

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 086**

51 Int. Cl.:

C07D 309/10 (2006.01)

A61K 31/351 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2010 E 10708391 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2012 EP 2398786**

54 Título: **Compuestos de 4-isopropilfenil glucitol como inhibidores de SGLT1**

30 Prioridad:

23.02.2009 JP 2009038776

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

04.03.2013

73 Titular/es:

**TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
24-1 Takata 3-chome Toshima-ku
Tokyo 170-8633, JP**

72 Inventor/es:

**KAKINUMA, HIROYUKI;
KOBASHI, YOHEI;
CHONAN, TOMOMICHI;
OI, TAKAHIRO;
SHIOZAWA, FUMIYASU;
IWATA, YUKI y
KAWABE, KENICHI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 397 086 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de 4-isopropilfenil glucitol como inhibidores de SGLT1

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a compuestos de 4-isopropilfenil glucitol que tienen actividad inhibitoria específica del transportador 1 de glucosa dependiente de sodio (abreviado por conveniencia en lo sucesivo en el presente documento como "SGLT1") que está involucrado en la absorción de glucosa y de galactosa en el intestino delgado.

10

Antecedentes de la técnica

Los niveles de glucosa en la sangre se usan como un biomarcador para el síndrome metabólico, y una persona se diagnostica con diabetes si sus niveles de glucosa en sangre en ayunas superan los 126 mg/dl. Además, incluso si los niveles de glucosa en sangre en ayunas están dentro de un intervalo normal, algunas personas tienen niveles postprandiales de glucosa en sangre a las 2 horas tan elevados como de 140 a 200 mg/dl y se diagnostica que tienen una tolerancia alterada a la glucosa (o hiperglucemia postprandial). Recientes estudios epidemiológicos han indicado que la tolerancia alterada a la glucosa aumenta el riesgo de trastornos cardiovasculares (véanse NPL 1 y NPL 2). Además, se ha indicado que la terapia de ejercicio y/o medicación no solamente suprime el desarrollo de la diabetes de tipo II a partir de una tolerancia alterada a la glucosa, sino que también suprime considerablemente la aparición de hipertensión (véase NPL 3).

15

20

En vista de lo anterior, la supresión de la hiperglucemia postprandial es importante en la supresión de la aparición de la diabetes y/o del síndrome metabólico, y en consecuencia ha existido una demanda creciente de fármacos que se usan para controlar la hiperglucemia postprandial.

25

Como agentes para mejorar la hiperglucemia postprandial, se han usado ampliamente de forma convencional los inhibidores de la α -glucosidasa, que inhiben las hidrolasas de azúcares y de este modo retrasan la absorción de los azúcares desde el intestino delgado. Además de estos agentes, se han desarrollado otros agentes con un nuevo mecanismo de acción para mejorar la hiperglucemia postprandial.

30

El transportador 1 de glucosa dependiente de sodio (SGLT1) se expresa con una frecuencia elevada en el epitelio del intestino delgado de los mamíferos. Se sabe que el SGLT1 actúa dependiendo del sodio y desempeña una función en el transporte activo de glucosa o de galactosa en el intestino delgado. En base a estos hallazgos, se han presentado derivados de pirazol, que inhiben la actividad del SGLT1 para suprimir de este modo la absorción de glucosa de una comida y se pueden usar para la prevención o el tratamiento de la hiperglucemia postprandial (véanse de PTL 1 a PTL 6). Por otro lado, el transportador 2 de glucosa dependiente de sodio (SGLT2) se expresa con una frecuencia elevada en el riñón, y la glucosa, una vez filtrada por los glomérulos, se reabsorbe mediante el SGLT2 (véase NPL 4). Además, se ha informado que después de la inhibición de la actividad del SGLT2, se facilita la excreción de azúcares en la orina para inducir una acción hipoglucémica (véase NPL 5). Los inhibidores de SGLT2 se caracterizan por que tienen una excelente acción hipoglucémica que disminuye los niveles casuales de glucosa en sangre, pero su acción de control de la hiperglucemia postprandial es baja, a diferencia de los inhibidores de SGLT1. Además, existe un informe de derivados de C-fenil glucitol que inhiben no solamente la actividad del SGLT1 sino también la actividad del SGLT2 al mismo tiempo (véase PTL 7).

35

40

45

Por otro lado, en el caso de necesitar fármacos que se administren de forma continua, que incluyen los agentes para mejorar la hiperglucemia postprandial, es importante tener un amplio margen de seguridad entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica o que produce efectos secundarios. De forma particular, en el caso de los fármacos con tendencia a permanecer en el organismo, es difícil controlar la dosificación necesaria para el tratamiento, de manera que se desarrollará un efecto excesivo del fármaco como resultado de la suma de los fármacos que permanecen en el organismo, conduciendo de este modo a toxicidad y a efectos secundarios inesperados. Por ejemplo, se conoce que los fármacos catiónicos cuya molécula tiene un grupo hidrofílico (por ejemplo, una amina terciaria) y un grupo hidrofóbico (por ejemplo, un anillo aromático) se unen a los fosfolípidos a través de enlace hidrofóbico y se absorben por los lisosomas y por tanto se acumulan en todos los órganos del organismo. Como ejemplos típicos, se ha demostrado que la cloroquina causa retinopatía, mientras que la perhexilina da origen a un problema de neuropatía debido a que induce cambios en el pulmón y en el cerebelo (véase NPL 6).

50

55

De este modo, se desean fármacos que se excreten rápidamente del organismo después de desarrollar su acción eficaz. En particular, se desea que los agentes para la mejora de la hiperglucemia postprandial que se deben administrar de forma continua no posean el problema de acumulación en el organismo.

60

Lista de referencias**Bibliografía de Patentes**

65

[PTL 1] Documento de Publicación Internacional N° WO2002/098893

- [PTL 2] Documento de Publicación Internacional N° WO2004/014932
 [PTL 3] Documento de Publicación Internacional N° WO2004/018491
 [PTL 4] Documento de Publicación Internacional N° WO2004/019958
 [PTL 5] Documento de Publicación Internacional N° WO2005/121161
 [PTL 6] Documento de Publicación Internacional N° WO2004/050122
 [PTL 7] Documento de Publicación Internacional N° WO2007/136116

Bibliografía de No Patentes

- [NPL 1] Pan XR, et al. Diabets Care, vol. 20, p. 537, 1997
 [NPL 2] M Tominaga, et al. Diabets Care, vol. 22, p. 920, 1999
 [NPL 3] J.-L. Chiasson, et al. Lancet, vol. 359, p. 2072, 2002
 [NPL 4] E. M. Wright, Am. J. Physiol. Renal. Physiol., vol. 280, p. F10, 2001
 [NPL 5] G. Toggenburger, et al. Biochem. Biophys. Acta., vol. 688, p. 557, 1982
 [NPL 6] Folia Pharmacol. Jpn. vol. 113, p. 19, 1999

Sumario de la invención

Problema Técnico

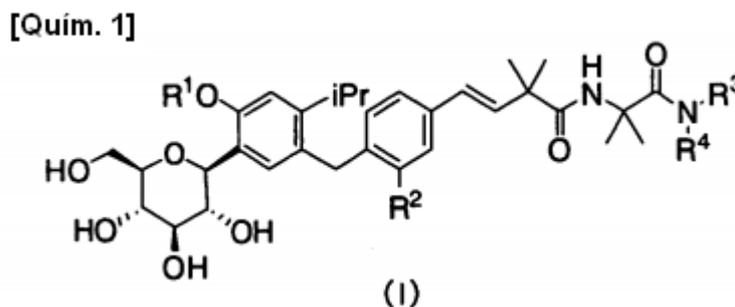
El objeto de la presente invención es proporcionar compuestos o sales de los mismos con un efecto inhibitorio frente al SGLT1, que tienen un amplio margen de seguridad entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica o que produce efectos secundarios, así como preparaciones farmacéuticas que comprenden los mismos.

Solución al Problema

Se descubrió que los derivados de C-fenil glucitol desvelados en PTL 7 presentaban una tendencia a permanecer en el riñón sin ser excretados. En base a este hecho, los inventores de la presente invención han hecho un esfuerzo extensivo e intensivo para investigar compuestos que no presenten problema de la acumulación en el organismo. Como resultado, los inventores han descubierto que los compuestos de 4-isopropilfenil glucitol representados mediante la siguiente fórmula (I), que se obtienen, en particular, por introducción de un grupo isopropilo en el anillo de benceno unido directamente al resto de azúcar y por introducción de un grupo butenoilo con un grupo amino en el otro anillo de benceno, no tienen tendencia a permanecer en el riñón inesperadamente. Este descubrimiento condujo a la realización de la presente invención.

A continuación se ofrecerán las realizaciones de los compuestos de 4-isopropilfenil glucitol de la presente invención (a los que se hace referencia en lo sucesivo el presente documento como "los compuestos de la presente invención").

(1) Un compuesto de 4-isopropilfenil glucitol representado mediante la siguiente fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



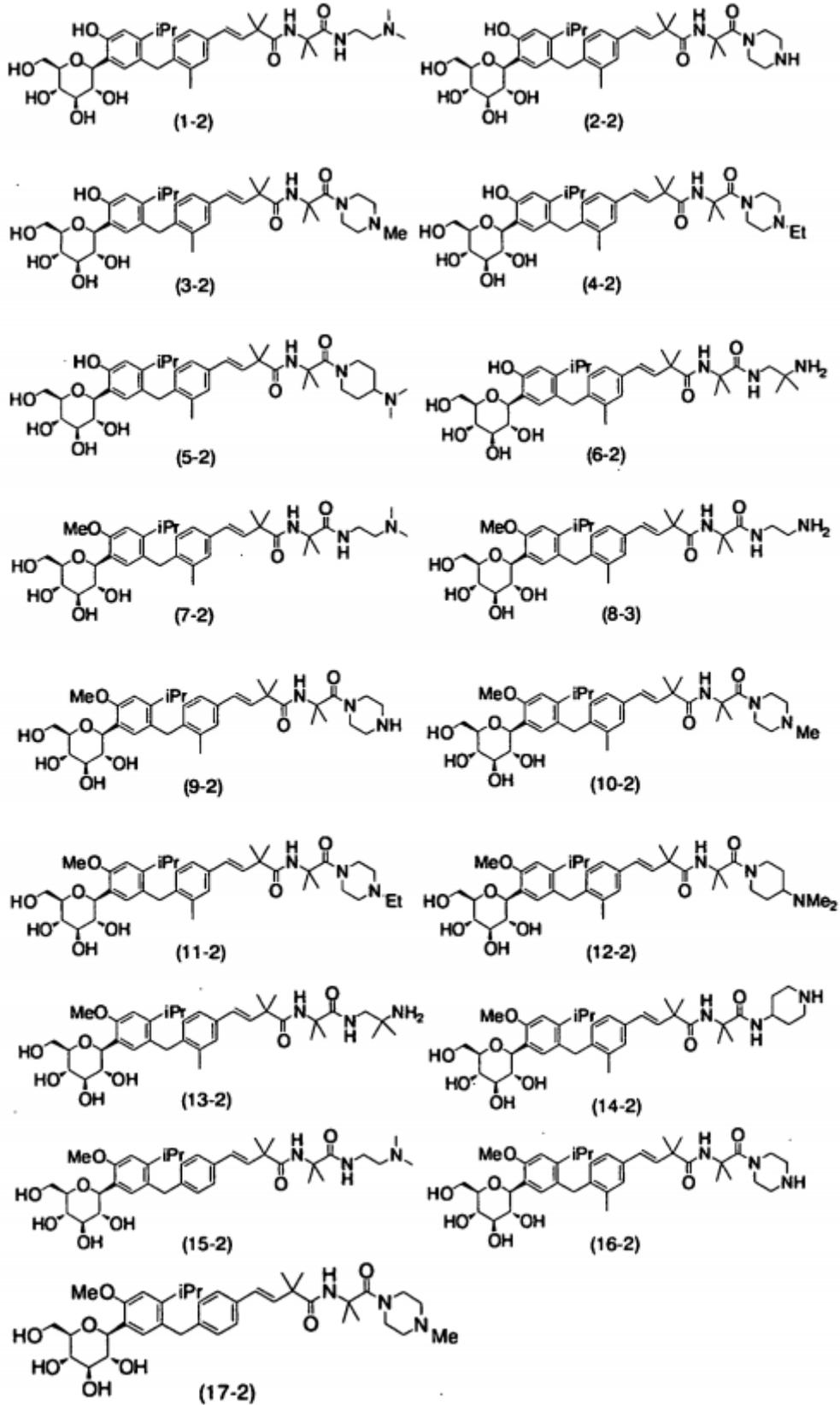
en la que

- R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₄,
 R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
 R³ representa un "grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo o grupos amino o un grupo o grupos di-alquilo C₁₋₄amino " o un grupo piperidilo, y
 R⁴ representa un átomo de hidrógeno, o de forma alternativa, R³ y R⁴ junto con su átomo de nitrógeno adyacente forman un grupo piperidino o un grupo piperazinilo, que puede estar sustituido con un grupo o grupos alquilo C₁₋₄ o un grupo o grupos dimetilamino.

(2) Un compuesto de 4-isopropilfenil glucitol seleccionado entre el siguiente grupo o una sal

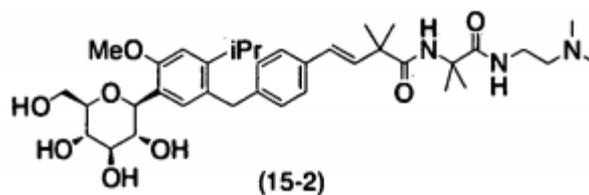
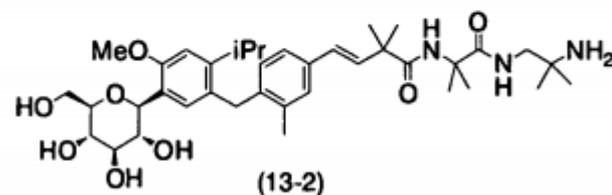
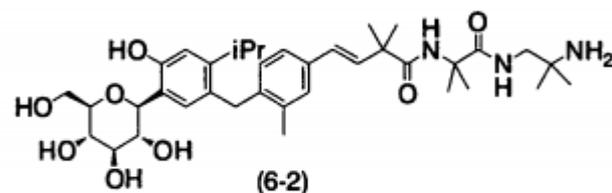
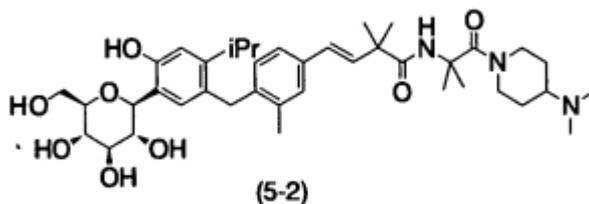
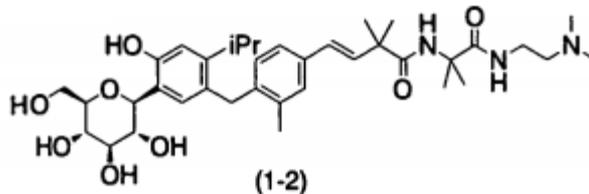
farmacéuticamente aceptable del mismo.

[Quim. 2]



(3) Un compuesto de 4-isopropilfenil glucitol seleccionado entre el siguiente grupo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[Quím. 3]



- 5
- (4) Una preparación farmacéutica, que comprende el compuesto de 4-isopropilfenil glucitol de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (3) anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.
- 10
- (5) Un inhibidor de la actividad del transportador 1 de glucosa dependiente de sodio (SGLT1), que comprende el compuesto de 4-isopropilfenil glucitol de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (3) anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.
- (6) Un agente para la mejora de la hiperglucemia postprandial, que comprende el compuesto de 4-isopropilfenil glucitol de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (3) anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.
- 15
- (7) Un agente profiláctico o terapéutico para la diabetes, que comprende el compuesto de 4-isopropilfenil glucitol de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (3) anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.
- (8) El uso del compuesto de 4-isopropilfenil glucitol de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (3) anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la elaboración de agentes profilácticos o terapéuticos para la diabetes.
- 20

(9) Un método para la prevención o el tratamiento de la diabetes, que comprende la administración a un mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de 4-isopropilfenil glucitol de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (3) anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Efectos Ventajosos de la Invención

La presente invención permite la provisión de compuestos de 4-isopropilfenil glucitol que no tienen tendencia a acumularse en el organismo y que inhiben la actividad del SGLT1.

10 Descripción de las Realizaciones

Los términos y las expresiones usadas en el presente documento se definen como se hace a continuación.

15 El término "grupo alquilo C₁₋₄" pretende indicar un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, y un grupo terc-butilo.

20 El término "grupo di-alquil C₁₋₄amino" pretende indicar un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo C₁₋₄. Los ejemplos incluyen un grupo dimetilamino y un grupo dietilamino.

Además, el término "sal farmacéuticamente aceptable" pretende indicar, por ejemplo, una sal con un metal alcalino, un metal alcalinotérreo, amonio o un alquilamonio, o una sal con un ácido mineral o con un ácido orgánico. Los ejemplos incluyen una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de calcio, una sal de amonio, una sal de aluminio, una sal de trietilamonio, una sal de formiato, una sal de acetato, una sal de propionato, una sal de butirato, una sal de hexanoato, una sal de octanoato, una sal de trifluoroacetato, una sal de maleato, una sal de tartrato, una sal de citrato, una sal de estearato, una sal de succinato, una sal de etilsuccinato, una sal de lactobionato, una sal de gluconato, una sal de glucuronato, una sal de glucoheptato, una sal de glutarato, una sal de pimelato, una sal de suberato, una sal de azelato, una sal de sebacato, una sal de 1,9-nonanodicarboxilato, una sal de dodecanodioato, una sal de tridecanodioato, una sal de tetradecanodioato, una sal de pentadecanodioato, una sal de hexadecanodioato, una sal de heptadecanodioato, una sal de benzoato, una sal de 2-hidroxibenzoato, una sal de metanosulfonato, una sal de etanosulfonato, una sal de etanodisulfonato, una sal de 2-hidroxietanosulfonato, una sal de bencenosulfonato, una sal de p-toluenosulfonato, una sal de 1,5-naftalenodisulfonato, una sal de laurilsulfato, una sal de lactato, una sal de hipurato, una sal de fumarato, una sal de malonato, una sal de trans-cinamato, una sal de malato, una sal de aspartato, una sal de glutamato, una sal de adipato, una sal con cisteína, una sal con N-acetilcisteína, una sal de hidrocloreuro, una sal de hidrobromuro, una sal de fosfato, una sal de sulfato, una sal de hidroyoduro, una sal de nicotinato, una sal de oxalato, una sal de picrato, una sal de tiocianato, una sal de undecanoato, una sal con un polímero de acrilato, y una sal con un polímero de carboxivinilo.

40 La expresión "agente para la mejora de la hiperglucemia postprandial" pretende indicar un fármaco que suprime la hiperglucemia postprandial para suprimir de este modo la aparición de las enfermedades relacionadas con la hiperglucemia postprandial (por ejemplo, diabetes, síndrome metabólico) o para tratar dichas enfermedades. Como se usa en el presente documento, el término "hiperglucemia postprandial" pretende indicar un estado en el que los niveles de glucosa en sangre son anormalmente elevados después de la comida, más específicamente un estado en el que los niveles de glucosa en sangre postprandial 2 horas superan 140 mg/dl.

45 A continuación se describirá la utilidad de los compuestos de la presente invención (para más detalles, véanse los ejemplos de ensayo que se describen posteriormente).

50 Los compuestos de la presente invención tienen una potente actividad inhibitoria del SGLT1 y también tienen cierta actividad inhibitoria del SGLT2, aunque débil. Además, los compuestos de la presente invención tienen un efecto hipoglucémico tan potente como el de los compuestos desvelados en el documento de Patente WO2007/136116. Además, los compuestos desvelados en el documento de Patente WO2007/136116 tienden a permanecer sin excretarse en el riñón incluso 7 días después de la administración oral a 1 mg/kg, mientras que los compuestos de la presente invención exhiben un rasgo característico por el que incluso cuando se administran durante 3 días consecutivos con una dosis de 3 mg/kg, inesperadamente no permanecen en el riñón tras el segundo día posterior.

De este modo, los compuestos de la presente invención no presentan tendencia a permanecer en el organismo y es menos probable que produzcan efectos secundarios y toxicidad a causa de la administración continua, y por lo tanto parecen tener propiedades casi excelentes como preparaciones farmacéuticas.

60 Cuando los compuestos de la presente invención se proporcionan en forma de preparaciones farmacéuticas, se pueden seleccionar como apropiados varios tipos de formas de dosificación tales como sólidas y soluciones. En este caso, también se pueden incorporar un vehículo o vehículos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de dichos vehículos incluyen excipientes, diluyentes, aglutinantes, agentes disgregantes, agentes de recubrimiento, agentes de recubrimiento de azúcares, ajustadores de pH, solubilizantes, o disolventes acuosos o no acuosos usados normalmente. Los compuestos de la presente invención y estos vehículos se pueden formular en comprimidos,

píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones, emulsiones, suspensiones u otras formas de dosificación.

Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden proporcionar en forma de comprimidos orales mediante su mezcla y compresión con excipientes y similares que se usan normalmente en la elaboración de preparaciones sólidas.

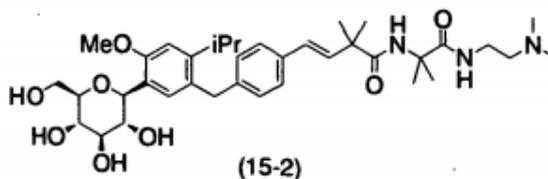
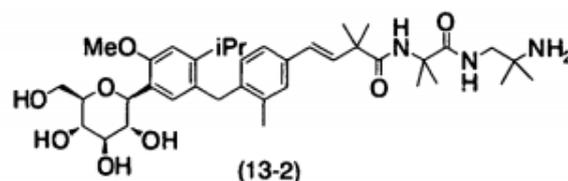
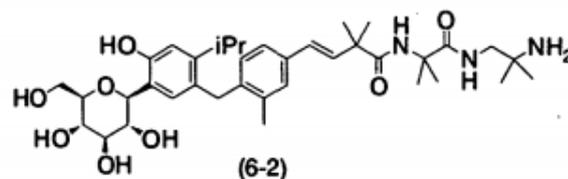
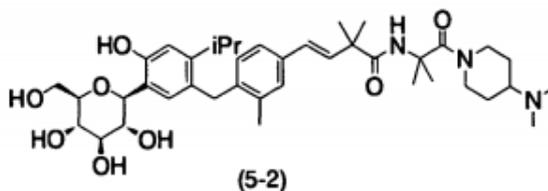
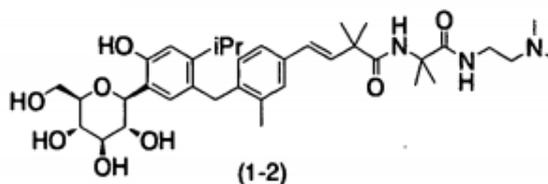
5

Además, los compuestos de la presente invención pueden estar incluidos dentro de, por ejemplo, α -, β - o γ -ciclodextrinas o ciclodextrinas metiladas para mejorar su solubilidad.

10 La dosificación de los compuestos de la presente invención variará dependiendo de la enfermedad o de los síntomas a tratar, peso corporal, edad, sexo, vía de administración, etc. La dosificación diaria para adultos es de 0,1 a 1000 mg/kg de peso corporal, preferentemente de 0,1 a 200 mg/kg de peso corporal, y más preferentemente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal, administrada como una dosis única o en dosis divididas.

15 Se pueden presentar los siguientes compuestos como realizaciones preferentes de la presente invención, que se preparan en la sección de Ejemplos.

