

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 407 506**

51 Int. Cl.:

C07D 207/34 (2006.01)

C07F 5/02 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07F 9/6574 (2006.01)

C07F 7/18 (2006.01)

C07D 411/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2008 E 08753187 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2013 EP 2245008**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de atorvastatina y productos intermedios usados en dicho procedimiento**

30 Prioridad:

25.01.2008 KR 20080007757

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

12.06.2013

73 Titular/es:

**CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP.
(100.0%)
368, 3-ga, Chungjung-ro
Seodaemun-gu, Seoul 120-756, KR**

72 Inventor/es:

**AHN, SOON KIL;
LEE, HONG-WOO;
YOO, CHOONG LEOL;
KIM, YOUNG-MIN;
SONG, CHANG GEUN;
KANG, SUNG KWUN;
YOU, JUN A;
SOH, BONG KWAN y
NAM, DONG HYUK**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 407 506 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

Procedimiento para la preparación de atorvastatina y productos intermedios usados en dicho procedimiento

Campo técnico

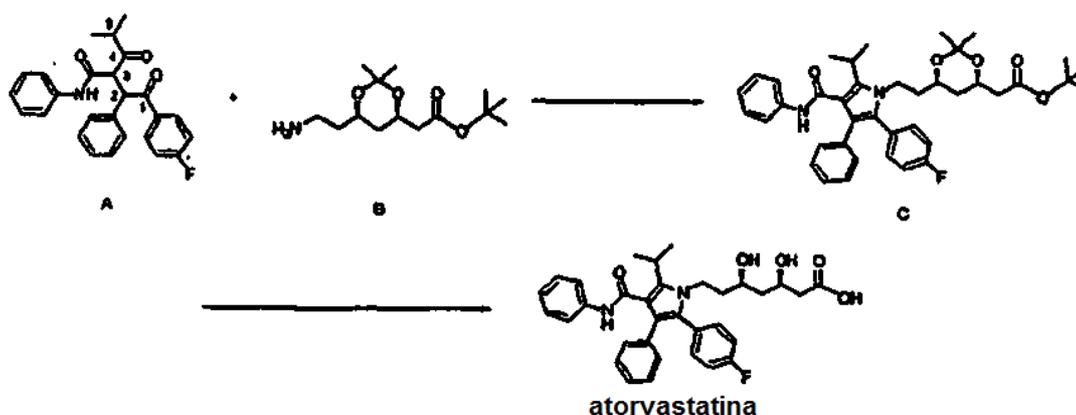
5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de atorvastatina. Más específicamente, la presente invención se refiere a un compuesto intermedio novedoso para la preparación de atorvastatina y a un procedimiento para la preparación de atorvastatina usando el mismo.

Antecedentes de la técnica

10 A los fármacos que presentan efectos reductores del colesterol a través de un mecanismo de inhibición de la actividad de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), se les denomina generalmente "estatinas". Entre ellos, los compuestos de primera generación, desarrollados inicialmente, incluyen simvastatina, lovastatina, pravastatina y similares, los cuales son productos de fermentación, y los compuestos de segunda generación, que son fármacos sintéticos, incluyen atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina, pitavastatina y similares.

15 Entre ellos, la atorvastatina es un compuesto muy prometedor, que es el que ha demostrado la tasa más alta de crecimiento durante los últimos tres años, con una cuota de mercado de 13.200 millones de dólares en el año 2006. Asimismo, la tasa media de crecimiento anual fue de más del 20 %.

20 La Publicación de Patente Internacional N° WO 89/07598, concedida a Warner-Lambert Company que produce comercialmente la atorvastatina, desvela un procedimiento para la preparación de atorvastatina. En esta patente, como se puede ver en el siguiente esquema de reacción (1), se hace reaccionar un compuesto 1,4-diona representado por la fórmula A con un intermedio quiral representado por la fórmula B, para obtener un compuesto representado por la fórmula C, el cual se convierte a continuación en atorvastatina:

