura de la expectativa anterior, y descubrieron que los derivados de benzofenona representados por la siguiente fórmula general:



en la que

50 R¹ representa un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, un grupo fenilo sustituido o un grupo alquilo sustituido o sin sustituir;

Z un grupo alquileo sustituido o sin sustituir;

R² representa un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, un grupo carbonilo heterocíclico sustituido o sin sustituir o un grupo carboxilo protegido o desprotegido;

55 R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo

protegido o desprotegido, un grupo hidroxilo protegido o desprotegido, un grupo amino protegido o desprotegido, un grupo mercapto, un grupo carbamoilo o un grupo alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno, cicloalquilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, acilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, alquilamino, acilamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino o heterocíclico;

5 R^4 representa un grupo alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, alquilo, cicloalquilo, heterocíclico-oxi sustituido o heterocíclico sin sustituir o un grupo;

R^5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo; como se define adicionalmente por la reivindicación 1,

10 o las sales de los mismos tienen excelente acción anti-artrítica así como acción inhibidora contra la destrucción ósea causada por la artritis, y además, elevada seguridad y excelente farmacocinética. También han descubierto que los compuestos de esta invención proporcionan acción inhibidora de AP-1 y son útiles como agentes preventivos/terapéuticos para enfermedades, en las que está implicada una excesiva expresión de AP-1. Y finalmente han conseguido esta invención.

15 Se espera que los compuestos de esta invención tengan acción inhibidora de AP-1 y sean eficaces en el tratamiento y prevención de enfermedades en las que están implicados genes relacionados con AP-1.

A continuación, se describirán en detalle los compuestos de esta invención.

20 En esta memoria descriptiva, a menos que se indique otra cosa, los átomos de halógeno se refieren a átomos de flúor, cloro, bromo y yodo; los grupos alquilo se refieren a grupos alquilo C_{1-12} de cadena lineal o ramificada, tales como grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, heptilo y octilo; los grupos alquilo inferior se refieren a grupos alquilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificada, tales como grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo e isopentilo; los grupos

25 halógeno alquilo inferior se refieren a grupos halógeno-alquilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificada, tales como grupos fluorometilo, clorometilo, bromometilo, diclorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, cloroetilo, dicloroetilo, tricloroetilo y cloropropilo; los grupos alcoxi inferior-alquilo inferior se refieren a grupos alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificada, tales como grupos metoximetilo, etoximetilo, n-propoximetilo, metoxietilo y etoxietilo; los grupos hidroxialquilo inferior se refieren a grupos hidroxialquilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificada, tales como grupos

30 hidroximetilo, hidroxietilo e hidroxipropilo; los grupos amino-alquilo inferior se refieren a grupos amino-alquilo C_{1-6} , tales como grupos aminometilo, aminoetilo y aminopropilo; los grupos alqueno se refieren a grupos alqueno C_{2-12} de cadena lineal o ramificada de cadena lineal o ramificada, tales como grupos vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo y octenilo; los grupos alqueno inferior se refieren a grupos alqueno C_{2-6} de cadena lineal o ramificada, tales como grupos vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo, butenilo,

35 isobutenilo y pentenilo; los grupos cicloalquilo se refieren a grupos cicloalquilo C_{3-7} , tales como grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo o cicloheptilo; los grupos cicloalquilo se refieren a un grupo cicloalquilo C_{3-7} , tales como grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo o cicloheptilo; los grupos cicloalquilo se refieren a un grupo cicloalquilo C_{3-7} , tales como grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo o cicloheptilo; los grupos cicloalqueno se refieren a un grupo cicloalqueno C_{5-7} , tales como grupos ciclohexenilo y cicloheptenilo; los grupos arilo se refieren a, por ejemplo, grupos fenilo, toliilo y naftilo; los grupos aralquilo se refieren a grupos ar-alquilo C_{1-12} , tales como grupos bencilo, difenilmetilo, tritilo, fenetilo, 4-metilbencilo y naftilmetilo; los grupos ar-alquilo inferior se refieren a grupos ar-alquilo C_{1-6} , tales como grupos bencilo, difenilmetilo, tritilo y fenetilo; los grupos ariloxi se refieren a, por ejemplo, grupos fenoxi y naftoxi; los grupos ariloxicarbonilo se refieren a, por ejemplo, grupos fenoxicarbonilo y naftoxicarbonilo; los grupos alcoxi se refieren a grupos alcoxi C_{1-12} de cadena lineal o ramificada, tales como grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, hexiloxi,

45 heptiloxi y octiloxi; los grupos alcoxi inferior se refieren a grupos alcoxi C_{1-6} de cadena lineal o ramificada, tales como grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi e isopentiloxi; los grupos alqueno se refieren a grupos alqueno C_{1-12} de cadena lineal o ramificada, tales como grupos metileno, etileno y propileno; los grupos alcoxicarbonilo se refieren a grupos alcoxicarbonilo C_{1-12} de cadena lineal o ramificada, tales como grupos metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo y pentiloxicarbonilo; los grupos

50 alcoxicarbonilo inferior se refieren a grupos alquiloalcoxicarbonilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificada, tales como grupos metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y propoxicarbonilo; los grupos alcoxicarbonil inferior-alquilo inferior se refieren a grupos alcoxicarbonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificada, tales como grupos metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, n-propoxicarbonilmetilo, metoxicarboniletilo y etoxicarboniletilo; los grupos alcoxiamino inferior se refieren a grupos alcoxiamino C_{1-6} de cadena lineal o ramificada, tales como grupos metoxiamino y etoxiamino; los grupos alquilamino se refieren a grupos alquilamino C_{1-12} de cadena lineal o ramificada, tales como grupos metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, pentilamino, hexilamino, heptilamino y octilamino; los grupos alquilamino inferior se refieren a grupos mono- o di- alquilamino C_{1-6} de cadena lineal o ramificada, tales como grupos metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino y metiletilamino; los grupos alquilamino inferior-

60 alquilo inferior se refieren a mono- o di- alquilamino C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , tales como grupos metilaminometilo, metilaminoetilo, etilaminometilo, metilaminopropilo, propilaminoetilo, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, dietilaminoetilo y dimetilaminopropilo; los grupos alquilideno inferior se refieren a grupos alquilideno C_{1-6} , tales como grupos metileno, etilideno, propilideno e isopropilideno; los grupos heterocíclicos que contienen nitrógeno se refieren a grupos heterocíclicos con anillos de 5 ó 6 miembros, un anillo condensado o un anillo puenteado, cada uno de los cuales contiene uno o más átomos de nitrógeno como heteroátomos que forman el anillo y opcionalmente uno o más átomos de oxígeno o átomos de azufre, tales como grupos pirrolidilo, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, imidazolilo,

65

pirazolilo, piridilo, tetrahidropiridilo, pirimidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, quinolilo, quinolizinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinuclidinilo, quinazolilo, tiazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, pirrolinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, purinilo e indazolilo; los anillos heterocíclicos se refieren a los grupos heterocíclicos que contienen nitrógeno que se han definido anteriormente y grupos heterocíclicos con anillos de 5 ó 6 miembros, un anillo condensado o un anillo puenteado, cada uno de los cuales contiene al menos uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, y opcionalmente uno o más átomos de oxígeno y azufre como heteroátomos que forman el anillo, tales como grupos furilo, tienilo, 4-metil-2-oxo-1,3-dioxol, benzotienilo, piranilo, isobenzofuranilo, oxazolilo, benzofuranilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, quinoxalilo, dihidroquinoxalino, 2,3-dihydrobenzotienilo, 2,3-dihydrobenzopirrolilo, 2,3-dihidro-4H-1-tianaftilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo, benzo[b]dioxanilo, imidazo[2,3-a]piridilo, benzo[b]piperazinilo, cromenilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo, isoindolilo e isoquinolilo; los grupos carbonilo heterocíclicos se refieren a grupos -CO- heterocíclicos, tales como grupos 4-hidroxi-2-(5H)-furanocarbonilo, morfolinocarbonilo, piperazinocarbonilo o pirrolidinocarbonilo; los grupos acilo se refieren a, por ejemplo, un grupo formilo, grupos alcanilo C_{2-12} de cadena lineal o ramificada, tales como grupos acetilo, isovalerilo, propionilo y pivaloilo, aralquilcarbonilo, tales como un grupo bencilcarbonilo, grupos aroilo, tales como grupos benzoilo y naftoilo, y grupos carbonilo heterocíclicos, tales como grupos nicotinoilo, tenoilo, pirrolidinocarbonilo y furoilo; los grupos acilamino se refieren a grupos acilamino C_{1-6} , tales como grupos formilamino, acetilamino, propionilamino y butirilamino; los grupos alcaniloxi se refieren a grupos alcaniloxi C_{2-12} , tales como grupos acetiloxi, propioniloxi y pivaloiloxi; los grupos amino cíclicos se refieren a grupos amino cíclicos tanto saturados como insaturados, cada uno de los cuales contiene opcionalmente, en el anillo, uno o más heteroátomos, tales como átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre y carbonil-carbonos, y pueden ser grupos monocíclicos o di- a tricíclicos, más en particular, grupos amino monocíclicos saturados o insaturados con anillos de 3 a 7 miembros que contienen un átomo de nitrógeno, tales como grupos aziridin-1-ilo, azetizin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolin-1-ilo, pirrol-1-ilo, dihidropiridin-1-ilo, piperidin-1-ilo, dihidroazepin-1-ilo y perhidroazepin-1-ilo, grupos amino monocíclicos saturados o insaturados con anillos de 3 a 7 miembros que contienen dos átomos de nitrógeno, tales como grupos imidazol-1-ilo, imidazolidin-1-ilo, imidazolin-1-ilo, pirazolidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 1,4-dihidropirazin-1-ilo, 1,2-dihidropirimidin-1-ilo, perhidropirazin-1-ilo y homopiperazin-1-ilo, grupos amino monocíclicos saturados o insaturados con anillos de 3 a 7 miembros que contienen 3 o más átomos de nitrógeno, tales como grupos 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2-dihidro-1,2,4-triazin-1-ilo y perhidro-S-triazin-1-ilo, grupos amino monocíclicos saturados o insaturados con anillos de 3 a 7 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en átomos de oxígeno y azufre, además de átomos de nitrógeno, tales como grupos oxazolidin-3-ilo, isoxazolidin-2-ilo, morfolin-4-ilo, tiazolidin-3-ilo, isotiazolidin-2-ilo, tiomorfolin-4-ilo, homotiomorfolin-4-ilo y 1,2,4-tiaziazolin-2-ilo, grupos amino di- a tricíclicos saturados o insaturados, tales como grupos isoindolin-2-ilo, indolin-1-ilo, 1H-indazol-1-ilo, purin-7-ilo y tetrahidroquinolin-1-ilo, y grupos amino cíclicos espiró o puenteados saturados o insaturados de 5 a 12 miembros, tales como grupos 5-azaespiro[2.4]heptan-5-ilo, 2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-ilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo, 2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-ilo, 2,8-diazaespiro[4.4]nonan-2-ilo y 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ilo; los grupos alquiltio se refieren a grupos alquiltio C_{1-12} de cadena lineal o ramificada, tales como grupos metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio, isopentiltio, hexiltio, heptiltio y octiltio; los grupos alquiltio inferior se refieren a grupos alquiltio C_{1-6} de cadena lineal o ramificada, tales como grupos metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio e isopentiltio; los grupos alquilsulfonilo se refieren a grupos alquilsulfonilo C_{1-12} de cadena lineal o ramificada, tales como grupos metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, pentilsulfonilo, isopentilsulfonilo, hexilsulfonilo, heptilsulfonilo y octilsulfonilo; los grupos alquilsulfonilo se refieren a grupos alquilsulfonilo C_{1-12} de cadena lineal o ramificada, tales como grupos metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, pentilsulfonilo, isopentilsulfonilo, hexilsulfonilo, heptilsulfonilo y octilsulfonilo; los grupos alquilsulfonilamino se refieren a grupos alquilsulfonilamino C_{1-12} de cadena lineal o ramificada, tales como grupos metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, n-propilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino, n-butilsulfonilamino, isobutilsulfonilamino, sec-butilsulfonilamino, terc-butilsulfonilamino, pentilsulfonilamino, isopentilsulfonilamino, hexilsulfonilamino, heptilsulfonilamino y octilsulfonilamino; los grupos arilsulfonilamino se refieren a grupos arilsulfonilamino, tales como grupos fenilsulfonilamino y naftilsulfonilamino; los grupos alquilsulfonilo inferior se refieren a grupos alquilsulfonilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificada, tales como grupos metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo; los grupos alquilsulfonilo inferior se refieren a grupos alquilsulfonilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificada, tales como grupos metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo y pentilsulfonilo; los grupos alquilcarbamoilo inferior se refieren a grupos mono- o di-alquilcarbamoilo C_{1-6} , tales como grupos metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, propilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo y metiletilcarbamoilo; los grupos alquilsulfonilamino inferior se refieren a grupos alquilsulfonilamino C_{1-6} de cadena lineal o ramificada, tales como grupos metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, n-propilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino, n-butilsulfonilamino, isobutilsulfonilamino, sec-butilsulfonilamino, terc-butilsulfonilamino y pentilsulfonilamino; los grupos alquilsulfonilcarbamoilo inferior se refieren a grupos alquilsulfonilcarbamoilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificada, tales como grupos metilsulfonilcarbamoilo, etilsulfonilcarbamoilo, n-propilsulfonilcarbamoilo, isopropilsulfonilcarbamoilo, n-butilsulfonilcarbamoilo, isobutilsulfonilcarbamoilo, sec-butilsulfonilcarbamoilo, terc-butilsulfonilcarbamoilo y pentilsulfonilcarbamoilo; los grupos alquilaminosulfonilo inferior se refieren a grupos mono- o di- alquilaminosulfonilo C_{1-6} , tales como grupos metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, propilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, dietilaminosulfonilo y metiletilaminosulfonilo; los grupos carboxil-alquenilo

- inferior se refieren a, por ejemplo, grupos carboxil-alqueno C_{2-6} sustituido de cadena lineal o ramificada; los grupos hidroxil-heterocíclicos se refieren a, por ejemplo, grupos hidroxil-heterocíclico sustituidos; los grupos alquilo inferior-heterocíclicos se refieren a, por ejemplo, grupos heterocíclicos, habiéndose sustituido cada uno con un grupo alquilo inferior de cadena lineal o ramificada; los grupos alcoxi inferior-alcoxi inferior se refieren a grupos alcoxi C_{1-6} de cadena lineal o ramificada, habiéndose sustituido cada uno con un grupo alcoxi inferior; los grupos heterocíclico-alquilo inferior se refieren a grupos heterocíclicos $-CH_2-$, tales como grupos pirrolidinilmetilo, piperidilmetilo, piperazinilmetilo, pirazolilmetilo, tetrahidropiridilmetilo, morfolinilmetilo, tiomorfolinilmetilo, tetrahidroquinolinilmetilo, tetrahidroisoquinolinilmetilo, quinuclidinilmetilo, tetrazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, pirazolidinilmetilo, purinilmetilo, indazolilmetilo, 2-tienilmetilo, furfurilo, 2-piranilmetilo, 1-isobenzofurilmetilo, 2-pirrolilmetilo, 1-imidazolilmetilo, 1-pirazolilmetilo, 3-isotiazolilmetilo, 3-isoxazolilmetilo, 2-piridilmetilo, 2-pirazinilmetilo, 2-pirimidinilmetilo, 2-piridazinilmetilo, 1-isoindolilmetilo, 2-indolilmetilo, 1-isoquinolilmetilo, 2-quinolilmetilo, 1-ftalazinilmetilo, 2-naftiridinilmetilo, 2-quinoxalinilmetilo, 2-quinazolinilmetilo, 3-cinnolinilmetilo, 2-oxazolilmetilo, 2-tiazolilmetilo, 2-benzo[b]furilmetilo, 2-benzo[b]tienilmetilo, 2-benz[d]imidazolilmetilo y 2-benz[d]oxazolilmetilo; los grupos salientes se refieren a átomos de halógeno, tales como átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, los grupos alcoxisulfonilo, tales como un grupo metoxisulfonilo, grupos arilsulfonilo, tales como grupos p-toluenosulfonilo y bencenosulfonilo; y los grupos oxi heterocíclicos se refieren a grupos representados por heterocíclico-O-, cada uno de los cuales se une a través de un átomo de oxígeno, tales como grupos pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y tetrahidrotiopiranilo.
- Los grupos protectores carboxilo incluyen todos los grupos que pueden usarse como grupos protectores carboxilo habituales. Ejemplos concretos son alquilo, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 1,1-dimetilpropilo, n-butilo y terc-butilo; arilo, tal como fenilo y naftilo; aralquilo, tal como bencilo, difenilmetilo, tritilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo y bis(p-metoxifenil)metilo; acil-alquilo, tal como acetilmetilo, benzoilmetilo, p-nitrobenzoilmetilo, p-bromobenzoilmetilo y p-metanosulfonilbenzoilmetilo; heterocíclico que contiene oxígeno, tal como 2-tetrahidropiranilo y 2-tetrahidrofuranilo; halogenoalquilo, tal como 2,2,2-tricloroetilo; alquilsililalquilo, tal como 2-(trimetilsilil)etilo; aciloxialquilo, tal como acetoximetilo, propioniloximetilo y pivaloiloximetilo; heterocíclico que contiene nitrógeno, tal como ftalimidometilo y succinimidometilo; cicloalquilo, tal como ciclohexilo; alcoxialquilo, tal como metoximetilo, metoxietoximetilo y 2-(trimetilsilil)etoximetilo; ar-alcoxi-alquilo, tal como benciloximetilo; alquiltio-alquilo, tal como metiltioalquilo y 2-metiltioetilo; ariltio-alquilo, tal como feniltioalquilo; alqueno, tal como 1,1-dimetil-2-propeno, 3-metil-3-butenilo y alilo; y sililo sustituido, tal como trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, difenilmetsililo y terc-butilmetoxifenilsililo. De los grupos protectores carboxilo anteriores, se prefieren grupos alquilo, tales como grupos metilo, etilo, isopropilo e isobutilo; grupos aralquilo, tales como un grupo bencilo; y grupos sililo sustituidos, tales como un grupo trimetilsililo.
- Los grupos protectores amino incluyen todos los grupos que pueden usarse como grupos protectores amino habituales. Ejemplos concretos son acilo, tales como tricloroetoxicarbonilo, tribromoetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, 2-etilhexiloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, o-bromobenciloxicarbonilo, (mono-, di-, tri-)cloroacetilo, trifluoroacetilo, fenilacetilo, formilo, acetilo, benzoilo, terc-pentiloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-(fenilazo)benciloxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, ftaloilo, succinilo, alanilo, leucilo, 1-adamantiloxicarbonilo y 8-quinoliloxicarbonilo; aralquilo, tales como bencilo, difenilmetilo y tritilo; alcoxi-alquilo, tales como metoximetilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo o 1-etoxietilo; alquiltio-alquilo, tales como metiltioalquilo; ariltio, tales como 2-nitrofeniltio y 2,4-dinitrofeniltio; alquil-sulfonilo, tales como metanosulfonilo y p-toluenosulfonilo; dialquilamino-alquilideno, tales como N,N-dimetilaminometileno; aralquilideno, tales como bencilideno, 2-hidroxibencilideno, 2-hidroxi-5-clorobencilideno y 2-hidroxi-1-naftilmetileno; alquilideno heterocíclico que contiene nitrógeno, tales como 3-hidroxi-4-piridilmetileno; cicloalquilideno, tales como ciclohexilideno, 2-etoxicarboniliciclohexilideno, 2-etoxicarboniliciclopentilideno, 2-acetilciclohexilideno y 3,3-dimetil-5-oxiciclohexilideno; diaril- o diaralquilfosforilo, tales como difenilfosforilo y dibencilfosforilo; alquilo heterocíclico que contiene oxígeno, tales como 5-metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-il-metilo; sililo sustituido, tales como trimetilsililo; hidroxilamino; y nitroso y nitro. De los grupos protectores amino anteriores, se prefieren los grupos acilo, tales como los grupos terc-butoxicarbonilo y 2-etilhexiloxicarbonilo; grupos aralquilo, tales como un grupo tritilo; grupos alcoxialquilo, tales como un grupo metoximetilo; grupos alquil- o aril-sulfonilo, tales como grupos metanosulfonilo y p-toluenosulfonilo; grupos sililo sustituidos, tales como un grupo trimetilsililo; un grupo hidroxilamino; un grupo nitroso; y un grupo nitro.
- Los grupos protectores hidroxilo incluyen todos los grupos que pueden usarse como grupos protectores hidroxilo habituales. Ejemplos concretos son acilo, tales como benciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, isobutiloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-(fenilsulfonil)etoxicarbonilo, 2-(trifenilfosfonio)etoxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, 1-adamantiloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, S-benciltiocarbonilo, 4-etoxi-1-naftiloxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, pivaloilo y benzoilo; alquilo, tales como metilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, 2,2,2-tricloroetilo y 2-trimetilsililetilo; alqueno, tales como alilo; aralquilo, tales como bencilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, difenilmetilo y tritilo; heterocíclico que contiene oxígeno y que contiene azufre, tales como tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo y tetrahidrotiopiranilo; alcoxi-alquilo, tales como metoximetilo,

benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo y 1-etoxietilo; alquiltio-alquilo, tales como metiltiommetilo; alquil- y aril-sulfonilo, tales como metanosulfonilo y p-toluenosulfonilo; y sililo sustituido, tales como trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, difenilmetsililo y terc-butilmtoxifenilsililo. De los grupos protectores hidroxilo anteriores, se prefieren grupos acilo, tales como un grupo acetilo; grupos alquilo, tales como grupos metilo, isopropilo e isobutilo; grupos aralquilo, tales como un grupo bencilo; grupos heterocíclicos que contienen oxígeno, tales como un grupo tetrahidropiranilo; grupos alcoxialquilo, tales como un grupo metoximetilo; y grupos arilsulfonilo, tales como un grupo p-toluenosulfonilo.

Los grupos protectores hidroxilo fenólicos incluyen todos los grupos que pueden usarse como grupos protectores fenol habituales. Ejemplos concretos son acilo, tales como benciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, isobutiloxicarbonilo, difenilmtoxoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-(fenilsulfonil)etoxicarbonilo, 2-(trifenilfosfonio)etoxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, 1-adamantiloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, S-benciltiocarbonilo, 4-etoxi-1-naftiloxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, pivaloilo y benzoilo; alquilo, tales como metilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, 2,2,2-tricloroetilo y 2-trimetilsililetilo; alqueno, tales como alilo; aralquilo, tales como bencilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, difenilmmetilo y tritilo; heterociclilo que contiene oxígeno y que contiene azufre, tales como tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo y tetrahidrotiopiranilo; alcoxi-alquilo, tales como metoximetilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo y 1-etoxietilo; alquiltio-alquilo, tales como metiltiommetilo; alquil-, y aril-sulfonilo, tales como metanosulfonilo y p-toluenosulfonilo; y sililo sustituido, tales como trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, difenilmetsililo y terc-butilmtoxifenilsililo. De los grupos protectores hidroxilo fenólicos anteriores, se prefieren grupos acilo, tales como un grupo acetilo; grupos alquilo, tales como grupos metilo, isopropilo e isobutilo; grupos aralquilo, tales como un grupo bencilo; grupos heterocíclicos que contienen oxígeno, tales como un grupo tetrahidropiranilo; grupos alcoxialquilo, tales como un grupo metoximetilo; y grupos arilsulfonilo, tales como un grupo p-toluenosulfonilo.

Los grupos protectores fosforilo incluyen todos los grupos que pueden usarse como grupos protectores fosforilo habituales. Ejemplos concretos son alquilo, tales como metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, 2-cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(4-nitrofenil)etilo, 2-(bencilsulfonil)etilo y 2,2,2-tricloroetilo; alqueno, tales como alilo; aralquilo, tales como bencilo, 4-nitrobencilo y difenilmmetilo; arilo, tales como fenilo, 2-metilfenilo, 4-clorofenilo y 4-nitrofenilo; y amino, tales como anilino e isopropilamino.

Los grupos protectores sulfuro incluyen todos los grupos que pueden usarse como grupos protectores sulfonilo habituales. Ejemplos concretos son grupos arilo, tales como grupos fenilo y 2,4-dinitrofenilo; grupos alquilo, tales como grupos terc-butilo, neopentilo, isopropilo e isobutilo; y un grupo 1-adamantilo.

En esta invención, la mejora en la farmacocinética significa, por ejemplo, la reducción en el efecto inhibidor enzimático del citocromo P450 y la mejora en la estabilidad metabólica, más particularmente, la reducción en el efecto inhibidor enzimático de CYP2C9 etc. y la disminución de la proporción del metabolito in vivo.

Las sales de los compuestos representados por la fórmula general [1] incluyen, por ejemplo, las sales comúnmente conocidas producidas en los grupos básicos de compuestos, tales como un grupo amino y las producidas en los grupos ácidos de los compuestos, tales como grupos hidroxilo y carboxilo. Las sales producidas en los grupos básicos de compuestos incluyen, por ejemplo, sales producidas con mineral ácidos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico; sales producidas con ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácido tartárico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido tricloroacético y ácido trifluoroacético; y sales producidas con ácido sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido mesitilensulfónico y ácido naftalenosulfónico. Las sales producidas en los grupos ácidos de los compuestos incluyen, por ejemplo, sales producidas con metales alcalinos, tales como sodio y potasio; sales producidas con metales alcalinotérreos, tales como calcio y magnesio; sales de amonio; y sales producidas con bases orgánicas que contienen nitrógeno, tales como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dietilamina, dicitlohexilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-beta-fenilamina y N,N'-dibenciletilendiamina. De las sales anteriores de los compuestos representados por la fórmula general [1], se prefieren sales farmacológicamente aceptables.

Cada sustituyente de los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, carboxilo que puede estar protegido, fosforilo, hidroxilo, amino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, aminosulfonilo, sulfuro, hidroxilo alquilo inferior, amino alquilo inferior, amino cíclico, alquilamino inferior y alquilamino inferior alquilo inferior, alquilo inferior, alqueno inferior, alcoxi inferior, alcoxycarbonilo inferior, acilo, arilo, heterociclilo, cicloalquilo, aralquilo, alquilideno inferior, mercapto, alquiltio inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonilcarbamoilo inferior, alquilcarbamoilo inferior, alquilsulfonilamino inferior, alquilaminosulfonilo inferior, carboxil alqueno inferior, hidroxiheterociclilo, alquil heterociclilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior, halógeno alquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, alcoxycarbonil inferior alquilo inferior, y alcoxiamino inferior.

El grupo alquileo de Z está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, carboxilo que puede estar protegido, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, hidroxi alquilo inferior, amino alquilo inferior y alquilamino inferior alquilo inferior, alquilo inferior, alcoxicarbonilo inferior, acilo, arilo, heterociclilo, cicloalquilo, alquenilo inferior, aralquilo, alquilsulfonilcarbamoilo inferior, alquilcarbamoilo inferior, halógeno alquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, y alcoxicarbonil inferior alquilo inferior.

Los grupos heterocíclicos y los grupos amino cíclicos de los sustituyentes de los sustituyentes que se han descrito anteriormente están opcionalmente sustituidos con grupos ceto.

Los sustituyentes preferibles de los compuestos de esta invención son como se indican a continuación.

En los compuestos de esta invención, R¹ es preferiblemente un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido o un grupo fenilo sustituido, más preferiblemente un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido, mucho más preferiblemente un grupo bencisoxazolilo opcionalmente sustituido, y mucho más preferiblemente un grupo bencisoxazolilo hidroxilo-sustituido.

En los compuestos de esta invención, R² es preferiblemente un grupo carbonilo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo alquilo o un grupo carboxilo opcionalmente protegido con un grupo alquilo, más preferiblemente un grupo carboxilo opcionalmente protegido con un grupo alquilo, mucho más preferiblemente un grupo carboxilo opcionalmente protegido con un grupo etilo, y mucho más preferiblemente un grupo carboxilo.

Además, en los compuestos de esta invención, R² es preferiblemente un grupo carboxilo protegido con un grupo alquilo sustituido y más preferiblemente un grupo carboxilo protegido con un grupo alquilo que se ha sustituido con un grupo 4-morfolinilo.

En los compuestos de esta invención, R³ es preferiblemente un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, o un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, más preferiblemente un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, y mucho más preferiblemente un grupo hidroxilo.

En los compuestos de esta invención, R⁴ es preferiblemente un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, más preferiblemente un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, alcoxi o hidroxilo opcionalmente protegido, y mucho más preferiblemente un grupo cicloalquilo.

En los compuestos de esta invención, R⁵ es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

En los compuestos de esta invención, Z es preferiblemente un alquileo grupo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior, más preferiblemente un grupo alquileo, y mucho más preferiblemente un grupo metileno.

Cuando el sustituyente de R² es un grupo carboxilo, puede usarse uno cualquiera de los grupos protectores carboxilo usados habitualmente como un grupo protector carboxilo. Ejemplos de tales grupos protectores carboxilo son los grupos protectores carboxilo que se han descrito anteriormente.

Específicamente, los grupos protectores carboxilo incluyen, por ejemplo, grupos alquilo, tales como grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo y terc-butilo; grupos alcoxicarboniloxialquilo, tales como grupos 1-[(metoxicarbonil)oxi]etilo, 1-[(etoxicarbonil)oxi]etilo y 1-[(isopropoxicarbonil)oxi]etilo; grupos cicloalquiloalquilo, tales como grupos 1-[[ciclohexiloxi]carbonil]oxi]etilo y 1-[[ciclohexiloxi]carbonil]oxi]etilo; grupos heterocíclico-alquilo, tales como grupos 2-(4-morfolinil)etilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo y (5-fenil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo; y grupos aciloxialquilo, tales como grupos acetoximetilo, propioniloximetilo y pivaloiloximetilo. De los grupos protectores carboxilo anteriores, se usan preferiblemente grupos alquilo, tales como grupos metilo y etilo; grupos alcoxicarboniloxialquilo, tales como un grupo 1-[(etoxicarbonil)oxi]etilo; grupos cicloalquiloalquilo, tales como un grupo 1-[[ciclohexiloxi]carbonil]oxi]etilo; grupos heterocíclico-alquilo, tales como grupos 2-(4-morfolinil)etilo y (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo; y aciloxialquilo, tales como un grupo pivaloiloximetilo, y se usa más preferiblemente un grupo 2-(4-morfolinil)etilo.

En los compuestos de esta invención, una combinación preferible de sustituyentes es tal que R¹ sea un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido, R² sea un grupo carboxilo opcionalmente protegido con un grupo alquilo opcionalmente sustituido, R³ sea un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, R⁴ sea un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, alcoxi o hidroxilo opcionalmente protegido, R⁵ sea un átomo de hidrógeno, y Z sea un grupo alquileo.

Una combinación más preferible de sustituyentes es tal que R¹ sea un grupo bencisoxazolilo opcionalmente sustituido, R² sea un grupo carboxilo protegido con un grupo alquilo opcionalmente sustituido, R³ sea un grupo hidroxilo, R⁴ sea un grupo cicloalquilo, R⁵ sea un átomo de hidrógeno, y Z sea un grupo alquileo.

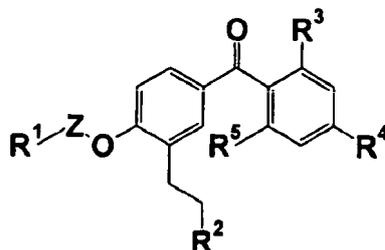
Otra combinación más preferible de sustituyentes es tal que R¹ sea un grupo bencisoxazolilo opcionalmente sustituido, R² sea un grupo carboxilo, R³ sea un grupo hidroxilo, R⁴ sea un grupo cicloalquilo, R⁵ sea un átomo de hidrógeno, y Z sea un grupo alquileo.

Las enfermedades en las que están implicados genes relacionados con AP-1 incluyen, por ejemplo, enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, esclerodermia, enfermedad de Behcet, fiebre reumática, polimiositis, periarteritis nodosa, síndrome de Sjögren, hepatitis crónica activa y glomerulonefritis; una diversidad de enfermedades intratables basadas en inflamación tales como osteoartritis, gota, aterosclerosis, psoriasis, dermatitis atópica y encefalitis; enfermedades pulmonares acompañadas por granuloma tales como neumonía intersticial; choque por endotoxinas; sepsis; colitis inflamatoria; diabetes mellitus; leucemia mieloblástica aguda; meningitis; hepatitis; trastorno hepático; ictericia; cirrosis hepática; fallo hepático; mixoma auricular; síndrome de Castleman; mieloma múltiple; cáncer; metástasis de cáncer; SIDA; epilepsia; cardiopatía isquémica; enfermedad proliferativa endotelial (arteriosclerosis); enfermedad de Alzheimer y muerte neuronal isquémica; rechazo de aloinjertos en transplantados. Los compuestos de esta invención se usan de forma particularmente adecuada para enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, esclerodermia, enfermedad de Behcet, fiebre reumática, polimiositis, periarteritis nodosa, síndrome de Sjögren, hepatitis crónica activa y glomerulonefritis y se usan más adecuadamente para artritis reumatoide.

Los compuestos representativos de esta invención incluyen, por ejemplo, los compuestos mostrados en la Tabla 1 a Tabla 11 que se indican a continuación. En las tablas las abreviaturas representan los siguientes significados.

BTP: benzotiofeno, TZ: tetrazol, ODN: oxadiazolona, TDN: tiadiazolona, BOZ: bencisoxazol, BTZ: bencisotiazol, QN: quinazolidiona, IOZ: isoxazolol, ITZ: isotiazolol, PZ: pirazolol, c-Pent: ciclopentilo, Ms: metanosulfonilo, Ts: toluenosulfonilo, Ac: acetilo, Py: piridilo, Me: metilo, Et: etilo, Pr: propilo, Bu: butilo, Ph: fenilo, Bn: bencilo, Moe: 2-(4-morfolinil)etilo, Eoe: 1-[(etoxicarbonil)oxi]etilo, Hoe: 1-[(ciclohexilo)carbonil]oxi]etilo, Pvm: (pivaloilo)metilo, Dom: (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, i: iso

[Tabla 1]



	R ¹	Z	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1-BTP-7-COOH-3-ilo		CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo		(CH ₂) ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo		(CH ₂) ₃	COOH	OH	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo		CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo		CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
ácido 2-tiofenocarboxílico-4-ilo		CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
ácido 2-tiofenocarboxílico-5-ilo		CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
1-BTP-5-COOH-2-ilo		CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
1-BTP-6-COOH-2-ilo		CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo		CHMe	COOH	OH	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo		CH ₂	1,2,3,4-TZ-5-ilo	OH	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo		CH ₂	1,2,4-ODN-3-ilo	OH	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo		CH ₂	ácido tetrónico-3-il-CO	OH	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo		CH ₂	1,2,4-TDN-3-ilo	OH	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo		CH ₂	COOH	OH	CH ₂ -C-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo		CH ₂	COOH	OH	O-i-Bu	H
1-BTP-5-COOH-2-ilo		CH ₂	1,2,3,4-TZ-5-ilo	OH	O-c-Pent	H
1-BTP-5-COOH-2-ilo		CH ₂	1,2,4-ODN-3-ilo	OH	O-c-Pent	H
1-BTP-5-COOH-2-ilo		CH ₂	1,2,4-TDN-3-ilo	OH	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo		CH ₂	COOH	F	O-c-Pent	H

[Tabla 2]

	R ¹	Z	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1-BTP-7-COOH-3-ilo		CH ₂	COOH	CN	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo		CH ₂	COOH	NO ₂	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo		CH ₂	COOH	COOH	O-c-Pent	H

R ¹	Z	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1-BTP-7-COOH-3-ilo	CH ₂	COOH	NH ₂	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo	CH ₂	COOH	SH	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo	CH ₂	COOH	CONH ₂	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo	CH ₂	COOH	Me	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo	CH ₂	COOH	CH=CH ₂	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo	CH ₂	COOH	c-Pent	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo	CH ₂	COOH	Ph	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo	CH ₂	COOH	Bn	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo	CH ₂	COOH	OMe	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo	CH ₂	COOH	OPh	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo	CH ₂	COOH	Ac	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo	CH ₂	COOH	COOMe	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo	CH ₂	COOH	COOPh	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo	CH ₂	COOH	SMe	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo	CH ₂	COOH	S(O)Me	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo	CH ₂	COOH	S(O) ₂ Me	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo	CH ₂	COOH	NMe ₂	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo	CH ₂	COOH	NHAc	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo	CH ₂	COOH	NHMs	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo	CH ₂	COOH	NHTs	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo	CH ₂	COOH	2-tienilo	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo	CH ₂	COOH	OH	c-Pent	H

[Tabla 3]

R ¹	Z	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1-BTP-7-COOH-3-ilo	CH ₂	COOH	OH	2-tienil	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo	CH ₂	COOH	OH	i-Bu	H
1-BTP-7-COOH-3-ilo	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	F
1-BTP-7-COOH-3-ilo	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	OH
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	(CH ₂) ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	(CH ₂) ₃	COOH	OH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-5-ilo	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
2,4(1H,3H)-QN-7-ilo	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
2,4(1H,3H)-QN-6-ilo	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BTZ-6-ilo	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BTZ-5-ilo	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
3-OH-indazol-6-ilo	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
3-OH-indazol-5-ilo	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
1-BTP-2-COOH-5-ilo	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
1-BTP-2-COOH-6-ilo	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CHMe	COOH	OH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	1,2,3,4-TZ-5-ilo	OH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	1,2,4-ODN-3-ilo	OH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	ácido tetrónico-3-il-CO	OH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	1,2,4-TDN-3-ilo	OH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOH	OH	O-i-Bu	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOH	OH	CH ₂ -C-Pent	H

[Tabla 4]

R ¹	Z	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
2,4(1H,3H)-QN-6-ilo	CH ₂	1,2,3,4-TZ-5-ilo	OH	O-c-Pent	H
2,4(1H,3H)-QN-6-ilo	CH ₂	1,2,4-ODN-3-ilo	OH	O-c-Pent	H
2,4(1H,3H)-QN-6-ilo	CH ₂	1,2,4-TDN-3-ilo	OH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BTZ-6-ilo	CH ₂	1,2,3,4-TZ-5-ilo	OH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BTZ-6-ilo	CH ₂	1,2,4-ODN-3-ilo	OH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BTZ-6-ilo	CH ₂	1,2,4-TDN-3-ilo	OH	O-c-Pent	H
3-OH-indazol-6-ilo	CH ₂	1,2,3,4-TZ-5-ilo	OH	O-c-Pent	H
3-OH-indazol-6-ilo	CH ₂	1,2,4-ODN-3-ilo	OH	O-c-Pent	H
3-OH-indazol-6-ilo	CH ₂	1,2,4-TDN-3-ilo	OH	O-c-Pent	H
1-BTP-2-COOH-5-ilo	CH ₂	1,2,3,4-TZ-5-ilo	OH	O-c-Pent	H
1-BTP-2-COOH-5-ilo	CH ₂	1,2,4-ODN-3-ilo	OH	O-c-Pent	H
1-BTP-2-COOH-5-ilo	CH ₂	1,2,4-TDN-3-ilo	OH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOH	F	O-c-Pent	H

R ¹	Z	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOH	CN	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOH	NO ₂	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOH	COOH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOH	NH ₂	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOH	SH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOH	CONH ₂	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOH	Me	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOH	CH=CH ₂	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOH	c-Pent	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOH	Ph	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOH	Bn	O-c-Pent	H

[Tabla 5]

R ¹	Z	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOH	OMe	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOH	OPh	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOH	Ac	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOH	COOMe	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOH	COOPh	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOH	SMe	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOH	S(O)Me	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOH	S(O) ₂ Me	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOH	NMe ₂	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOH	NHAc	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOH	NHMs	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOH	NHTs	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOH	2-tienilo	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOH	OH	c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOH	OH	2-tienilo	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOH	OH	i-Bu	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	F
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	OH
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	(CH ₂) ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	(CH ₂) ₃	COOH	OH	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CHMe	COOH	OH	O-c-Pent	H
4-(3-ITZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
4-(3-ITZ-4-il)Ph	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
4-(3-PZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H

[Tabla 6]

R ¹	Z	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
4-(3-PZ-4-il)Ph	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-4-il)Ph	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
4-(1,2,4-ODN-3-il)Ph	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
4-(1,2,3,4-TZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	1,2,3,4-TZ-5-ilo	OH	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	1,2,4-ODN-3-il o	OH	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	ácido tetrónico-3-il-CO	OH	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	1,2,4-TDN-3-ilo	OH	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	OH	CH ₂ -c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	OH	O-i-Bu	H
4-(3-ITZ-5-il)Ph	CH ₂	1,2,3,4-TZ-5-ilo	OH	O-c-Pent	H
4-(3-ITZ-5-il)Ph	CH ₂	1,2,4-ODN-3-ilo	OH	O-c-Pent	H
4-(3-ITZ-5-il)Ph	CH ₂	1,2,4-TDN-3-ilo	OH	O-c-Pent	H
4-(3-PZ-5-il)Ph	CH ₂	1,2,3,4-TZ-5-ilo	H	O-c-Pent	H
4-(3-PZ-5-il)Ph	CH ₂	1,2,4-ODN-3-ilo	OH	O-c-Pent	H
4-(3-PZ-5-il)Ph	CH ₂	1,2,4-TDN-3-ilo	OH	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	F	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	CN	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	NO ₂	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	COOH	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	NH ₂	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	SH	O-c-Pent	H

R ¹	Z	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	CONH ₂	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	Me	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	CH=CH ₂	O-c-Pent	H

[Tabla 7]

R ¹	Z	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	c-Pent	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	Ph	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	Bn	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	OMe	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	OPh	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	Ac	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	COOMe	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	COOPh	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	SMe	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	S(O)Me	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	S(O) ₂ Me	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	NMe ₂	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	NHAc	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	NHMs	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	NHTs	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	2-tienilo	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	OH	c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	OH	2-tienilo	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	OH	i-Bu	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	F
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	OH
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	(CH ₂) ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	(CH ₂) ₃	COOH	OH	O-c-Pent	H
Ph(4-COOEt)	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H

[Tabla 8]

R ¹	Z	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
Ph(4-CH=CHCOOH)	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
Ph(4-CH=CHCOOEt)	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
Ph(4-(CH ₂) ₂ COOH)	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
Ph(4-(CH ₂) ₃ COOH)	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
Ph(3-OMe)(4-COOH)	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
Ph(3-Me)(4-COOH)	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
Ph(2-Me)(4-COOH)	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CHMe	COOH	OH	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	1,2,3,4-TZ-5-ilo	OH	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	1,2,4-ODN-3-ilo	OH	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	ácido tetrónico-3-il-CO	OH	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	1,2,4-TDN-3-ilo	OH	O-c-Pent	H
Ph(3-OMe)(4-COOH)	CH ₂	1,2,3,4-TZ-5-ilo	OH	O-c-Pent	H
Ph(3-OMe)(4-COOH)	CH ₂	1,2,4-ODN-3-ilo	OH	O-c-Pent	H
Ph(3-OMe)(4-COOH)	CH ₂	ácido tetrónico-3-il-CO	OH	O-c-Pent	H
Ph(3-OMe)(4-COOH)	CH ₂	1,2,4-TDN-3-ilo	OH	O-c-Pent	H
Ph(3-OMe)(4-COOH)	CH ₂	COOH	OH	O-i-Bu	H
Ph(3-OMe)(4-COOH)	CH ₂	COOH	OH	CH ₂ -C-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	OH	O-i-Bu	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	OH	CH ₂ -C-Pent	H
Ph(3-OMe)(4-COOEt)	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
Ph(3-Me)(4-COOEt)	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
Ph(2-Me)(4-COOEt)	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
Ph(2,3-Me ₂ (4-COOEt)	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H

[Tabla 9]

R ¹	Z	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
Ph(4-CH=CHCOOH)	CH ₂	1,2,3,4-TZ-5-ilo	OH	O-c-Pent	H
Ph(4-CH=CHCOOH)	CH ₂	1,2,4-ODN-3-ilo	OH	O-c-Pent	H
Ph(4-CH=CHCOOH)	CH ₂	ácido tetrónico-3-il-CO	OH	O-c-Pent	H

R ¹	Z	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
Ph(4-CH=CHCOOH)	CH ₂	1,2,4-TDN-3-ilo	OH	O-c-Pent	H
Ph(4-(CH ₂) ₂ COOH)	CH ₂	1,2,3,4-TZ-5-ilo	OH	O-c-Pent	H
Ph(4-(CH ₂) ₂ COOH)	CH ₂	1,2,4-ODN-3-ilo	OH	O-c-Pent	H
Ph(4-(CH ₂) ₂ COOH)	CH ₂	1,2,4-TDN-3-ilo	OH	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	F	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	CN	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	NO ₂	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	COOH	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	NH ₂	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	SH	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	CONH ₂	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	Me	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	CH=CH ₂	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	c-Pent	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	Ph	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	Bn	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	OMe	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	OPh	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	Ac	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	COOMe	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	COOPh	O-c-Pent	H

[Tabla 10]

R ¹	Z	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	SMe	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	S(O)Me	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	S(O) ₂ Me	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	NMe ₂	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	NHAc	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	NHMs	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	NHTs	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	2-tienilo	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	OH	c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	OH	2-tienilo	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	OH	i-Bu	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	F
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	OH

[Tabla 11]

R ¹	Z	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOMe	OH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOEt	OH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COO-n-Pr	OH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COO-i-Pr	OH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOMoe	OH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOEoe	OH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOHoe	OH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COOPvm	OH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-ilo	CH ₂	COODom	OH	O-c-Pent	H

5 Cuando hay presentes isómeros (por ejemplo, isómeros ópticos, isómeros geométricos y tautómeros) en los compuestos representados por la fórmula general [1], o las sales de los mismos, esta invención incluye los isómeros. Esta invención también incluye los solvatos, los hidratos y los cristales en diversas formas del compuesto o la sal del mismo.

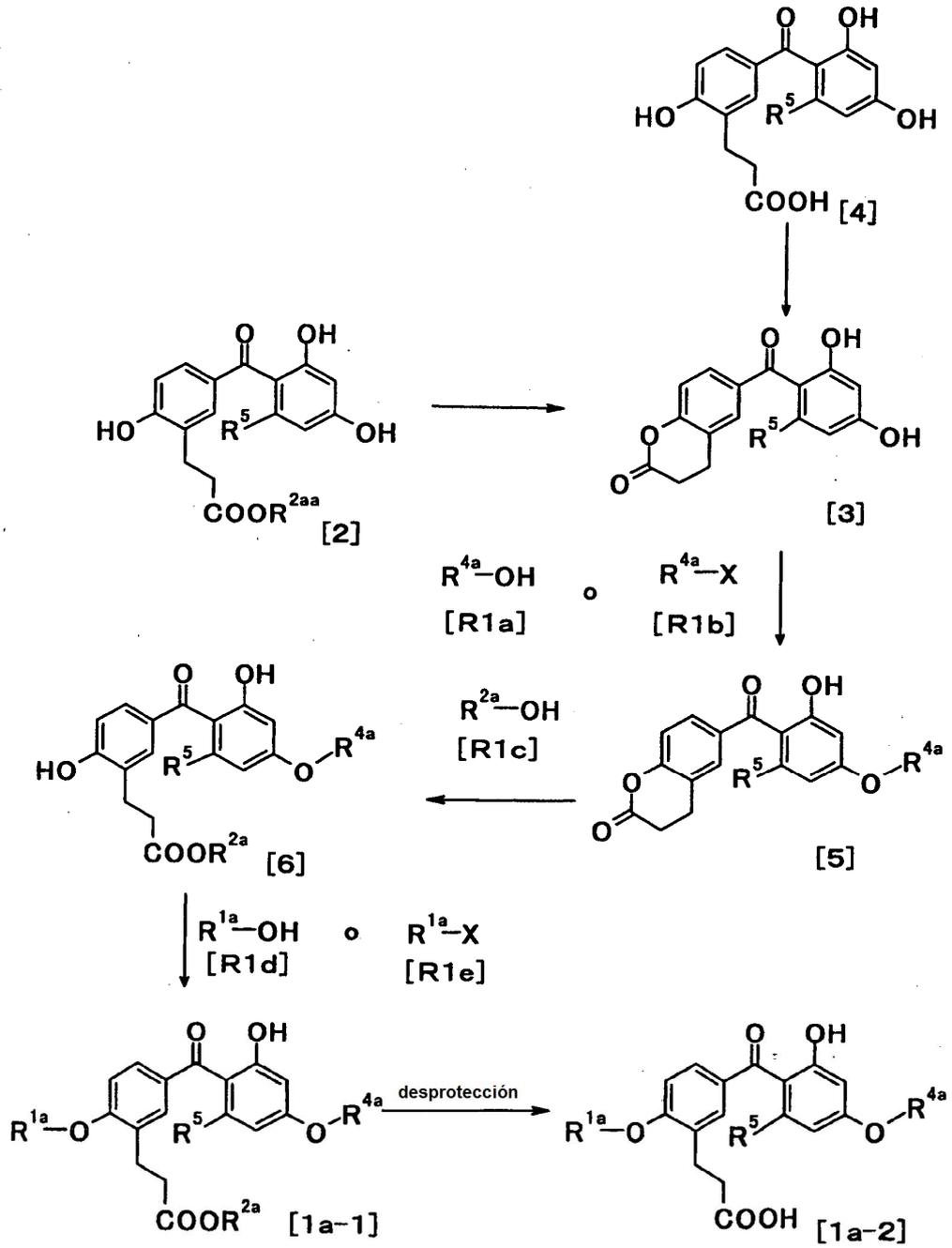
10 A continuación, se describirá el proceso de producción de los compuestos de esta invención.

Los compuestos de esta invención se producen combinando procesos conocidos; por ejemplo, pueden sintetizarse de acuerdo con los procesos de producción A a Q que se muestran a continuación.

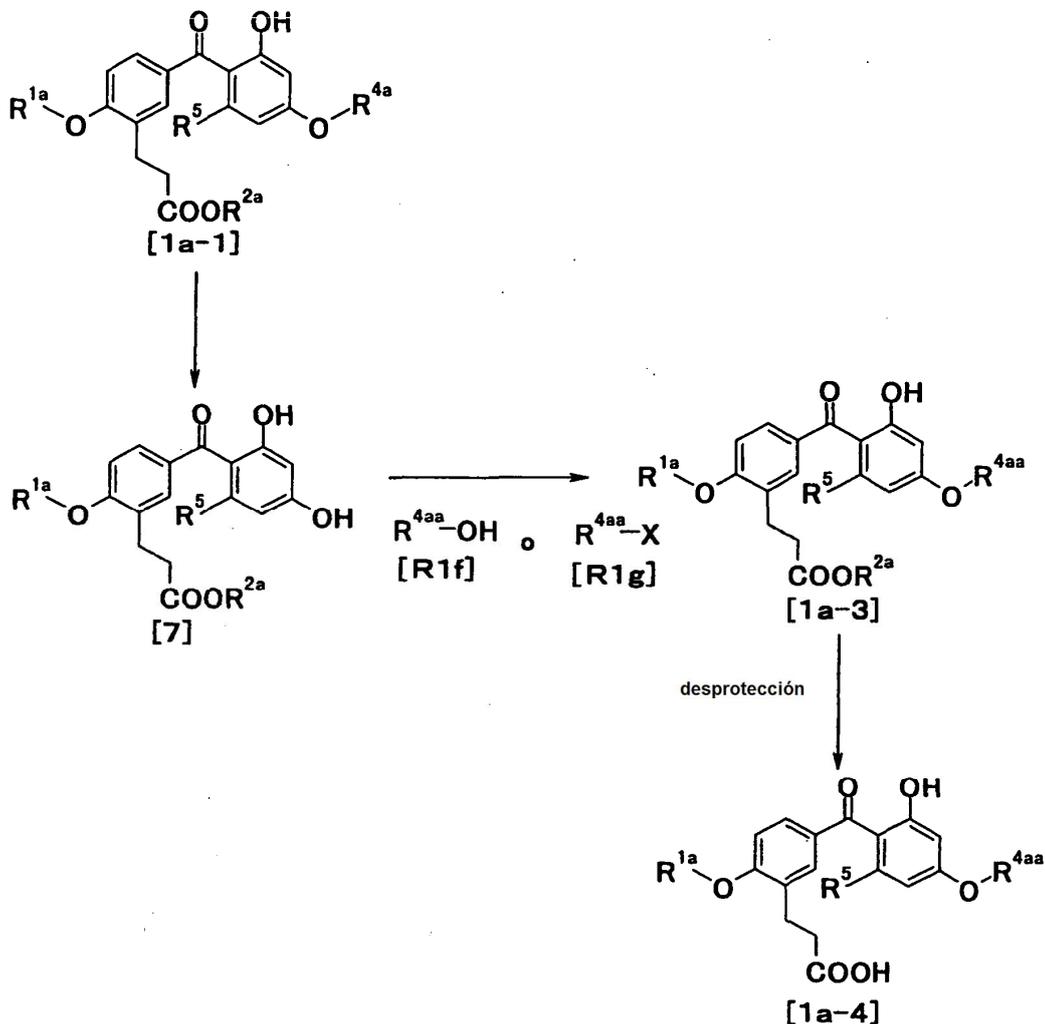
15

[Proceso de Producción A]

[Fórmula 1]



[Fórmula 2]



5 en la que cada uno de R^{2a} y R^{2aa} representa un grupo protector carboxilo; R^{1a} representa un grupo representado por R¹-Z (en la que R¹ y Z representan los mismos significados que anteriormente); cada uno de R^{4a} y R^{4aa} representa alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, heterocíclico, fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo heterociclilo-sustituido; R⁵ representa el mismo significado que anteriormente; y X representa un grupo saliente.

10 Un compuesto representado por la fórmula general [3] puede obtenerse deshidratando un compuesto representado por la fórmula general [4]. Esta reacción de deshidratación es una reacción de deshidratación habitual, y los procesos de reacción incluyen, por ejemplo, procesos en los que la deshidratación se realiza en presencia o ausencia de ácido o un agente deshidratante, en los que la deshidratación se realiza usando una base, un agente de condensación y un aditivo, en los que la deshidratación se realiza a través de cloruro de ácido, y en los que la deshidratación se realiza a través de anhídrido de ácido.

15 Los ácidos usados en esta reacción, según surja la necesidad, incluyen, por ejemplo, ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido bromhídrico; ácidos orgánicos, tales como ácido p-toluenosulfónico y ácido trifluoroacético; y tetracloruro de estaño, cloruro de aluminio y trifluoruro de boro. La cantidad de ácido usado puede ser de 0,01 a 100 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [4] y preferiblemente de 0,01 a 50 veces los moles del mismo. Los agentes de deshidratación usados en esta reacción, según surja la necesidad, incluyen, por ejemplo, pentóxido de fósforo y ácido polifosfórico. La cantidad de agente deshidratante usado puede ser de 1 a 1000 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [4] y preferiblemente de 1 a 100 veces los moles del mismo.

25 Al usar una base, un agente de condensación y un aditivo en esta reacción, las bases usadas en la reacción incluyen, por ejemplo, aminas orgánicas, tales como dimetilaminopiridina, trietilamina, piridina y N-metilmorfolina; y carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato potásico y carbonato sódico. La cantidad de base usada puede ser de 0,5 a 10 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [4] y preferiblemente

de 1 a 3 veces los moles del mismo. Los agentes de condensación usados en la reacción incluyen, por ejemplo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, 1,1'-carbonyldiimidazol, yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, disulfuro de 2,2'-dipiridilo y difenilfosforil azida. La cantidad de agente de condensación usado puede ser de 0,5 a 10 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [4] y preferiblemente de 1 a 3 veces los moles del mismo. Los aditivos usados en la reacción incluyen, por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol, N-hidroxisuccinimida y trifenilfosfina. La cantidad de aditivo usado puede ser de 0,5 a 10 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [4] y preferiblemente de 1 a 3 veces los moles del mismo.

Al usar los procesos a través de cloruro de ácido o anhídrido de ácido, el cloruro de ácido o el anhídrido de ácido de un compuesto representado por la fórmula general [4] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [4] con un agente de activación, tal como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, pentacloruro de fósforo, anhídrido acético o cloroformiato de etilo. La cantidad de agente de activación usado puede ser de 1 a 20 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [4] y preferiblemente de 1 a 5 veces los moles del mismo. En la reacción para la obtención del cloruro de ácido de un compuesto representado por la fórmula general [4], puede añadirse N,N-dimetilformamida, como catalizador, en cantidades de 0,001 a 10 veces los moles del compuesto representado por la fórmula general [4] y preferiblemente de 0,01 a 1 vez los moles del mismo.

Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano y éter dietílico; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de butilo; nitrilos, tales como acetonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida y N,N'-dimetilacetamida; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno; sulfonas, tales como sulfolano; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido. Estos disolventes pueden usarse independientemente o en forma de una mezcla de dos o más tipos.

Normalmente esta reacción puede realizarse a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente usado, y preferiblemente de 0 °C a 150 °C durante 30 minutos a 24 horas. La reacción también puede realizarse en una atmósfera de gas inerte (por ejemplo, argón, nitrógeno).

La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [3] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [2] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [3] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [4] en el proceso de producción A. Preferiblemente la reacción se realiza en presencia o ausencia de ácido.

Un compuesto representado por la fórmula general [5] puede obtenerse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general [3] y un compuesto representado por la fórmula general [R1a] a una reacción de Mitsunobu.

Esta reacción puede realizarse usando un compuesto de azodicarbonilo, tal como azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo o azodicarbonildipiperidina; y triarilfosfina, tal como trifenilfosfina o triarilquifosfina, tal como tri-n-butilfosfina. La cantidad del compuesto representado por la fórmula general [R1a] usado puede ser de 1 a 5 veces los moles del compuesto representado por la fórmula general [3] y preferiblemente de 1 a 3 veces los moles del mismo.

Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol dietil éter y dimetil cellosolve; ésteres, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; nitrilos, tales como acetonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida y N,N'-dimetilacetamida; e hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno. Estos disolventes pueden usarse independientemente o en forma de una mezcla de dos o más tipos. Normalmente esta reacción puede realizarse de -20 °C a 120 °C, y preferiblemente de 0 °C a 50 °C durante 30 minutos a 24 horas.

Un compuesto representado por la fórmula general [5] puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general [3] y un compuesto representado por la fórmula general [R1b] en presencia de una base.

La cantidad del compuesto representado por la fórmula general [R1b] usado puede ser de 1 a 20 veces los moles del compuesto representado por la fórmula general [3] y preferiblemente de 1 a 5 veces los moles del mismo. Las bases usadas en esta reacción incluyen, por ejemplo, aminas orgánicas, tales como dimetilaminopiridina, trietilamina y piridina; hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro sódico; y carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato potásico y carbonato sódico. La cantidad de base usada puede ser de 1 a 20 veces los moles del compuesto representado por la fórmula general [3] y preferiblemente de 1 a 5 veces los moles del mismo. Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol éter dietílico y dimetil cellosolve; ésteres, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; nitrilos, tales como acetonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida; hidrocarburos

halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido. Estos disolventes pueden usarse independientemente o en forma de una mezcla de dos o más tipos.

5 Normalmente esta reacción puede realizarse de 0 °C a 200 °C, y preferiblemente de 25 °C a 150 °C durante 10 minutos a 24 horas.

Un compuesto representado por la fórmula general [6] puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general [R1c] y un compuesto representado por la fórmula general [5] en presencia de ácido o base.

10 El compuesto representado por la fórmula general [R1c] usado en esta reacción puede usarse como disolvente en la cantidad apropiada; sin embargo, al usar otro tipo de disolvente, la cantidad del compuesto usado puede ser de 1 a 20 veces los moles del compuesto representado por la fórmula general [5] y preferiblemente de 1 a 5 veces los moles del mismo. Los ácidos usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, cloruro de trimetilsililo y trifluoruro de boro. La cantidad de ácido usado puede ser de 1 a 20 veces los moles del compuesto representado por la fórmula general [5] y preferiblemente de 1 a 5 veces los moles del mismo. Las bases usadas en esta reacción incluyen, por ejemplo, alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido sódico, etóxido sódico y terc-butóxido potásico; aminas orgánicas, tales como dimetilaminopiridina, trietilamina y piridina; hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro sódico; y carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato potásico y carbonato sódico. La cantidad de base usada puede ser de 1 a 20 veces los moles del compuesto representado por la fórmula general [5] y preferiblemente de 1 a 5 veces los moles del mismo. Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, anisol, dietilenglicol éter dietílico y dimetil cellosolve; nitrilos, tales como acetonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido. Estos disolventes pueden usarse independientemente o en forma de una mezcla de dos o más tipos.

20 Normalmente esta reacción puede realizarse de -20 °C a 200 °C, y preferiblemente de -10 °C a 150 °C durante 10 minutos a 24 horas.

La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1a-1] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [6] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [5] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [3] en el proceso de producción A.