[Quím. 4]



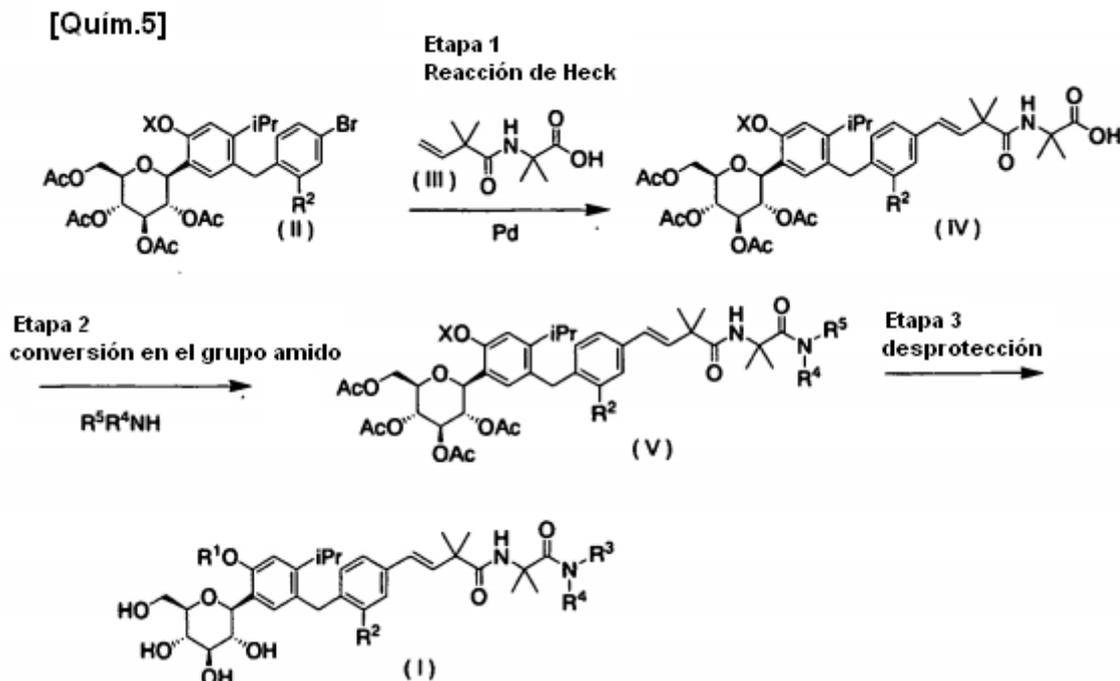
20 A continuación se explicará con más detalle la forma de preparar el compuesto (I) de la presente invención por medio de algunos ejemplos, pero no se limita a los casos particulares descritos a continuación.

Procedimiento de Preparación 1

25 El compuesto (I) de la presente invención se puede sintetizar de la siguiente manera.

En el esquema que se muestra a continuación, X representa un grupo acetilo o un grupo alquilo C₁₋₄, R⁵ representa R³ o R³ en el que el grupo amino está protegido con carbonato de terc-butilo (Boc), y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

5



(1) Etapa 1 (reacción de Heck)

- 10 El compuesto (II) y el ácido carboxílico de olefina (III) se pueden someter a la reacción de Heck en presencia de un catalizador de paladio, un ligando de fosfina y una base apropiada para obtener el compuesto (IV). Los ejemplos de catalizador de paladio usado para este fin incluyen acetato de paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, dibencilidenacetonaaladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio, y paladio sobre carbono activado. Los ejemplos de ligando fosfina incluyen trifenilfosfina y tri-O-tolilfosfina. De forma análoga, los ejemplos de una base disponible para su uso incluyen trietilamina, N-etil-N,N-diisopropilamina, carbonato potásico, carbonato de calcio, carbonato de cesio, y t-butoxido potásico. Los ejemplos de un disolvente disponible para su uso en la reacción incluyen acetonitrilo, tolueno, y tetrahidrofurano. La temperatura de reacción varía de 0 °C a la temperatura de reflujo, o se puede usar en su lugar microondas.

20 (2) Etapa 2 (Conversión en grupo amido)

- El compuesto (IV) se puede condensar mediante la deshidratación con una amina (R⁵R⁴NH) para obtener el compuesto (V). Los ejemplos de un disolvente preferente para su uso en esta reacción incluyen cloroformo, diclorometano, y N,N-dimetilformamida. Los ejemplos de un agente preferente de condensación por deshidratación para este fin incluyen N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), hidrocloreuro de N-etil-N'-3-dimetilaminopropilcarbodiimida (EDC-HCl), 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI), y EDC-HCl/monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt-H₂O). La temperatura de reacción varía en este caso de 0 °C a 60 °C.

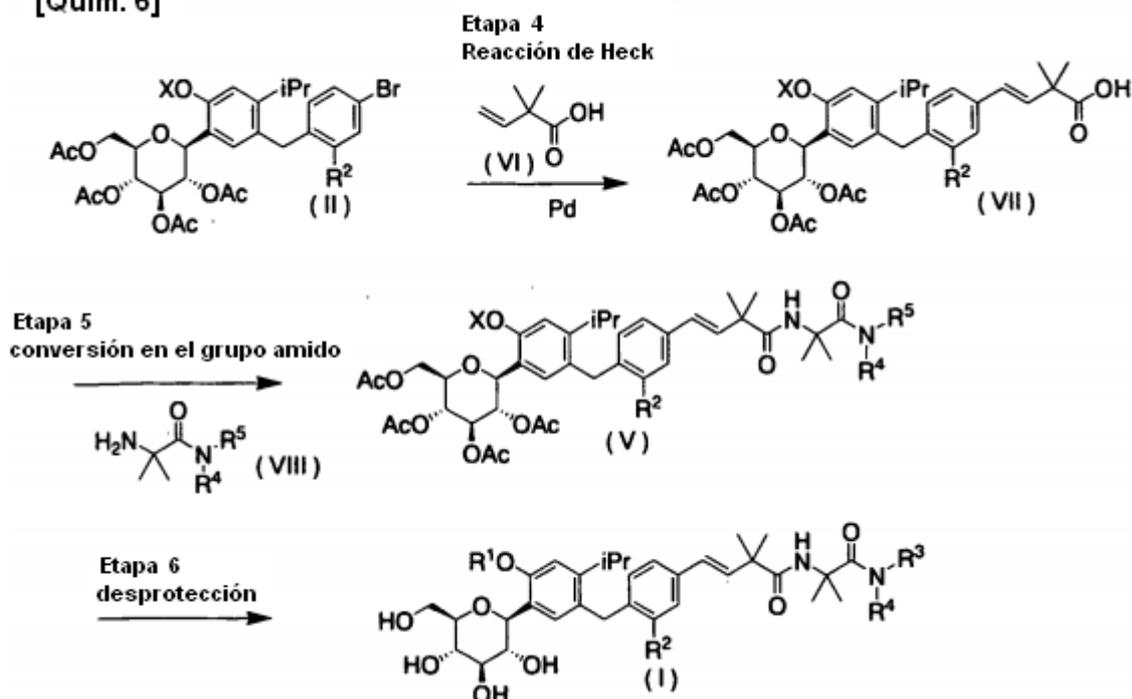
30 (3) Etapa 3 (Desprotección)

- El grupo Boc del compuesto (V) se puede retirar en condiciones ácidas y los grupos acetilo (Ac) se pueden retirar en condiciones básicas para obtener el compuesto (I). El grupo Boc se trata con ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético con o sin disolvente (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dioxano). Para los grupos acetilo, es posible usar una base tal como metóxido sódico, hidróxido sódico, hidróxido de litio, carbonato potásico, carbonato de cesio, o trietilamina. Los ejemplos de un disolvente preferente para este fin incluyen metanol, etanol, y metanol acuoso. La temperatura de reacción en este caso varía de 0 °C a 60 °C.

Procedimiento de Preparación 2

- 40 El compuesto (I) de la presente invención también se puede sintetizar a través de otra ruta que se muestra a continuación. En el esquema que se muestra a continuación, los símbolos son como se han definido anteriormente.

[Quim. 6]



(4) Etapa 4 (reacción de Heck)

- 5 Se pueden usar el compuesto (II) y el ácido carboxílico de olefina (VI) y someterse a la reacción de Heck como se muestra en la Etapa 1 del Procedimiento de Preparación 1 para obtener el compuesto (VII).

(5) Etapa 5 (Conversión en el grupo amido)

- 10 Se pueden usar el compuesto (VII) y la amina (VIII) y condensarse por deshidratación como se muestra en la Etapa 2 del Procedimiento de Preparación 1 para obtener el compuesto (V).

(6) Etapa 6 (Desprotección)

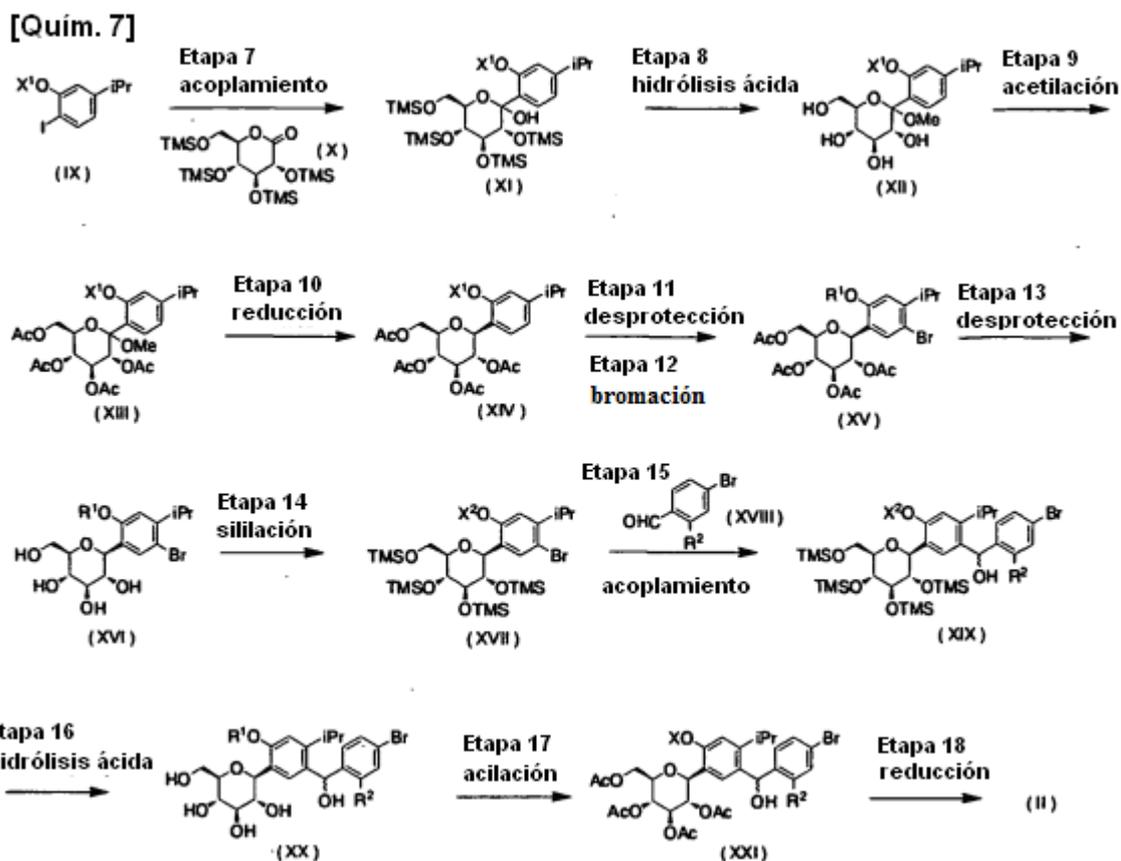
- 15 El compuesto (V) obtenido anteriormente se puede convertir en el compuesto (I) mediante una reacción de desprotección como se muestra en la Etapa 3 del Procedimiento de Preparación 1.

Procedimiento de Preparación 3

- 20 Procedimiento de Preparación para el compuesto intermedio (II)

A continuación se ilustrará la forma de preparar el compuesto intermedio (II), que se necesita para la preparación del compuesto (I) de la presente invención.

- 25 En el esquema que se muestra a continuación, X¹ representa un grupo bencilo o un grupo alquilo C₁₋₄, X² representa un grupo trimetilsililo o un grupo alquilo C₁₋₄, y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.



(7) Etapa 7 (Acoplamiento)

- 5 El compuesto (IX) se puede tratar con un reactivo organometálico (por ejemplo, n-butililitio, sec-butillitio, terc-butillitio) para preparar un reactivo de aril litio. A este reactivo se puede añadir la gluconolactona (X) para obtener el compuesto (XI). Los ejemplos de un disolvente disponible para su uso en esta reacción incluyen tetrahidrofurano, éter dietílico, y tolueno. La temperatura de reacción varía de -80 °C a la temperatura ambiente, preferentemente de -78 °C a -25 °C.

10

(8) Etapa 8 (Hidrólisis ácida)

Se puede convertir la posición 1 del resto de azúcar en éter metílico, junto con la retirada de los grupos sililo del compuesto (XI) en metanol en condiciones ácidas, para obtener el compuesto (XII). Los ejemplos del ácido usado para este fin incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, monohidrato del ácido p-toluenosulfónico, p-toluenosulfonato de piridinio, hidrógeno fluoruro de piridina, y n-Bu₄NF. Aunque la temperatura de reacción variará dependiendo del tipo de ácido que se use, varía de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 25 °C a 80 °C.

15

20 (9) Etapa 9 (Acetilación)

Se pueden proteger los grupos hidroxilo del compuesto (XII) con grupos acetilo para obtener el compuesto (XIII). El compuesto (XII) se puede hacer reaccionar, por ejemplo, con anhídrido acético o con cloruro de acetilo en un disolvente en presencia de una base apropiada para obtener el compuesto (XIII). Los ejemplos de un disolvente disponible para su uso en la reacción incluyen cloroformo, diclorometano, dioxano, acetato de etilo, tetrahidrofurano, y N,N-dimetilformamida. Los ejemplos de una base preferente para este fin incluyen trietilamina, colidina, y piridina. Se puede usar como catalizador de la reacción 4-dimetilaminopiridina. La temperatura de reacción variará preferentemente de 0 °C a la temperatura ambiente.

25

30 (10) Etapa 10 (Reducción)

El compuesto (XIII) se puede hacer reaccionar con Et₃SiH, i-Pr₃SiH, t-BuMe₂SiH o Ph₂SiHCl en presencia de un ácido de Lewis para obtener el compuesto (XIV). Los ejemplos de un ácido de Lewis disponible para su uso en esta reacción incluyen BF₃-Et₂O, CF₃COOH, InCl₃, TiCl₄, TMSOTf, ácido p-toluenosulfónico, y ácido metanosulfónico. Los ejemplos de disolvente incluyen cloroformo, diclorometano, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo o disolventes

35

mixtos de los mismos, y son preferentes los disolventes mixtos con acetonitrilo, tales como acetonitrilo/cloroformo, acetonitrilo/diclorometano, acetonitrilo/tetrahidrofurano, acetonitrilo/tetrahidrofurano/tolueno, etc. La temperatura de la reacción en este caso varía de -60 °C a 25 °C, preferentemente de -30 °C a 25 °C.

5 (11) Etapa 11 (Desprotección)

En el caso en el que X¹ en el compuesto (XIV) sea un grupo bencilo, la desbencilación se puede conseguir por hidrogenación catalítica en atmósfera de hidrógeno usando un catalizador tal como paladio sobre carbono activado; hidróxido de paladio, o platino-paladio sobre carbono activado. Entre ellos, es preferente como catalizador paladio sobre carbono activado o hidróxido de paladio. Los ejemplos de un disolvente disponible para su uso en esta reacción incluyen metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, ácido acético, y los disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción varía de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, siendo preferente la temperatura ambiente.

15 (12) Etapa 12 (Bromación)

El compuesto (XIV) o el compuesto obtenido en la Etapa 11 anterior se puede hacer reaccionar con bromo, N-bromosuccinimida, bromuro de hidrógeno o similares en un disolvente para obtener el compuesto (XV). Los ejemplos de un disolvente disponible para su uso en la reacción incluyen cloroformo, diclorometano, ácido acético, metanol, y N,N-dimetilformamida. La temperatura de reacción en este caso varía de 0 °C a temperatura ambiente.

(13) Etapa 13 (Desprotección)

Los grupos acetilo del compuesto (XV) se pueden retirar en condiciones básicas para obtener el compuesto (XVI). Los ejemplos de una base disponible para su uso incluyen metóxido sódico, hidróxido sódico, hidróxido de litio, carbonato potásico, carbonato de cesio, y trietilamina. Los ejemplos de un disolvente preferente para este fin incluyen metanol, etanol, y metanol acuoso. La temperatura de reacción en este caso varía de 0 °C a 60 °C.

30 (14) Etapa 14 (Sililación)

Los grupos hidroxilo en el compuesto (XVI) se pueden proteger con grupos sililo (por ejemplo, grupos trimetilsililo) para obtener el compuesto (XVII). El compuesto (XVI) se puede hacer reaccionar con cloruro de trimetilsililo, cloruro de trietilsililo, cloruro de terc-butildimetilsililo o similares en un disolvente en presencia de una base apropiada para obtener el compuesto (XVII). Los ejemplos de un disolvente disponible para su uso en la reacción incluyen cloroformo, diclorometano, dioxano, acetato de etilo, tetrahidrofurano, y N,N-dimetilformamida. Los ejemplos de una base preferente para este fin incluyen trietilamina, colidina, y piridina. La temperatura de reacción varía preferentemente de 0 °C a la temperatura ambiente.

40 (15) Etapa 15 (Acoplamiento)

El compuesto (XVII) se puede tratar con un reactivo organometálico (por ejemplo, n-butillitio, sec-butillitio, terc-butillitio) para preparar un reactivo de aril litio. A este reactivo se puede añadir el aldehído (XVIII) para obtener el compuesto (XIX). Los ejemplos de un disolvente disponible para su uso en esta reacción incluyen tetrahidrofurano, éter dietílico, y tolueno. La temperatura de reacción varía de -80 °C a la temperatura ambiente, preferentemente de -78 °C a -25 °C.

(16) Etapa 16 (Hidrólisis ácida)

El compuesto (XIX) obtenido anteriormente se puede convertir en el compuesto (XX) por reacción de hidrólisis ácida como se muestra en la Etapa 8 del Procedimiento de Preparación 3.

(17) Etapa 17 (Acetilación)

El compuesto (XX) obtenido anteriormente se puede convertir en el compuesto (XXI) por reacción de acetilación como se muestra en la Etapa 9 del Procedimiento de Preparación 3.

(18) Etapa 18 (Reducción)

El compuesto (XXI) obtenido anteriormente se puede convertir en el compuesto intermedio (II) por reacción de reducción como se muestra en la Etapa 10 del Procedimiento de Preparación 3.

Procedimiento de Preparación 4

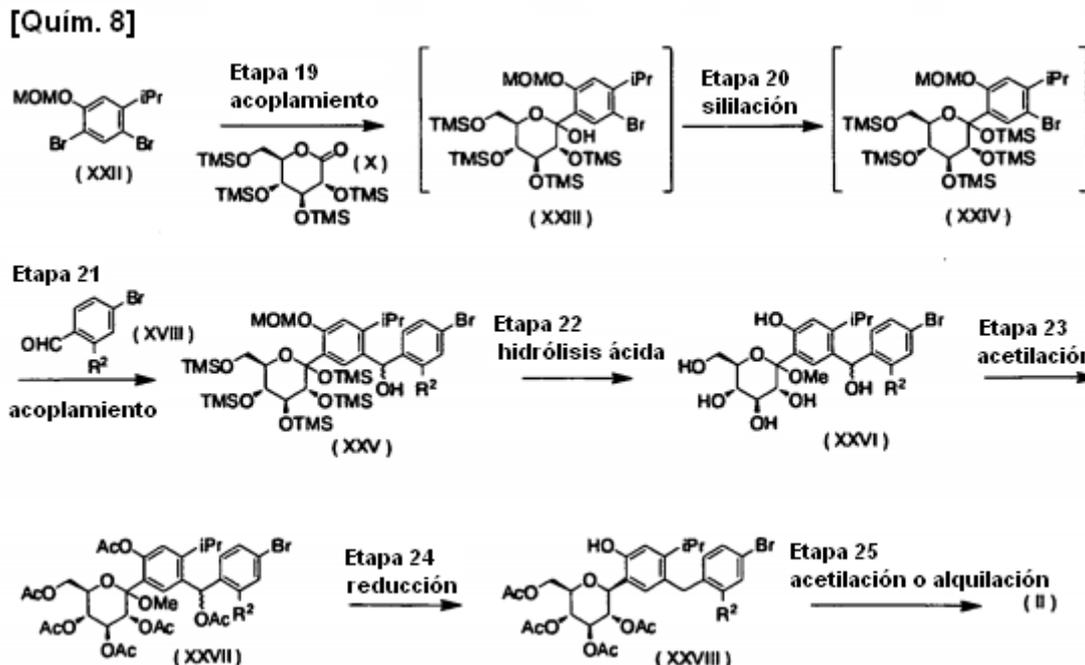
Procedimiento de Preparación para el compuesto intermedio (II)

65 El compuesto intermedio (II) también se puede sintetizar a través de otra ruta que se muestra a continuación. En

esta ruta, las Etapas 19 a 21 se pueden llevar a cabo en una etapa única para reducir por lo tanto el número de etapas.

En el esquema que se muestra a continuación, los símbolos son como se han definido anteriormente.

5



(19) Etapa 19 (Acoplamiento)

10 El compuesto (XXII) se puede tratar con un reactivo organometálico (por ejemplo, n-butillitio, sec-butillitio, terc-butillitio) para preparar un reactivo de aril litio. A este reactivo se puede añadir la gluconolactona (X) para obtener el compuesto (XXIII). Los ejemplos de un disolvente disponible para su uso en esta reacción incluyen tetrahidrofurano, éter dietílico, y tolueno. La temperatura de reacción varía de -80 °C a la temperatura ambiente, preferentemente de -78 °C a -25 °C.

15

(20) Etapa 20 (Sillación)

Después de la Etapa 19 anterior, el grupo hidroxilo en la posición 1 del compuesto (XXIII) se puede proteger con un grupo sililo (por ejemplo, un grupo trimetilsililo). La solución de reacción de la Etapa 19 se puede hacer reaccionar con cloruro de trimetilsililo para obtener el compuesto (XXIV). Un disolvente disponible para su uso en la reacción y una temperatura de reacción preferente son los mismos que los de la Etapa 19.

20

(21) Etapa 21 (Acoplamiento)

25 Después de la Etapa 20 anterior, el compuesto (XXIV) generado de este modo se puede tratar con un reactivo organometálico (por ejemplo, n-butillitio, sec-butillitio, terc-butillitio) para preparar un reactivo de aril litio. A este reactivo se puede añadir el aldehído (XVIII) para obtener el compuesto (XXV). Un disolvente disponible para su uso en esta reacción y una temperatura de reacción preferente son los mismos que los de la Etapa 19.

30

(22) Etapa 22 (Hidrólisis ácida)

El compuesto (XXV) obtenido anteriormente se puede convertir en el compuesto (XXVI) por reacción de hidrólisis ácida como se muestra en la Etapa 8 del Procedimiento de Preparación 3.

35

(23) Etapa 23 (Acetilación)

El compuesto (XXVI) obtenido anteriormente se puede convertir en el compuesto (XXVII) por reacción de acetilación como se muestra en la Etapa 9 del Procedimiento de Preparación 3.

40

(24) Etapa 24 (Reducción)

El compuesto (XXVII) obtenido anteriormente se puede convertir en el compuesto (XXVIII) por reacción de reducción

como se muestra en la Etapa 10 del Procedimiento de Preparación 3.