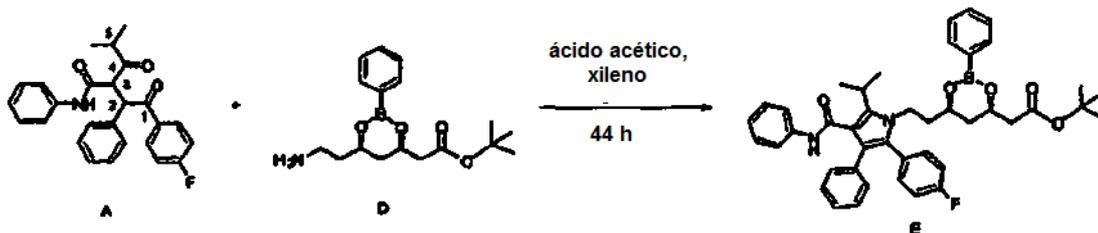
[Esquema de reacción 1]

25 En el esquema de reacción 1, la primera reacción comprende calentar a reflujo el compuesto de fórmula A y el compuesto de fórmula B en un disolvente hidrocarburo, tal como tolueno, ciclohexano o una mezcla de los mismos y poner en contacto el compuesto resultante de fórmula C con una solución ácida acuosa, tal como una solución acuosa de ácido clorhídrico.

Sin embargo, el procedimiento para la preparación de acuerdo con el esquema de reacción 1 presenta ciertos problemas en cuanto a que el tiempo de reacción de la primera reacción es muy largo (aproximadamente 100 horas), lo que da lugar a un mayor número de reacciones secundarias y el rendimiento total del producto es tan solo de aproximadamente el 15 % porque no es fácil de eliminar los subproductos producidos.

30 La Publicación de Patente Internacional N° WO 02/057274 desvela un procedimiento para la preparación de atorvastatina, en el que, como se muestra en el siguiente esquema de reacción 2, un compuesto de fórmula (A) y un compuesto de fórmula (D) se dejan a reflujo y se condensan usando ácido acético en un disolvente xileno para preparar un compuesto de fórmula (E), que se hidroliza a continuación obteniendo de este modo atorvastatina.

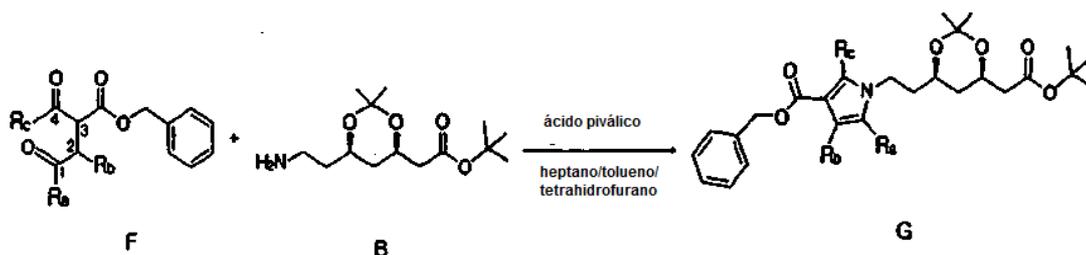
[Esquema de reacción 2]



Sin embargo, en el procedimiento para la preparación de acuerdo con el esquema de reacción 2, el tiempo de reacción es muy largo (aproximadamente 44 horas) y, además, se requieren condiciones de reacción intensivas, debido a que la reacción debe llevarse a cabo a alta temperatura (no menos de 110 °C) usando xileno, que tiene un alto punto de ebullición, como un disolvente de reacción. Además, es difícil eliminar el disolvente restante y la toxicidad del propio disolvente puede causar un grave problema en términos de seguridad para los trabajadores y, por lo tanto, no es adecuado aplicar el procedimiento para la preparación en los campos industriales reales. Además, existen problemas en el sentido del aumento de la producción de subproductos debido a un tiempo de reacción muy largo y a la dificultad de eliminar los subproductos.

- 10 La Publicación de Patente Internacional N° WO 04/106299 desvela un procedimiento para la preparación de atorvastatina, en el cual como se muestra en el esquema de reacción 3 siguiente, un compuesto de fórmula F y un compuesto de fórmula B se dejan a reflujo y se condensan usando ácido píválico en una mezcla de disolventes de heptano, tolueno y tetrahidrofurano.