35 Un compuesto representado por la fórmula general [1a-2] puede obtenerse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general [1a-1] a una reacción de desprotección, tal como una reacción de hidrólisis en presencia de ácido o base, una reacción de desalquilación usando sal, o una reacción de desalquilación reductora que incluye una reacción de adición de hidrogeno con catalizador metálico. Los ácidos usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, ácido fórmico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido trifluoroacético, cloruro de aluminio y yoduro de trimetilsililo. La cantidad de ácido usado puede ser de 1 a 1000 veces los moles del compuesto representado por la fórmula general [1a-1] y preferiblemente de 1 a 100 veces los moles del mismo. Las bases usadas en esta reacción incluyen, por ejemplo, hidróxidos de álcali, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio; alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido sódico, etóxido sódico y terc-butóxido potásico; carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato potásico y carbonato sódico; y fluoruro de tetrabutylamonio. La cantidad de base usada puede ser de 1 a 1000 veces los moles del compuesto representado por la fórmula general [1a-1] y preferiblemente de 1 a 50 veces los moles del mismo. Las sales usadas en esta reacción incluyen, por ejemplo, yoduro de litio y cloruro sódico. La cantidad de sal usada puede ser de 1 a 100 veces los moles del compuesto representado por la fórmula general [1a-1] y preferiblemente de 1 a 10 veces los moles del mismo. Los catalizados usados en la reacción de desalquilación reductora incluyen, por ejemplo, paladio-carbono, negro de paladio e hidróxido de paladio. La cantidad de catalizador usado puede ser del 0,1 al 100% (p/p) el peso del compuesto representado por la fórmula general [1a-1] y preferiblemente del 1 al 50% (p/p) el peso del mismo. Los agentes de reducción usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, hidrógeno, ácido fórmico, ciclohexeno y cinc. La cantidad de agente de reducción usado puede ser de 1 a 100 veces los moles del compuesto representado por la fórmula general [1a-1] y preferiblemente de 1 a 10 veces los moles del mismo. Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol, etanol y alcohol isopropílico; éteres, tales como tetrahydrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano y anisol; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo y tetracloruro de carbono; nitrilos, tales como acetonitrilo; hidrocarburos alifáticos, tales como n-hexano y ciclohexano; ésteres, tales como acetato de etilo; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno, benceno y xileno; dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, nitrometano, piridina y agua. Estos disolventes pueden usarse independientemente o en forma de una mezcla de dos o más tipos.

65 Normalmente esta reacción puede realizarse de -78 °C a 100 °C, y preferiblemente de 0 °C a 80 °C durante 10 minutos a 24 horas.

Cuando el sustituyente R^{1a}, R^{4a} o R⁵ tiene un grupo protector, la reacción puede realizarse siempre que se desproteja apropiadamente el sustituyente mediante un procedimiento convencional.

- 5 Un compuesto representado por la fórmula general [7] puede obtenerse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general [1a-1] a una reacción en presencia de un ácido, una base o una sal.

10 Los ácidos usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido bromhídrico; ácidos orgánicos, tales como ácido trifluoroacético; yoduro de trimetilsililo, cloruro de aluminio, tribromuro de boro; y cloruro de cinc. Estos pueden usarse juntos entre sí. Las bases usadas en esta reacción incluyen, por ejemplo, sal sódica de etilmercaptano y diisopropilamida de litio. Las sales usadas en esta reacción incluyen, por ejemplo, cianuro sódico, yoduro de litio y clorhidrato de piridina.

15 Las cantidades de cada ácido, base y sal usados pueden ser de 1 a 100 veces los moles del compuesto representado por la fórmula general [1a-1] y preferiblemente de 2 a 50 veces los moles del mismo. Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol éter dietílico y dimetil cellosolve; ésteres, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; nitrilos, tales como acetonitrilo; alcoholes, tales como metanol, etanol y alcohol isopropílico; 20 amidas, tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; e hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido. Al usar un ácido mineral, también puede usarse agua. Estos disolventes pueden usarse independientemente o en forma de una mezcla de dos o más tipos.

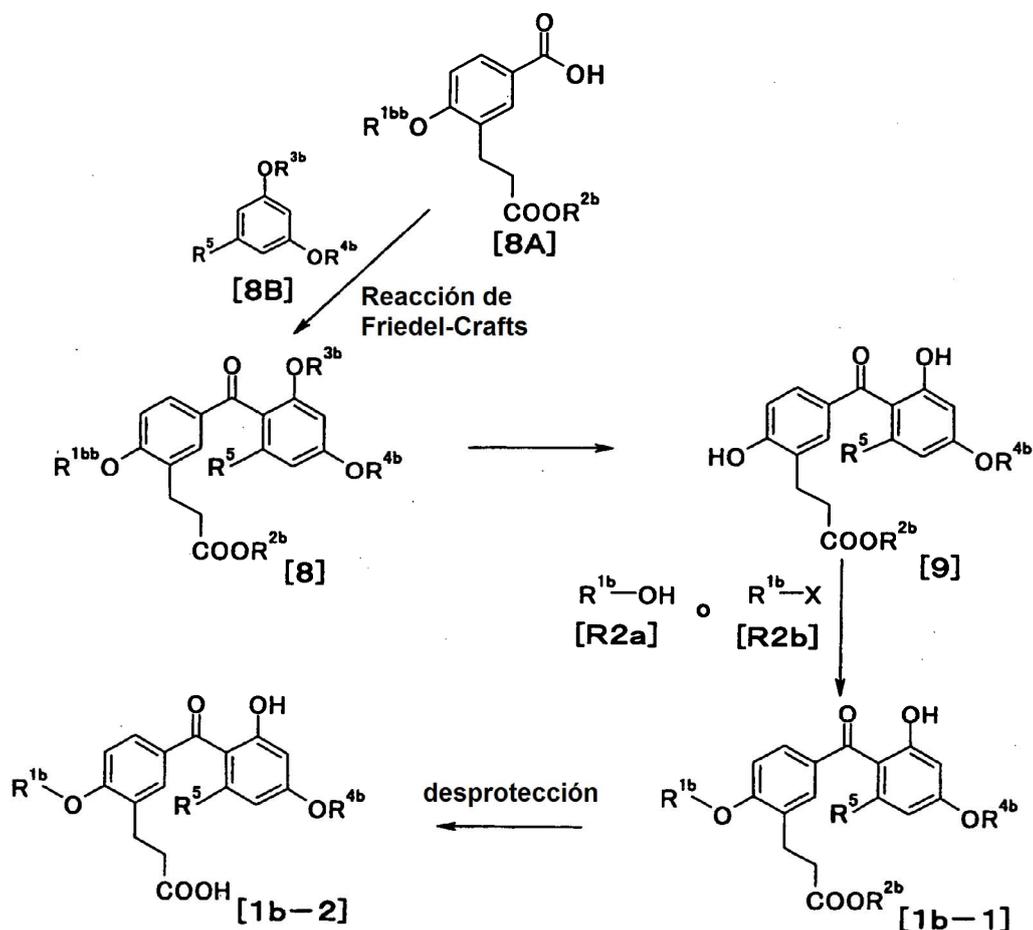
25 Normalmente esta reacción puede realizarse de -78 °C a 150 °C, y preferiblemente de 20 °C a 110 °C durante 1 a 48 horas.

30 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1a-3] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [7] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [5] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [3] en el proceso de producción A.

35 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1a-4] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1a-3] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1a-2] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1a-1] en el proceso de producción A. Cuando el sustituyente R⁵, R^{1a} o R^{4aa} tiene un grupo protector, la reacción puede realizarse siempre que se desproteja apropiadamente el sustituyente mediante un procedimiento convencional.

[Proceso de Producción B]

[Fórmula 3]



5 en la que R^{2b} representa un grupo protector carboxilo; R^{1b} representa el mismo significado que R^{1a} ; cada uno de R^{1bb} , R^{3b} y R^{4b} representa el mismo significado que R^{4a} ; y R^5 y X representan el mismo significado que anteriormente.

10 Un compuesto representado por la fórmula general [8] puede obtenerse sometiendo el cloruro de ácido o el anhídrido de ácido de un compuesto representado por la fórmula general [8A] y un compuesto representado por la fórmula general [8B] a una reacción de Friedel-Crafts en presencia de ácido.

15 El cloruro de ácido o el anhídrido de ácido de un compuesto representado por la fórmula general [8A] usado en la reacción, puede obtenerse permitiendo que el compuesto representado por la fórmula general [8A] reaccione con un agente de activación, tal como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, pentacloruro de fósforo, anhídrido acético y cloroformiato de etilo. La cantidad de agente de activación usado puede ser de 1 a 10 veces los moles del compuesto representado por la fórmula general [8A] y preferiblemente de 1 a 3 veces los moles del mismo. En la
 20 reacción para la obtención del cloruro de ácido de un compuesto representado por la fórmula general [8A], puede añadirse *N,N*-dimetilformamida como catalizador en cantidades de 0,001 a 1 vez los moles del compuesto representado por la fórmula general [8A] y preferiblemente de 0,001 a 0,5 veces los moles del mismo. Los ácidos usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, tetracloruro de estaño, cloruro de aluminio, trifluoruro de boro y cloruro de cinc. La cantidad de ácido usado puede ser de 1 a 10 veces los moles de un compuesto representado por
 25 la fórmula general [8A] y preferiblemente de 1 a 5 veces los moles del mismo. La cantidad de un compuesto representado por la fórmula general [8B] usado puede ser de 1 a 10 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [8A] y preferiblemente de 1 a 2 veces los moles del mismo. Los disolventes usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano y tetracloruro de carbono; hidrocarburos alifáticos, tales como *n*-hexano y ciclohexano; nitrometano y nitrobenzeno; y disulfuro de carbono. Estos disolventes pueden usarse independientemente o en forma de una
 30 mezcla de dos o más tipos.

Normalmente esta reacción puede realizarse de -78 °C a 100 °C, y preferiblemente de -50 °C a 30 °C durante 10 minutos a 24 horas.

5 Un compuesto representado por la fórmula general [9] puede obtenerse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general [8] a una reacción en presencia de un ácido, una base o una sal.

Los ácidos usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido bromhídrico; ácidos orgánicos, tales como ácido trifluoroacético; yoduro de trimetilsililo, cloruro de aluminio, tribromuro de boro; y cloruro de cinc. Estos pueden usarse juntos entre sí.

10 Las bases usadas en esta reacción incluyen, por ejemplo, sal sódica de etilmercaptano y diisopropilamida de litio. Las sales usadas en esta reacción incluyen, por ejemplo, cianuro sódico, yoduro de litio y clorhidrato de piridina. Las cantidades de cada ácido, base y sal usados pueden ser de 2 a 100 veces los moles del compuesto representado por la fórmula general [8] y preferiblemente de 2 a 50 veces los moles del mismo. En esta reacción, pueden usarse aditivos, tales como 2'-hidroxiacetofenona, anisol y acetato de etilo. La cantidad de aditivo usado puede ser de 1 a 15 10 veces los moles del compuesto representado por la fórmula general [8] y preferiblemente de 1 a 5 veces los moles del mismo. Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol éter dietílico y dimetil cellosolve; ésteres, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; nitrilos, tales como acetonitrilo; alcoholes, tales como metanol, etanol y alcohol isopropílico; amidas, tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; e 20 hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido. Al usar un ácido mineral, también puede usarse agua. Estos disolventes pueden usarse independientemente o en forma de una mezcla de dos o más tipos.

25 Normalmente esta reacción puede realizarse de -78 °C a 150 °C, y preferiblemente de 20 °C a 110 °C durante 1 a 48 horas.

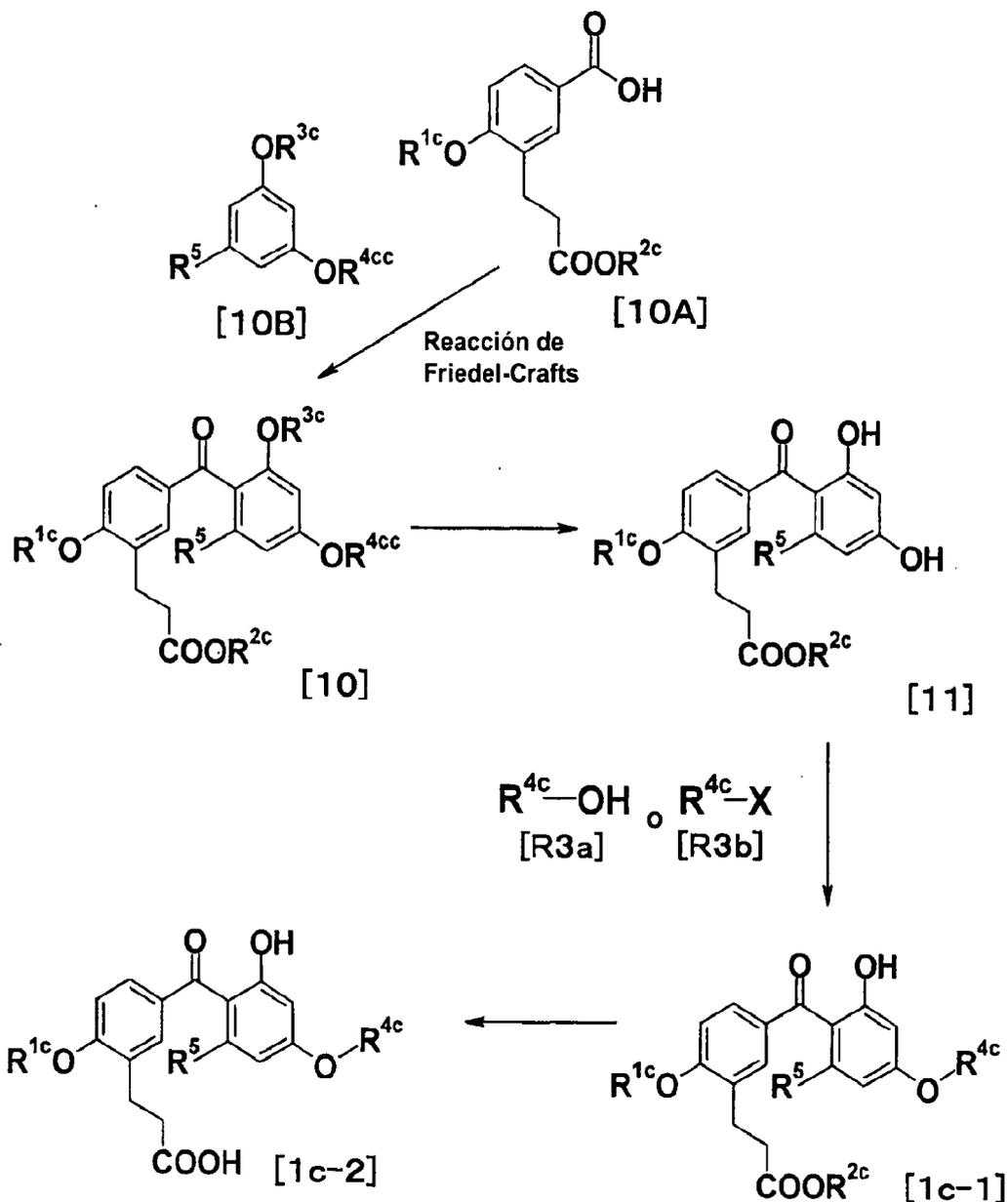
30 Un compuesto representado por la fórmula general [9] también puede obtenerse no mediante el aislamiento de un compuesto representado por la fórmula general [8] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [8A], sino realizando las reacciones de manera continua.

35 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1b-1] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [9] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [5] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [3] en el proceso de producción A.

40 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1b-2] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1b-1] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1a-2] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1a-1] en el proceso de producción A. Cuando el sustituyente R^{1b} o R^{4b} tiene un grupo protector, la reacción puede realizarse siempre que se desproteja apropiadamente el sustituyente mediante un procedimiento convencional.

[Proceso de Producción C]

[Fórmula 4]



5 en la que R^{2c} representa un grupo protector carboxilo; R^{1c} representa el mismo significado que R^{1a}; cada uno de R^{3c}, R^{4c} y R^{4cc} representa el mismo significado que R^{4a}, y R⁵ y X representan el mismo significado que anteriormente.

10 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [10] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [10A] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [8] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [8A] en el proceso de producción B.

15 Un compuesto representado por la fórmula general [11] también puede obtenerse no mediante el aislamiento de un compuesto representado por la fórmula general [10] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [10A], sino realizando las reacciones de manera continua.

20 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [11] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [10] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [9] a partir de un compuesto representado por la fórmula

general [8] en el proceso de producción B.

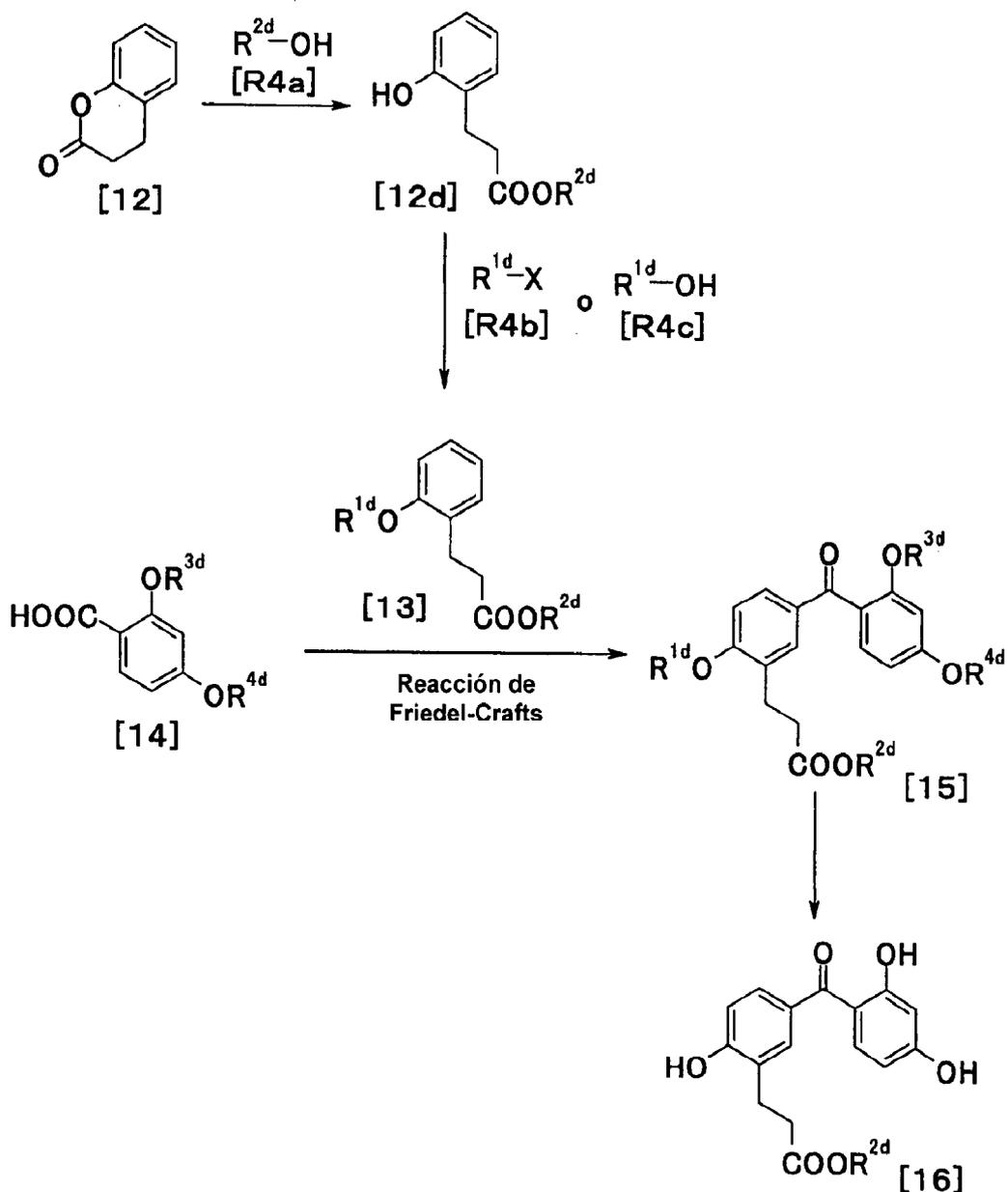
5 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1c-1] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [11] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [5] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [3] en el proceso de producción A.

10 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1c-2] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1c-1] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1a-2] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1a-1] en el proceso de producción A.

15 Cuando el sustituyente R^{1c} o R^{4c} tiene un grupo protector, la reacción puede realizarse siempre que se desproteja apropiadamente el sustituyente mediante un procedimiento convencional.

[Proceso de Producción D]

[Fórmula 5]



20 en la que R^{2d} representa un grupo protector carboxilo; cada uno de R^{1d} , R^{3d} y R^{4d} representa el mismo significado

que R^{4a}; y X representa el mismo significado que anteriormente.

5 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [12d] a partir de un compuesto representado por la fórmula [12] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [6] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [5] en el proceso de producción A.

10 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [13] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [12d] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [5] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [3] en el proceso de producción A.

15 Un compuesto representado por la fórmula general [13] puede obtenerse a partir de un compuesto representado por la fórmula [12] a través de un compuesto representado por la fórmula general [12d] realizando las reacciones de manera continua.

20 Un compuesto representado por la fórmula general [15] puede obtenerse sometiendo el cloruro de ácido o el anhídrido de ácido de un compuesto representado por la fórmula general [14] y un compuesto representado por la fórmula general [13] a una reacción de Friedel-Crafts en presencia de ácido.

25 El cloruro de ácido o el anhídrido de ácido de un compuesto representado por la fórmula general [14] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [14] con un agente de activación, tal como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, pentacloruro de fósforo, anhídrido acético o cloroformiato de etilo. La cantidad de agente de activación usado puede ser de 1 a 10 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [14] y preferiblemente de 1 a 3 veces los moles del mismo. En la reacción para la obtención del cloruro de ácido de un compuesto representado por la fórmula general [14], puede añadirse N,N-dimetilformamida, como catalizador, en cantidades de 0,001 a 1 vez los moles del compuesto y preferiblemente de 0,001 a 0,5 veces los moles del mismo. Los ácidos usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, tetracloruro de estaño, cloruro de aluminio, trifluoruro de boro y cloruro de cinc. La cantidad de ácido usado puede ser de 1 a 10 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [14] y preferiblemente de 1 a 5 veces los moles del mismo. La cantidad de un compuesto representado por la fórmula general [13] usado puede ser de 1 a 10 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [14] y preferiblemente de 1 a 2 veces los moles del mismo. Los disolventes usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo 1,2-diclorohexano y tetracloruro de carbono; hidrocarburos alifáticos, tales como n-hexano y ciclohexano; nitrometano, nitrobenceno; y disulfuro de carbono. Estos disolventes pueden usarse independientemente o en forma de una mezcla de dos o más tipos.

40 Normalmente esta reacción puede realizarse de -78 °C a 100 °C, y preferiblemente de -50 °C a 30 °C durante 10 minutos a 24 horas.

45 Un compuesto representado por la fórmula general [16] puede obtenerse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general [15] a una reacción en presencia de un ácido, una base o una sal.

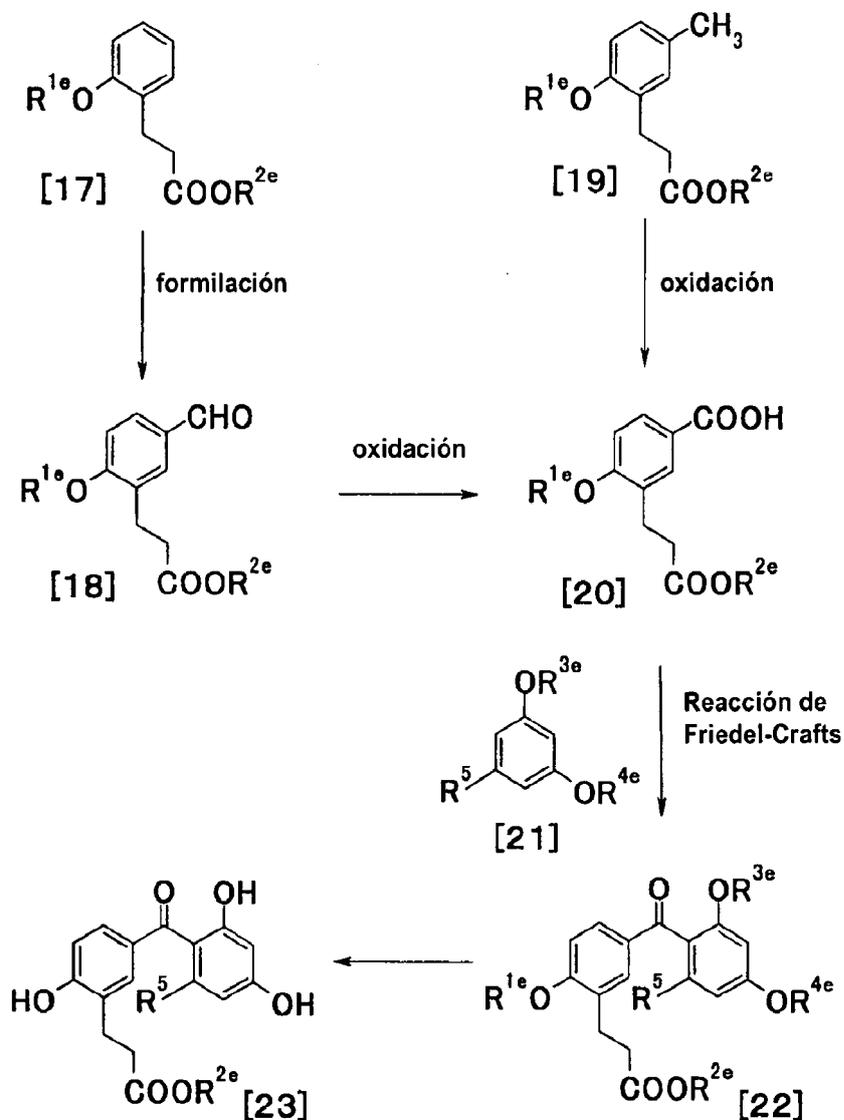
50 Los ácidos usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido bromhídrico; ácidos orgánicos, tales como ácido trifluoroacético y tiofenol; yoduro de trimetilsililo, cloruro de aluminio, tribromuro de boro; y cloruro de cinc. Las bases usadas en esta reacción incluyen, por ejemplo, sal sódica de etilmercaptano y diisopropilamida de litio. Las sales usadas en esta reacción incluyen, por ejemplo, cianuro sódico, yoduro de litio y clorhidrato de piridina. Las cantidades de cada ácido, base y sal usados pueden ser de 3 a 100 veces los moles del compuesto representado por la fórmula general [15] y preferiblemente de 3 a 50 veces los moles del mismo. En esta reacción, pueden usarse aditivos, tales como 2'-hidroxiacetofenona, anisol y acetato de etilo. La cantidad de aditivo usado puede ser de 1 a 10 veces los moles del compuesto representado por la fórmula general [14] y preferiblemente de 1 a 5 veces los moles del mismo. Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol éter dietílico y dimetil cellosolve; ésteres, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; nitrilos, tales como acetonitrilo; alcoholes, tales como metanol, etanol y alcohol isopropílico; amidas, tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; e hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido. Al usar un ácido mineral, también puede usarse agua. Estos disolventes pueden usarse independientemente o en forma de una mezcla de dos o más tipos.

60 Normalmente esta reacción puede realizarse de -78 °C a 150 °C, y preferiblemente de 20 °C a 110 °C durante 10 minutos a 48 horas.

65 Un compuesto representado por la fórmula general [16] también puede obtenerse a partir de un compuesto representado por la fórmula general [14] a través de un compuesto representado por la fórmula general [15] realizando las reacciones de manera continua.

[Proceso de Producción E]

[Fórmula 6]



5 en la que R^{2e} representa un grupo protector carboxilo; cada uno de R^{1e}, R^{3e} y R^{4e} representa el mismo significado que R^{4a}, y R⁵ representa el mismo significado que anteriormente.

10 Un compuesto representado por la fórmula general [18] puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general [17] con un agente de formilación en presencia de ácido.

15 Los ácidos usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, tetracloruro de titanio, tetracloruro de estaño, cloruro de aluminio y oxiclorigo de fósforo. La cantidad de ácido usado puede ser de 1 a 10 veces los moles del compuesto representado por la fórmula general [17] y preferiblemente de 1 a 3 veces los moles del mismo. Los agentes de formilación usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, alfa, alfa -diclorometil metil éter, N,N-dimetilformamida y ortoformiato de etilo. La cantidad de agente de formilación puede ser de 1 a 10 veces los moles del compuesto representado por la fórmula general [17] y preferiblemente de 1 a 5 veces los moles del mismo. Los disolventes usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo y tetracloruro de carbono; y hidrocarburos alifáticos, tales como n-hexano y ciclohexano. Estos disolventes pueden usarse independientemente o en forma de una mezcla de dos o más tipos.

20 Normalmente esta reacción puede realizarse de -78 °C a 150 °C, y preferiblemente de -50 °C a 100 °C durante 30 minutos a 24 horas.

Un compuesto representado por la fórmula general [20] puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general [18] con un agente de oxidación en presencia o ausencia de ácido o base.

5 Los ácidos usados en esta reacción, según surja la necesidad, incluyen, por ejemplo, dihidrogenofosfato sódico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético y ácido sulfámico. La cantidad de ácido usado puede ser de 1 a 1000 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [18] y preferiblemente de 1 a 100 veces los moles del mismo. Las bases usadas en esta reacción, según surja la necesidad, incluyen, por ejemplo, hidróxidos de álcali, tales como hidróxido sódico e hidróxido potásico; y piridina. La cantidad de base usada puede ser de 1 a 1000 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [18] y preferiblemente de 1 a 100 veces los moles del mismo. Los agentes de oxidación usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, clorito sódico, hipoclorito sódico, ácido crómico, permanganato potásico, peróxido de hidrógeno, óxido de rutenio, óxido de níquel, óxido de plata y nitrato de plata. La cantidad de agente de oxidación usado puede ser de 1 a 10 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [18] y preferiblemente de 1 a 5 veces los moles del mismo. Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, éteres, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico y 1,4-dioxano; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo y tetracloruro de carbono; nitrilos, tales como acetonitrilo; hidrocarburos alifáticos, tales como n-hexano y ciclohexano; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y benceno; dimetilsulfóxido, piridina; y agua. Estos disolventes pueden usarse independientemente o en forma de una mezcla de dos o más tipos.

20 Normalmente esta reacción puede realizarse de 0 °C a 100 °C, y preferiblemente de 0 °C a 50 °C durante 10 minutos a 24 horas.

25 Un compuesto representado por la fórmula general [20] también puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general [19] con un agente de oxidación en presencia o ausencia de ácido o base.

30 Los ácidos usados en esta reacción, según surja la necesidad, incluyen, por ejemplo, ácido sulfúrico y ácido acético. La cantidad de ácido usado puede ser de 1 a 1000 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [19] y preferiblemente de 1 a 100 veces los moles del mismo. Las bases usadas en esta reacción, según surja la necesidad, incluyen, por ejemplo, hidróxidos de álcali, tales como hidróxido sódico e hidróxido potásico; y piridina. La cantidad de base usada puede ser de 1 a 1000 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [19] y preferiblemente de 1 a 100 veces los moles del mismo. Los agentes de oxidación usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, ácido crómico y permanganato potásico. La cantidad de agente de oxidación usado puede ser de 1 a 50 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [19] y preferiblemente de 1 a 10 veces los moles del mismo. Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo y tetracloruro de carbono; hidrocarburos alifáticos, tales como n-hexano y ciclohexano; piridina; y agua. Estos disolventes pueden usarse independientemente o en forma de una mezcla de dos o más tipos.

40 Normalmente esta reacción puede realizarse de 0 °C a 150 °C, y preferiblemente de 20 °C a 100 °C durante 30 minutos a 24 horas.

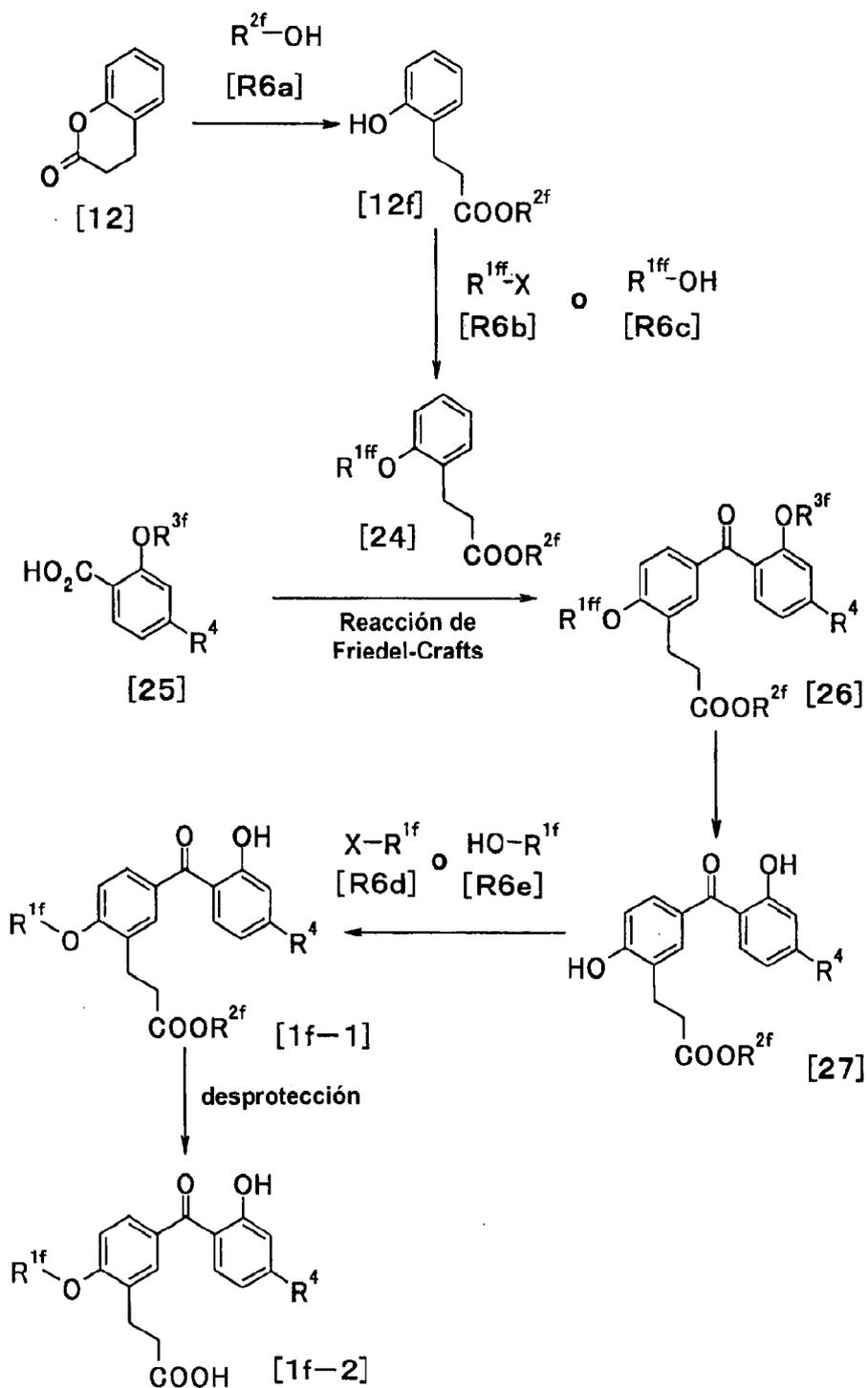
45 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [22] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [20] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [15] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [14] en el proceso de producción D.

50 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [23] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [22] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [16] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [15] en el proceso de producción D.

55 Un compuesto representado por la fórmula general [23] puede obtenerse a partir de un compuesto representado por la fórmula general [20] a través de un compuesto representado por la fórmula general [22] realizando las reacciones de manera continua.

[Proceso de Producción F]

[Fórmula 7]



5 en la que R^{2f} representa un grupo protector carboxilo; R^{1f} representa el mismo significado que R^{1a} ; cada uno de R^{1ff} y R^{3f} representa el mismo significado que R^{4a} ; y R^4 y X representan el mismo significado que anteriormente.

La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [12f] a partir de un compuesto representado por la fórmula [12] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [12d] a partir de un compuesto representado por la fórmula [12] en el proceso de producción D.

10

La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [24] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [12f] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [13] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [12d] en el proceso de producción D.

5 Un compuesto representado por la fórmula general [24] puede obtenerse a partir de un compuesto representado por la fórmula [12] a través de un compuesto representado por la fórmula general [12f] realizando la reacción para obtener el compuesto representado por la fórmula general [12f] y la reacción de alquilación del mismo de manera continua.

10 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [26] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [25] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [15] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [14] en el proceso de producción D.

15 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [27] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [26] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [9] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [8] en el proceso de producción B.

20 Un compuesto representado por la fórmula general [27] también puede obtenerse no mediante el aislamiento de un compuesto representado por la fórmula general [26] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [25], sino realizando las reacciones de manera continua.

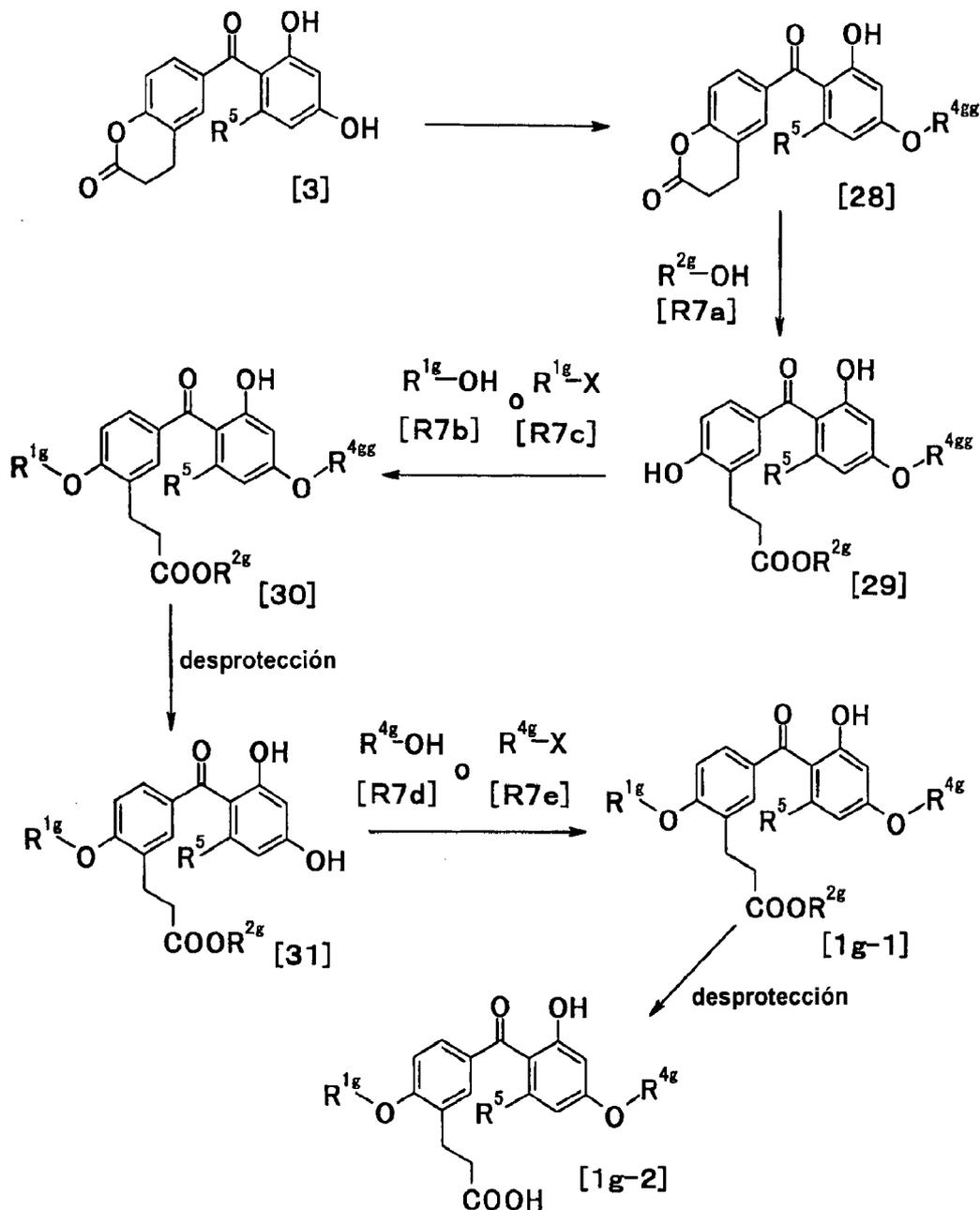
25 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1f-1] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [27] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [5] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [3] en el proceso de producción A.

30 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1f-2] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1f-1] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1a-2] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1a-1] en el proceso de producción A. Cuando el sustituyente R^{1f} o R^4 tiene un grupo protector, la reacción puede realizarse siempre que se desproteja apropiadamente el sustituyente mediante un procedimiento convencional.

35

[Proceso de Producción G]

[Fórmula 8]



5 en la que R^{2g} representa un grupo protector carboxilo; R^{1g} representa el mismo significado que R^{1a} ; R^{4g} representa el mismo significado que R^{4a} ; R^5 y X representan el mismo significado que anteriormente; y R^{4g} representa un grupo protector fenol.

10 Un compuesto representado por la fórmula general [28] puede obtenerse mediante, por ejemplo, el proceso descrito en Greene y col., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, 1999, 249-280.

15 Específicamente, cuando R^{4g} es un grupo tetrahidropiraniolo, por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula general [28] puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general [3] con 3,4-dihidro-2H-pirano en presencia de un catalizador. La cantidad de 3,4-dihidro-2H-pirano usado puede ser de 1 a 20 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [3] y preferiblemente de 1 a 5 veces los moles del mismo. Los catalizadores usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, ácidos, tales como cloruro de hidrógeno seco y ácido p-toluenosulfónico; y sales, tales como p-toluenosulfonato de piridinio. La cantidad de catalizador usado puede ser de 0,01 a 10 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [3]

5 y preferiblemente de 0,05 a 3 veces los moles del mismo. Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, anisol, dietilenglicol éter dietílico y dimetil cellosolve; ésteres, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; nitrilos, tales como acetonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; e hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno. Estos disolventes pueden usarse independientemente o en forma de una mezcla de dos o más tipos.

10 Normalmente esta reacción puede realizarse de 0 °C a 100 °C, y preferiblemente de 0 °C a 50 °C durante 10 minutos a 24 horas.

15 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [29] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [28] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [6] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [5] en el proceso de producción A.

20 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [30] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [29] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1a-1] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [6] en el proceso de producción A.

Un compuesto representado por la fórmula general [31] puede obtenerse a partir de un compuesto representado por la fórmula general [30] mediante una desprotección habitual.

25 Específicamente, cuando R⁴⁹⁹ de un compuesto representado por la fórmula general [30] es tetrahidropirano, por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula general [31] puede obtenerse realizando la reacción en presencia de ácido. Los ácidos usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico; y ácidos orgánicos, tales como ácido p-toluenosulfónico y ácido oxálico. La cantidad de ácido usado puede ser de 0,01 a 100 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [30] y
30 preferiblemente de 0,05 a 10 veces los moles del mismo. Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, anisol, dietilenglicol éter dietílico y dimetil cellosolve; alcoholes, tales como metanol y etanol; ésteres, tales como acetato de butilo y acetato de etilo; nitrilos, tales como acetonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno; y agua. Estos disolventes pueden usarse independientemente o en forma de una mezcla de dos o más tipos.

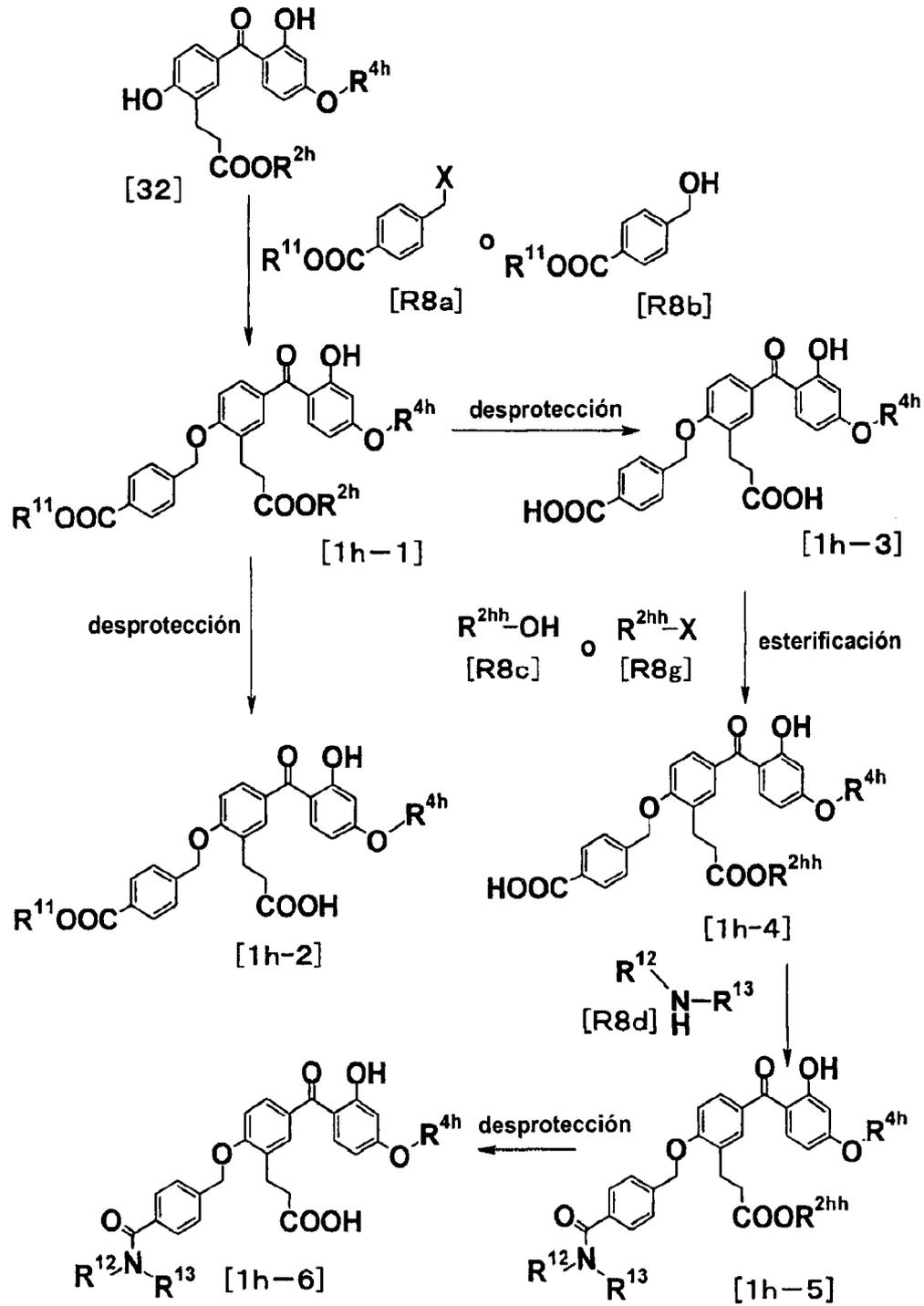
40 Normalmente esta reacción puede realizarse a 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente usado, y preferiblemente de 5 °C a 100 °C durante 10 minutos a 24 horas.

45 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1g-1] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [31] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [5] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [3] en el proceso de producción A.

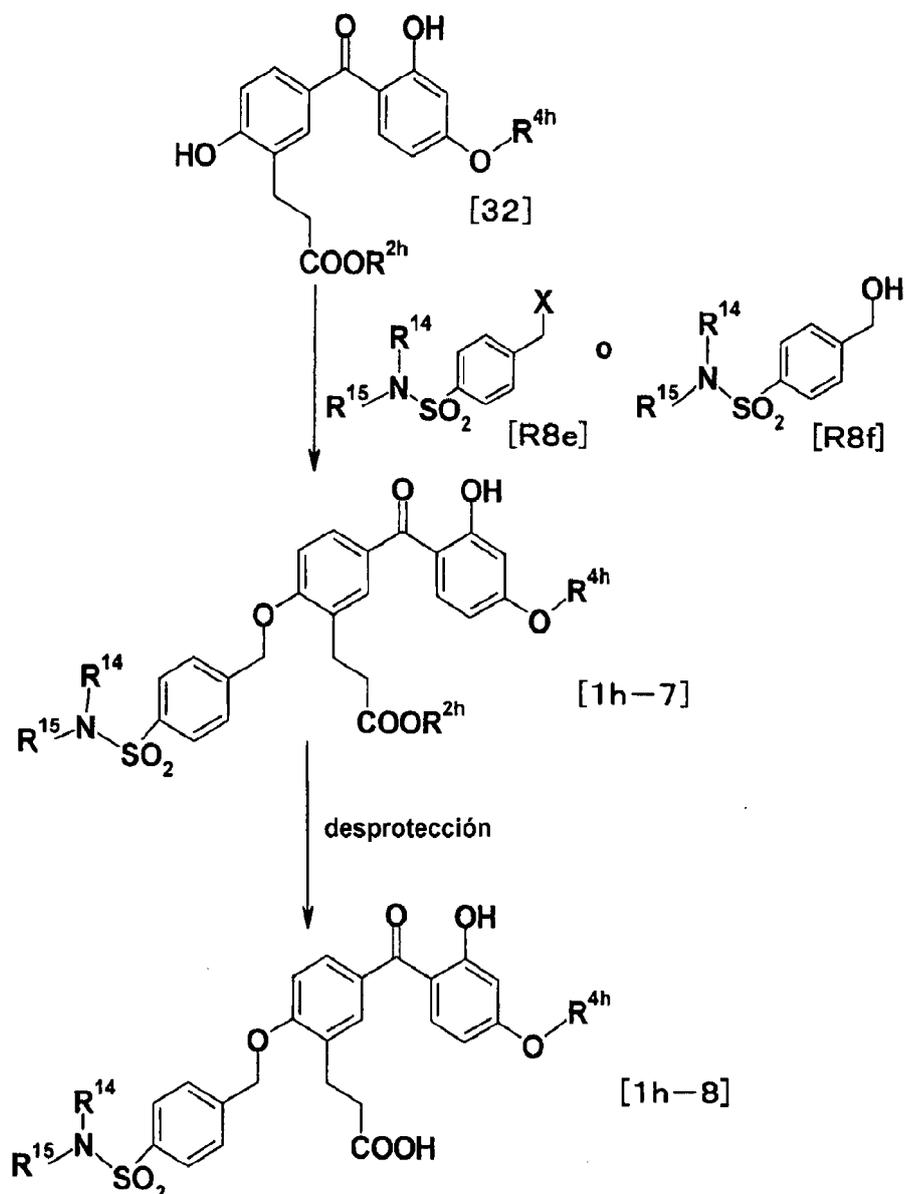
50 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1g-2] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1g-1] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1a-2] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1a-1] en el proceso de producción A.

[Proceso de Producción H]

[Fórmula 9]



[Fórmula 10]



en la que R^{4h} representa el mismo significado que R^{4a}; cada uno de R^{2h}, R^{2hh} y R¹¹ representa un grupo protector carboxilo; cada uno de R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ representa hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o un grupo protector amino; y X representan el mismo significado que anteriormente.

La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1h-1] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [32] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [5] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [3] en el proceso de producción A.

La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1h-2] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1h-1] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1a-2] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1a-1] en el proceso de producción A. Cuando el sustituyente R^{4h} o R¹¹ tiene un grupo protector, la reacción puede realizarse siempre que se desproteja apropiadamente el sustituyente mediante un procedimiento convencional.

La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1h-3] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1h-1] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1a-2] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1a-1] en el proceso de producción A.

Un compuesto representado por la fórmula general [1h-4] puede obtenerse mediante la esterificación de un compuesto representado por la fórmula general [1h-3].

5 En esta reacción, pueden usarse métodos de esterificación comunes. Los procesos de esterificación incluyen: por ejemplo, procesos en los que se usa una combinación catalizador ácido-aditivo, en los que la esterificación se realiza a través de cloruro de ácido, en los que la esterificación se realiza a través de anhídrido de ácido, en los que se usa un compuesto representado por la fórmula general [R8g] con una base, y en los que se usa una combinación de agente de condensación-aditivo. Por ejemplo, en el proceso en el que se usa una combinación de catalizador ácido-aditivo, los catalizadores ácidos usados incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, cloruro de trimetilsililo, cloruro de aluminio, trifluoruro de boro y ácido trifluoroacético. La cantidad de catalizador usado puede ser de 0,01 a 100 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1h-3] y preferiblemente de 0,5 a 50 veces los moles del mismo. Los aditivos usados incluyen, por ejemplo, 2,2-dimetoxipropano y ortoformiato de etilo. La cantidad del aditivo usado puede ser de 0,1 a 100 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1h-3] y preferiblemente de 1 a 50 veces los moles del mismo. Un compuesto representado por la fórmula general [R8c] puede usarse como disolvente en una cantidad apropiada; sin embargo, cuando se usa otro disolvente diferente, la cantidad del compuesto usado puede ser de 1 a 100 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1h-3] y preferiblemente de 1 a 50 veces los moles del mismo. Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, anisol, dietilenglicol éter dietílico y dimetil cellosolve; ésteres, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; nitrilos, tales como acetonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido. Normalmente esta reacción puede realizarse de 0 °C a 200 °C, y preferiblemente de 5 °C a 100 °C durante 10 minutos a 24 horas.

En el proceso en el que se usan una base y un compuesto representado por la fórmula general [R8 g], las bases usadas en esta reacción incluyen, por ejemplo, aminas orgánicas, tales como dimetilaminopiridina, trietilamina, piridina y N-metilmorfolina; y carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato potásico y carbonato sódico. La cantidad de base usada puede ser de 0,5 a 10 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1h-3] y preferiblemente de 1 a 3 veces los moles del mismo. Los compuestos representados por la fórmula general [R8 g] usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, yoduro de metilo, yoduro de etilo y bromuro de bencilo. La cantidad del compuesto usado puede ser de 0,5 a 10 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1h-3] y preferiblemente de 1 a 3 veces los moles del mismo. Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, anisol, dietilenglicol éter dietílico y dimetil cellosolve; ésteres, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; nitrilos, tales como acetonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido. Normalmente esta reacción puede realizarse de 0 °C a 200 °C, y preferiblemente de 5 °C a 100 °C durante 10 minutos a 24 horas.

En el proceso en el que se usan un agente de condensación y un aditivo, un compuesto representado por la fórmula general [1h-4] puede obtenerse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general [R8c] junto con el agente de condensación y el aditivo a una reacción de condensación. Los agentes de condensación usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol, N,N'-diclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, N-etil-N'-3-dimetilaminopropilcarbodiimida y difenilfosforil azida. Los aditivos usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol y N-hidroxisuccinimida. Las cantidades del alcohol, el agente de condensación y el aditivo usados en esta reacción pueden ser cada uno de 0,5 a 10 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1h-3] y preferiblemente de 1 a 3 veces los moles del mismo. Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, anisol, dietilenglicol éter dietílico y dimetil cellosolve; ésteres, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; nitrilos, tales como acetonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido.

Normalmente esta reacción puede realizarse de 0 °C a 200 °C, y preferiblemente de 5 °C a 100 °C durante 10 minutos a 24 horas.

Un compuesto representado por la fórmula general [1h-5] puede obtenerse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general [1h-4] junto con un compuesto representado por la fórmula general [R8d] a amidación. Esta amidación se usa habitualmente en procesos de amidación. Y los procesos de amidación incluyen: por ejemplo, procesos en los que la amidación se realiza a través de cloruro de ácido, en los que la amidación se realiza a través de anhídrido de ácido, y en los que se usa una base, un agente de condensación y un aditivo.

Por ejemplo, en el proceso en el que se usa una base, un agente de condensación y un aditivo, las aminas representadas por la fórmula general [R8d] usadas en esta reacción incluyen, por ejemplo, amoniaco e

hidroxilamina; aminas primarias, tales como metil amina, bencil amina, anilina, fenetilamina, isopropilamina y aminotiazol; y aminas secundarias, tales como dimetil amina, dietil amina y di-n-propilamina y sulfonamidas incluyen, por ejemplo, metanosulfonamida. La cantidad de amina usada puede ser de 0,5 a 10 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1h-4] y preferiblemente de 1 a 3 veces los moles del mismo. Las bases usadas en esta reacción incluyen, por ejemplo, aminas orgánicas, tales como dimetilaminopiridina, trietilamina, piridina, N-metilmorfolina y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno; y carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato potásico y carbonato sódico. La cantidad de base usada puede ser de 0,5 a 10 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1h-4] y preferiblemente de 1 a 5 veces los moles del mismo. Los agentes de condensación usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, N-etil-N'-3-dimetilaminopropilcarbodiimida y difenilfosforil azida. La cantidad del agente de condensación usado en esta reacción puede ser de 0,5 a 10 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1h-4] y preferiblemente de 1 a 3 veces los moles del mismo. Los aditivos usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol y N-hidroxisuccinimida. La cantidad del aditivo usado puede ser de 0,5 a 10 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1h-4] y preferiblemente de 1 a 3 veces los moles del mismo. Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, anisol, dietilenglicol éter dietílico y dimetil cellosolve; ésteres, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; nitrilos, tales como acetoniitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido.

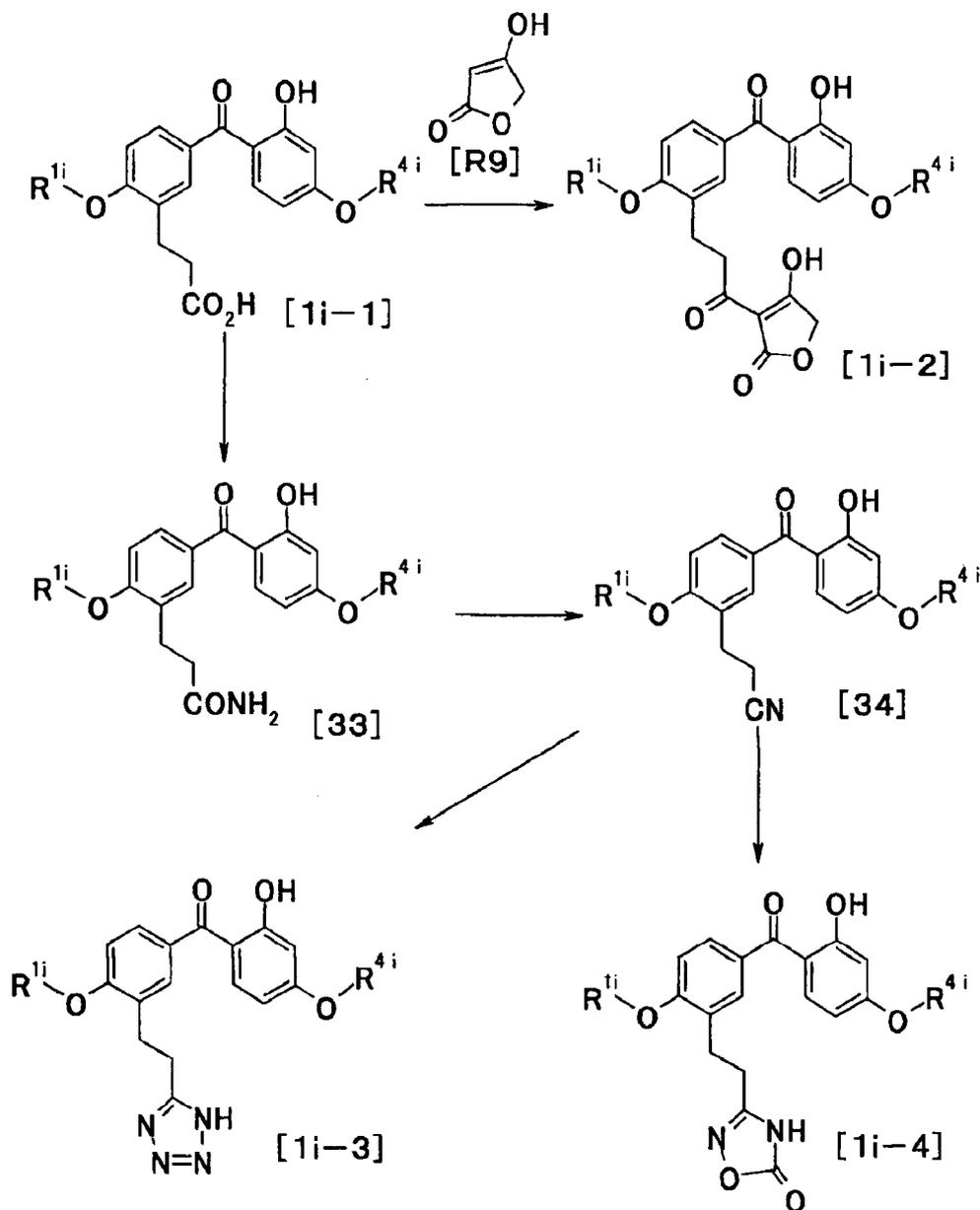
Normalmente esta reacción puede realizarse de -20 °C a 150 °C, y preferiblemente de 0 °C a 120 °C durante 10 minutos a 24 horas.

La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1h-6] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1h-5] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1a-2] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1a-1] en el proceso de producción A. Cuando el sustituyente R¹² o R¹³ es un grupo protector amino o el sustituyente R^{4h} tiene un grupo protector, la reacción puede realizarse siempre que se desproteja apropiadamente el sustituyente mediante un procedimiento convencional. La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1h-7] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [32] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [5] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [3] en el proceso de producción A.

La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1h-8] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1h-7] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1a-2] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1a-1] en el proceso de producción A. Cuando el sustituyente R¹⁴ o R¹⁵ es un grupo protector amino o el sustituyente R^{4h} tiene un grupo protector, la reacción puede realizarse siempre que se desproteja apropiadamente el sustituyente mediante un procedimiento convencional.

[Proceso de Producción I]

[Fórmula 11]



5

en la que R¹ⁱ representa el mismo significado que R^{1a}, y R⁴ⁱ representa el mismo significado que R^{4a}.

Un compuesto representado por la fórmula general [1i-2] puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general [1i-1] con un compuesto que tiene la fórmula [R9] de acuerdo con el proceso descrito en Chemical and Pharmaceutical Bulletin, Vol. 34, 5188-5190, 1986. Esta reacción puede realizarse, por ejemplo, mediante el proceso en el que se usan el agente de condensación y el aditivo, en el que el compuesto se obtiene a través de cloruro de ácido, o en el que el compuesto se obtiene a través de anhídrido de ácido.