(25) Etapa 25 (Acetilación o alquilación)

- 5 El grupo hidroxilo del compuesto (XXVIII) se puede proteger con un grupo acetilo o se puede alquilar (por ejemplo, metilar) para preparar el compuesto intermedio (II). El compuesto (XXVIII) se puede hacer reaccionar, por ejemplo, con anhídrido acético o con cloruro de acetilo en un disolvente en presencia de una base apropiada para obtener el compuesto intermedio (II). Los ejemplos de un disolvente disponible para su uso en la reacción incluyen cloroformo, diclorometano, dioxano, acetato de etilo, tetrahidrofurano, y N,N-dimetilformamida. Los ejemplos de una base preferente para este fin incluyen trietilamina, colidina, y piridina. Como catalizador, se puede usar 4-dimetilaminopiridina o similar. La temperatura de reacción varía preferentemente de 0 °C a la temperatura ambiente. De forma alternativa, el compuesto (XXVIII) se puede hacer reaccionar con yoduro de metilo, yoduro de etilo, 2-yodopropano o similar en un disolvente en presencia de una base apropiada para obtener el compuesto intermedio (II). Los ejemplos de un disolvente disponible para su uso en la reacción incluyen cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, y acetona. Los ejemplos de una base preferente para este fin incluyen carbonato potásico, y carbonato de cesio.

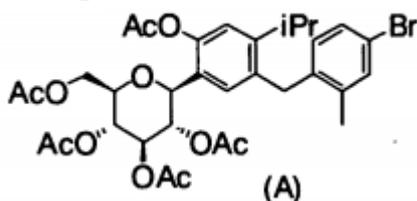
Ejemplos

- 20 La presente invención se describirá de forma adicional con más detalle a través de los siguientes ejemplos de referencia, ejemplos y ejemplos de ensayo, pero no se debería interpretar que la presente invención está limitada por los mismos.

Ejemplo de Referencia 1: Preparación del compuesto intermedio (A)

25

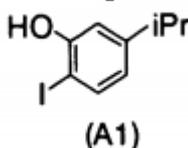
[Quím. 9]



(1) Ejemplo de Referencia 1-1: Compuesto (A1)

30

[Quím. 10]



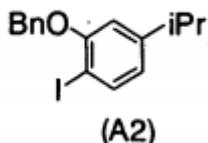
- 35 A una solución de 3-isopropilfenol (25,0 g, 0,184 mol) en ácido acético (200 ml), se añadieron una suspensión de yodato potásico (7,88 g, 0,0368 mol) en agua (75 ml) y yodo (18,7 g, 0,0736 mol). Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de la adición de éter dietílico (400 ml) y agua (300 ml), se separó la fase orgánica. La fase orgánica se lavó con agua, bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5) para obtener el compuesto (A1) (27,6 g, 57%) en forma de un aceite incoloro.

40

RMN ¹H (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,16-1,25 (m, 6 H) 2,64-2,98 (m, 1 H) 5,21 (s, 1 H) 6,57 (dd, J = 8,13, 2,20 Hz, 1 H) 6,88 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 7,54 (d, J = 8,13 Hz, 1 H).

- 45 (2) Ejemplo de Referencia 1-2: Compuesto (A2)

[Quim. 11]

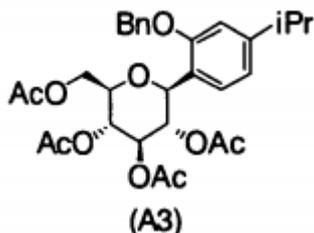


5 A una suspensión en acetonitrilo del compuesto (A1) (26,5 g, 0,101 mol) y carbonato potásico (20,9 g, 0,152 mol), se añadió bromuro de bencilo (14,4 ml, 0,121 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, seguido de la adición de metanol (1,0 ml) y de agitación durante un periodo de tiempo adicional de 30 minutos. Los materiales insolubles se retiraron por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5) para obtener el compuesto (A2) (30,2 g, 85%) en forma de un aceite incoloro.

10 RMN ¹H (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,21 (d, J = 7,03 Hz, 6 H) 2,84 (sept, J = 7,03 Hz, 1 H) 5,14 (s, 2 H) 6,62 (dd, J = 8,35, 2,20 Hz, 1 H) 6,74 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 7,23-7,58 (m, 5 H) 7,68 (d, J = 8,35 Hz, 1 H).

(3) Ejemplo de Referencia 1-3: Compuesto (A3)

[Quim. 12]



15 A una solución del compuesto (A2) (30,2 g, 85,7 mmol) en THF (450 ml), se añadió gota a gota n-butilitio 2,6 M en hexano (33 ml, 85,7 mmol) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno y se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. A continuación se añadió gota a gota una solución de 2,3,4,6-tetra-O-trimetilsilil-D-glucono-1,5-lactona (40,0 g, 85,7 mmol) en THF (230 ml) durante 15 minutos y se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Se añadieron a la mezcla de reacción cloruro de amonio acuoso saturado (150 ml) y agua (100 ml). Esta mezcla se calentó a temperatura ambiente y a continuación se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar por filtración el desecante, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida.

25 El residuo resultante se disolvió en una solución que contenía ácido metanosulfónico (2,9 g) en metanol (840 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 14,5 horas. Después de la neutralización con trietilamina (2,5 ml), la mezcla de reacción se concentró.

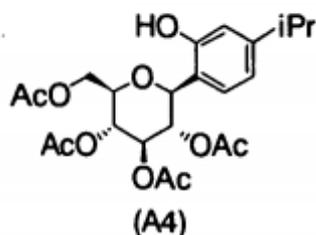
30 El residuo resultante (46,4 g) se disolvió en piridina (125 ml) y se enfrió a 4 °C. A esta solución se añadieron anhídrido acético (75 ml) y 4-dimetilaminopiridina (102 mg, 0,835 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Después de la adición de agua enfriada con hielo (500 ml), la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto (53 g).

40 A una solución de este compuesto en bruto en cloroformo (250 ml) y acetonitrilo (250 ml), se añadieron Et₃SiH (13,7 ml, 85,7 mmol) y BF₃-Et₂O (10,9 ml, 85,7 mmol) a 4 °C en atmósfera de nitrógeno, y se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1 → 2:1) para obtener el compuesto (A3) (19,1 g, 40%; 4 etapas) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo claro.

45 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,21 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,78 (s, 3 H) 2,01 (s, 6 H) 2,05 (s, 3 H) 2,86 (sept, J = 6,99 Hz, 1 H) 3,80 (ddd, J = 9,95, 4,59, 2,25 Hz, 1 H) 4,06-4,13 (m, 1 H) 4,19-4,27 (m, 1 H) 4,96 (d, J = 9,95 Hz, 1 H) 5,10 (s, 2 H) 5,16-5,25 (m, 1 H) 5,33 (t, J = 9,17 Hz, 1 H) 5,40-5,49 (m, 1 H) 6,79 (d, J = 1,40 Hz, 1 H) 6,85 (dd, J = 7,93, 1,40 Hz, 1 H) 7,26-7,52 (m, 6 H).
MS ESI/APCI Doble pos.: 579 [M+Na]⁺.

(4) Ejemplo de Referencia 1-4: Compuesto (A4)

[Quim. 13]



5 A una solución del compuesto (A3) (19,1 g, 34,3 mmol) en metanol (200 ml), se añadió paladio al 10% sobre carbono activado (1,8 g) y se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de filtrar la mezcla de reacción a través de celita, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1 → 1:1) para obtener el compuesto (A4) (12,3 g, 77%) en forma de una sustancia amorfa incolora.

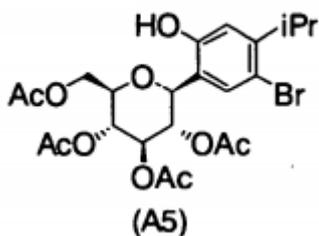
10

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,20 (d, J = 6,89 Hz, 6 H) 1,83 (s, 3 H) 2,01 (s, 3 H) 2,06 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 2,82 (sept, J = 6,89 Hz, 1 H) 3,87 (ddd, J = 9,60, 3,85, 2,25 Hz, 1 H) 4,14-4,21 (m, 1 H) 4,27-4,36 (m, 1 H) 4,59 (d, J = 9,33 Hz, 1 H) 5,23-5,39 (m, 3 H) 6,70 (dd, J = 7,93, 1,71 Hz, 1 H) 6,77 (d, J = 1,71 Hz, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 6,91 (d, J = 7,93 Hz, 1 H).

15 MS ESI/APCI Doble pos.: 489 [M+Na]⁺.
MS ESI/APCI Doble neg.: 501 [M+Cl]⁻.

(5) Ejemplo de Referencia 1-5: Compuesto (A5)

[Quim. 14]



20

A una solución del compuesto (A4) (12,3 g, 26,3 mmol) en ácido acético (120 ml), se añadió gota a gota bromo (4,2 g, 26,3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas, y se añadió a esto agua enfriada con hielo (150 ml). Esta mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado, tiosulfato sódico acuoso al 10% y salmuera, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 2-propanol (20 ml), al que se añadió a continuación hexano (50 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a 4 °C durante 1 hora, y el precipitado resultante se filtró para obtener el compuesto (A5) (9,8 g, 68%) en forma de un polvo incoloro.

25

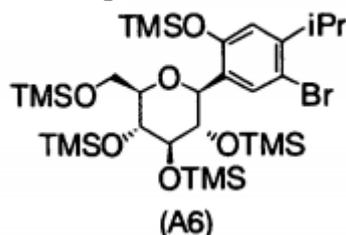
30

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,12-1,26 (m, 6 H) 1,89 (s, 3 H) 2,01 (s, 3 H) 2,07 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 3,22 (sept, J = 6,74 Hz, 1 H) 3,87 (ddd, J = 9,48, 3,73, 2,18 Hz, 1 H) 4,14-4,22 (m, 1 H) 4,28-4,36 (m, 1 H) 4,53 (d, J = 9,33 Hz, 1 H) 5,16-5,39 (m, 3 H) 6,82 (s, 1 H) 7,14 (s, 1 H).

35 MS ESI/APCI Doble pos.: 567 [M+Na]⁺, 569 [M+2+Na]⁺.
MS ESI/APCI Doble neg.: 579 [M+Cl]⁻, 581 [M+2+Cl]⁻.

(6) Ejemplo de Referencia 1-6: Compuesto (A6)

[Quim. 15]



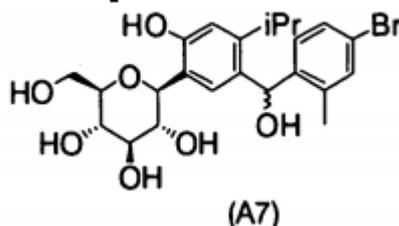
5 A una solución del compuesto (A5) (12,2 g, 22,3 mmol) en metanol (120 ml), se añadieron trietilamina (24 ml) y agua (24 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y se agitó adicionalmente a 50 °C durante 10 horas, seguido de la retirada por destilación del disolvente a presión reducida.

10 El residuo resultante se disolvió en N,N-dimetilformamida (106 ml), a la que se añadieron a continuación trietilamina (18,6 ml, 134 mmol) y clorotrimetilsilano (14,3 ml, 112 mmol) a 4 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 4 °C durante 1 hora, seguido de la adición de agua enfriada con hielo (150 ml). Esta mezcla se extrajo tres veces con tolueno, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto (A6) (17,4 g) en forma de un aceite. Este compuesto se usó para la siguiente reacción sin purificación.

15 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm -0,28 (s, 9 H) 0,08 (s, 9 H) 0,19 (s, 9 H) 0,20 (s, 9 H) 1,16 (d, J = 6,84 Hz, 3 H) 1,21 (d, J = 6,84 Hz, 3 H) 3,17-3,37 (m, 1 H) 3,41-3,56 (m, 3 H) 3,62-3,72 (m, 1 H) 3,76-3,86 (m, 1 H) 4,46 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 6,64 (s, 1 H) 7,47 (s, 1 H).

20 (7) Ejemplo de Referencia 1-7: Compuesto (A7)

[Quim. 16]



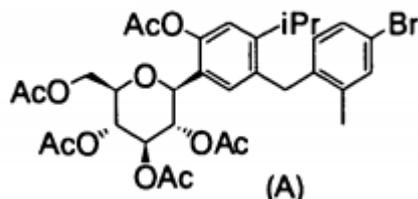
25 A una solución del compuesto (A6) (13,4 g, 15,9 mmol) en THF (140 ml), se añadió gota a gota n-butilitio 2,6 M en hexano (7,7 ml, 20,0 mmol) durante 10 minutos a -78 °C en atmósfera de nitrógeno y se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos. A continuación, se añadió gota a gota una solución de 4-bromo-2-metilbenzaldehído (3,2 g, 15,9 mmol) en THF (24 ml) durante 15 minutos y se agitó a la misma temperatura durante 45 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml) y agua (100 ml). Esta mezcla se calentó a temperatura ambiente y a continuación se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida.

30 El residuo resultante se disolvió en una solución que contenía ácido metanosulfónico (0,9 g) en metanol (200 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después de la neutralización con trietilamina, la mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1 → 8:1) para obtener el compuesto (A7) (5,75 g, 73%) en forma de una sustancia amorfa incolora.

35 RMN ¹H (600 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,01 y 1,04 (cada uno d, J = 6,88 Hz, 3 H) 1,18 y 1,19 (cada uno d, J = 6,88 Hz, 3 H) 2,24 y 2,26 (cada uno s, 3 H) 2,95-3,07 (m, 1 H) 3,35-3,69 (m, 5 H) 3,78-3,87 (m, 1 H) 4,37-4,50 (m, 1 H) 5,59 (s, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 6,98-7,10 (m, 2 H) 7,24-7,30 (m, 1 H) 7,33 (s, 1 H).
MS ESI/APCI Doble pos.: 479 [M-OH]⁺, 481 [M+2-OH]⁺.

40 (8) Ejemplo de Referencia 1-8: Compuesto intermedio (A)

[Quím. 17]



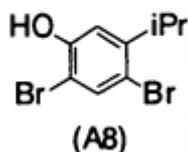
- 5 El Compuesto (A7) (5,7 g, 11,5 mmol) se disolvió en piridina (34 ml). A esta solución se añadieron anhídrido acético (17 ml) y 4-dimetilaminopiridina (10 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después de la adición de agua enfriada con hielo (500 ml), la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un compuesto en bruto (8,5 g).
- 10 A una solución de este compuesto en bruto (8,5 g) en cloroformo (80 ml) y acetonitrilo (80 ml), se añadieron Et_3SiH (2,7 ml, 17,0 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2,2 ml, 17,0 mmol) a 4 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y a continuación se agitó a la misma temperatura durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se cristalizó en una mezcla 4:1 de hexano:acetato de etilo, y el precipitado resultante se filtró para obtener el compuesto intermedio (A) (5,3 g, 68%) en forma de un polvo incoloro.

- 20 RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,12 (d, J = 6,68 Hz, 3 H) 1,14 (d, J = 6,68 Hz, 3 H) 1,76 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 2,03 (s, 3 H) 2,06 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 2,93 (sept, J = 6,68 Hz, 1 H) 3,76 (ddd, J = 9,87, 4,51, 2,25 Hz, 1H) 3,87 (s, 2 H) 4,06 (dd, J = 12,51, 2,25 Hz, 1 H) 4,27 (dd, J = 12,51, 4,51 Hz, 1 H) 4,49 (d, J = 9,64 Hz, 1 H) 5,10-5,33 (m, 3 H) 6,59 (d, J = 8,39 Hz, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 7,20 (dd, J = 8,39, 2,49 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 2,49 Hz, 1 H).
- 25 MS ESI/APCI Doble pos.: 713 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 715 $[\text{M}+2+\text{Na}]^+$.

- De forma alternativa, el compuesto intermedio (A) también se puede sintetizar como se describe a continuación en los Ejemplos de Referencia 1-9, 1-10 y 1-11.

- 30 (9) Ejemplo de Referencia 1-9: Compuesto (A8)

[Quím. 18]

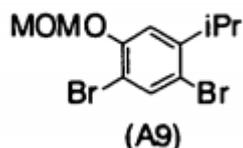


- 35 A una solución de 3-isopropilfenol (160 g, 1,18 mol) en ácido acético (1,6 l), se añadió gota a gota una solución de bromo (469 g, 2,94 mol) en ácido acético (320 ml) durante 32 minutos con refrigeración en hielo de modo que la temperatura interna no superara los 19 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la adición de tolueno (1,6 l), se añadió gota a gota sulfato sódico acuoso al 10% (1,0 l) con refrigeración en hielo de modo que la temperatura interna no superara los 20 °C. La fase orgánica se separó y se lavó dos veces con sulfato sódico acuoso al 10% (1,0 l) y con cloruro sódico acuoso al 10% (1,0 l), y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto (A8) (342 g, 99%) en forma de un aceite de color amarillo claro.

- 40 RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,21 (d, J = 6,84 Hz, 6 H) 3,25 (sept, J = 6,84 Hz, 1 H) 5,40 (s, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 7,61 (s, 1 H).

- 45 (10) Ejemplo de Referencia 1-10: Compuesto (A9)

[Quim. 19]



5 A una solución del compuesto (A8) (512 g, 1,74 mol) en cloroformo (1,74 l), se añadió diisopropiletilamina (364 ml, 2,09 mol) y se enfrió en hielo. Se añadió gota a gota clorometil metil éter (159 ml, 2,09 mol) durante 60 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió en hielo, y se añadió gota a gota a esto hidróxido sódico acuoso 1 M (1,5 l). La fase orgánica se separó y se lavó con hidróxido sódico acuoso 1 M (1,5 l) y agua (1,5 l), y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por destilación a presión reducida (de 0,93 a 1,5 hpa, de 122 °C a 137 °C) para obtener el compuesto (A9) (548 g, 96%) en forma de un aceite de color amarillo claro.

10 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 (d, J = 6,84 Hz, 6 H) 3,28 (sept, J = 6,84 Hz, 1 H) 3,52 (s, 3 H) 5,23 (s, 2 H) 7,06 (s, 1 H) 7,69 (s, 1 H).
MS ESI/APCI Doble pos.: 339 [M+H]⁺, 341 [M+2+H]⁺.

15 (11) Ejemplo de Referencia 1-11: Compuesto intermedio (A)

20 A una solución del compuesto (A9) (210 g, 0,621 mol) en THF (3,1 l), se añadió gota a gota n-butillitio 2,76 M en hexano (236 ml, 0,652 mol) durante 20 minutos de -86 °C a -74 °C en atmósfera de argón, y se agitó a la misma temperatura durante 35 minutos. A continuación se añadió gota a gota una solución de 2,3,4,6-tetra-O-trimetilsilil-D-glucono-1,5-lactona (305 g, 0,652 mol) en THF (890 ml) durante 38 minutos y se agitó a la misma temperatura durante 50 minutos. Adicionalmente, se añadió gota a gota trimetilclorosilano (82,8 ml, 0,652 mmol) durante 4 minutos y se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. A continuación se añadió gota a gota n-butillitio 2,76 M en hexano (326 ml, 0,901 mol) durante 23 minutos y se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos.

25 Finalmente, se añadió gota a gota una solución de 4-bromo-2-metilbenzaldehído (136 g, 0,683 mmol) en THF (890 ml) durante 43 minutos y se agitó a la misma temperatura durante 35 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (3,1 l) y se calentó a temperatura ambiente. Después de la adición de tolueno (3,1 l), la fase orgánica se separó y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida.

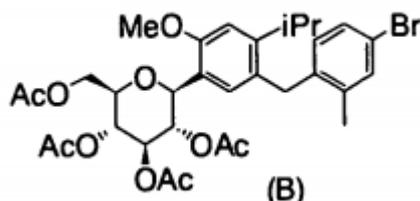
30 El residuo resultante (633 g) se disolvió en metanol (3,1 l), y a esto se añadió ácido metanosulfónico (4,03 ml, 0,0621 mol), seguido de calentamiento a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con trietilamina (17,3 ml, 0,124 mol) y a continuación se concentró. El producto concentrado (413 g) se disolvió en tolueno (1,1 l) y se lavó tres veces con agua (1,65 l). La fase orgánica se diluyó con tolueno (0,55 l) y se extrajo con hidróxido sódico acuoso 1 M (0,55 l). La fase acuosa se lavó con tolueno (1,65 l) y se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M (0,43 l). La fase acuosa resultante se extrajo con tolueno (1,1 l). La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso al 10% (1,1 l), seguido de retirada del disolvente por destilación a presión reducida.

40 El residuo resultante (273 g) se disolvió en THF (1,01 l). A esta solución, se añadieron diisopropiletilamina (776 ml, 4,53 mol), anhídrido acético (381 ml, 4,03 mol) y 4-dimetilaminopiridina (615 mg, 5,04 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. La mezcla de reacción se enfrió en hielo, y a esto se añadieron agua (1,0 l) y tolueno (1,0 l). La fase orgánica se separó y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (1,0 l), seguido de la retirada del disolvente por destilación a presión reducida.

45 El residuo resultante (390 g) se disolvió en acetonitrilo (3,85 l). A esta solución se añadieron agua (9,07 ml, 0,504 mol) y t-BuMe₂SiH (334 ml, 2,02 mol) y se enfrió con hielo, seguido de la adición gota a gota de TMSOTf (392 ml, 2,17 mol) durante 30 minutos. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 hora, se añadió gota a gota anhídrido acético (95,2 ml, 1,01 mol) durante 10 minutos y se agitó a la misma temperatura durante un periodo adicional de 15 minutos. Se añadieron tolueno (3,85 ml) y bicarbonato sódico acuoso al 3% (1,92 l) a la mezcla de reacción. La fase orgánica se separó y se lavó con bicarbonato sódico acuoso al 3% (1,92 l) y cloruro sódico acuoso al 10% (1,92 l), y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se cristalizó en 2-propanol (1,42 l). El precipitado resultante se filtró para obtener el compuesto intermedio (A) (201 g, 47%; 4 etapas) en forma de un polvo incoloro.

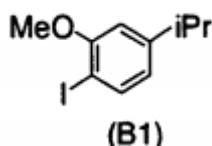
55 Ejemplo de Referencia 2: Preparación del compuesto intermedio (B)

[Quím. 20]



(1) Ejemplo de Referencia 2-1: Compuesto (B1)

[Quím. 21]



5

A una suspensión del compuesto (A1) (27,4 g, 0,104 mol) y carbonato potásico (21,7 g, 0,156 mol) en acetonitrilo (200 ml), se añadió yoduro de metilo (9,8 ml, 0,156 mol) y se agitó a 40 °C durante 2,5 horas. Adicionalmente se añadió yoduro de metilo (3,5 ml, 0,052 mol) adicional y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Los materiales insolubles se retiraron por filtración, y el filtrado se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, tiosulfato sódico acuoso al 10% y salmuera, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano → hexano:acetato de etilo = 95:5) para obtener el compuesto (B1) (24,5 g, 85%) en forma de un aceite de color amarillo claro.

10

15

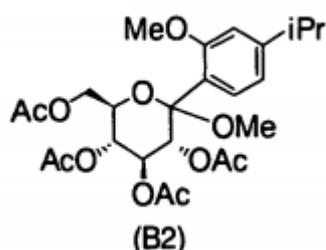
RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,24 (d, J = 6,84 Hz, 6 H) 2,87 (sept, J = 6,84 Hz, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 6,58-6,65 (m, 1 H) 6,70 (d, J = 1,87 Hz, 1 H) 7,65 (d, J = 8,08 Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Doble pos.: 277 [M+H]⁺.

20

(2) Ejemplo de Referencia 2-2: Compuesto (B2)

[Quím. 22]



25

A una solución del compuesto (B1) (24,5 g, 88,6 mmol) en THF (100 ml), se añadió gota a gota n-butilitio 2,6 M en hexano (34 ml, 88,6 mmol) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno y se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos. A continuación, se añadió gota a gota una solución de 2,3,4,6-tetra-O-trimetilsilil-D-glucono-1,5-lactona (37,6 g, 80,5 mmol) en THF (60 ml) durante 25 minutos y se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. A la mezcla de reacción, se añadieron hielo y agua, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida.

30

El residuo resultante se disolvió en una solución que contenía ácido metanosulfónico (1,55 g, 16,1 mmol) en metanol (380 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la neutralización con trietilamina (11,2 ml, 80,5 mmol), la mezcla de reacción se concentró.