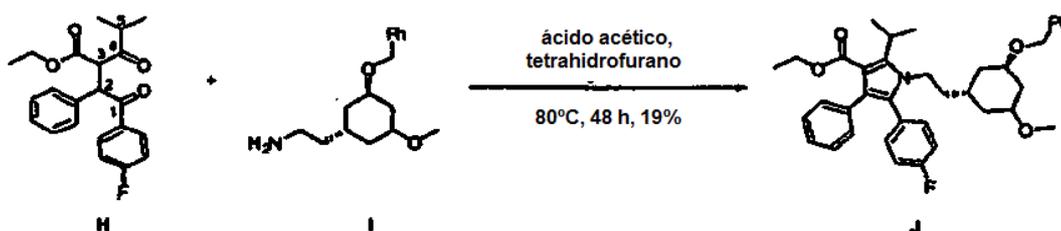
[Esquema de reacción 3]



- 15 Sin embargo, en el procedimiento para la preparación de acuerdo con el esquema de reacción 3, el tiempo de reacción es muy largo (22-25 horas), se requiere una temperatura de reacción alta, lo que conlleva un mayor número de reacciones secundarias y la realización de un procedimiento de separación y purificación usando cromatografía en columna con el fin de eliminar los subproductos producidos, lo que conduce a una disminución en el rendimiento de la reacción. Por lo tanto, no es adecuado aplicar el procedimiento para la preparación en los campos industriales reales.

La Publicación de Patente Internacional N° WO 05/012246 desvela un procedimiento para la preparación de atorvastatina, en el cual, como se muestra en el siguiente esquema de reacción 4, un compuesto de fórmula H y un compuesto de fórmula I se dejan a reflujo en un disolvente tetrahidrofurano y el producto de reacción se separa y se purifica usando cromatografía en columna:

[Esquema de reacción 4]



Al contrario que el compuesto 1,4-diona desvelado en la Publicación de Patente Internacional N° WO 89/07598, el compuesto 1,4-diona de fórmula H mostrado en el esquema de reacción 4 tiene una estructura muy similar a un compuesto 1,4-diona, el cual se usa en la presente invención. Sin embargo, de modo similar al procedimiento para la preparación desvelado en la Publicación de Patente Internacional N° WO 89/07598, el procedimiento para la preparación de acuerdo con el esquema de reacción 4 es difícil de aplicar en los campos industriales reales debido a

que el tiempo de reacción es muy largo (aproximadamente 2 días) y además porque el rendimiento del producto es tan solo de aproximadamente el 19 %.

Además, los procedimientos de preparación, desvelados en las patentes de Estados Unidos N° 4.647.576 y 4.681.893 conllevan problemas en el sentido de que no se pueden producir productos ópticamente puros y aunque los productos se puedan separar en los productos puros, el procedimiento de separación y purificación es muy caro. Además, existen problemas en el sentido de que el tiempo de reacción es largo y se pierde no menos del 50 % del material de partida, lo que conduce a una disminución en el rendimiento de la reacción.

La razón de la obtención de estos resultados (tiempo de reacción largo y bajo rendimiento) con los procedimientos de preparación anteriores como se describen anteriormente es que en la posición del carbono 3 del compuesto reactante 1,4-diona (fórmula A, F o H) existe un grupo sustituyente (por ejemplo, un compuesto amida o éster) y, por lo tanto, durante la reacción, la disposición estructural resultante del impedimento estérico de las posiciones de los carbonos 2 y 3 en la molécula del compuesto 1,4-diona inhibe una reacción de ciclación con el intermedio quirál (fórmula B, D o 1), lo que tiene como resultado una disminución en el rendimiento total de la reacción (J. Med. Chem., 1991, 34, 357 ~ 366).