Por ejemplo, en el proceso en el que se usan un agente de condensación y un aditivo, los agentes de condensación usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, N,N'-diclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, N-etil-N'-3-dimetilaminopropilcarbodiimida y difenilfosforil azida. La cantidad de agente de condensación usado en esta reacción puede ser de 0,5 a 10 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1i-1] y preferiblemente de 1 a 3 veces los moles del mismo. Los aditivos usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol y N-hidroxisuccinimida. La cantidad de aditivo usado puede ser de 0,5 a 10 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1i-1] y preferiblemente de 1 a 3 veces los moles del mismo. La cantidad de un compuesto representado por la fórmula [R9] usado en esta reacción puede ser de 1 a 10 veces los

moles de un compuesto representado por la fórmula general [1i-1] y preferiblemente de 1 a 2 veces los moles del mismo. Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol éter dietílico y dimetil cellosolve; ésteres, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; nitrilos, tales como acetonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido.

Normalmente esta reacción puede realizarse de -20 °C a 150 °C, y preferiblemente de 0 °C a 120 °C durante 10 minutos a 24 horas.

En el proceso en el que un compuesto representado por la fórmula general [1i-2] se obtiene a través de cloruro de ácido o a través de anhídrido de ácido, el compuesto puede obtenerse haciendo reaccionar el cloruro de ácido o el anhídrido de ácido de un compuesto representado por la fórmula general [1i-1] con un compuesto representado por la fórmula [R9] en presencia de una base. El cloruro de ácido o el anhídrido de ácido de un compuesto representado por la fórmula general [1i-1] usado en esta reacción puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [1i-1] con un agente de activación, tal como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, pentacloruro de fósforo, anhídrido acético o cloroformiato de etilo. La cantidad de agente de activación usado puede ser de 1 a 10 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1i-1] y preferiblemente de 1 a 2 veces los moles del mismo. La cantidad de un compuesto representado por la fórmula [R9] usado puede ser de 1 a 20 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1i-1] y preferiblemente de 1 a 5 veces los moles del mismo. Las bases usadas en esta reacción incluyen, por ejemplo, aminas orgánicas, tales como dimetilaminopiridina, trimetilamina, piridina y N-metilmorfolina; y carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato potásico y carbonato sódico; litios orgánicos, tales como n-butil litio, metil litio y diisopropilamida de litio; y magnesios orgánicos, tales como bromuro de metilmagnesio. La cantidad de base usada puede ser de 1 a 20 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1i-1] y preferiblemente de 1 a 5 veces los moles del mismo. Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol éter dietílico y dimetil cellosolve; y hidrocarburos alifáticos, tales como hexano y ciclohexano. Estos disolventes pueden usarse independientemente o en forma de una mezcla de dos o más tipos.

Normalmente esta reacción puede realizarse de -78 °C a 150 °C, y preferiblemente de -78 °C a 120 °C durante 10 minutos a 24 horas. Cuando el sustituyente R¹ⁱ o R⁴ⁱ tiene un grupo protector, la reacción puede realizarse siempre que se desproteja apropiadamente el sustituyente mediante un procedimiento convencional.

La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [33] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1i-1] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1h-5] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1h-4] en el proceso de producción H.

Un compuesto representado por la fórmula general [34] puede obtenerse deshidratando un compuesto representado por la fórmula general [33] en presencia o ausencia de un agente de deshidratación y bases.

Los agentes de deshidratación usados en esta reacción, según surja la necesidad, incluyen, por ejemplo, pentóxido de fósforo, pentacloruro de fósforo, cloruro de fosforilo y cloruro de tionilo. La cantidad de agente deshidratante usado puede ser de 1 a 50 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [33] y preferiblemente de 1 a 10 veces los moles del mismo. Las sales usadas en esta reacción, según surja la necesidad, incluyen, por ejemplo, cloruro sódico. La cantidad de sal usada puede ser de 1 a 50 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [33] y preferiblemente de 1 a 5 veces los moles del mismo. Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol éter dietílico y dimetil cellosolve; hidrocarburos alifáticos, tales como hexano y ciclohexano; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno; ésteres, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; y amidas, tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida. Estos disolventes pueden usarse independientemente o en forma de una mezcla de dos o más tipos.

Normalmente esta reacción puede realizarse de -20 °C a 300 °C, y preferiblemente de 0 °C a 220 °C durante 30 minutos a 24 horas.

Un compuesto representado por la fórmula general [1i-4] puede sintetizarse a partir de un compuesto representado por la fórmula general [34] de acuerdo con el proceso descrito en Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 39, 5228-5235, 1996.

Específicamente, puede obtenerse amidoxima haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general [34] con hidroxilamina en presencia de una base. La cantidad de hidroxilamina usada puede ser de 1 a 20 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [34] y preferiblemente de 1 a 10 veces los

moles del mismo. Las bases usadas en esta reacción incluyen, por ejemplo, aminas orgánicas, tales como dimetilaminopiridina, trietilamina, piridina y N-metilmorfolina; alcóxidos metálicos, tales como metóxido sódico; y carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato potásico y carbonato sódico. La cantidad de base usada puede ser de 1 a 10 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [34] y preferiblemente de 1 a 5 veces los moles del mismo. Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol y etanol; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol éter dietílico y dimetil cellosolve; hidrocarburos alifáticos, tales como hexano y ciclohexano; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno; ésteres, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido; y amidas, tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida. Estos disolventes pueden usarse independientemente o en forma de una mezcla de dos o más tipos.

Normalmente esta reacción puede realizarse de -20 °C a 200 °C, y preferiblemente de 0 °C a 100 °C durante 30 minutos a 24 horas.

Después, el compuesto de amidoxima obtenido mediante el método anterior se hace reaccionar con carbonato halogenado en presencia de una base. Las bases usadas en esta reacción incluyen, por ejemplo, aminas orgánicas, tales como dimetilaminopiridina, trietilamina, piridina y N-metilmorfolina; carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato potásico y carbonato sódico; y alcóxidos metálicos, tales como terc-butóxido potásico. La cantidad de base usada puede ser de 1 a 10 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [34] y preferiblemente de 1 a 3 veces los moles del mismo. El carbonato halogenado usado en esta reacción incluye, por ejemplo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de butilo y cloroformiato de 2-etilhexilo. La cantidad de carbonato halogenado usado puede ser de 1 a 10 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [34] y preferiblemente de 1 a 3 veces los moles del mismo. Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, nitrilos, tales como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol éter dietílico y dimetil cellosolve; hidrocarburos alifáticos, tales como hexano y ciclohexano; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno; ésteres, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido. Estos disolventes pueden usarse independientemente o en forma de una mezcla de dos o más tipos.

Normalmente esta reacción puede realizarse de -20 °C a 200 °C, y preferiblemente de 0 °C a 100 °C durante 5 minutos a 24 horas.

Después, el producto de reacción se calienta en presencia o ausencia de disolvente para dar un compuesto representado por la fórmula general [1i-4]. Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, nitrilos, tales como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol éter dietílico y dimetil cellosolve; hidrocarburos alifáticos, tales como hexano y ciclohexano; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno; ésteres, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido. Estos disolventes pueden usarse independientemente o en forma de una mezcla de dos o más tipos.

Normalmente esta reacción puede realizarse a 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente usado, y preferiblemente de 0 °C a 150 °C durante 30 minutos a 24 horas y preferiblemente de 30 minutos a 10 horas. Cuando el sustituyente R¹¹ o R⁴ⁱ tiene un grupo protector, la reacción puede realizarse siempre que se desproteja apropiadamente el sustituyente mediante un procedimiento convencional.

Un compuesto representado por la fórmula general [1i-3] puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general [34] y un compuesto de azida en presencia o ausencia de sales.

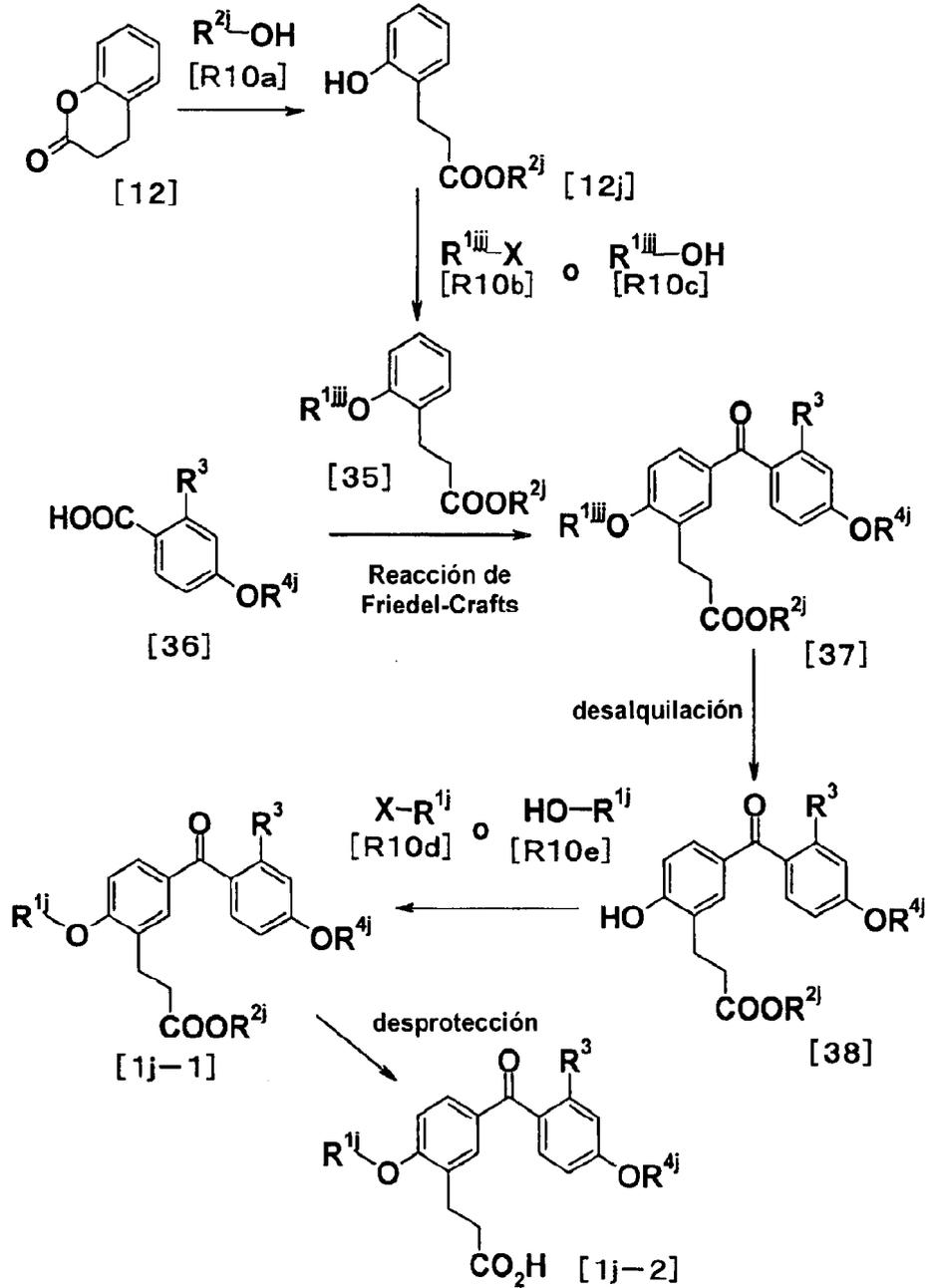
Los compuestos de azida usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, azida sódica, trimetilestaño azida y trimetilsilil azida. La cantidad del compuesto de azida usado puede ser de 1 a 30 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [34] y preferiblemente de 1 a 10 veces los moles del mismo. Las sales usadas en esta reacción, según surja la necesidad, incluyen, por ejemplo, clorhidrato de trietilamina y cloruro de amonio. La cantidad de sal usada puede ser de 1 a 30 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [34] y preferiblemente de 1 a 10 veces los moles del mismo. Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol éter dietílico y dimetil cellosolve; hidrocarburos alifáticos, tales como hexano y ciclohexano; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno; ésteres, tales como acetato de butilo y acetato de etilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido. Estos disolventes pueden usarse independientemente o en forma de una mezcla de dos o más

tipos.

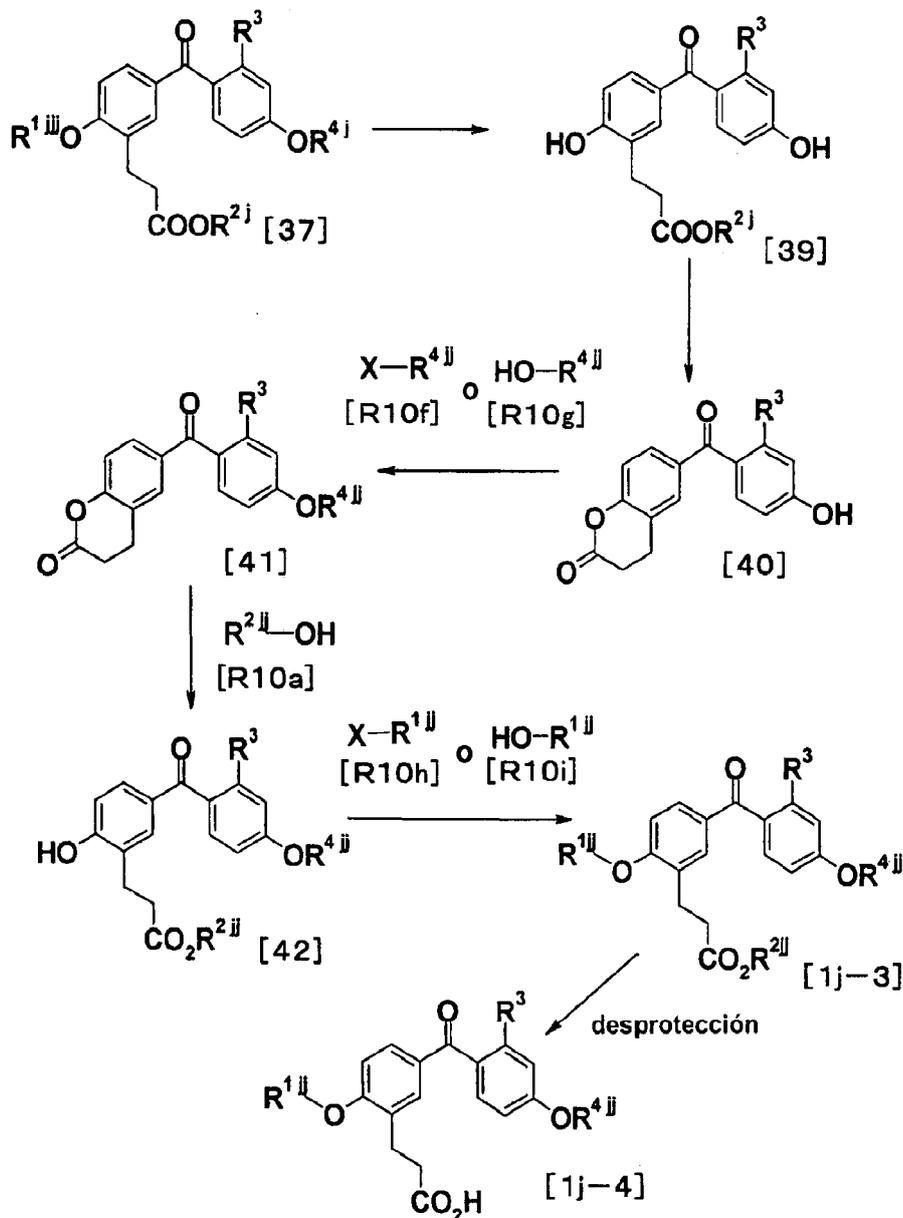
Normalmente esta reacción puede realizarse de -20 °C a 250 °C, y preferiblemente de 0 °C a 150 °C durante 30 minutos a 24 horas. Cuando el sustituyente R¹ⁱ o R⁴ⁱ tiene un grupo protector, la reacción puede realizarse siempre que se desproteja apropiadamente el sustituyente mediante un procedimiento convencional.

[Proceso de Producción J]

[Fórmula 12]



[Fórmula 13]



5 en la que cada uno de R^{2j} y R^{2ij} representa un grupo protector carboxilo; cada uno de R^{1j}, R^{1ij} y R^{1jij} representa el mismo significado que R^{1a}; R³ y X representan el mismo significado que anteriormente; cada uno de R^{4j} y R^{4ij} representa el mismo significado que R^{4a}.

10 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [12j] a partir de un compuesto representado por la fórmula [12] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [12d] a partir de un compuesto representado por la fórmula [12] en el proceso de producción D.

15 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [35] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [12j] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [13] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [12d] en el proceso de producción D.

20 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [37] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [36] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [15] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [14] en el proceso de producción D.

La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [38] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [37] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [7] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1a-1] en el proceso de producción A.

5 Un compuesto representado por la fórmula general [38] también puede obtenerse no mediante el aislamiento de un compuesto representado por la fórmula general [37] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [36], sino realizando de manera continua una reacción de Friedel-Crafts y desalquilación.

10 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1j-1] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [38] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [5] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [3] en el proceso de producción A.

15 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1j-2] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1j-1] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1a-2] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1a-1] en el proceso de producción A. Cuando el sustituyente R^{1j} , R^{4j} o R^3 tiene un grupo protector, la reacción puede realizarse siempre que se desproteja apropiadamente el sustituyente mediante un procedimiento convencional.

20 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [39] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [37] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [9] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [8] en el proceso de producción B.

25 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [40] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [39] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [3] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [2] en el proceso de producción A.

30 Un compuesto representado por la fórmula general [40] también puede obtenerse a partir de un compuesto representado por la fórmula general [36] realizando de manera continua una reacción de Friedel-Crafts, desalquilación y deshidratación.

35 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [41] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [40] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [5] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [3] en el proceso de producción A.

40 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [42] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [41] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [6] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [5] en el proceso de producción A.

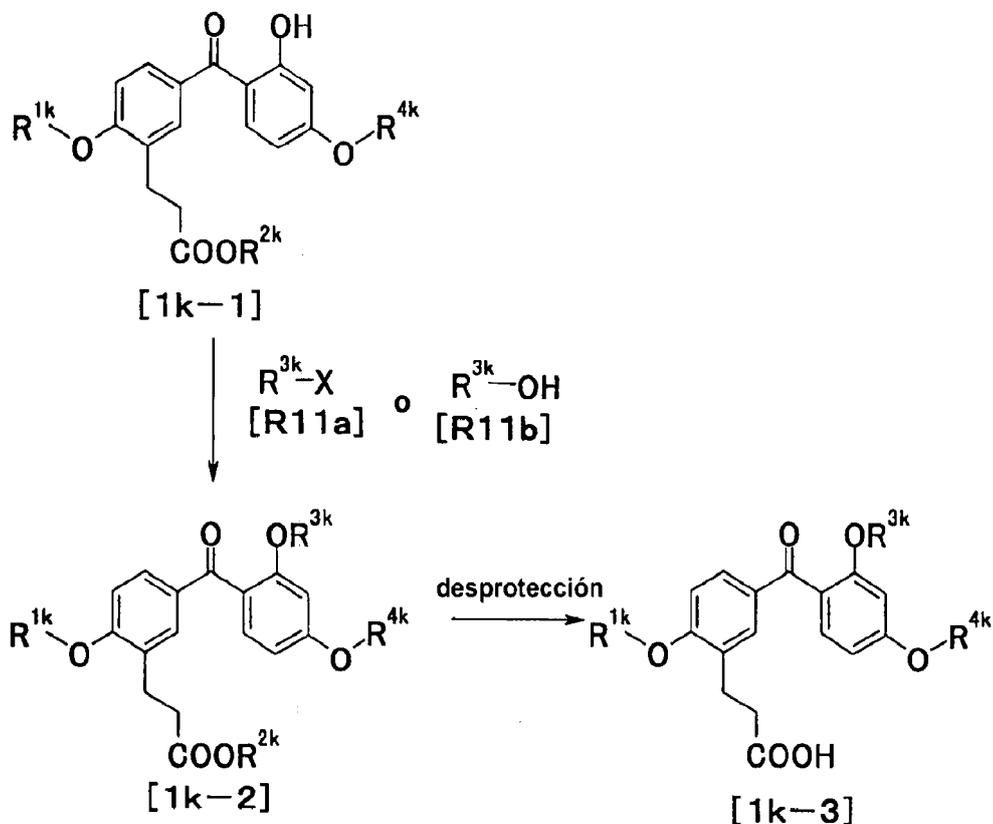
45 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1j-3] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [42] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [5] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [3] en el proceso de producción A.

50 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1j-4] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1j-3] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1a-2] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1a-1] en el proceso de producción A. Cuando el sustituyente R^{1ij} , R^{4ij} o R^3 tiene un grupo protector, la reacción puede realizarse siempre que se desproteja apropiadamente el sustituyente mediante un procedimiento convencional.

55

[Proceso de Producción K]

[Fórmula 14]



5 en la que R^{2k} representa un grupo protector carboxilo; R^{1k} representa el mismo significado que R^{1a}; R^{3k} representa alquilo opcionalmente sustituido; R^{4k} representa el mismo significado que R^{4a}; y X representa el mismo significado que anteriormente.

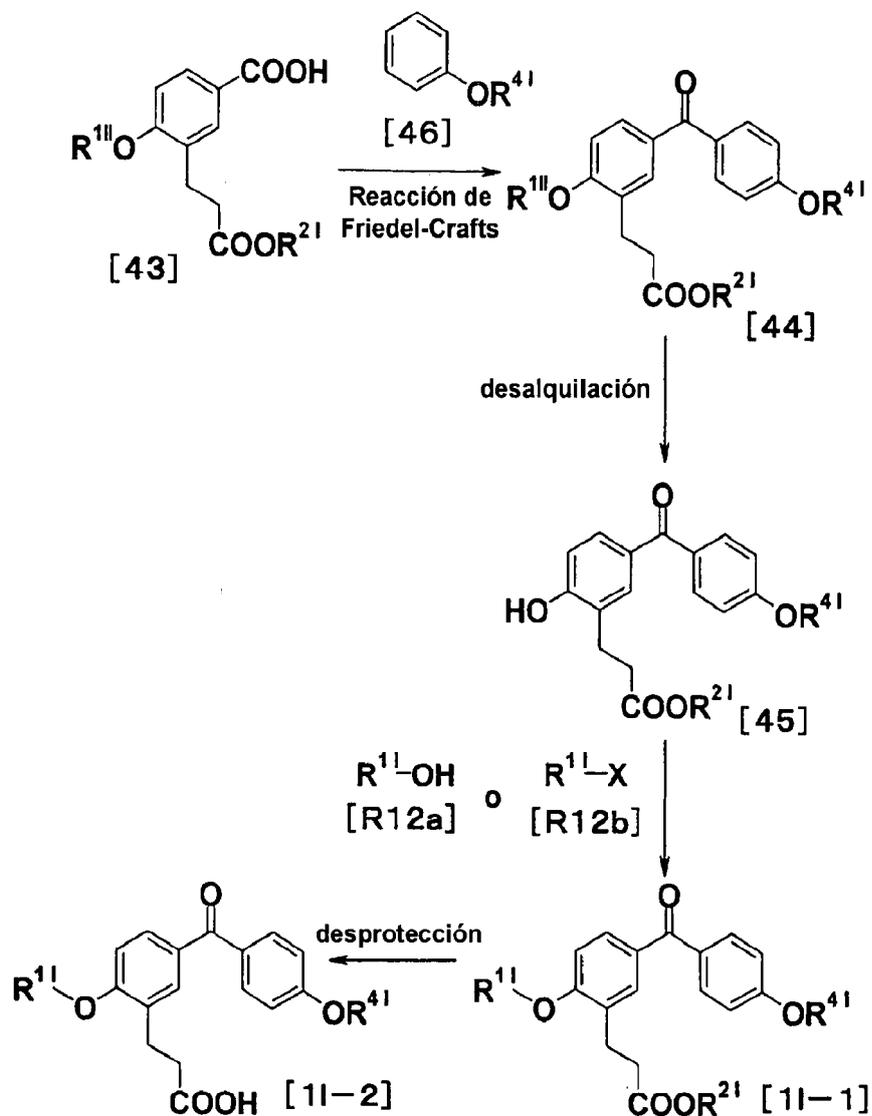
10 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1k-2] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1k-1] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [5] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [3] en el proceso de producción A.

15 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1k-3] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1k-2] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1a-2] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1a-1] en el proceso de producción A. Cuando el sustituyente R^{1k}, R^{3k} o R^{4k} tiene un grupo protector, la reacción puede realizarse siempre que se desproteja apropiadamente el sustituyente mediante un procedimiento convencional.

20

[Proceso de Producción L]

[Fórmula 15]



5 en la que R^{21} representa un grupo protector carboxilo; cada uno de R^{11} y R^{111} representa el mismo significado que R^{1a} ; R^{41} representa el mismo significado que R^{4a} ; y X representa el mismo significado que anteriormente.

10 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [44] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [43] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [15] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [14] en el proceso de producción D.

15 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [45] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [44] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [7] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1a-1] en el proceso de producción A.

20 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [11-1] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [45] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [5] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [3] en el proceso de producción A.

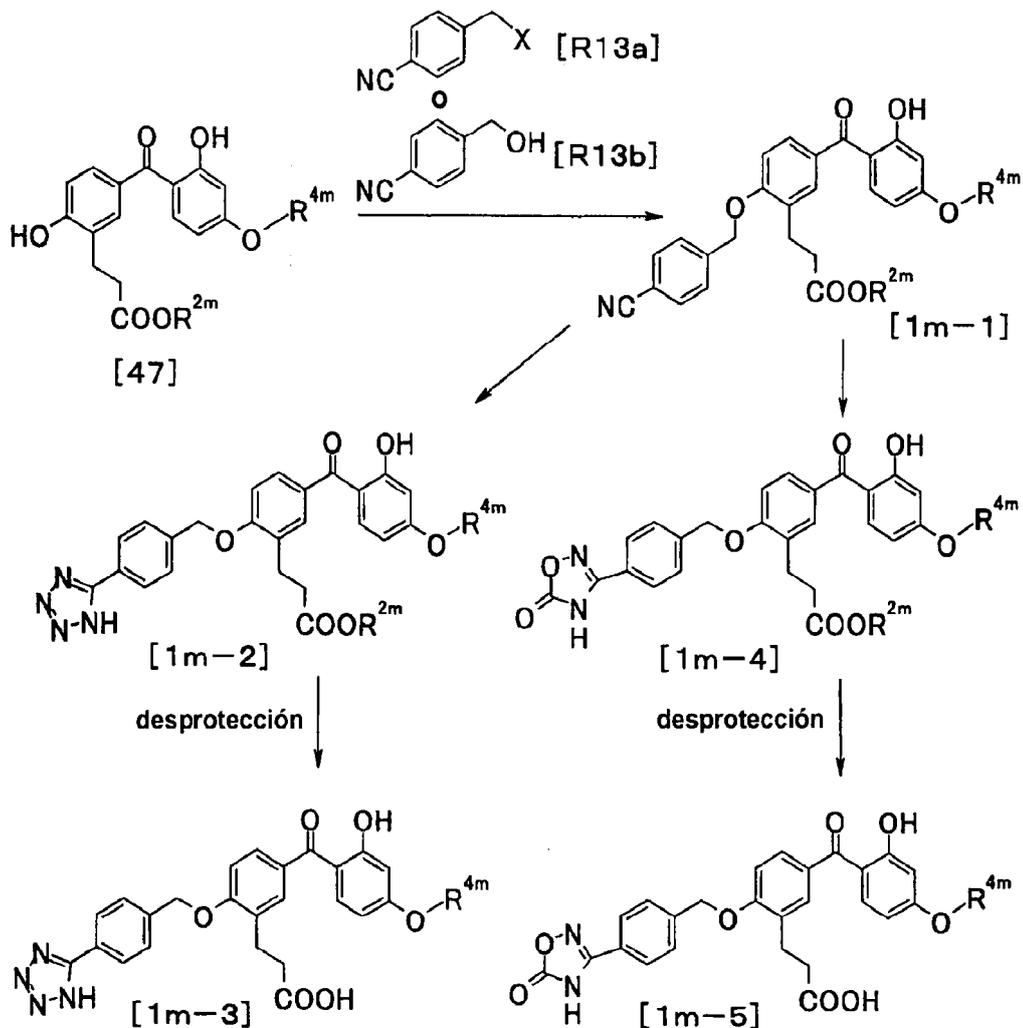
La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [11-2] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [11-1] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la

obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1a-2] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1a-1] en el proceso de producción A. Cuando el sustituyente R^{11} o R^{41} tiene un grupo protector, la reacción puede realizarse siempre que se desproteja apropiadamente el sustituyente mediante un procedimiento convencional.

5

[Proceso de Producción M]

[Fórmula 16]



10 en la que R^{2m} representa un grupo protector carboxilo; R^{4m} representa el mismo significado que R^{4a} ; y X representa el mismo significado que anteriormente.

15 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1m-1] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [47] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [5] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [3] en el proceso de producción A.

20 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1m-2] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1m-1] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1i-3] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [34] en el proceso de producción I.

25 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1m-3] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1m-2] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1a-2] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1a-1] en el proceso de producción A. Cuando el sustituyente R^{4m} tiene un grupo protector, la reacción puede realizarse siempre que se desproteja apropiadamente el sustituyente mediante un procedimiento

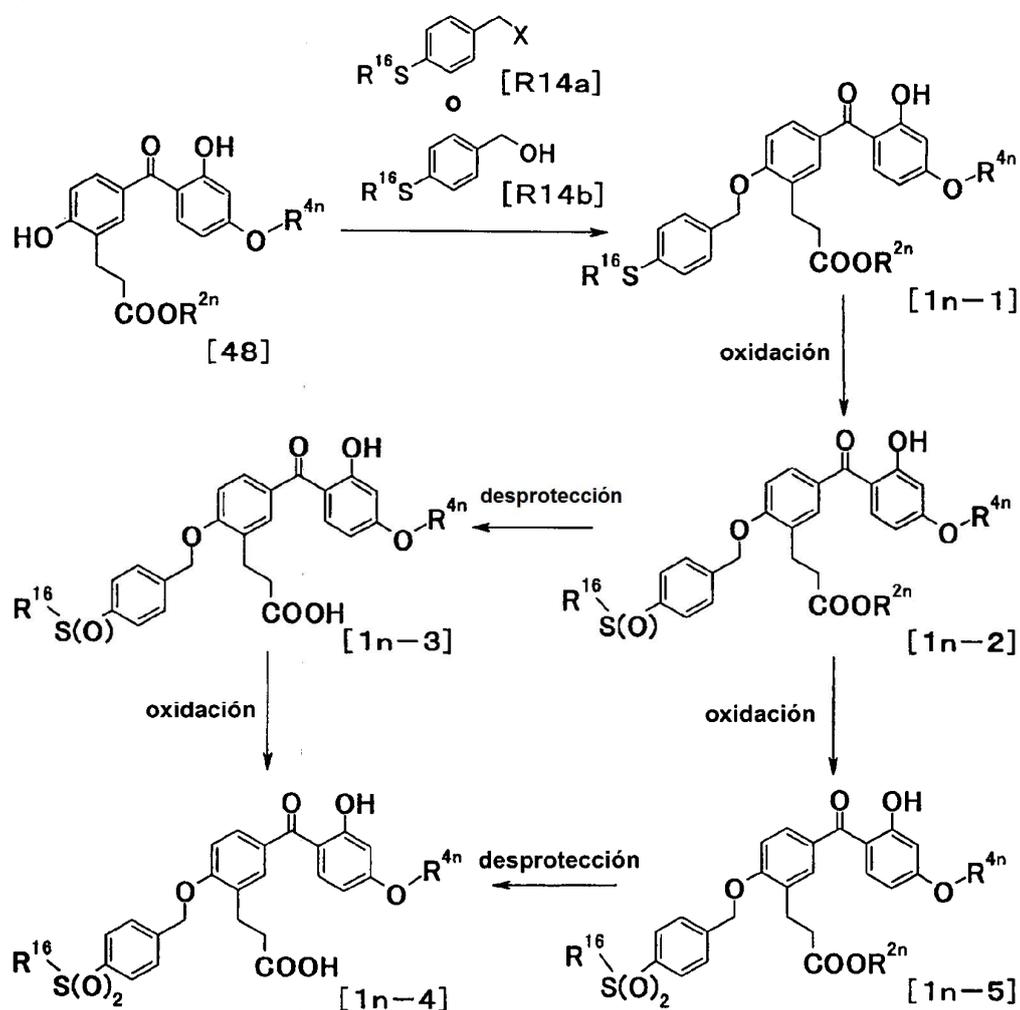
convencional.

La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1m-4] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1m-1] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1i-4] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [34] en el proceso de producción I.

La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1m-5] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1m-4] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1a-2] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1a-1] en el proceso de producción A. Cuando el sustituyente R^{4m} tiene un grupo protector, la reacción puede realizarse siempre que se desproteja apropiadamente el sustituyente mediante un procedimiento convencional.

15 [Proceso de Producción N]

[Fórmula 17]



20 en la que R²ⁿ representa un grupo protector carboxilo; R⁴ⁿ representa el mismo significado que R^{4a}; R¹⁶ está opcionalmente sustituido alquilo o arilo; y X representa el mismo significado que anteriormente.

La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1n-1] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [48] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [5] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [3] en el proceso de producción A.

Un compuesto representado por la fórmula general [1n-2] puede obtenerse mediante la oxidación de un compuesto representado por la fórmula general [1n-1].

Los agentes de oxidación usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, peróxidos orgánicos, tales como ácido peracético, ácido trifluoroperacético, ácido perbenzoico y ácido m-cloroperbenzoico; peróxido de hidrógeno; ácido crómico y permanganato potásico. La cantidad de agente de oxidación usado puede ser de 0,5 a 5 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1n-1] y preferiblemente de 1 a 3 veces los moles del mismo.

Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol éter dietílico y dimetil cellosolve; alcoholes, tales como metanol y etanol; ésteres, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; nitrilos, tales como acetonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno; agua; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido. Estos disolventes pueden usarse independientemente o en forma de una mezcla de dos o más tipos.

Normalmente esta reacción puede realizarse a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente usado, y preferiblemente de -10 °C a 30 °C durante 10 minutos a 24 horas.

La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1n-3] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1n-2] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1a-2] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1a-1] en el proceso de producción A.

Un compuesto representado por la fórmula general [1n-4] puede obtenerse mediante la oxidación de un compuesto representado por la fórmula general [1n-3].

Los agentes de oxidación usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, peróxidos orgánicos, tales como ácido peracético, ácido trifluoroperacético, ácido perbenzoico y ácido m-cloroperbenzoico; peróxido de hidrógeno; ácido crómico y permanganato potásico. La cantidad de agente de oxidación usado puede ser de 1 a 5 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1n-3] y preferiblemente de 1 a 3 veces los moles del mismo. Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol éter dietílico y dimetil cellosolve; alcoholes, tales como metanol y etanol; ésteres, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; nitrilos, tales como acetonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno; y agua. Estos disolventes pueden usarse independientemente o en forma de una mezcla de dos o más tipos.

Normalmente esta reacción puede realizarse a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente usado, y preferiblemente de -10 °C a 30 °C durante 10 minutos a 24 horas.

La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1n-5] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1n-2] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1n-4] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1n-3] en el proceso de producción N. Cuando el sustituyente R⁴ⁿ o R¹⁶ tiene un grupo protector, la reacción puede realizarse siempre que se desproteja apropiadamente el sustituyente mediante un procedimiento convencional.

Un compuesto representado por la fórmula general [1n-5] también puede obtenerse mediante la oxidación de un compuesto representado por la fórmula general [1n-1].

Los agentes de oxidación usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, peróxidos orgánicos, tales como ácido peracético, ácido trifluoroperacético, ácido perbenzoico y ácido m-cloroperbenzoico; peróxido de hidrógeno; ácido crómico y permanganato potásico. La cantidad de agente de oxidación usado puede ser de 2 a 10 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1n-1] y preferiblemente de 2 a 3 veces los moles del mismo. Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol éter dietílico y dimetil cellosolve; alcoholes, tales como metanol y etanol; ésteres, tales como acetato de butilo y acetato de etilo; nitrilos, tales como acetonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno; y agua. Estos disolventes pueden usarse independientemente o en forma de una mezcla de dos o más tipos.

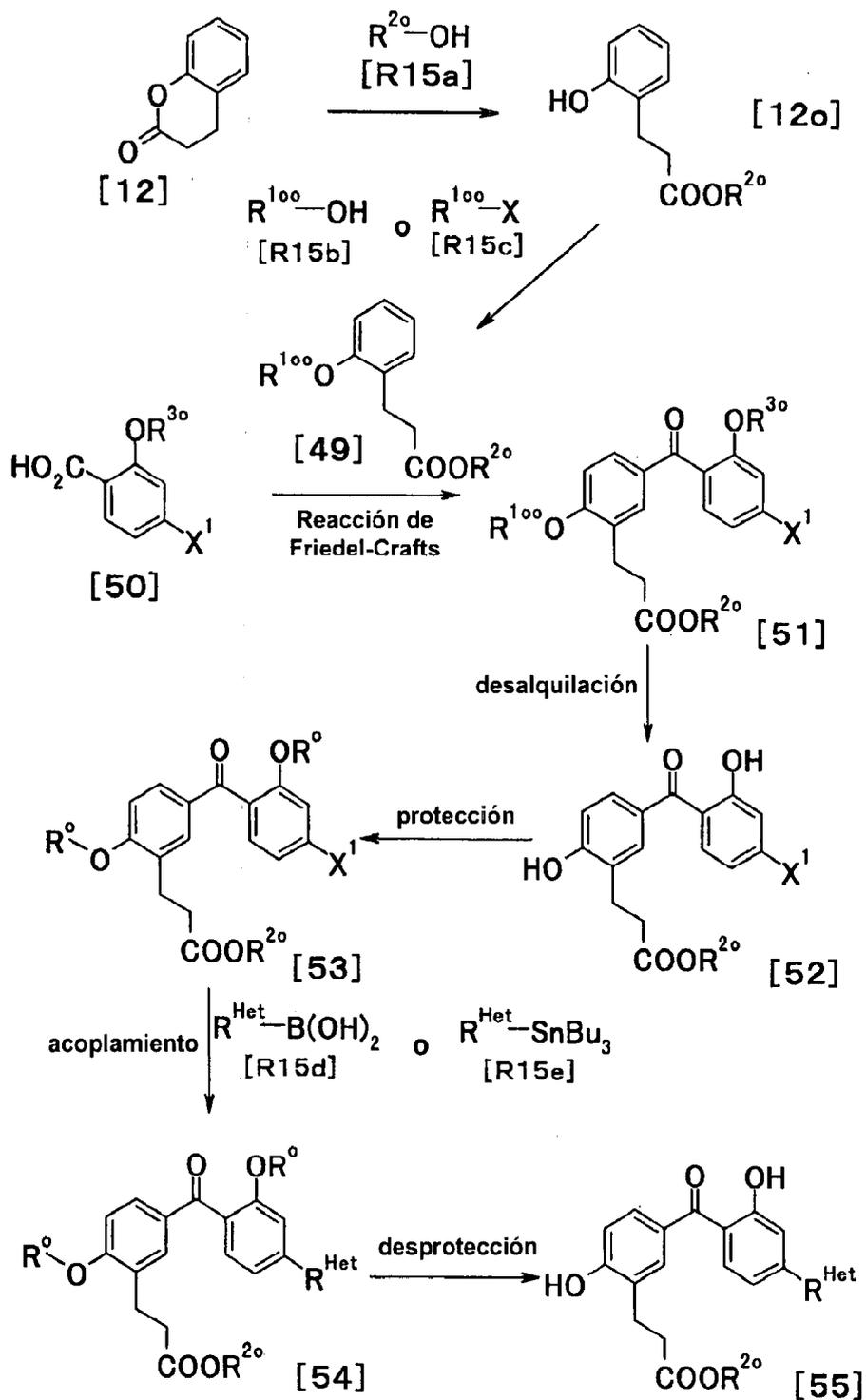
Normalmente esta reacción puede realizarse a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente usado, y preferiblemente de -10 °C a 30 °C durante 10 minutos a 24 horas.

La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1n-4] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1n-5] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1a-2] a partir de un compuesto representado por la

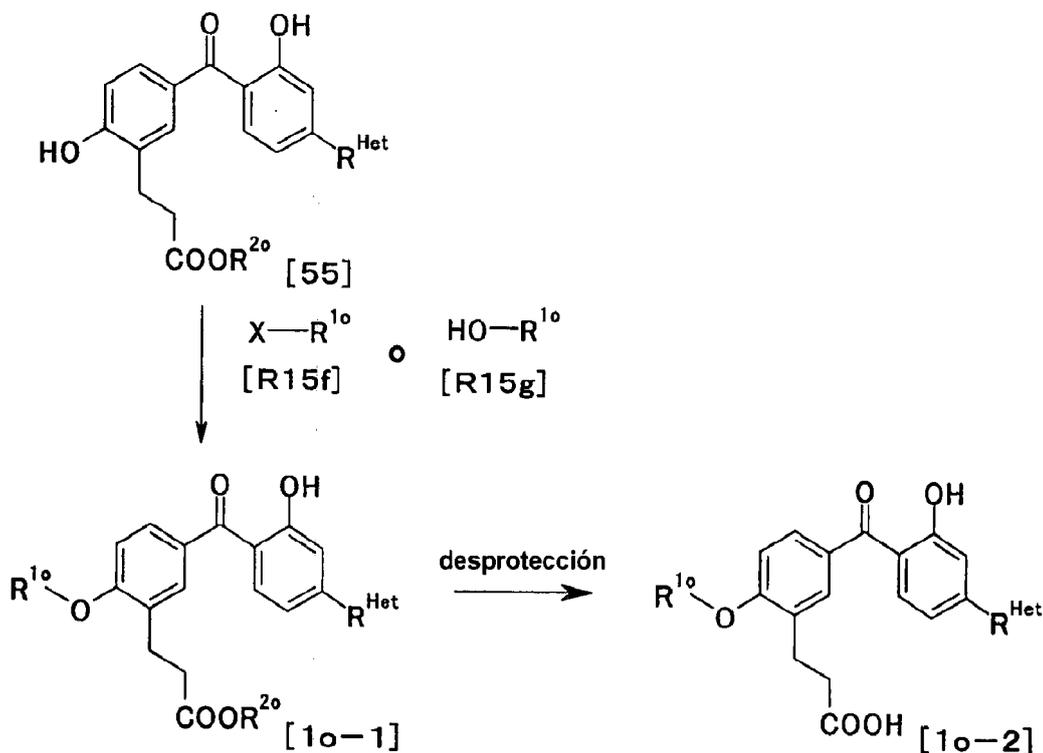
fórmula general [1a-1] en el proceso de producción A. Cuando el sustituyente R^{4n} o R^{16} tiene un grupo protector, la reacción puede realizarse siempre que se desproteja apropiadamente el sustituyente mediante un procedimiento convencional.

5 [Proceso de Producción O]

[Fórmula 18]



[Fórmula 19]



en la que R^{2o} representa un grupo protector carboxilo; R^{1o} representa el mismo significado que R^{1a}; R^{1oo} y R^{3o} están opcionalmente sustituidos alquilo; R^o es un grupo protector fenol; R^{Het} está opcionalmente sustituido heterociclilo; X¹ es un grupo saliente; y X representa el mismo significado que anteriormente.

La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [12o] a partir de un compuesto representado por la fórmula [12] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [12d] a partir de un compuesto representado por la fórmula [12] en el proceso de producción D.

La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [49] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [12o] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [13] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [12d] en el proceso de producción D.

La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [51] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [50] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [15] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [14] en el proceso de producción D.

La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [52] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [51] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [9] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [8] en el proceso de producción B.

Un compuesto representado por la fórmula general [52] puede obtenerse a partir de un compuesto representado por la fórmula general [50] no mediante el aislamiento de un compuesto representado por la fórmula general [51], sino realizando de manera continua una reacción de Friedel-Crafts y una reacción de desalquilación.

Un compuesto representado por la fórmula general [53] puede obtenerse mediante el proceso descrito en Greene y col., Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, 1999, 249-280.

Específicamente, cuando R^o es un grupo acetilo, por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula general [53] puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general [52] con anhídrido acético en presencia de una base.

En esta reacción, puede usarse anhídrido acético como disolvente; sin embargo, cuando se usa otro disolvente

diferente, la cantidad de anhídrido acético usado puede ser de 2 a 20 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [52] y preferiblemente de 2 a 3 veces los moles del mismo. Las bases usadas en esta reacción incluyen, por ejemplo, aminas orgánicas, tales como dimetilaminopiridina, trietilamina, piridina y N-metilmorfolina; y carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato potásico y carbonato sódico. La cantidad de base usada puede ser de 2 a 10 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [52] y preferiblemente de 2 a 3 veces los moles del mismo. Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, nitrilos, tales como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, anisol, dietilenglicol éter dietílico y dimetil cellosolve; hidrocarburos alifáticos, tales como hexano y ciclohexano; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno; ésteres, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido. Estos disolventes pueden usarse independientemente o en forma de una mezcla de dos o más tipos.

Normalmente esta reacción puede realizarse de -20 °C a 200 °C, y preferiblemente de 0 °C a 100 °C durante 5 minutos a 24 horas.

Cuando R^o es un grupo tetrahidropiraniolo, por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula general [53] puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general [52] con 3,4-dihidro-2H-pirano en presencia de un catalizador.

La cantidad del catalizador usado en esta reacción puede ser de 2 a 20 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [52] y preferiblemente de 2 a 5 veces los moles del mismo. Los catalizadores usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, ácidos, tales como cloruro de hidrógeno seco y ácido p-toluenosulfónico; y sales, tales como p-toluenosulfonato de piridinio. La cantidad de catalizador usado puede ser de 0,01 a 10 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [52] y preferiblemente de 0,05 a 3 veces los moles del mismo. Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, anisol, dietilenglicol éter dietílico y dimetil cellosolve; ésteres, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; nitrilos, tales como acetonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; e hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno. Estos disolventes pueden usarse independientemente o en forma de una mezcla de dos o más tipos.

Normalmente esta reacción puede realizarse de 0 °C a 100 °C, y preferiblemente de 0 °C a 50 °C durante 10 minutos a 24 horas.

Un compuesto representado por la fórmula general [54] puede obtenerse, por ejemplo, mediante el proceso descrito en Tetrahedron Letters, Vol. 28, 5093-5096, 1987.

Específicamente, un compuesto representado por la fórmula general [54] puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general [53] y un compuesto representado por la fórmula general [R15d] en presencia de una base y un compuesto de coordinación de paladio como catalizador.

Los compuestos de coordinación de paladio usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), bencil(cloro)bis(trifenilfosfina)paladio (II) y acetato de paladio (II). La cantidad de catalizador usado puede ser de 0,001 a 1 mol por mol de un compuesto representado por la fórmula general [53] y preferiblemente de 0,01 a 0,1 veces los moles del mismo. Las bases usadas en esta reacción incluyen, por ejemplo, carbonatos alcali, tales como hidrógenocarbonato sódico y carbonato sódico; hidróxidos de alcali, tales como hidróxido sódico e hidróxido potásico; alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido sódico y terc-butóxido sódico; y bases orgánicas, tales como trietilamina y piridina. La cantidad de base usada puede ser de 1 a 10 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [53] y preferiblemente de 2 a 4 veces los moles del mismo. Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano y tetrahydrofurano; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno; alcoholes, tales como metanol y etanol; ésteres, tales como acetato de etilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido; y agua. Estos disolventes pueden usarse independientemente o en forma de una mezcla de dos o más tipos.

Normalmente esta reacción puede realizarse a 20 °C a la temperatura de reflujo del disolvente usado, y preferiblemente de 30 a 120 °C durante 30 minutos a 72 horas y preferiblemente de 30 minutos a 5 horas.

Un compuesto representado por la fórmula general [54] puede obtenerse, por ejemplo, mediante el proceso descrito en Nippon Kagaku Kaishi, N° 3, 520-526, 1985.

Específicamente, un compuesto representado por la fórmula general [54] también puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general [53] con un compuesto representado por la fórmula

general [R15e] en presencia o ausencia de un compuesto de coordinación de paladio como catalizador.

Los compuestos de coordinación de paladio usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), bencil(cloro)bis(trifenilfosfina)paladio (II) y acetato de paladio (II). La cantidad de catalizador usado puede ser de 0,001 a 1 vez los moles de un compuesto representado por la fórmula general [53] y preferiblemente de 0,01 a 0,1 veces los moles del mismo. Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano y tetrahidrofurano; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno; alcoholes, tales como metanol y etanol; ésteres, tales como acetato de etilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido. Estos disolventes pueden usarse independientemente o en forma de una mezcla de dos o más tipos.

Normalmente esta reacción puede realizarse a 20 °C a la temperatura de reflujo del disolvente usado, y preferiblemente de 30 a 120 °C durante 30 minutos a 72 horas y preferiblemente de 30 minutos a 5 horas.

Un compuesto representado por la fórmula general [55] puede obtenerse a partir de un compuesto representado por la fórmula general [54] realizando una desprotección habitual.

Específicamente, cuando R^o de un compuesto representado por la fórmula general [54] es acetilo, un compuesto representado por la fórmula general [55] puede obtenerse desprotegiendo los sustituyentes protegidos con R^o en presencia de una base.

Las bases usadas en esta reacción incluyen, por ejemplo, carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato potásico y carbonato sódico; y alcóxidos de metales alcalinos, tales como terc-butóxido potásico y metóxido sódico. La cantidad de base usada puede ser de 2 a 10 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [54] y preferiblemente de 2 a 3 veces los moles del mismo. Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano y tetrahidrofurano; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno; alcoholes, tales como metanol y etanol; amidas, tales como N,N-dimetilformamida; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido. Estos disolventes pueden usarse independientemente o en forma de una mezcla de dos o más tipos.

Normalmente esta reacción puede realizarse de -10 °C a 100 °C, y preferiblemente de 0 °C a 30 °C durante 5 minutos a 24 horas y preferiblemente 10 minutos a 10 horas.

Cuando R^o de un compuesto representado por la fórmula general [54] es tetrahidropirano, por ejemplo, la eliminación del mismo puede realizarse en presencia de ácido. Los ácidos usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico; y ácidos orgánicos, tales como ácido p-toluenosulfónico y ácido oxálico. La cantidad de ácido usado puede ser de 0,01 a 100 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [54] y preferiblemente de 0,05 a 10 veces los moles del mismo. Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol éter dietílico y dimetil cellosolve; alcoholes, tales como metanol y etanol; ésteres, tales como acetato de butilo y acetato de etilo; nitrilos, tales como acetonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno; y agua. Estos disolventes pueden usarse independientemente o en forma de una mezcla de dos o más tipos.

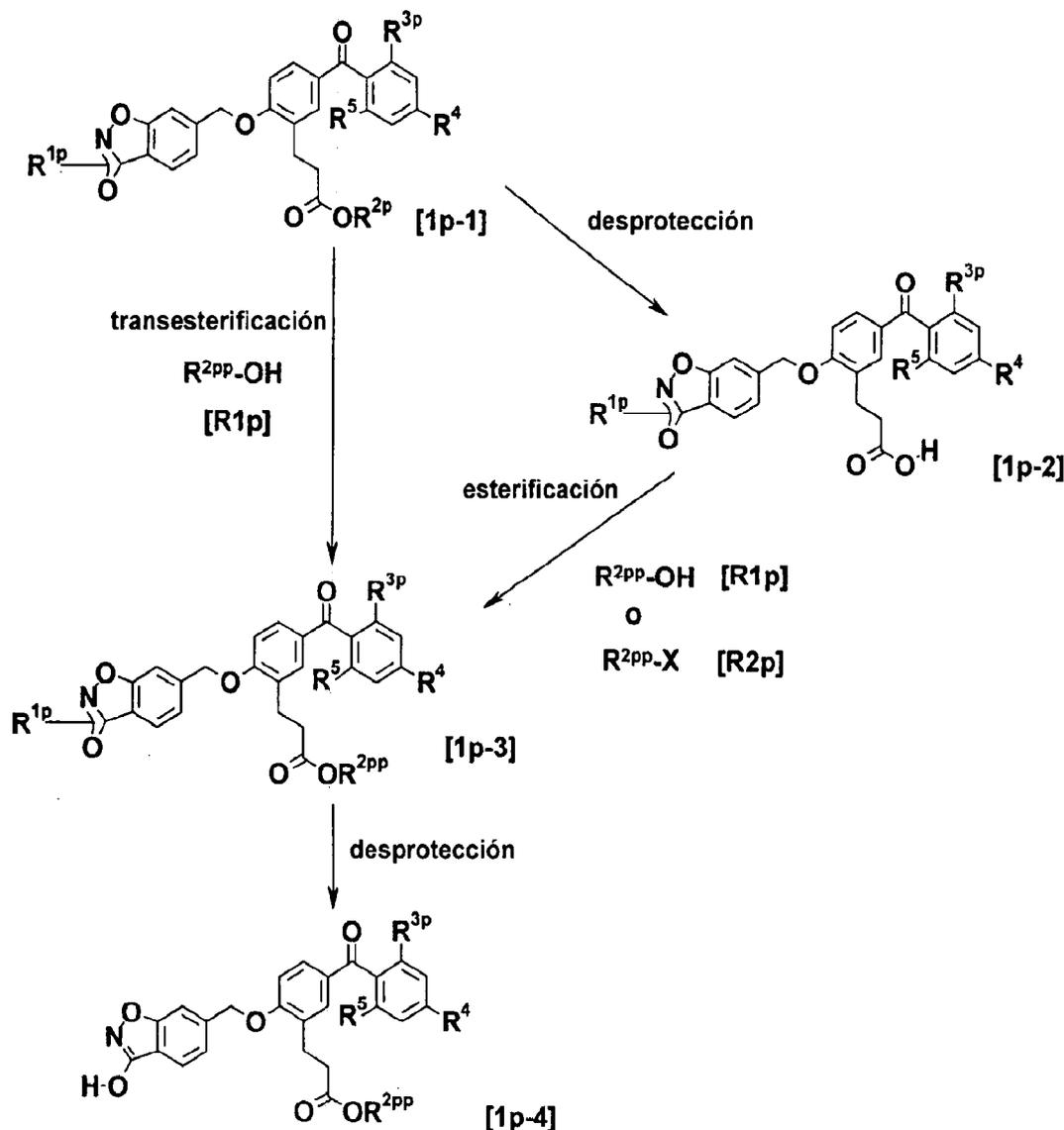
Normalmente esta reacción puede realizarse a 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente usado, y preferiblemente de 5 °C a 100 °C durante 10 minutos a 24 horas.

La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [10-1] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [55] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [5] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [3] en el proceso de producción A.

La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [10-2] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [10-1] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1a-2] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1a-1] en el proceso de producción A. Cuando el sustituyente R^{1o} o R^{Het} tiene un grupo protector, la reacción puede realizarse siempre que se desproteja apropiadamente el sustituyente mediante un procedimiento convencional.

[Proceso de Producción P]

[Fórmula 20]



- 5 en la que R^{1p} representa un grupo hidroxilo o amino; cada uno de R^{2p} y R^{2pp} representa alquilo opcionalmente sustituido; R^{3p} es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo opcionalmente protegido, amino opcionalmente protegido, mercapto, carbamoilo, o alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, acilamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino o heterociclilo; R⁴, R⁵ y X representan el mismo significado que anteriormente (R^{1p} representa un grupo sustituido con
- 10 oxígeno de un grupo hidroxilo como sustituyente de bencisoxazol o nitrógeno de bencisoxazol).

Un compuesto representado por la fórmula general [1p-2] puede obtenerse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general [1p-1] a una reacción de desprotección, tal como (1) hidrólisis con ácido o base, (2) desalquilación con sal, o (3) desalquilación reductora que incluye una reacción de adición de hidrógeno con un

15 catalizador metálico.

Los ácidos usados en la reacción (1) incluyen, por ejemplo, ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido bromhídrico; ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico y ácido trifluoroacético; y ácidos de Lewis, tales como cloruro de aluminio y yoduro de trimetilsililo. La cantidad de ácido usado en la reacción puede ser de 1 a

20 100 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1p-1] y preferiblemente de 1 a 10 veces los moles del mismo.

Las bases usadas en la reacción (1) incluyen, por ejemplo, hidróxidos de álcali, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio; alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido sódico, etóxido sódico y

terc-butóxido potásico; carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato potásico y carbonato sódico; y fluoruro de tetrabutilamonio. La cantidad de base usada puede ser de 1 a 100 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1p-1] y preferiblemente de 1 a 10 veces los moles del mismo.

5 Las sales usadas en la reacción (2) incluyen, por ejemplo, yoduro de litio y cloruro sódico. La cantidad de sal usada puede ser de 1 a 100 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1p-1] y preferiblemente de 1 a 10 veces los moles del mismo.

10 Los catalizadores usados en la reacción (3) incluyen, por ejemplo, paladio sobre carbono, negro de paladio e hidróxido de paladio. La cantidad de catalizador usado puede ser del 0,1 al 100% (p/p) el peso del compuesto representado por la fórmula general [1p-1] y preferiblemente del 1 al 50% (p/p) el peso del mismo.

15 Los agentes de reducción usados en la reacción (3) incluyen, por ejemplo, hidrógeno, ácido fórmico, ciclohexeno y cinc. La cantidad de agente de reducción usado puede ser de 1 a 100 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1p-1] y preferiblemente de 1 a 10 veces los moles del mismo.

20 Los disolventes usados en estas reacciones no se limitan a cualquiera de los específicos, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol, etanol y alcohol isopropílico; éteres, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico; 1,4-dioxano y anisol; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo y tetracloruro de carbono; nitrilos, tales como acetonitrilo; hidrocarburos alifáticos, tales como n-hexano y ciclohexano; ésteres, tales como acetato de etilo; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno, benceno y xileno; dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, nitrometano, piridina y agua. Estos disolventes pueden usarse independientemente o en forma de una mezcla de dos o más tipos.

25 Normalmente, estas reacciones pueden realizarse de -78 °C a 100 °C, y preferiblemente de 0 °C a 80 °C durante 10 minutos a 24 horas.

30 Un compuesto representado por la fórmula general [1p-3] puede obtenerse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general [1p-2] a esterificación.

35 Esto puede realizarse usando una reacción de esterificación habitual, y los procesos de esterificación incluyen, por ejemplo, procesos (1) en los que se usa un catalizador de ácido y un aditivo, (2) en los que la esterificación se realiza a través de cloruro de ácido en presencia o ausencia de catalizador, (3) en los que la esterificación se realiza a través de anhídrido de ácido en presencia o ausencia de base, (4) en los que se usa una base y un compuesto representado por la fórmula general [R2p], y (5) en los que un compuesto representado por la fórmula general [R1p] junto con un agente de condensación y un aditivo se somete a una reacción de condensación.

40 Los catalizadores de ácido usados en la reacción (1) incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, cloruro de trimetilsililo, cloruro de aluminio, trifluoruro de boro y ácido trifluoroacético. La cantidad de catalizador de ácido usado en la reacción puede ser de 0,01 a 100 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1p-2] y preferiblemente de 0,5 a 50 veces los moles del mismo. Los aditivos usados en la reacción incluyen, por ejemplo, 2,2-dimetoxipropano y ortoformiato de etilo. La cantidad de aditivo usado en la reacción puede ser de 0,1 a 100 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1p-2] y preferiblemente de 1 a 50 veces los moles del mismo.

45 Los compuestos representados por la fórmula general [R1p] incluyen, por ejemplo, metanol, etanol, alcohol bencílico, N-(2-hidroxietil)morfolina y 4-hidroximetil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona. Estos compuestos pueden usarse como un disolvente en una cantidad apropiada; sin embargo, cuando se usa otro disolvente, la cantidad de dicho compuesto usado puede ser de 1 a 100 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1p-2] y preferiblemente de 1 a 50 veces los moles del mismo.

50 Los disolventes usados en la reacción (1) no se limitan a cualquiera de los específicos, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol éter dietílico, y dimetil cellosolve; ésteres, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; nitrilos, tales como acetonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido. Normalmente, estas reacciones pueden realizarse de 0 °C a 200 °C, y preferiblemente de 5 °C a 100 °C durante 10 minutos a 24 horas.

60 Los agentes de activación carboxílicos usados en la reacción (2) incluyen, por ejemplo, cloruro de oxalilo y cloruro de tionilo. La cantidad del agente usado en la reacción puede ser de 1 a 10 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1p-2] y preferiblemente de 1 a 5 veces los moles del mismo.

65 Los catalizadores usados en la reacción (2), según surja la necesidad, incluyen, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, y la cantidad de catalizador usado en la reacción puede ser de 0,001 a 1 vez los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1p-2] y preferiblemente de 0,01 a 0,5 veces los moles del mismo.