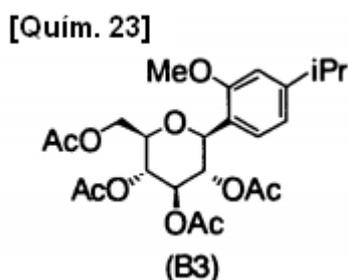
35

El residuo resultante (30,2 g) se disolvió en piridina (100 ml). A esta solución, se añadió anhídrido acético (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de la adición de agua refrigerada con hielo (400 ml), la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico acuoso 1 M, bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, y a continuación se secó sobre sulfato de

magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano → hexano:acetato de etilo = 6:4) para obtener el compuesto (B2) (32,8 g, 80%; 3 etapas) en forma de un aceite de color amarillo claro.

- 5 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,23 (d, J = 6,92 Hz, 6 H) 1,84 (s, 3 H) 1,97 (s, 3 H) 2,06 (s, 3 H) 2,10 (s, 3 H) 2,87 (sept, J = 6,92 Hz, 1 H) 3,32 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 4,04 (ddd, J = 10,18, 4,74, 2,41 Hz, 1 H) 4,17-4,23 (m, 1 H) 4,28-4,36 (m, 1 H) 5,25 (dd, J = 10,18, 9,40 Hz, 1 H) 5,36 (d, J = 10,18 Hz, 1 H) 5,60 (dd, J = 10,18, 9,40 Hz, 1 H) 6,74 (d, J = 1,55 Hz, 1 H) 6,79 (dd, J = 8,08, 1,55 Hz, 1 H) 7,26-7,33 (m, 1 H).
- 10 MS ESI/APCI Doble pos.: 533 [M+Na]⁺.

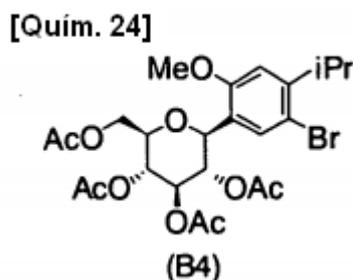
(3) Ejemplo de Referencia 2-3: Compuesto (B3)



- 15 A una solución del compuesto (B2) (32,8 g, 64,0 mmol) en cloroformo (150 ml) y acetonitrilo (150 ml), se añadieron Et₃SiH (21 ml, 128 mmol) y BF₃-Et₂O (49 ml, 385 mmol) a 4 °C en atmósfera de nitrógeno y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de
- 20 retirar el desecante por filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para obtener el compuesto (B3) (22,9 g, 74%) en forma de una goma de color amarillo claro.

- 25 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 (d, J = 6,99 Hz, 6 H) 1,77 (s, 3 H) 2,01 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,07 (s, 3 H) 2,87 (sept, J = 6,96 Hz, 1 H) 3,80-3,87 (m, 1H) 3,84 (s, 3 H) 4,09-4,16 (m, 1 H) 4,22-4,29 (m, 1 H) 4,88-4,95 (m, 1 H) 5,18-5,27 (m, 1 H) 5,32-5,38 (m, 2 H) 6,71 (d, J = 1,55 Hz, 1 H) 6,83 (dd, J = 7,93,1,55 Hz, 1H) 7,23-7,30 (m, 1 H).
- 30 MS ESI/APCI Doble pos.: 503 [M+H]⁺.
MS ESI/APCI Doble neg.: 515 [M+Cl]⁻.

(4) Ejemplo de Referencia 2-4: Compuesto (B4)



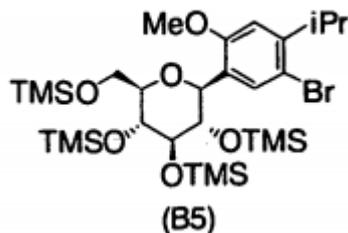
- 35 Se repitió el mismo procedimiento que el que se ha mostrado en el Ejemplo de Referencia 1-5 para obtener el compuesto (B4) (25,5 g, 96%) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo claro, excepto en que el compuesto (A4) se reemplazó por el compuesto (B3).

- 40 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,20 (d, J = 6,84 Hz, 3 H) 1,23 (d, J = 6,84 Hz, 3 H) 1,80 (s, 3 H) 2,01 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,09 (s, 3 H) 3,31 (sept, J = 6,84 Hz, 1 H) 3,77-3,82 (m, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 4,10-4,17 (m, 1 H) 4,22-4,30 (m, 1 H) 4,83 (d, J = 9,48 Hz, 1 H) 5,17-5,38 (m, 3 H) 6,75 (s, 1 H) 7,49 (s, 1 H).
- MS ESI/APCI Doble pos.: 581 [M+Na]⁺, 583 [M+2+Na]⁺.

(5) Ejemplo de Referencia 2-5: Compuesto (B5)

45

[Quím. 25]



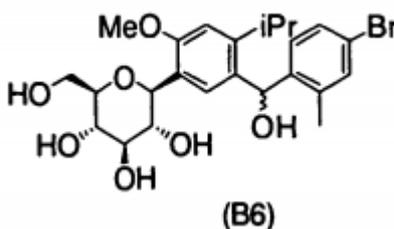
5 Se repitió el mismo procedimiento que el que se ha mostrado en el Ejemplo de Referencia 1-6 para obtener el compuesto (B5) (30,3 g) en forma de un aceite de color marrón, excepto en que el compuesto (A5) se reemplazó por el compuesto (B4). Este compuesto se usó para la siguiente reacción sin purificación.

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm -0,32 (s, 9 H) 0,09 (s, 9 H) 0,18 (s, 9 H) 0,20 (s, 9 H) 1,19 (d, J = 6,84 Hz, 3 H) 1,23 (d, J = 6,84 Hz, 3 H) 3,26-3,44 (m, 3 H) 3,52-3,58 (m, 2 H) 3,65-3,75 (m, 3 H) 3,76-3,83 (m, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 4,60 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 6,72 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H).

10 MS ESI/APCI Doble pos.: 701 [M+Na]⁺, 703 [M+2+Na]⁺.

(6) Ejemplo de Referencia 2-6: Compuesto (B6)

[Quím. 26]



15

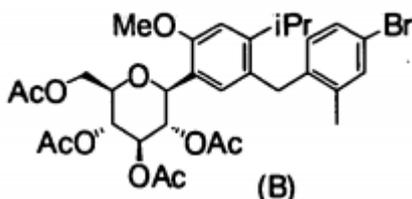
Se repitió el mismo procedimiento que el que se ha mostrado en el Ejemplo de Referencia 1-7 para obtener el compuesto (B6) (14,7 g, 60%) en forma de una sustancia amorfa de color marrón, excepto en que el compuesto (A6) se reemplazó por el compuesto (B5).

20 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,23 y 1,25 (cada uno d, J = 6,84 Hz, 6 H) 1,80 (s, 2 H) 2,27 y 2,29 (cada uno s, 3 H) 2,30-2,58 (m, 2 H) 2,82-3,06 (m, 2 H) 3,34 y 3,35 (cada uno s, 3 H) 3,38-3,86 (m, 6 H) 4,56-4,73 (m, 1 H) 5,53 (d, J = 3,11 Hz, 1 H) 6,75-7,35 (m, 5H).

MS ESI/APCI Doble pos.: 493 [M-OH]⁺, 495 [M+2-OH]⁺

25 (7) Ejemplo de Referencia 2-7: Compuesto intermedio (B)

[Quím. 27]

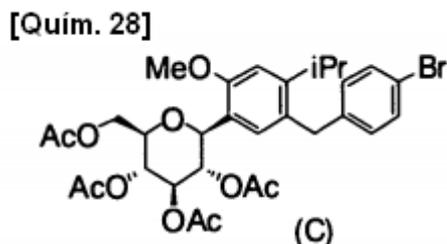


30 Se repitió el mismo procedimiento que el que se ha mostrado en el Ejemplo de Referencia 1-8 para obtener el compuesto intermedio (B) (14,2 g, 88%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el compuesto (A7) se reemplazó por el compuesto (B6).

35 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,11 (d, J = 6,68 Hz, 3 H) 1,14 (d, J = 6,68 Hz, 3 H) 1,75 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 2,04 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 2,90 (sept, J = 6,68 Hz, 1 H) 3,71-3,90 (m, 3 H) 3,86 (s, 3H) 3,85-3,87 (m, 1 H) 4,05-4,15 (m, 1 H) 4,19-4,28 (m, 1 H) 4,77-4,85 (m, 1 H) 5,11-5,23 (m, 1 H) 5,26-5,37 (m, 2 H) 6,54 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 6,81 (s, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 7,17 (dd, J = 8,24, 2,64 Hz, 1 H) 7,32 (d, J = 2,64 Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Doble pos.: 685 [M+Na]⁺, 687 [M+2+Na]⁺.

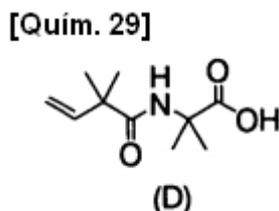
Ejemplo de Referencia 3: Preparación del compuesto intermedio (C)



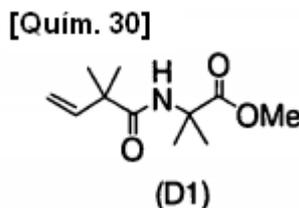
5 Se repitieron los mismos procedimientos que los mostrados en los Ejemplos de Referencia 1-7 y 1-8 para obtener el compuesto (C) (2,26 g) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo claro, excepto en que el compuesto (A6) se reemplazó por el compuesto (B5), y 4-bromo-2-metilbenzaldehído se reemplazó por 4-bromobenzaldehído.

10 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,04 (d, J = 6,84 Hz, 3 H) 1,09 (d, J = 6,84 Hz, 3 H) 1,76 (s, 3 H) 2,01 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,06 (s, 3 H) 2,91-3,06 (m, 1 H) 3,80-3,88 (m, 4 H) 3,91 (d, J = 5,13 Hz, 2 H) 4,06-4,18 (m, 1 H) 4,20-4,31 (m, 1 H) 4,82-4,93 (m, 1 H) 5,15-5,43 (m, 3 H) 6,77 (s, 1 H) 6,92 (d, J = 8,55 Hz, 2 H) 7,11 (s, 1 H) 7,36 (d, J = 8,55 Hz, 2 H).

15 Ejemplo de Referencia 4: Preparación del compuesto intermedio (D)



(1) Ejemplo de Referencia 4-1: Compuesto (D1)

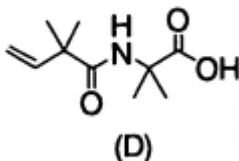


20 A una solución de ácido 2,2-dimetil-3-butenico (J. Org. Chem., vol. 65, p. 8402, 2000) (5,42 g, 47,5 mmol) en cloroformo (250 ml), se añadieron cloruro de oxalilo (4,43 ml, 49,9 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 gotas) en atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación en hielo, y a esto se añadieron trietilamina (19,9 ml, 143 mmol) e hidrocloreto del éster de metilo del ácido α-aminoisobutírico (10,9 g, 71,2 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso 3 M, bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano → hexano:acetato de etilo = 4:1) para obtener el compuesto (D1) (9,38 g, 93%) en forma de un polvo incoloro.

35 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 (s, 6 H) 1,51 (s, 6 H) 3,73 (s, 3 H) 5,17-5,32 (m, 2 H) 6,02 (dd, J = 17,56, 10,57 Hz, 1 H) 6,25 (s a, 1 H).
MS ESI/APCI Doble pos.: 214 [M+H]⁺.

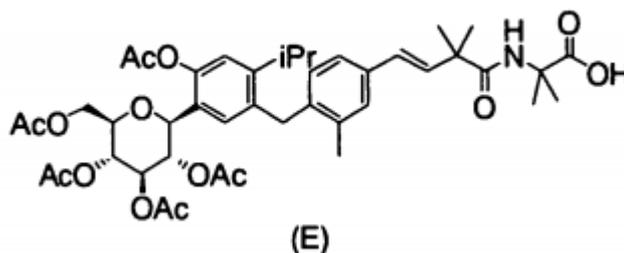
(2) Ejemplo de Referencia 4-2: Compuesto intermedio (D)

[Quim. 31]



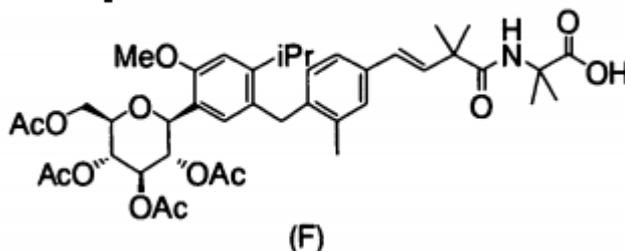
- A una solución del compuesto (D1) (9,38 g, 43,9 mmol) en metanol (20 ml), se añadió hidróxido sódico acuoso 4 M (16,5 ml, 66,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se disolvió en agua y se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 3 M. Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto intermedio (D) (8,19 g, 94%) en forma de un polvo incoloro.
- 10 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,29 (s, 6 H) 1,54 (s, 6 H) 5,16-5,36 (m, 2 H) 6,01 (dd, J = 17,49, 10,65 Hz, 1 H) 6,14 (s, 1 H).
MS ESI/APCI Doble pos.: 200 [M+H]⁺, 222 [M+Na]⁺.
MS ESI/APCI Doble neg.: 198 [M-H]⁻.
- 15 Ejemplo de Referencia 5: Preparación del compuesto intermedio (E)

[Quim. 32]



- En atmósfera de argón, se agitó una suspensión del compuesto intermedio (A) (5,0 g, 7,23 mmol), el compuesto intermedio (D) (2,59 g, 13,0 mmol), acetato de paladio (II) (328 mg, 1,45 mmol), tri-O-tolilfosfina (880 mg, 2,89 mmol) y trietilamina (3,0 ml, 9,00 mmol) en acetonitrilo (24 ml) a 120 °C durante 20 minutos con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1 → acetato de etilo) para obtener el compuesto intermedio (E) (4,59 g, 78%) en forma de un polvo de color amarillo claro.
- 20
- 25
- RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,16, 1,18 (cada uno d, J = 6,84 Hz, cada uno 3 H) 1,40 (s, 6 H) 1,54-1,58 (m, 6 H) 1,76 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 2,03 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 2,36 (s, 3 H) 2,98-3,10 (m, 1 H) 3,71-3,79 (m, 1 H) 3,94 (s, 2 H) 4,01-4,08 (m, 1 H) 4,24 (dd, J = 12,43, 4,51 Hz, 1 H) 4,47 (d, J = 9,17 Hz, 1 H) 5,07-5,32 (m, 3 H) 6,31 (d, J = 16,32 Hz, 1 H) 6,35 (s, 1 H) 6,55 (d, J = 16,32 Hz, 1 H) 6,77 (d, J = 7,62 Hz, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,12-7,18 (m, 1 H) 7,26 (s, 1 H).
MS ESI/APCI Doble pos.: 810 [M+H]⁺, 832 [M+Na]⁺.
MS ESI/APCI Doble neg.: 808 [M-H]⁻.
- 30
- 35 Ejemplo de Referencia 6: Preparación del compuesto intermedio (F)

[Quim. 33]

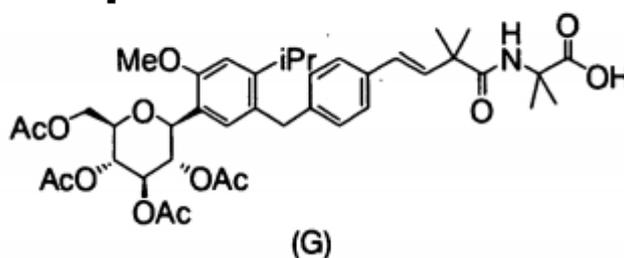


Se repitió el mismo procedimiento que el que se ha mostrado en el Ejemplo de Referencia 5 para obtener el compuesto intermedio (F) (2,03 g, 87%) en forma de un polvo de color amarillo, excepto en que el compuesto intermedio (A) se reemplazó por el compuesto intermedio (B).

- 5 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,17, 1,14 (cada uno d, J = 6,99 Hz, 3 H) 1,38 (s, 6 H) 1,55 (s, 6 H) 1,76 (s, 3 H) 1,98 (s, 3 H) 2,04 (s, 6 H) 2,30 (s, 3 H) 2,94-3,03 (m, 1 H) 3,76-3,83 (m, 1 H) 3,84-3,95 (m, 4 H) 4,06-4,15 (m, 1 H) 4,16-4,25 (m, 1 H) 4,81 (d, J = 9,79 Hz, 1 H) 5,12-5,20 (m, 1 H) 5,23-5,35 (m, 2 H) 6,29 (s, 1H) 6,31 (d, J = 16,32 Hz, 1 H) 6,52 (d, J = 16,32 Hz, 1 H) 6,67 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 6,81 (s, 1 H) 6,94 (s, 1 H) 7,06-7,14 (m, 1 H) 7,24 (s, 1 H).
- 10 MS ESI/APCI Doble pos.: 782 [M+H]⁺, 804 [M+Na]⁺.
MS ESI/APCI Doble neg.: 780 [M-H]⁻.

Ejemplo de Referencia 7: Preparación del compuesto intermedio (G)

[Quím. 34]



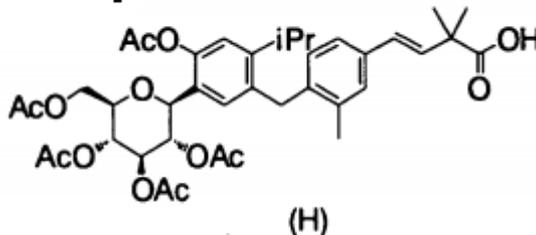
- 15 Se repitió el mismo procedimiento que el que se ha mostrado en el Ejemplo de Referencia 5 para obtener el compuesto intermedio (G) (854 mg, 60%) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo claro, excepto en que el compuesto intermedio (A) se reemplazó por el compuesto intermedio (C).

- 20 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,08 (d, J = 6,84 Hz, 3 H) 1,12 (d, J = 6,84 Hz, 3 H) 1,38 (s, 6 H) 1,53 (s, 6 H) 1,77 (s, 3 H) 2,00 (s, 3 H) 2,05 (s, 6 H) 3,06 (sept, J = 6,84 Hz, 1 H) 3,78-3,83 (m, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 3,97 (s, 2 H) 4,07-4,18 (m, 1 H) 4,17-4,27 (m, 1 H) 4,87 (dd, J = 6,76, 2,88 Hz, 1 H) 5,16-5,25 (m, 1 H) 5,27-5,40 (m, 2 H) 6,18-6,33 (m, 2 H) 6,54 (d, J = 16,48 Hz, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 7,03 (d, J = 8,08 Hz, 2 H) 7,10 (s, 1 H) 7,29 (d, J = 8,08 Hz, 2 H).
- 25 MS ESI/APCI Doble pos.: 768 [M+H]⁺, 790 [M+Na]⁺.
MS ESI/APCI Doble neg.: 766 [M-H]⁻.

Ejemplo de Referencia 8: Preparación del compuesto intermedio (H)

- 30

[Quím. 35]



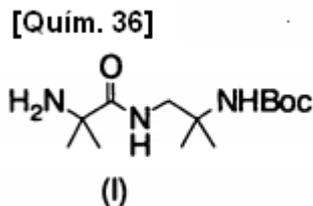
- 35 En atmósfera de argón, una suspensión del compuesto intermedio (A) (216 g, 0,312 mol), ácido 2,2-dimetil-3-butenoico (53,4 g, 0,467 mol), acetato de paladio (II) (3,50 g, 15,6 mmol), tri-O-tolilfosfina (9,48 g, 31,2 mmol) y trietilamina (86,9 ml, 0,623 mol) en acetonitrilo (623 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con cloroformo (300 ml) y metanol (100 ml), y a continuación se filtró a través de celita. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (1,32 l). Esta solución se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (0,96 l) y cloruro sódico acuoso al 10% (1,2 l), y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el filtrado se diluyó adicionalmente con acetato de etilo (1,2 l), seguido de la adición de isopropilamina (28,2 ml, 0,327 mol). La mezcla se agitó durante 1 hora en un baño de hielo. El precipitado resultante se filtró para obtener una sal de isopropilamina del compuesto intermedio (H). Esta sal se disolvió en acetato de etilo (1,2 l) y ácido clorhídrico acuoso 1 M (500 ml), y se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó y se lavó con cloruro sódico acuoso al 10% (500 ml), y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto intermedio (H) (207 g,
- 40
- 45

88%) en forma de una sustancia amorfa incolora.

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,13 (d, J = 6,80 Hz, 3 H) 1,14 (d, J = 6,80 Hz, 3 H) 1,43 (s, 6 H) 1,76 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 2,03 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 2,98 (sept, J = 6,80 Hz, 1 H) 3,70-3,80 (m, 1 H) 3,91 (s, 2 H) 4,05 (dd, J = 12,43, 2,18 Hz, 1 H) 4,28 (dd, J = 12,43, 4,35 Hz, 1 H) 4,43-4,50 (m, 1 H) 5,11-5,20 (m, 1 H) 5,22-5,33 (m, 2 H) 6,33-6,49 (m, 2 H) 6,68 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,06-7,14 (m, 1 H) 7,23 (d, J = 1,40 Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Doble pos.: 747 [M+Na]⁺.

10 Ejemplo de Referencia 9: Preparación del compuesto intermedio (I)



15 Se disolvió ácido 2-aminoisobutírico (150 g, 1,45 mol) en agua (2,2 l), y a esto se añadió carbonato sódico (465 g, 4,39 mol). La mezcla de reacción se enfrió en hielo, a la que se añadió a continuación gota a gota una solución de cloroformiato de bencilo (227 ml, 1,60 mol) en 1,4-dioxano (0,63 l) durante 45 minutos de tal modo que la temperatura interna no superara los 10 °C. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se añadieron a la mezcla de reacción agua (3,5 l) y tolueno (1,0 l). La fase acuosa se separó, a la que se añadió a continuación gota a gota ácido clorhídrico concentrado (700 ml) hasta que se alcanzó pH 1. Se añadió acetato de etilo (1,0 l) y se agitó durante 1 hora. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida.

25 El residuo resultante (338 g) se disolvió en cloroformo (1,7 l). A esta solución se añadió N,N'-carbonildiimidazol (CDI) (253 g, 1,56 mol) en porciones refrigerando con hielo de tal modo que la temperatura interna no superara los 20 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo en hielo y a esto se añadió gota a gota 1,2-diamino-2-metilpropano (138 g, 1,56 mol) durante 25 minutos. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se añadió carbonato potásico acuoso al 10% (1,7 l). La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida.

30 El residuo resultante (417 g) se disolvió en THF (2,0 l). A esta solución se añadió Boc₂O (355 g, 1,63 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A continuación, se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (1,0 l) a la mezcla de reacción, y la fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida.

35 El residuo resultante (549 g) se disolvió en metanol (2,75 l). A esta solución se añadió hidróxido de paladio al 10% (27,5 g) y se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Después de filtrar la mezcla de reacción a través de celita, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se cristalizó en una mezcla 2:1 de heptano:acetato de etilo (1,75 l). El precipitado resultante se filtró para obtener el compuesto intermedio (I) (193 g, 53%; 4 etapas) en forma de un polvo incoloro.

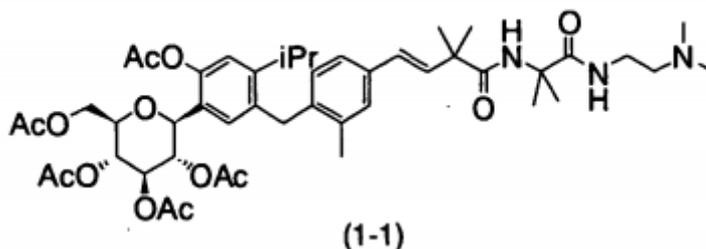
45 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 (s, 6 H) 1,37 (s, 6 H) 1,43 (s, 9 H) 1,53 (s a, 2 H) 3,39 (d, J = 6,53 Hz, 2 H) 4,78 (s a, 1 H) 8,04 (s a, 1 H).

MS ESI/APCI Doble pos.: 274 [M+H]⁺, 296 [M+Na]⁺.

MS ESI/APCI Doble neg.: 308 [M+Cl]⁻.