15 Divulgación de la invención

Problema técnico

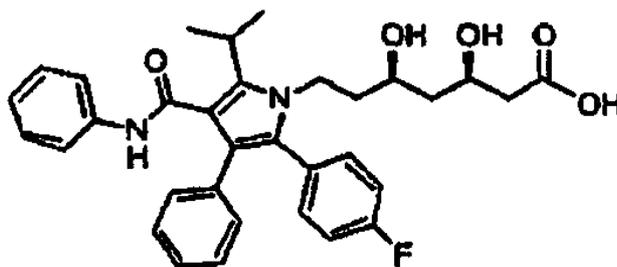
Los presentes inventores han llevado a cabo muchos estudios para desarrollar un procedimiento para la preparación de atorvastatina, que pueda superar los problemas descritos anteriormente existentes en la técnica anterior, y, en consecuencia, han sintetizado un compuesto intermedio novedoso (fórmula 7a) usando un compuesto 1,4-diona (fórmula 5), que no contiene un grupo sustituyente en la posición del carbono 3 y tiene una disposición estructural que puede ser fácilmente ciclada con un intermedio quirál y han desarrollado un procedimiento para la preparación de atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma mediante el uso del intermedio con una alta eficacia y un alto rendimiento, completando de este modo la presente invención.

Solución técnica

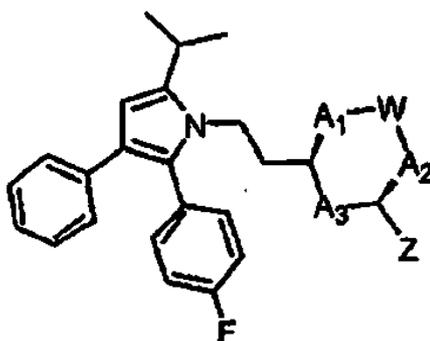
25 La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso para la preparación de atorvastatina y proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la siguiente fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de:

- (1) hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula 7 con un compuesto de la siguiente fórmula 8 para obtener un compuesto de la siguiente fórmula 9, y
30 (2) desproteger e hidrolizar el compuesto de fórmula 9:

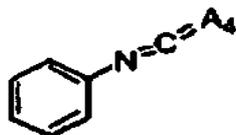
[Fórmula 1]



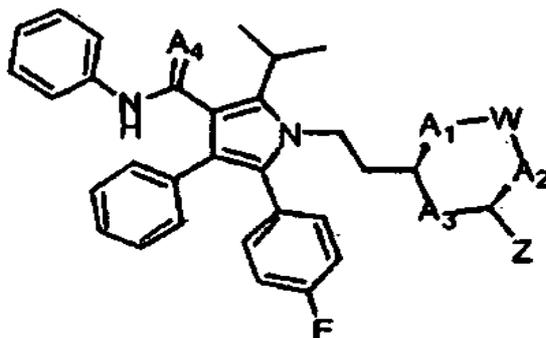
[Fórmula 7]



[Fórmula 8]

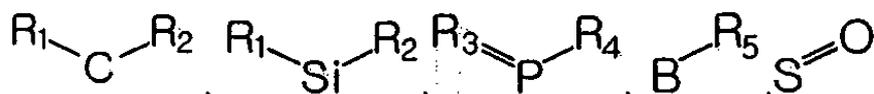


[Fórmula 9]

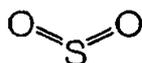


en la que A₁ y A₂ son cada uno de ellos oxígeno y A₃ es CH₂;
W es

5

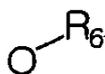


o



10

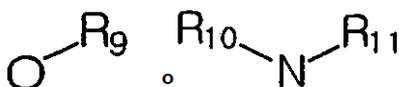
en la que R₁ y R₂ son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, OH, un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-8 átomos de carbono, fenilo o



15

en la que R₆ es hidrógeno, metilo, etilo, tetrahidropiraniilo, bencilo, triarilsililo o triarilsililo o R₁ y R₂ forman juntos oxígeno (=O) o -(CH₂)_n-, en la que n es 4 o 5, R₃ es oxígeno o azufre, R₄ es Cl, Br, F, I, un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-8 átomos de carbono, fenilo, tritilo, OH, un alcoxi que tiene 1-8 átomos de carbono o fenoxi y R₅ es oxígeno (=O), un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-8 átomos de carbono, un alcoxi que tiene 1-8 átomos de carbono, un arilo o ariloxi, en el que un arilo o ariloxi no está sustituido o está sustituido con un alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono, un alcoxi que tiene 1-4 átomos de carbono, nitro o halógeno o un heteroarilo C₆-C₁₀ que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste en N, O y S; y Z es CH₂COR₈, en la que R₈ es