- 5 Los disolventes usados en la reacción (2) no se limitan a cualquiera de los específicos, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol éter dietílico, y dimetil cellosolve; ésteres, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; nitrilos, tales como acetonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida; e hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno. Normalmente, estas reacciones pueden realizarse de 0 °C a 200 °C, y preferiblemente de 5 °C a 100 °C durante 10 minutos a 24 horas.
- 10 Los agentes de activación usados en la reacción (3) incluyen, por ejemplo, anhídrido acético y cloroformiato de etilo, y la cantidad de agente de activación usado en la reacción puede ser de 1 a 10 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1p-2] y preferiblemente de 1 a 5 veces los moles del mismo.
- 15 Las bases usadas en la reacción (3), según surja la necesidad, incluyen, por ejemplo, aminas orgánicas, tales como dimetilaminopiridina, trietilamina, piridina, N-metilmorfolina y N-etildiisopropilamina; y carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato potásico y carbonato sódico. La cantidad de base usada puede ser de 1 a 10 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1p-2] y preferiblemente de 1 a 5 veces los moles del mismo. Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol éter dietílico y dimetil cellosolve; ésteres, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; nitrilos, tales como acetonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida; e hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno. Normalmente esta reacción puede realizarse de 0 °C a 200 °C, y preferiblemente de 5 °C a 100 °C durante 10 minutos a 24 horas.
- 20 Las bases usadas en la reacción (4) incluyen, por ejemplo, aminas orgánicas, tales como dimetilaminopiridina, trietilamina, piridina y N-metilmorfolina; y carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato potásico y carbonato sódico. La cantidad de base usada puede ser de 0,5 a 10 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1p-2] y preferiblemente de 1 a 5 veces los moles del mismo.
- 25 Los compuestos representados por la fórmula general [R2p] usados en la reacción (4) incluyen, por ejemplo, yoduro de metilo, yoduro de etilo, bromuro de bencilo, 1-etil yoduro de carbonato de etilo, 1-etil yoduro de carbonato de ciclohexilo, 4-bromometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona, N-(2-cloroetil)morfolina y pivalato de clorometilo. La cantidad de dicho compuesto usado puede ser de 0,5 a 10 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1p-2] y preferiblemente de 1 a 3 veces los moles del mismo.
- 30 Los disolventes usados en la reacción (4) no se limitan a cualquiera de los específicos, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol éter dietílico y dimetil cellosolve; ésteres, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; nitrilos, tales como acetonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido.
- 35 Normalmente esta reacción puede realizarse de 0 °C a 200 °C, y preferiblemente de 5 °C a 100 °C durante 10 minutos a 24 horas.
- 40 Los agentes de condensación usados en la reacción (5) incluyen, por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol, N,N'-dodiclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, N-etil-N'-3-dimetilaminopropilcarbodiimida, azodicarboxilato de diisopropilo y difenilfosforil azida.
- 45 Los aditivos usados en la reacción (5) incluyen, por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol, trifenilfosfina y N-hidroxisuccinimida.
- 50 Las cantidades de un compuesto representado por la fórmula general [R1p], cada uno del agente de condensación y el aditivo usados en la reacción (5) puede ser de 0,01 a 10 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1p-2] y preferiblemente 0,de 1 a 3 veces los moles del mismo.
- 55 Los disolventes usados en la reacción (5) no se limitan a cualquiera de los específicos, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol éter dietílico y dimetil cellosolve; ésteres, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; nitrilos, tales como acetonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida; e hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno. Normalmente esta reacción puede realizarse de 0 °C a 200 °C, y preferiblemente de 5 °C a 100 °C durante 10 minutos a 24 horas.
- 60 Un compuesto representado por la fórmula general [1p-3] también puede obtenerse a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1p-1] realizando de manera continua la desprotección y la esterificación.
- 65 Un compuesto representado por la fórmula general [1p-3] también puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general [1p-1] con un compuesto representado por la fórmula general [R1p] en presencia de ácido o base.

Los compuestos representados por la fórmula general [R1p] usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, metanol, etanol, alcohol bencílico, N-(2-hidroxietil)morfolina y 4-hidroximetil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona. Estos compuestos pueden usarse como un disolvente en una cantidad apropiada; sin embargo, cuando se usa otro disolvente, la cantidad de dicho compuesto usado puede ser de 1 a 100 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1p-1] y preferiblemente de 1 a 10 veces los moles del mismo.

Los ácidos usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico, cloruro de trimetilsililo y trifluoruro de boro. La cantidad de ácido usado en la reacción puede ser de 0,01 a 100 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1p-1] y preferiblemente 0, de 1 a 10 veces los moles del mismo.

Las bases usadas en esta reacción incluyen, por ejemplo, alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido sódico, etóxido sódico y terc-butóxido potásico; aminas orgánicas, tales como dimetilaminopiridina, trietilamina y piridina; hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro sódico; y carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato potásico y carbonato sódico. La cantidad de base usada puede ser de 1 a 100 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1p-1] y preferiblemente de 1 a 10 veces los moles del mismo.

Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, anisol, dietilenglicol éter dietílico, y dimetil cellosolve; nitrilos, tales como acetonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido. Estos disolventes se usan independientemente o en forma de una mezcla de dos o más tipos.

Normalmente esta reacción puede realizarse de -50 a 200 °C, y preferiblemente de -30 a 150 °C durante 10 minutos a 24 horas.

Un compuesto representado por la fórmula general [1p-4] puede obtenerse a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1p-3] realizando una desprotección habitual.

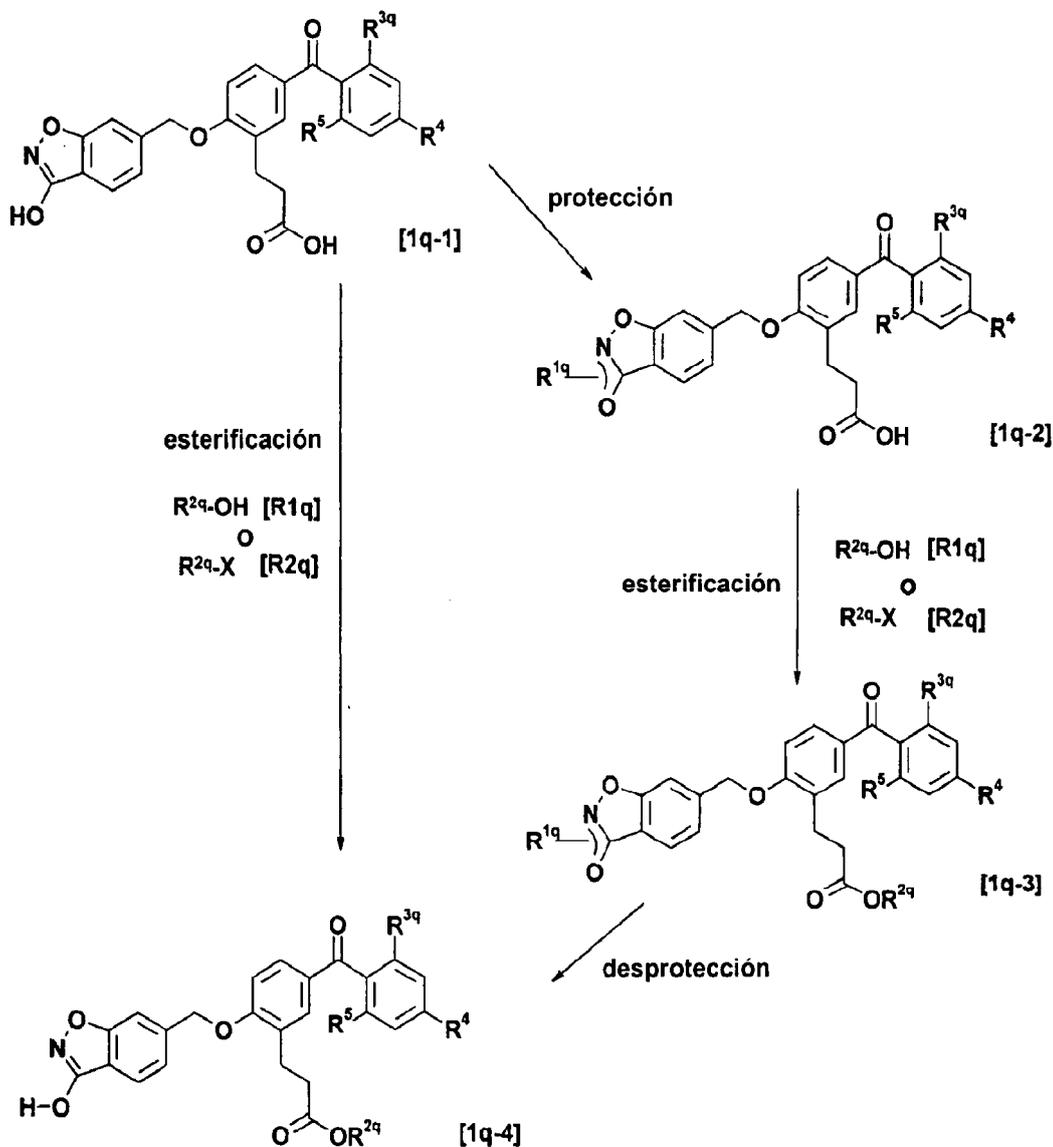
Por ejemplo, cuando R^{1p} de un compuesto representado por la fórmula general [1p-3] es terc-butoxicarbonilo, la desprotección puede realizarse en presencia de ácido. Los ácidos usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; y ácidos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético y ácido trifluoroacético. La cantidad de ácido usado en la reacción puede ser de 0,01 a 100 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1p-3] y preferiblemente de 1 a 10 veces los moles del mismo. Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, anisol, dietilenglicol éter dietílico, y dimetil cellosolve; alcoholes, tales como metanol, etanol y alcohol isopropílico; ésteres, tales como acetato de butilo y acetato de etilo; nitrilos, tales como acetonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno; y agua. Estos disolventes se usan independientemente o en forma de una mezcla de dos o más tipos. Normalmente esta reacción puede realizarse a 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente usado, y preferiblemente de 0 °C a 120 °C durante 10 minutos a 24 horas.

Por ejemplo, cuando R^{1p} de un compuesto representado por la fórmula general [1p-3] es metoximetilo o tritilo, la desprotección puede realizarse en presencia de ácido. Los ácidos usados en esta reacción incluyen, por ejemplo, ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; y ácidos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético y ácido trifluoroacético. La cantidad de ácido usado en la reacción puede ser de 0,01 a 100 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1p-3] y preferiblemente de 1 a 10 veces los moles del mismo. Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, anisol, dietilenglicol éter dietílico, y dimetil cellosolve; alcoholes, tales como metanol, etanol y alcohol isopropílico; ésteres, tales como acetato de butilo y acetato de etilo; nitrilos, tales como acetonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno; y agua. Estos disolventes se usan independientemente o en forma de una mezcla de dos o más tipos. Normalmente esta reacción puede realizarse a 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente usado, y preferiblemente de 0 °C a 120 °C durante 10 minutos a 24 horas.

Un compuesto representado por la fórmula general [1p-4] también puede obtenerse a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1p-2] realizando de manera continua la esterificación y la desprotección.

[Proceso de Producción Q]

[Fórmula 21]



- 5 en la que R^{1q} representa el mismo significado que R^{1p}; R^{2q} representa el mismo significado que R^{2p}; R^{3q} representa el mismo significado que R^{3p}; y R⁴, R⁵ y X representan el mismo significado que anteriormente (R^{1q} representa un grupo sustituido con oxígeno de un grupo oxo como un sustituyente de bencisoxazol o nitrógeno de bencisoxazol).

10 Un compuesto representado por la fórmula general [1q-2] puede obtenerse, por ejemplo, mediante el proceso descrito en Greene y col., Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, 1999, 17-292, 494-653.

15 Específicamente, cuando R^{1q} es un grupo tritilo, por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula general [1q-2] puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general [1q-1] con cloruro de tritilo en presencia de una base. La cantidad de cloruro de tritilo usado puede ser de 1 a 10 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1q-1] y preferiblemente de 1 a 3 veces los moles del mismo.

20 Las bases usadas en esta reacción incluyen, por ejemplo, aminas orgánicas, tales como dimetilaminopiridina, trietilamina, piridina y N-metilmorfolina; y carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato potásico y carbonato sódico. La cantidad de base usada puede ser de 1 a 20 veces los moles de un compuesto representado por la fórmula general [1q-1] y preferiblemente de 3 a 10 veces los moles del mismo.

Los disolventes usados en esta reacción no se limitan a ninguno específico, siempre que no afecten de forma adversa a la reacción. Incluyen, por ejemplo, nitrilos, tales como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos, tales como

5 benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, anisol, dietilenglicol éter dietílico y dimetil cellosolve; hidrocarburos alifáticos, tales como hexano y ciclohexano; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y cloruro de metileno; ésteres, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido. Estos disolventes pueden usarse independientemente o en forma de una mezcla de dos o más tipos.

Normalmente esta reacción puede realizarse de -50 a 150 °C, y preferiblemente de -30 a 100 °C durante 5 minutos a 24 horas.

10 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1q-3] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1q-2] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1p-3] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1p-2] en el proceso de producción P.

15 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1q-4] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1q-1] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1p-3] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1p-2] en el proceso de producción P.

20 La reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1q-4] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1q-3] puede realizarse de la misma manera que en la reacción para la obtención de un compuesto representado por la fórmula general [1p-4] a partir de un compuesto representado por la fórmula general [1p-3] en el proceso de producción P.

25 En los compuestos usados en los procesos de producciones que se han descrito anteriormente, pueden usarse como sales aquellos capaces de tomar la forma de sales. Dichas sales incluyen, por ejemplo, las mismas sales que se describen en las sales de compuestos representados por la fórmula general [1].

30 Cuando hay presentes isómeros (por ejemplo, isómeros ópticos, isómeros geométricos y tautómeros) en los compuestos usados en los procesos de producción que se han descrito anteriormente, también pueden usarse los isómeros. Cuando están presentes solvatos, hidratos y cristales en diversas formas en los compuestos, también pueden usarse los solvatos, hidratos y cristales de diversas formas. En los compuestos usados en los procesos de producción que se han descrito anteriormente, para aquellos que tienen sustituyentes que pueden estar protegidos, tales como amino, hidroxilo o carboxilo, los sustituyentes pueden protegerse con grupos protectores habituales durante la marcha, y pueden desprotegerse mediante procesos conocidos después de la reacción.

35 Someter los compuestos representados por la fórmula general [1] obtenidos de esta manera a una reacción conocida, tales como oxidación, reducción, sustitución, transposición, halogenación, deshidratación o hidrólisis, o la combinación de los mismos permite obtener otros compuestos representados por la fórmula general [1]. Los compuestos representados por la fórmula general [1], o las sales de los mismos, pueden aislarse y purificarse mediante procedimientos convencionales, tales como extracción, cristalización y/o cromatografía en columna.

40 Al usar los compuestos de esta invención como fármacos, pueden mezclarse de forma apropiada con los compuestos aditivos usados habitualmente en la preparación de fármacos, tales como un excipiente, un vehículo y un diluyente. Los fármacos resultantes pueden administrarse por vía oral o por vía parenteral en una forma de dosificación de comprimido, cápsula, polvo, jarabe, gránulo, píldora, suspensión, emulsión, solución, preparaciones en polvo, supositorio, pomada o inyección parenteral. La dosificación, administración y dosis pueden seleccionarse apropiadamente dependiendo de la edad, el peso corporal y los síntomas de los pacientes. Para adultos, normalmente se les puede administrar por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, inyección, infusión por goteo, o administración en el recto) una dosis diaria de 0,1 a 100 mg/kg en una a varias porciones divididas.

[Métodos de ensayo]

55 **Ejemplo de ensayo 1 Efecto sobre la actividad de unión de AP-1 a la secuencia de reconocimiento de AP-1 (ELISA)**

60 Se sintetizaron el péptido Jun y el péptido Fos con su extremo N-terminal marcado con biotina mediante 4 restos de Alcina que contenía un sitio de unión a ADN [Nature, Vol. 373, 1995, 257-261]. Cada uno de los péptidos se disolvió en tampón Tris [Tris-ácido clorhídrico 20 mM (pH 7,5), cloruro potásico 50 mM, ácido etilendiaminatetraacético 1 mM, cloruro de magnesio 10 mM, ditiotreitól 1 mM, ácido guanidinoclorhídrico 0,5 M, glicerol al 30%], y se mezclaron cantidades equimolares de las soluciones de péptido entre sí para usarlas como complejo AP-1 (péptido Fos/Jun). El complejo AP-1 se añadió en una placa ELISA recubierta con avidina de 96 pocillos (10 pmol/pocillo). La placa se lavó, se bloqueó por albúmina sérica bovina, y se usó para el ensayo de unión.

65 Se hizo reaccionar un oligonucleótido (22 monómeros) bicatenario marcado con digoxigenina que contenía la secuencia de unión a AP-1 (3'-TGAGTCA-5') sintetizado por el procedimiento convencional en solución de reacción

de unión [tris-ácido clorhídrico 25 mM (pH 7,9), ácido etilendiaminatetraacético 0,5 mM, Nonidet P-40 al 0,05%, glicerol al 10%] durante 30 minutos a temperatura ambiente en presencia o ausencia de muestras. Después de la reacción, se eliminó el oligonucleótido marcado no unido lavando con tampón HEPES que contenía Tween-20 al 0,05%. Después se añadió anticuerpo anti-digoxigenina marcado con peroxidasa para que reaccionara con el oligonucleótido marcado unido a AP-1. Después de eliminar el exceso de anticuerpo lavando con tampón HEPES que contenía Tween-20 al 0,05%, se realizó la incubación durante un cierto periodo con o-fenileno diamina como sustrato en tampón ácido cítrico 100 mM (pH 5,0) que contenía peróxido de hidrógeno, se añadió solución de ácido sulfúrico a cada pocillo, y se midió la absorbancia (492 nm). Se calculó la tasa de inhibición de cada muestra a partir de la absorbancia obtenida en el ensayo de unión realizado en presencia de la muestra, restando la absorbancia obtenida en ausencia de la muestra = 100%.

Los resultados se muestran en la Tabla 12.

[Tabla 12]

Nº de ejemplo	Concentración (μ M) al 50% de inhibición
49(47)	460
49(8)	320
49(9)	490
44	420
49(89)	500
72(1)	240
49(56)	130
49(58)	190
49(20)	320
49(48)	310
49(12)	700
49(51)	300
49(86)	110
32(1)	310
49(1)	330
49(83)	150
49(19)	280
48	700
49(46)	320
49(29)	220
49(22)	200
49(11)	390
46	330
45	140
49(39)	360
49(40)	280
49(77)	380
49(27)	120
49(3)	240
49(16)	380
49(76)	380
35	290
49(79)	200
49(62)	580
49(87)	210
49(70)	180
47	170
49(54)	270
49(63)	260

Ejemplo de ensayo 2 Artritis inducida por colágeno tipo II en ratones

Se usaron ratones DBA/1J macho de 8 semanas de edad (Charles River Japón). A una solución de 2 mg/ml de colágeno bovino tipo II en 0,1 mol/l de ácido acético (Koken), se añadió una cantidad equimolar de adyuvante completo de Freund (DIFCO) para preparar una emulsión, y se inyectaron subcutáneamente 0,2 ml de la emulsión en la región de la base de la cola de cada ratón. Se dio el mismo tratamiento 21 días después de la inoculación inicial para inducir artritis en los ratones. Los compuestos de ensayo se suspendieron cada uno en solución de metilcelulosa al 0,5%, y se dieron por vía oral 10 mg/kg de cada compuesto de ensayo a los ratones una vez al día de 21 a 35 días después de la inoculación inicial. A un grupo de control (un grupo de control negativo), se le dio solución de metilcelulosa al 0,5% de la misma manera.

5 Tomando el valor máximo como 12, se calculó el valor de artritis para evaluar la gravedad de la artritis que se evaluó del siguiente modo: valor 0: sin cambios; valor 1: hinchamiento de uno o dos dedos, o ligero hinchamiento en las articulaciones carpiana y tarsiana; valor 2: hinchamiento y rubor en más articulaciones; valor 3: hinchamiento extensivo sobre la pata delantera o pata trasera completa; y se calculó el total de las cuatro patas.

10 Se tomaron fotografías de ratos X de las cuatro patas 36 días después de la inoculación inicial, y se evaluó la gravedad de la destrucción ósea como el valor de destrucción ósea en una escala máxima, la suma de los puntos para la extremidades, de 105 puntos: 0 o 0,5 puntos de acuerdo con la presencia o ausencia de osteoporosis en las articulaciones y su alrededores, y para erosión ósea, sin cambios en 0 puntos; "destrucción ósea parcial" en 1 punto y "destrucción ósea completa" en 2 puntos en la segunda a quinta articulaciones interdigitales, la primera a la quinta articulaciones metacarpiana y metatarsiana, y las regiones carpiana, tarsiana y calcánea. La tasa de inhibición se calculó usando la siguiente ecuación:

$$15 \quad \text{Tasa de inhibición (\%)} = 100 - (\text{valor del grupo que ha recibido el compuesto de ensayo} / \text{valor del grupo de control}) \times 100$$

20 La Tabla 13 muestra la tasa de inhibición de artritis y la tasa de inhibición de la destrucción ósea de cada compuesto de ensayo en 36 días después de la inoculación inicial.

[Tabla 13]

Nº de ejemplo	Tasa de inhibición de artritis	Tasa de inhibición de la destrucción ósea
35	76	92
45	55	81
48	57	64
49(12)	50	76
54(2)	65	78
76	90	99

25 Mejor modo de realizar la invención

A continuación, se describirán los compuestos de acuerdo con la presente invención se en los siguientes Ejemplos, sin embargo, la presente invención no pretende limitarse a estos ejemplos. Las abreviaturas descritas en los Ejemplos tienen los significados que se indican a continuación, respectivamente.

30 Me: metilo, Et: etilo, i-Pr: isopropilo, i-Bu: isobutilo, MOM: metoximetilo, Bn: bencilo, Tr: tritilo, Ph: fenilo, Boc: terc-butoxicarbonilo, CDCl₃: cloroformo deuterado, DMSO-d₆: dimetilsulfóxido deuterado
M representa una unidad "mol/l".

35 Cada proporción de mezcla de los componentes usados para el eluyente se expresa en volumen.

Además, se usó Gel de Sílice BW-127ZH (producido por Fuji Silysia Chemical Ltd.) como soporte para el análisis por cromatografía sobre gel de sílice.

40 Ejemplo 1

45 Se disolvieron dos gramos de 3-[5-(2,4-diisopropoxibenzoil)-2-isobutoxifenil]propanoato de etilo en 20 ml de cloruro de metileno, y después de la adición de 1,42 g de cloruro de aluminio a temperatura ambiente, la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Esta mezcla de reacción se añadió a hielo-agua para la separación de una fase orgánica de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación de la misma a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 2:1] para producir 585 mg de 3-[5-(2-hidroxi-4-isopropoxibenzoil)-2-isobutoxifenil]propanoato de etilo en forma de un aceite de color amarillo claro.

50 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,07 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,23 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,38 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,92-2,40 (1H, m), 2,61-2,72 (2H, m), 2,92-3,12 (2H, m), 3,82 (2H, d, J = 6,1 Hz), 4,13 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,50-4,77 (1H, m), 6,34-6,50 (2H, m), 6,88 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,49-7,58 (3H, m), 12,70 (1H, s)

55 Ejemplo 2

Se disolvieron 545 mg de 3-[5-(2-hidroxi-4-isopropoxibenzoil)-2-isobutoxifenil]propanoato de etilo en 2,5 ml de etanol, y después de la adición de 1,5 ml de hidróxido sódico 5 M al mismo, la mezcla resultante se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. A continuación se realizó la adición de cloroformo y agua a la mezcla de reacción, que después se ajustó a un pH de 2 con ácido clorhídrico 6 M, y la fase orgánica se separó de la misma. Después

de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación de la misma a presión reducida. Por consiguiente, se obtuvieron 444 mg de ácido 3-[5-(2-hidroxi-4-isopropoxibenzoil)-2-isobutoxifenil]propanoico en forma de un sólido de color amarillo claro.

5 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,07 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,36 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,95-2,31 (1H, m), 2,61-3,12 (4H, m), 3,82 (2H, d, J = 6,1 Hz), 4,50-4,77 (1H, m), 6,32-6,49 (2H, m), 6,89 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,48-7,62 (3H, m), 10,00 (1H, a), 12,68 (1H, s)

10 Ejemplo 3

Se obtuvo 3-[5-(2-hidroxi-4-isopropoxibenzoil)-2-isopropoxifenil]propanoato de isopropilo de una manera similar a la del Ejemplo 1.

15 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,19 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,38 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,39 (6H, d, J = 6,1 Hz), 2,56-2,66 (2H, m), 2,88-3,06 (2H, m), 4,42-5,13 (3H, m), 6,33-6,49 (2H, m), 6,89 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,50-7,60 (3H, m), 12,70 (1H, s)

20 Ejemplo 4

Se obtuvo ácido 3-[5-(2-hidroxi-4-isopropoxibenzoil)-2-isopropoxifenil]propanoico de una manera similar a la del Ejemplo 2.

25 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,36 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,39 (6H, d, J = 5,9 Hz), 2,61-3,08 (4H, m), 4,49-4,74 (2H, m), 6,33-6,49 (2H, m), 6,90 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,50-7,60 (3H, m), 11,18 (1H, a), 12,69 (1H, s)

Ejemplo 5

30 Se suspendieron 5,0 g de 3-[5-(2,4-dihidroxibenzoil)-2-hidroxifenil]propanoato de metilo, 9,6 g de carbonato potásico, y 6,4 ml de yoduro de isopropilo en 50 ml de N,N-dimetilformamida, y se agitaron durante 2 horas a temperaturas de 50 a 60 °C. Esta mezcla de reacción se añadió a una mezcla de acetato de etilo y agua, que después se ajustó a un pH de 2 con ácido clorhídrico 6 M, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación de la misma a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 5:1] para producir 35 4,7 g de 3-[5-(2-hidroxi-4-isopropoxibenzoil)-2-isopropoxifenil]propanoato de metilo en forma de un aceite de color amarillo.

40 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,36 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,38 (6H, d, J = 6,1 Hz), 2,52-3,06 (4H, m), 3,66 (3H, s), 4,49-4,80 (2H, m), 6,30-6,48 (2H, m), 6,88 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,49-7,58 (3H, m), 12,69 (1H, s)

Ejemplo 6

45 Se disolvieron 6,5 g de 3-[5-(2-hidroxi-4-isopropoxibenzoil)-2-isopropoxifenil]propanoato de metilo en 65 ml de metanol, y después de la adición de 6,5 ml de hidróxido sódico 5 M al mismo, la mezcla resultante se agitó durante 4 horas a la temperatura de 60 °C. A la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua, que después se ajustó a un pH de 2 con ácido clorhídrico 6 M, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación de la misma a presión reducida, seguido de purificación con cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir 50 4,3 g de ácido 3-[5-(2-hidroxi-4-isopropoxibenzoil)-2-isopropoxifenil]propanoico en forma de un sólido de color amarillo claro.

55 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,36 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,39 (6H, d, J = 5,9 Hz), 2,61-3,08 (4H, m), 4,49-4,74 (2H, m), 6,33-6,49 (2H, m), 6,90 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,50-7,60 (3H, m), 11,18 (1H, a), 12,69 (1H, s)

Ejemplo 7

60 Se disolvieron 5,12 g de ácido 4-isobutoxi-3-(3-etoxi-3-oxopropil)benzoico en 51 ml de cloruro de metileno, y después de la adición consecutiva al mismo de 1,8 ml de cloruro de oxalilo y 20 μ l de N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente, la mezcla resultante se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron sucesivamente 4,64 g de cloruro de aluminio y 3,30 g de 1,3-diisopropoxibenceno a temperaturas de -30 °C a -20 °C, seguido de una elevación de la temperatura a 5 °C, donde la mezcla se agitó durante una hora. Esta mezcla de reacción se añadió a hielo-agua para la separación de la fase orgánica de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico 65 sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación de

la misma a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 5:1] para producir 5,05 g de 3-[5-(2,4-diisopropoxibenzoil)-2-isobutoxifenil]propanoato de etilo en forma de un aceite de color amarillo claro.

- 5 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,06 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,10 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,38 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,91-2,38 (1H, m), 2,47-2,69 (2H, m), 2,87-3,07 (2H, m), 3,80 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,00-4,81 (4H, m), 6,46-6,58 (2H, m), 6,79 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,58-7,71 (2H, m)

Ejemplo 8

- 10 Se obtuvo 3-[5-(2,4-diisopropoxibenzoil)-2-isopropoxifenil]propanoato de isopropilo de una manera similar a la del Ejemplo 7.

- 15 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,10 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,20 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,37 (12H, d, J = 6,1 Hz), 2,43-2,62 (2H, m), 2,83-3,03 (2H, m), 4,02-5,20 (4H, m), 6,46-6,58 (2H, m), 6,80 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,55-7,67 (2H, m)

Ejemplo 9

- 20 Se disolvieron 15,0 g de ácido 2,4-dimetoxibenzoico en 150 ml de cloruro de metileno, y después de la adición consecutiva al mismo de 8,6 ml de cloruro de oxalilo y 20 μ l de N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente, la mezcla resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de añadir al mismo 32,9 g de cloruro de aluminio a temperaturas de -45 °C a -40 °C, se añadieron gota a gota 19,2 g de 3-(2-metoxifenil)propanoato de metilo a temperaturas de -45 °C a -15 °C, y después la temperatura se elevó a una temperatura ambiente durante 3
25 horas. Esta mezcla de reacción se añadió a hielo-agua para la separación de la fase orgánica de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación de la misma a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:2] para producir 15,1 g de 3-[5-(2,4-dimetoxibenzoil)-2-metoxifenil]propanoato de metilo
30 en forma de un aceite de color amarillo.

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,48-2,68 (2H, m), 2,89-3,03 (2H, m), 3,66 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,88 (3H, s), 6,47-6,57 (2H, m), 6,83 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,32 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,64-7,72 (2H, m)

- 35 Ejemplo 10

- Después de añadir 0,5 ml de 2'-hidroxiacetofenona y 1,86 g de cloruro de aluminio a una solución de 500 mg de 3-[5-(2,4-dimetoxibenzoil)-2-metoxifenil]propanoato en 5 ml de 1,2-dicloroetano de metilo, la mezcla resultante se agitó durante dos horas a temperaturas de 35 °C a 55 °C. La mezcla de reacción se añadió a hielo-agua para la
40 separación de la fase orgánica de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación de la misma a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:1] para producir 316 mg de 3-[5-(2,4-dihidroxibenzoil)-2-hidroxifenil]propanoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo claro.

- 45 Ejemplo 11

- Se disolvieron 80,0 g de ácido 2,4-dimetoxibenzoico en 1040 ml de cloruro de metileno, y después de la adición consecutiva al mismo de 0,7 ml de N,N-dimetilformamida y 46 ml de cloruro de oxalilo a temperatura ambiente, la
50 mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de añadir una solución de 102,3 g de 3-(2-metoxifenil)propanoato de metilo en 80 ml de cloruro de metileno a la misma, esta solución se enfrió a -30 °C seguido de la adición de 146,4 g de cloruro de aluminio, y después se agitó durante una hora en un baño de hielo. Posteriormente, se añadieron gota a gota 129 ml de acetato de etilo a la misma seguido de la adición de 322,0 g de cloruro de aluminio en pequeñas porciones a temperaturas de 5 °C a 20 °C, y después esta solución se agitó
55 durante cuatro horas mientras se calentaba a reflujo. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo-agua, ácido clorhídrico 6 M y metanol, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con ácido clorhídrico 6 M, a la misma se le añadió agua, y esta fase se ajustó a un pH de 10 con una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico para la separación de la fase acuosa. La fase acuosa se combinó con acetato de etilo y después se ajustó a un pH de 8 con ácido clorhídrico 6 M para la separación de la fase orgánica de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con una solución saturada de cloruro sódico, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación de la misma a
60 presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:3] para producir 74,5 g de 3-[5-(2,4-dihidroxibenzoil)-2-hidroxifenil]propanoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo claro.

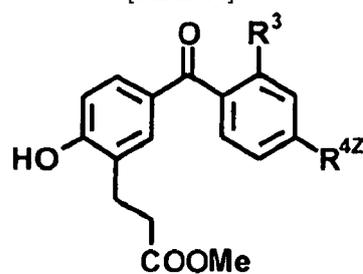
- 65

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,77 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,96 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,73 (3H, s), 5,78 (1H, s), 6,36 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,46 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,45-7,49 (2H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,90 (1H, s), 12,59 (1H, s)

5 Ejemplo 12

Los compuestos enumerados en la Tabla 14 se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 11.

[Tabla 14]



10

Ejemplo Número	R ³	R ^{4Z}
12(1)	OH	isopropilo
12(2)	OH	(1-metilciclopentil)metilo
12(3)	OH	ciclopentilo
12(4)	Me	OH
12(5)	OH	ciclopentil metilo
12(6)	OH	Br

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,57-1,75 (4H, m), 1,78-1,84 (2H, m), 2,07-2,11 (2H, m), 2,76-2,79 (2H, m), 2,95-3,03 (3H, m), 3,73 (3H, s), 6,76 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 6,93-6,98 (2H, m), 7,50-7,54 (3H, m), 7,90 (1H, s), 12,06 (1H, s)

15

12 (4)

RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 2,16 (3H, s), 2,58 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,81 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,57 (3H, s), 6,65 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,0, 2,4 Hz), 7,46 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,87 (1H, s a), 10,44 (1H, s a)

20

12 (5)

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,18-1,23 (2H, m), 1,52-1,75 (6H, m), 2,08-2,16 (1H, m), 2,62 (2H, d, J = 7,6 Hz), 2,76-2,79 (2H, m), 2,95-2,98 (2H, m), 3,73 (3H, s), 6,69 (1H, dd, J = 8,2, 1,6 Hz), 6,87 (1H, d, J = 1,6 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,51-7,53 (3H, m), 7,91 (1H, s), 12,08 (1H, s)

25

12 (6)

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,78 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,96 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,73 (3H, s), 6,98 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,47-7,52 (4H, m), 8,02 (1H, s a), 12,06 (1H, s)

30

Ejemplo 13

Se disolvieron 5,00 g de ácido 2-fluoro-4-metoxibenzoico en 50 ml de cloruro de metileno, y después de la adición consecutiva al mismo de 20 μ l de N,N-dimetilformamida y 3,9 ml de cloruro de oxalilo a temperatura ambiente, la mezcla resultante se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. Después añadir sucesivamente a la misma 8,23 g de cloruro de aluminio y 6,28 g de 3-(2-metoxifenil)propanoato de metilo en un baño de hielo, esta solución se agitó durante dos horas en un baño de hielo. Además, a la misma se le añadieron 19,64 g de cloruro de aluminio, y después esta solución se agitó durante dos horas mientras se calentaba a reflujo. Después de añadir acetato de etilo a la mezcla de reacción, esta mezcla se vertió en el ácido clorhídrico 6 M enfriado con hielo para la separación de la fase orgánica de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con ácido clorhídrico 6 M, agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación de la misma a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:2] para producir 2,52 g de 6-(2-fluoro-4-hidroxibenzoil)-2-cromanona en forma de un aceite de color amarillo.

35

40

45

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,85 (2H, dd, J = 8,2, 7,6 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,6 Hz), 6,55 (1H, s a), 6,66 (1H, dd, J = 11,4, 2,0 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,52 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,68-7,73 (2H, m)

Ejemplo 14

5 Se disolvieron 3,50 g de ácido 4-isopropoxi-3-(3-isopropoxi-3-oxopropil)benzoico en 35 ml de cloruro de metileno, y después de la adición consecutiva al mismo de 20 μ l de N,N-dimetilformamida y 1,6 ml de cloruro de oxalilo a temperatura ambiente, la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a -50 °C, y a la misma se le añadieron sucesivamente 3,17 g de cloruro de aluminio y 2,91 g de 1,3-diisobutoxibenceno seguido de una elevación de su temperatura a una temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, esta mezcla se agitó durante una hora mientras se calentaba a reflujo. Además, a la misma se le añadieron 0,790 g de cloruro de aluminio, y después esta mezcla se agitó durante una hora mientras se calentaba a reflujo. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo-agua y metanol para la separación de la fase orgánica de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con ácido clorhídrico 6 M y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación de la misma a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 3:1] para producir 4,01 g de 3-[2-hidroxi-5-(2-hidroxi-4-isobutoxibenzoil)fenil]propanoato de isopropilo en forma de un aceite de color amarillo.

10 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,03 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,23 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,97-2,26 (1H, m), 2,71-2,92 (4H, m), 3,78 (2H, d, J = 6,7 Hz), 4,91-5,18 (1H, m), 6,38-6,48 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,40-7,59 (3H, m), 8,18 (1H, s a), 12,65 (1H, s)

Ejemplo 15

25 Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 14.

(1) 3-[5-(2,4-dihidroxibenzoil)-2-isobutoxifenil]propanoato de isobutilo

30 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 0,89 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,07 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,6-2,4 (2H, m), 2,6-3,2 (4H, m), 3,82 (2H, d, J = 6,1 Hz), 3,87 (2H, d, J = 6,6 Hz), 6,3-6,5 (2H, m), 6,88 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,0-7,6 (4H, m), 12,63 (1H, s)

(2) 3-[2-hidroxi-5-(4-isobutoxibenzoil)fenil]propanoato de isopropilo

35 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,05 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,22 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,90-2,35 (1H, m), 2,62-3,05 (4H, m), 3,80 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,90-5,18 (1H, m), 6,89-7,00 (3H, m), 7,51-7,85 (4H, m), 8,34 (1H, s a)

Ejemplo 16

40 Se disolvieron 6,00 g de ácido 4-isobutoxi-3-(3-metoxi-3-oxopropil)benzoico en 60 ml de cloruro de metileno, y después de la adición consecutiva al mismo de 20 μ l de N,N-dimetilformamida y 2,8 ml de cloruro de oxalilo a temperatura ambiente, la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de enfriar la mezcla de reacción a -30 °C, seguido de la adición consecutiva a la misma de 5,17 g de cloruro de aluminio y 3,68 g de 1-fluoro-3,5-dimetoxibenceno, esta mezcla se agitó durante 30 minutos en un baño de hielo. La mezcla de reacción se vertió en un ácido clorhídrico 6 M enfriado con hielo para la separación de la fase orgánica de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con ácido clorhídrico 6 M, agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación de la misma a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 3:1] para producir 5,40 g de 3-[5-(2-fluoro-4,6-dimetoxibenzoil)-2-isobutoxifenil]propanoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

50 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,05 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,10-2,17 (1H, m), 2,61 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,96 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,66 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,80 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,85 (3H, s), 6,28-6,32 (2H, m), 6,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,69-7,73 (2H, m)

Ejemplo 17

60 Se disolvieron 5,00 g de 3-[5-(2-fluoro-4,6-dimetoxibenzoil)-2-isobutoxifenil]propanoato de metilo en un disolvente mixto de 50 ml de cloruro de metileno y 3,5 ml de acetato de etilo, y después de la adición al mismo de 12,7 g de cloruro de aluminio, la mezcla resultante se agitó durante 5 horas mientras se calentaba a reflujo. La mezcla de reacción se vertió en un ácido clorhídrico 6 M enfriado con hielo para la separación de la fase orgánica de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con ácido clorhídrico 6 M, agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación de la misma a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 2:1] para producir 2,82 g de 3-[5-(2-fluoro-4,6-dihidroxibenzoil)-2-hidroxifenil]propanoato de metilo en forma de una espuma de color amarillento.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,75 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,95 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,72 (3H, s), 6,13 (1H, dd, J = 12,0, 2,4 Hz), 6,29-6,30 (1H, m), 6,89 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,26 (1H, s a), 7,46-7,49 (2H, m), 7,95 (1H, s a), 11,82 (1H, s)

5 Ejemplo 18

Se suspendieron 74,2 g de 3-[5-(2,4-dihidroxi-benzoil)-2-hidroxifenil]propanoato de metilo en 742 ml de tolueno, y después se añadieron al mismo 2,23 g de ácido p-toluenosulfónico monohidrato. Esta suspensión se agitó durante cuatro horas mientras se calentaba a reflujo. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, seguido de la adición consecutiva a la misma de acetato de etilo y una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación de la misma a presión reducida. El residuo resultante solidificó con diisopropil éter y se lavó con etanol para producir 56,3 g de 6-(2,4-dihidroxi-benzoil)-2-cromanona en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 2,85 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,08 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,37 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,40 (1H, dd, J = 8,6, 2,2 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,70 (1H, s), 12,06 (1H, s)

20 Ejemplo 19

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 18.

25 (1) 6-(4-hidroxi-2-metilbenzoil)-2-cromanona

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,36 (3H, s), 2,84 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,4 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 6,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,88 (1H, s a), 7,09 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,67 (1H, s)

30 (2) 6-(2-fluoro-4,6-dihidroxi-benzoil)-2-cromanona

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,83-2,87 (2H, m), 3,08 (2H, t, J = 8,0 Hz), 5,98 (1H, s a), 6,15 (1H, dd, J = 12,2, 2,4 Hz), 6,30-6,31 (1H, m), 7,11 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,54-7,57 (2H, m), 11,89 (1H, s)

35 Ejemplo 20

Se disolvieron 50,0 g de 6-(2,4-dihidroxi-benzoil)-2-cromanona, 17,6 ml de ciclopentanol y 55,4 g de trifetilfosfina en 500 ml de tetrahidrofurano, al que se le añadieron gota a gota 41,6 ml de azodicarboxilato de diisopropilo a temperaturas de 15 °C a 32 °C, y esta solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y agua para la separación de la fase orgánica de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación de la misma a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 3:1] para producir 54,7 g de 6-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-cromanona en forma de un sólido de color amarillo claro.

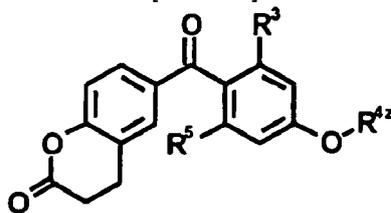
RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,42-2,20 (8H, m), 2,74-3,10 (4H, m), 4,60-5,03 (1H, m), 6,31-6,48 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,30-7,58 (3H, m), 12,55 (1H, s)

50 Ejemplo 21

Los compuestos enumerados en la Tabla 15 se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 20.

55

[Tabla 15]



Ejemplo Número	R ^{4z}	R ³	R ⁵
21(1)	ciclopentilo	F	H

ES 2 394 963 T3

Ejemplo Número	R ^{4z}	R ³	R ⁵
21(2)	isopentilo	OH	H
21(3)	neopentilo	OH	H
21(4)	ciclohexilo	OH	H
21(5)	ciclopentilo	OH	F
21(6)	ciclopentilo	Me	H
21(7)	CH(CH ₂ CH ₃) ₂	OH	H
21(8)	ciclohexilmetilo	OH	H
21(9)	ciclopropilmetilo	OH	H
21(10)	cicloheptilo	OH	H
21(11)	ciclopentilmetilo	OH	H
21(12)	3-piridilmetilo	OH	H
21(13)	ciclobutilo	OH	H
21(14)	bencilo	OH	H

21 (1)

5 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,64-1,71 (2H, m), 1,78-1,99 (6H, m), 2,82-2,86 (2H, m), 3,06-3,09 (2H, m), 4,79-4,82 (1H, m), 6,62 (1H, dd, J = 12,2, 2,0 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,55 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,68-7,72 (2H, m)

21 (2)

10 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 0,95 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,68 (2H, c, J = 6,8 Hz), 1,78-1,84 (1H, m), 2,82-2,85 (2H, m), 3,07 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,04 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,40 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 6,49 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,53-7,55 (2H, m), 12,53 (1H, s)

21 (3)

15 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,05 (9H, s), 2,84-2,88 (2H, m), 3,08-3,11 (2H, m), 3,66 (2H, s), 6,44 (1H, dd, J = 8,8, 3,6 Hz), 6,51 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,45-7,57 (3H, m), 12,54 (1H, s)

21 (4)

20 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,1-2,2 (10H, m), 2,7-3,2 (4H, m), 4,1-4,5 (1H, m), 6,3-6,5 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,4-7,6 (3H, m), 12,54 (1H, s)

21 (5)

25 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,59-1,71 (2H, m), 1,75-1,98 (6H, m), 2,82-2,86 (2H, m), 3,06-3,09 (2H, m), 4,79-4,81 (1H, m), 6,13 (1H, dd, J = 13,2, 2,4 Hz), 6,32 (1H, t, J = 1,2 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,53-7,57 (2H, m), 12,03 (1H, s)

21 (6)

30 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,6-1,7 (2H, m), 1,7-2,0 (6H, m), 2,39 (3H, s), 2,83 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,80-4,85 (1H, m), 6,71 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,79 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,0 Hz)

21 (7)

35 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 0,96 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,5-1,9 (4H, m), 2,7-3,2 (4H, m), 4,0-4,4 (1H, m), 6,4-6,5 (2H, m), 7,15 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,4-7,6 (3H, m), 12,55 (1H, s)

21 (8)

40 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 0,8-2,0 (11H, m), 2,7-3,2 (4H, m), 3,82 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,3-6,5 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,4-7,6 (3H, m), 12,54 (1H, s)

21 (9)

45 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 0,3-0,8 (4H, m), 1,1-1,4 (1H, m), 2,7-3,2 (4H, m), 3,87 (2H, d, J = 6,8 Hz), 6,4-6,5 (2H, m), 7,13 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,4-7,6 (3H, m), 12,53 (1H, s)

50 21 (10)

ES 2 394 963 T3

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,2-2,2 (12H, m), 2,7-3,2 (4H, m), 4,4-4,7 (1H, m), 6,3-6,5 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,4-7,7 (3H, m), 12,55 (1H, s)

5 21 (11)

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,33-1,41 (2H, m), 1,57-1,68 (4H, m), 1,81-1,89 (2H, m), 2,35-2,42 (1H, m), 2,84-2,87 (2H, m), 3,09 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,90 (2H, d, J = 6,8 Hz), 6,42 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 6,51 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,47 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,55-7,57 (2H, m), 12,55 (1H, s)

10

21 (12)

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,70-3,20 (4H, m), 5,15 (2H, s), 6,40-6,60 (2H, m), 7,10-7,90 (6H, m), 8,60-8,70 (2H, m), 12,51 (1H, s)

15

21 (13)

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,69-1,77 (1H, m), 1,87-1,94 (1H, m), 2,18-2,23 (2H, m), 2,48-2,51 (2H, m), 2,83-2,87 (2H, m), 3,09 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,69-4,73 (1H, m), 6,36 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 6,40 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,47 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,54-7,57 (2H, m), 12,54 (1H, s)

20

21 (14)

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,83-2,87 (2H, m), 3,10 (2H, t, J = 8,0 Hz), 5,13 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 6,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,34-7,57 (8H, m), 12,53 (1H, s)

25

Ejemplo 22

Se suspendieron 54,7 g de 6-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-cromanona en 274 ml de metanol, al que se le añadieron gota a gota 71,9 g de una solución al 28% de metóxido sódico en metanol a temperaturas de 0 °C a 4 °C, y esta suspensión se agitó durante una hora a temperaturas de 2 °C a 4 °C. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y ácido clorhídrico 6 M, a la que se le añadió agua, para la separación de la fase orgánica de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación de la misma a presión reducida. El residuo resultante solidificó con un disolvente mixto de diisopropiléter y hexano (1:1) para producir 45,3 g de 3-[5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-hidroxifenil]propanoato de metilo en forma de un sólido de color blanco.

30

35

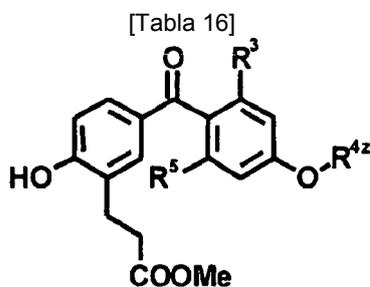
RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,43-2,12 (8H, m), 2,73-2,96 (4H, m), 3,70 (3H, s), 4,68-4,92 (1H, m), 6,31-6,46 (2H, m), 6,89 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,24-7,58 (3H, m), 9,90 (2H, s a)

40

Ejemplo 23

Los compuestos enumerados en la Tabla 16 se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 22.

45



Ejemplo Número	R ³	R ^{4z}	R ⁵
23(1)	F	ciclopentilo	H
23(2)	OH	isopentilo	H
23(3)	OH	neopentilo	H
23(4)	OH	ciclohexilo	H
23(5)	OH	ciclopentilo	F
23(6)	Me	ciclopentilo	H
23(7)	OH	CH(CH ₂ CH ₃) ₂	H
23(8)	OH	ciclohexilmetilo	H
23(9)	OH	ciclopropilmetilo	H

ES 2 394 963 T3

Ejemplo Número	R ³	R ^{4z}	R ⁵
23(10)	OH	cicloheptilo	H
23(11)	OH	isobutilo	H
23(12)	OH	ciclopentilmetilo	H
23(13)	OH	3-piridilmetilo	H
23(14)	OH	ciclobutilo	H
23(15)	OH	bencilo	H

23 (1)

5 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,63-1,69 (2H, m), 1,78-1,98 (6H, m), 2,74-2,77 (2H, m), 2,92-2,95 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,78-4,82 (1H, m), 6,61 (1H, dd, J = 12,2, 2,4 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,48 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,58-7,61 (1H, m), 7,67 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,98 (1H, s)

23 (2)

10 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 0,95 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,68 (2H, c, J = 6,6 Hz), 1,76-1,86 (1H, m), 2,73-2,76 (2H, m), 2,92-2,95 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,03 (2H, t, J = 6,6 Hz), 6,38 (1H, dd, J = 6,3, 2,4 Hz), 6,47 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,32-7,52 (3H, m), 7,82 (1H, s), 12,64 (1H, s)

23 (3)

15 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,04 (9H, s), 2,76-2,79 (2H, m), 2,90-2,97 (2H, m), 3,67 (2H, s), 3,70 (3H, s), 6,43 (1H, dd, J = 9,0, 2,8 Hz), 6,50 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,46-7,49 (2H, m), 7,53 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,87 (1H, s), 12,64 (1H, s)

20 23 (4)

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,1-2,2 (10H, m), 2,6-3,1 (4H, m), 3,70 (3H, s), 4,1-4,5 (1H, m), 6,3-6,5 (2H, m), 6,90 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,3-7,6 (3H, m), 8,12 (1H, s), 12,69 (1H, s)

25 23 (5)

30 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,61-1,68 (2H, m), 1,78-1,95 (6H, m), 2,76 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,93 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,72 (3H, s), 4,77-4,80 (1H, m), 6,13 (1H, dd, J = 13,2, 2,4 Hz), 6,31 (1H, t, J = 1,2 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,48-7,52 (2H, m), 7,90 (1H, s), 11,90 (1H, s)

23 (6)

35 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,6-2,0 (8H, m), 2,34 (3H, s), 2,73 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,93 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,68 (3H, s), 4,79-4,83 (1H, m), 6,70 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 6,77 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,13 (1H, s)

23 (7)

40 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 0,96 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,5-1,9 (4H, m), 2,7-3,1 (4H, m), 3,72 (3H, s), 4,1-4,4 (1H, m), 6,3-6,5 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,4-7,6 (3H, m), 7,86 (1H, s), 12,67 (1H, s)

23 (8)

45 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 0,7-2,1 (11H, m), 2,6-3,1 (4H, m), 3,72 (3H, s), 3,82 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,3-6,5 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,4-7,6 (3H, m), 7,96 (1H, s), 12,67 (1H, s)

23 (9)

50 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 0,2-1,6 (5H, m), 2,6-3,2 (4H, m), 3,71 (3H, s), 3,86 (2H, d, J = 6,8 Hz), 6,3-6,5 (2H, m), 6,92 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,2-7,7 (4H, m), 8,8-10,6 (1H, a)

23 (10)

55 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,2-2,2 (12H, m), 2,6-3,1 (4H, m), 3,72 (3H, s), 4,3-4,7 (1H, m), 6,3-6,4 (2H, m), 6,94 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,4-7,6 (3H, m), 7,89 (1H, s), 12,67 (1H, s)

23 (11)

sólido de color amarillo RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,03 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,8-2,3 (1H, m), 2,6-3,7 (4H, m), 3,72 (3H, s), 3,78 (2H, d, J = 6,6 Hz), 6,35-6,51 (2H, m), 6,92 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,40-7,59 (3H, m), 7,8-8,2 (1H, a), 12,66 (1H, s)

5 23 (12)

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,33-1,38 (2H, m), 1,57-1,68 (4H, m), 1,81-1,88 (2H, m), 2,34-2,41 (1H, m), 2,76-2,79 (2H, m), 2,95 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,72 (3H, s), 3,89 (2H, d, J = 6,9 Hz), 6,41 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,49 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,45-7,54 (3H, m), 7,85 (1H, s), 12,64 (1H, s)

10 23 (13)

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,60-3,10 (4H, m), 3,70 (3H, s), 5,15 (2H, s), 6,40-6,60 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,20-7,90 (6H, m), 8,60-8,70 (2H, m), 12,65 (1H, s)

15 23 (14)

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,66-1,78 (1H, m), 1,86-1,94 (1H, m), 2,17-2,22 (2H, m), 2,45-2,52 (2H, m), 2,77 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,96 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,73 (3H, s), 4,68-4,72 (1H, m), 6,35 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,38 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,45-7,48 (2H, m), 7,53 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,85 (1H, s), 12,65 (1H, s)

20 23 (15)

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,76-2,79 (2H, m), 2,96 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,73 (3H, s), 5,12 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0, 2,8 Hz), 6,59 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,33-7,49 (7H, m), 7,56 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,86 (1H, s), 12,64 (1H, s)

25 = 9,0, 2,8 Hz), 6,59 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,33-7,49 (7H, m), 7,56 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,86 (1H, s), 12,64 (1H, s)

Ejemplo 24

30 Se disolvieron 2,00 g de 6-(2,4-dihidroxi-benzoil)-2-cromanona en 20 ml de tetrahidrofurano, al que se le añadieron 0,65 ml de 2-propanol y 2,21 g de trifetilfosfina y al que se le añadió gota a gota una solución de 1,7 ml de azodicarboxilato de diisopropilo en 2 ml de tetrahidrofurano a 18-37 °C, y esta mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y agua, para la separación de la fase orgánica de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación de la misma a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 20 ml de metanol, al que se le añadieron gota a gota 3,39 g de una solución al 28% de metóxido sódico en metanol en un baño de hielo, y después esta mezcla se agitó durante una hora a temperaturas de 5 °C a 10 °C. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de cloroformo y ácido clorhídrico acuoso diluido. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación de la misma a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; tolueno:acetato de etilo = 4:1] y solidificó con hexano para producir 2,36 g de 3-[2-hidroxi-5-(2-hidroxi-4-isopropoxibenzoi)fenil]propanoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo claro.

45 RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 1,36 (6H, d, J = 6,0 Hz), 2,61 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,84 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,59 (3H, s), 4,70-4,76 (1H, m), 6,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 6,52 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,43-7,48 (3H, m), 10,42 (1H, s a), 12,08 (1H, s a)

50 Ejemplo 25

55 Se suspendieron 10,0 g de 6-(2,4-dihidroxi-benzoil)-2-cromanona en 100 ml de cloruro de metileno, a la que se le añadieron 3,53 ml de 3,4-dihidro-2H-pirano y 0,884 g de p-toluenosulfonato de piridinio, y esta mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación de la misma a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 3:1] para producir 6,99 g de 6-[2-hidroxi-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)benzoi]-2-cromanona en forma de un sólido de color amarillo claro.

60 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,5-2,1 (6H, m), 2,86 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,10 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,6-3,7 (1H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 5,52 (1H, t, J = 3,2 Hz), 6,55 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 6,72 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,4-7,6 (3H, m), 12,39 (1H, s)

Ejemplo 26

Se suspendieron 3,20 g de 6-[2-hidroxi-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)benzoil]-2-cromanona en 18,6 ml de metanol y se enfrió a 0 °C, a la que se le añadieron gota a gota 4,02 g de una solución al 28% de metóxido sódico en metanol, y después esta mezcla se agitó durante una hora a temperaturas de -5 °C a 0 °C. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y ácido clorhídrico 6 M, a la que se le añadió agua, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua, una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico, y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación de la misma a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 3:1] para producir 3,29 g de 3-{2-hidroxi-5-[2-hidroxi-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)benzoil]fenil}propanoato de metilo en forma de un aceite de color amarillo claro.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,5-2,1 (6H, m), 2,77 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,96 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,6-3,7 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,8-3,9 (1H, m), 5,51 (1H, t, J = 3,2 Hz), 6,54 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,4-7,6 (3H, m), 7,87 (1H, s), 12,50 (1H, s)

Ejemplo 27

Se suspendieron 3,20 g de 3-{2-hidroxi-5-[2-hidroxi-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)benzoil]fenil}propanoato de metilo, 1,83 g de 4-(bromometil)benzoato de metilo y 1,33 g de carbonato potásico en 32 ml de N,N-dimetilformamida, y esta mezcla se agitó durante una hora a temperaturas de 60 °C a 70 °C. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, esta mezcla se añadió a una mezcla de acetato de etilo y hielo-agua, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación de la misma a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 3:1] para producir 2,75 g de 4-[[4-[2-hidroxi-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)benzoil]-2-(3-metoxi-3-oxopropil)fenoxi]metil] benzoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,5-2,1 (6H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,6-3,7 (1H, m), 3,67 (3H, s), 3,8-3,9 (1H, m), 3,93 (3H, s), 5,24 (2H, s), 5,4-5,6 (1H, m), 6,54 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,71 (1H, s), 6,93 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,4-7,6 (5H, m), 8,09 (2H, d, J = 7,6 Hz), 12,51 (1H, s)

Ejemplo 28

Se suspendieron 2,70 g de 4-[[4-[2-hidroxi-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)benzoil]-2-(3-metoxi-3-oxopropil)fenoxi]metil] benzoato de metilo en 27 ml de tetrahydrofurano, al que se le añadieron 27 ml de ácido clorhídrico 1 M, y esta suspensión se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y después durante una hora más a temperaturas de 30 °C a 40 °C. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, esta mezcla se añadió a una mezcla de acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación de la misma a presión reducida. El residuo resultante solidificó con diisopropil éter, y el sólido retirado por filtración se lavó con diisopropil éter para producir 2,28 g de 4-[[4-(2,4-dihidroxi-2,4-dihidroxi-2,4-dihidroxi-2,4-dihidroxi)benzoil]-2-(3-metoxi-3-oxopropil)fenoxi]metil] benzoato de metilo en forma de un sólido de color blanco.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 2,70 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,67 (3H, s), 3,94 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,36 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,45 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,58 (1H, s a), 6,93 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,49-7,55 (5H, m), 8,09 (2H, dd, J = 6,8, 1,6 Hz), 12,60 (1H, s)

Ejemplo 29

Se suspendieron 32,0 g de 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-hidroxifenil}propanoato de metilo y 23,0 g de carbonato potásico en 320 ml de N,N-dimetilformamida, y una temperatura de esta suspensión se elevó a 50 °C. A esta suspensión se le añadieron 28,5 g más de 6-(bromometil)-3-(metoximatoxi)-1,2-bencisoxazol, que se agitó durante una hora a 50 °C. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, esta mezcla se añadió a una mezcla de acetato de etilo y agua, se ajustó a un pH de 7 con ácido clorhídrico 6 M, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación de la misma a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 2:1] para producir 32,5 g de 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[[3-(metoximatoxi)-1,2-bencisoxazol-6-il]metoxi]fenil}propanoato de metilo en forma de un aceite de color amarillo.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,60-1,66 (2H, m), 1,74-1,99 (6H, m), 2,70 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,09 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,65 (3H, s), 3,68 (3H, s), 4,80-4,83 (1H, m), 5,33 (2H, s), 5,57 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 9,0, 2,8 Hz), 6,48 (1H,

d, J = 2,8 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,45-7,57 (4H, m), 7,72 (1H, d, J = 8,0 Hz), 12,69 (1H, s)

Ejemplo 30

Se disolvieron 32,0 g de 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[[3-(metoximatoxi)-1,2-bencisoxazol-6-il]metoxi]fenil)propanoato de metilo en un disolvente mixto de 96 ml de metanol y 96 ml de 1,4-dioxano, al que se le añadieron 32 ml de ácido clorhídrico 6 M a temperatura ambiente, y después esta mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. El precipitado resultante se filtró y el sólido se lavó con agua y diisopropil éter sucesivamente para producir 26,3 g de 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(3-hidroxi-1,2-bencisoxazol-6-il)metoxi]fenil}propanoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 1,60-1,74 (6H, m), 1,93-1,96 (2H, m), 2,67 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,96 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,58 (3H, s), 4,90-4,93 (1H, m), 5,42 (2H, s), 6,47-6,51 (2H, m), 7,20 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,43-7,45 (2H, m), 7,55-7,57 (2H, m), 7,68 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 8,4 Hz), 12,02 (1H, s), 12,41 (1H, s a)

Ejemplo 31

Se disolvieron 0,66 g de 3-[5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(4-[3-(metoximatoxi)-5-isoxazolil] bencil)oxi]fenil]propanoato de metilo en un disolvente mixto de 4 ml de metanol y 4 ml de 1,4-dioxano, al que se le añadieron 3 ml de ácido clorhídrico 6 M a temperatura ambiente, y después esta mezcla se agitó durante 20 minutos a la misma temperatura y durante 20 minutos más mientras se calentaba a reflujo. El precipitado resultante se retiró por filtración, y el sólido resultante se lavó con diisopropil éter para producir 0,40 g de 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[[4-(3-hidroxi-5-isoxazolil)bencil]oxi]fenil)propanoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 1,5-1,8 (6H, m), 1,9-2,0 (2H, m), 2,66 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,95 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,57 (3H, s), 4,92 (1H, m), 5,33 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,51 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,58 (1H, s), 7,19 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,5-7,6 (2H, m), 7,62 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,4 Hz), 11,41 (1H, a), 12,01 (1H, s)

Ejemplo 32

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 31.