Ejemplo 1-1

[Quím. 37]



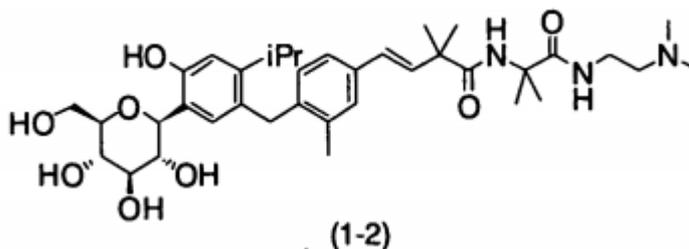
5 A una solución del compuesto intermedio (E) (200 mg, 0,25 mmol), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt-H₂O) (57 mg, 0,37 mmol) y N,N-dimetiletilendiamina (65 mg, 0,74 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,0 ml), se añadió hidrocloreuro de N-etil-N'-3-dimetilaminopropilcarbodiimida (EDC-HCl) (71 mg, 0,37 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo → cloroformo:metanol = 9:1) para obtener el compuesto (1-1) (132 mg, 61%) en forma de una sustancia amorfa incolora.

10 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,13, 1,15 (cada uno d, J = 6,92 Hz, cada uno 3 H) 1,38 (s, 6 H) 1,53 (s, 6 H) 1,77 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 2,03 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,23 (s, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 2,41 (t, J = 5,67 Hz, 2 H) 2,90-3,03 (m, 1 H) 3,25-3,34 (m, 2 H) 3,71-3,80 (m, 1 H) 3,92 (s, 2 H) 4,05 (dd, J = 12,59, 2,18 Hz, 1 H) 4,23-4,32 (m, 1 H) 4,44-4,52 (m, 1 H) 5,11-5,20 (m, 1 H) 5,22-5,33 (m, 2 H) 6,33 (d, J = 16,63 Hz, 1 H) 6,41 (s, 1 H) 6,51 (d, J = 16,63 Hz, 1 H) 6,68 (d, J = 7,77 Hz, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 7,00 (s, 2 H) 7,12 (d, J = 7,77 Hz, 1 H) 7,26 (s, 1 H).

15 MS ESI/APCI Doble pos.: 880 [M+H]⁺ 902 [M+Na]⁺.
MS ESI/APCI Doble neg.: 914 [M+Cl]⁻.

20 Ejemplo 1-2

[Quím. 38]



25 A una solución del compuesto (1-1) (127 mg, 0,14 mmol) en metanol (2,0 ml), se añadió metóxido sódico (4,88 M/MeOH, 10 μl) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una pequeña cantidad de hielo seco para neutralizar la mezcla de reacción, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida.

30 El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice de tipo NH (cloroformo:metanol = 9:1 → 6:4) para obtener el compuesto (1-2) (77 mg, 80%) en forma de una sustancia amorfa incolora.

35 RMN ¹H (600 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,10 (d, J = 6,92 Hz, 6 H) 1,36 (s, 6 H) 1,45 (s, 6 H) 2,23 (s, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 2,40 (t, J = 6,88 Hz, 2 H) 2,87-2,96 (m, 1 H) 3,28 (t, J = 6,88 Hz, 2 H) 3,34-3,41 (m, 2 H) 3,43-3,50 (m, 1 H) 3,51-3,57 (m, 1 H) 3,67 (dd, J = 12,15, 2,52 Hz, 1 H) 3,84 (d, J = 11,46 Hz, 1 H) 3,89 (s, 2 H) 4,47 (d, J = 9,63 Hz, 1 H) 6,39 (d, J = 16,05 Hz, 1 H) 6,50 (d, J = 16,05 Hz, 1 H) 6,75 (d, J = 8,25 Hz, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 7,11 (d, J = 8,25 Hz, 1 H) 7,25 (s, 1 H).

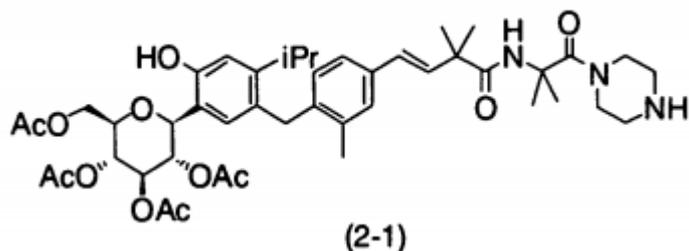
MS ESI/APCI Doble pos.: 670 [M+H]⁺.

MS ESI/APCI Doble neg.: 668 [M-H]⁻, 704 [M+Cl]⁻.

40 Anal. Calc. para C₃₇H₅₅N₃O₈·1,4 H₂O: C, 63,94; H, 8,38; N, 6,05. Encontrado: C, 64,13; H, 8,39; N, 5,88.

Ejemplo 2-1

[Quim. 39]



Se repitió el mismo procedimiento que el que se ha mostrado en el Ejemplo 1-1 para obtener el compuesto (2-1) (103 mg, 47%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que la N,N-dimetiletilendiamina se reemplazó por piperazina.

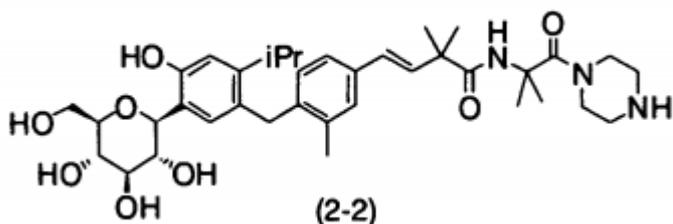
RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,14, 1,16 (cada uno d, J = 6,99 Hz, cada uno 3 H) 1,38 (s, 6 H) 1,61 (s, 6 H) 1,71 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,79-2,87 (m, 4 H) 2,87-2,99 (m, 1 H) 3,56-3,66 (m, 4 H) 3,75-3,94 (m, 3 H) 4,12-4,20 (m, 1 H) 4,25-4,34 (m, 1 H) 4,44-4,52 (m, 1 H) 5,23-5,32 (m, 3 H) 6,30 (d, J = 16,32 Hz, 1 H) 6,48 (d, J = 16,32 Hz, 1 H) 6,53 (s, 1 H) 6,68 (d, J = 7,77 Hz, 1 H) 6,88 (s, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 7,05-7,12 (m, 1 H) 7,22 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Doble pos.: 836 [M+H]⁺, 858 [M+Na]⁺.

MS ESI/APCI Doble neg.: 834 [M-H]⁻, 870 [M+Cl]⁻.

15 Ejemplo 2-2

[Quim. 40]



Se repitió el mismo procedimiento que el que se ha mostrado en el Ejemplo 1-2 para obtener el compuesto (2-2) (52 mg, 66%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el compuesto (1-1) se reemplazó por el compuesto (2-1).

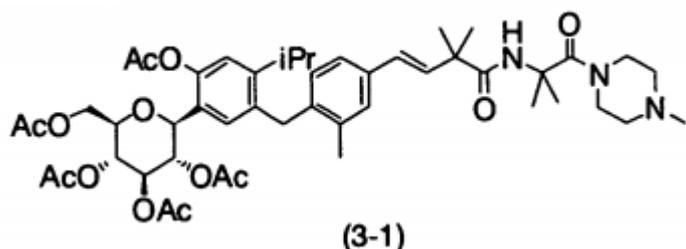
RMN ¹H (600 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,10 (d, J = 6,42 Hz, 6 H) 1,36 (s, 6 H) 1,44 (s, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 2,70 (s, 4 H) 2,90-2,95 (m, 1 H) 3,36-3,39 (m, 2 H) 3,43-3,61 (m, 7 H) 3,65-3,69 (m, 1 H) 3,84 (d, J = 11,92 Hz, 1 H) 3,88 (s, 2 H) 4,46 (d, J = 9,63 Hz, 1 H) 6,38 (d, J = 16,05 Hz, 1 H) 6,47 (d, J = 16,05 Hz, 1 H) 6,76 (d, J = 7,79 Hz, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 6,95 (s, 1 H) 7,10 (d, J = 7,79 Hz, 1 H) 7,22 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Doble pos.: 668 [M+H]⁺, 690 [M+Na]⁺.

MS ESI/APCI Doble neg.: 666 [M-H]⁻, 702 [M+Cl]⁻.

30 Ejemplo 3-1

[Quim. 41]



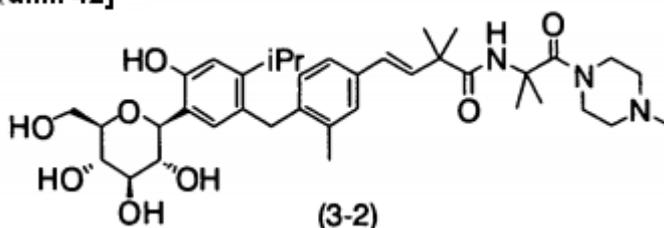
Se repitió el mismo procedimiento que el que se ha mostrado en el Ejemplo 1-1 para obtener el compuesto (3-1)

(135 mg, 61%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que la N,N-dimetiletilendiamina se reemplazó por 1-metilpiperazina.

- 5 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,13, 1,15 (cada uno d, J = 6,84 Hz, cada uno 3 H) 1,37 (s, 6 H) 1,60 (s, 6 H) 1,77 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 2,03 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,33-2,41 (m, 7 H) 2,88-3,04 (m, 1 H) 3,60-3,70 (m, 4 H) 3,72-3,80 (m, 1 H) 3,92 (s, 2 H) 4,05 (dd, J = 12,59, 2,33 Hz, 1 H) 4,27 (dd, J = 12,59, 4,51 Hz, 1H) 4,43-4,54 (m, 1 H) 5,10-5,20 (m, 1 H) 5,22-5,32 (m, 2 H) 6,31 (d, J = 16,48 Hz, 1 H) 6,49 (d, J = 16,48 Hz, 1 H) 6,68 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 7,00 (s, 2 H) 7,08-7,14 (m, 1 H) 7,24 (s, 1 H).
 10 MS ESI/APCI Doble pos.: 892 [M+H]⁺, 914 [M+Na]⁺.
 MS ESI/APCI Doble neg.: 926 [M+Cl]⁻.

Ejemplo 3-2

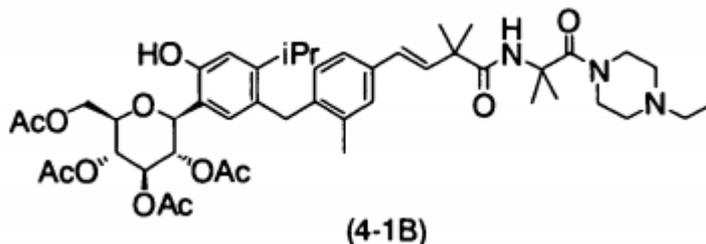
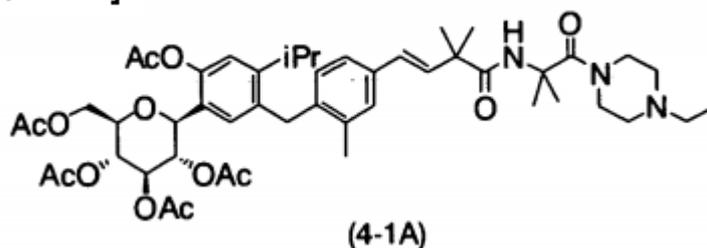
[Quím. 42]



- 15 Se repitió el mismo procedimiento que el que se ha mostrado en el Ejemplo 1-2 para obtener el compuesto (3-2) (79 mg, 79%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el compuesto (1-1) se reemplazó por el compuesto (3-1).
- 20 RMN ¹H (600 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,10 (d, J = 6,88 Hz, 6 H) 1,37 (s, 6 H) 1,44 (s, 6 H) 2,16 (s, 3 H) 2,22-2,38 (m, 7 H) 2,87-2,96 (m, 1 H) 3,35-3,41 (m, 2 H) 3,42-3,51 (m, 2 H) 3,51-3,56 (m, 1 H) 3,56-3,71 (m, 5 H) 3,84 (d, J = 12,38 Hz, 1 H) 3,88 (s, 2 H) 4,47 (d, J = 9,63 Hz, 1 H) 6,38 (d, J = 16,51 Hz, 1 H) 6,46 (d, J = 16,51 Hz, 1 H) 6,75 (d, J = 8,25 Hz, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 7,09 (d, J = 8,25 Hz, 1 H) 7,22 (s, 1 H).
 25 MS ESI/APCI Doble pos.: 682 [M+H]⁺, 704 [M+Na]⁺,
 MS ESI/APCI Doble neg.: 680 [M-H]⁻, 716 [M+Cl]⁻.

Ejemplo 4-1

[Quím. 43]



- 30 Se repitió el mismo procedimiento que el que se ha mostrado en el Ejemplo 1-1 para obtener el compuesto (4-1A) (87,9 mg, 38%) en forma de una goma incolora y el compuesto (4-1B) (42,9 mg, 19%) en forma de una goma incolora, excepto en que la N,N-dimetiletilendiamina se reemplazó por 1-etilpiperazina.
- 35 Compuesto (4-1A)

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,07 (t, J = 7,23 Hz, 3 H) 1,12,-1,16 (m, 6 H) 1,37 (s, 6 H) 1,61 (s, 6 H) 1,77 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 2,03 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,34-2,44 (m, 9 H) 2,90-3,05 (m, 1 H) 3,60-3,72 (m, 4 H) 3,72-3,80 (m, 1 H) 3,92 (s, 2 H) 4,05 (dd, J = 12,36, 1,94 Hz, 1 H) 4,27 (dd, J = 12,36, 4,43 Hz, 1 H) 4,48 (d, J = 9,79 Hz, 1 H) 5,15 (t, J = 9,79 Hz, 1 H) 5,22-5,31 (m, 2 H) 6,31 (d, J = 16,2 Hz, 1 H) 6,49 (d, J = 16,2 Hz, 1 H) 6,68 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 6,86-6,93 (m, 1 H) 7,00 (s, 2 H) 7,11 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,24 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Doble pos.: 907 [M+H] $^+$, 929 [M+Na] $^+$.

MS ESI/APCI Doble neg.: 941 [M+Cl] $^-$.

Compuesto (4-1B)

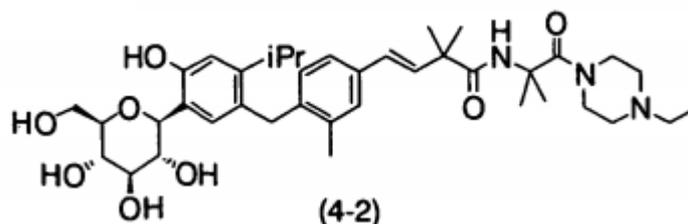
RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,03-1,19 (m, 9 H) 1,37 (s, 6 H) 1,62 (s, 6 H) 1,71 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,33-2,46 (m, 6 H) 2,93 (sept, J = 6,76 Hz, 1 H) 3,58-3,71 (m, 4 H) 3,73-3,91 (m, 3 H) 4,12-4,21 (m, 1 H) 4,24-4,34 (m, 1 H) 4,48 (d, J = 9,17 Hz, 1 H) 5,21-5,34 (m, 3 H) 6,30 (d, J = 16,1 Hz, 1 H) 6,48 (d, J = 16,1 Hz, 1 H) 6,53 (s, 1 H) 6,68 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 6,88 (s, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,08 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,22 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Doble pos.: 865 [M+H] $^+$, 887 [M+Na] $^+$.

MS ESI/APCI Doble neg.: 899 [M+Cl] $^-$.

Ejemplo 4-2

[Quim. 44]



Al compuesto (4-1 A) (87,9 mg, 0,0973 mmol) y al compuesto (4-1B) (42,9 mg, 0,0486 mmol), se añadió trietilamina/ agua/metanol (1/1/5,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo \rightarrow cloroformo:metanol = 8:2) para obtener el compuesto (4-2) (79,2 mg, 78%) en forma de una sustancia amorfa incolora.

RMN ^1H (600 MHz, METANOL-d $_4$) δ ppm 0,98 (t, J = 7,23 Hz, 3 H) 1,10 (d, J = 6,88 Hz, 6 H) 1,36 (s, 6 H) 1,44 (s, 6 H) 2,23-2,42 (m, 9 H) 2,85-2,99 (m, 1 H) 3,35-3,41 (m, 2 H) 3,42-3,48 (m, 1 H) 3,50-3,56 (m, 1 H) 3,55-3,71 (m, 5 H) 3,81-3,90 (m, 3 H) 4,47 (d, J = 9,63 Hz, 1 H) 6,39 (d, J = 16,1 Hz, 1 H) 6,46 (d, J = 16,1 Hz, 1 H) 6,71-6,77 (m, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 6,98 (s, 1H) 7,09 (d, J = 7,79 Hz, 1 H) 7,22 (s, 1 H).

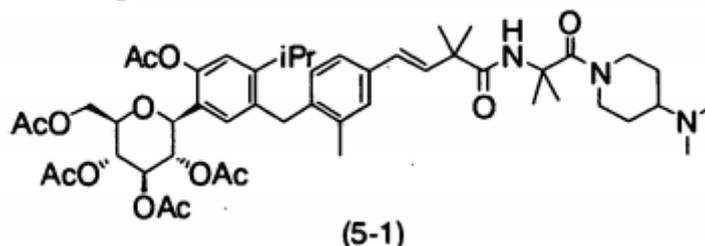
MS ESI/APCI Doble pos.: 696 [M+H] $^+$, 718 [M+Na] $^+$.

MS ESI/APCI Doble neg.: 694 [M-H] $^-$.

Anal. Calc. para C $_{39}$ H $_{57}$ N $_3$ O $_8$ ·1,2 H $_2$ O: C, 65,3; H, 8,34; N, 5,86. Encontrado: C, 65,3; H, 8,36; N, 5,68.

Ejemplo 5-1

[Quim. 45]



A una solución del compuesto intermedio (E) (205 mg, 0,253 mmol), HOBt-H $_2$ O (68 mg, 0,506 mmol) y 4-dimetilaminopiperidina (65 mg, 0,506 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml), se añadió EDC-HCl (97 mg, 0,506 mmol) y se agitó a 70 $^\circ\text{C}$ durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo \rightarrow cloroformo:metanol = 3:1) para

obtener el compuesto (5-1) (80 mg, 34%) en forma de una sustancia amorfa incolora.

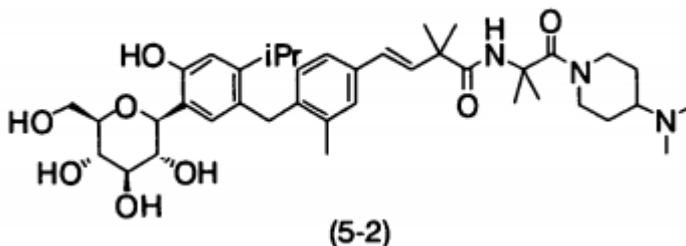
RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,13 (d, J = 6,76 Hz, 3 H) 1,15 (d, J = 6,76 Hz, 3 H) 1,30-1,49 (m, 2 H) 1,38 (s, 6 H) 1,61 (s, 6 H) 1,77 (s, 3 H) 1,84 (d, J = 12,75 Hz, 2 H) 1,99 (s, 3 H) 2,03 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,27 (s, 6 H) 2,30 (s, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 2,81 (t, J = 12,28 Hz, 2 H) 2,97 (sept, J = 6,76 Hz, 1 H) 3,76 (ddd, J = 10,03, 4,66, 2,25 Hz, 1 H) 3,92 (s, 2 H) 4,05 (dd, J = 12,43, 2,25 Hz, 1H) 4,28 (dd, J = 12,43, 4,66 Hz, 1 H) 4,33-4,53 (m, 3 H) 5,10-5,34 (m, 3 H) 6,31 (d, J = 15,00 Hz, 1H) 6,50 (d, J = 15,00 Hz, 1 H) 6,68 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 6,97-7,04 (m, 2 H) 7,11 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,25 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Doble pos.: 920 [M+H]⁺.

MS ESI/APCI Doble neg.: 954 [M+Cl]⁻.

Ejemplo 5-2

[Quim. 46]



15

Se repitió el mismo procedimiento que el que se ha mostrado en el Ejemplo 1-2 para obtener el compuesto (5-2) (33 mg, 53%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el compuesto (1-1) se reemplazó por el compuesto (5-1).

RMN ¹H (600 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,08 (d, J = 6,42 Hz, 6 H) 1,21-1,32 (m, 2 H) 1,35 (s, 6 H) 1,43 (s, 6 H) 1,73 (s a, 2 H) 2,16 (s, 6 H) 2,28 (s, 3H) 2,28-2,37 (m, 1 H) 2,89 (sept, J = 6,42 Hz, 1 H) 3,31-3,33 (m, 2 H) 3,44 (t, J = 8,71 Hz, 1 H) 3,48-3,56 (m, 1 H) 3,66 (dd, J = 11,92, 2,75 Hz, 1 H) 3,83 (d, J = 11,92 Hz, 1 H) 3,86 (s, 2 H) 4,45 (d, J = 9,63 Hz, 1 H) 6,35-6,41 (m, 1 H) 6,43-6,47 (m, 1 H) 6,72 (d, J = 7,79 Hz, 1 H) 6,78 (s, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 7,08 (d, J = 7,79 Hz, 1 H) 7,21 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Doble pos.: 710 [M+H]⁺.

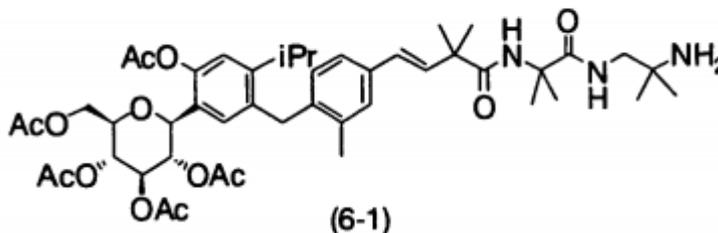
MS ESI/APCI Doble neg.: 708 [M-H]⁻.

Anal. Calc. para C₄₀H₅₉N₃O₈·1,5 H₂O: C, 65,19; H, 8,50; N, 5,70. Encontrado: C, 64,81; H, 8,46; N, 5,61.

Ejemplo 6-1

30

[Quim. 47]



A una solución del compuesto intermedio (E) (680 mg, 0,746 mmol) en cloroformo (5,0 ml), se añadió CDI (182 mg, 1,12 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió 1,2-diamino-2-metilpropano (79 mg, 0,895 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo dos veces con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo → cloroformo:metanol = 85:15) para obtener el compuesto (6-1) (140 mg, 21%) en forma de una sustancia amorfa incolora.

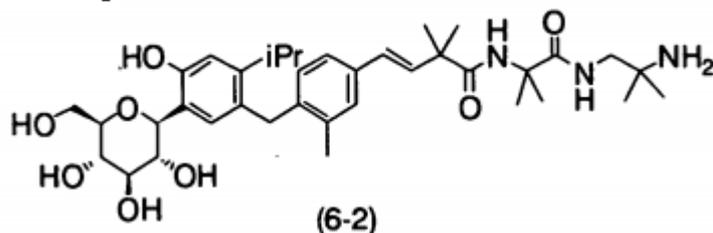
RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,11-1,17 (m, 6 H) 1,11 (s, 6 H) 1,39 (s, 6 H) 1,53 (s, 6 H) 1,77 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 2,03 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 2,89-3,05 (m, 1 H) 3,14 (d, J = 5,91 Hz, 2 H) 3,76 (ddd, J = 9,71, 4,51, 2,10 Hz, 1 H) 3,93 (s, 2 H) 4,05 (dd, J = 12,51, 2,10 Hz, 1 H) 4,27 (dd, J = 12,51, 4,51 Hz, 1 H) 4,49 (d, J = 7,46 Hz, 1 H) 5,11-5,20 (m, 1 H) 5,23-5,31 (m, 2 H) 6,26 (s, 1 H) 6,29-6,38 (m, 1 H) 6,48-6,57 (m, 1 H) 6,69 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 6,97-7,03 (m, 3 H) 7,12 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,25 (s, 1 H).

45

MS ESI/APCI Doble pos.: 880 [M+H]⁺.

Ejemplo 6-2

[Quim. 48]



5

Se repitió el mismo procedimiento que el que se ha mostrado en el Ejemplo 1-2 para obtener el compuesto (6-2) (104 mg, 98%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el compuesto (1-1) se reemplazó por el compuesto (6-1).

10

RMN ¹H (600 MHz, METANOLd₄) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 1,05-1,10 (m, 6 H) 1,35 (s, 6 H) 1,44 (s, 6 H) 2,29 (s, 3 H) 2,85-2,93 (m, 1 H) 3,09 (s, 2 H) 3,34-3,39 (m, 2 H) 3,42-3,47 (m, 1 H) 3,52 (t, J = 9,40 Hz, 1 H) 3,63-3,69 (m, 1 H) 3,80-3,85 (m, 1 H) 3,86 (s, 2 H) 4,46 (d, J = 9,63 Hz, 1 H) 6,35-6,41 (m, 1 H) 6,44-6,51 (m, 1 H) 6,73 (d, J = 7,79 Hz, 1 H) 6,78 (s, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 7,06-7,10 (m, 1 H) 7,23 (s, 1H).

15

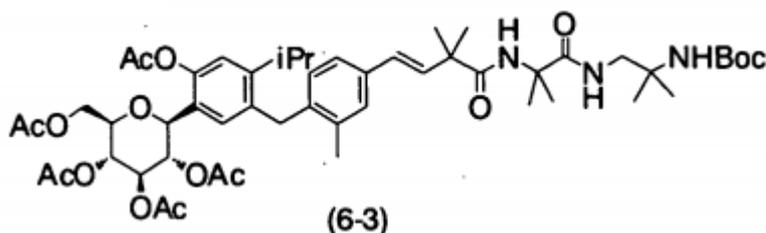
MS ESI/APCI Doble pos.: 670 [M+H]⁺, 692 [M+Na]⁺.
MS ESI/APCI Doble neg.: 668 [M-H]⁻, 704 [M+Cl]⁻.

De forma alternativa, el compuesto (6-2) también se puede sintetizar como se describe a continuación en los Ejemplos 6-3 y 6-4.

20

Ejemplo 6-3

[Quim. 49]



25 A una solución del compuesto intermedio (H) (205 g, 0,273 mol), el compuesto intermedio (I) (97,0 g, 0,355 mol), HOBT-H₂O (62,7 g, 0,410 mol) y trietilamina (114 ml, 0,819 mol) en N,N-dimetilformamida (1,98 l), se añadió EDC-HCl (78,5 g, 0,410 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 11 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron tolueno (1,0 l) y cloruro sódico acuoso al 10% (2,0 l), y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con tolueno (1,0 l), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso al 5% (1,0 l) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 2-propanol (300 ml) a 50 °C, y a esto se añadió heptano (2,7 l) gota a gota. La mezcla se agitó durante 1 hora con refrigeración en hielo, y el precipitado resultante se filtró para obtener el compuesto (6-3) (221 g, 83%) en forma de un polvo incoloro.

30

35 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,13 (d, J = 6,88 Hz, 3 H) 1,14 (d, J = 6,88 Hz, 3 H) 1,26 (s, 6 H) 1,39 (s, 6 H) 1,44 (s, 9 H) 1,55 (s, 6 H) 1,77 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 2,03 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 2,97 (sept, J = 6,88 Hz, 1 H) 3,41 (d, J = 5,60 Hz, 2 H) 3,72-3,80 (m, 1 H) 3,92 (s, 2 H) 4,05 (dd, J = 12,43, 2,02 Hz, 1 H) 4,28 (dd, J = 12,43, 4,51 Hz, 1 H) 4,45-4,52 (m, 1 H) 4,65 (s, 1 H) 5,11-5,19 (m, 1 H) 5,22-5,33 (m, 2 H) 6,29-6,39 (m, 1 H) 6,46-6,57 (m, 2 H) 6,69 (d, J = 8,00 Hz, 1 H) 6,96-7,03 (m, 2 H) 7,11 (dd, J = 8,00, 1,63 Hz, 1 H) 7,24-7,26 (m, 1 H) 7,59 (s a, 1 H).

40

Ejemplo 6-4

45 A una solución de compuesto (6-3) (220 g, 0,225 mol) en cloroformo (3,0 l), se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (297 ml, 3,88 mol) a temperatura ambiente durante 10 minutos y se agitó a la misma temperatura durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno (3,0 l) y se concentró. El producto concentrado se

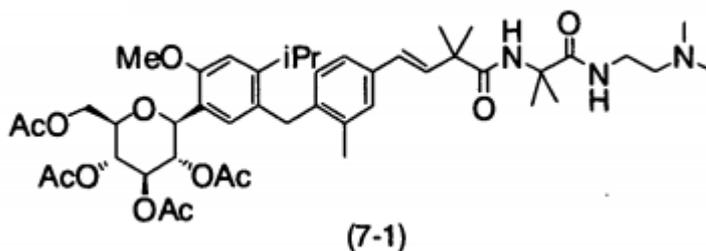
disolvió en acetato de etilo (3,0 l) y se lavó con carbonato sódico acuoso al 10% (1,2 l) y salmuera (1,0 l), seguido de la retirada del disolvente por destilación a presión reducida.

- 5 El residuo resultante (240 g) se disolvió en metanol (1,5 l) y se enfrió en hielo, seguido de la adición de trietilamina (0,3 l) y agua (0,3 l). Después de agitar a temperatura ambiente durante 13 horas, se añadieron adicionalmente metanol (1,5 l), trietilamina (0,3 l) y agua (0,3 l) adicionales y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró y se coevaporó con metanol. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice de tipo NH (acetato de etilo:etanol:agua = 15:2:1 → 10:2:1) para obtener el compuesto (6-2) (129 g, 86%; 2 etapas) en forma de una sustancia amorfa incolora.

10

Ejemplo 7-1

[Quim. 50]



- 15 Se repitió el mismo procedimiento que el que se ha mostrado en el Ejemplo 1-1 para obtener el compuesto (7-1) (112 mg, 74%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el compuesto el compuesto intermedio (E) se reemplazó por el compuesto intermedio (F).

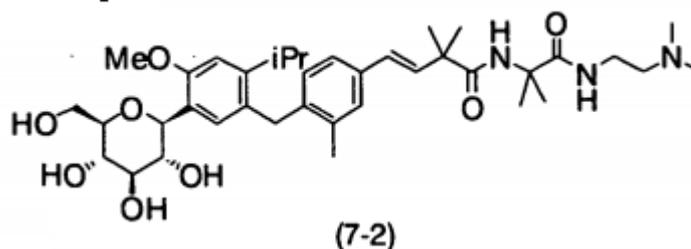
20 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,12, 1,14 (cada uno d, J = 6,84 Hz, cada uno 3 H) 1,37 (s, 6 H) 1,51 (s, 6 H) 1,76 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 2,04 (s, 3 H) 2,04 (s, 3 H) 2,23 (s, 6 H) 2,32 (s, 3 H) 2,41 (t, J = 6,22 Hz, 2 H) 2,86-2,99 (m, 1 H) 3,25-3,33 (m, 2 H) 3,76-3,90 (m, 6 H) 4,07-4,15 (m, 1 H) 4,18-4,26 (m, 1 H) 4,76-4,85 (m, 1 H) 5,13-5,22 (m, 1 H) 5,26-5,36 (m, 2 H) 6,31 (d, J = 16,48 Hz, 1 H) 6,37 (s, 1 H) 6,50 (d, J = 16,48 Hz, 1 H) 6,61-6,67 (m, 1 H) 6,81 (s, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,06-7,12 (m, 1 H) 7,24 (s, 1 H).

25 MS ESI/APCI Doble pos.: 852 [M+H]⁺.

MS ESI/APCI Doble neg.: 886 [M+Cl]⁻.

Ejemplo 7-2

[Quim. 51]



30

Se repitió el mismo procedimiento que el que se ha mostrado en el Ejemplo 1-2 para obtener el compuesto (7-2) (69 mg, 78%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el compuesto (1-1) se reemplazó por el compuesto (7-1).

35 RMN ¹H (600 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,13, 1,15 (cada uno d, J = 6,84 Hz, cada uno 3 H) 1,36 (s, 6 H) 1,45 (s, 6 H) 2,21 (s, 6 H) 2,32 (s, 3 H) 2,39 (t, J = 6,88 Hz, 2 H) 2,93-3,02 (m, 1 H) 3,24-3,39 (m, 4 H) 3,42-3,48 (m, 1 H) 3,49-3,54 (m, 1 H) 3,58-3,65 (m, 1 H) 3,80-3,87 (m, 4 H) 3,91 (s, 2 H) 4,61 (d, J = 9,63 Hz, 1 H) 6,39 (d, J = 16,51 Hz, 1 H) 6,50 (d, J = 16,51 Hz, 1 H) 6,73 (d, J = 7,80 Hz, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 7,10 (d, J = 7,80 Hz, 1 H) 7,25 (s, 1 H).

40 MS ESI/APCI Doble pos.: 684 [M+H]⁺.

MS ESI/APCI Doble neg.: 682 [M-H]⁻, 718 [M+Cl]⁻.

Anal. Calc. para C₃₈H₅₇N₃O₈·1,7 H₂O: C, 63,88; H, 8,52; N, 5,88. Encontrado: C, 63,84; H, 8,41; N, 5,75.

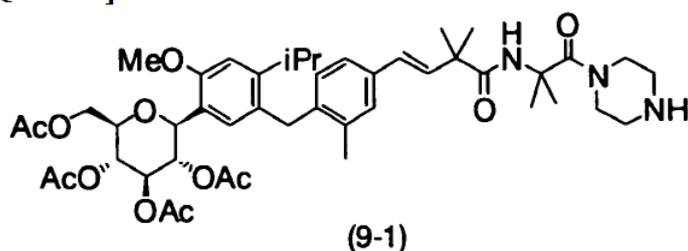
RMN ^1H (600 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,13, 1,15 (cada uno d, J = 6,84 Hz, cada uno 3 H) 1,36 (s, 6 H) 1,45 (s, 6 H) 2,32 (s, 3 H) 2,63-2,71 (m, 2 H) 2,94-3,03 (m, 1 H) 3,23 (t, J = 5,96 Hz, 2 H) 3,28-3,39 (m, 4 H) 3,43-3,48 (m, 1 H) 3,48-3,54 (m, 1 H) 3,62 (dd, J = 12,15, 5,73 Hz, 1 H) 3,79-3,88 (m, 2 H) 3,92 (s, 2 H) 4,61 (d, J = 9,63 Hz, 1 H) 6,40 (d, J = 16,51 Hz, 1 H) 6,50 (d, J = 16,51 Hz, 1 H) 6,74 (d, J = 7,79 Hz, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 7,11 (d, J = 7,79 Hz, 1 H) 7,26 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Doble pos.: 656 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

MS ESI/APCI Doble neg.: 654 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 690 $[\text{M}+\text{Cl}]^-$.

10 Ejemplo 9-1

[Quim. 55]



15 Se repitió el mismo procedimiento que el que se ha mostrado en el Ejemplo 1-1 para obtener el compuesto (9-1) (42 mg, 38%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el compuesto el compuesto intermedio (E) se reemplazó por el compuesto intermedio (F), y la N,N-dimetiletilendiamina se reemplazó por piperazina.

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,12, 1,14 (cada uno d, J = 6,99 Hz, cada uno 3 H) 1,37 (s, 6 H) 1,58 (s, 6 H) 1,76 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 2,04 (s, 3 H) 2,04 (s, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 2,79-2,86 (m, 4 H) 2,88-2,99 (m, 1 H) 3,57-3,64 (m, 4 H) 3,76-3,95 (m, 6 H) 4,07-4,14 (m, 1 H) 4,18-4,26 (m, 1 H) 4,77-4,84 (m, 1 H) 5,13-5,22 (m, 1 H) 5,26-5,37 (m, 2 H) 6,29 (d, J = 16,16 Hz, 1 H) 6,49 (d, J = 16,16 Hz, 1H) 6,64 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 6,77-6,83 (m, 2 H) 6,99 (s, 1H) 7,05-7,11 (m, 1 H) 7,22 (s a, 1H).

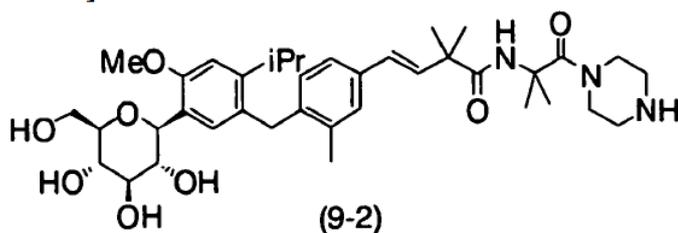
MS ESI/APCI Doble pos.: 850 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 872 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

MS ESI/APCI Doble neg.: 884 $[\text{M}+\text{Cl}]^-$.

25

Ejemplo 9-2

[Quim. 56]



30 Se repitió el mismo procedimiento que el que se ha mostrado en el Ejemplo 1-2 para obtener el compuesto (9-2) (27 mg, 94%) en forma de una sustancia muy incolora, excepto en que el compuesto (1-1) se reemplazó por el compuesto (9-1).

RMN ^1H (600 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,14, 1,16 (cada uno d, J = 6,42 Hz, cada uno 3 H) 1,36 (s, 6 H) 1,44 (s, 6 H) 2,32 (s, 3 H) 2,69 (s a, 4 H) 2,95-3,03 (m, 1 H) 3,28-3,38 (m, 2 H) 3,42-3,52 (m, 2 H) 3,53-3,65 (m, 5 H) 3,80-3,84 (m, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 3,92 (s, 2 H) 4,61 (d, J = 9,17 Hz, 1 H) 6,39 (d, J = 16,05 Hz, 1 H) 6,47 (d, J = 16,05 Hz, 1 H) 6,74 (d, J = 7,79 Hz, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 7,10 (d, J = 7,79 Hz, 1 H) 7,22 (s, 1 H).

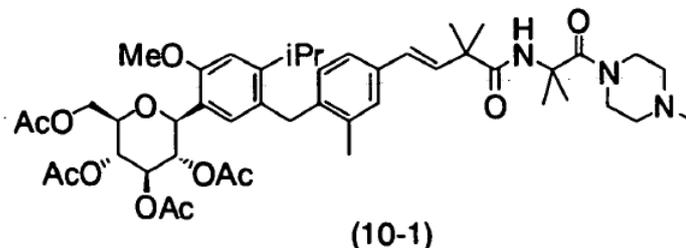
MS ESI/APCI Doble pos.: 682 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

MS ESI/APCI Doble neg.: 680 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 716 $[\text{M}+\text{Cl}]^-$.

40

Ejemplo 10-1

[Quim. 57]

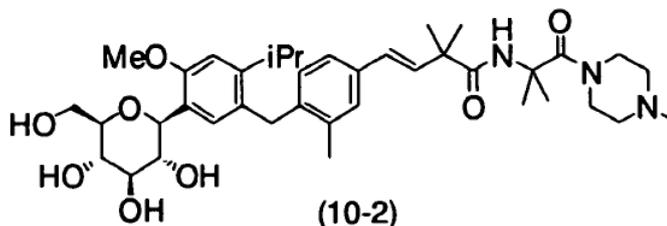


- 5 Se repitió el mismo procedimiento que el que se ha mostrado en el Ejemplo 1-1 para obtener un producto en bruto del compuesto (10-1) (100 mg) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el compuesto el compuesto intermedio (E) se reemplazó por el compuesto intermedio (F), y la N,N-dimetiletilendiamina se reemplazó por N-metilpiperazina. Este producto se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.
- 10 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,12 (d, J = 8,5 Hz, 3 H) 1,15 (d, J = 8,5 Hz, 3 H) 1,36 (s, 6 H) 1,56 (s, 6 H) 1,77 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 2,04 (s, 6 H) 2,30 (s, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 2,38-2,50 (m, 4 H) 2,85-3,02 (m, 1 H) 3,61-3,74 (m, 4 H) 3,76-3,84 (m, 1 H) 3,81-3,96 (m, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 4,07-4,15 (m, 1 H) 4,18-4,27 (m, 1 H) 4,75-4,88 (m, 1 H) 5,11-5,24 (m, 1 H) 5,26-5,37 (m, 2 H) 6,22-6,38 (m, 1 H) 6,43-6,54 (m, 1 H) 6,59-6,70 (m, 2 H) 6,81 (s, 1 H) 6,96-7,02 (m, 1 H) 7,04-7,12 (m, 1 H) 7,20-7,26 (m, 1 H).

15

Ejemplo 10-2

[Quim. 58]



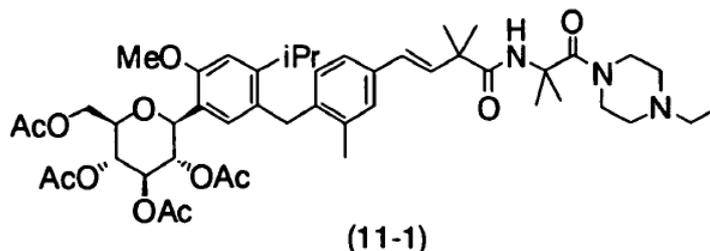
- 20 Se repitió el mismo procedimiento que el que se ha mostrado en el Ejemplo 1-2 para obtener el compuesto (10-2) (8,0 mg, 9%; 2 etapas) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el compuesto (1-1) se reemplazó por el compuesto (10-1).

- 25 RMN ¹H (600 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,09-1,16 (m, 6 H) 1,35 (s, 6 H) 1,42 (s, 6 H) 2,12-2,16 (m, 3 H) 2,23-2,33 (s a, 4 H) 2,30 (s, 3 H) 2,92-3,01 (m, 1 H) 3,28 (s, 2 H) 3,30-3,38 (m, 1 H) 3,41-3,51 (m, 2 H) 3,55-3,66 (m, 5 H) 3,78-3,86 (m, 4 H) 3,90 (s, 2 H) 4,59 (d, J = 9,17 Hz, 1H) 6,33-6,39 (m, 1 H) 6,42-6,47 (m, 1 H) 6,72 (d, J = 7,79 Hz, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 7,04-7,11 (m, 2 H) 7,19-7,24 (m, 1 H).
MS ESI/APCI Doble pos.: 696 [M+H]⁺, 718 [M+Na]⁺.
MS ESI/APCI Doble neg.: 694 [M-H]⁻, 730 [M+Cl]⁻.

30

Ejemplo 11-1

[Quim. 59]

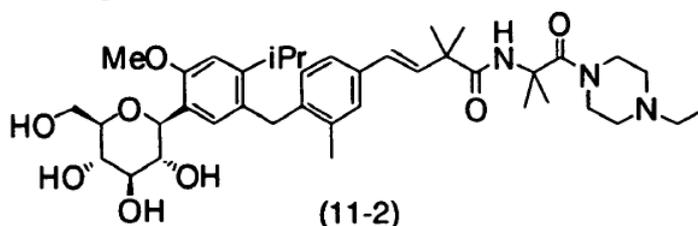


Se repitió el mismo procedimiento que el que se ha mostrado en el Ejemplo 1-1 para obtener el compuesto (11-1) (200 mg, 89%) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo claro, excepto en que el compuesto intermedio (E) se reemplazó por el compuesto intermedio (F), y la N,N-dimetiletildiamina se reemplazó por 1-etilpiperazina.

- 5 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,07 (t, J = 7,23 Hz, 3 H) 1,11 (d, J = 6,84 Hz, 3 H) 1,14 (d, J = 6,84 Hz, 3 H) 1,36 (s, 6 H) 1,59 (s, 6 H) 1,76 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 2,04 (s, 3 H) 2,04 (s, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 2,36-2,44 (m, 6 H) 2,93 (sept, J = 6,84 Hz, 1 H) 3,61-3,71 (m, 4 H) 3,77-3,84 (m, 1 H) 3,83-3,94 (m, 5 H) 4,05-4,16 (m, 1 H) 4,18-4,27 (m, 1 H) 4,76-4,86 (m, 1 H) 5,14-5,23 (m, 1 H) 5,25-5,37 (m, 2 H) 6,29 (d, J = 16,1 Hz, 1 H) 6,48 (d, J = 16,1 Hz, 1 H) 6,64 (d, J = 7,62 Hz, 1 H) 6,77-6,86 (m, 2 H) 6,99 (s, 1 H) 7,08 (d, J = 7,62 Hz, 1 H) 7,22 (s, 1 H).
- 10 MS ESI/APCI Doble pos.: 879 [M+H]⁺, 901 [M+Na]⁺.
MS ESI/APCI Doble neg.: 913 [M+Cl]⁻.

Ejemplo 11-2

[Quim. 60]

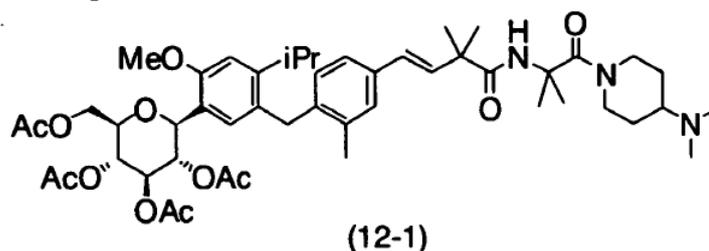


- 15 Se repitió el mismo procedimiento que el que se ha mostrado en el Ejemplo 4-2 para obtener el compuesto (11-2) (118 mg, 73%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que los compuestos (4-1A) y (4-1B) se reemplazaron por el compuesto (11-1).

- 20 RMN ¹H (600 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 0,97 (t, J = 7,11 Hz, 3 H) 1,10-1,19 (m, 6 H) 1,37 (s, 6 H) 1,45 (s, 6 H) 2,26-2,42 (m, 9 H) 2,97 (sept, J = 6,76 Hz, 1 H) 3,32-3,40 (m, 2 H) 3,43-3,48 (m, 1 H) 3,48-3,55 (m, 1 H) 3,55-3,72 (m, 5 H) 3,79-3,89 (m, 4 H) 3,91 (s, 2 H) 4,61 (d, J = 9,17 Hz, 1 H) 6,39 (d, J = 16,5 Hz, 1 H) 6,46 (d, J = 16,5 Hz, 1 H) 6,73 (d, J = 7,79 Hz, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 7,04-7,14 (m, 2 H) 7,23 (s, 1 H).
- 25 MS ESI/APCI Doble pos.: 710 [M+H]⁺, 732 [M+Na]⁺.
MS ESI/APCI Doble neg.: 744 [M+Cl]⁻.
Anal. Calc. para C₄₀H₅₉N₃O₈·1,5 H₂O: C, 65,2; H, 8,48; N, 5,70. Encontrado: C, 65,1; H, 8,38; N, 5,64.

30 Ejemplo 12-1

[Quim. 61]

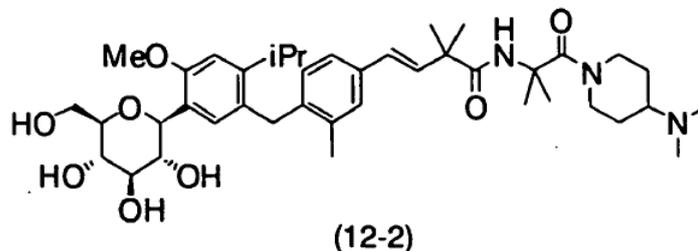


- 35 Se repitió el mismo procedimiento que el que se ha mostrado en el Ejemplo 5-1 para obtener el compuesto (12-1) (55 mg, 40%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el compuesto intermedio (E) se reemplazó por el compuesto intermedio (F).

- 40 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,12, 1,14 (cada uno d, J = 6,92 Hz, cada uno 3 H) 1,28-1,47 (m, 8 H) 1,60 (s, 6 H) 1,73-1,89 (m, 5 H) 1,99 (s, 3 H) 2,04 (s, 3 H) 2,04 (s, 3 H) 2,22-2,35 (m, 10 H) 2,73-2,99 (m, 3 H) 3,76-3,84 (m, 1 H) 3,84-3,90 (m, 5 H) 4,07-4,15 (m, 1 H) 4,18-4,26 (m, 1 H) 4,34-4,50 (m, 2 H) 4,75-4,86 (m, 1 H) 5,13-5,23 (m, 1 H) 5,26-5,39 (m, 2 H) 6,30 (d, J = 16,48 Hz, 1 H) 6,48 (d, J = 16,48 Hz, 1 H) 6,63 (d, J = 8,39 Hz, 1 H) 6,81 (s, 1 H) 6,94-7,01 (m, 2 H) 7,04-7,11 (m, 1 H) 7,23 (s, 1 H).
- MS ESI/APCI Doble pos.: 892 [M+H]⁺, 914 [M+Na]⁺.