(1) ácido 4-((2-(2-carboxietil)-4-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]fenoxi)metil)-3-hidroxibenzoico

RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 1,60-1,74 (6H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,89 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,90-4,93 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,41-7,49 (4H, m), 7,54-7,57 (2H, m), 10,20 (1H, s), 12,05 (1H, s), 12,48 (2H, s a)

(2) 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(3-hidroxi-1,2-bencisoxazol-5-il)metoxi]fenil}propanoato de metilo

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,62-1,68 (2H, m), 1,78-1,98 (6H, m), 2,70 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,75 (1H, s a), 3,08 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,68 (3H, s), 4,81-4,84 (1H, m), 5,29 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,54-7,57 (2H, m), 7,68 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,91 (1H, s), 12,69 (1H, s)

Ejemplo 33

Se suspendieron 3,00 g de 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-hidroxifenil)propanoato de metilo y 2,16 g de carbonato potásico en 30 ml de N,N-dimetilformamida, y después de que esta suspensión se agitara durante 30 minutos a temperatura ambiente, a la misma se le añadieron 2,55 g de 6-(bromometil)-2-(metoximetil)-1,2-bencisoxazol-3 (2H)-ona a la misma temperatura, y esta mezcla se agitó durante 30 minutos a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a una mezcla de acetato de etilo y agua, que se ajustó a un pH de 5 con ácido clorhídrico 6 M, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación de la misma a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:1] para producir 3,90 g de 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[[2-(metoximetil)-3-oxo-2,3-dihidro-1,2-bencisoxazol-6-il]metoxi]fenil)propanoato de metilo en forma de un aceite de color amarillo.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,62-1,66 (2H, m), 1,78-1,96 (6H, m), 2,70 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,10 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,47 (3H, s), 3,68 (3H, s), 4,81-4,83 (1H, m), 5,31 (2H, s), 5,35 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,39 (1H, s), 7,49-7,57 (3H, m), 7,90 (1H, d, J = 8,4

Hz), 12,68 (1H, s)

Ejemplo 34

5 Se disolvieron 3,65 g de 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[[2-(metoximetil)-3-oxo-2,3-dihidro-1,2-bencisoxazol-6-il] metoxi]fenil}propanoato de metilo en un disolvente mixto de 40 ml de metanol y 40 ml de 1,4-dioxano, al que se le añadieron 30 ml de ácido clorhídrico 6 M a temperatura ambiente, y después esta mezcla se agitó durante 4 horas mientras se calentaba a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a la que se le añadieron cloroformo y agua, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con una solución saturada de cloruro sódico, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación de la misma a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; cloroformo:etanol = 50:1] para producir 1,90 g de 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(3-hidroxil-1,2-bencisoxazol-6-il)metoxi]fenil}-propanoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo claro.

15 RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 1,60-1,74 (6H, m), 1,93-1,96 (2H, m), 2,67 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,96 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,58 (3H, s), 4,90-4,93 (1H, m), 5,42 (2H, s), 6,47-6,51 (2H, m), 7,20 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,43-7,45 (2H, m), 7,55-7,57 (2H, m), 7,68 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 8,4 Hz), 12,02 (1H, s), 12,41 (1H, s a)

20 Ejemplo 35

Se suspendieron 26,0 g de 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(3-hidroxi-1,2-bencisoxazol-6-il)metoxi]fenil}propanoato de metilo en 182 ml de metanol, al que se le añadió gota a gota una solución de 10,5 g de hidróxido sódico en 78 ml de agua a temperatura ambiente, y después esta mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se añadió al agua, que después se ajustó a un pH de 1,5 con ácido clorhídrico 6 M, y el precipitado resultante se retiró por filtración. El sólido resultante se disolvió en un disolvente mixto de cloroformo y metanol y se lavó con agua, y posteriormente, un disolvente en la fase orgánica separada se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se lavó con hexano para producir 22,5 g de ácido 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(3-hidroxil-1,2-bencisoxazol-6-il)metoxi]fenil}propanoico en forma de un sólido de color amarillo claro.

25 RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 1,60-1,74 (6H, m), 1,95-1,97 (2H, m), 2,59 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,94 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,88-4,95 (1H, m), 5,42 (2H, s), 6,48-6,51 (2H, m), 7,20 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,43-7,47 (2H, m), 7,55-7,57 (2H, m), 7,69 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 8,0 Hz), 12,06 (1H, s), 12,30 (2H, s a)

35 Ejemplo 36

Se suspendieron 40,0 g de 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-hidroxifenil}propanoato de metilo, 23,8 g de 4-(bromometil) benzoato de metilo y 17,3 g de carbonato potásico en 400 ml de N,N-dimetilformamida, y esta mezcla se agitó durante una hora a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, que después se añadió a una mezcla de acetato de etilo y hielo-agua, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación de la misma a presión reducida. El residuo resultante solidificó con diisopropil éter y se retiró por filtración. Los cristales en bruto obtenidos de esta manera se recrystalizaron en metanol para producir 40,1 g de 4-{[4-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-(3-metoxi-3-oxopropil)fenoxi]metil} benzoato de metilo en forma de cristales de color amarillo claro.

45 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,50-2,04 (8H, m), 2,58-3,18 (4H, m), 3,67 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,71-4,93 (1H, m), 5,24 (2H, s), 6,30-6,49 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,47-7,56 (5H, m), 8,09 (2H, d, J = 8,1 Hz), 12,68 (1H, s)

50 Ejemplo 37

Se suspendieron 1,00 g de 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-hidroxifenil}propanoato de metilo, 0,809 g de 4-(bromometil)-2-metoxi benzoato de metilo y 0,539 g de carbonato potásico en 10 ml de N,N-dimetilformamida, y esta suspensión se agitó durante 30 minutos a temperaturas de 50 °C a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, que después se añadió a una mezcla de acetato de etilo y agua, y esta mezcla se ajustó a un pH de 2 con ácido clorhídrico 6 M para la separación de la fase orgánica de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación de la misma a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 2:1] para producir 1,08 g de 4-{[4-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-(3-metoxi-3-oxopropil)fenoxi]metil}-2-metoxibenzoato de metilo en forma de un aceite de color amarillo.

65 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,59-1,66 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,66 (3H, s), 3,90 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,80-4,83 (1H, m), 5,20 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,09 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,52-7,55 (2H,

m), 7,84 (1H, d, J = 8,0 Hz), 12,68 (1H, s)

Ejemplo 38

5 Se suspendieron 1,36 g de 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-hidroxifenil}propanoato de metilo, 1,43 g de 5-[4-(bromometil)fenil]-3-isoxazolil metoximetil éter, y 0,975 g de carbonato potásico en 12 ml de N,N-dimetilformamida, y esta suspensión se agitó durante 30 minutos a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, que después se añadió a una mezcla de acetato de etilo y agua, y esta mezcla se ajustó a un pH de 2 con ácido clorhídrico 6 M para la separación de la fase orgánica de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación de la misma a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo] para producir 0,76 g de 3-[5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-({4-[3-(metoximatoxi)-5-isoxazolil]bencil}oxi)fenil]propanoato de metilo en forma de un aceite de color amarillo.

15 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,5-2,1 (8H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,59 (3H, s), 3,67 (3H, s), 4,7-4,9 (1H, m), 5,22 (2H, s), 5,38 (2H, s), 6,26 (1H, s), 6,37 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,5-7,6 (5H, m), 7,78 (2H, d, J = 8,4 Hz), 12,70 (1H, s)

20 Ejemplo 39

Los compuestos enumerados en las Tablas 17 a 21 se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 36.

25 Cada uno de los compuestos 39 (47) y 39 (61) a 39 (64) en estas tablas se sintetizó a partir de un compuesto que tenía un grupo hidroxilo como R⁴, con el fin de sustituir R⁴.

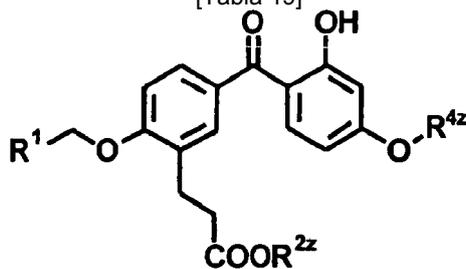
[Tabla 17]

Ejemplo	Número	R ^{2z}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d
39(1)		Me	OH	2-fenilo	H	H	H	COOMe	H
39(2)		Me	F	O-ciclopentilo	H	H	H	COOMe	H
39(3)		Me	OH	O-isoamilo	H	H	H	COOMe	H
39(4)		Me	OH	O-neopentilo	H	H	H	COOMe	H
39(5)		Me	OH	O-ciclohexilo	H	H	H	COOMe	H
39(6)		Me	OH	O-ciclopentilo	H	OMOM	H	COOMe	H
39(7)		Me	OH	ciclopentilmetilo	H	H	H	COOMe	H
39(8)		Me	OH	O-ciclopentilo	H	H	H	SO ₂ N(Boc) ₂	H
39(9)		Me	OH	O-ciclopentilo	H	H	H	CN	H
39(10)		Me	OH	O-isobutilo	H	H	H	CN	H
39(11)		Me	OH	O-isobutilo	H	H	H	NO ₂	H
39(12)		Me	OH	isopropilo	H	H	H	COOMe	H
39(13)		Me	OH	(1-metiliciclopentil)metilo	H	H	H	COOMe	H
39(14)		Me	OH	O-ciclopentilo	H	H	H	SO ₂ NMe ₂	H
39(15)		Me	OH	O-ciclopentilmetilo	H	H	H	COOMe	H
39(16)		Me	OH	O-(3-piridil)metilo	H	H	H	COOMe	H
39(17)		Me	OH	O-ciclopentilo	H	H	MeO	COOMe	MeO
39(18)		Me	OH	O-ciclopentilo	H	H	H	CH ₂ COOEt	H
39(19)		Me	OH	O-ciclobutilo	H	H	H	COOMe	H
39(20)		Me	OH	O-bencilo	H	H	H	COOMe	H
39(21)		Me	OH	O-ciclopentilo	H	H	H	SO ₂ N(Boc)Me	H
39(22)		Me	OH	O-ciclopentilo	H	H	H	CONMe ₂	H
39(23)		Me	OH	O-ciclopentilo	H	H	H	N(Boc)SO ₂ Me	H
39(24)		Me	OH	O-ciclopentilo	H	H	H	CON(Boc)Me	H

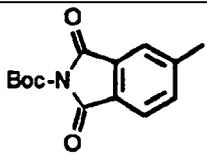
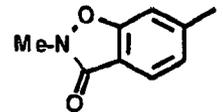
[Tabla 18]

Ejemplo Número	R ^{2z}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d
39(25)	Me	OH	ciclopentilo	H	H	H	COOMe	H
39(28)	Me	OH	O-ciclopentilo	H	H	F	COOMe	H
39(29)	Me	OH	O-ciclopentilo	H	H	COOMe	COOMe	H
39(30)	i-Pr	H	O-isobutilo	H	H	H	COOMe	H
39(31)	Me	OH	O-isobutilo	H	O-i-Pr	H	COO-i-Pr	H
39(32)	Me	OH	O-ciclopentilo	H	H	O-i-Bu	COO-i-Bu	H
39(33)	Me	OH	O-isobutilo	H	H	H	COOMe	H
39(34)	i-Pr	OH	O-isobutilo	H	H	H	COOMe	H
39(35)	i-Pr	OH	O-isobutilo	H	H	COOMe	H	H
39(36)	i-Pr	OH	O-isobutilo	H	COOMe	H	H	H
39(37)	Me	OH	O-ciclopentilo	H	F	H	COOMe	H
39(38)	Me	OH	O-ciclopentilo	F	H	H	COOMe	H
39(39)	Me	Me	O-ciclopentilo	H	H	H	COOMe	H
39(40)	Me	OH	O-ciclopentilo	H	H	H	SO ₃ Ph	H
39(41)	Me	OH	O-CH(CH ₂ CH ₃) ₂	H	H	H	COOMe	H
39(42)	Me	OH	O-ciclohexilmetilo	H	H	H	COOMe	H
39(43)	Me	OH	O-ciclopropilmetilo	H	H	H	COOMe	H
39(44)	Me	OH	O-cicloheptilo	H	H	H	COOMe	H
39(45)	Me	OH	O-ciclopentilo	H	H	H	P(O)(OEt) ₂	H
39(46)	i-Pr	OH	O-isobutilo	H	H	H	CN	H
39(47)	Me	OH	O-(2-piridinil)metilo	H	H	H	COOMe	H

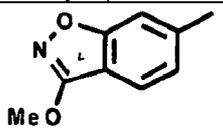
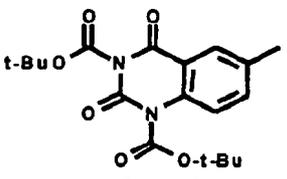
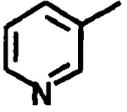
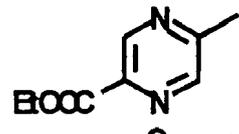
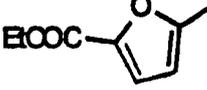
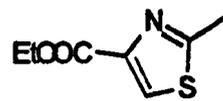
[Tabla 19]

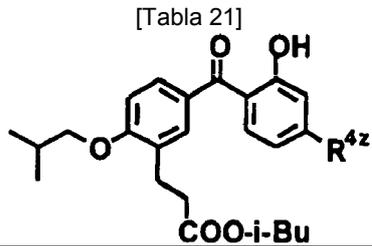


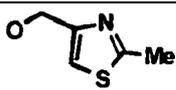
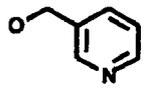
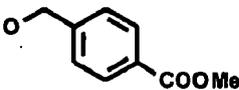
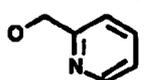
Ejemplo Número	R ¹	R ^{2z}	R ^{4z}
39(48)		metilo	ciclopentilo
39(49)		metilo	ciclopentilo
39(50)		metilo	ciclopentilo
39(51)		metilo	ciclopentilo
39(52)		metilo	ciclopentilo

Ejemplo Número	R ¹	R ^{2z}	R ^{4z}
39(53)		metilo	ciclopentilo
39(54)		metilo	ciclopentilo

[Tabla 20]

Ejemplo Número	Ejemplo R ¹	R ^{2z}	R ^{4z}
39(55)		metilo	ciclopentilo
39(56)		metilo	ciclopentilo
39(57)		isopropilo	isobutilo
39(58)		metilo	ciclopentilo
39(59)		metilo	ciclopentilo
39(60)		metilo	ciclopentilo



Ejemplo Número	R ^{4z}
39(61)	
39(62)	
39(63)	
39(64)	

ES 2 394 963 T3

39 (1)

5 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,70 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,09 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,68 (3H, s), 3,94 (3H, s), 5,26 (2H, s), 6,96 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,31 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 4,8, 0,8 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 3,6, 0,8 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,5-7,7 (3H, m), 8,10 (2H, d, J = 8,4 Hz), 12,18 (1H, s)

39 (2)

10 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,62-1,71 (2H, m), 1,77-1,98 (6H, m), 2,64-2,68 (2H, m), 3,03-3,07 (2H, m), 3,66 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,78-4,82 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,61 (1H, dd, J = 12,4, 2,4 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,47-7,51 (3H, m), 7,67-7,70 (2H, m), 8,06-8,09 (2H, m)

39 (3)

15 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 0,97 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,70 (2H, c, J = 6,8 Hz), 1,79-1,87 (1H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,07 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,67 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,05 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,24 (2H, s), 6,40 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,50 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,51-7,55 (5H, m), 8,09 (2H, d, J = 8,0 Hz), 12,67 (1H, s)

39 (4)

20 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,04 (9H, s), 2,69 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,65 (2H, s), 3,67 (3H, s), 3,94 (3H, s), 5,25 (2H, s), 6,43 (1H, dd, J = 9,0, 2,8 Hz), 6,50 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,51-7,56 (5H, m), 8,09 (2H, d, J = 8,0 Hz), 12,65 (1H, s)

25 39 (5)

30 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,1-2,2 (10H, m), 2,68 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,08 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,67 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,1-4,5 (1H, m), 5,24 (2H, s), 6,3-6,5 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,4-7,6 (5H, m), 8,09 (2H, d, J = 8,3 Hz), 12,67 (1H, s)

39 (6)

35 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,58-1,64 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,70 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,41 (3H, s), 3,52 (3H, s), 3,67 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,81-4,82 (1H, m), 5,27 (2H, s), 5,32 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,51-7,56 (4H, m), 7,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,80 (1H, s), 12,70 (1H, s)

39 (7)

40 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,17-1,26 (2H, m), 1,52-1,75 (6H, m), 2,04-2,16 (1H, m), 2,62 (2H, d, J = 7,6 Hz), 2,69 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,67 (3H, s), 3,94 (3H, s), 5,25 (2H, s), 6,69 (1H, dd, J = 8,2, 1,5 Hz), 6,87 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,49-7,52 (3H, m), 7,56-7,59 (2H, m), 8,09 (2H, d, J = 8,3 Hz), 12,09 (1H, s)

45 39 (8)

50 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,49 (18H, s), 1,63-1,68 (2H, m), 1,78-1,97 (6H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,08 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,67 (3H, s), 4,80-4,82 (1H, m), 5,28 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,49-7,56 (3H, m), 7,63 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,14 (2H, d, J = 8,8 Hz), 12,68 (1H, s)

39 (9)

55 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,61-1,69 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,67 (3H, s), 4,80-4,84 (1H, m), 5,24 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,53-7,58 (4H, m), 7,72 (2H, d, J = 8,4 Hz), 12,69 (1H, s)

39 (10)

60 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,03 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,90-2,33 (1H, m), 2,60-2,75 (2H, m), 2,99-3,20 (2H, m), 3,67 (3H, s), 3,78 (2H, d, J = 6,6 Hz), 5,24 (2H, s), 6,35-6,51 (2H, m), 6,92 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,46-7,77 (7H, m), 12,64 (1H, s)

39 (11)

65 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,03 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,20 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,8-2,4 (1H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,2

ES 2 394 963 T3

Hz), 3,09 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,79 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,8-5,2 (1H, m), 5,30 (2H, s), 6,3-6,6 (2H, m), 6,92 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,4-7,8 (5H, m), 8,29 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 12,64 (1H, s)

39 (12)

5 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,27 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,69 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,88-2,95 (1H, m), 3,08 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,67 (3H, s), 3,94 (3H, s), 5,25 (2H, s), 6,75 (1H, dd, J = 8,2, 1,6 Hz), 6,92 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,51-7,59 (5H, m), 8,09 (2H, d, J = 8,0 Hz), 12,09 (1H, s)

10 39 (13)

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 0,93 (3H, s), 1,31-1,36 (2H, m), 1,50-1,55 (2H, m), 1,66-1,69 (4H, m), 2,61 (2H, s), 2,69 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,67 (3H, s), 3,94 (3H, s), 5,25 (2H, s), 6,67 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 6,86 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,48-7,60 (5H, m), 8,09 (2H, d, J = 8,0 Hz), 12,08 (1H, s)

15 39 (14)

20 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,62-1,69 (2H, m), 1,78-1,98 (6H, m), 2,70 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,75 (6H, s), 3,09 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,68 (3H, s), 4,80-4,84 (1H, m), 5,26 (2H, s), 6,38 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,54-7,56 (2H, m), 7,62 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,4 Hz), 12,68 (1H, s)

39 (15)

25 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,33-1,38 (2H, m), 1,57-1,66 (4H, m), 1,82-1,87 (2H, m), 2,35-2,41 (1H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,67 (3H, s), 3,89 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,94 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,41 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,50 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,51-7,56 (5H, m), 8,09 (2H, d, J = 8,4 Hz), 12,66 (1H, s)

30 39 (16)

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,60-3,20 (4H, m), 3,67 (3H, s), 3,94 (3H, s), 5,14 (2H, s), 5,25 (2H, s), 6,40-6,70 (2H, m), 6,94 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,30-7,90 (7H, m), 8,10 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,60-8,80 (2H, m), 12,64 (1H, s)

35 39 (17)

40 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,62-1,68 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,69 (2H, t, J = 8,1 Hz), 3,07 (2H, t, J = 8,1 Hz), 3,65 (3H, s), 3,84 (6H, s), 3,92 (3H, s), 4,80-4,83 (1H, m), 5,15 (2H, s), 6,38 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,65 (2H, s), 6,92 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,50-7,55 (3H, m), 12,68 (1H, s)

39 (18)

45 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,56-1,64 (2H, m), 1,78-1,96 (6H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,05 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,64 (2H, s), 3,66 (3H, s), 4,17 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,81-4,82 (1H, m), 5,16 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,1 Hz), 6,47 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,96 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,33 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,39 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,50-7,54 (3H, m), 12,71 (1H, s)

39 (19)

50 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,68-1,76 (1H, m), 1,86-1,92 (1H, m), 2,15-2,25 (2H, m), 2,45-2,53 (2H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,67 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,69-4,72 (1H, m), 5,24 (2H, s), 6,33-6,39 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,50-7,55 (5H, m), 8,09 (2H, d, J = 8,4 Hz), 12,66 (1H, s)

39 (20)

55 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,69 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,07 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,66 (3H, s), 3,94 (3H, s), 5,12 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,60 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,35-7,44 (5H, m), 7,50-7,55 (5H, m), 8,09 (2H, d, J = 8,0 Hz), 12,65 (1H, s)

60 39 (21)

65 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,35 (9H, s), 1,62-1,66 (2H, m), 1,76-1,96 (6H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,36 (3H, s), 3,67 (3H, s), 4,80-4,83 (1H, m), 5,27 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,48-7,61 (5H, m), 7,95 (2H, d, J = 8,4 Hz), 12,67 (1H, s)

ES 2 394 963 T3

39 (22)

5 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,62-1,68 (2H, m), 1,77-1,98 (6H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,01 (3H, s a), 3,06 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,13 (3H, s a), 3,67 (3H, s), 4,80-4,83 (1H, m), 5,21 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,47-7,55 (7H, m), 12,69 (1H, s)

39 (23)

10 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,48 (9H, s), 1,60-1,66 (2H, m), 1,81-1,96 (6H, m), 2,69 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,07 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,45 (3H, s), 3,66 (3H, s), 4,81-4,83 (1H, m), 5,21 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,49-7,55 (5H, m), 12,69 (1H, s)

39 (24)

15 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,17 (9H, s), 1,60-1,68 (2H, m), 1,77-1,98 (6H, m), 2,67 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,05 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,32 (3H, s), 3,66 (3H, s), 4,80-4,83 (1H, m), 5,22 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,46-7,57 (7H, m), 12,69 (1H, s)

39 (25)

20 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,58-1,73 (4H, m), 1,79-1,84 (2H, m), 2,05-2,11 (2H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,97-3,05 (1H, m), 3,08 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,67 (3H, s), 3,94 (3H, s), 5,25 (2H, s), 6,76 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 6,93-6,95 (2H, m), 7,51-7,59 (5H, m), 8,09 (2H, d, J = 8,0 Hz), 12,09 (1H, s)

25 39 (28)

30 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,62-1,66 (2H, m), 1,74-1,98 (6H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,68 (3H, s), 3,98 (3H, s), 4,80-4,83 (1H, m), 5,21 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 9,0, 2,2 Hz), 6,47 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,24-7,28 (2H, m), 7,49 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,51-7,55 (2H, m), 7,99 (1H, t, J = 7,8 Hz), 12,68 (1H, s)

39 (29)

35 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,60-1,65 (2H, m), 1,80-1,95 (6H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,67 (3H, s), 3,93 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,78-4,83 (1H, m), 5,24 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,51-7,56 (2H, m), 7,62-7,64 (1H, m), 7,79 (2H, d, J = 8,0 Hz), 12,68 (1H, s)

39 (30)

40 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,05 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,19 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,90-2,36 (1H, m), 2,52-2,77 (2H, m), 2,86-3,16 (2H, m), 3,80 (2H, d, J = 6,6 Hz), 3,93 (3H, s), 4,86-5,14 (1H, m), 5,25 (2H, s), 6,86-7,02 (3H, m), 7,47-7,81 (6H, m), 8,09 (2H, d, J = 8,3 Hz)

45 39 (31)

50 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,03 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,38 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,40 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,9-2,4 (1H, m), 2,6-2,8 (2H, m), 3,0-3,2 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,79 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,5-5,0 (1H, m), 5,1-5,5 (1H, m), 5,25 (2H, s), 6,3-6,5 (2H, m), 6,97 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,5-7,7 (6H, m), 12,68 (1H, s)

39 (32)

55 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,01 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,06 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,64-1,73 (2H, m), 1,78-1,96 (6H, m), 2,08 (1H, sep, J = 6,6 Hz), 2,15 (1H, sep, J = 6,6 Hz), 2,69 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,66 (3H, s), 3,82 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,10 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,79-4,84 (1H, m), 5,18 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 8,8, 1,7 Hz), 6,48 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,00-7,03 (2H, m), 7,49-7,55 (3H, m), 7,82 (1H, d, J = 7,8 Hz), 12,69 (1H, s)

39 (33)

60 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,03 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,95-2,23 (1H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,09 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,67 (3H, s), 3,79 (2H, d, J = 6,1 Hz), 3,94 (3H, s), 5,25 (2H, s), 6,35-6,48 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,47-7,57 (5H, m), 8,09 (2H, d, J = 7,8 Hz), 12,65 (1H, s)

65 39 (34)

ES 2 394 963 T3

- 5 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,03 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,19 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,90-2,14 (1H, m), 2,52-2,72 (2H, m), 2,99-3,16 (2H, m), 3,78 (2H, d, J = 6,6 Hz), 3,93 (3H, s), 4,87-5,16 (1H, m), 5,25 (2H, s), 6,35-6,51 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,47-7,57 (5H, m), 8,09 (2H, d, J = 8,3 Hz), 12,65 (1H, s)
- 39 (35)
- 10 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,03 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,18 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,86-2,33 (1H, m), 2,64 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,07 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,79 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,94 (3H, s), 4,80-5,20 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,35-6,49 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,40-7,72 (5H, m), 7,99-8,11 (2H, m), 12,66 (1H, s)
- 39 (36)
- 15 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,03 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,20 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,90-2,28 (1H, m), 2,58-2,74 (2H, m), 3,03-3,21 (2H, m), 3,79 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,93 (3H, s), 4,88-5,17 (1H, m), 5,63 (2H, s), 6,35-6,51 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,26-7,83 (6H, m), 8,06 (1H, dd, J = 7,3, 1,2 Hz), 12,68 (1H, s)
- 39 (37)
- 20 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,62-1,67 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,67 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,80-4,83 (1H, m), 5,29 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,98 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,50 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,53-7,56 (2H, m), 7,61 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 10,5, 1,2 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 12,68 (1H, s)
- 25 39 (38)
- 30 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,60-1,67 (2H, m), 1,75-1,98 (6H, m), 2,67 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,05 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,66 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,78-4,80 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,12 (1H, dd, J = 13,0, 2,4 Hz), 6,30 (1H, s), 6,90 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,50-7,55 (4H, m), 8,08 (2H, d, J = 8,4 Hz), 11,95 (1H, s)
- 39 (39)
- 35 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,2-1,7 (2H, m), 1,7-2,0 (6H, m), 2,35 (3H, s), 2,65 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,04 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,66 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,79-4,83 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,69 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,77 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,2-7,3 (1H, m), 7,50 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,67 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,08 (2H, d, J = 8,0 Hz)
- 39 (40)
- 40 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,60-1,68 (2H, m), 1,77-1,97 (6H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,08 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,67 (3H, s), 4,80-4,82 (1H, m), 5,27 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,00-7,02 (2H, m), 7,27-7,32 (3H, m), 7,49 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,54-7,62 (4H, m), 7,89 (2H, d, J = 8,4 Hz), 12,66 (1H, s)
- 45 39 (41)
- 50 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 0,96 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,6-1,8 (4H, m), 2,68 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,08 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,67 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,1-4,3 (1H, m), 5,25 (2H, s), 6,3-6,5 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,4-7,6 (5H, m), 8,10 (2H, d, J = 8,1 Hz), 12,67 (1H, s)
- 50 39 (42)
- 55 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 0,7-2,0 (11H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,08 (2H, t, J = 8,1 Hz), 3,67 (3H, s), 3,81 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,93 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,3-6,5 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,4-7,6 (5H, m), 8,09 (2H, d, J = 8,5 Hz), 12,67 (1H, s)
- 55 39 (43)
- 60 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 0,3-0,8 (4H, m), 1,1-1,5 (1H, m), 2,6-2,8 (2H, m), 3,0-3,2 (2H, m), 3,67 (3H, s), 3,86 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,94 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,3-6,5 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,4-7,6 (5H, m), 8,09 (2H, d, J = 8,3 Hz), 12,67 (1H, s)
- 60 39 (44)
- 65 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,3-2,0 (12H, m), 2,68 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,08 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,67 (3H, s), 3,93

ES 2 394 963 T3

(3H, s), 4,3-4,6 (1H, m), 5,24 (2H, s), 6,3-6,4 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,5-7,6 (5H, m), 8,09 (2H, d, J = 8,3 Hz), 12,68 (1H, s)

39 (45)

5 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,34 (6H, t, J = 7,6 Hz), 1,60-1,98 (8H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,08 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,67 (3H, s), 4,10-4,19 (4H, m), 4,80-4,82 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,50-7,56 (5H, m), 7,84-7,89 (2H, m), 12,69 (1H, s)

10 39 (46)

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,03 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,19 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,96-2,20 (1H, m), 2,55-2,71 (2H, m), 2,99-3,17 (2H, m), 3,79 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,86-5,14 (1H, m), 5,24 (2H, s), 6,37-6,48 (2H, m), 6,90 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,46-7,77 (7H, m), 12,63 (1H, s)

15 39 (47)

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,69 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,67 (3H, s), 3,94 (3H, s), 5,25 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,54 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 6,62 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,51-7,60 (5H, m), 8,09 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,58-8,60 (2H, m), 8,82 (1H, s), 12,62 (1H, s)

20 39 (48)

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,61-1,68 (2H, m), 1,78-1,98 (6H, m), 2,67 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,05 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,65 (3H, s), 3,66 (3H, s), 4,81-4,84 (1H, m), 5,27 (2H, s), 5,57 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,50-7,57 (4H, m), 7,64 (1H, dd, J = 8,8, 1,6 Hz), 7,75 (1H, s), 12,70 (1H, s)

25 39 (49)

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,60-1,66 (2H, m), 1,67-1,98 (6H, m), 2,67 (3H, s), 2,70 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,67 (3H, s), 4,80-4,83 (1H, m), 5,25 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,48-7,57 (5H, m), 8,11 (2H, d, J = 8,0 Hz), 12,70 (1H, s)

30 39 (50)

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,63-1,67 (2H, m), 1,67 (9H, s), 1,78-1,96 (6H, m), 2,63 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,00 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,66 (3H, s), 4,81-4,83 (1H, m), 5,09 (2H, s), 6,38 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,53-7,57 (2H, m), 7,80 (1H, s), 8,18 (1H, s), 12,69 (1H, s)

35 40 39 (51)

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,62-1,67 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,67 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,04 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,39 (6H, s), 3,66 (3H, s), 4,80-4,83 (1H, m), 5,20 (2H, s), 5,32 (2H, s), 5,34 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,18-7,32 (3H, m), 7,50-7,56 (3H, m), 12,70 (1H, s)

45 39 (52)

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,63-1,68 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,70 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,09 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,36 (3H, s), 3,68 (3H, s), 4,80-4,84 (1H, m), 5,28 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,50 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,54-7,56 (2H, m), 7,64-7,70 (4H, m), 12,68 (1H, s)

50 39 (53)

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,60-1,68 (11H, m), 1,77-1,98 (6H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,09 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,68 (3H, s), 4,81-4,84 (1H, m), 5,33 (2H, s), 6,38 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,48-7,57 (3H, m), 7,90 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,00 (2H, d, J = 8,0 Hz), 12,67 (1H, s)

55 39 (54)

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,62-1,68 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,70 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,09 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,68 (3H, s), 3,69 (3H, s), 4,80-4,83 (1H, m), 5,30 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,31-7,35 (2H, m), 7,49-7,57 (3H, m), 7,87 (1H, d, J = 7,6 Hz), 12,67 (1H, s)

60 65 39 (55)

ES 2 394 963 T3

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,64-1,96 (8H, m), 2,70 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,09 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,68 (3H, s), 4,18 (3H, s), 4,80-4,83 (1H, m), 5,32 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 9,0, 2,8 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,33 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,49-7,56 (4H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,0 Hz), 12,69 (1H, s)

5 39 (56)

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,66 (9H, s), 1,75 (9H, s), 1,77-1,98 (8H, m), 2,66 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,04 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,66 (3H, s), 4,80-4,83 (1H, m), 5,19 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,95 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,51 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,52-7,54 (2H, m), 7,66 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,0 Hz), 12,69 (1H, s)

10

39 (57)

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,04 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,18 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,86-2,34 (1H, m), 2,53-2,70 (2H, m), 2,97-3,14 (2H, m), 3,79 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,80-5,30 (1H, m), 5,21 (2H, s), 6,38-6,49 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,28-7,58 (4H, m), 7,81 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,63 (1H, d, J = 4,6 Hz), 8,71 (1H, s), 12,66 (1H, s)

15

39 (58)

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,48 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,63-1,67 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,70 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,10 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,68 (3H, s), 4,53 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,80-4,84 (1H, m), 5,43 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,54-7,57 (2H, m), 8,98 (1H, s), 9,31 (1H, d, J = 1,2 Hz), 12,66 (1H, s)

20

25 39 (59)

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,39 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,5-2,1 (8H, m), 2,6-2,7 (2H, m), 2,9-3,1 (2H, m), 3,66 (3H, s), 4,38 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,7-4,9 (1H, m), 5,19 (2H, s), 6,3-6,6 (3H, m), 6,93 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,17 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,4-7,6 (3H, m), 12,67 (1H, s)

30

39 (60)

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,2-2,1 (11H, m), 2,71 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,11 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,68 (3H, s), 4,46 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,7-5,0 (1H, m), 5,52 (2H, s), 6,3-6,5 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,4-7,6 (3H, m), 8,24 (1H, s), 12,65 (1H, s)

35

39 (61)

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 0,90 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,08 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,6-3,1 (6H, m), 2,74 (3H, s), 3,83 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,86 (2H, d, J = 6,6 Hz), 5,20 (2H, s), 6,4-6,7 (2H, m), 6,89 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,18 (1H, s), 7,4-7,6 (3H, m), 12,67 (1H, s)

40

39 (62)

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 0,90 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,08 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,63-2,40 (2H, m), 2,63-2,74 (2H, m), 2,94-3,12 (2H, m), 3,83 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,86 (2H, d, J = 6,6 Hz), 5,14 (2H, s), 6,46-6,61 (2H, m), 6,89 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,33-7,82 (5H, m), 8,58-8,69 (2H, m), 12,67 (1H, s)

45

39 (63)

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 0,90 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,08 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,68-2,32 (2H, m), 2,55-2,74 (2H, m), 2,94-3,13 (2H, m), 3,83 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,86 (2H, d, J = 6,6 Hz), 3,93 (3H, s), 5,18 (2H, s), 6,43-6,56 (2H, m), 6,89 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,45-7,63 (5H, m), 8,08 (2H, d, J = 8,3 Hz), 12,66 (1H, s)

50

55 39 (64)

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 0,90 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,08 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,6-2,4 (2H, m), 2,5-2,8 (2H, m), 2,9-3,1 (2H, m), 3,83 (2H, d, J = 6,1 Hz), 3,86 (2H, d, J = 6,6 Hz), 5,27 (2H, s), 6,4-6,6 (2H, m), 6,89 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,2-7,9 (6H, m), 8,61 (1H, d, J = 4,6 Hz), 12,64 (1H, s)

60

Ejemplo 40

Se disolvieron 1,50 g de 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-hidroxifenil}propanoato de metilo, 1,04 g de 3-(hidroximetil)-1-benzotiofeno-7-carboxilato de metilo y 1,23 g de trifenilfosfina en 15 ml de tetrahidrofurano, al que se le añadieron gota a gota 0,92 ml de azodicarboxilato de diisopropilo a temperaturas de 19 °C a 32 °C, y esta mezcla

65

se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación de la misma a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 3:1] para producir 1,70 g de 3-[[4-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-(3-metoxi-3-oxopropil)fenoxi]metil]-1-benzotiofeno-7-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,61-1,68 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,61 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,00 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,62 (3H, s), 4,04 (3H, s), 4,80-4,84 (1H, m), 5,43 (2H, s), 6,38 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,51-7,59 (4H, m), 7,67 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,18 (1H, d, J = 7,6 Hz), 12,70 (1H, s)

Ejemplo 41

Se disolvieron 1,20 g de 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-hidroxifenil}propanoato de metilo, 0,773 g de (E)-3-[4-(hidroximetil)fenil]-2-propenoato de etilo y 0,984 g de trifenilfosfina en 12 ml de tetrahidrofurano, al que se le añadieron gota a gota 0,74 ml de azodicarboxilato de diisopropilo a temperaturas de 20 °C a 31 °C, y esta mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación de la misma a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 3:1] para producir 1,33 g de (E)-3-(4-[[4-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-(3-metoxi-3-oxopropil)fenoxi]metil]fenil)-2-propenoato de etilo en forma de un aceite de color amarillo.

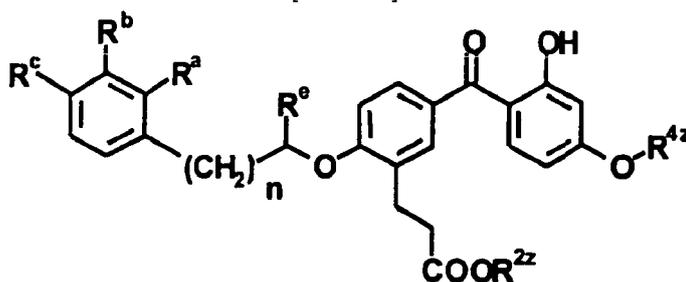
RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,57-1,64 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,67 (3H, s), 4,28 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,81-4,82 (1H, m), 5,20 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 6,46 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,50-7,55 (3H, m), 7,57 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,70 (1H, d, J = 16,0 Hz), 12,69 (1H, s)

Ejemplo 42

Los compuestos enumerados en las Tablas 22 a 25 y la Tabla 25-2 se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 40.

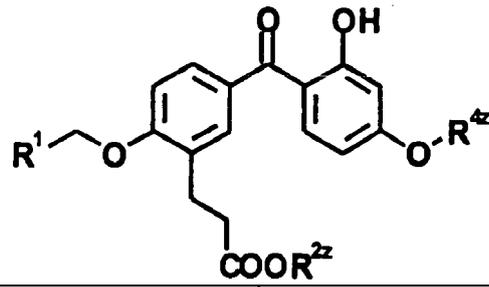
Cada uno de los compuestos 42 (6) y 42 (22) a 42 (25) en estas Tablas se sintetizaron a partir de un compuesto que tenía un átomo de hidrógeno como R^{4z}, con el fin de reemplazar el hidrógeno por otro grupo R^{4z}.

[Tabla 22]



Ejemplo Número	n	R ^{2z}	R ^{4z}	R ^a	R ^b	R ^c	R ^e
42(1)	0	metilo	ciclopentilo	H	H	CH ₂ CH ₂ COOEt	H
42(2)	0	metilo	ciclopentilo	Me	H	COOMe	H
42(3)	0	isopropilo	isobutilo	H	H	MeS	H
42(4)	0	metilo	ciclopentilo	H	MeO	CH ₂ CH ₂ COOEt	H
42(5)	0	metilo	ciclopentilo	H	H	COOMe	Me
42(6)	0	metilo		H	H	COOMe	H
42(7)	1	isopropilo	isobutilo	H	COOMe	H	H
42(8)	1	isopropilo	isobutilo	H	H	COOMe	H
42(9)	0	metilo	ciclopentilo	H	CH ₂ CH ₂ COOMe	MeO	H

[Tabla 23]

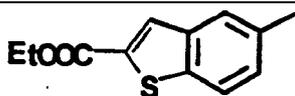


Ejemplo Número	R¹	R²²	R⁴²
42(10)	<p>mezcla de y </p>	Me	ciclopentilo
42(11)		Me	ciclopentilo
42(12)		Me	ciclopentilo
42(13)		Me	ciclopentilo
42(14)		Me	ciclopentilo
42(15)		Me	ciclopentilo
42(16)		i-Pr	isobutilo

[Tabla 24]

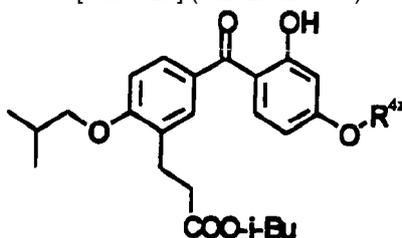
Ejemplo Número	R¹	R²²	R⁴²
42(17)		Me	isopropilo
42(18)		Me	ciclopentilo
42(19)		Me	isobutilo
42(20)		Me	isobutilo

42(21)



Me ciclopentilo

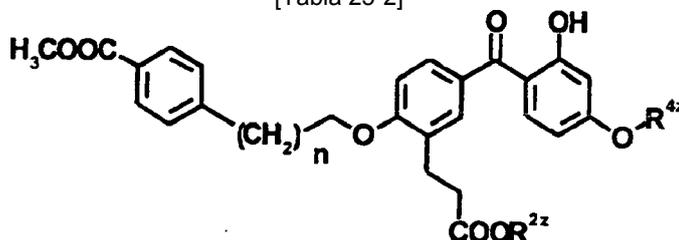
[Tabla 25] (REFERENCIA)



Ejemplo Número	R ^{4z}
42(22)	
42(23)	
42(24)	
42(25)	

5

[Tabla 25-2]



Ejemplo Número	n	R ^{2z}	R ^{4z}
42(26)	1	metilo	O-furfurilo
42(27)	1	metilo	O-2-tienilo

42 (1)

10 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,24 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,62-1,66 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,67 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,98 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,04 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,66 (3H, s), 4,13 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,80-4,83 (1H, m), 5,15 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,47 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,96 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,50-7,54 (3H, m), 12,70 (1H, s)

15 42 (2)

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,5-2,0 (8H, m), 2,43 (3H, s), 2,66 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,66 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,8-4,9 (1H, m), 5,19 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,97 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,4-7,6 (4H, m), 7,91-7,92 (2H, m), 12,70 (1H, s)

20

42 (3)

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,03 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,19 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,98-2,28 (1H, m), 2,50-2,70 (5H, m), 2,93-3,11 (2H, m), 3,78 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,92-5,14 (3H, m), 6,35-6,50 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,32-7,57 (7H, m), 12,67 (1H, s)

25

42 (4)

ES 2 394 963 T3

- 5
42 (5)
- RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,60-1,67 (2H, m), 1,78-1,96 (6H, m), 2,61 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,69 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,95 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,05 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,65 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,13 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,81-4,82 (1H, m), 5,14 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 6,47 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,91-6,98 (3H, m), 7,17 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,50-7,54 (3H, m), 12,70 (1H, s)
- 10
42 (6)
- RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,57-1,63 (2H, m), 1,70 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,75-1,95 (6H, m), 2,73 (2H, dt, J = 7,6, 2,8 Hz), 3,10 (2H, dt, J = 7,6, 2,8 Hz), 3,70 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,79-4,81 (1H, m), 5,45 (1H, c, J = 6,4 Hz), 6,34 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,45 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,43-7,47 (3H, m), 7,51 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,04 (2H, d, J = 8,4 Hz), 12,72 (1H, s)
- 15
42 (7)
- RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,59 (2H, d, J = 17,6 Hz), 2,69 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,85 (2H, dd, J = 16,4, 6,4 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,67 (3H, s), 3,94 (3H, s), 5,0-5,1 (1H, m), 5,24 (2H, s), 5,77 (2H, s), 6,38 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,5-7,6 (5H, m), 8,09 (2H, d, J = 8,0 Hz), 12,70 (1H, s)
- 20
42 (8)
- RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,03 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,20 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,97-2,25 (1H, m), 2,48-2,56 (2H, m), 2,85-3,28 (4H, m), 3,78 (2H, d, J = 6,1 Hz), 3,92 (3H, s), 4,30 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,88-5,15 (1H, m), 6,36-6,48 (2H, m), 6,82-6,95 (1H, m), 7,40-7,64 (5H, m), 7,90-8,00 (2H, m), 12,66 (1H, s)
- 25
42 (9)
- RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,03 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,22 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,98-2,25 (1H, m), 2,40-2,56 (2H, m), 2,85-3,03 (2H, m), 3,15-3,28 (2H, m), 3,78 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,91 (3H, s), 4,23-4,37 (2H, m), 4,94-5,08 (1H, m), 6,36-6,48 (2H, m), 6,88 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,34-7,55 (5H, m), 8,01 (2H, d, J = 8,1 Hz), 12,65 (1H, s)
- 30
42 (10)
- RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,60-1,68 (2H, m), 1,78-1,96 (6H, m), 2,63 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,66 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,96 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,65 (3H, s), 3,66 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,79-4,84 (1H, m), 5,08 (2H, s), 6,37 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,47 (1H, s), 6,87 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,22-7,28 (2H, m), 7,51-7,55 (3H, m), 12,71 (1H, s)
- 35
42 (11)
- R¹ es un sustituyente 1-tritil-1H-bencimidazol-6-ilo.
- 40
42 (12)
- RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,62-1,66 (2H, m), 1,78-1,95 (6H, m), 2,66 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,63 (3H, s), 4,80-4,83 (1H, m), 5,21 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 6,47-6,53 (2H, m), 6,96-7,00 (1H, m), 7,14-7,35 (16H, m), 7,40 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,47-7,53 (2H, m), 7,85 (1H, s), 7,92 (1H, s), 12,72 (1H, s)
- 45
42 (13)
- R¹ es un sustituyente 1-tritil-1H-bencimidazol-5-ilo.
- 50
42 (14)
- RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,62-1,66 (2H, m), 1,78-1,95 (6H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,84 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,66 (3H, s), 4,80-4,83 (1H, m), 5,00 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 6,47-6,49 (1H, m), 6,63 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,96-7,00 (1H, m), 7,14-7,35 (16H, m), 7,47-7,53 (3H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,89 (1H, s), 12,74 (1H, s)
- 55
42 (15)
- RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,62-1,67 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,05 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,18 (3H, s), 3,67 (3H, s), 3,72 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,01 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,80-4,83 (1H, m), 5,18 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,95 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,48-7,54 (5H, m), 12,69 (1H, s)
- 60
42 (16)
- RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,62-1,67 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,76 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,14 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,70 (3H, s), 3,99 (3H, s), 4,79-4,83 (1H, m), 5,60 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,52-7,59 (2H, m), 7,98 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,11 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 8,72 (1H, d, J = 1,2 Hz), 12,66 (1H, s)
- 65

ES 2 394 963 T3

42 (13)

5 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,60-1,68 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,66 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,66 (3H, s), 4,80-4,84 (1H, m), 5,07 (2H, s), 5,99 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,83 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,88-6,97 (3H, m), 7,50-7,55 (3H, m), 12,71 (1H, s)

42 (14)

10 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,62-1,68 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,67 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,04 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,66 (3H, s), 4,09 (2H, t, J = 8,0 Hz), 4,51 (2H, t, J = 8,0 Hz), 4,80-4,83 (1H, m), 5,16 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,50-7,56 (3H, m), 7,60 (2H, d, J = 8,8 Hz), 12,70 (1H, s)

15 42 (15)

20 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,62-1,68 (2H, m), 1,78-1,98 (6H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,61 (3H, s), 3,97 (3H, s), 4,80-4,84 (1H, m), 5,45 (2H, s), 6,38 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,52-7,61 (4H, m), 7,95 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,07 (1H, dd, J = 8,6, 1,4 Hz), 8,56 (1H, s), 12,70 (1H, s)

42 (16)

25 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,03 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,18 (6H, d, J = 6,4 Hz), 2,06-2,16 (1H, m), 2,66 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,78 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 4,95-5,04 (1H, m), 5,45 (2H, s), 6,42 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 6,49 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,42 (1H, s), 7,51-7,57 (3H, m), 7,88 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 8,48 (1H, d, J = 1,6 Hz), 12,66 (1H, s)

42 (17)

30 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,38 (6H, d, J = 6,0 Hz), 2,71 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,66 (3H, s), 3,97 (3H, s), 4,60-4,66 (1H, m), 5,45 (2H, s), 6,38 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,43 (1H, s), 7,50-7,56 (3H, m), 7,88 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 8,48 (1H, d, J = 1,6 Hz), 12,67 (1H, s)

35

42 (18)

40 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,62-1,67 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,71 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,66 (3H, s), 3,96 (3H, s), 4,79-4,83 (1H, m), 5,45 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,42 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,54-7,56 (2H, m), 7,88 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 8,48 (1H, d, J = 1,6 Hz), 12,68 (1H, s)

42 (19)

45 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,03 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,9-2,4 (1H, m), 2,6-3,2 (4H, m), 3,67 (3H, s), 3,78 (2H, d, J = 6,6 Hz), 3,89 (3H, s), 5,34 (2H, s), 6,3-6,5 (2H, m), 6,97 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,10 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,4-7,6 (3H, m), 7,72 (1H, d, J = 3,9 Hz), 12,68 (1H, s)

42 (20)

50 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,03 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,46 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,98-2,15 (1H, m), 2,64-2,73 (2H, m), 2,97-3,06 (2H, m), 3,66 (3H, s), 3,79 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,51 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,28 (2H, s), 6,38-6,51 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,46-7,60 (3H, m), 7,9-8,0 (1H, m), 8,21 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,85 (1H, d, J = 1,5 Hz), 12,63 (1H, s)

55

42 (21)

60 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,42 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,62-1,66 (2H, m), 1,76-1,97 (6H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,66 (3H, s), 4,42 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,80-4,83 (1H, m), 5,29 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,50-7,55 (4H, m), 7,90 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,94 (1H, s), 8,07 (1H, s), 12,70 (1H, s)

42 (22)

65 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 0,90 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,08 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,48 (9H, s), 1,7-2,4 (4H, m), 2,5-2,8

ES 2 394 963 T3

(2H, m), 2,9-3,2 (2H, m), 3,4-4,0 (4H, m), 3,83 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,86 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,9-5,1 (1H, m), 6,3-6,5 (2H, m), 6,89 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,5-7,6 (3H, m), 12,67 (1H, s a)

42 (23)

5 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 0,89 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,08 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,7-2,4 (2H, m), 2,5-2,8 (2H, m), 2,9-3,3 (4H, m), 3,83 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,85 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,29 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,3-6,5 (2H, m), 6,88 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,4-7,6 (5H, m), 8,19 (2H, d, J = 8,8 Hz), 12,66 (1H, s)

10 42 (24)

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 0,90 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,08 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,4-2,3 (10H, m), 2,5-2,8 (2H, m), 2,9-3,2 (2H, m), 3,83 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,86 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,7-4,9 (1H, m), 6,3-6,5 (2H, m), 6,88 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,2-7,6 (3H, m), 12,71 (1H, s)

15 42 (25)

20 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 0,7-1,2 (12H, m), 1,46 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,7-2,5 (2H, m), 2,4-3,2 (4H, m), 3,7-4,0 (4H, m), 4,54 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,4-6,7 (2H, m), 6,8-7,0 (1H, m), 7,4-7,7 (3H, m), 7,8-8,0 (1H, m), 8,19 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,82 (1H, d, J = 1,5 Hz), 12,65 (1H, s)

42 (26)

25 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,69 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,08 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,66 (3H, s), 3,94 (3H, s), 5,06 (2H, s), 5,25 (2H, s), 6,40-6,41 (1H, m), 6,47-6,50 (2H, m), 6,62 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,47-7,56 (6H, m), 8,09 (2H, d, J = 8,0 Hz), 12,66 (1H, s)

42 (27)

30 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,69 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,67 (3H, s), 3,94 (3H, s), 5,25 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 6,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,02-7,04 (1H, m), 7,15 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 5,2, 1,2 Hz), 7,50-7,56 (5H, m), 8,09 (2H, d, J = 8,4 Hz), 12,65 (1H, s)

Ejemplo 43

35 Se obtuvo 3-(5-(2-hidroxi-4-isobutoxibenzoil)-2-[(2S)-5-oxopirrolizini]metoxi)fenilpropanoato de isopropilo de una manera similar a la del Ejemplo 40.

40 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 0,6-1,6 (12H, m), 1,6-3,3 (9H, m), 3,4-4,4 (5H, m), 4,7-5,3 (1H, m), 6,2-7,8 (6H, m), 12,30 (1H, s), 12,63 (1H, s)

Ejemplo 44

45 Se disolvieron 1,16 g de 4-[[4-[4-(ciclopentilo)xi]-2-hidroxi-benzoil]-2-(3-metoxi-3-oxopropil)fenoxi]metil] benzoato de metilo en 10 ml de metanol, al que se le añadieron 2,6 ml de una solución acuosa al 20% de hidróxido sódico a temperatura ambiente, y esta mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. A la mezcla de reacción se le añadieron sucesivamente agua y cloroformo que se ajustó a un pH de 2 con ácido clorhídrico 6 M, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación de la misma a presión reducida. El residuo resultante se lavó con hexano para producir 0,64 g de ácido 4-[(2-(2-carboxietil)-4-[4-(ciclopentilo)xi]-2-hidroxi-benzoil]fenoxi]metil] benzoico en forma de un sólido de color amarillo claro.

55 RMN (90 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 1,21-3,02 (12H, m), 4,77-5,03 (1H, m), 5,35 (2H, s), 6,44-6,52 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,41-7,89 (5H, m), 8,00 (2H, d, J = 8,3 Hz), 12,09 (3H, a)

Ejemplo 45

60 Se disolvieron 1,15 g de 3-[[4-[4-(ciclopentilo)xi]-2-hidroxi-benzoil]-2-(3-metoxi-3-oxopropil)fenoxi] metil]-1-benzotiofeno-7-carboxilato de metilo en un disolvente mixto de 10 ml de metanol y 10 ml de tetrahidrofurano, al que se le añadieron 2 ml de una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico a temperatura ambiente, y después esta mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura seguido de la adición a la misma de 2 ml de agua, y esta mezcla se agitó durante 30 minutos más a temperaturas de 50 °C a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a la que se le añadió agua, y después se ajustó a un pH de 2 con ácido clorhídrico 6 M. A esta mezcla de reacción se le añadió cloroformo, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de

lavar la fase orgánica resultante con agua, la fase orgánica se separó y el disolvente se retiró por destilación de la misma a presión reducida. El residuo resultante se lavó con hexano para producir 1,00 g de ácido 3-((2-(2-carboxietil)-4-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]fenoxi)metil)-1-benzotiofeno-7-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo claro.

5 RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 1,60-1,76 (6H, m), 1,91-1,96 (2H, m), 2,50 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,84 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,86-4,91 (1H, m), 5,56 (2H, s), 6,48-6,51 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,54 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,58-7,61 (2H, m), 8,02 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,22 (1H, d, J = 7,6 Hz), 12,07 (1H, s a)

10 Ejemplo 46

Se disolvieron 1,20 g de (E)-3-(4-[[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-(3-metoxi-3-oxopropil)fenoxi]metil]fenil)-2-propenoato de etilo en un disolvente mixto de 12 ml de metanol y 12 ml de tetrahidrofurano, al que se le añadieron 2,4 ml de una solución acuosa al 20% de hidróxido sódico a temperatura ambiente, y después esta mezcla se agitó durante una hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, a la que se le añadió agua, y después se ajustó a un pH de 2 con ácido clorhídrico 6 M. El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con agua para producir 0,841 g de ácido (E)-3-(4-[[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-(3-hidroxi-3-oxopropil)fenoxi]metil]fenil)-2-propenoico en forma de un sólido de color amarillo claro.

20 RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 1,60-1,74 (6H, m), 1,93-1,96 (2H, m), 2,57 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,89-4,92 (1H, m), 5,29 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 6,56 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,18 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,52-7,56 (4H, m), 7,60 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,0 Hz), 12,07 (3H, s a)

25 Ejemplo 47

Se disolvieron 16,5 g de 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[[4-(3-hidroxi-5-isoxazolil) bencil]oxi]fenil)propanoato de metilo en un disolvente mixto de 160 ml de metanol y 160 ml de tetrahidrofurano, al que se le añadieron 20 ml de una solución acuosa al 20% de hidróxido sódico a temperatura ambiente, y después esta mezcla se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y después se ajustó a un pH de 1 con ácido clorhídrico 6 M. Esta mezcla se concentró a presión reducida, y después el precipitado resultante se retiró por filtración. El precipitado resultante se disolvió en un disolvente mixto de cloroformo y metanol, y se lavó con agua. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para producir 14,3 g de ácido 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[[4-(3-hidroxi-5-isoxazolil) bencil]oxi]fenil)propanoico en forma de un sólido de color amarillo claro.

35 RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 1,5-1,8 (6H, m), 1,9-2,0 (2H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,8-5,0 (1H, m), 5,33 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,52 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,59 (1H, s), 7,19 (1H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,5-7,6 (2H, m), 7,62 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,0 Hz), 11,45 (1H, s a), 11,97 (2H, s a)

40 Ejemplo 48

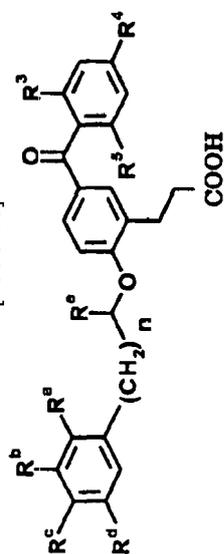
Se disolvieron 0,98 g de 4-[[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-(3-metoxi-3-oxopropil)fenoxi]metil]-2-metoxibenzoato de metilo en un disolvente mixto de 10 ml de metanol y 10 ml de tetrahidrofurano, al que se le añadieron 2 ml de una solución acuosa al 20% de hidróxido sódico a temperatura ambiente, y después esta mezcla se agitó durante una hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción a la que se le añadió agua se ajustó a un pH de 2 con ácido clorhídrico 6 M seguido de la adición de acetato de etilo a la misma, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, esta fase de lavado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se recristalizó en etanol para producir 0,42 g de ácido 4-((2-(2-carboxietil)-4-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]fenoxi)metil)-2-metoxibenzoico en forma de un sólido de color amarillo claro.

55 RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 1,60-1,74 (6H, m), 1,93-1,96 (2H, m), 2,59 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,93 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,84 (3H, s), 4,90-4,93 (1H, m), 5,30 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,10 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,18 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,27 (1H, s), 7,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,55-7,57 (2H, m), 7,68 (1H, d, J = 8,0 Hz), 12,04 (1H, s), 12,39 (2H, s a)

Ejemplo 49

Los compuestos enumerados en las Tablas 26 a 32 se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 44.