Ejemplo 12-2

[Quim. 62]

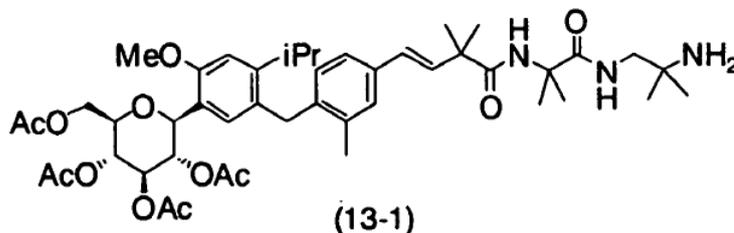


- 5 Se repitió el mismo procedimiento que el que se ha mostrado en el Ejemplo 1-2 para obtener el compuesto (12-2) (55 mg, 82%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el compuesto (1-1) se reemplazó por el compuesto (12-1).

- 10 RMN ¹H (600 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,13, 1,15 (cada uno d, J = 6,84 Hz, cada uno 3 H) 1,24-1,33 (m, 2 H) 1,37 (s, 6 H) 1,44 (s, 6 H) 1,75 (s a, 2 H) 2,17 (s, 6 H) 2,30-2,39 (m, 4 H) 2,93-3,01 (m, 1 H) 3,28-3,38 (m, 5 H) 3,43-3,47 (m, 1 H) 3,47-3,53 (m, 1 H) 3,62 (dd, J = 12,15, 5,73 Hz, 1 H) 3,80-3,86 (m, 3 H) 3,91 (s, 2 H) 4,48 (s a, 2 H) 4,61 (d, J = 9,63 Hz, 1 H) 6,40 (d, J = 16,05 Hz, 1 H) 6,47 (d, J = 16,05 Hz, 1 H) 6,73 (d, J = 7,79 Hz, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 7,06-7,11 (m, 2 H) 7,23 (s, 1 H).
 MS ESI/APCI Doble pos.: 724 [M+H]⁺, 746 [M+Na]⁺.
 15 MS ESI/APCI Doble neg.: 722 [M-H]⁻, 758 [M+Cl]⁻.
 Anal. Calc. para C₄₁H₆₁N₃O₈·2,5 H₂O: C, 64,04; H, 8,65; N, 5,46. Encontrado: C, 64,01; H, 8,38; N, 5,49.

Ejemplo 13-1

[Quim. 63]

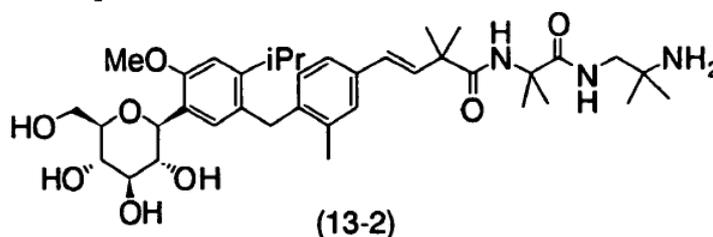


- 20 Se repitió el mismo procedimiento que el que se ha mostrado en el Ejemplo 6-1 para obtener el compuesto (13-1) (1,98 g, 99%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el compuesto intermedio (E) se reemplazó por el compuesto intermedio (F).

- 25 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,10 (s, 6 H) 1,12 (d, J = 6,84 Hz, 3 H) 1,14 (d, J = 6,84 Hz, 3 H) 1,36 (s, 6 H) 1,56 (s, 6 H) 1,77 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 2,04 (s, 6 H) 2,30 (s, 3 H) 2,85-3,02 (m, 1 H) 3,13 (d, J = 5,91 Hz, 2 H) 3,76-3,84 (m, 1 H) 3,81-3,96 (m, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 4,07-4,15 (m, 1 H) 4,18-4,27 (m, 1 H) 4,75-4,88 (m, 1 H) 5,11-5,24 (m, 1 H) 5,26-5,37 (m, 2 H) 6,22-6,38 (m, 1 H) 6,43-6,54 (m, 1 H) 6,59-6,70 (m, 1 H) 6,81 (s, 1 H) 6,96-7,02 (m, 2 H) 7,04-7,12 (m, 1 H) 7,20-7,26 (m, 1 H).
 30

Ejemplo 13-2

[Quim. 64]



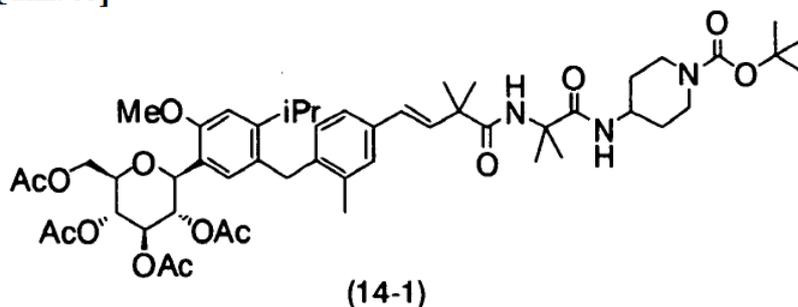
Se repitió el mismo procedimiento que el que se ha mostrado en el Ejemplo 1-2 para obtener el compuesto (13-2) (1,0 g, 65%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el compuesto (1-1) se reemplazó por el compuesto (13-1).

5 RMN ¹H (600 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,01 (s, 6 H) 1,09-1,15 (m, 6 H) 1,35 (s, 6 H) 1,43 (s, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 2,91-3,00 (m, 1 H) 3,08 (s, 2 H) 3,27-3,36 (m, 5 H) 3,41-3,46 (m, 1 H) 3,47-3,52 (m, 1 H) 3,60 (dd, J = 11,92, 5,96 Hz, 1 H) 3,80-3,84 (m, 4 H) 3,90 (s, 2 H) 4,59 (d, J = 9,63 Hz, 1H) 6,36-6,41 (m, 1 H) 6,45-6,50 (m, 1 H) 6,71 (d, J = 7,79 Hz, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 7,07-7,10 (m, 1 H) 7,20-7,25 (m, 1 H).

10 MS ESI/APCI Doble pos.: 684 [M+H]⁺.
MS ESI/APCI Doble neg.: 682 [M-H]⁻, 718 [M+Cl]⁻.

Ejemplo 14-1

[Quim. 65]



15 Se repitió el mismo procedimiento que el que se ha mostrado en el Ejemplo 1-1 para obtener el compuesto (14-1) (200 mg, cuant.) en forma de un aceite de color amarillo claro, excepto en que el compuesto intermedio (E) se reemplazó por el compuesto intermedio (F), y la N,N-dimetiletilendiamina se reemplazó por 4-amino-1-t-butoxicarbonilpiperidina.

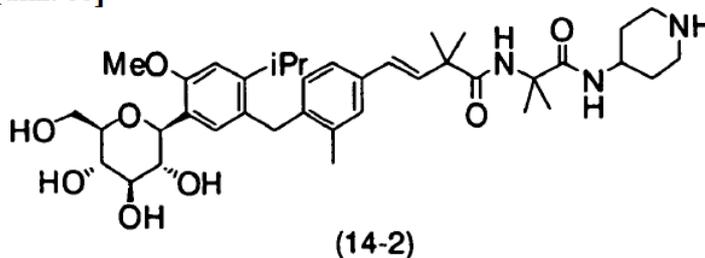
20

25 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,11 (d, J = 6,99 Hz, 3 H) 1,14 (d, J = 6,99 Hz, 3 H) 1,25-1,33 (m, 2 H) 1,36 (s, 6 H) 1,45 (s, 9 H) 1,48 (s, 6 H) 1,77 (s, 3 H) 1,79-1,93 (m, 2 H) 1,99 (s, 3 H) 2,04 (s, 3 H) 2,04 (s, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 2,90-2,98 (m, 3 H) 3,75-4,00 (m, 9 H) 4,07-4,15 (m, 1 H) 4,18-4,27 (m, 1 H) 4,79-4,86 (m, 1 H) 5,19 (d, J = 10,10 Hz, 1 H) 5,26-5,35 (m, 2 H) 6,09 (s, 1 H) 6,26 (d, J = 16,48 Hz, 1 H) 6,50 (d, J = 16,48 Hz, 1 H) 6,65 (d, J = 8,32 Hz, 1 H) 6,74-6,83 (m, 2 H) 6,99 (s, 1 H) 7,08 (dd, J = 8,32, 2,72 Hz, 1 H) 7,22 (d, J = 2,72 Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Doble pos.: 965 [M+H]⁺, 987 [M+Na]⁺.
MS ESI/APCI Doble neg.: 999 [M+Cl]⁻.

30 Ejemplo 14-2

[Quim. 66]



35 A una solución del compuesto (14-1) (185 mg, 0,192 mmol) en cloroformo (2 ml), se añadió ácido trifluoroacético (450 μl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió trietilamina/agua/metanol (1/1/5, 4 ml) al residuo resultante, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo → cloroformo:metanol = 8:2) para obtener el compuesto (14-2) (103 mg, 77%) en forma de una sustancia amorfa incolora.

40

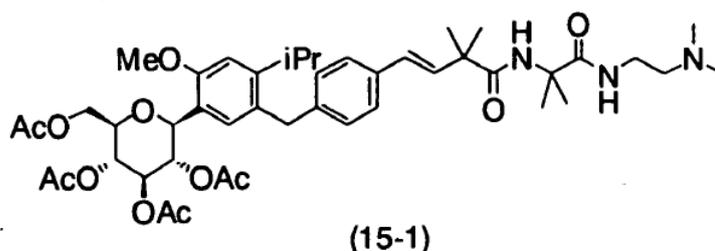
RMN ¹H (600 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,14 (d, J = 5,50 Hz, 3 H) 1,15 (d, J = 5,50 Hz, 3 H) 1,27-1,35 (m, 2 H) 1,37

(s, 6 H) 1,45 (s, 6 H) 1,78 (d, J = 11,46 Hz, 2 H) 2,33 (s, 3 H) 2,56-2,68 (m, 2 H) 2,95-3,03 (m, 3 H) 3,33-3,37 (m, 2 H) 3,43-3,48 (m, 1 H) 3,49-3,53 (m, 1 H) 3,57-3,66 (m, 1 H) 3,68-3,75 (m, 1 H) 3,81-3,84 (m, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 3,92 (s, 2 H) 4,61 (d, J = 9,17 Hz, 1 H) 6,34-6,43 (m, 1 H) 6,45-6,56 (m, 1 H) 6,74 (d, J = 7,79 Hz, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 7,04-7,16 (m, 2 H) 7,26 (s, 1 H).

5 MS ESI/APCI Doble pos.: 696 [M+H]⁺, 718 [M+Na]⁺.

Ejemplo 15-1

[Quim. 67]



10

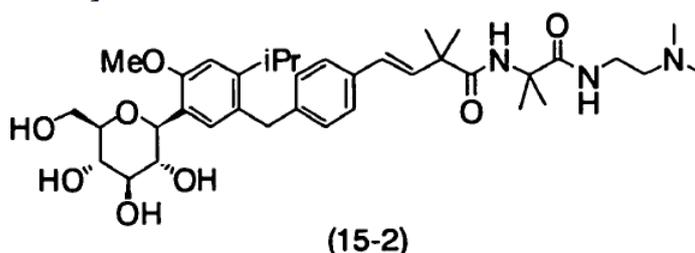
Se repitió el mismo procedimiento que el que se ha mostrado en el Ejemplo 1-1 para obtener el compuesto (15-1) (103 mg, 94%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el compuesto intermedio (E) se reemplazó por el compuesto intermedio (G).

15 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,05 (d, J = 6,84 Hz, 3 H) 1,10 (d, J = 6,84 Hz, 3 H) 1,38 (s, 6 H) 1,49 (s, 6 H) 1,77 (s, 3 H) 2,00 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,06 (s, 3 H) 2,46 (s, 6 H) 2,64-2,78 (m, 2 H) 3,04 (sept, J = 6,84 Hz, 1 H) 3,38-3,49 (m, 2 H) 3,78-3,83 (m, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 3,87-4,04 (m, 2 H) 4,08-4,18 (m, 1 H) 4,18-4,30 (m, 1 H) 4,87 (d, J = 9,48 Hz, 1 H) 5,16-5,27 (m, 1 H) 5,28-5,44 (m, 2 H) 6,35 (s, 1 H) 6,40-6,57 (m, 2 H) 6,77 (s, 1 H) 7,01 (d, J = 8,24 Hz, 2 H) 7,13 (s, 1 H) 7,32 (d, J = 8,24 Hz, 2 H) 7,40 (s, 1 H).

20 MS ESI/APCI Doble pos.: 839 [M+H]⁺.
MS ESI/APCI Doble neg.: 873 [M+Cl]⁻.

Ejemplo 15-2

[Quim. 68]



25

Se repitió el mismo procedimiento que el que se ha mostrado en el Ejemplo 4-2 para obtener el compuesto (15-2) (62,1 mg, 75%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que los compuestos (4-1 A) y (4-1B) se reemplazaron por el compuesto (15-1).

30

RMN ¹H (600 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,07 (d, J = 6,76 Hz, 3 H) 1,09 (d, J = 6,76 Hz, 3 H) 1,36 (s, 6 H) 1,44 (s, 6 H) 2,23 (s, 6 H) 2,41 (t, J = 6,88 Hz, 2 H) 3,10 (sept, J = 6,76 Hz, 1 H) 3,26-3,30 (m, 2 H) 3,35-3,45 (m, 2 H) 3,45-3,52 (m, 1 H) 3,54-3,60 (m, 1 H) 3,62-3,69 (m, 1 H) 3,79-3,89 (m, 4 H) 3,99 (s, 2 H) 4,65 (d, J = 9,63 Hz, 1 H) 6,39 (d, J = 16,51 Hz, 1 H) 6,52 (d, J = 16,51 Hz, 1 H) 6,88 (s, 1 H) 7,07 (d, J = 8,25 Hz, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,31 (d, J = 8,25 Hz, 2 H).

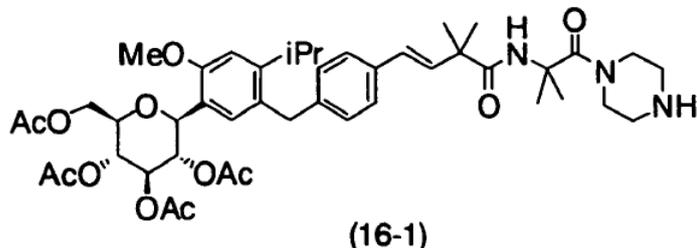
35

MS ESI/APCI Doble pos.: 670 [M+H]⁺.
MS ESI/APCI Doble neg.: 704 [M+Cl]⁻.

Anal. Calc. para C₃₇H₅₅N₃O₈·1,0 H₂O: C, 64,6; H, 8,36; N, 6,11. Encontrado: C, 64,5; H, 8,31; N, 6,02.

Ejemplo 16-1

[Quim. 69]



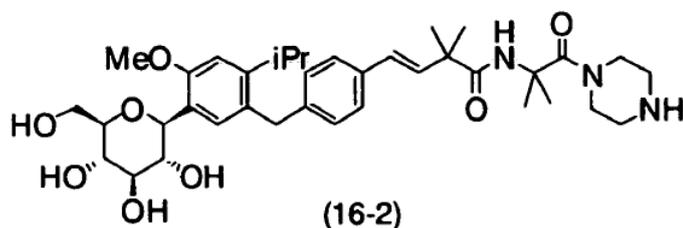
- 5 Se repitió el mismo procedimiento que el que se ha mostrado en el Ejemplo 1-1 para obtener el compuesto (16-1) (90 mg, 55%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el compuesto intermedio (E) se reemplazó por el compuesto intermedio (G), y la N,N-dimetiletildiamina se reemplazó por piperazina.

10 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,06 (d, J = 6,6 Hz, 3 H) 1,11 (d, J = 6,6 Hz, 3 H) 1,35 (s, 6 H) 1,77 (s, 6 H) 2,00 (s, 3 H) 2,04 (s, 3 H) 2,06 (s, 3 H) 2,25 (s a, 2 H) 2,78-2,88 (m, 4 H) 2,96-3,12 (m, 1 H) 3,55-3,65 (m, 4 H) 3,78-3,88 (m, 1H) 3,85 (s, 3 H) 3,88-4,04 (m, 2 H) 4,09-4,18 (m, 1 H) 4,20-4,30 (m, 1 H) 4,88 (d, J = 9,48 Hz, 1 H) 5,15-5,27 (m, 1 H) 5,28-5,44 (m, 2 H) 6,22-6,33 (m, 1 H) 6,41-6,55 (m, 1 H) 6,72-6,85 (m, 2 H) 6,96-7,06 (m, 2 H) 7,14 (s, 1 H) 7,23-7,32 (m, 2 H).
MS ESI/APCI Doble pos.: 836 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 16-2

[Quim. 70]



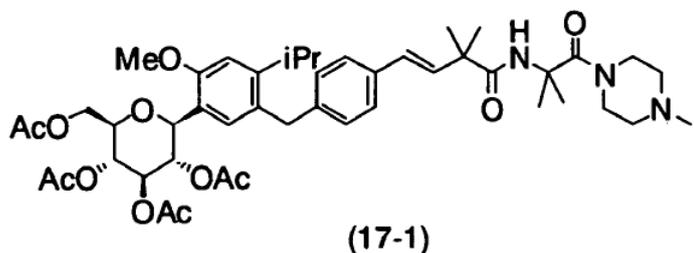
- 20 Se repitió el mismo procedimiento que el que se ha mostrado en el Ejemplo 1-2 para obtener el compuesto (16-2) (52 mg, 70%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el compuesto (1-1) se reemplazó por el compuesto (16-1).

25 RMN ¹H (600 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,06 (d, J = 6,80 Hz, 3 H) 1,07 (d, J = 6,80 Hz, 3 H) 1,34 (s, 6 H) 1,42 (s, 6 H) 2,67 (s a, 4 H) 3,04-3,12 (m, 1 H) 3,27-3,30 (m, 2 H) 3,33-3,38 (m, 2 H) 3,43-3,49 (m, 1 H) 3,50-3,61 (m, 3 H) 3,61-3,66 (m, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 3,83 (d, J = 11,92 Hz, 1 H) 3,92-4,00 (m, 2 H) 4,63 (d, J = 9,63 Hz, 1 H) 6,33-6,39 (m, 1 H) 6,44-6,49 (m, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 7,06 (d, J = 8,25 Hz, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,27 (d, J = 8,25 Hz, 2 H).
MS ESI/APCI Doble pos.: 668 [M+H]⁺ 690 [M+Na]⁺.
MS ESI/APCI Doble neg.: 666 [M-H]⁻, 702 [M+Cl]⁻.

30

Ejemplo 17-1

[Quim. 71]

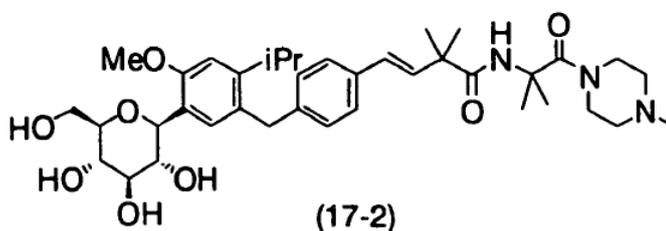


Se repitió el mismo procedimiento que el que se ha mostrado en el Ejemplo 1-1 para obtener el compuesto (17-1) (187 mg, 95%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el compuesto intermedio (E) se reemplazó por el compuesto intermedio (G), y la N,N-dimetiletiletilendiamina se reemplazó por 1-metilpiperazina.

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,05 (d, J = 6,84 Hz, 3 H) 1,10 (d, J = 6,84 Hz, 3 H) 1,36 (s, 6 H) 1,59 (s, 6 H) 1,77 (s, 3 H) 2,00 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,06 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,32-2,40 (m, 4 H) 2,96-3,12 (m, 1 H) 3,59-3,71 (m, 4 H) 3,79-3,84 (m, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 3,90-4,05 (m, 2 H) 4,10-4,16 (m, 1 H) 4,21-4,28 (m, 1 H) 4,87 (d, J = 9,64 Hz, 1 H) 5,16-5,27 (m, 1 H) 5,29-5,44 (m, 2 H) 6,28 (d, J = 16,4 Hz, 1 H) 6,49 (d, J = 16,4 Hz, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 7,01 (d, J = 8,08 Hz, 2 H) 7,13 (s, 1 H) 7,25-7,32 (m, 2 H).
MS ESI/APCI Doble pos.: 850 [M+H]⁺.
MS ESI/APCI Doble neg.: 884 [M+Cl]⁻.

Ejemplo 17-2

[Quim. 72]



Se repitió el mismo procedimiento que el que se ha mostrado en el Ejemplo 4-2 para obtener el compuesto (17-2) (127 mg, 84%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que los compuestos (4-1 A) y (4-1B) se reemplazaron por el compuesto (17-1).

RMN ¹H (600 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,05 (d, J = 6,65 Hz, 3 H) 1,07 (d, J = 6,65 Hz, 3 H) 1,36 (s, 6 H) 1,45 (s, 6 H) 2,14 (s, 3 H) 2,23-2,40 (m, 4 H) 3,06-3,16 (m, 1 H) 3,34-3,42 (m, 2 H) 3,46-3,52 (m, 1 H) 3,51-3,73 (m, 6 H) 3,79-3,91 (m, 4 H) 3,98 (s, 2 H) 4,65 (d, J = 9,63 Hz, 1 H) 6,38 (d, J = 16,1 Hz, 1 H) 6,48 (d, J = 16,1 Hz, 1 H) 6,88 (s, 1 H) 7,08 (d, J = 8,25 Hz, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,29 (d, J = 8,25 Hz, 2 H).
MS ESI/APCI Doble pos.: 682 [M+H]⁺, 704 [M+Na]⁺.
MS ESI/APCI Doble neg.: 716 [M+Cl]⁻.
Anal. Calc. para C₃₈H₅₅N₃O₈·1,6 H₂O: C, 64,2; H, 8,25; N, 5,91. Encontrado: C, 64,3; H, 8,08; N, 5,89.

Ejemplo de Ensayo 1

(1) Creación de células CHO-K1 que expresan de forma estable SGLT1 humano

Se transfectó un vector plásmido que expresa la proteína SGLT1 humana en células CHO-K1 usando lipofectamina 2000 (Invitrogen). Las células se cultivaron en presencia de 500 μg/ml de geneticina para seleccionar las cepas resistentes, seguido de la identificación sistemática en el sistema que se muestra a continuación usando la capacidad de captación de azúcares como indicador para obtener las células que expresan SGLT1.

(2) Creación de células CHO-K1 que expresan de forma estable SGLT2 humano

Método A (descrito en el documento de Patente WO2007/136116): se transfectó un vector plásmido que expresa la proteína SGLT2 humana modificado para tener LeuGluSerArgGlyProVal añadido al resto final carboxi terminal en células CHO-K1 usando lipofectamina 2000 (Invitrogen). Las células se cultivaron en presencia de 500 μg/ml de higromicina B para seleccionar las cepas resistentes, seguido de la identificación sistemática en el sistema que se muestra a continuación usando la capacidad de captación de azúcares como indicador para obtener las células que expresan SGLT2. Los resultados calculados usando estas células de expresión estable se muestran en la Tabla 1 como Método A.

Método B: se transfectó un vector plásmido que expresa la proteína SGLT2 humana en células CHO-K1 usando lipofectamina LTX (Invitrogen). Las células se cultivaron en presencia de 1000 μg/ml de geneticina para seleccionar las cepas resistentes, seguido de la identificación sistemática en el sistema que se muestra a continuación usando la capacidad de captación de azúcares como indicador para obtener las células que expresan SGLT2. Los resultados calculados usando estas células de expresión estable se muestran en la Tabla 1 como Método B.