[Tabla 26]

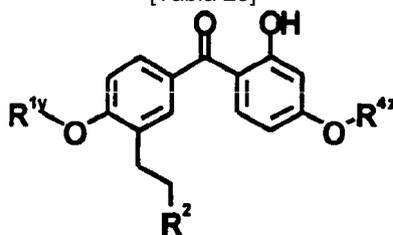


Ejemplo	Número	n	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵
49(1)		0	OH	O-ciclopentilo	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ COOH	H	H	H	H	H
49(2)		0	OH	O-ciclopentilo	H	H	H	H	H	COOH	H	H	H	H	H
49(3)		0	OH	O-ciclopentilo	H	Me	H	H	H	COOH	H	H	H	H	H
49(4)		0	OH	O-isobutilo	H	H	H	H	H	MeS	H	H	H	H	H
49(5)		0	OH	O-isobutilo	H	H	H	H	H	MeS(O)	H	H	H	H	H
49(6)		0	OH	O-isobutilo	H	H	H	H	H	MeS(O) ₂	H	H	H	H	H
49(7)		0	OH	O-isobutilo	H	H	H	H	H	CONH ₂	H	H	H	H	H
49(8)		0	OH	O-isobutilo	H	H	H	H	H	CONHSO ₂ Me	H	H	H	H	H
49(9)		0	O-isobutilo	O-isobutilo	H	H	H	H	H	COOH	H	H	H	H	H
49(10)		0	MeO	O-ciclopentilo	H	H	H	H	H	COOH	H	H	H	H	H
49(11)		0	OH	O-ciclopentilo	H	MeO	H	H	H	CH ₂ CH ₂ COOH	H	H	H	H	H
49(12)		0	OH	O-ciclopentilo	H	H	H	H	H	COOH	H	H	H	H	Me
49(13)		0	OH		H	H	H	H	H	COOH	H	H	H	H	H
49(14)		1	OH	O-isobutilo	H	H	H	H	COOH	H	H	H	H	H	H
49(16)		1	OH	O-isobutilo	H	H	H	H	H	COOH	H	H	H	H	H
49(16)		0	OH	2-tienilo	H	H	H	H	H	COOH	H	H	H	H	H
49(17)		0	F	O-ciclopentilo	H	H	H	H	H	COOH	H	H	H	H	H
49(18)		0	OH	O-isoamilo	H	H	H	H	H	COOH	H	H	H	H	H
49(19)		0	OH	O-neopentilo	H	H	H	H	H	COOH	H	H	H	H	H
49(20)		0	OH	O-ciclohexilo	H	H	H	H	H	COOH	H	H	H	H	H
49(21)		0	OH	O-ciclopentilo	H	OMOM	H	H	H	COOH	H	H	H	H	H
49(22)		0	OH	ciclopentilmetilo	H	H	H	H	H	COOH	H	H	H	H	H
49(23)		0	OH	O-ciclopentilo	H	H	H	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H	H	H	H
49(24)		0	OH	O-isobutilo	H	H	H	H	H	CN	H	H	H	H	H
49(25)		0	OH	O-isobutilo	H	H	H	H	H	NO ₂	H	H	H	H	H
49(26)		0	OH	isopropilo	H	H	H	H	H	COOH	H	H	H	H	H
49(27)		0	OH	(1-metilciclopentil)-metilo	H	H	H	H	H	COOH	H	H	H	H	H
49(28)		0	OH	O-ciclopentilo	H	H	H	H	H	SO ₂ NMe ₂	H	H	H	H	H
49(29)		0	OH	O-ciclopentilmetilo	H	H	H	H	H	COOH	H	H	H	H	H
49(30)		0	OH	O-(3-piridil) metilo	H	H	H	H	H	COOH	H	H	H	H	H
49(31)		0	OH	O-ciclopentilo	H	H	H	H	H	COOH	MeO	H	H	H	H
49(32)		0	OH	O-ciclopentilo	H	H	H	H	H	CH ₂ COOH	H	H	H	H	H

[Tabla 27]

Ejemplo Número	n	R ³	R ⁴	R ⁵	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	R ^e
49(33)	0	OH	O-ciclobutilo	H	H	H	COOH	H	H
49(34)	0	OH	O-bencilo	H	H	H	COOH	H	H
49(35)	0	OH	O-ciclopentilo	H	H	H	SO ₂ NHMe	H	H
49(36)	0	OH	O-ciclopentilo	H	H	H	CONMe ₂	H	H
49(37)	0	OH	O-ciclopentilo	H	H	H	NHSO ₂ Me	H	H
49(38)	0	OH	O-ciclopentilo	H	H	H	CONHMe	H	H
49(39)	0	OH	ciclopentilo	H	H	H	COOH	H	H
49(40)	0	OH	O-furfurilo	H	H	H	COOH	H	H
49(41)	0	OH	O-2-tienilo	H	H	H	COOH	H	H
49(42)	0	OH	O-ciclopentilo	H	H	F	COOH	H	H
49(43)	0	OH	O-ciclopentilo	H	H	COOH	COOH	H	H
49(44)	0	H	O-isobutilo	H	H	H	COOH	H	H
49(45)	0	OH	O-isobutilo	H	O-i-Pr	H	COOH	H	H
49(46)	0	OH	O-ciclopentilo	H	H	O-i-Bu	COOH	H	H
49(47)	0	OH	O-isobutilo	H	H	H	COOH	H	H
49(48)	0	OH	O-isobutilo	H	H	H	CONHOH	H	H
49(49)	0	OH	O-isobutilo	H	H	COOH	H	H	H
49(50)	0	OH	O-isobutilo	H	COOH	H	H	H	H
49(51)	0	OH	O-ciclopentilo	H	F	H	COOH	H	H
49(52)	0	OH	O-ciclopentilo	F	H	H	COOH	H	H
49(53)	0	Me	O-ciclopentilo	H	H	H	COOH	H	H
49(54)	0	OH	O-ciclopentilo	H	H	H	SO ₃ H	H	H
49(55)	0	OH	O-CH(CH ₂ CH ₃) ₂	H	H	H	COOH	H	H
49(56)	0	OH	O-ciclohexilmetilo	H	H	H	COOH	H	H
49(57)	0	OH	O-ciclopropilinetilo	H	H	H	COOH	H	H
49(58)	0	OH	O-cicloheptilo	H	H	H	COOH	H	H
49(59)	0	OH	O-ciclopentilo	H	H	H	P(O)(OEt) ₂	H	H
49(60)	0	OH	O-(2-pirazinil)-metilo	H	H	H	COOH	H	H
49(61)	0	OH	O-ciclopentilo	H	H	CH ₂ CH ₂ COOH	MeO	H	H
49(62)	0	OH	O-ciclopentilo	H	H	H	CONHSO ₂ Me	H	H

[Tabla 28]



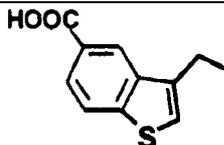
5

Ejemplo Número	R ^{4z}	R ^{1y}	R ²
49(63)	ciclopentilo		COOH
49(64)	ciclopentilo		COOH
49(65)	ciclopentilo		COOH
49(66)	ciclopentilo		COOH

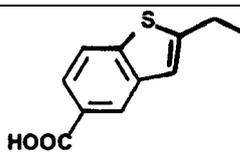
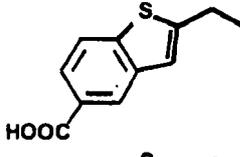
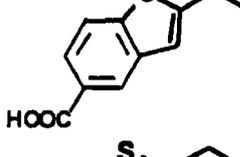
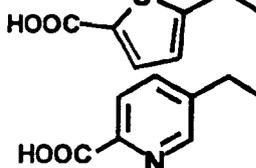
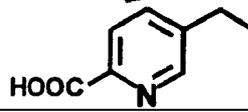
Ejemplo Número	R ^{4z}	R ^{1y}	R ²
49(67)	ciclopentilo		COOH
49(68)	ciclopentilo		COOH
49(69)	ciclopentilo		COOH
49(70)	ciclopentilo		COOH
49(71)	isobutilo		COOH

[Tabla 29]

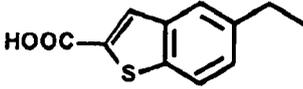
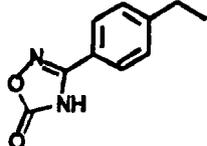
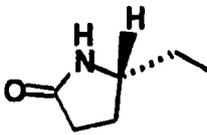
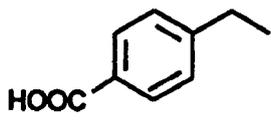
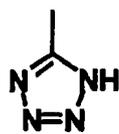
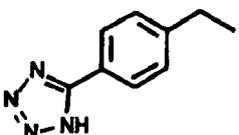
Ejemplo Número	R ^{4z}	R ^{1y}	R ²
49(72)	ciclopentilo		COOH
49(73)	ciclopentilo		COOH
49(74)	ciclopentilo		COOH
49(75)	ciclopentilo		COOH
49(76)	ciclopentilo		COOH
49(77)	ciclopentilo		COOH
49(78)	ciclopentilo		COOH
49(79)	ciclopentilo		COOH

Ejemplo Número	R ^{4z}	R ^{1y}	R ²
49(80)	ciclopentilo		COOH

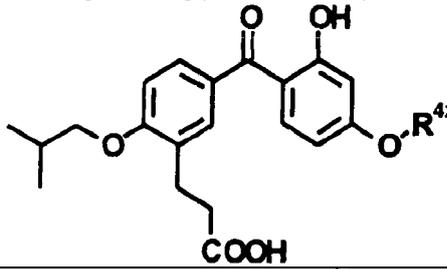
[Tabla 30]

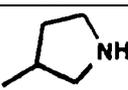
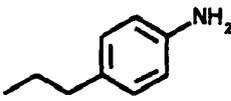
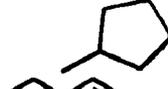
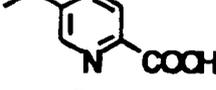
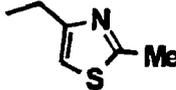
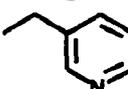
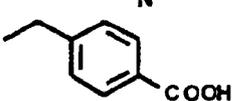
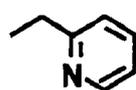
Ejemplo Número	R ^{4z}	R ^{1y}	R ²
49(81)	isobutilo		COOH
49(82)	isopropilo		COOH
49(83)	ciclopentilo		COOH
49(84)	isobutilo		COOH
49(85)	isobutilo		COOH

[Tabla 31]

Ejemplo Número	R ^{4z}	R ^{1y}	R ²
49(86)	ciclopentilo		COOH
49(87)	ciclopentilo		COOH
49(88)	isobutilo		COOH
49(89)	isobutilo		
49(90)	isobutilo		COOH

[Tabla 32] (REFERENCIA)



Ejemplo Número	R ⁴²
49(91)	
49(92)	
49(93)	
49(94)	
49(95)	
49(96)	
49(97)	
49(98)	

49 (1)

5

RMN (400 MHz, DMSO-d6) valor δ : 1,60-1,74 (6H, m), 1,93-1,96 (2H, m), 2,55 (4H, t, J = 7,6 Hz), 2,84 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,88 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,90-4,91 (1H, m), 5,21 (2H, s), 6,47-6,50 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,53-7,55 (2H, m), 12,05 (1H, s), 12,13 (2H, s a)

10 49 (2)

RMN (400 MHz, DMSO-d6) valor δ : 1,60-1,76 (6H, m), 1,94-1,96 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,58 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,89-4,91 (1H, m), 5,29 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,16-7,19 (1H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,42 (1H, s), 7,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,54-7,56 (2H, m), 7,87 (1H, d, J = 8,0 Hz), 12,05 (1H, s), 12,47 (2H, s a)

15

49 (3)

RMN (400 MHz, DMSO-d6) valor δ : 1,5-1,8 (6H, m), 1,8-2,0 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,55 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,8-5,0 (1H, m), 5,30 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,25 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,5-7,6 (3H, m), 7,79 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,82 (1H, s), 12,07 (3H, s a)

20

49 (4)

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,01 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,95-2,24 (1H, m), 2,49 (3H, s), 2,63-2,79 (2H, m), 2,95-3,10 (2H, m), 3,77 (2H, d, J = 6,7 Hz), 5,12 (2H, s), 6,36-6,50 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,20-7,59 (7H, m), 12,66 (2H, s a)

25

49 (5)

ES 2 394 963 T3

- RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,02 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,95-2,30 (1H, m), 2,70-2,81 (5H, m), 3,00-3,20 (2H, m), 3,78 (2H, d, J = 6,4 Hz), 5,24 (2H, s), 6,39-6,48 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,46-7,77 (7H, m), 12,63 (2H, s a)
- 5 49 (6)
- RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,02 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,95-2,30 (1H, m), 2,62-2,82 (2H, m), 2,96-3,16 (5H, m), 3,78 (2H, d, J = 6,6 Hz), 5,27 (2H, s), 6,36-6,48 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,43-7,69 (5H, m), 8,00 (2H, d, J = 8,4 Hz), 12,63 (2H, s a)
- 10 49 (7)
- RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 0,98 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,99-2,07 (1H, m), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,83 (2H, d, J = 6,6 Hz), 5,32 (2H, s), 6,52-6,55 (2H, m), 7,18 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,38 (1H, s a), 7,47 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,54-7,57 (4H, m), 7,91 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,99 (1H, s a), 12,00 (1H, s a), 12,15 (1H, s a)
- 15 49 (8)
- RMN (90 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,90-2,19 (1H, m), 2,50-2,64 (2H, m), 2,82-2,98 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,84 (2H, d, J = 6,6 Hz), 5,36 (2H, s), 6,50-6,57 (2H, m), 7,13-7,68 (7H, m), 8,00 (2H, d, J = 8,3 Hz), 11,99 (1H, s), 12,14 (1H, s a)
- 20 49 (9)
- RMN (90 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 0,67 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,05 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,60-1,88 (1H, m), 1,98-2,25 (1H, m), 2,67-2,75 (2H, m), 3,01-3,20 (2H, m), 3,61 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,78 (2H, d, J = 6,3 Hz), 5,22 (2H, s), 5,98 (2H, s a), 6,45-6,59 (2H, m), 6,87 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,34-7,69 (5H, m), 8,12 (2H, d, J = 8,1 Hz)
- 25 49 (10)
- RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 1,5-1,8 (6H, m), 1,8-2,1 (2H, m), 2,53 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,88 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,65 (3H, s), 4,91-4,93 (1H, m), 5,33 (2H, s), 6,5-6,7 (2H, m), 7,11 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,58-7,60 (3H, m), 7,89 (2H, d, J = 8,4 Hz), 12,56 (2H, s a)
- 30 49 (11)
- RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 1,60-1,74 (6H, m), 1,94-1,96 (2H, m), 2,48 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,78 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,82 (3H, s), 4,90-4,93 (1H, m), 5,21 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,10 (1H, s), 7,16-7,21 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,54-7,57 (2H, m), 12,04 (1H, s), 12,13 (2H, s a)
- 40 49 (12)
- RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,58-1,66 (2H, m), 1,71 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,74-1,96 (6H, m), 2,84-2,88 (2H, m), 2,91-2,98 (1H, m), 3,33-3,41 (1H, m), 4,76-4,81 (1H, m), 5,51 (1H, c, J = 6,4 Hz), 6,34 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 6,44 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,54 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,12 (2H, d, J = 8,0 Hz), 12,64 (1H, s)
- 45 49 (13)
- RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 2,42 (2H, d, J = 17,6 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,84 (2H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,6 Hz), 5,13-5,16 (1H, m), 5,35 (2H, s), 5,77 (2H, s), 6,48-6,52 (2H, m), 7,18 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,55-7,61 (4H, m), 7,98 (2H, d, J = 8,0 Hz), 12,02 (3H, s a)
- 50 49 (14)
- RMN (90 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 0,98 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,88-2,10 (1H, m), 2,38-2,52 (2H, m), 2,68-2,76 (2H, m), 3,09-3,23 (2H, m), 3,83 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,26-4,33 (2H, m), 6,48-6,54 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,40-7,57 (5H, m), 7,77-7,94 (2H, m), 11,99 (1H, s), 12,46 (2H, s a)
- 60 49 (15)
- RMN (90 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 0,98 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,90-2,18 (1H, m), 2,30-2,50 (2H, m), 2,67-2,86 (2H, m), 3,09-3,28 (2H, m), 3,83 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,27-4,40 (2H, m), 6,50-6,54 (2H, m), 7,11 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,40-7,58 (5H, m), 7,90 (2H, d, J = 7,8 Hz), 11,99 (1H, s), 12,44 (2H, s a)
- 65

ES 2 394 963 T3

49 (16)

5 RMN (400 MHz, DMSO-d6) valor δ : 2,90 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,25 (2H, t, J = 7,6 Hz), 5,69 (2H, s), 7,4-7,7 (4H, m), 7,75 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,9-8,1 (6H, m), 8,31 (2H, d, J = 8,0 Hz), 10,81 (1H, s a)

49 (17)

10 RMN (400 MHz, DMSO-d6) valor δ : 1,61-1,76 (6H, m), 1,96-1,98 (2H, m), 2,55 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,93-4,94 (1H, m), 5,35 (2H, s), 6,85-6,91 (2H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,45 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,59-7,65 (4H, m), 7,98 (2H, d, J = 8,0 Hz), 12,57 (2H, s a)

49 (18)

15 RMN (400 MHz, DMSO-d6) valor δ : 0,94 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,63 (2H, c, J = 6,6 Hz), 1,74-1,79 (1H, m), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,08 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,35 (2H, s), 6,51-6,55 (2H, m), 7,18 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,54-7,56 (2H, m), 7,61 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,99 (2H, d, J = 8,3 Hz), 12,02 (3H, s a)

49 (19)

20 RMN (400 MHz, DMSO-d6) valor δ : 1,00 (9H, s), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,72 (2H, s), 5,35 (2H, s), 6,53-6,55 (2H, m), 7,18 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,47 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,54-7,56 (2H, m), 7,60 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,98 (2H, d, J = 8,0 Hz), 12,00 (3H, s a)

25 49 (20)

RMN (90 MHz, DMSO-d6) valor δ : 1,0-2,2 (10H, m), 2,4-3,1 (4H, m), 4,3-4,7 (1H, m), 5,35 (2H, s), 6,4-6,6 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,4-7,7 (5H, m), 8,00 (2H, d, J = 8,1 Hz), 11,6-12,9 (3H, a)

30 49 (21)

35 RMN (400 MHz, DMSO-d6) valor δ : 1,60-1,74 (6H, m), 1,94-2,09 (2H, m), 2,56 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,43 (3H, s), 4,90-4,93 (1H, m), 5,30 (2H, s), 5,34 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,20 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,55-7,61 (3H, m), 7,64 (1H, dd, J = 7,6, 1,2 Hz), 7,72 (1H, d, J = 1,2 Hz), 12,05 (1H, s), 12,62 (2H, s a)

49 (22)

40 RMN (400 MHz, DMSO-d6) valor δ : 1,16-1,21 (2H, m), 1,49-1,52 (2H, m), 1,60-1,68 (4H, m), 2,05-2,13 (1H, m), 2,54-2,59 (4H, m), 2,91 (2H, t, J = 7,2 Hz), 5,35 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,81 (1H, s), 7,16 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,32 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,59-7,62 (3H, m), 7,98 (2H, d, J = 8,4 Hz), 10,81 (3H, s a)

49 (23)

45 RMN (400 MHz, DMSO-d6) valor δ : 1,57-1,74 (6H, m), 1,80-1,98 (2H, m), 2,37 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,85 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,39 (2H, s a), 4,88-4,91 (1H, m), 5,33 (2H, s), 6,47-6,50 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,38 (2H, s a), 7,45 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,51-7,54 (2H, m), 7,67 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,4 Hz)

49 (24)

50 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,02 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,86-2,24 (1H, m), 2,64-3,18 (4H, m), 3,77 (2H, d, J = 6,3 Hz), 5,23 (2H, s), 6,36-6,48 (2H, m), 6,92 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,45-7,76 (7H, m), 8,74 (1H, s a), 12,62 (1H, s)

49 (25)

55 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,02 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,9-2,4 (1H, m), 2,75 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,09 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,77 (2H, d, J = 6,3 Hz), 5,28 (2H, s), 6,3-6,6 (2H, m), 6,92 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,4-7,8 (5H, m), 8,27 (2H, d, J = 8,3 Hz), 12,61 (2H, s a)

60 49 (26)

65 RMN (400 MHz, DMSO-d6) valor δ : 1,22 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,56 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,86-2,93 (3H, m), 5,35 (2H, s), 6,83-6,86 (2H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,60-7,63 (3H, m), 7,98 (2H, d, J = 8,4 Hz), 10,83 (3H, s a)

ES 2 394 963 T3

49 (27)

5 RMN (400 MHz, DMSO-d6) valor δ : 0,90 (3H, s), 1,24-1,31 (2H, m), 1,48-1,55 (2H, m), 1,60-1,67 (4H, m), 2,54-2,58 (4H, m), 2,91 (2H, t, J = 7,6 Hz), 5,34 (2H, s), 6,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,79 (1H, s), 7,16 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,63 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,98 (2H, d, J = 8,4 Hz), 10,73 (3H, s a)

49 (28)

10 RMN (400 MHz, DMSO-d6) valor δ : 1,57-1,78 (6H, m), 1,91-2,00 (2H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,63 (6H, s), 2,94 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,89-4,93 (1H, m), 5,40 (2H, s), 6,48-6,51 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,56 (2H, s), 7,77 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,4 Hz), 12,08 (2H, s a)

49 (29)

15 RMN (400 MHz, DMSO-d6) valor δ : 1,30-1,35 (2H, m), 1,54-1,62 (4H, m), 1,74-1,80 (2H, m), 2,28-2,35 (1H, m), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,93 (2H, d, J = 7,2 Hz), 5,35 (2H, s), 6,51-6,54 (2H, m), 7,18 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,46 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,54-7,56 (2H, m), 7,61 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,99 (2H, d, J = 8,4 Hz), 12,00 (3H, s a)

20 49 (30)

RMN (90 MHz, DMSO-d6) valor δ : 2,40-3,10 (4H, m), 5,25 (2H, s), 5,35 (2H, s), 6,40-6,70 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,4-7,7 (6H, m), 7,80-8,10 (3H, m), 8,50-8,80 (2H, m), 11,5-12,9 (3H, a)

25 49 (31)

30 RMN (400 MHz, DMSO-d6) valor δ : 1,60-1,74 (6H, m), 1,94-1,99 (2H, m), 2,60 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,93 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,78 (6H, s), 4,90-4,91 (1H, m), 5,25 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 7,6, 2,2 Hz), 6,51 (1H, s), 6,84 (2H, s), 7,19 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,46 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,56-7,58 (2H, m), 12,02 (1H, s),

49 (32)

35 RMN (400 MHz, DMSO-d6) valor δ : 1,60-1,74 (6H, m), 1,93-1,96 (2H, m), 2,56 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,88 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,59 (2H, s), 4,90-4,93 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,46 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,54-7,56 (2H, m), 12,05 (1H, s), 12,25 (2H, s a)

49 (33)

40 RMN (400 MHz, DMSO-d6) valor δ : 1,60-1,70 (1H, m), 1,77-1,83 (1H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,42-2,50 (2H, m), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,77-4,80 (1H, m), 5,35 (2H, s), 6,42 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,45 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,17 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,54-7,56 (2H, m), 7,60 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,98 (2H, d, J = 8,4 Hz), 11,92 (3H, s a)

49 (34)

45 RMN (400 MHz, DMSO-d6) valor δ : 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,6 Hz), 5,20 (2H, s), 5,35 (2H, s), 6,60-6,64 (2H, m), 7,18 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,34-7,49 (6H, m), 7,55-7,62 (4H, m), 7,99 (2H, d, J = 8,8 Hz), 11,93 (3H, s a)

49 (35)

50 RMN (400 MHz, DMSO-d6) valor δ : 1,56-1,78 (6H, m), 1,90-1,99 (2H, m), 2,43 (3H, d, J = 4,8 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,93 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,90-4,93 (1H, m), 5,37 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,18 (1H, t, J = 4,4 Hz), 7,45-7,50 (2H, m), 7,55-7,57 (2H, m), 7,72 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,0 Hz), 12,05 (1H, s), 12,17 (1H, s a)

55 49 (36)

60 RMN (400 MHz, DMSO-d6) valor δ : 1,57-1,75 (6H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,90-2,99 (8H, m), 4,89-4,93 (1H, m), 5,31 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,20 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,44-7,47 (3H, m), 7,54-7,57 (4H, m), 12,06 (1H, s), 12,15 (1H, s a)

49 (37)

65 RMN (400 MHz, DMSO-d6) valor δ : 1,60-1,70 (2H, m), 1,71-1,75 (4H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,56 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,88 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,02 (3H, s), 4,91 (1H, m), 5,20 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,47 (1H, s), 7,55 (2H, d, J = 8,0 Hz), 9,85 (1H, s a), 12,07 (1H, s)

ES 2 394 963 T3

49 (38)

5 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,59-1,66 (2H, m), 1,75-1,97 (6H, m), 2,73 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,02 (3H, d, J = 5,2 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,79-4,82 (1H, m), 5,22 (2H, s), 6,23 (1H, s a), 6,38 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 6,47 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,49-7,56 (5H, m), 7,80 (2H, d, J = 8,0 Hz), 12,68 (2H, s a)

49 (39)

10 RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 1,52-1,59 (2H, m), 1,64-1,70 (2H, m), 1,75-1,79 (2H, m), 1,99-2,03 (2H, m), 2,55 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,94-3,03 (1H, m), 3,34 (3H, s a), 5,32 (2H, s), 6,84 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,87 (1H, s), 7,15 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,53-7,57 (3H, m), 7,62 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8,0 Hz)

15 49 (40)

RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,91 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,15 (2H, s), 5,33 (2H, s), 6,48-6,52 (1H, m), 6,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,64 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,68 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,18 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,55-7,58 (7H, m), 7,72-7,73 (1H, m), 7,96 (2H, d, J = 8,0 Hz)

20

49 (41)

RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,6 Hz), 5,35 (2H, s), 5,39 (2H, s), 6,61 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 6,67 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,05-7,07 (1H, m), 7,18 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,26 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,55-7,62 (5H, m), 7,99 (2H, d, J = 8,0 Hz), 11,90 (3H, s a)

25

49 (42)

RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 1,60-1,74 (6H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,93 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,90-4,93 (1H, m), 5,35 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,16 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,40-7,47 (3H, m), 7,55-7,56 (2H, m), 7,91 (1H, t, J = 8,0 Hz), 12,03 (1H, s)

30

49 (43)

RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 1,59-1,79 (6H, m), 1,83-2,00 (2H, m), 2,57 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,88-4,93 (1H, m), 5,36 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,16 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,55 (2H, s), 7,68-7,77 (3H, m), 12,06 (1H, s)

35

49 (44)

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,05 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,90-2,35 (1H, m), 2,56-3,14 (4H, m), 3,81 (2H, d, J = 6,6 Hz), 5,26 (2H, s), 6,91-7,01 (4H, m), 7,41-7,80 (7H, m), 8,07 (2H, d, J = 8,1 Hz)

40

49 (45)

RMN (90 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,33 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,8-2,3 (1H, m), 2,5-3,0 (4H, m), 3,42 (2H, s a), 3,84 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,6-4,9 (1H, m), 5,24 (2H, s), 6,4-6,6 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,4-7,6 (6H, m), 12,05 (1H, s)

45

49 (46)

RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,60-1,74 (6H, m), 1,86-2,06 (3H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,83 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,90-4,93 (1H, m), 5,29 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,08 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,16 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,23 (1H, s), 7,45 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,54-7,56 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 7,8 Hz), 12,04 (1H, s), 12,36 (2H, s a)

50

55

49 (47)

RMN (90 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,82-3,02 (5H, m), 3,83 (2H, d, J = 6,3 Hz), 5,35 (2H, s), 6,47-6,55 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,42-7,66 (5H, m), 8,00 (2H, d, J = 8,3 Hz), 12,03 (1H, s), 12,55 (2H, s a)

60

49 (48)

RMN (90 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 0,99 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,90-2,19 (1H, m), 2,48-2,64 (2H, m), 2,83-2,99 (2H, m), 3,84 (2H, d, J = 6,7 Hz), 5,32 (2H, s), 6,47-6,57 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,42-7,70 (5H, m), 7,80 (2H, d, J =

65

ES 2 394 963 T3

8,1 Hz), 9,02 (1H, s a), 11,20 (1H, s a), 11,96 (2H, s a)

49 (49)

5 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,04 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,90-2,35 (1H, m), 2,57-2,72 (2H, m), 2,98-3,13 (2H, m), 3,80 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,25 (2H, s), 6,39-6,49 (2H, m), 7,00 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,40-7,72 (6H, m), 7,98-8,12 (3H, m), 12,64 (1H, s)

49 (50)

10 RMN (90 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,90-2,95 (5H, m), 3,84 (2H, d, J = 6,4 Hz), 5,59 (2H, s), 6,50-6,55 (2H, m), 7,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,44-7,68 (6H, m), 7,98 (1H, d, J = 7,1 Hz), 12,03 (1H, s), 12,62 (2H, s a)

49 (51)

15 RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 1,60-1,74 (6H, m), 1,93-1,96 (2H, m), 2,54 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,88 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,90-4,93 (1H, m), 5,38 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,25 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,55-7,58 (2H, m), 7,72-7,75 (2H, m), 7,83 (1H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 12,03 (1H, s), 12,55 (2H, s a)

20 49 (52)

RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 1,54-1,75 (6H, m), 1,88-1,96 (2H, m), 2,50 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,89 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,78-4,81 (1H, m), 5,33 (2H, s), 6,28 (1H, s), 6,33 (1H, dd, J = 11,6, 2,0 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,59 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,97 (2H, d, J = 8,4 Hz), 10,23 (3H, s a)

25 49 (53)

30 RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 1,5-1,8 (6H, m), 1,9-2,0 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,55 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,8-5,0 (1H, m), 5,34 (2H, s), 6,80 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 6,86 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,59-7,62 (3H, m), 7,98 (2H, d, J = 8,4 Hz), 12,56 (2H, s a)

49 (54)

35 RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 1,55-1,75 (6H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,56 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,89 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,31 (3H, s a), 4,89-4,92 (1H, m), 5,26 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,43-7,47 (3H, m), 7,53-7,55 (2H, m), 7,63 (2H, d, J = 8,0 Hz)

49 (55)

40 RMN (90 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 0,91 (6H, t, J = 7,1 Hz), 1,5-1,8 (4H, m), 2,5-3,0 (4H, m), 4,2-4,5 (1H, m), 5,36 (2H, s), 6,4-6,6 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,4-7,7 (5H, m), 8,00 (2H, d, J = 8,0 Hz), 12,08 (1H, s), 12,55 (2H, s a)

45 49 (56)

RMN (90 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 0,8-2,0 (11H, m), 2,4-3,1 (4H, m), 3,86 (2H, d, J = 5,1 Hz), 5,35 (2H, s), 6,4-6,6 (2H, m), 7,1-7,7 (6H, m), 7,99 (2H, d, J = 8,1 Hz), 11,4-12,9 (3H, a)

50 49 (57)

RMN (90 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 0,3-0,7 (4H, m), 1,0-1,4 (1H, m), 2,5-3,0 (4H, m), 3,90 (2H, d, J = 6,8 Hz), 5,35 (2H, s), 6,5-6,6 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,4-7,7 (5H, m), 7,99 (2H, d, J = 7,8 Hz), 11,4-13,0 (3H, a)

55 49 (58)

RMN (90 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 1,2-1,9 (12H, m), 2,5-3,0 (4H, m), 4,5-4,8 (1H, m), 5,35 (2H, s), 6,4-6,5 (2H, m), 7,1-7,7 (6H, m), 8,00 (2H, d, J = 8,4 Hz), 11,4-13,0 (3H, a)

60 49 (59)

65 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,34 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,60-1,98 (8H, m), 2,74 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,10-4,18 (4H, m), 4,80-4,83 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,38 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,49-7,57 (5H, m), 7,84-7,89 (2H, m), 12,68 (2H, s a)

ES 2 394 963 T3

49 (60)

5 RMN (400 MHz, DMSO-d6) valor δ : 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,6 Hz), 5,35 (4H, s), 6,66 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 6,69 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,55-7,61 (4H, m), 7,98 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,66-8,70 (2H, m), 8,84 (1H, s), 11,82 (3H, s a)

49 (61)

10 RMN (400 MHz, DMSO-d6) valor δ : 1,60-1,74 (6H, m), 1,93-1,96 (2H, m), 2,46-2,56 (4H, m), 2,80 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,85 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,81 (3H, s), 4,90-4,93 (1H, m), 5,13 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,28-7,33 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,52-7,56 (2H, m), 12,06 (1H, s), 12,10 (2H, s a)

49 (62)

15 RMN (400 MHz, DMSO-d6) valor δ : 1,60-1,74 (6H, m), 1,95-1,96 (2H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,39 (3H, s), 4,87-4,95 (1H, m), 5,36 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,54-7,56 (2H, m), 7,63 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,99 (2H, d, J = 8,0 Hz), 12,05 (1H, s), 12,17 (2H, s a)

49 (63)

20 RMN (400 MHz, DMSO-d6) valor δ : 1,60-1,74 (6H, m), 1,91-1,99 (2H, m), 2,56 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,89 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,42 (1H, s a), 4,90-4,93 (1H, m), 5,36 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,23 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,55-7,58 (2H, m), 7,62 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 8,8, 1,6 Hz), 7,88 (1H, s), 12,06 (1H, s), 12,30 (1H, s a)

25

49 (64)

30 RMN (400 MHz, DMSO-d6) valor δ : 1,60-1,74 (6H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,59 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,68 (3H, s), 2,93 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,90-4,91 (1H, m), 5,36 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,20 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,56-7,57 (2H, m), 7,67 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,04 (2H, d, J = 8,0 Hz), 12,07 (1H, s), 12,18 (1H, s a)

49 (65)

35 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,63-1,95 (8H, m), 2,71 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,38 (3H, s), 3,39 (3H, s), 4,77-4,85 (1H, m), 5,21 (2H, s), 5,31 (2H, s), 5,35 (2H, s), 6,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,47 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,17-7,19 (2H, m), 7,33 (1H, s), 7,49-7,55 (3H, m), 12,67 (2H, s a)

49 (66)

40 RMN (400 MHz, DMSO-d6) valor δ : 1,58-1,74 (6H, m), 1,94-1,99 (2H, m), 2,59 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,94 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,24 (3H, s), 4,90-4,93 (1H, m), 5,39 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,20 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,56-7,58 (2H, m), 7,72 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,80 (2H, d, 8,4), 12,06 (1H, s), 12,17 (1H, s a)

49 (67)

45 RMN (400 MHz, DMSO-d6) valor δ : 1,59-1,78 (6H, m), 1,90-2,01 (2H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,90-4,93 (1H, m), 5,45 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = -8,8 Hz), 7,56-7,57 (2H, m), 7,87-7,89 (1H, m), 7,92-7,95 (2H, m), 11,39 (1H, s a), 12,03 (1H, s a), 12,15 (1H, s a)

50 49 (68)

RMN (400 MHz, DMSO-d6) valor δ : 1,60-1,74 (6H, m), 1,94-1,96 (2H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,94 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,59 (3H, s), 4,90-4,93 (1H, m), 5,42 (2H, s), 6,48-6,53 (2H, m), 7,10 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,55-7,61 (3H, m), 7,83 (1H, d, J = 7,6 Hz), 12,04 (1H, s), 12,16 (1H, s a)

55

49 (69)

60 RMN (400 MHz, DMSO-d6) valor δ : 1,60-1,74 (6H, m), 1,93-1,96 (2H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,93 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,12 (3H, s), 4,90-4,93 (1H, m), 5,43 (2H, s), 6,47-6,50 (2H, m), 7,13-7,27 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,55-7,60 (2H, m), 7,75 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 8,0 Hz), 12,05 (1H, s a)

49 (70)

65 RMN (400 MHz, DMSO-d6) valor δ : 1,53-1,75 (6H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,84 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,87-4,91 (1H, m), 5,26 (2H, s), 6,47-6,50 (2H, m), 7,17-7,23 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,53-7,55 (2H,

ES 2 394 963 T3

m), 7,76 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,00 (1H, s), 11,32 (4H, s a)

49 (71)

5 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,04 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,90-2,32 (1H, m), 2,54-2,70 (2H, m), 2,96-3,12 (2H, m), 3,80 (2H, d, J = 6,6 Hz), 5,24 (2H, s), 6,41-6,49 (2H, m), 7,03 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,36-7,88 (6H, m), 8,61 (1H, d, J = 4,6 Hz), 8,72 (1H, s), 12,63 (1H, s)

49 (72)

10 RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 1,58-1,75 (6H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,60 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,93 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,89-4,92 (1H, m), 5,44 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,54-7,56 (2H, m), 8,77 (1H, s), 9,06 (1H, s), 12,04 (3H, s a)

15 49 (73)

RMN (90 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 1,4-2,1 (8H, m), 2,4-3,0 (4H, m), 4,8-5,0 (1H, m), 5,31 (2H, s), 6,4-6,6 (2H, m), 6,77 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,20 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,3-7,6 (4H, m), 12,06 (1H, s a), 12,2-13,0 (2H, a)

20 49 (74)

RMN (90 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 1,5-2,2 (8H, m), 2,5-3,0 (4H, m), 4,8-5,0 (1H, m), 5,62 (2H, s), 6,4-6,6 (2H, m), 7,2-7,6 (4H, m), 8,54 (1H, s), 12,06 (1H, s a), 12,62 (2H, s a)

25 49 (75)

RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 1,59-1,74 (6H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,89 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,53 (1H, s a), 4,89-4,92 (1H, m), 5,36 (2H, s), 6,47-6,51 (2H, m), 7,25 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,52-7,57 (2H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,74 (1H, s), 8,29 (1H, s), 12,08 (1H, s)

30 49 (76)

RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 1,60-1,74 (6H, m), 1,95-1,96 (2H, m), 2,57 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,00 (3H, s), 3,68 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,97 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,88-4,95 (1H, m), 5,26 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,20 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,44-7,75 (7H, m), 12,06 (1H, s), 12,12 (1H, s a)

35 49 (77)

RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 1,60-1,76 (6H, m), 1,94-1,96 (2H, m), 2,66 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,99 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,90-4,92 (1H, m), 5,79 (2H, s), 6,49-6,51 (2H, m), 7,29 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,56-7,60 (2H, m), 8,02 (1H, dd, J = 8,6, 1,6 Hz), 8,29 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,53 (1H, d, J = 1,6 Hz), 12,03 (3H, s a)

49 (78)

45 RMN (400 MHz; CDCl₃) valor δ : 1,59-1,67 (2H, m), 1,75-1,97 (6H, m), 2,72 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,78-4,83 (1H, m), 5,06 (2H, s), 5,98 (2H, s), 6,38 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 6,47 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,82 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,87-6,90 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,50 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,52-7,56 (2H, m), 12,69 (2H, s a)

49 (79)

50 RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 1,60-1,74 (6H, m), 1,93-1,98 (2H, m), 2,55 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,87 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,08 (2H, t, J = 8,2 Hz), 4,45 (2H, t, J = 8,0 Hz), 4,90-4,93 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,20 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,54-7,56 (4H, m), 7,62 (2H, d, J = 8,8 Hz), 12,05 (1H, s), 12,14 (1H, s a)

55 49 (80)

RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 1,60-1,77 (6H, m), 1,94-1,97 (2H, m), 2,51 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,86 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,90-4,92 (1H, m), 5,59 (2H, s), 6,49-6,51 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,55 (1H, s), 7,60 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,02 (1H, s), 8,16 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,56 (1H, s), 12,07 (1H, s), 12,54 (2H, s a)

60 49 (81)

RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 0,98 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,98-2,09 (1H, m), 2,59 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,83 (2H, d, J = 6,4 Hz), 5,62 (2H, s), 6,52-6,54 (2H, m), 7,29 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,46 (1H, d, J = 9,5 Hz),

65

ES 2 394 963 T3

- 7,50-7,60 (2H, m), 7,71 (1H, s), 7,90 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 8,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,47 (1H, s), 11,99 (1H, s), 12,58 (2H, s a)
- 5 49 (82)
- RMN (400 MHz, DMSO-d6) valor δ : 1,30 (6H, d, J = 6,1 Hz), 2,59 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,69-4,76 (1H, m), 5,62 (2H, s), 6,48-6,52 (2H, m), 7,29 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,55-7,58 (2H, m), 7,71 (1H, s), 7,90 (1H, dd, J = 8,4, 1,7 Hz), 8,09 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,47 (1H, d, J = 1,0 Hz), 12,02 (1H, s), 12,58 (2H, s a)
- 10 49 (83)
- RMN (400 MHz, DMSO-d6) valor δ : 1,60-1,74 (6H, m), 1,93-1,96 (2H, m), 2,59 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,88-4,94 (1H, m), 5,62 (2H, s), 6,47-6,50 (2H, m), 7,29 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,56-7,58 (2H, m), 7,72 (1H, s), 7,90 (1H, dd, J = 8,8, 1,6 Hz), 8,10 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,47 (1H, d, J = 1,2 Hz), 12,04 (1H, s), 12,56 (2H, s a)
- 15 49 (84)
- 20 RMN (90 MHz, DMSO-d6) valor δ : 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,8-3,0 (5H, m), 3,84 (2H, d, J = 6,6 Hz), 5,50 (2H, s), 6,4-6,5 (2H, m), 7,2-7,8 (6H, m), 12,00 (1H, s), 11,7-13,2 (2H, a)
- 49 (85)
- 25 RMN (90 MHz, DMSO-d6) valor δ : 0,98 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,90-2,18 (1H, m), 2,48-2,61 (2H, m), 2,83-2,90 (2H, m), 3,84 (2H, d, J = 6,7 Hz), 5,41 (2H, s), 6,49-6,55 (2H, m), 7,16-7,54 (4H, m), 8,08 (2H, s), 8,83 (1H, s), 11,98 (3H, s a)
- 49 (86)
- 30 RMN (400 MHz, DMSO-d6) valor δ : 1,59-1,74 (6H, m), 1,93-1,96 (2H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,89-4,91 (1H, m), 5,38 (2H, s), 6,47-6,50 (2H, m), 7,23 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,55-7,61 (3H, m), 8,07 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,11 (1H, s), 12,05 (3H, s a)
- 35 49 (87)
- RMN (400 MHz, DMSO-d6) valor δ : 1,60-1,74 (6H, m), 1,94-1,99 (2H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,93 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,90-4,91 (1H, m), 5,36 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,18 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,55-7,56 (2H, m), 7,69 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,4 Hz), 12,06 (1H, s), 12,17 (1H, s a), 12,99 (1H, s a)
- 40 49 (88)
- RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 0,2-3,1 (15H, m), 3,1-4,5 (4H, m), 4,7-5,3 (1H, m), 6,0-8,0 (6H, m), 8,83 (1H, s), 12,2-12,4 (1H, a), 12,63 (1H, s)
- 45 49 (89)
- RMN (90 MHz, DMSO-d6) valor δ : 0,99 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,90-2,19 (1H, m), 3,13-3,20 (4H, m), 3,84 (2H, d, J = 6,4 Hz), 5,36 (2H, s), 6,47-6,55 (2H, m), 7,15-7,66 (6H, m), 8,00 (2H, d, J = 7,9 Hz), 11,95 (3H, s a)
- 50 49 (90)
- RMN (90 MHz, DMSO-d6) valor δ : 0,99 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,92-2,20 (1H, m), 2,50-2,66 (2H, m), 2,85-3,03 (2H, m), 3,84 (2H, d, J = 6,8 Hz), 5,38 (2H, s), 6,50-6,57 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,42-7,77 (5H, m), 8,10 (2H, d, J = 8,0 Hz), 12,01 (1H, s), 12,14 (2H, s a)
- 55 49 (91)
- RMN (90 MHz, DMSO-d6) valor δ : 1,02 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,6-3,4 (11H, m), 3,85 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,2-5,4 (4H, a), 6,4-6,5 (2H, m), 7,04 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,4-7,5 (3H, m)
- 60 49 (92)
- RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,06 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,9-2,4 (1H, m), 2,6-3,1 (6H, m), 3,82 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,15 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,5-5,9 (4H, a), 6,3-6,5 (2H, m), 6,63 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,88 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,4-7,6 (3H, m)
- 65

ES 2 394 963 T3

49 (93)

5 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,07 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,4-2,3 (9H, m), 2,6-3,1 (4H, m), 3,82 (2H, d, J = 6,1 Hz), 4,7-4,9 (1H, m), 6,3-6,5 (2H, m), 6,89 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,4-7,6 (3H, m), 8,3-9,6 (1H, a), 12,69 (1H, s a)

49 (94)

10 RMN (90 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 1,03 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,8-5,0 (10H, m), 5,30 (2H, s), 6,5-6,8 (2H, m), 6,9-7,3 (1H, m), 7,4-7,8 (3H, m), 8,01 (2H, s), 8,71 (1H, s)

49 (95)

15 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,07 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,9-3,1 (5H, m), 2,73 (3H, s), 3,82 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,0-6,2 (1H, a), 5,20 (2H, s), 6,4-6,8 (2H, m), 6,89 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,17 (1H, s), 7,5-7,7 (3H, m), 12,64 (1H, s)

49 (96)

20 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,07 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,90-2,43 (1H, m), 2,61-3,10 (4H, m), 3,82 (2H, d, J = 6,4 Hz), 5,10 (2H, s), 6,43 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,56 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,89 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,34-7,76 (5H, m), 8,57-8,68 (2H, m), 9,0-10,0 (1H, a), 12,32 (2H, s a)

49 (97)

25 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,08 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,03-2,32 (1H, m), 2,51-2,69 (2H, m), 2,91-3,06 (2H, m), 3,85 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,22 (2H, s), 5,63 (2H, s a), 6,48-6,58 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,47-7,65 (5H, m), 8,07 (2H, d, J = 8,1 Hz), 12,61 (1H, s)

49 (98)

30 RMN (90 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 1,03 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,9-3,0 (5H, m), 3,88 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,27 (2H, s), 6,5-6,7 (2H, m), 7,07 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,3-8,0 (6H, m), 8,60 (1H, d, J = 4,9 Hz), 11,4-12,4 (2H, a)

Ejemplo 50

35 Se disolvieron 0,13 g de clorhidrato de hidroxilamina en 3 ml de metanol, al que se le añadieron 0,36 g de una solución al 28% de metóxido sódico en metanol a temperatura ambiente, y después esta mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla obtenida de esta manera se añadió a 0,31 g de 3-{2-[(4-cianobencil)oxi]-5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]fenil}propanoato de metilo que se disolvió en una solución mixta de 5 ml de metanol y 5 ml de tetrahidrofurano, y después se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente, y posteriormente durante una hora más a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a la que se le añadieron sucesivamente agua y acetato de etilo, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, esta fase de lavado se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. 0,42 g del residuo resultante se disolvió en 2 ml de N,N-dimetilformamida, al que se le añadieron 55 mg de piridina y 0,12 g de cloroformiato de 2-etilhexilo a temperatura ambiente, y después esta mezcla se agitó durante 5 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se añadió a una solución mixta de agua y acetato de etilo, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, esta fase de lavado se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante al que se le añadieron 4 ml de xileno se agitó durante una hora mientras se calentaba a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:1] para producir 0,19 g de 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]oxi]fenil]propanoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo.

55 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,61-1,98 (8H, m), 2,70 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,09 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,68 (3H, s), 4,81-4,84 (1H, m), 5,27 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,49-7,56 (3H, m), 7,62 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,4 Hz), 11,01 (1H, s a), 12,68 (1H, s)

Ejemplo 51

60 Se disolvieron 1,85 g de ácido 4-({2-(2-carboxietil)-4-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]fenoxi}metil)benzoico en un disolvente mixto de 19 ml de cloruro de metileno y 0,1 ml de N,N-dimetilformamida, al que se le añadieron gota a gota 1,6 ml de cloruro de oxalilo durante 10 minutos a temperatura ambiente, y después esta mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Después de añadir gota a gota 19 ml de etanol a la mezcla de reacción durante 10 minutos y agitar esta mezcla durante una hora a temperatura ambiente y durante 30 minutos más a 50

°C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente a la que se le añadió agua, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, esta fase de lavado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1] para producir 2,00 g de 4-[[4-(4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil)-2-(3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi]metil] benzoato de etilo en forma de un aceite de color amarillo.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,22 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,41 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,62-1,67 (2H, m), 1,78-1,98 (6H, m), 2,67 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,40 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,80-4,83 (1H, m), 5,25 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,49-7,56 (5H, m), 8,09 (2H, d, J = 8,0 Hz), 12,69 (1H, s)

Ejemplo 52

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 51.

(1) 4-[[2-(3-etoxi-3-oxopropil)-4-(2-hidroxi-4-isobutoxibenzoil)fenoxi]metil] benzoato de etilo

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,03 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,22 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,40 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,98-2,25 (1H, m), 2,58-2,74 (2H, m), 3,00-3,16 (2H, m), 3,78 (2H, d, J = 6,7 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7,4 Hz), 4,39 (2H, c, J = 7,4 Hz), 5,24 (2H, s), 6,34-6,48 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,47-7,57 (5H, m), 8,09 (2H, d, J = 8,1 Hz), 12,65 (1H, s)

(2) 4-[[4-(4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil)-2-(3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi]metil]-2-metoxibenzoato de etilo

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,22 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,39 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,61-1,66 (2H, m), 1,78-1,96 (6H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,93 (3H, s), 4,11 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,37 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,80-4,82 (1H, m), 5,21 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 7,09 (1H, s), 7,49-7,56 (3H, m), 7,83 (1H, d, J = 7,6 Hz), 12,69 (1H, s)

Ejemplo 53

Se disolvieron 1,90 g de 4-[[4-(4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil)-2-(3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi]metil] benzoato de etilo en 25 ml de etanol, al que se le añadieron gota a gota 0,14 g de hidróxido de litio monohidrato disuelto en 5 ml de agua durante 5 minutos a temperatura ambiente, y después esta mezcla se agitó durante 1,5 hora a la misma temperatura. Se añadieron gota a gota 0,14 g más de hidróxido de litio monohidrato disuelto en 5 ml de agua durante 5 minutos, y después esta mezcla se agitó durante 20 horas. La mezcla de reacción a la que se le añadieron sucesivamente agua y cloroformo se ajustó a un pH de 2 con ácido clorhídrico 6 M, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, esta fase de lavado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:1] para producir 0,70 g de ácido 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[[4-(etoxicarbonil)encil]oxi]fenil)propanoico en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,40 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,55-1,66 (2H, m), 1,74-1,98 (6H, m), 2,75 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,39 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,78-4,81 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,38 (1H, dd, J = 9,0, 2,8 Hz), 6,47 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,48-7,57 (5H, m), 8,08 (2H, d, J = 8,4 Hz), 12,68 (2H, s a)

Ejemplo 54

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 53.

(1) ácido 3-(5-(2-hidroxi-4-isobutoxibenzoil)-2-[[4-(metoxicarbonil)encil]oxi]fenil)propanoico

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,02 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,98-2,24 (1H, m), 2,72-2,83 (2H, m), 3,00-3,18 (2H, m), 3,77 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,93 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,38-6,48 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,46-7,58 (5H, m), 8,09 (2H, d, J = 8,3 Hz), 12,64 (2H, s a)

(2) ácido 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[[4-(etoxicarbonil)-3-metoxibencil]oxi]fenil)propanoico

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,38 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,61-1,66 (2H, m), 1,77-1,95 (6H, m), 2,75 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,92 (3H, s), 4,36 (2H, c, J = 6,8 Hz), 4,79-4,82 (1H, m), 5,20 (2H, s), 6,38 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,47 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,08 (1H, s), 7,48-7,57 (3H, m), 7,83 (1H, d, J = 7,6 Hz), 12,67 (2H, s a)

(3) ácido 3-[2-[[4-(etoxicarbonil)bencil]oxi]-5-(2-hidroxi-4-isobutoxibenzoil)fenil]propanoico

5 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,02 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,96-2,26 (1H, m), 2,71-2,82 (2H, m), 3,00-3,08 (2H, m), 3,77 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,39 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,24 (2H, s), 6,38-6,48 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,44-7,58 (5H, m), 8,09 (2H, d, J = 8,4 Hz), 12,64 (2H, s a)

Ejemplo 55

10 Se disolvieron 1,00 g de 3-[5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-hidroxifenil]propanoato de metilo, 0,56 g de 4-(hidroximetil)-2-metilbenzoato de metilo y 0,82 g de trifetilfosfina en 10 ml de tetrahidrofurano, al que se le añadió gota a gota una solución de 0,6 ml de azodicarboxilato de diisopropilo en 1 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente, y después esta mezcla se agitó durante una hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de acetato de etilo y agua, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, esta fase de lavado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1] para producir 1,12 g de 4-[[4-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-(3-metoxi-3-oxopropil)-fenoxi]metil]-2-metilbenzoato de metilo en forma de un aceite de color amarillo.

20 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,61-1,67 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,64 (3H, s), 2,69 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,67 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,80-4,83 (1H, m), 5,19 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,30-7,32 (2H, m), 7,50-7,55 (3H, m), 7,96 (1H, d, J = 8,8 Hz), 12,70 (1H, s)

Ejemplo 56

25 Se disolvieron 0,95 g de 4-[[4-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-(3-metoxi-3-oxopropil)fenoxi]metil]-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo en 4,8 ml de cloroformo, al que se le añadieron gota a gota 10 ml de cloruro de hidrógeno 4 M/etanol a temperatura ambiente, y después esta mezcla se agitó durante una hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción se añadió al agua, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, esta fase de lavado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:1] para producir 0,67 g de 3-[5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-(1H-pirazol-4-ilmetoxi)fenil]propanoato de etilo en forma de un aceite de color amarillo claro.

35 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,22 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,62-1,66 (2H, m), 1,78-1,96 (6H, m), 2,61 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,99 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,11 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,81-4,83 (1H, m), 5,13 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,52-7,57 (3H, m), 7,71 (2H, s), 12,71 (2H, s a)

Ejemplo 57

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 56.

45 (1) 3-[2-[[4-(aminosulfonil)bencil]oxi]-5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]fenil]propanoato de metilo

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,62-1,68 (2H, m), 1,77-1,98 (6H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,07 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,68 (3H, s), 4,81 (3H, s a), 5,26 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,49-7,55 (3H, m), 7,61 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,99 (2H, d, J = 8,4 Hz), 12,67 (1H, s)

50 (2) 3-[5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[[4-(metilsulfonil)amino]bencil]oxi]fenil]propanoato de metilo

55 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,55-1,65 (2H, m), 1,78-2,05 (6H, m), 2,67 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,05 (3H, s), 3,02 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,67 (3H, s), 4,80-4,83 (1H, m), 5,30 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,53 (1H, s), 6,96 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,50-7,55 (3H, m), 12,69 (1H, s)

Se obtuvo (3) 3-[2-(1H-bencimidazol-5-ilmetoxi)-5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]fenil]propanoato de etilo.

60 RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ: 1,10 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,60-1,71 (6H, m), 1,93-1,98 (2H, m), 2,63 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,93 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,01 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,89-4,92 (1H, m), 5,45 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,51 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,54-7,58 (2H, m), 7,69 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,96 (1H, s), 8,33 (1H, s), 9,49 (1H, s), 11,98 (1H, s)

65 Se obtuvo (4) 3-[5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinazolinil)metoxi]fenil]propanoato de metilo.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,61-1,67 (2H, m), 1,77-1,98 (6H, m), 2,67 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,05 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,66 (3H, s), 4,80-4,83 (1H, m), 5,21 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,96 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,50 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,53-7,55 (2H, m), 7,76 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,18 (1H, s), 8,27 (1H, s a), 8,52 (1H, s a), 12,69 (1H, s)

(5) 3-[5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-((4-[(metilamino)sulfonil]bencil)oxi)fenil]propanoato de metilo

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,63-1,68 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,68-2,71 (5H, m), 2,88 (2H, s a), 3,08 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,68 (3H, s), 4,80-4,84 (1H, m), 5,26 (2H, s), 6,38 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 6,49 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,49-7,55 (3H, m), 7,61 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8,8 Hz)

(6) 3-[5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-((4-[(metilamino)carbonil]bencil)oxi)fenil]propanoato de metilo

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,62-1,66 (2H, m), 1,78-1,96 (6H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,05-3,08 (5H, m), 3,38 (1H, s a), 3,67 (3H, s), 4,80-4,84 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,33 (1H, s a), 6,37 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,49-7,54 (5H, m), 7,79 (2H, d, J = 8,0 Hz)

(7) 3-[5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)metoxi]fenil]propanoato de metilo

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,62-1,67 (2H, m), 1,77-2,00 (6H, m), 2,70 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,09 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,68 (3H, s), 4,81-4,84 (1H, m), 5,33 (2H, s), 6,38 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,49-7,56 (3H, m), 7,72 (2H, s a), 7,86 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,92-7,95 (2H, m)

Ejemplo 58

Se disolvieron 0,50 g de 3-[5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-(1H-pirazol-4-ilmetoxi)fenil]propanoato de metilo en 5 ml de 1,4-dioxano, al que se le añadieron 5 ml de ácido clorhídrico 6 M a temperatura ambiente, y después esta mezcla se agitó durante 7 horas a la misma temperatura. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de acetato de etilo y agua, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, esta fase de lavado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; cloroformo:etanol = 20:1] para producir 0,33 g de ácido 3-[5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-(1H-pirazol-4-ilmetoxi)fenil]propanoico en forma de un aceite de color amarillo.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,60-1,67 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,66 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,80-4,83 (1H, m), 5,11 (2H, s), 5,75 (2H, s a), 6,38 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,55-7,58 (2H, m), 7,71 (2H, s)

Ejemplo 59

Se disolvió 1,00 g de ácido 4-[[4-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-(3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi]metil]benzoico en 12 ml de tetrahidrofurano, al que se le añadieron 1,03 g de 1,1'-carbonildiimidazol a temperatura ambiente, y después esta mezcla se agitó durante una hora mientras se calentaba a reflujo. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a esta mezcla se le añadieron 1,07 g de metanosulfonamida y 1,7 ml de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, que se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y durante 30 minutos más a 50 °C. La mezcla de reacción que se enfrió a temperatura ambiente se añadió a una mezcla de cloruro de metileno y agua, se ajustó a un pH de 2 con ácido clorhídrico 6 M, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, esta fase de lavado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:2] para producir 0,65 g de 3-[5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(4-[(metilsulfonil)amino]carbonil]bencil)oxi]fenil]propanoato de etilo en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,23 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,63-1,68 (2H, m), 1,76-1,96 (6H, m), 2,67 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,46 (3H, s), 4,13 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,81-4,83 (1H, m), 5,26 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,48-7,61 (5H, m), 7,89 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,57 (1H, s a), 12,67 (1H, s)

Ejemplo 60

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 59.

(1) 3-[5-(2-hidroxi-4-isobutoxibenzoil)-2-[(4-[(metilsulfonil)amino]carbonil]bencil)oxi]fenil]propanoato de metilo

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,03 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,96-2,26 (1H, m), 2,60-2,75 (2H, m), 2,98-3,15 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,67 (3H, s), 3,79 (2H, d, J = 6,3 Hz), 5,25 (2H, s), 6,38-6,51 (2H, m), 6,92 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,46-7,62 (5H, m), 7,92 (2H, d, J = 8,6 Hz), 9,00 (1H, s a), 12,63 (1H, s)

5 (2) 3-[2-({4-[(hidroxiamino)-carbonil]bencil}oxi)-5-(2-hidroxi-4-isobutoxibenzoil)fenil]propanoato de etilo

RMN (90 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 0,95-1,20 (9H, m), 1,92-2,16 (1H, m), 2,47-2,63 (2H, m), 2,82-2,94 (2H, m), 3,80-4,06 (4H, m), 5,32 (2H, s), 6,52-6,56 (2H, m), 7,23-7,85 (8H, m), 9,05 (1H, s), 11,24 (1H, s), 11,93 (1H, s)

10 (3) 3-[2-{{4-(aminocarbonil)bencil}oxi}-5-(2-hidroxi-4-isobutoxibenzoil)fenil]propanoato de metilo

RMN (90 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,85-2,23 (1H, m), 2,46-2,95 (4H, m), 3,58 (3H, s), 3,83 (2H, d, J = 6,4 Hz), 5,32 (2H, s), 6,53-6,56 (2H, m), 7,13-7,60 (8H, m), 7,92 (2H, d, J = 7,8 Hz), 11,96 (1H, s a)

15 Ejemplo 61

Se disolvieron 1,85 g de 3-[5-(4-bromo-2-hidroxibenzoil)-2-hidroxifenil]propanoato de metilo en 20 ml de cloruro de metileno, al que se le añadieron sucesivamente 1,5 ml de trietilamina y 1,0 ml de anhídrido acético de 5 °C a 10 °C, y después esta mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, a esta mezcla se le añadieron agua y una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y ácido clorhídrico 1 M sucesivamente, esta fase de lavado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para producir 2,46 g de 3-[2-(acetiloxi)-5-[2-(acetiloxi)-4-bromobenzoil]fenil]propanoato de metilo en forma de un aceite de color pardo.

25 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,96 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,59 (2 H, t, J = 7,8 Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,67 (3H, s), 7,14 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,39-7,51 (3H, m), 7,62-7,66 (2H, m)

Ejemplo 62

30 Se obtuvo ácido 4-{{4-[2-(acetiloxi)-4-isobutoxibenzoil]-2-(3-metoxi-3-oxopropil)fenoxi]metil}benzoico de una manera similar a la del Ejemplo 61.

35 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,04 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,86-2,25 (4H, m), 2,65-2,75 (2H, m), 2,99-3,14 (2H, m), 3,67 (3H, s), 3,78 (2H, d, J = 6,4 Hz), 5,25 (2H, s), 6,67-6,94 (3H, m), 7,42-7,65 (5H, m), 8,15 (2H, d, J = 7,8 Hz), 12,65 (1H, s a)

Ejemplo 63

40 Se disolvieron 1,20 g de 3-[2-(acetiloxi)-5-[2-(acetiloxi)-4-bromobenzoil]fenil]propanoato de metilo en 12 ml de tolueno, al que se le añadieron 0,33 g de ácido 2-tienilborónico, 0,69 g de carbonato potásico, y 0,10 g de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) a temperatura ambiente en una corriente de nitrógeno, y después esta mezcla se agitó durante 3,5 horas mientras se calentaba a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, seguido de la adición a la misma de acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, esta fase de lavado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 3:1] para producir 0,64 g de 3-[2-(acetiloxi)-5-[2-(acetiloxi)-4-(2-tienil)benzoil]fenil]propanoato de metilo en forma de un aceite de color amarillo claro.

50 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,00 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,60 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,91 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,67 (3H, s), 7,1-7,2 (2H, m), 7,3-7,5 (3H, m), 7,57 (2H, s), 7,6-7,7 (2H, m)

Ejemplo 64

55 Se suspendieron 0,72 g de 3-[2-(acetiloxi)-5-[2-(acetiloxi)-4-(2-tienil)benzoil]fenil]propanoato de metilo en 8 ml de metanol, al que se le añadieron gota a gota 0,66 g de una solución al 28% de metóxido sódico en metanol de 5 °C a 7 °C, y después esta suspensión se agitó durante 30 minutos en un baño de hielo. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de acetato de etilo y hielo-agua, se ajustó a un pH de 3 con ácido clorhídrico 1 M, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, esta fase de lavado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El sólido resultante se recristalizó en un disolvente mixto de diisopropil éter-hexano para producir 0,50 g de 3-[2-hidroxi-5-[2-hidroxi-4-(2-tienil)benzoil]fenil]propanoato de metilo en forma de cristales de color amarillo claro.

65

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,79 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,98 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,74 (3H, s), 6,99 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,31 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 5,0, J = 1,2 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 3,6, 1,2 Hz), 7,46-7,62 (2H, m), 7,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,99 (1H, s), 12,16 (1H, s)

5 Ejemplo 65

Se disolvieron 1,00 g de 4-[[4-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-(3-metoxi-3-oxopropil)fenoxi]metil]benzoato de metilo en 10 ml de N,N-dimetilformamida, a la que se le añadieron 0,52 g de carbonato potásico y 0,23 ml de yodometano de 5 °C a 10 °C, y después esta mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de acetato de etilo y hielo-agua, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, esta fase de lavado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El sólido resultante se recristalizó en un disolvente mixto de diisopropil éter-hexano para producir 0,98 g de 4-[[4-[4-(ciclopentiloxi)-2-metoxibenzoil]-2-(3-metoxi-3-oxopropil)fenoxi]metil] benzoato de metilo en forma de cristales de color amarillo claro.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,6-1,7 (2H, m), 1,7-2,0 (6H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,65 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,7-4,9 (1H, m), 5,22 (2H, s), 6,4-6,6 (2H, m), 6,86 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,30 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,64-7,68 (2H, m), 8,07 (2H, d, J = 8,0 Hz)

20 Ejemplo 66

Se disolvió 1,00 g de 3-(5-(2-hidroxi-4-isobutoxibenzoil)-2-[[4-(metilsulfanil)encil]oxi]fenil)propanoato de isopropilo en 10 ml de cloruro de metileno, al que se le añadieron en pequeñas porciones 0,69 g de ácido m-cloroperbenzoico al 70% en un baño de hielo, y después esta mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, esta fase de lavado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo] para producir 0,50 g de 3-(5-(2-hidroxi-4-isobutoxibenzoil)-2-[[4-(metilsulfonil)encil]oxi]fenil)propanoato de isopropilo en forma de un aceite de color amarillo y 0,54 g de 3-(5-(2-hidroxi-4-isobutoxibenzoil)-2-[[4-(metilsulfonil)encil]oxi]fenil)propanoato de isopropilo en forma de un aceite de color amarillo.

3-(5-(2-hidroxi-4-isobutoxibenzoil)-2-[[4-(metilsulfonil)encil]oxi]fenil)propanoato de isopropilo

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,03 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,19 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,98-2,30 (1H, m), 2,64-2,76 (5H, m), 2,99-3,17 (2H, m), 3,79 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,80-5,15 (1H, m), 5,25 (2H, s), 6,38-6,51 (2H, m), 6,94 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,48-7,77 (7H, m), 12,64 (1H, s)

3-(5-(2-hidroxi-4-isobutoxibenzoil)-2-[[4-(metilsulfonil)encil]oxi]fenil)propanoato de isopropilo

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,03 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,20 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,98-2,18 (1H, m), 2,56-2,72 (2H, m), 2,98-3,18 (5H, m), 3,79 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,86-5,15 (1H, m), 5,28 (2H, s), 6,35-6,51 (2H, m), 6,92 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,47-7,71 (5H, m), 8,01 (2H, d, J = 8,6 Hz), 12,63 (1H, s)

45 Ejemplo 67

Se disolvieron 0,93 g de ácido 3-(5-(2-hidroxi-4-isobutoxibenzoil)-2-[[4-(metoxicarbonil)encil]oxi]fenil)propanoico en 9,3 ml de tetrahidrofurano, al que se le añadieron 0,19 ml de cloruro de oxalilo y 20 μ l de N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente, y después de agitar esta mezcla durante una hora, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a un amonio acuoso al 25% en un baño de hielo durante 15 minutos. La mezcla de reacción se ajustó a un pH de 6 con ácido clorhídrico 6 M, a la que se añadió acetato de etilo, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, esta fase de lavado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 18,6 ml de tetrahidrofurano, al que se le añadieron 0,27 ml de cloruro de tionilo, y esta mezcla se agitó durante 6,5 horas mientras se calentaba a reflujo. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de acetato de etilo y hielo-agua, seguido de la separación de la fase orgánica de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, esta fase de lavado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 2:1] para producir 0,36 g de 4-[[2-(2-cianoetil)-4-(2-hidroxi-4-isobutoxibenzoil)fenoxi]metil] benzoato de metilo en forma de un sólido de color naranja claro.

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,03 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,98-2,26 (1H, m), 2,68-2,77 (2H, m), 3,00-3,08 (2H, m), 3,67-3,94 (5H, m), 5,25 (2H, s), 6,39-6,49 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,43-7,66 (5H, m), 8,11 (2H, d, J = 8,1 Hz), 12,57 (1H, s)

Ejemplo 68

5 Se suspendieron 0,35 g de 4-[[2-(2-cianoetil)-4-(2-hidroxi-4-isobutoxibenzoil)fenoxi]metil] benzoato de metilo, 0,42 g de azida sódica, y 0,89 g de clorhidrato de trietilamina en 3,5 ml de xileno, y se agitaron durante 7 horas a 110 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a la que se le añadieron cloruro de metileno y agua, y después de ajustar esta mezcla a un pH de 2 con ácido clorhídrico 6 M, la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, esta fase de lavado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; cloroformo:etanol = 10:1] para producir 0,19 g de 4-[[4-(2-hidroxi-4-isobutoxibenzoil)-2-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)etil]fenoxi]metil] benzoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo claro.

10 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,02 (6H, d, J = 6,5 Hz), 1,98-2,24 (1H, m), 3,23-3,34 (4H, m), 3,76 (2H, d, J = 6,7 Hz), 3,91 (3H, s), 5,16 (2H, s), 6,38-6,46 (2H, m), 6,87 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,29-7,50 (5H, m), 8,03 (2H, d, J = 8,3 Hz), 12,49 (2H, s a)

Ejemplo 69

20 Se obtuvo 3-(5-(2-hidroxi-4-isobutoxibenzoil)-2-[[4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)encil]oxi]fenil)propanoato de isopropilo de una manera similar a la del Ejemplo 68.

25 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,03 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,20 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,90-2,18 (1H, m), 2,62-2,98 (2H, m), 3,00-3,18 (2H, m), 3,78 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,95-5,09 (2H, m), 5,21 (2H, s), 6,35-6,48 (2H, m), 6,91 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,48-7,57 (5H, m), 8,10 (2H, d, J = 8,3 Hz), 12,63 (1H, s a)

Ejemplo 70

30 Se disolvieron 0,580 g de 3-(5-{2-hidroxi-4-[(4-nitrofenetil)oxi]benzoil}-2-isobutoxifenil)propanoato de isobutilo en un disolvente mixto de 3 ml de etanol y 3 ml de tetrahidrofurano, al que se le añadieron 58 mg de paladio al 5%-carbono, y esta mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente en una corriente de hidrógeno. Después de filtrar la mezcla de reacción a través de Celite, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y después el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 2:1] para producir 0,515 g de 3-(5-{4-[(4-aminofenetil)oxi]-2-hidroxibenzoil}-2-isobutoxifenil)propanoato de isobutilo en forma de un aceite de color amarillo claro.

35 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ: 0,89 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,07 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,7-2,3 (2H, m), 2,5-2,8 (2H, m), 2,9-3,1 (4H, m), 3,60 (2H, s a), 3,82 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,85 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,17 (2H, t, J = 7,1 Hz), 6,3-6,5 (2H, m), 6,65 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,88 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,4-7,6 (3H, m), 12,66 (1H, s)

40 Ejemplo 71

45 Se suspendieron 3,32 g de ácido 4-[[2-(2-carboxietil)-4-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]fenoxi]-metil]benzoico en 3,3 ml de cloruro de metileno, al que se le añadieron 3,3 ml de cloruro de hidrógeno 4 M-etanol, y esta mezcla se agitó durante 7 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; cloroformo:etanol = 10:1] para producir 1,76 g de ácido 4-[[4-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-(3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi]metil] benzoico en forma de un sólido de color blanco.

50 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,23 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,62-1,66 (2H, m), 1,78-1,96 (6H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,09 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,13 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,80-4,83 (1H, m), 5,27 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,50-7,57 (5H, m), 8,16 (2H, d, J = 8,4 Hz), 12,69 (2H, s a)

Ejemplo 72

55 Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 71.

(1) ácido 4-[[2-(3-etoxi-3-oxopropil)-4-(2-hidroxi-4-isobutoxibenzoil)fenoxi]metil] benzoico

60 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,03 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,98-2,27 (1H, m), 2,66-2,76 (2H, m), 3,00-3,09 (2H, m), 3,79 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,13 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,27 (2H, s), 6,35-6,51 (2H, m), 6,94 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,48-7,61 (5H, m), 8,17 (2H, d, J = 8,1 Hz), 12,65 (2H, s a)

(2) ácido 4-[[4-(2-hidroxi-4-isobutoxibenzoil)-2-(3-metoxi-3-oxopropil)fenoxi]metil]benzoico

65

RMN (90 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 0,99 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,92-2,19 (1H, m), 2,62-2,73 (2H, m), 2,86-3,14 (2H, m), 3,57 (3H, s), 3,84 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,35 (2H, s), 6,48-6,55 (2H, m), 7,16-7,65 (6H, m), 8,00 (2H, d, J = 7,8 Hz), 11,96 (1H, s), 12,80 (1H, s a)

5 Ejemplo 73

Se disolvieron 0,50 g de ácido 4-[[2-(2-carboxietil)-4-(2-hidroxi-4-isobutoxibenzoil)fenoxi]metil] benzoico en 15 ml de N,N-dimetilformamida, al que se le añadieron 1,54 g de carbonato potásico y 1,2 ml de bromuro de isobutilo a temperatura ambiente, y esta mezcla se agitó durante una hora a 100 °C. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de cloroformo y agua, se ajustó a un pH de 3 con ácido clorhídrico 6 M, y después se siguió de la separación de la fase orgánica de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, esta fase de lavado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; cloroformo:etanol = 10:1] para producir 0,64 g de 4-[[4-(2,4-diisobutoxibenzoil)-2-(3-isobutoxi-3-oxopropil)fenoxi]metil] benzoato de isobutilo en forma de un aceite de color amarillo.

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 0,68 (6H, d, J = 6,8 Hz), 0,86-1,09 (18H, m), 1,75-2,25 (4H, m), 2,56-2,70 (2H, m), 2,93-3,12 (2H, m), 3,57-3,88 (6H, m), 4,12 (2H, d, J = 6,4 Hz), 5,22 (2H, s), 6,46-6,55 (2H, m), 6,83 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,32-7,66 (5H, m), 8,07 (2H, d, J = 8,3 Hz)

20 Ejemplo 74

Se disolvieron 72,1 g de 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[[3-(metoximatoxi)-1,2-bencisoxazol-6-il]metoxi]fenil)propanoato de metilo en 220 ml de tetrahidrofurano y 140 ml de metanol, al que se le añadieron 125 g de una solución acuosa al 20% de hidróxido sódico y 360 ml de agua, y esta mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción a la que se le añadió agua se ajustó a un pH de 2 con ácido clorhídrico 6 M, y después el precipitado resultante se retiró por filtración de la misma. Los precipitados obtenidos de esta manera se lavaron con agua y diisopropil éter sucesivamente para producir 69,7 g de ácido 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[[3-(metoximatoxi)-1,2-bencisoxazol-6-il]metoxi]fenil)propanoico en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 1,54-1,78 (6H, m), 1,89-2,02 (2H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,93 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,54 (3H, s), 4,87-4,94 (1H, m), 5,44 (2H, s), 5,55 (2H, s), 6,46-6,52 (2H, m), 7,20 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,53-7,58 (2H, m), 7,78 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 8,0 Hz), 11,93-12,34 (1H, a), 12,04 (1H, s a).

35 Ejemplo 75

Se disolvieron 69,7 g de ácido 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[[3-(metoximatoxi)-1,2-bencisoxazol-6-il]metoxi]fenil)propanoico en 700 ml de tetrahidrofurano, al que se le añadieron 16,5 ml de N-(2-hidroxietil)morfolina y 39,1 g de trifenilfosfina a temperatura ambiente seguido de la adición de azodicarboxilato de diisopropilo, y esta mezcla se agitó durante 20 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de acetato de etilo y agua, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, esta fase de lavado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante, al que se le añadió tolueno, se agitó en un baño de hielo, y el precipitado resultante se retiró por filtración del mismo. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo] para producir 91,0 g de 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[[3-(metoximatoxi)-1,2-bencisoxazol-6-il]metoxi]fenil)propanoato de 2-(4-morfolinil)etilo en forma de un aceite de color amarillo.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,58-1,70 (2H, m), 1,74-2,01 (6H, m), 2,45 (4H, t, J = 4,8 Hz), 2,58 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,72 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,09 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,63-3,68 (4H, m), 3,65 (3H, s), 4,21 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,77-4,85 (1H, m), 5,33 (2H, s), 5,57 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 9,3, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,36 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,48-7,58 (4H, m), 7,72 (1H, d, J = 8,3 Hz), 12,69 (1H, s).

50 Ejemplo 76

Se disolvieron 86,7 g de 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[[3-(metoximatoxi)-1,2-bencisoxazol-6-il]metoxi]fenil)propanoato de 2-(4-morfolinil)etilo en 200 ml de cloruro de metileno y 610 ml de alcohol isopropílico, al que se le añadieron 18,8 ml de ácido metanosulfónico a temperatura ambiente, y esta mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de hielo-agua y cloroformo, seguido de una juste de la misma a un pH de 6 con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con una solución saturada de cloruro sódico, esta fase de lavado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente;

cloroformo:metanol = 20:1] para producir 69,9 g de un sólido de color amarillo claro, que se recristalizó en acetona para producir 46,2 g de 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-[(3-hidroxi-1,2-bencisoxazol-6-il)metoxi]fenil}propanoato de 2-(4-morfolinil)etilo en forma de cristales incoloros.

5 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,58-1,70 (2H, m), 1,74-2,01 (6H, m), 2,61 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,68-2,78 (4H, m), 2,84 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,00 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,77 (4H, t, J = 4,4 Hz), 4,32 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,78-4,84 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,20-7,00 (1H, a), 6,36 (1H, dd, J = 9,6, 2,4 Hz), 6,47 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,90-6,93 (1H, m), 7,22 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,40 (1H, s), 7,44-7,52 (3H, m), 7,74 (1H, d, J = 8,4 Hz).

10 Ejemplo 77

Se suspendieron 5,80 g de ácido 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-[(3-hidroxi-1,2-bencisoxazol-6-il)metoxi]fenil} propanoico en 58 ml de cloruro de metileno, al que se le añadieron 6,2 ml de trietilamina a temperatura ambiente seguido de la adición de 3,44 g de cloruro de tritilo en un baño de hielo, y esta mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción a la que se le añadió agua se ajustó a un pH de 3 con ácido clorhídrico 6 M, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se lavó con hexano y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; cloroformo:etanol = 50:1] para producir 6,83 g de ácido 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-[(3-oxo-2-tritil-2,3-dihidro-1,2-bencisoxazol-6-il)metoxi]fenil} propanoico en forma de un sólido de color amarillo.

20 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,5-2,1 (8H, m), 2,72 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,75-4,85 (1H, m), 5,20 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 9,4, 2,6 Hz), 6,47 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,15-7,35 (11H, m), 7,45-7,60 (10H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,0 Hz), 12,67 (1H, s).

25 Ejemplo 78

Se disolvieron 50,0 g de ácido 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-[(3-oxo-2-tritil-2,3-dihidro-1,2-bencisoxazol-6-il)metoxi]fenil} propanoico en 500 ml de tetrahidrofurano, al que se le añadieron 8,8 ml de N-(2-hidroxi-etil)morfolina y 20,7 g de trifetilfosfina a temperatura ambiente seguido de la adición gota a gota de 15,5 ml de azodicarboxilato de diisopropilo, y esta mezcla se agitó durante una hora a la misma temperatura. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron agua, acetato de etilo y una solución saturada de cloruro sódico, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con una solución saturada de cloruro sódico, esta fase de lavado se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo] para producir 59,0 g de 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-[(3-oxo-2-tritil-2,3-dihidro-1,2-bencisoxazol-6-il)metoxi]fenil}propanoato de 2-(4-morfolinil)etilo en forma de un aceite de color amarillo.

35 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,5-2,1 (8H, m), 2,44 (4H, t, J = 4,4 Hz), 2,55 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,69 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,65 (4H, t, J = 4,6 Hz), 4,17 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,7-4,9 (1H, m), 5,22 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,16-7,34 (11H, m), 7,43-7,59 (9H, m), 7,67 (1H, d, J = 8,4 Hz), 12,68 (1H, s).

40 Ejemplo 79

45 Se disolvieron 134 g de 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-[(3-oxo-2-tritil-2,3-dihidro-1,2-bencisoxazol-6-il)metoxi]fenil}propanoato de 2-(4-morfolinil)etilo en 1,3 l de 1,4-dioxano, al que se le añadieron 670 ml de ácido clorhídrico 3 M a temperatura ambiente, y esta mezcla se agitó durante 1,5 hora a 40 °C. La mezcla de reacción a la que se le añadió cloroformo se ajustó a un pH de 5 con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico, y la fase orgánica se separó de la misma. Una fase acuosa se extrajo con cloroformo, y después de lavar las fases orgánicas combinadas con una solución saturada de cloruro sódico, las fases lavadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; cloroformo:metanol = 40:1] para producir 38,6 g de 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-[(3-hidroxi-1,2-bencisoxazol-6-il)metoxi]fenil}propanoato de 2-(4-morfolinil)etilo en forma de cristales incoloros.

50 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,58-2,00 (8H, m), 2,60 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,71 (4H, s a), 2,82 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,00 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,77 (4H, t, J = 4,6 Hz), 4,31 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,78-4,84 (1H, m), 5,24 (2H, s), 5,7-6,2 (1H, a), 6,36 (1H, dd, J = 9,4, 2,6 Hz), 6,47 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,40 (1H, s), 7,46-7,52 (3H, m), 7,74 (1H, d, J = 8,0 Hz), 12,4-13,0 (1H, a)

55 Ejemplo 79 (2)

Se suspendieron 280 g de 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-[(3-oxo-2-tritil-2,3-dihidro-1,2-bencisoxazol-6-il)metoxi]fenil}propanoato de 2-(4-morfolinil)etilo en 560 ml de 1,4-dioxano, al que se le añadieron gota a gota 92,5 g de ácido metanosulfónico de 12 °C a 15 °C, y esta mezcla se agitó durante 15 minutos a 15 °C. A la mezcla de

reacción se le añadieron 20 ml de agua, que después se agitó durante una hora de 12 °C a 15 °C, y el precipitado resultante se retiró por filtración de la misma. El filtrado se enfrió con hielo, al que se le añadieron cloruro de metileno y agua, y se ajustó a un pH de 4,5 con una solución acuosa al 20% de hidróxido sódico, y después la fase orgánica se separó de la misma. Una fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno, y después de lavar las fases orgánicas combinadas con una solución saturada de cloruro sódico seguido de filtración de las mismas a través de Celite, la fase orgánica se separó. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante, al que se le añadieron diisopropil éter y acetato de etilo, se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, y después el precipitado resultante se retiró por filtración del mismo para producir 180 g de un sólido de color amarillo claro.

Después, se recrystalizaron 170 g del sólido resultante en acetona para producir 142 g de 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(3-hidroxi-1,2-bencisoxazol-6-il)metoxi]fenil}propanoato de 2-(4-morfolinil)etilo en forma de agujas de cristales de color amarillo claro.

punto de fusión: 131-132,5 °C

IR(KBr): 1742, 1625 cm^{-1}

RMN (400 MHz, CDCl_3) valor δ : 1,6-2,0 (8H, m), 2,61 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,74 (4H, s a), 2,85 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,00 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,78 (4H, t, J = 4,6 Hz), 4,32 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,78-4,84 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,36 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 6,47 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,91 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 7,40 (1H, s), 7,47-7,52 (3H, m), 7,74 (1H, d, J = 8,0 Hz)

Ejemplo 80

(1) Se disolvieron 3,00 g de etil carbonato de 1-cloroetilo en 90 ml de acetonitrilo, al que se le añadieron 13,3 g de yoduro sódico, y esta mezcla se agitó durante 1,5 horas a 60 °C. Esta mezcla se enfrió a temperatura ambiente seguido de la concentración de la misma a presión reducida, y después las sustancias insolubles se retiraron por filtraron de la misma añadiendo éter dietílico al residuo. El filtrado resultante se concentró a presión reducida para producir 4,60 g de 1-yodoetil carbonato de etilo en forma de un aceite de color naranja.

(2) Se suspendieron 1,50 g de ácido 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[[3-(metoximatoxi)-1,2-bencisoxazol-6-il]metoxi]fenil)propanoico y 1,85 g de carbonato potásico en 15 ml de N,N-dimetilformamida, a la que se le añadieron 2,00 g de etil carbonato de 1-yodoetilo preparado en (1), y esta mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción, a la que se le añadieron agua y acetato de etilo, se ajustó a un pH de 5 con ácido clorhídrico 6 M, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar las fases orgánicas resultantes con una solución acuosa de tiosulfato sódico y una solución saturada de cloruro sódico, la fase lavada se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1] para producir 1,42 g de 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[[3-(metoximatoxi)-1,2-bencisoxazol-6-il]metoxi]fenil)propanoato de 1-[(etoxicarbonil)oxi]etilo en forma de un aceite de color amarillo.

RMN (400 MHz, CDCl_3) valor δ : 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,49 (3H, d, J = 5,6 Hz), 1,6-2,1 (8H, m), 2,70-2,76 (2H, m), 3,09 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,65 (3H, s), 4,14-4,23 (2H, m), 4,79-4,86 (1H, m), 5,33 (2H, s), 5,57 (2H, s), 6,38 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,74-6,80 (1H, m), 6,94 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,2, 1,0 Hz), 7,48-7,59 (4H, m), 7,72 (1H, d, J = 8,4 Hz), 12,68 (1H, s).

Ejemplo 81

Se disolvieron 1,40 g de 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[[3-(metoximatoxi)-1,2-bencisoxazol-6-il]metoxi]fenil)propanoato de 1-[(etoxicarbonil)oxi]etilo en 28 ml de 1,4-dioxano, al que se le añadieron 6 ml de ácido clorhídrico 3 M, y esta mezcla se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron agua y acetato de etilo, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar las fases orgánicas resultantes con agua y una solución saturada de cloruro sódico, la fase lavada se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; cloroformo] para producir 1,12 g de 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[[3-(hidroxi-1,2-bencisoxazol-6-il)metoxi]fenil]propanoato de 1-[(etoxicarbonil)oxi]etilo en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN (400 MHz, CDCl_3) valor δ : 1,29 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,49 (3H, d, J = 5,4 Hz), 1,5-2,0 (8H, m), 2,70-2,80 (2H, m), 3,10 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,1-4,3 (2H, m), 4,8-4,9 (1H, m), 5,33 (2H, s), 6,39 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 6,47 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,75-6,85 (1H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,47-7,62 (4H, m), 7,82 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,5-10,0 (1H, a), 12,69 (1H, s a).

Ejemplo 82

(1) Se disolvieron 9,15 g de ciclohexanol en 150 ml de cloruro de metileno, al que se le añadieron 7,4 ml de piridina seguido de la adición gota a gota de 10 ml de cloroformiato de 1-cloroetilo en un baño de hielo, y esta mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, a la mezcla de reacción se le añadió una solución de cloruro sódico, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de secar la fase orgánica resultante sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para producir 18,6 g de ciclohexil carbonato de 1-cloroetilo en forma de un aceite incoloro. Se disolvieron 5,00 g de este ciclohexil carbonato de 1-cloroetilo en 150 ml de acetonitrilo, al que se le añadieron 16,3 g de yoduro sódico, y esta mezcla se agitó durante una hora a 60 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente seguido de la concentración de la misma a presión reducida, y después las sustancias insolubles se retiraron por filtración de la misma añadiendo éter dietílico al residuo. El filtrado resultante se concentró a presión reducida para producir 5,90 g de 1-yodoetil carbonato de ciclohexilo en forma de un aceite de color rojo.

(2) Se suspendieron 1,50 g de ácido 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil)-2-[[3-(metoximatoxi)-1,2-bencisoxazol-6-il]metoxi]fenil)propanoico y 1,85 g de carbonato potásico en 15 ml de N,N-dimetilformamida, a la que se le añadieron 4,00 g de ciclohexil carbonato de 1-yodoetilo preparado en (1), y esta mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción, a la que se le añadieron agua y acetato de etilo, se ajustó a un pH de 5 con ácido clorhídrico 6 M, y la fase orgánica se separó de la misma. Una fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y después de lavar las fases orgánicas combinadas con una solución acuosa de tiosulfato sódico y una solución saturada de cloruro sódico, la fase lavada se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 5:1] para producir 1,47 g de 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil)-2-[[3-(metoximatoxi)-1,2-bencisoxazol-6-il]metoxi]fenil)propanoato de 1-[[ciclohexiloxi]carbonil]oxi]etilo en forma de un aceite de color rojo.

(3) Se disolvieron 1,40 g del aceite resultante en 42 ml de 1,4-dioxano, al que se le añadieron 9 ml de ácido clorhídrico 3 M, y esta mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron agua y acetato de etilo y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico, la fase lavada se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; cloroformo:acetato de etilo = 1:1] para producir 1,04 g de 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil]-2-[[3-hidroxi-1,2-bencisoxazol-6-il]metoxi]fenil}propanoato de 1-[[ciclohexiloxi]carbonil]oxi]etilo en forma de un sólido de color amarillo.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,1-2,0 (21H, m), 2,7-2,8 (2H, m), 3,10 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,55-4,65 (1H, m), 4,78-4,86 (1H, m), 5,34 (2H, s), 6,39 (1H, dd, J = 9,0, 2,6 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,74-6,82 (1H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,45-7,65 (4H, m), 7,83 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,0-9,0 (1H, a), 12,68 (1H, s a).

Ejemplo 83

Se suspendieron 1,04 g de ácido 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil)-2-[[3-(metoximatoxi)-1,2-bencisoxazol-6-il]metoxi]fenil)propanoico y 512 mg de carbonato potásico en 10 ml de N,N-dimetilformamida, a la que se le añadieron 0,29 ml de pivalato de clorometilo, y esta mezcla se agitó durante 2 horas a 40 °C. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron agua y acetato de etilo, y la fase orgánica se separó de la misma. La fase acuosa restante se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas se combinaron. Después de lavar la fase orgánica resultante con una solución saturada de cloruro sódico, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 3:1] para producir 1,02 g de pivalato de {[3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil)-2-[[3-(metoximatoxi)-1,2-bencisoxazol-6-il]metoxi]fenil)propanoil]oxi]metilo en forma de un aceite de color amarillo claro.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,16 (9H, s), 1,58-2,02 (8H, m), 2,75 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,09 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,65 (3H, s), 4,75-4,85 (1H, m), 5,32 (2H, s), 5,57 (2H, s), 5,75 (2H, s), 6,38 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,45-7,60 (4H, m), 7,72 (1H, d, J = 8,4 Hz), 12,68 (1H, s).

Ejemplo 84

Se disolvieron 1,02 g de pivalato de {[3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil)-2-[[3-(metoximatoxi)-1,2-bencisoxazol-6-il]metoxi]fenil)propanoil]oxi]metilo en 8 ml de 1,4-dioxano y 8 ml de metanol, al que se le añadieron 6 ml de ácido clorhídrico 6 M a temperatura ambiente, y esta mezcla se agitó durante 50 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción, a la que se le añadió agua, se ajustó a un pH de 7 con una solución acuosa de hidróxido sódico, después a esta mezcla se le añadió acetato de etilo, y la fase orgánica se separó de la misma. La fase acuosa restante se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas se combinaron. Después de lavar la fase orgánica resultante con una solución saturada de cloruro sódico, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante, al que se le añadió una mezcla de

hexano y acetato de etilo [3:1], se retiró por filtración para producir 0,56 g de pivalato de [(3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(3-hidroxi-1,2-bencisoxazol-6-il)metoxi]fenil} propanoil)oxi]metilo en forma de un sólido de color blanco.

5 RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 1,04 (9H, s), 1,53-1,80 (6H, m), 1,89-2,00 (2H, m), 2,74 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,96 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,1-3,7 (1H, a), 4,88-4,94 (1H, m), 5,38 (2H, s), 5,67 (2H, s), 6,4-6,6 (2H, m), 7,20 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,50-7,35 (3H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,0 Hz), 12,10 (1H, s a).

Ejemplo 85

10 Se disolvieron 1,80 g de ácido 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(3-(metoximatoxi)-1,2-bencisoxazol-6-il)metoxi]fenil)propanoico en 20 ml de N,N-dimetilformamida, al que se le añadieron 0,9 g de carbonato potásico y 0,3 ml de yoduro de etilo a temperatura ambiente, y esta mezcla se agitó durante una hora de 30 °C a 35 °C. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de acetato de etilo y hielo-agua, se ajustó a un pH de 3 con ácido clorhídrico 6 M, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua, una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico, y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 30:1] para producir 1,50 g de 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(3-(metoximatoxi)-1,2-bencisoxazol-6-il)metoxi]fenil)propanoato de etilo en forma de un sólido de color amarillo claro.

25 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,58-1,72 (2H, m), 1,75-2,02 (6H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,09 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,65 (3H, s), 4,13 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,78-4,86 (1H, m), 5,33 (2H, s), 5,57 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,48-7,60 (4H, m), 7,71 (1H, d, J = 8,4 Hz), 12,68 (1H, s).

Ejemplo 86

30 Se disolvieron 0,70 g de 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(3-(metoximatoxi)-1,2-bencisoxazol-6-il)metoxi]fenil)propanoato de etilo en 5 ml de 1,4-dioxano, al que se le añadieron 5 ml de ácido clorhídrico 3 M en un baño de hielo, y adicionalmente, a la mezcla se le añadieron 7 ml de etanol, 5 ml de 1,4-dioxano y 2 ml de ácido clorhídrico 3 M, que se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de hielo-agua y acetato de etilo, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con una solución saturada de cloruro sódico, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante, al que se le añadió diisopropil éter, se retiró por filtración para producir 0,56 g de 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(3-hidroxi-1,2-bencisoxazol-6-il)metoxi]fenil}propanoato de etilo en forma de un sólido de color blanco.

40 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,58-1,72 (2H, m), 1,74-2,04 (6H, m), 2,70 (2H, t, J = 7,9 Hz), 3,10 (2H, t, J = 7,9 Hz), 4,14 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,78-4,90 (1H, m), 5,34 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,48-7,63 (4H, m), 7,83 (1H, d, J = 7,6 Hz), 12,68 (2H, s a).

Ejemplo 87

45 Se disolvieron 5,50 g de 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(3-(metoximatoxi)-1,2-bencisoxazol-6-il)metoxi]fenil)propanoato de metilo en 17 ml de 1,4-dioxano y 17 ml de metanol, al que se le añadieron 5,5 ml de ácido clorhídrico 6 M a temperatura ambiente, y esta mezcla se agitó durante 20 minutos a la misma temperatura. Después, a la mezcla de reacción se le añadió agua, y el precipitado resultante se retiró por filtración de la misma. El precipitado obtenido de esta manera se lavó con agua para producir 4,99 g de 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(3-hidroxi-1,2-bencisoxazol-6-il)metoxi]fenil}propanoato de metilo en forma de un sólido de color blanco.

55 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,57-1,71 (2H, m), 1,74-2,01 (6H, m), 2,71 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,11 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,69 (3H, s), 4,77-4,85 (1H, m), 5,34 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,0, 0,8 Hz), 7,48-7,58 (4H, m), 7,83 (1H, d, J = 8,0 Hz), 12,68 (1H, s).

Ejemplo 88

60 (1) Se disolvieron 2,08 g de 4,5-dimetil-1,3-dioxol-2-ona en 24 ml de benceno, a la que se le añadieron 3,25 g de N-bromosuccinimida y 86 mg de 2,2'-azobis(isobutironitrilo) a temperatura ambiente, y esta mezcla se agitó durante 30 minutos mientras se calentaba a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y por consiguiente, se obtuvo una solución de 4-bromometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona en benceno.
65 (2) Se disolvieron 3,00 g de 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(3-(metoximatoxi)-1,2-bencisoxazol-6-il)metoxi]fenil)propanoato de metilo en 15 ml de metanol y 15 ml de tetrahidrofurano, al que se le añadió una solución de 1,08 g de hidróxido potásico en 4,5 ml de agua, esta mezcla se agitó durante una hora a

temperatura ambiente, y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 40 ml de N,N-dimetilformamida, al que se le añadieron 3,60 g de carbonato potásico. Después, al mismo se le añadió la solución de benceno preparada en (1), y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y agua, se ajustó a un pH de 7 con ácido clorhídrico 6 M, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; tolueno:acetato de etilo = 5:1] para producir 1,58 g de 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[[3-(metoximatoxi)-1,2-bencisoxazol-6-il]metoxi]fenil)propanoato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo en forma de un aceite de color amarillo.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,5-2,0 (8H, m), 2,16 (3H, s), 2,75 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,10 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,65 (3H, s), 4,5-5,0 (3H, m), 5,33 (2H, s), 5,57 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,47 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 7,4-7,6 (4H, m), 7,72 (1H, d, J = 8,0 Hz), 12,67 (1H, s).

Ejemplo 89

Se disolvieron 1,40 g de 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[[3-(metoximatoxi)-1,2-bencisoxazol-6-il]metoxi]fenil)propanoato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo en 28 ml de 1,4-dioxano, al que se le añadieron 14 ml de ácido clorhídrico 3 M, y esta mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron agua y cloroformo, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con una solución saturada de cloruro sódico, la fase lavada se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante, al que se le añadieron 15 ml de cloruro de metileno y 45 ml de hexano, se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se retiró por filtración para producir 1,20 g de 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[[3-hidroxi-1,2-bencisoxazol-6-il]metoxi]fenil}propanoato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,5-2,1 (8H, m), 2,15 (3H, s), 2,76 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,11 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,7-5,0 (3H, m), 5,35 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,38 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,4-7,7 (4H, m), 7,83 (1H, d, J = 8,4 Hz), 12,66 (2H, s a)

Ejemplo de Referencia 1

Se suspendieron 5,0 g de ácido 3-(2-hidroxifenil)propanoico, 12,5 g de carbonato potásico, y 7,5 ml de yoduro de isopropilo en 50 ml de N,N-dimetilformamida, y esta suspensión se agitó durante 5 horas de 80 °C a 120 °C. Después de retirar por filtración la mezcla de reacción, al filtrado se le añadieron 10,4 g de carbonato potásico y 6 ml de yoduro de isopropilo, y esta mezcla se agitó durante 3 horas de 80 a 120 °C. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de acetato de etilo y agua, se ajustó a un pH de 2 con ácido clorhídrico 6 M, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para producir 4,55 g de 3-(2-isopropoxifenil)propanoato de isopropilo en forma de un aceite incoloro.

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,20 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,34 (6H, d, J = 6,1 Hz), 2,46-2,68 (2H, m), 2,84-3,01 (2H, m), 4,42-4,69 (1H, m), 4,85-5,14 (1H, m), 6,74-6,89 (2H, m), 7,10-7,25 (2H, m)

Ejemplo de Referencia 2

Se disolvieron 4,38 g de 3-(2-isopropoxifenil)propanoato de isopropilo en 44 ml de cloruro de metileno seguido de la adición sucesiva gota a gota de 3,84 ml de tetracloruro de titanio a -5 °C y 1,9 ml de α,α -diclorometil metil éter de 0 °C a 15 °C, y esta mezcla se agitó durante una hora de -5 °C a -3 °C. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de cloroformo y agua, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 20 ml de acetonitrilo, al que se le añadieron sucesivamente 7,34 g de dihidrogenofosfato sódico dihidrato disuelto en 9 ml de agua y 3,17 g de un clorito sódico al 80% disuelto en 5,6 ml de agua y 2,9 ml de una solución al 30% de peróxido de hidrógeno de 5 °C a 10 °C, y esta mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:1] para producir 2,69 g de ácido 4-isopropoxi-3-(3-isopropoxi-3-oxopropil)benzoico en forma de un sólido de color pardo amarillento claro.

ES 2 394 963 T3

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,22 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,38 (6H, d, J = 5,9 Hz), 2,49-2,67 (2H, m), 2,87-3,03 (2H, m), 4,50-5,23 (2H, m), 6,87 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,92-8,03 (2H, m), 10,88 (1H, a)

Ejemplo de Referencia 3

Se suspendieron 10,0 g de resorcina, 87,8 g de carbonato potásico, y 54 ml de yoduro de isopropilo en 100 ml de N,N-dimetilformamida, y esta suspensión se agitó durante 10 horas de 90 °C a 110 °C. Después de retirar por filtración la mezcla de reacción, al filtrado se le añadieron 43,9 g de carbonato potásico y 27 ml de yoduro de isopropilo, y esta mezcla se agitó durante 3 horas de 120 °C a 130 °C. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de acetato de etilo y agua, se ajustó a un pH de 2 con ácido clorhídrico 6 M, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para producir 6,68 g de 1,3-diisopropoxibenceno en forma de un aceite de color pardo claro.

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,32 (12H, d, J = 6,1 Hz), 4,30-4,72 (2H, m), 6,42-6,51 (3H, m), 7,03-7,23 (1H, m)

Ejemplo de Referencia 4

Se suspendieron 70,0 g de salicilaldehído y 158,5 g de carbonato potásico en 700 ml de N,N-dimetilformamida, a la que se le añadieron gota a gota 68 ml de 3-cloro-2-metil-1-propeno durante 30 minutos a 70 °C, y esta mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Después, a una mezcla de acetato de etilo y agua se le añadió la mezcla de reacción, se ajustó a un pH de 3 con ácido clorhídrico 6 M, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 350 ml de etanol, al que se le añadieron 7,0 g de paladio al 5%-carbono, y esta mezcla se agitó durante 4 horas a 35 °C en una corriente de hidrógeno. Después de filtrar la mezcla de reacción a través de Celite, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:tolueno = 2:1] para producir 92,4 g de 2-isobutoxibenzaldehído en forma de un aceite de color amarillo claro.

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,07 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,0-2,2 (1H, m), 3,85 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,9-7,1 (2H, m), 7,4-7,7 (1H, m), 7,83 (1H, dd, J = 8,1, 2,0 Hz), 10,55 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 5

Se suspendieron 0,92 g de hidruro sódico al 60% en 30 ml de tetrahidrofurano, al que se le añadieron gota a gota 5,0 ml de dietilfosfonoacetato de etilo durante 5 minutos a temperatura ambiente, y esta mezcla se agitó durante 30 minutos a 40 °C. Después, después de añadir gota a gota a la mezcla de reacción 3,40 g de 2-isobutoxibenzaldehído disuelto en 20 ml de tetrahidrofurano durante 20 minutos a temperatura ambiente, esta mezcla se agitó durante una hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 9:1] para producir 4,30 g de (E)-3-(2-isobutoxifenil)-2-propenoato de etilo en forma de un aceite de color amarillo claro.

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,06 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,8-2,4 (1H, m), 3,78 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,25 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,53 (1H, d, J = 16,4 Hz), 6,8-7,6 (4H, m), 8,10 (1H, d, J = 16,1 Hz)

Ejemplo de Referencia 6

Se disolvieron 1,50 g de (E)-3-(2-isobutoxifenil)-2-propenoato de etilo en 15 ml de etanol, al que se le añadieron 0,30 g de paladio al 5%-carbono, y esta mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente en una corriente de hidrógeno. Después de filtrar la mezcla de reacción a través de Celite, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 9:1] para producir 0,76 g de 3-(2-isobutoxifenil)propanoato de etilo en forma de un aceite incoloro.

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,04 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,9-2,3 (1H, m), 2,5-2,7 (2H, m), 2,9-3,1 (2H, m), 3,73 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,12 (2H, c, J = 6,8 Hz), 6,7-7,3 (4H, m)

Ejemplo de Referencia 7

Se disolvieron 12,8 g de 3-(2-isobutoxifenil)-2-propanoato de etilo en 128 ml de cloruro de metileno, al que se le añadieron sucesivamente gota a gota 11,2 ml de tetracloruro de titanio y 5,1 ml de α,α -diclorometil metil éter de 5 °C a 10 °C, y esta mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de cloruro de metileno y agua, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para producir 13,4 g de 3-(5-formil-2-isobutoxifenil)propanoato de etilo en forma de un aceite de color amarillo claro.

RMN (90 MHz, CDCl_3) valor δ : 1,07 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,0-2,4 (1H, m), 2,5-2,8 (2H, m), 2,9-3,1 (2H, m), 3,84 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,13 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,93 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,7-7,9 (2H, m), 9,85 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 8

Se disolvieron 13,9 g de 3-(5-formil-2-isobutoxifenil)propanoato de etilo en 139 ml de acetonitrilo, al que se le añadieron sucesivamente 21,0 g de dihidrogenofosfato sódico dihidrato disuelto en 100 ml de agua y 11,3 g de un clorito sódico al 80% disuelto en 39 ml de agua y 11,3 ml de una solución ac. al 30% de peróxido de hidrógeno de 5 °C a 10 °C, y esta mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron cloroformo y agua, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con una solución acuosa al 5% de tiosulfato sódico, agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para producir 13,2 g de ácido 4-isobutoxi-3-(3-etoxi-3-oxopropil)benzoico en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN (90 MHz, CDCl_3) valor δ : 1,07 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,25 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,0-2,4 (1H, m), 2,5-2,8 (2H, m), 2,9-3,1 (2H, m), 3,82 (2H, d, J = 6,1 Hz), 4,14 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,9-8,1 (2H, m)

Ejemplo de Referencia 9

Se suspendieron 50 g de ácido 2,4-dihidroxibenzoico, 269 g de carbonato potásico, 123 ml de sulfato de dimetilo, y 500 ml de N,N-dimetilformamida, y esta suspensión se agitó durante 6,5 horas de 70 °C a 80 °C. Además, a esta suspensión se le añadieron 90 g de carbonato potásico y 61 ml de sulfato de dimetilo, que se agitó durante 4 horas más de 110 °C a 115 °C. Esta mezcla de reacción se añadió a una mezcla de acetato de etilo y agua, se ajustó a un pH de 2 con ácido clorhídrico 6 M, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:2] para producir 54 g de 2,4-dimetoxibenzoato de metilo en forma de un aceite de color amarillo.

RMN (90 MHz, CDCl_3) valor δ : 3,85 (6H, s), 3,89 (3H, s), 6,42-6,55 (2H, m), 7,85 (1H, d, J = 9,3 Hz)

Ejemplo de Referencia 10

Se disolvieron 53 g de 2,4-dimetoxibenzoato de metilo en 160 ml de etanol, al que se le añadieron 104 ml de una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico, y esta mezcla se agitó durante 2 horas de 25 °C a 40 °C. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron cloroformo y agua, que se ajustó a un pH de 2 con ácido clorhídrico 6 M, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para producir 45 g de ácido 2,4-dimetoxibenzoico en forma de un sólido de color blanco.

RMN (90 MHz, CDCl_3) valor δ : 3,88 (3H, s), 4,04 (3H, s), 6,53-6,69 (2H, m), 8,11 (1H, d, J = 8,5 Hz), 10,34 (1H, a)

Ejemplo de Referencia 11

Se añadieron 78 g de una solución al 28% de metóxido sódico en metanol a 150 ml de una solución de 50 g de 3,4-dihidrocoumarina en metanol a temperatura ambiente, y después esta mezcla se agitó durante 10 minutos a la misma temperatura. Después, a la mezcla se le añadieron sucesivamente 96 ml de sulfato de dimetilo y 78 g de una solución al 28% de metóxido sódico en metanol, que se agitó durante 30 minutos más de 20 °C a 40 °C. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de cloruro de metileno y agua, se ajustó a un pH de 2 con ácido clorhídrico 6 M, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna

ES 2 394 963 T3

sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:1] para producir 61 g de 3-(2-metoxifenil)propanoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

5 RMN (90 MHz, CDCl_3) valor δ : 2,50-2,69 (2H, m), 2,86-3,04 (2H, m), 3,66 (3H, s), 3,82 (3H, s), 6,79-6,94 (2H, m), 7,11-7,30 (2H, m)

Ejemplo de Referencia 12

10 Se disolvieron 9,05 g de clorhidrato de hidroxilamina en 84 ml de metanol, al que se le añadieron 40,64 g de una solución al 28% de metóxido sódico en metanol a temperatura ambiente, y después esta mezcla se agitó durante 10 minutos. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron gota a gota 21 ml de una solución de 7,00 g de 2-hidroxi-4-metilsalicilato de metilo en metanol, que se agitó durante una hora a temperatura ambiente y después durante cuatro horas más mientras se calentaba a reflujo. La mezcla de reacción se añadió al agua, se ajustó a un pH de 5 con ácido clorhídrico 6 M, y después el precipitado resultante se retiró por filtración de la misma. El sólido resultante se lavó con agua y diisopropil éter sucesivamente para producir 5,95 g de N,2-dihidroxi-4-metilbenzamida en forma de un sólido de color amarillo claro.

15 RMN (400 MHz, DMSO-d_6) valor δ : 2,26 (3H, s), 6,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,72 (1H, s), 7,57 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,27 (1H, s), 11,38 (1H, s a), 12,29 (1H, s a)

20 Ejemplo de Referencia 13

Se obtuvo N,2-dihidroxi-5-metilbenzamida de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 12.

25 RMN (400 MHz, DMSO-d_6) valor δ : 2,22 (3H, s), 6,79 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,50 (1H, s), 9,29 (1H, s a), 11,33 (1H, s a), 11,95 (1H, s a)

Ejemplo de Referencia 14

30 Se suspendieron 44,0 g de N,2-dihidroxi-4-metilbenzamida en 880 ml de tetrahidrofurano, a la que se le añadieron gota a gota 147 ml de trietilamina a temperatura ambiente y después 28,7 ml de cloruro de tionilo de 5 °C a 10 °C sucesivamente, y esta mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió al agua, se ajustó a un pH de 1 con ácido clorhídrico 12 M, y después el precipitado resultante se retiró por filtración de la misma. El sólido resultante se lavó con agua para producir 35,2 g de 6-metil-1,2-bencisoxazol-3-ol en forma de un sólido de color amarillo claro.

35 RMN (400 MHz, DMSO-d_6) valor δ : 2,45 (3H, s), 7,14 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,36 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 12,24 (1H, s a)

40 Ejemplo de Referencia 15

Se obtuvo 5-metil-1,2-bencisoxazol-3-ol de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 14.

45 RMN (400 MHz, CDCl_3) valor δ : 2,47 (3H, s), 7,30 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,56 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 16

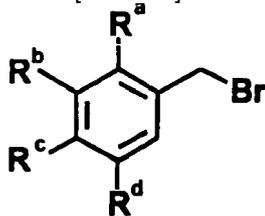
50 Se disolvieron 20,0 g de metoximetil 6-metil-1,2-bencisoxazol-3-il éter en 200 ml de benceno, al que se le añadieron sucesivamente 20,3 g de N-bromosuccinimida y 1,7 g de 2,2'-azobisisobutironitrilo a temperatura ambiente, y esta mezcla se agitó durante 30 minutos mientras se calentaba a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió a una mezcla de acetato de etilo y agua, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para producir 28,5 g de 6-(bromometil)-3-(metoximatoxi)-1,2-bencisoxazol en forma de un aceite de color pardo claro.

55 RMN (400 MHz, CDCl_3) valor δ : 3,63 (3H, s), 4,59 (2H, s), 5,56 (2H, s), 7,33 (1H, dd, J = 8,2, 0,8 Hz), 7,48 (1H, s), 7,65 (1H, d, J = 8,0 Hz)

60 Ejemplo de Referencia 17

Los compuestos enumerados en la Tabla 33 se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 16.

[Tabla 33]



Ejemplo de Referencia Número	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d
17(1)	H	H	SO ₂ NMe ₂	H
17(2)	H	H	SO ₂ N(Boc)Me	H
17(3)	H	H	SO ₂ N(Boc) ₂	H
17(4)	H	H	SO ₃ Ph	H
17(5)	H	H	P(O)(OEt) ₂	H
17(6)	H	H	CONMe ₂	H
17(7)	H	H	CON(Boc)Me	H
17(8)	H	OMe	COOMe	H
17(9)	H	COOMe	COOMe	H
17(10)	H	O-i-Bu	COO-i-Bu	H
17(11)	O-i-Pr	H	COO-i-Pr	H
17(12)	H	F	COOMe	H
17(13)	H	H	N(Boc)SO ₂ Me	H
17(14)	H	OMe	COOMe	OMe
17(15)	F	H	COOMe	H
17(16)	Br	H	COOMe	H
17(17)	OMOM	H	COOMe	H

- 5 17 (1)
aceite de color amarillo
- 10 17 (2)
aceite de color amarillo
- 15 17 (3)
RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,49 (18H, s), 4,50 (2H, s), 7,56 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,06 (2H, d, J = 8,4 Hz)
- 20 17 (4)
RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 4,49 (2H, s), 6,97-7,02 (2H, m), 7,22-7,34 (3H, m), 7,54 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,80-7,86 (2H, m)
- 25 17 (5)
RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,31-1,36 (6H, m), 4,08-4,16 (4H, m), 4,49 (2H, s), 7,48-7,51 (2H, m), 7,77-7,82 (2H, m)
- 30 17 (6)
aceite incoloro
- 35 17 (7)
aceite de color amarillo claro
- 40 17 (8)
aceite de color amarillo
RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 3,89 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,47 (2H, s), 6,99-7,01 (2H, m), 7,77 (1H, d, J = 8,4 Hz)
- 17 (9)
aceite de color amarillo

ES 2 394 963 T3

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 3,90 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,47 (2H, s), 7,55 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz) 7,70 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,73 (1H, d, J = 2,0 Hz)

17 (10)

5

aceite de color amarillo

17 (11)

10 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,36 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,40 (6H, d, J = 5,9 Hz), 4,54 (2H, s), 4,5-5,0 (1H, m), 5,0-5,5 (1H, m), 7,3-7,7 (3H, m)

17 (12)

15 aceite de color amarillo

17 (13)

20 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,47 (9H, s), 3,43 (3H, s), 4,48 (2H, s), 7,21 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,4 Hz)

17 (14)

aceite de color amarillo

25

17 (15)

aceite de color amarillo

30 17 (16)

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 3,93 (3H, s), 4,61 (2H, s), 7,53 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 8,25 (1H, d, J = 1,6 Hz)

35 17 (17)

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 3,53 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,56 (2H, s), 5,33 (2H, s), 7,40 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,74 (1H, s)

40 Ejemplo de Referencia 18

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 16.

(1) 2-(clorometil)pirazina

45 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 4,71 (2H, s), 8,55-8,58 (2H, m), 8,77 (1H, d, J = 1,2 Hz)

(2) 5-[4-(bromometil)fenil]-3-isoxazol metoximetil éter

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 3,58 (3H, s), 4,51 (2H, s), 5,37 (2H, s), 6,25 (1H, s), 7,48 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,71 (2H, d, J = 8,8 Hz)

(3) 3-[4-(bromometil)fenil]-5-metil-1,2,4-oxadiazol

50 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 2,66 (3H, s), 4,52 (2H, s), 7,51 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,04 (2H, d, J = 8,4 Hz)

(4) 5-(bromometil)-1,3-bis(metoximetil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
sólido de color amarillo claro

(5) 6-(bromometil)-1,2-bencisoxazol-3-il metil éter

55 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 4,19 (3H, s), 4,58 (2H, s), 7,31 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,0 Hz)

(6) 6-(bromometil)-2-metil-1,2-bencisoxazol-3 (2H)-ona

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 3,67 (3H, s), 4,54 (2H, s), 7,26-7,31 (2H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,0 Hz)

(7) 6-(bromometil)-2-(metoximatoxi)-1,2-bencisoxazol-3 (2H)-ona

60 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 3,50 (3H, s), 4,54 (2H, s), 5,33 (2H, s), 7,30-7,33 (2H, m), 7,83 (1H, d, J = 8,0 Hz)

(8) 5-(bromometil)-3-(metoximatoxi)-1,2-bencisoxazol

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 3,64 (3H, s), 4,61 (2H, s), 5,55 (2H, s), 7,44 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,0 Hz)

(9) 4-(bromometil)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo

65 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,65 (9H, s), 4,39 (2H, s), 7,74 (1H, s), 8,10 (1H, s)

(10) 2-(bromometil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,44 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,77 (2H, s), 8,23 (1H, s)

(11) 5-(clorometil)-2-pirazinacarboxilato de etilo

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,47 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,53 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,77 (2H, s), 8,88 (1H, d, J = 1,5 Hz), 9,26 (1H, d, J = 1,5 Hz)

(12) 5-(bromometil)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindolo-2-carboxilato de terc-butilo

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,63 (9H, s), 4,57 (2H, s), 7,81 (1H, dd, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,91-7,95 (2H, m)

(13) 6-(bromometil)-2,4-dioxo-1,3 (2H,4H)-quinazolinadicarboxilato de di(terc-butilo)

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,65 (9H, s), 1,73 (9H, s), 4,51 (2H, s), 7,00 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz) 8,07 (1H, d, J = 2,0 Hz)

(14) 3-[4-(bromometil)fenil]-4-metil-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 3,34 (3H, s), 4,53 (2H, s), 7,59 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,8 Hz)

Ejemplo de Referencia 19

Se suspendieron 3,50 g de clorhidrato de 1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo y 6,9 ml de trietilamina en 35 ml de cloruro de metileno, al que se le añadieron en pequeñas porciones 5,05 g de cloruro de tritilo de 5 °C a 10 °C, y esta mezcla se agitó durante una hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de acetato de etilo y agua, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 3:1] para producir 3,55 g de una mezcla de 1-tritil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo y 3-tritil-3H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo en forma de una espuma de color blanco.

1-tritil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 3,90 (3H, s), 6,49 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,15-7,19 (6H, m), 7,31-7,34 (9H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,97 (1H, s), 8,49 (1H, s)

3-tritil-3H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 3,75 (3H, s), 7,15-7,19 (7H, m), 7,31-7,34 (9H, m), 7,77 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,02 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 20

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 5.

(1) 4-[(E)-3-etoxi-3-oxo-1-propenil]-3-metoxibenzoato de bencilo

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,94 (3H, s), 4,27 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,38 (2H, s), 6,59 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,33-7,46 (5H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,60 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,97 (1H, d, J = 16,0 Hz)

(2) (E)-3-(4-formilfenil)-2-propenoato de etilo

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,29 (2H, c, J = 7,2 Hz), 6,55 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,4 Hz), 10,03 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 21

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 6.

(1) ácido 2-[4-(metoxicarbonil)fenil]acético

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 3,71 (2H, s), 3,91 (3H, s), 7,36 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,01 (2H, d, J = 8,4 Hz)

(2) 3-(4-formilfenil)propanoato de etilo

aceite de color amarillo claro

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,23 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,66 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,04 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,13 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,38 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,0 Hz), 9,98 (1H, s)

(3) 3-ciclopentilfenol

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,54-1,81 (6H, m), 2,01-2,08 (2H, m), 2,89-2,99 (1H, m), 4,64 (1H, s a), 6,62-6,65 (1H, m), 6,72 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,82 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,15 (1H, t, J = 7,6 Hz)

(4) 3-(ciclopentilmetil)fenol

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,15-1,20 (2H, m), 1,49-1,73 (6H, m), 2,03-2,11 (1H, m), 2,56 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,59 (1H, s), 6,63-6,66 (2H, m), 6,74-6,76 (1H, m), 7,11-7,15 (1H, m)

(5) ácido 4-(3-etoxi-3-oxopropil)-3-metoxibenzoico

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,62 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,99 (2H, t, J = 7,6 Hz),

3,90 (3H, s), 4,14 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,25 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,55 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 7,8, 1,5 Hz)

Ejemplo de Referencia 22

5

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 7.

(1) 3-formil-1-benzotiofeno-7-carboxilato de metilo

10

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 4,05 (3H, s), 7,62 (1H, dd, J = 8,0, 7,6 Hz), 8,22 (1H, dd, J = 7,6, 1,2 Hz), 8,46 (1H, s), 8,95 (1H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 10,18 (1H, s)

(2) 3-formil-1-benzotiofeno-5-carboxilato de metilo

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 3,99 (3H, s), 7,95 (1H, dd, J = 8,6, 0,8 Hz), 8,15 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 8,40 (1H, s), 9,33 (1H, dd, J = 2,0, 0,8 Hz), 10,19 (1H, s)

(3) 2-(4-formilfenil)acetato de metilo

15

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 3,6-3,8 (2H, m), 3,72 (3H, s), 7,46 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,0 Hz), 10,01 (1H, s)

(4) 3-(5-formil-2-metoxifenil)propanoato de metilo

20

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,63 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,99 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,68 (3H, s), 3,92 (3H, s), 6,96 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 9,86 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 23

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 8.

25

(1) ácido 4-(ciclopentilmetil)-2-metoxibenzoico

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,17-1,27 (2H, m), 1,52-1,74 (6H, m), 2,06-2,14 (1H, m), 2,67 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,07 (3H, s), 6,85 (1H, s), 6,96 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,08 (1H, d, J = 8,0 Hz), 10,68 (1H, s a)

(2) ácido 4-isopropil-2-metoxibenzoico

30

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,28 (6H, d, J = 7,2 Hz), 2,93-3,00 (1H, m), 4,08 (3H, s), 6,89 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 8,10 (1H, d, J = 8,0 Hz), 10,72 (1H, s a)

(3) ácido 4-ciclopentil-2-metoxibenzoico

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,56-1,87 (6H, m), 2,07-2,14 (2H, m), 3,01-3,09 (1H, m), 4,08 (3H, s), 6,90 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 8,2, 1,6 Hz), 8,09 (1H, d, J = 8,0 Hz), 10,68 (1H, s a)

35

Ejemplo de Referencia 24

Se suspendieron 0,770 g de 4-ciclopentil-2-hidroxibenzaldehído, 0,38 ml de yodometano, y 0,839 g de carbonato potásico en 7,7 ml de N,N-dimetilformamida, y esta mezcla se agitó durante 2 horas a 75 °C. La mezcla de reacción, que se enfrió a temperatura ambiente, se añadió a una mezcla de acetato de etilo y agua, y después se ajustó a un pH de 3 con ácido clorhídrico 6 M, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para producir 0,777 g de 4-ciclopentil-2-metoxibenzaldehído en forma de un aceite de color amarillo.

40

45

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,58-1,87 (6H, m), 2,05-2,13 (2H, m), 2,99-3,07 (1H, m), 3,93 (3H, s), 6,84 (1H, d, J = 1,2 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 8,6, 1,2 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 10,40 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 25

50

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 24.

(1) 1-(benciloxi)-3-bromobenceno

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 5,04 (2H, s), 6,89-6,91 (1H, m), 7,08-7,16 (3H, m), 7,31-7,43 (5H, m)

(2) 4-isopropil-2-metoxibenzaldehído

55

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,28 (6H, d, J = 7,2 Hz), 2,91-2,98 (1H, m), 3,93 (3H, s), 6,82 (1H, s), 6,90 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,0 Hz), 10,40 (1H, s)

(3) 4-(ciclopentilmetil)-2-metoxibenzaldehído

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,17-1,24 (2H, m), 1,53-1,74 (6H, m), 2,07-2,14 (1H, m), 2,65 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,92 (3H, s), 6,78 (1H, s), 6,85 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,0 Hz), 10,41 (1H, s)

60

(4) 3-(benciloxi)benzalaldehído

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 5,13 (2H, s), 7,23-7,49 (9H, m), 9,98 (1H, s)

(5) 4-metil-3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,46 (3H, s), 3,32 (3H, s), 7,37 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,4 Hz)

(6) 3-metoxi-6-metil-1,2-bencisoxazol

65

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,48 (3H, s), 4,11 (3H, s), 7,07 (1H, dd, J = 8,2, 0,4 Hz), 7,22 (1H, d, J = 0,4

Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,0 Hz)

(7) 2,6-dimetil-1,2-bencisoxazol-3 (2H)-ona

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 2,47 (3H, s), 3,68 (3H, s), 7,00 (1H, s), 7,07 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,4 Hz)

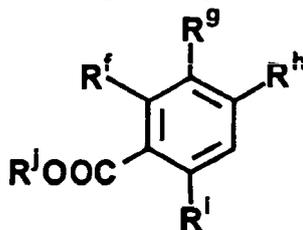
5

Ejemplo de Referencia 26

Los compuestos enumerados en la Tabla 34 se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 9.

10

[Tabla 34]



Ejemplo de Referencia Número	R ^f	R ^g	R ^h	R ⁱ	R ^j
26(1)	F	H	Me	H	Me
26(2)	OMe	H	Me	H	Me
26(3)	O-i-Bu	H	Me	H	i-Bu
26(4)	OH	H	Me	H	Me
26(5)	OMe	H	Me	OMe	Me
26(6)	H	OH	Me	H	Me
26(7)	H	Br	Me	H	Me
26(8)	H	OMe	Me	H	Me
26(9)	H	F	Me	H	Me
26(10)	H	O-i-Pr	Me	H	i-Pr
26(11)	H	Me	H	OH	Me
26(12)	H	Me	Br	H	Me
26(13)	H	CHO	H	H	Me
26(14)	H	OMe	CHO	H	Bn

26 (1)

15 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 2,39 (3H, s), 3,91 (3H, s), 6,94 (1H, d, J = 11,7 Hz), 6,99 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,83 (1H, t, J = 7,8 Hz)

26 (2)

20 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 2,38 (3H, s), 3,87 (3H, s), 3,90 (3H, s), 6,78 (1H, s), 6,79 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,4 Hz)

26 (3)

25 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,00 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,05 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,06 (1H, sep, J = 6,6 Hz), 2,14 (1H, sep, J = 6,6 Hz), 2,36 (3H, s), 3,77 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,06 (2H, d, J = 6,8 Hz), 6,75 (1H, s), 6,76 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,0 Hz)

26 (4)

30 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 2,34 (3H, s), 3,93 (3H, s), 6,69 (1H, dd, J = 8,2, 1,0 Hz), 6,79 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 8,0 Hz), 10,70 (1H, s)

26 (5)

35 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 2,35 (3H, s), 3,80 (6H, s), 3,89 (3H, s), 6,37 (2H, s)

26 (6)

40 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 2,30 (3H, s), 3,91 (3H, s), 5,67 (1H, s), 7,18 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 7,6, 2,0 Hz), 7,56 (1H, s)

26 (7)

ES 2 394 963 T3

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,44 (3H, s), 3,90 (3H, s), 7,29 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 7,6, 2,0 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,0 Hz)

5 26 (8)

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 3,99 (3H, s), 5,39 (2H, s), 7,34-7,47 (5H, m), 7,69 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8,0 Hz), 10,51 (1H, s)

10 26 (9)

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,33 (3H, d, J = 1,7 Hz), 3,91 (3H, s), 7,25 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 10,0, 1,6 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz),

15 26 (10)

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,36 (12H, d, J = 6,4 Hz), 2,24 (3H, s), 4,4-4,9 (1H, m), 5,0-5,5 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,5-7,6 (2H, m)

20 26 (11)

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,28 (3H, s), 3,94 (3H, s), 6,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,63 (1H, s), 10,56 (1H, s)

25 26 (12)

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,44 (3H, s), 3,91 (3H, s), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,2, 2,4 Hz), 7,90 (1H, d, J = 2,4 Hz)

30 26 (13)

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 3,97 (3H, s), 7,63 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,10 (1H, dt, J = 8,1, 1,4 Hz), 8,31 (1H, dt, J = 7,2, 1,4 Hz), 8,54 (1H, t, J = 1,4 Hz), 10,09 (1H, s)

35 26 (14)

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 3,99 (3H, s), 5,39 (2H, s), 7,34-7,47 (5H, m), 7,69 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8,0 Hz), 10,51 (1H, s)

40 Ejemplo de Referencia 27

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 9.