(3) Ensayo de inhibición para la captación de azúcar dependiente de sodio en células de expresión estable

Las células de expresión estable preparadas anteriormente se usaron en el siguiente ensayo.

5 Se añadió tampón de pretratamiento (cloruro de colina 140 mM, KCl 2 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 10 mM/Tris 5 mM, pH 7,4) en un volumen de 200 µl a las células de expresión estable de SGLT1 o 2 ml para el Método A y 200 µl para el Método B a las células de expresión estable de SGLT2, seguido de incubación durante 20 minutos. Se retiró el tampón de pretratamiento y se reemplazó por tampón de captación que contenía un compuesto de ensayo (metil α-D-glucopiranosido 1 mM (que contenía [¹⁴C]metil α-D-glucopiranosido), NaCl 140 mM, KCl 2 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 10 mM/Tris 5 mM, pH 7,4) en un volumen de 75 µl para SGLT1 y SGLT2 en el Método B o 200 µl para SGLT2 en el Método A. La reacción de captación se llevó a cabo 37 °C durante 30 minutos (SGLT1) o 60 minutos (SGLT2). Después de la reacción, las células se lavaron dos veces con tampón de lavado (metil α-D-glucopiranosido 10 mM, cloruro de colina 140 mM, KCl 2 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 10 mM/Tris 5 mM, pH 7,4) en un volumen de 200 µl para SGLT1 y SGLT2 en el Método B o 2 ml para SGLT2 en el Método A, y a continuación se disolvió en una solución de NaOH 0,25 M (75 µl para SGLT1 y SGLT2 en el Método B o 400 µl para SGLT2 en el Método A). Se añadió un centelleador líquido (Perkin Elmer) y se mezcló bien con cada muestra, seguido de la medida de la radiactividad usando un analizador de rayos β. Para el grupo de control, se preparó tampón de captación que no contenía el compuesto de ensayo. Además, también se preparó otro tampón de captación que contenía cloruro de colina en lugar de NaCl para la captación basal.

20 Para la determinación de los valores de CI₅₀, se usaron los compuestos de ensayo preparados en 6 concentraciones apropiadas y se calcularon sus concentraciones necesarias para una inhibición de un 50% de la cantidad de captación de azúcar (valores de CI₅₀) con respecto a la cantidad de captación de azúcar en el grupo de control (100%). Los resultados obtenidos en el ensayo se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

Ejemplo	CI ₅₀ para hSGLT1 (nM)	CI ₅₀ para el Método A de hSGLT2 (nM)	CI ₅₀ para el Método B de hSGLT2 (nM)
1-2	35	2688	74
2-2	30	971	28
3-2	35	1723	81
4-2	46	1643	76
5-2	42	802	30
6-2	27	3111	64
7-2	46	11099	-
8-3	50	15721	476
9-2	34	7234	200
10-2	55	14889	281
11-2	59	9754	546
12-2	70	4948	113
13-2	54	14781	322
14-2	72	2387	82
15-2	29	1276	20
16-2	38	1020	17
17-2	42	979	26

25 La Tabla 1 indica que los compuestos de la presente invención tienen una potente actividad inhibidora de SGLT1 y que también tienen cierta, aunque débil, actividad inhibidora de SGLT2.

Ejemplo de Ensayo 2: Ensayo de confirmación del efecto hipoglucémico en ratas de modelo diabético inducido por estreptozotocina

30 (1) Preparación de las ratas de modelo diabético

35 Se mantuvieron en ayunas ratas SD/IGS de 7 semanas de edad (macho, Charles River Laboratories Japan Inc.) durante aproximadamente 16 horas y a continuación se les inyectó 50 mg/kg de estreptozotocina (STZ) mediante la vena de la cola con anestesia de éter para preparar las ratas de modelo diabético. De forma análoga, se inyectó a

otro grupo de ratas SD/IGS de 7 semanas de edad 1,25 mmol/l de ácido cítrico en suero salino fisiológico (1 ml/kg) mediante la vena de la cola con anestesia de éter para preparar las ratas de control normal. Una semana después de la inyección de STZ o de 1,25 mmol/l de ácido cítrico en suero salino fisiológico, se usaron las ratas para el ensayo de tolerancia oral a la glucosa.

5

(2) Ensayo de tolerancia oral a la glucosa (OGTT)

Después de que las ratas del modelo diabético se mantuvieran en ayunas durante aproximadamente 16 horas, se administró por vía oral a cada grupo de fármaco un fármaco (1 mg/kg) disuelto en una solución acuosa de carboximetilcelulosa sódica al 0,5% (CMC), mientras que al grupo de control se administró por vía oral solamente una solución acuosa de CMC al 0,5%. Los fármacos usados fueron los compuestos 10, 11 y 33 desvelados en el documento de Patente WO07/136116, así como los compuestos 1-2, 5-2, 6-2, 13-2 y 15-2 de acuerdo con la presente invención. Inmediatamente después de la administración del fármaco, se administró por vía oral una solución de glucosa (2 g/kg) y se recogió sangre en un total de 6 puntos: antes de la administración del fármaco (hora 0) y 0,25, 0,5, 1, 1,5 y 2 horas después de la administración oral.

10

15

La sangre se extrajo de la vena de la cola de cada rata sin anestesia usando un tubo de recogida de sangre recubierto con heparina, y se centrifugó para separar el plasma. Las concentraciones de glucosa en el plasma se cuantificaron mediante la medida con un Ensayo Cil de Glucosa de Wako (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Japón). Para determinar la intensidad del efecto hipoglucémico, se sustrajo el nivel de glucosa en sangre antes de la administración del fármaco de cada nivel de glucosa en sangre medido hasta una hora después de la administración oral en cada grupo de fármaco, y los valores resultantes se analizaron por un método trapezoidal para calcular el incremento del área bajo la curva de glucosa (ΔAUC), que se expresó como la disminución con respecto al ΔAUC del grupo de control.

20

25

Los resultados obtenidos se muestran en las Tablas 2 y 3.

Ejemplo de Ensayo 3

(1) Cambios en las concentraciones en el riñón de los compuestos desvelados en el documento de Patente WO07/136116 hasta una semana después de la administración oral.

30

Se administró por vía oral a ratas SD/IGS de 7 semanas de edad (macho, no en ayunas, Charles River Laboratories Japan Inc.) el compuesto 10 o 33 (1 mg/kg) o el compuesto 11 (0,3 mg/kg) preparado en una solución acuosa de CMC al 0,5%. A las 24, 72 y 168 horas después de la administración del fármaco, las ratas se desangraron mediante la vena postcava con anestesia de éter, y se extirparon los riñones después de confirmar la eutanasia. Después de lavar la superficie del tejido con suero salino fisiológico, se midió el peso de cada tejido y se homogeneizó en 4 volúmenes de agua purificada con refrigeración en hielo. Se añadió a cada homogeneizado una solución de acetoneitrilo/metanol que contenía un patrón interno para retirar las proteínas, y a continuación el sobrenadante se sometió a LC-MS/MS (Applied Biosystems API3000). Los iones derivados del fármaco generados mediante ionización por electronebulización en modo ion positivo se detectaron mediante monitorización selectiva de la reacción. Se analizó el área del pico del cromatograma resultante de los iones extraídos mediante el método de patrón interno para calcular la concentración de fármaco en el homogeneizado.

35

40

El patrón interno usado para los compuestos 10 y 33 fue etil-D₅ (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(4-etoxibencil)-2-metoxi-4-metilfenil]-1-tio-D-glucitol, mientras que el patrón interno usado para el compuesto 11 fue (trishidroximetil-D6; -C(CD₂OH)₃) compuesto 11.

45

50

Los resultados experimentales obtenidos se muestran en la Tabla 2.

(2) Concentraciones renales de los compuestos de la presente invención después del administración oral repetida durante 3 días

50

Se administró por vía oral a ratas SD/IGS de 7 semanas de edad (macho, no en ayunas, Charles River Laboratories Japan Inc.) una vez al día durante 3 días consecutivos el compuesto 1-2, 5-2, 6-2, 13-2 o 15-2 de acuerdo con la presente invención (3 mg/kg) preparado en una solución acuosa de CMC al 0,5%. 48 horas después de la última administración de fármaco, las ratas se desangraron mediante la vena postcava con anestesia de isoflurano, y se extirparon los riñones después de confirmar la eutanasia. Después de lavar la superficie del tejido con suero salino fisiológico, se midió el peso de cada tejido y se homogeneizó en 4 volúmenes de agua purificada con refrigeración en hielo. Se determinó la concentración de fármaco en cada homogeneizado de la misma manera que se muestra en el Ejemplo de Ensayo 3(1) por LC-MS/MS usando el compuesto 11 como patrón interno.

55

60

Los resultados experimentales obtenidos se muestran en la Tabla 3.

[Tabla 2]

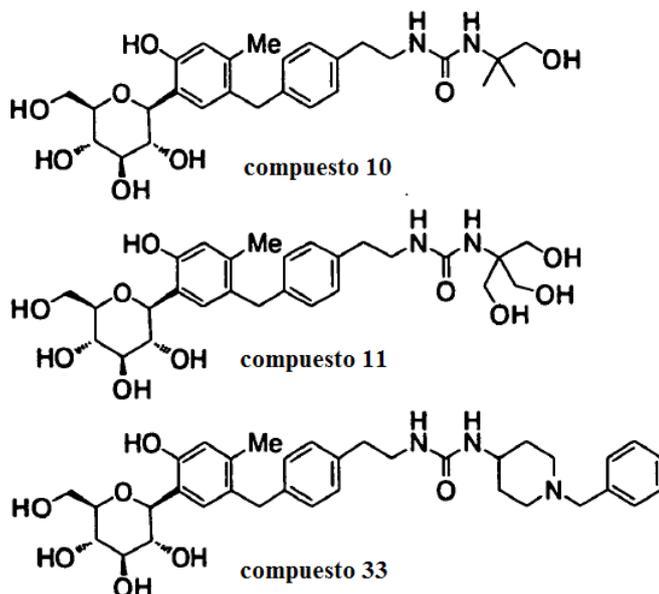
Resultados del ensayo de tolerancia a azúcar y concentración en el riñón de los compuestos de la técnica anterior				
Nº de Compuesto en el documento de Patente WO07/136116	OGTT [§] en ratas STZ % de inhibición de ΔAUC_{0-1h} (mg/dl) @ 1 mg/kg/po	Concentración de los compuestos en el riñón después de la administración oral única con una dosis de 1 mg/kg a ratas macho Sprague-Dawley		
		Después de 1 día (ng/g)	Después de 3 días (ng/g)	Después de 7 días (ng/g)
compuesto 10	69	167 ± 36,3	124 ± 21,2	53,8 ± 7,61
compuesto 11	68	63,5 ± 20,1*	67,3 ± 3,15*	48,7 ± 18,3*
compuesto 33	81#	29,8 ± 6,79	25,5 ± 8,68	16,2 ± 3,11

*El valor representa la media ± S.D. cuando el compuesto 11 se administró por vía oral a 0,3 mg/kg.
[§]Supresión de glucosa AUC_{0-1h} en ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina (STZ) frente al control de vehículo, seguido de una dosis oral de 1 mg/kg.
#OGTT usando ratas Sprague-Dawley.

Los compuestos 10, 11 y 33 desvelados en el documento de Patente WO2007/136116 son como se muestra a continuación.

5

[Quim. 73]



[Tabla 3]

Resultados del ensayo de tolerancia al azúcar y concentraciones en el riñón de los compuestos de la presente invención		
Ejemplo Nº	OGTT*en ratas STZ % de inhibición de ΔAUC_{0-1h} (mg/dl) @ 1 mg/kg/po	Concentración de los compuestos en el riñón después de 3 días de administración oral continua a una dosis de 3 mg/kg a ratas macho Sprague-Dawley
		Después de 2 días (ng/g)
1-2	74	BLQ [#]

(continúa)

Resultados del ensayo de tolerancia al azúcar y concentraciones en el riñón de los compuestos de la presente invención		
Ejemplo N°	OGTT*en ratas STZ % de inhibición de ΔAUC_{0-1h} (mg/dl) @ 1 mg/kg/po	Concentración de los compuestos en el riñón después de 3 días de administración oral continua a una dosis de 3 mg/kg a ratas macho Sprague-Dawley
		Después de 2 días (ng/g)
5-2	66	BLQ
6-2	64	BLQ
13-2	54	BLQ
15-2	62	BLQ

*Supresión de AUC_{0-1h} de glucosa en ratas diabéticas inducidas por STZ frente al control del vehículo, seguido de una dosis oral a 1 mg/kg.
#BLQ significa por debajo del límite inferior de cuantificación (5 ng/g).

5 Los compuestos desvelados en el documento de Patente W02007/136116 mostraron un potente efecto hipoglucémico en el ensayo de tolerancia al azúcar después de la administración oral a 1 mg/kg. Sin embargo, 1, 3 y 7 días después de la administración oral de 1 mg/kg, sus concentraciones en el riñón no se redujeron de forma significativa, y los compuestos tendieron a permanecer en el riñón sin ser excretados incluso después de 7 días (Tabla 2).

10 Por otra parte, se descubrió que los compuestos de la presente invención tenían un potente efecto hipoglucémico, como en el caso de los compuestos de la técnica anterior citados anteriormente. Además, los compuestos de la presente invención presentaron un rasgo característico en el que incluso cuando se administraron durante 3 días consecutivos a una dosis de 3 mg/kg, inesperadamente no permanecieron en el riñón tras el día 2 posterior (Tabla 3).

15 Una posible causa de esta diferencia es que es menos probable que los compuestos de la presente invención se absorban en el intestino delgado, y los compuestos absorbidos también se excretan sin permanecer en el riñón.

20 Por lo tanto, los compuestos de la presente invención no presentan tendencia permanecer en el organismo y es menos probable que produzcan efectos secundarios y toxicidad debidos a la administración continua, y por lo tanto parecen tener propiedades casi excelentes como preparaciones farmacéuticas.

Aplicabilidad Industrial

25 La presente invención permite la provisión de agentes para la mejora de la hiperglucemia postprandial, que tienen una potente actividad inhibitora de SGLT1 y que no tienen tendencia a acumularse en el organismo. La presente invención también contribuye a una mejora en la salud humana y facilita el desarrollo saludable de la industria farmacéutica a través de la contribución al tratamiento y la prevención de las enfermedades inducidas por hiperglucemia postprandial frente a las que la inhibición de la actividad del SGLT1 es eficaz.

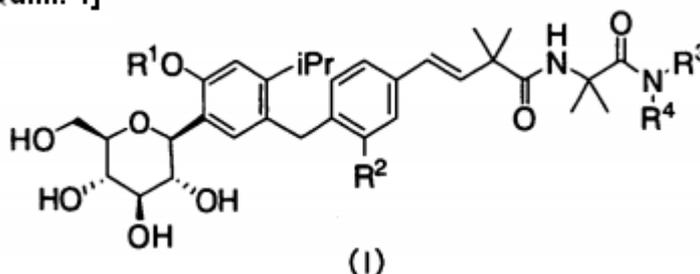
30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de 4-isopropilfenil glucitol representado mediante la siguiente fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5

[Quím. 1]



en la que

R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄,

10

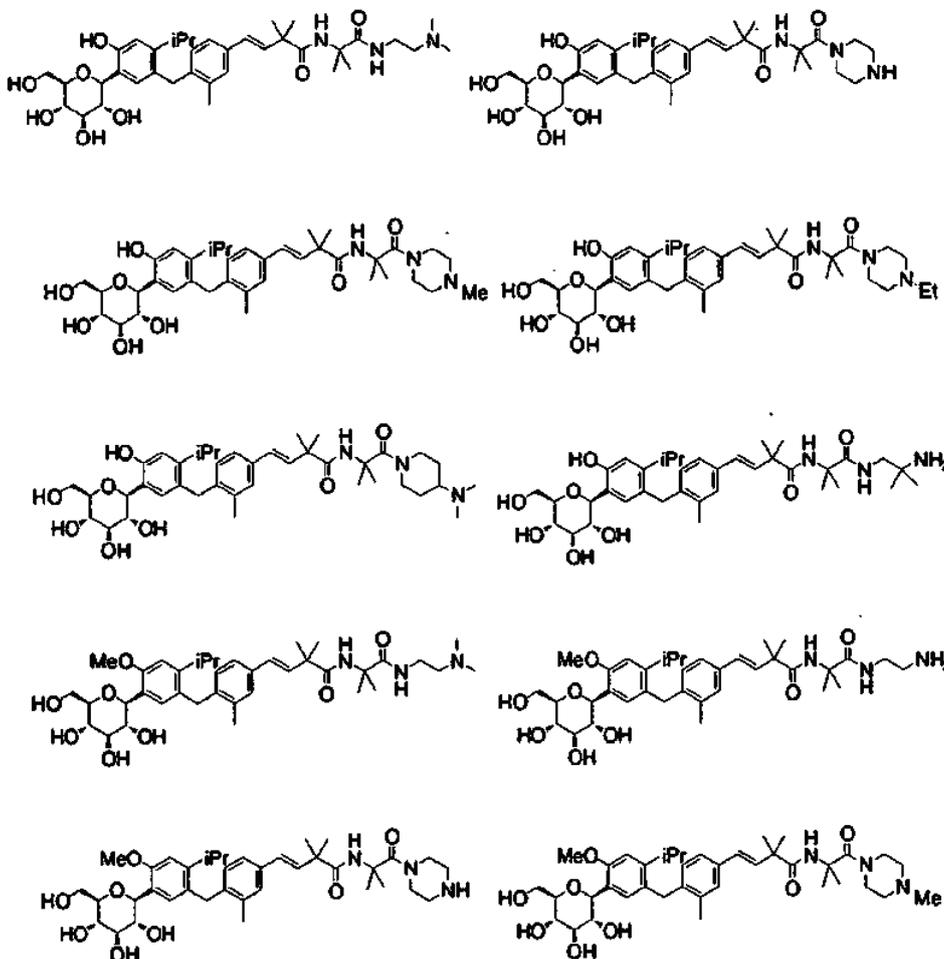
R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R³ representa un "grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo o grupos amino o un grupo o grupos di-alquil C₁₋₄amino" o un grupo piperidilo, y

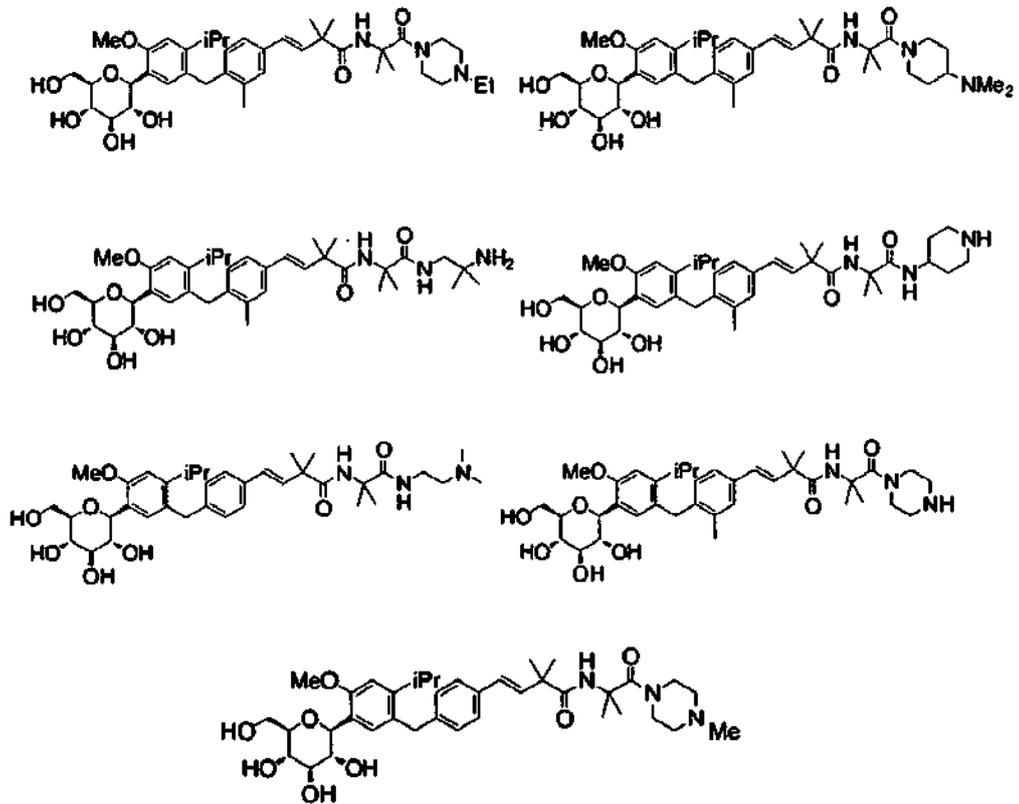
15

R⁴ representa un átomo de hidrógeno, o de forma alternativa, R³ y R⁴ junto con su átomo de nitrógeno adyacente forman un grupo piperidino o un grupo piperazinilo, que pueden estar sustituidos con un grupo o grupos alquilo C₁₋₄ o un grupo o grupos dimetilamino.

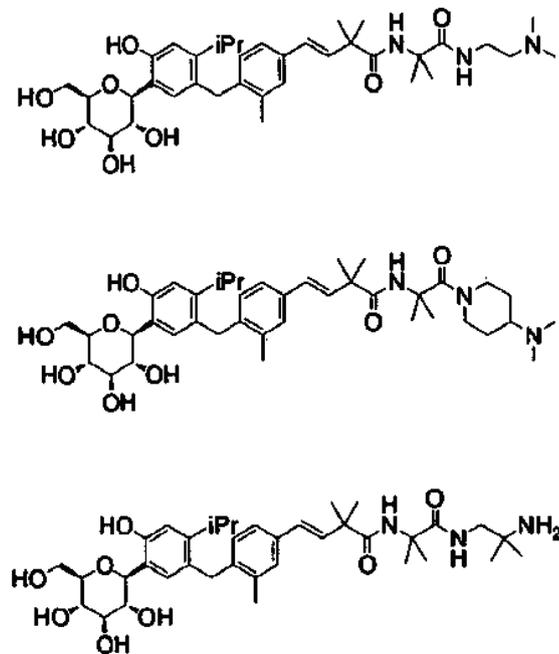
2. Un compuesto de 4-isopropilfenil glucitol de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo siguiente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

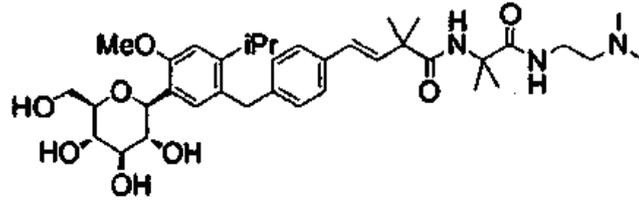
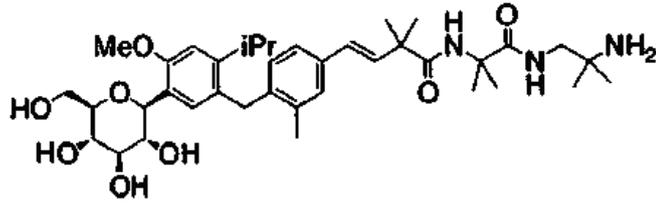


20



- 5 3. Un compuesto de 4-isopropilfenil glucitol de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo siguiente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.





4. Una preparación farmacéutica, que comprende el compuesto de 4-isopropilfenil glucitol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.
5. Un inhibidor de la actividad del transportador 1 de glucosa dependiente de sodio (SGLT1), que comprende el compuesto de 4-isopropilfenil glucitol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.
6. Un agente para su uso en un método para la mejora de la hiperglucemia postprandial, que comprende el compuesto de 4-isopropilfenil glucitol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.
7. Un agente profiláctico o terapéutico para su uso en un método para el tratamiento de la diabetes, que comprende el compuesto de 4-isopropilfenil glucitol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.