(1) 5-formil-2-tiofenocarboxilato de metilo

45 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 3,94 (3H, s), 7,74 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,85 (1H, d, J = 3,9 Hz), 9,98 (1H, s)

(2) 2,5-piridinadicarboxilato de dietilo

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,43 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,47 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,46 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,52 (2H, c, J = 7,1 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,45 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 9,33 (1H, d, J = 2,0 Hz)

50 Ejemplo de Referencia 28

Se suspendieron 5,66 g de bromuro de ciclopentiltrifenilfosfonio en 25 ml de éter dietílico, al que se le añadieron gota a gota 8,8 ml de una solución de n-butil litio en n-hexano (1,56 M) a -30 °C. Después de agitar la mezcla de reacción durante una hora a 5 °C, a la mezcla de reacción se le añadieron 2,67 g de 3-(benciloxi)benzaldehído disuelto en 5 ml de éter dietílico, que después se agitó durante una hora más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de cloruro de metileno y ácido clorhídrico diluido, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 5:1] para producir 1,06 g de 1-(benciloxi)-3-(ciclopentilidenometil)benzeno en forma de un sólido de color amarillo claro.

60 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,62-1,69 (2H, m), 1,73-1,78 (2H, m), 2,46-2,53 (4H, m), 5,07 (2H, s), 6,32 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,79 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,90-6,94 (2H, m), 7,20-7,45 (6H, m)

65

Ejemplo de Referencia 29

Se disolvieron 9,10 g de (4-bromo-3-metilfenil)metanol en 91 ml de cloruro de metileno y se enfrió a 5 °C, al que se le añadieron sucesivamente gota a gota 19,7 ml de N-etildiisopropilamina y 6,9 ml de clorometil metil éter de 5 °C a 10 °C, y después esta mezcla se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua, se ajustó a un pH de 7 con ácido clorhídrico 6 M, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 5:1] para producir 10,44 g de 1-bromo-4-[(metoximatoxi)metil]-2-metilbenceno en forma de un aceite de color amarillo.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 2,40 (3H, s), 3,41 (3H, s), 4,52 (2H, s), 4,71 (2H, s), 7,04 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,23 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,0 Hz)

Ejemplo de Referencia 30

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 29.

(1) 1,3-bis(metoximetil)-5-metil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 2,41 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,37 (3H, s), 5,33 (2H, s), 5,34 (2H, s), 6,94 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,96 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,0 Hz)

(2) metoximetil 6-metil-1,2-bencisoxazol-3-il éter

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 2,50 (3H, s), 3,63 (3H, s), 5,54 (2H, s), 7,11 (1H, dd, J = 8,0, 0,8 Hz), 7,25 (1H, s), 7,54 (1H, d, J = 8,0 Hz)

(3) metoximetil 5-metil-1,2-bencisoxazol-3-il éter

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 2,46 (3H, s), 3,63 (3H, s), 5,54 (2H, s), 7,33 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,45 (1H, s)

(4) 2-(metoximetil)-6-metil-1,2-bencisoxazol-3 (2H)-ona

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 2,49 (3H, s), 3,44 (3H, s), 5,31 (2H, s), 7,05 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,0, 0,8 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,0 Hz)

(5) (1-benzotiofen-5-ilmetoxi)metil metil éter

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 3,42 (3H, s), 4,71 (2H, s), 4,73 (2H, s), 7,31-7,36 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,81 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 8,3 Hz)

(6) 3-(metoximatoxi)-4-metilbenzoato de metilo

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 2,30 (3H, s), 3,50 (3H, s), 3,89 (3H, s), 5,25 (2H, s), 7,20 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,68 (1H, d, J = 1,6 Hz),

(7) 3-(metoximatoxi)-5-(4-metilfenil)isoxazol

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 2,38 (3H, s), 3,57 (3H, s), 5,35 (2H, s), 6,17 (1H, s), 7,23 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,0 Hz)

Ejemplo de Referencia 31

Se disolvieron 4,00 g de 1-bromo-4-[(metoximatoxi)metil]-2-metilbenceno en 40 ml de tetrahidrofurano, al que se le añadieron gota a gota 11,5 ml de una solución de n-butil litio en n-hexano (1,56 M) de -65 °C a -60 °C, y después esta mezcla se agitó durante 30 minutos a -65 °C. Después, a la misma se le añadieron gota a gota 20 ml de N,N-dimetilformamida de -65 °C a -40 °C, y la temperatura de esta mezcla de reacción se elevó a la temperatura ambiente durante una hora y se agitó durante una hora más a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua, se ajustó a un pH de 5 con ácido clorhídrico 6 M seguido de la adición a la misma de acetato de etilo, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 5:1] para producir 1,54 g de 4-[(metoximatoxi)metil]-2-metilbenzaldehído en forma de un aceite incoloro.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 2,68 (3H, s), 3,43 (3H, s), 4,63 (2H, s), 4,76 (2H, s), 7,26 (1H, s), 7,35 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,79 (1H, d, J = 7,6 Hz), 10,26 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 32

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 31.

(1) 4-metilfenilfosfonato de dietilo

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,30-1,36 (6H, m), 2,40 (3H, s), 4,07-4,16 (4H, m), 7,26-7,29 (2H, m), 7,68-7,73 (2H, m)

(2) 2-(hidroximetil)-1-benzotiofeno-5-carbaldehído

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,12 (1H, s a), 4,98 (2H, s), 7,34 (1H, s), 7,83 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,20 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,08 (1H, s)

(3) 5-(hidroximetil)-1-benzotiofeno-2-carboxilato de etilo

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,42 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,80 (1H, s a), 4,41 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,82 (2H, d, J = 5,1 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,6, 1,6 Hz), 7,83-7,86 (2H, m), 8,03 (1H, s)

(4) ácido 2-fluoro-4-metilbenzoico

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,42 (3H, s), 6,98 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,92 (1H, t, J = 7,8 Hz)

Ejemplo de Referencia 33

Se disolvieron 2,90 g de 3-ciclopentilfenol en 14,5 ml de tolueno, al que se le añadieron 0,21 ml de tetracloruro de estaño y 1,7 ml de tri-n-butilamina a temperatura ambiente en una corriente de nitrógeno, y después esta mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente seguido de la adición a la misma de 1,18 g de paraformaldehído, y esta mezcla se agitó durante 1,5 horas a 80 °C. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua, a la que se le añadió cloruro de metileno, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para producir 0,77 g de 4-ciclopentil-2-hidroxibenzaldehído en forma de un aceite de color amarillo.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,57-1,84 (6H, m), 2,04-2,11 (2H, m), 2,97-3,05 (1H, m), 6,86 (1H, s), 6,90 (1H, dd, J = 7,8, 1,6 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,83 (1H, s), 11,04 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 34

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 33.

(1) 2-hidroxi-4-isopropilbenzaldehído

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,26 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,79-3,06 (1H, m), 6,85-6,94 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,84 (1H, s), 11,03 (1H, s)

(2) 4-(ciclopentilmetil)-2-hidroxibenzaldehído

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,16-1,21 (2H, m), 1,52-1,73 (6H, m), 2,06-2,14 (1H, m), 2,62 (2H, d, J = 7,6 Hz), 6,80 (1H, s), 6,83 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,83 (1H, s), 11,04 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 35

Se disolvieron 1,61 ml de ácido ciclopentanocarboxílico en 5 ml de tetrahidrofurano, y esta mezcla se añadió gota a gota a 50 ml de una solución de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano preparado a partir de 20,9 ml de n-butil litio en n-hexano (1,56 M) y 4,58 ml de diisopropilamina a -30 °C, y después esta mezcla se agitó durante una hora a 5 °C y durante una hora más a temperatura ambiente. Después de enfriar la mezcla de reacción a -30 °C, a esta mezcla se le añadió gota a gota una solución de 5,00 g de 4-(bromometil)-2-metoxibenzoato de metilo en 5 ml de tetrahidrofurano, que después se agitó durante 1,5 horas a -10 °C y durante 1,5 horas más a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió sucesivamente una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y éter dietílico, y la fase orgánica se separó de la misma. A la fase orgánica resultante se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, a partir de la cual se separó una fase acuosa seguido del ajuste del pH a 2 con ácido clorhídrico 6 M, y después la capa orgánica se separó de la misma añadiendo cloroformo a la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 3:2] para producir 0,718 g de ácido 1-[3-metoxi-4-(metoxicarbonil)encil]-ciclopentanocarboxílico en forma de un aceite incoloro.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,62-1,72 (6H, m), 2,05-2,12 (2H, m), 3,00 (2H, s), 3,84 (3H, s), 3,87 (3H, s), 6,78-6,80 (3H, m), 7,71 (1H, d, J = 8,0 Hz)

Ejemplo de Referencia 36

Se disolvieron 1,50 g de ácido 1-[3-metoxi-4-(metoxicarbonil)encil]ciclopentanocarboxílico en 15 ml de tetrahidrofurano, al que se le añadieron gota a gota 10,3 ml de una solución 1 M de borano en tetrahidrofurano de 5 °C a 10 °C, y después esta mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron sucesivamente gota a gota acetona y agua, que se añadió a una mezcla de acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico, agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la

fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:1] para producir 0,564 g de 4-[[1-(hidroximetil) ciclopentil]metil]-2-metoxibenzoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

5 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,38-1,66 (9H, m), 2,74 (2H, s), 3,32 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,90 (3H, s), 6,83-6,86 (2H, m), 7,72 (1H, d, J = 8,4 Hz)

Ejemplo de Referencia 37

10 Se disolvieron 1,16 g de 4-[[1-(hidroximetil) ciclopentil]metil]-2-metoxibenzoato de metilo y 0,764 g de 4-(dimetilamino)piridina en 10 ml de cloruro de metileno, al que se le añadió gota a gota una solución de 0,953 g de cloruro de para-toluenosulfonilo en 10 ml de cloruro de metileno a 0 °C, y después esta mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Además, a la misma se le añadieron 1,53 g de 4-(dimetilamino)piridina y una solución
15 de 1,91 g de cloruro de para-toluenosulfonilo en 15 ml de cloruro de metileno, y esta mezcla se agitó durante una hora más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió al agua, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 2:1] para producir 1,58 g de 2-metoxi-4-[[1-((4-metilfenil)sulfonil)oxi]metil]-ciclopentil]metil] benzoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

20 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,33-1,36 (2H, m), 1,47-1,53 (4H, m), 1,59-1,63 (2H, m), 2,46 (3H, s), 2,71 (2H, s), 3,66 (2H, s), 3,88 (6H, s), 6,64 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 6,80 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,77-7,80 (2H, m)

Ejemplo de Referencia 38

Se obtuvo 4-metilbencenosulfonato de fenilo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 37.

30 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,45 (3H, s), 6,96-6,99 (2H, m), 7,22-7,32 (5H, m), 7,70 (2H, d, J = 8,8 Hz)

Ejemplo de Referencia 39

35 Se suspendieron 1,58 g de 2-metoxi-4-[[1-((4-metilfenil)sulfonil)oxi]metil]ciclopentil]metil] benzoato de metilo, 0,716 g de polvo de cinc, y 1,64 g de yoduro sódico en 16 ml de N,N-dimetilformamida, y esta mezcla se agitó durante 2,5 horas a 115 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a la que se le añadió éter dietílico, y se filtró a través de Celite. El filtrado se añadió a una mezcla de acetato de etilo y ácido clorhídrico diluido, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con una solución acuosa de tiosulfato
40 sódico, agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 2:1] para producir 0,725 g de 2-metoxi-4-[[1-(1-metilciclopentil)metil] benzoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

45 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 0,90 (3H, s), 1,30-1,34 (2H, m), 1,49-1,55 (2H, m), 1,65-1,68 (4H, m), 2,62 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,90 (3H, s), 6,75-6,79 (2H, m), 7,71 (1H, d, J = 8,0 Hz)

Ejemplo de Referencia 40

50 Se suspendieron 8,75 g de bromuro de cobre (II) en 40 ml de acetonitrilo, al que se le añadió gota a gota una solución de 5,82 ml de nitrato de terc-butilo en 5 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente en una corriente de nitrógeno y después se añadió gota a gota una suspensión de 5,00 g de ácido 4-amino-2-hidroxibenzoico en 100 ml de acetonitrilo en un baño de hielo, y esta suspensión se agitó durante 2 horas de 5 °C a 10 °C. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una mezcla de hielo y ácido clorhídrico 6 M, a la que se le añadió éter dietílico, y la
55 fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con ácido clorhídrico 6 M, agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para producir 7,84 g de ácido 4-bromo-2-hidroxibenzoico en forma de un sólido de color negro.

60 RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 7,13 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,22 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,4 Hz), 10,5-10,7 (1H, a), 11,1-11,5 (1H, a)

Ejemplo de Referencia 41

65 Se suspendieron 1,85 g de magnesio en 15 ml de éter dietílico, al que se le añadió gota a gota una cantidad

catalítica de yodo y después una solución de 20,00 g de 1-(benciloxi)-3-bromobenceno en 40 ml de éter dietílico y esta mezcla se agitó durante 8 horas mientras se calentaba a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C, a la que se le añadió gota a gota una solución de 6,72 ml de ciclopentanona en 20 ml de éter dietílico, y esta mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Después, a la mezcla de reacción enfriada con hielo se le añadió una solución acuosa de cloruro de amoníaco, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para producir 7,65 g de 1-[3-(benciloxi)fenil] ciclopentanol en forma de un aceite de color amarillo.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,52 (1H, s), 1,79-1,88 (2H, m), 1,93-2,04 (6H, m), 5,08 (2H, s), 6,85 (1H, ddd, J = 8,4, 2,8, 1,2 Hz), 7,08 (1H, ddd, J = 7,6, 1,6, 0,8 Hz), 7,16-7,17 (1H, m), 7,24-7,46 (6H, m)

Ejemplo de Referencia 42

Se disolvieron 10,55 g de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo en 110 ml de tetrahidrofurano, al que se le añadieron gota a gota en pequeñas porciones 1,31 g de hidruro de litio y aluminio de -30 °C a -20 °C, y esta mezcla se agitó durante 15 minutos a -20 °C. Después, a la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución mixta de metanol y agua (4:1), y esta mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción, a la que se le añadió agua, se ajustó a un pH de 7 con ácido clorhídrico 6 M seguido de la adición de acetato de etilo, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para producir 9,20 g de (4-bromo-3-metilfenil)metanol en forma de un aceite de color pardo.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,74 (1H, s a), 2,40 (3H, s), 4,62 (2H, s), 7,04 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,23 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,0 Hz)

Ejemplo de Referencia 43

Se obtuvo una mezcla de (1-tritil-1H-bencimidazol-5-il)metanol y (1-tritil-1H-bencimidazol-6-il)metanol de una manera similar al Ejemplo de Referencia 42.

(1-tritil-1H-bencimidazol-5-il)metanol

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,05 (1H, s a), 4,71 (2H, s), 6,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,16-7,19 (6H, m), 7,31-7,32 (9H, m), 7,73 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,88 (1H, s)

(1-tritil-1H-bencimidazol-6-il)metanol

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,56 (1H, s a), 4,45 (2H, s), 6,44 (1H, s), 7,16-7,19 (6H, m), 7,31-7,32 (10H, m), 7,73 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,88 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 44

Se disolvieron 4,00 g de ácido 2-amino-5-metilbenzoico en 40 ml de 1,4-dioxano, al que se le añadieron sucesivamente 5,5 ml de trietilamina y 6,8 ml de difenilfosforil azida, y esta mezcla se agitó durante 1,5 horas mientras se calentaba a reflujo. La mezcla de reacción, a la que se le añadió una mezcla de acetato de etilo y agua, se ajustó a un pH de 7 con ácido clorhídrico 1 M, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para producir 2,96 g de 5-metil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 2,27 (3H, s), 6,72-6,75 (2H, m), 6,80 (1H, d, J = 8,0 Hz), 10,47 (1H, s), 10,51 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 45

Se disolvió 1,00 g de 3-formil-1-benzotiofeno-7-carboxilato de metilo en una solución mixta de 15 ml de etanol y 15 ml de tetrahidrofurano, al que se le añadieron 86 mg de borohidruro sódico a temperatura ambiente, y esta solución se agitó durante una hora a la misma temperatura. Después de añadir gota a gota acetona a la mezcla de reacción, de la que el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, seguido de la adición de acetato de etilo y agua, y esta mezcla se ajustó a un pH de 6 con ácido clorhídrico 6 M, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para producir

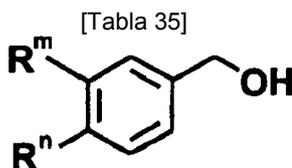
0,97 g de 3-(hidroximetil)-1-benzotiofeno-7-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,73 (1H, s a), 4,03 (3H, s), 4,97 (2H, s), 7,47-7,53 (2H, m), 8,11 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,0 Hz)

5 Ejemplo de Referencia 46

Los compuestos enumerados en la Tabla 35 se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 45.

10



Ejemplo de Referencia Número	R ^m	R ⁿ
		CH ₂ CH ₂ COOE
46(1)	H	t
46(2)	H	CH=CHCOOEt
46(3)	COOMe	H
46(4)	H	SMe
	CH ₂ CH ₂ COOM	
46(5)	e	OMe
46(6)	OCH ₂ O-	

46 (1)

15 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,24 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,69 (1H, s a), 2,61 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,95 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,66 (2H, s), 7,20 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,0 Hz)

46 (2)

20 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,00 (1H, s a), 4,26 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,72 (2H, s), 6,42 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,66 (1H, d, J = 16,1 Hz)

46 (3)

25 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ: 2,02 (1H, s a), 3,92 (3H, s), 4,75 (2H, s), 7,34-7,62 (2H, m), 7,90-8,02 (2H, m)

46 (4)

30 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,77 (1H, s a), 2,48 (3H, s), 4,64 (2H, s), 7,16-7,38 (4H, m)

46 (5)

35 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,71 (1H, s a), 2,61 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,93 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,67 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,59 (2H, s), 6,82 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,15 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,3, 2,2 Hz)

46 (6)

40 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ: 1,58-1,63 (1H, m), 4,58 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,96 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 6,87 (1H, d, J = 1,6 Hz)

Ejemplo de Referencia 47

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 45.

- 45 (1) 1-[4-(hidroximetil)fenil]-4-metil-2,3-piperazinadiona
 RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ: 2,99 (3H, s), 3,67 (2H, dd, J = 6,8, 4,8 Hz), 3,92 (2H, dd, J = 6,8, 4,8 Hz), 4,50 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,22 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,31-7,36 (4H, m)
- 50 (2) 3-[4-(hidroximetil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona
 RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ: 4,05 (2H, t, J = 8,2 Hz), 4,41-4,47 (4H, m), 5,14 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 9,0, 2,2 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 9,0, 2,2 Hz)
- (3) 3-(hidroximetil)-1-benzotiofeno-5-carboxilato de metilo

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,01 (1H, s a), 3,96 (3H, s), 4,99 (2H, s), 7,47 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 8,54 (1H, d, J = 1,2 Hz)

(4) 5-(hidroximetil)-2-tiofenocarboxilato de metilo

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,3-2,5 (1H, m), 3,87 (3H, s), 4,85 (2H, d, J = 4,9 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 3,7, 0,7 Hz), 7,66 (1H, d, J = 3,7 Hz)

(5) 1-benzotiofen-5-ilmetanol

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,78 (1H, s a), 4,80 (2H, s), 7,31-7,36 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,81 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 8,4 Hz)

10 Ejemplo de Referencia 48

Se obtuvo 2-(4-formilfenil)acetato de bencilo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 9.

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 3,76 (2H, s), 5,15 (2H, s), 7,16-7,55 (7H, m), 7,76-7,89 (2H, m), 10,00 (1H, s)

15 Ejemplo de Referencia 49

Se disolvieron 29,7 g de clorhidrato de hidroxilamina en 100 ml de metanol, al que se le añadieron 82,4 g de una solución al 28% de metóxido sódico en metanol a temperatura ambiente, y esta solución se agitó durante una hora a la misma temperatura. A esta mezcla se le añadieron 10,0 g de 4-metilbenzonitrilo, que después se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, a la que se le añadió agua, se ajustó a un pH de 8 con ácido clorhídrico 6 M, seguido de la adición a la misma de acetato de etilo, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para producir 11,6 g de N'-hidroxi-4-metilbencenocarboxiimidamida en forma de un sólido de color blanco.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,37 (3H, s), 4,87 (2H, s a), 8,31 (1H, s a), 7,20 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,0 Hz) Ejemplo de Referencia 50

Se disolvió 1,00 g de N'-hidroxi-4-metilbencenocarboxiimidamida en 14 ml de N,N-dimetilformamida, a la que se le añadieron 0,59 ml de piridina a temperatura ambiente, después se añadieron 1,28 g de cloroformiato de 2-etilhexilo a 5 °C, y esta solución se agitó durante una hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de agua y acetato de etilo, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo resultante se le añadieron 14 ml de xileno, el cual se agitó durante una hora mientras se calentaba a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, de la cual se retiró por filtración el precipitado resultante, y el precipitado resultante se lavó con hexano y después con diisopropil éter para producir 0,78 g de 3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona en forma de un sólido de color blanco.

RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 2,38 (3H, s), 7,39 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,70 (2H, d, J = 8,4 Hz), 12,90 (1H, s a)

45 Ejemplo de Referencia 51

Se disolvieron 2,00 g de N'-hidroxi-4-metilbencenocarboxiimidamida en 40 ml de anhídrido acético, y esta solución se agitó durante 1,5 horas mientras se calentaba a reflujo. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el disolvente se retiró por destilación de la misma a presión reducida, y después el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir 1,20 g de 5-metil-3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol en forma de un sólido de color amarillo.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,41 (3H, s), 2,65 (3H, s), 7,28 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,0 Hz)

55 Ejemplo de Referencia 52

Se disolvieron 1,00 g de 4-metil-1H-pirazol y 2,5 ml de trietilamina en 10 ml de tetrahidrofurano, al que se le añadieron sucesivamente 3,1 ml de dicarbonato de di-terc-butilo y 73 mg de 4-(dimetilamino)piridina, y esta solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de agua y acetato de etilo, se ajustó a un pH de 7 con ácido clorhídrico 6 M, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para producir 2,23 g de 4-metil-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite de color amarillo claro.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,64 (9H, s), 2,09 (3H, s), 7,54 (1H, s), 7,84 (1H, s)

65

Ejemplo de Referencia 53

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 52.

- 5 (1) 6-metil-2,4-dioxo-1,3-(2H,4H)-quinazolinadicarboxilato de di-terc-butilo
 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,64 (9H, s), 1,73 (9H, s), 2,38 (3H, s), 6,90 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,85 (1H, d, J = 2,0 Hz)
- 10 (2) metil[(4-metilfenil)sulfonyl]carbamatato de terc-butilo
 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,35 (9H, s), 2,44 (3H, s), 3,35 (3H, s), 7,31 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,78 (2H, d, J = 8,4 Hz)
- (3) metil(4-metilbenzoil)-carbamatato de terc-butilo
 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,19 (9H, s), 2,39 (3H, s), 3,29 (3H, s), 7,19 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,4 Hz)
- 15 (4) 4-metilfenil-(metilsulfonyl)carbamatato de terc-butilo
 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,48 (9H, s), 2,37 (3H, s), 3,41 (3H, s), 7,11 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 7,6 Hz)
- (5) 5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindolo-2-carboxilato de terc-butilo
 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,63 (9H, s), 2,54 (3H, s), 7,59 (1H, dd, J = 7,6, 0,8 Hz), 7,73 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,82 (1H, d, J = 7,6 Hz)
- 20 (6) 3-hidro-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo
 RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,46 (9H, s), 1,8-2,1 (3H, m), 3,2-3,6 (4H, m), 4,3-4,6 (1H, m)

Ejemplo de Referencia 54

- 25 Se disolvieron 16,5 g de 1-benzotiofeno-5-carbaldehído y 49,5 ml de etilenglicol en 165 ml de tolueno, al que se le añadieron 0,30 g de ácido para-toluenosulfónico monohidrato, y esta solución se agitó durante 7 horas mientras se calentaba a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a la que se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 5:1] para producir 15,8 g de 2-(1-benzotiofen-5-il)-1,3-dioxolano en forma de un aceite de color amarillo.
- 30
- 35 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 4,03-4,18 (4H, m), 5,95 (1H, s), 7,34 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,45-7,48 (2H, m), 7,89 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,94 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 55

- 40 Se disolvieron 3,83 g de nitrato de plata en 10 ml de agua, al que se le añadió gota a gota una solución de 1,81 g de hidróxido sódico en 10 ml de agua, y después se añadió gota a gota una solución de 2,00 g de 2-metil-1,3-benzotiazol-5-carbaldehído en 20 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente, y esta solución se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, al filtrado se le añadió ácido clorhídrico 6 M para ajustar su valor de pH a 3,5 seguido de la adición de acetato de etilo, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con una solución saturada de cloruro sódico, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 30 ml de cloruro de metileno, al que se le añadieron sucesivamente 20 μ l de N,N-dimetilformamida y 1,5 ml de cloruro de oxalilo, y esta solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción, a la que se le añadieron gota a gota 20 ml de metanol, se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, y después de añadir agua a la misma, el valor del pH de esta mezcla se ajustó a 7 con una solución 5 M de hidróxido sódico en agua, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con una solución saturada de cloruro sódico, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para producir 1,90 g de 2-metil-1,3-benzotiazol-5-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color amarillo claro.
- 45
- 50
- 55 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,87 (3H, s), 3,97 (3H, s), 7,88 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 8,61 (1H, d, J = 1,6 Hz)

Ejemplo de Referencia 56

- 60 Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 55.
- (1) 1-benzotiofeno-5-carboxilato de metilo
 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 3,96 (3H, s), 7,43 (1H, dd, J = 5,6, 0,8 Hz), 7,52 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 8,6, 0,8 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 8,6, 1,6 Hz), 8,54 (1H, d, J = 1,2 Hz)
- 65 (2) 4-[2-(benciloxi)-2-oxoetil] benzoato de metilo

ES 2 394 963 T3

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 3,72 (2H, s), 3,91 (3H, s), 5,14 (2H, s), 7,33-7,46 (7H, m), 7,90-8,04 (2H, m)

Ejemplo de Referencia 57

5 Se disolvieron 10,85 g de 3-bromo-4-(bromometil)benzoato de metilo en 108 ml de N,N-dimetilformamida, a la que se le añadieron 3,46 g de acetato potásico a temperatura ambiente, y esta solución se agitó durante 17,5 horas a la misma temperatura. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de agua y acetato de etilo, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para producir 6,43 g de 4-[(acetiloxi)metil]-3-bromobenzoato de metilo en forma de un sólido de color blanco.

15 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,18 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,22 (2H, s), 7,47 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 8,24 (1H, d, J = 1,2 Hz)

Ejemplo de Referencia 58

20 Se disolvieron 5,30 g de 4-[(acetiloxi)metil]-3-bromobenzoato de metilo en 50 ml de hexametilfosforamida, a la que se le añadieron 6,6 ml de tetrametilestaño y 0,26 g de dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) a temperatura ambiente en una corriente de nitrógeno, y esta solución se agitó durante 3 horas a 70 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió a una mezcla de agua y éter dietílico, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 5:1] para producir 4,17 g de 4-[(acetiloxi)metil]-3-metilbenzoato de metilo en forma de un aceite de color pardo.

30 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,13 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,91 (3H, s), 5,15 (2H, s), 7,8-7,9 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 8,4 Hz)

Ejemplo de Referencia 59

35 Se disolvió 1,00 g de 4-[(acetiloxi)metil]-3-metilbenzoato de metilo en 10 ml de metanol, al que se le añadió gota a gota una solución de 0,365 g de metóxido sódico en 7 ml de metanol de 5 °C a 7 °C, y esta solución se agitó durante 30 minutos a 5 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, seguido de la adición sucesiva de acetato de etilo y agua, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para producir 0,79 g de 4-(hidroximetil)-3-metilbenzoato de metilo en forma de un aceite de color amarillo.

45 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,78 (1H, s a), 2,36 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,75 (2H, s), 7,48 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,84 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 8,0 Hz)

Ejemplo de Referencia 60

Se obtuvo 2-(hidroximetil)-1,3-benzotiazol-5-carboxilato de metilo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 59.

50 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 3,97 (4H, s a), 5,11 (2H, s), 7,94 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 8,63 (1H, d, J = 1,6 Hz)

Ejemplo de Referencia 61

55 Se suspendió 1,00 g de 5-metil-2-benzofuran-1,3-diona en 10 ml de clorobenceno, al que se le añadieron 1,3 ml de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano a temperatura ambiente, y esta suspensión se agitó durante 10,5 horas mientras se calentaba a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el precipitado resultante se retiró por filtración de la misma para producir 0,169 g de 5-metil-1H-isoindolo-1,3 (2H)-diona en forma de un sólido de color amarillo claro.

60 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,53 (3H, s), 7,49 (1H, s a), 7,55 (1H, dd, J = 7,8, 0,8 Hz), 7,67 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,0 Hz)

Ejemplo de Referencia 62

65

Se suspendió 1,00 g de ácido 1H-bencimidazol-5-carboxílico en un disolvente mixto de 10 ml de tetrahidrofurano y 20 μ l de N,N-dimetilformamida, a la que se le añadieron gota a gota 1,6 ml de cloruro de oxalilo a temperatura ambiente, y esta suspensión se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción, a la que se le añadieron 10 ml de metanol, se agitó durante una hora más a temperatura ambiente y después durante 30 minutos a 50 °C, y esta mezcla se concentró a presión reducida. El sólido resultante se lavó con diisopropil éter para producir 1,25 g de clorhidrato de 1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color gris.

RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 3,92 (3H, s), 7,95 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,11 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,39 (1H, s), 9,56 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 63

Se suspendieron 3,00 g de 5-metil-2-benzofuran-1,3-diona en 30 ml de metanol, al que se le añadieron 0,2 ml de ácido sulfúrico a temperatura ambiente, y esta suspensión se agitó durante 2,5 horas mientras se calentaba a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió en hielo agua seguido de la adición de acetato de etilo, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para producir 2,95 g de 4-metilftalato de dimetilo en forma de un aceite de color amarillo claro.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,42 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,91 (3H, s), 7,33 (1H, d, J = 8,0 Hz) 7,47 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 8,0 Hz)

Ejemplo de Referencia 64

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 63.

(1) 5-metil-2-pirazinacarboxilato de etilo

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,46 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,67 (3H, s), 4,51 (2H, c, J = 7,2 Hz), 8,59 (1H, d, J = 1,2 Hz), 9,19 (1H, d, J = 1,2 Hz)

(2) 3-(2-metoxi-2-oxoetil)benzoato de metilo

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 3,68 (2H, s), 3,70 (3H, s), 3,92 (3H, s), 7,39-7,47 (2H, m), 7,91-7,96 (2H, m)

Ejemplo de Referencia 65

Se añadieron 0,34 g de hidruro sódico al 60% a una solución de 1,00 g de 1-metil-2,3-piperazinadiona en 10 ml de N,N-dimetilformamida, y esta mezcla se agitó durante 10 minutos a 50 °C. Después, a la misma se le añadieron 0,88 ml de 4-fluorobenzaldehído y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 120 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se retiró por destilación de la misma a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; cloroformo:etanol = 15:1] para producir 0,80 g de 4-(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinil)benzaldehído en forma de un sólido de color blanco.

RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 3,01 (3H, s), 3,70 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,05 (2H, t, J = 5,6 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,96 (2H, d, J = 7,6 Hz), 9,99 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 66

Se obtuvo 4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)benzaldehído de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 65.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 4,14 (2H, t, J = 8,0 Hz), 4,55 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,74 (2H, dd, J = 9,0, 2,2 Hz), 7,91 (2H, dd, J = 9,2, 2,2 Hz), 9,96 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 67

Se disolvieron 7,00 g de cloruro de 4-metilbencenosulfonilo en 70 ml de cloruro de metileno, al que se le añadieron 3,59 g de clorhidrato de dimetilamina a temperatura ambiente y se añadieron gota a gota 12,8 ml de trietilamina en un baño de hielo, y después esta solución se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción, a la que se le añadió agua, se ajustó a un pH de 3 con ácido clorhídrico 6 M, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación de la misma a presión reducida para producir 6,75 g de N,N,4-trimetilbencenosulfonamida en forma de un sólido de color blanco.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,44 (3H, s), 2,68 (6H, s), 7,34 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,4 Hz)

Ejemplo de Referencia 68

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 67.

- 5 (1) N-(4-metilfenil)metanosulfonamida
 RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 2,23 (3H, s), 2,89 (3H, s), 7,10 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,8 Hz), 9,53 (1H, s)
- (2) [bis(terc-butoxicarbonil)amino](4-metilfenil)dioxo- λ^6 -sulfano
 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,48 (18H, s), 2,45 (3H, s), 7,33 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,96 (2H, d, J = 8,4 Hz)
- 10 (3) N,4-dimetilbencenosulfonamida
 RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,43 (3H, s), 2,65 (3H, d, J = 5,6 Hz), 4,47 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,75 (2H, d, J = 8,4 Hz)

Ejemplo de Referencia 69

- 15 Se disolvieron 99,3 g de (E)-3-(4-metilfenil)-2-propenoato de etilo en 400 ml de cloroformo, al que se le añadió gota a gota una solución de 21,7 ml de bromo en 100 ml de cloroformo en un baño de hielo, y después esta solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después, a la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de tiosulfato sódico, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante
- 20 con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación de la misma a presión reducida para producir 146,34 g de 2,3-dibromo-3-(4-metilfenil)propanoato de etilo en forma de un sólido de color amarillo claro.

- RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,37 (3H, t, J = 6,8 Hz), 2,36 (3H, s), 4,35 (2H, c, J = 6,8 Hz), 4,83 (1H, d, J = 12,0 Hz), 5,33 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,19 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,29 (2H, d, J = 7,8 Hz)
- 25

Ejemplo de Referencia 70

- 30 Se suspendieron 0,35 g de 2,3-dibromo-3-(4-metilfenil)propanoato de etilo y 0,083 g de clorhidrato de hidroxilamina en 7 ml de metanol, al que se le añadieron 0,19 g de una solución al 28% de metóxido sódico en metanol a temperatura ambiente, y después esta solución se agitó durante 12 horas a la misma temperatura. La mezcla de reacción, a la que se le añadió agua, se ajustó a un pH de 1 con ácido clorhídrico 6 M seguido de la adición de acetato de etilo, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación de la misma a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1] para producir 0,12 g de 5-(4-metilfenil)-3-isoxazolol en forma de un aceite de color amarillo.
- 35

- RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,41 (3H, s), 6,16 (1H, s), 7,2-7,3 (3H, m), 7,62 (2H, d, J = 8,0 Hz)
- 40

Ejemplo de Referencia 71

- 45 Se disolvieron 2,50 g de 3-metoxi-4-metilbenzoato de metilo en 25 ml de benceno, al que se le añadieron sucesivamente 2,72 g de N-bromosuccinimida y 0,23 g de 2,2'-azobisisobutironitrilo a temperatura ambiente, y esta solución se agitó durante una hora mientras se calentaba a reflujo. Después de añadir gota a gota a la mezcla de reacción 3,90 g de hexametenotetramina disuelta en 7,8 ml de ácido acético y 7,8 ml de agua, el benceno se retiró por destilación de la misma, y después la mezcla se agitó durante una hora mientras se calentaba a reflujo. La mezcla de reacción, que se enfrió a temperatura ambiente, se añadió a una mezcla de cloroformo y agua, después se ajustó a un pH de 7 con una solución acuosa al 20% de hidróxido sódico, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar sucesivamente la fase orgánica resultante con agua, una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico y una solución saturada de cloruro sódico, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 3:1] para producir 1,74 g de 4-formil-3-metoxibenzoato de metilo en forma de un sólido de color blanco.
- 50

- RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 3,96 (3H, s), 4,00 (3H, s), 7,67 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7,8 Hz), 10,52 (1H, s)
- 55

Ejemplo de Referencia 72

- 60 Se obtuvo 2-metil-1,3-benzotiazol-5-carbaldehído de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 71.

- RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,89 (3H, s), 7,90 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,40 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,13 (1H, s)
- 65

Ejemplo de Referencia 73

Se disolvieron 1,72 g de 4-formil-3-metoxibenzoato de metilo en 8,6 ml de metanol, al que se le añadieron 2,6 ml de una solución acuosa al 20% de hidróxido sódico a temperatura ambiente, y esta solución se agitó durante una hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción, a la que se le añadió agua, se ajustó a un pH de 2 con ácido clorhídrico 6 M, y el precipitado resultante se retiró por filtración de la misma y se lavó con agua para producir 1,49 g de ácido 4-formil-3-metoxibenzoico en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 3,99 (3H, s), 7,62 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,68 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,0 Hz), 10,40 (1H, s), 13,51 (1H, s a)

Ejemplo de Referencia 74

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 73.

(1) ácido 5-(etoxicarbonil)-2-piridinacarboxílico

RMN (90 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 1,36 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,60 (1H, s a), 4,39 (2H, c, J = 7,1 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,46 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 9,16-9,18 (1H, m)

(2) ácido 2-[3-(metoxicarbonil)fenil]acético

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 3,71 (2H, s), 3,96 (3H, s), 7,39-7,54 (2H, m), 7,93-8,01 (2H, m), 9,52 (1H, s a)

(3) ácido 2-(4-formilfenil)acético

aceite de color amarillo claro

(4) ácido 2-metoxi-4-[(1-metilciclopentil)-metil]benzoico

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 0,91 (3H, s), 1,32-1,37 (2H, m), 1,49-1,56 (2H, m), 1,67-1,70 (4H, m), 2,67 (2H, s), 4,07 (3H, s), 6,82 (1H, s), 6,94 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,08 (1H, d, J = 7,6 Hz), 10,70 (1H, s a)

Ejemplo de Referencia 75

Se disolvieron 1,58 g de ácido 4-(3-etoxi-3-oxopropil)-3-metoxibenzoico en 16 ml de tetrahidrofurano, al que se le añadieron gota a gota 0,96 ml de trietilamina a -10 °C, y después se añadieron gota a gota 0,63 ml de cloroformiato de etilo a -20 °C, seguido de la adición a la misma de 0,47 g de borohidruro sódico en un baño de hielo, y esta solución se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción, a la que se le añadió agua gota a gota antes de añadir acetato de etilo y agua a la misma, se ajustó a un pH de 2 con ácido clorhídrico 6 M, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para producir 1,49 g de 3-[4-(hidroximetil)-2-metoxifenil]propanoato de etilo en forma de un sólido de color blanco.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,85 (1H, s a), 2,92 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,83 (3H, s), 4,11 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,65 (2H, s), 6,84 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,88 (1H, s), 7,11 (1H, d, J = 7,6 Hz)

Ejemplo de Referencia 76

Los siguientes compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 75.

(1) 4-(2-hidroxietil)benzoato de metilo

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,55 (1H, s a), 2,92 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,77-4,03 (2H, m), 3,91 (3H, s), 7,30 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,98 (2H, d, J = 8,1 Hz)

(2) 3-(2-hidroxietil)benzoato de metilo

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,42 (1H, t, J = 5,9 Hz), 2,93 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,80-4,00 (2H, m), 3,92 (3H, s), 7,37-7,44 (2H, m), 7,85-7,96 (2H, m)

Ejemplo de Referencia 77

Se disolvieron 5,00 g de 4-bromobenzaldehído en 100 ml de N,N-dimetilformamida, a la que se le añadieron 2,9 ml de acrilato de etilo, 0,30 g de acetato de paladio (II), 0,35 g de trifenilfosfina, 13,20 g de acetato potásico, y 8,70 g de bromuro de tetra-n-butilamonio, y esta solución se agitó durante 2,5 horas a 90 °C. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de acetato de etilo y agua, se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico 6 M, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 2:1] para producir 4,75 g de (E)-3-(4-formilfenil)-2-propenoato de etilo en forma de un sólido de color amarillo.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,29 (2H, c, J = 7,2 Hz), 6,55 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,4 Hz), 10,03 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 78

5 Se disolvieron 4,00 g de 3-(hidroximetil)benzoato de metilo en 80 ml de cloruro de metileno, al que se le añadieron en pequeñas porciones 9,47 g de trifenilfosfina en un baño de hielo seguido de la adición de 12,00 g de tetrabromuro de carbono en pequeñas porciones, y esta solución se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 2:1] para producir 5,02 g de 3-(bromometil)benzoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 3,93 (3H, s), 4,52 (2H, s), 7,42-8,07 (4H, m)

15 Ejemplo de Referencia 79

Se disolvieron 0,924 g de cianuro sódico en 15 ml de dimetilsulfóxido, al que se le añadió una solución de 4,00 g de 3-(bromometil)benzoato de metilo en 5 ml de dimetilsulfóxido en un baño de hielo, y esta solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida para producir 3,00 g de 3-(cianometil)benzoato de metilo en forma de un aceite de color naranja.

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 3,81 (2H, s), 3,94 (3H, s), 7,46-7,54 (2H, m), 7,99-8,06 (2H, m)

25 Ejemplo de Referencia 80

30 Se disolvieron 12,2 ml de (S)-(-)- α -pineno en 30 ml de tetrahidrofurano, al que se le añadió gota a gota una solución 1 M de borano en tetrahidrofurano en un baño de hielo, y esta solución se agitó durante 2 horas de 5 °C a 10 °C. Después, tras añadir gota a gota una solución de 4,59 g de 1,3-ciclopentadieno en 4 ml de tetrahidrofurano a la misma en un baño de hielo, la solución se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, a la que se le añadieron sucesivamente gota a gota 1,2 ml de agua, 6,9 ml de hidróxido sódico al 20%, y 6,9 ml de una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno, y después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente seguido de la adición de cloruro sódico, y la fase orgánica se separó de la misma. La fase orgánica resultante se concentró a presión reducida, a la que se le añadieron éter dietílico y una solución acuosa 1 M de nitrato de plata, y después de agitar esta mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dejó en reposo y la fase orgánica se separó de la misma. La fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa 1 M de nitrato de plata seguido de la adición de cloruro sódico y después se filtró. El filtrado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para producir 0,83 g de 3-ciclopenten-1-ol en forma de un aceite de color amarillo claro.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,73 (1H, s a), 2,29-2,36 (2H, m), 2,61-2,69 (2H, m), 4,51-4,54 (1H, m), 5,72 (2H, s)

Ejemplo de Referencia 81

45 Se suspendieron 2,00 g de ácido 2-amino-5-metilbenzoico en 20 ml de agua, a la que se le añadieron 1,18 g de cianato potásico y se añadió gota a gota una mezcla de 0,23 ml de ácido acético y 1 ml de agua, y esta suspensión se agitó durante 1,5 horas a 50 °C. Después, tras añadir gota a gota una solución de 1,42 g de hidróxido sódico en 2 ml de agua, a la que se le añadieron 40 ml de agua y 20 ml de 1,4-dioxano, esta solución se agitó durante 3,5 horas mientras se calentaba a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, de la cual se filtró un sólido precipitado, y después al sólido resultante se le añadieron 30 ml de agua y 3 ml de 6 M de ácido clorhídrico, que después se agitó durante 1,5 horas mientras se calentaba a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, de la cual se filtró un precipitado resultante y se lavó con agua para producir 1,17 g de 6-metil-2,4-(1H,3H)-quinazolinadiona en forma de un sólido de color blanco.

55 RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 2,32 (3H, s), 7,07 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 0,8 Hz), 11,09 (1H, s a), 11,18 (1H, s a)

Ejemplo de Referencia 82

60 Se añadieron 0,636 g de borohidruro sódico a 22 ml de etanol enfriado con hielo, al que se le añadió gota a gota una solución de 1,09 g de cloruro cálcico en 14 ml de etanol seguido de la adición de 1,20 g de 1/2 de sal cálcica del ácido 5-(etoxicarbonil)-2-piridinacarboxílico, y esta mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción, a la que se le añadieron 2,8 ml de ácido sulfúrico concentrado, y se agitó durante 6 horas mientras se calentaba a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión

reducida seguido de la adición sucesiva de una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico y cloroformo, y después la fase orgánica se separó de la misma. La fase orgánica resultante se lavó con una solución saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para producir 0,34 g de 5-(hidroximetil)-2-piridinacarboxilato de etilo en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,45 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,32 (1H, s a), 4,48 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,84 (2H, s), 7,86 (1H, dd, J = 8,1, 2,0 Hz), 8,13 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,71 (1H, d, J = 1,3 Hz)

Ejemplo de Referencia 83

Se disolvieron 23,30 g de hidróxido sódico en 118 ml de agua y se enfrió con hielo, a la que se le añadieron gota a gota 9,23 ml de bromo durante 20 minutos, y después se añadió gota a gota una solución de 9,80 g de 1-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-etanona en 88 ml de 1,4-dioxano durante una hora a -10 °C. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente, a la que se le añadió agua, y después una fase acuosa se separó de la misma. A la fase acuosa se le añadió una solución de 7,23 g de tiosulfato sódico en 100 ml de agua, y después se añadió más cantidad de ácido clorhídrico 12 M hasta que el valor del pH de esta fase acuosa alcanzó 2. El precipitado resultante se filtró de la misma y se lavó con agua para producir 8,20 g de ácido 2-fluoro-4-metoxibenzoico en forma de un sólido de color blanco.

RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 3,83 (3H, s), 6,84-6,92 (2H, m), 7,83 (1H, t, J = 8,8 Hz), 12,86 (1H, s a)

Ejemplo de Referencia 84

Se disolvieron 1,70 g de 4-(metoximatoximetil)-2-metilbenzaldehído en 10 ml de acetonitrilo, al que se le añadieron sucesivamente 3,69 g de dihidrogenofosfato sódico dihidrato disuelto en 7 ml de agua y 1,58 g de un clorito sódico al 80% disuelto en 3 ml de agua y 1,5 ml de una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno de 5 °C a 10 °C, y después esta solución se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 18 ml de metanol, al que se le añadieron 9 ml de ácido clorhídrico 6 M, y esta mezcla se agitó durante 4,5 horas mientras se calentaba a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió en una mezcla de cloroformo y agua, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 1:1] para producir 1,30 g de 4-(hidroximetil)-2-metilbenzoato de metilo en forma de un aceite de color amarillo claro.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,89 (1H, s a), 2,61 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,71 (2H, s), 7,22-7,26 (2H, m), 7,91 (1H, d, J = 8,0 Hz)

Ejemplo de Referencia 85

Se suspendieron 14,17 g de ácido 4-bromo-2-hidroxibenzoico, 16,3 ml de yodometano, y 27,07 g de carbonato potásico en 142 ml de N,N-dimetilformamida, y esta suspensión se agitó durante 5 horas a 75 °C. Además, a la misma se le añadieron 4,1 ml de yodometano y 9,02 g de carbonato potásico, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 105 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió a una mezcla de acetato de etilo y agua enfriada con hielo, y se ajustó a un pH de 2 con ácido clorhídrico 6 M para la separación de la fase orgánica. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 3:1] para producir 5,62 g de aceite de color amarillo. El aceite resultante se disolvió en 30 ml de metanol, al que se le añadieron 10 ml de una solución acuosa al 20% de hidróxido sódico, y esta mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción, a la que se le añadió agua, se ajustó a un pH de 2 con ácido clorhídrico 6 M seguido de la adición de cloroformo, y la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; tolueno:acetato de etilo = 5:1] para producir 5,62 g de ácido 4-bromo-2-metoxibenzoico en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN (400 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 3,84 (3H, s), 7,20 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,33 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,0 Hz), 12,81 (1H, s a)

Ejemplo de Referencia 86

Se obtuvo ácido 4-isobutoxi-2-metilbenzoico de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 85.

RMN (90 MHz, DMSO-d₆) valor δ : 0,98 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,7-2,3 (1H, m), 2,52 (3H, s), 3,79 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,77-6,84 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 9,3 Hz)

5

Ejemplo de Referencia 87

Se disolvieron 2,20 g de 2-metil-1,3-benzotiazol-5-carboxilato de metilo en 165 ml de benceno, al que se le añadieron sucesivamente 16,63 g de N-bromosuccinimida y 1,22 g de 2,2'-azobisisobutironitrilo a temperatura ambiente, y esta solución se agitó durante 15 horas mientras se calentaba a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 22 ml de N,N-dimetilformamida, al que se le añadieron 5,21 g de acetato potásico a temperatura ambiente, y esta solución se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de agua y acetato de etilo, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 5:1] para producir 0,64 g de 2-[(acetiloxi)metil]-1,3-benzotiazol-5-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color amarillo.

10

15

20

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,22 (3H, s), 3,98 (3H, s), 5,51 (2H, s), 7,95 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,10 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 8,70 (1H, d, J = 1,6 Hz)

Ejemplo de Referencia 88

25

Se suspendieron 3,00 g de ácido 4-metilbenzoico en un disolvente mixto de 30 ml de cloruro de metileno y 20 μ l de N,N-dimetilformamida, a la que se le añadieron gota a gota 2,9 ml de cloruro de oxalilo a temperatura ambiente, y esta suspensión se agitó durante 5,5 horas a temperatura ambiente. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron 1,79 g de clorhidrato de monometilamina, a la que se le añadieron gota a gota 15,4 ml de trietilamina en un baño de hielo, y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción, a la que se le añadió agua, se ajustó a un pH de 3 con ácido clorhídrico 6 M, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; cloroformo:acetona = 5:1] para producir 2,11 g de N,4-dimetilbenzamida en forma de un sólido de color naranja claro.

30

35

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,39 (3H, s), 3,01 (3H, d, J = 4,8 Hz), 6,11 (1H, s a), 7,23 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,0 Hz)

Ejemplo de Referencia 89

40

Se obtuvo N,N,4-trimetilbenzamida de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 88.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,37 (3H, s), 2,99 (3H, s a), 3,10 (3H, s a), 7,19 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,0 Hz)

45

Ejemplo de Referencia 90

Se suspendió 1,00 g de ácido 2-[4-(bromometil)fenil]acético en 5 ml de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en etanol, y esta suspensión se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir 0,954 g de 2-[4-(bromometil)fenil]acetato de etilo en forma de un aceite de color pardo claro.

50

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,61 (2H, s), 4,15 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,57 (2H, s), 7,28 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,34 (2H, d, J = 7,9 Hz)

55

Ejemplo de Referencia 91

Se suspendieron 5,00 g de etanotioamida en 50 ml de etanol, al que se le añadieron gota a gota 9,3 ml de 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo a temperatura ambiente, y esta suspensión se agitó durante una hora mientras se calentaba a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a una mezcla de acetato de etilo y agua, seguido de la separación de la fase orgánica de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para producir 2,30 g de 2-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color blanco.

60

65

RMN (90 MHz, CDCl₃) valor δ : 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,77 (3H, s), 4,42 (2H, c, J = 7,1 Hz), 8,04 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 92

5 Se suspendieron 25,0 g de ácido 2-sulfanilbenzoico en 125 ml de etanol, al que se le añadieron sucesivamente 14,3 g de hidróxido sódico y 31,7 ml de 2-bromo-1,1-dietoxietano y esta suspensión se agitó durante 3,5 horas mientras se calentaba a reflujo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en 250 ml de N,N-dimetilformamida, a la que se le añadieron 15,1 ml de yodometano y 67,2 g de carbonato potásico, y después esta mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a una
10 mezcla de acetato de etilo y agua, de la cual se separó la fase orgánica. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 2:1] para producir aceite de color amarillo. Este producto se disolvió en 250 ml de tolueno, al que se le añadieron 100 ml de ácido fosfórico al 85%, y esta solución se agitó durante 4,5 horas mientras se calentaba a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a la que se le añadió agua, y se filtró a través de Celite para separar la fase orgánica de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; hexano:acetato de etilo = 10:1] para producir 20,5 g de 1-benzotiofeno-7-carboxilato de metilo en forma de un aceite de color amarillo.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 4,03 (3H, s), 7,40 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,45 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,58 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 8,2, 0,8 Hz), 8,11-8,13 (1H, m)

25 Ejemplo de Referencia 93

Se suspendieron 4,42 g de 2-(hidroximetil)-1-benzotiofeno-5-carbaldehído en 44 ml de cloruro de metileno, al que se le añadieron sucesivamente gota a gota 20,0 ml de N-etildiisopropilamina y 5,2 ml de clorometil metil éter de 25 a 30 °C, y esta mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua, se
30 ajustó a pH 7,5 con ácido clorhídrico 6 M, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para producir 5,40 g de aceite de color pardo. El aceite resultante se disolvió en 20 ml de tetrahidrofurano, y esta solución se añadió gota a gota a 40 ml de una suspensión acuosa de óxido de plata preparada a partir de 7,62 g de nitrato de plata y 3,78 g de hidróxido sódico en un baño de hielo, y después esta mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado al que se le añadió ácido clorhídrico 6 M, se ajustó a un pH de 2 seguido de la adición a la misma de acetato de etilo, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con una solución saturada de cloruro sódico, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se disolvieron 6,00 g del sólido de color amarillo resultante en 60 ml de N,N-dimetilformamida, a la que se le añadieron 7,90 g de carbonato potásico y 2,1 ml de yodometano, y esta mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de acetato de etilo y agua, y después la fase orgánica se separó de la misma. Después de lavar la fase orgánica resultante con agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para producir un sólido de color amarillo. El sólido resultante se disolvió en 50 ml de metanol, al que se le añadieron 10 ml de ácido clorhídrico 6 M, y esta mezcla se agitó durante 30 minutos mientras se calentaba a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de acetato de etilo y agua para la separación de la fase orgánica. Después de lavar la fase orgánica resultante con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico, agua y una solución saturada de cloruro sódico sucesivamente, la fase lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para producir 3,50 g de 2-(hidroximetil)-1-benzotiofeno-5-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color amarillo.

RMN (400 MHz, CDCl₃) valor δ : 2,03 (1H, t, J = 5,4 Hz), 3,96 (3H, s), 4,96 (2H, d, J = 4,8 Hz), 7,29 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 8,8, 1,6 Hz), 8,43 (1H, d, J = 1,6 Hz).

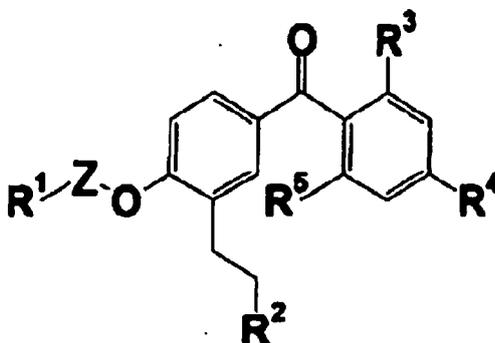
55 **Aplicabilidad industrial**

Los nuevos derivados de benzofenona y las sales de los mismos de acuerdo con esta invención tienen excelentes actividades anti-artríticas y efecto inhibitor sobre la destrucción ósea causada por artritis, y además, proporcionan elevada seguridad así como excelente farmacocinética in vivo y por tanto son útiles como agentes terapéuticos para la artritis. Los agentes preventivos/terapéuticos para enfermedades en las que está implicada una excesiva expresión de AP-1 e inhibidores contra la actividad AP-1, que contienen los anteriores derivados de benzofenona o las sales de los mismos, son útiles como agentes preventivos/terapéuticos para enfermedades en las que está implicada una excesiva expresión de AP-1 a causa de su actividad inhibitora sobre la actividad AP-1.

65

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de benzofenona representado por la siguiente fórmula general:



5 en la que

R¹ representa un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir o un grupo fenilo sustituido;

Z representa un grupo alquileo sustituido o sin sustituir;

10 R² representa un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, un grupo carbonilo heterocíclico sustituido o sin sustituir o un grupo carboxilo protegido o desprotegido;

R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo protegido o desprotegido, un grupo hidroxilo protegido o desprotegido, un grupo amino protegido o desprotegido, un grupo mercapto, un grupo carbamoilo o un grupo alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, acilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo,

15 alquilamino, acilamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino o heterocíclico sustituido o sin sustituir;

R⁴ representa un grupo alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, alquilo, cicloalquilo, heterocíclico-oxi o heterocíclico sustituido o sin sustituir;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo;

20 o una sal del mismo;

en la que el grupo protector para el grupo carboxilo es alquilo, arilo, aralquilo, acilalquilo, heterocíclico que contiene oxígeno, halógeno-alquilo, alquilsililalquilo, aciloxialquilo, alquilo heterocíclico que contiene nitrógeno, cicloalquilo, alcoxialquilo, ar-alcoxi-alquilo, alquiltio-alquilo, ariltio-alquilo, alqueno o grupos sililo sustituidos; el grupo protector para el grupo hidroxilo es acilo, alquilo, alqueno, aralquilo, heterocíclico que contiene oxígeno o azufre, alcoxi-alquilo, alquiltio-alquilo, alquil- o aril- sulfonilo o grupos sililo sustituidos;

25 el grupo protector para el grupo amino es acilo, aralquilo, alcoxi-alquilo, alquiltioalquilo, ariltio, alquil- o aril-sulfonilo, dialquilamino-alquilideno, aralquilideno, alquilideno heterocíclico que contiene nitrógeno, cicloalquilideno, diaril- o diaralquilfosforilo, alquilo heterocíclico que contiene oxígeno, sililo sustituido, hidroxilamino, nitroso o grupos nitro;

30 cada sustituyente de los grupos R¹, R², R³ y R⁴ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, carboxilo que puede estar protegido, fosforilo, hidroxilo, amino, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, aminosulfonilo, sulfo, hidroxil-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, amino cíclico, mono- o di-alquil C₁₋₆amino y mono- o di-alquil C₁₋₆amino-alquil C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆carbonilo, acilo, arilo, heterocíclico, cicloalquilo, aralquilo, alquilideno C₁₋₆, mercapto, alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆sulfinilo, alquil C₁₋₆sulfonilo, alquil C₁₋₆sulfonilcarbamoilo, mono- o di-alquil C₁₋₆carbamoilo, alquil C₁₋₆sulfonilamino, mono- o

35 di-alquil C₁₋₆aminosulfonilo, carboxil alqueno C₂₋₆, hidroxiheterocíclico, alquilo C₁₋₆heterocíclico, alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alcoxycarbonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆imino;

un grupo heterocíclico es un grupo pirrolilo, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, tetrahidropiridilo, pirimidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, quinolilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinuclidinilo, quinazolilo, tiazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, pirrolinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, purinilo, indazolilo, furilo, tienilo, 4-metil-2-oxo-1,3-dioxol, benzotienilo, piranilo, isobenzofuranilo, oxazolilo, benzofuranilo, indolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, quinoxalilo, dihidroquinoxalino, 2,3-di-hidrobenzotienilo, 2,3-dihidrobenzopirrolilo, 2,3-dihidro-4H-1-tianaftilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzo[b]di-oxanilo, imidazo[2,3-a]piridilo, benzo[b]piperazinilo, cromenilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo, isoindolilo o isoquinolilo;

45 un grupo carbonilo heterocíclico es un 4-hidroxi-2-(5H)-furanocarbonilo, morfolinocarbonilo, piperazinocarbonilo o pirrolidinocarbonilo; un grupo heterocíclico-oxi es un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranolilo o tetrahidrotiopiranolilo.

2. El derivado de benzofenona, o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir o un grupo fenilo sustituido; R² es un grupo carboxilo protegido o desprotegido con un grupo alquilo; R³ es un grupo hidroxilo protegido o desprotegido; R⁴ es un grupo cicloalquilo sustituido o sin sustituir; R⁵ es un átomo de hidrógeno; y Z es un grupo alquileo.

3. El derivado de benzofenona, o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2,

en el que R¹ es un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir; R² es un grupo carboxilo; y R³ es un grupo hidroxilo.

5 4. El derivado de benzofenona, o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir o un grupo fenilo sustituido; R² es un grupo carboxilo protegido con un grupo alquilo sustituido; R³ es un grupo hidroxilo protegido o desprotegido; R⁴ es un grupo cicloalquilo sustituido o sin sustituir; R⁵ es un grupo hidrógeno; y Z es un grupo alquileo.

10 5. El derivado de benzofenona, o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 ó 4, en el que R¹ es un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir; R² es un grupo carboxilo protegido con un grupo alquilo sustituido; y R³ es un grupo hidroxilo.

6. El derivado de benzofenona, o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(3-hidroxil-1,2-benzisoxazol-6-il)metoxi]fenil}propanoico.

15 7. El derivado de benzofenona, o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[(3-hidroxil-1,2-benzisoxazol-6-il)metoxi]fenil}propanoato de 2-(4-morfolinil)etilo.

20 8. El derivado de benzofenona, o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido 4-{{2-(2-carboxietil)-4-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]fenoxi]metil}benzoico.

9. El derivado de benzofenona, o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-[[4-(3-hidroxil-5-isoxazolil)encil]oxi]fenil)propanoico.

25 10. Un agente preventivo o terapéutico para enfermedades autoinmunes, una diversidad de enfermedades intratables basadas en inflamación, enfermedades pulmonares acompañadas por granuloma, choque por endotoxinas, sepsis, colitis inflamatoria, diabetes mellitus, leucemia mieloblástica aguda, meningitis, hepatitis, trastorno hepático, ictericia, cirrosis hepática, fallo hepático, mixoma auricular, síndrome de Castleman, mieloma múltiple, cáncer, metástasis de cáncer, SIDA, epilepsia, cardiopatía isquémica, enfermedad proliferativa endotelial (arteriosclerosis), enfermedad de Alzheimer y muerte neuronal isquémica, y rechazo de aloinjertos en transplantes,
30 que comprende el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

11. Un agente preventivo o terapéutico para una enfermedad autoinmune, que comprende el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

35 12. El agente preventivo o terapéutico de acuerdo con la reivindicación 11, donde la enfermedad autoinmune es artritis reumatoide.

13. Un inhibidor de AP-1 que comprende el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.