20

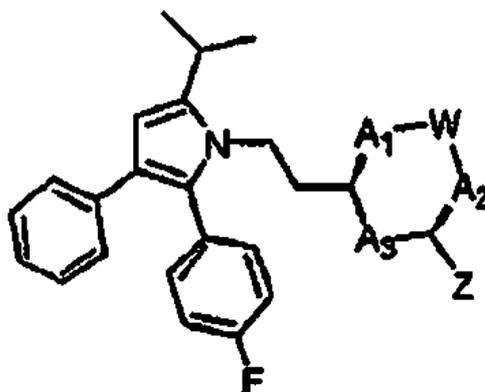


25

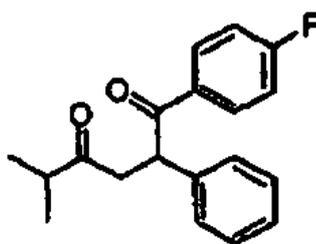
R₉ es hidrógeno, un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-8 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3-6 átomos de carbono, fenilo, bencilo o α,α-dimetilbencilo y R₁₀ y R₁₁ son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-8 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3-6 átomos de carbono, bencilo o fenilo o R₁₀ y R₁₁ forman juntos -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH(R₁₂)CH₂)₃-, -(CH(R₁₂)CH₂)₄-, -(CH(R₁₂)(CH₂)₂CH(R₁₂))-, -(CH(R₁₂)(CH₂)₃CH(R₁₂))-, -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-, -CH(R₁₂)CH₂-O-CH₂CH₂- o -CH(R₁₂)CH₂-O-CH₂CH(R₁₂)-, en la que R₁₂ es un alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono y A₄ es oxígeno o azufre.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula 7a mediante ciclocondensación de un compuesto de la siguiente fórmula 5 y un compuesto de la siguiente fórmula

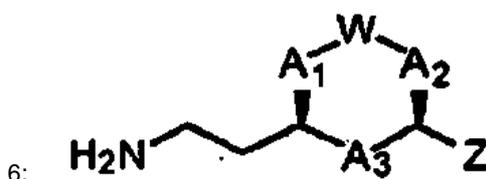
[Fórmula 7a]



[Fórmula 5]



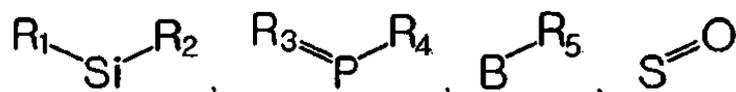
[Fórmula 6]



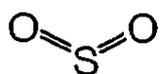
en la que A₁ y A₂ son oxígeno;

A₃ es CH₂;

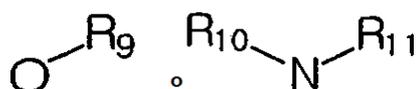
W es



o



- 10 En la que R₁ y R₂ son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, OH, un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-8 átomos de carbono o fenilo o R₁ y R₂ forman juntos oxígeno (=O) o -(CH₂)_n-, en la que n es 4 o 5, R₃ es oxígeno o azufre, R₄ es Cl, Br, F, I, una cadena lineal o ramificada que tiene 1-8 átomos de carbono, fenilo, tritilo, OH, un alcoxi que tiene 1-8 átomos de carbono o fenoxi y R₅ es oxígeno (=O), un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-8 átomos de carbono, un alcoxi que tiene 1-8 átomos de carbono, un arilo o ariloxi, en el que un arilo o ariloxi no está sustituido o está sustituido con un alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono, un alcoxi que tiene 1-4 átomos de carbono, nitro o halógeno o un heteroarilo C₆-C₁₀ que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste en N, O y S; y Z es -CH₂COR₈, en la que R₈ es
- 15



5 R_9 es hidrógeno, un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-8 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3-6 átomos de carbono, fenilo, bencilo o α,α -dimetilbencilo y R_{10} y R_{11} son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-8 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3-6 átomos de carbono, bencilo o fenilo o R_{10} y R_{11} forman juntos $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-(\text{CH}(\text{R}_{12})\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}(\text{R}_{12})\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}(\text{R}_{12})(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{R}_{12}))-$, $-(\text{CH}(\text{R}_{12})(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{R}_{12}))-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{R}_{12})\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}(\text{R}_{12})\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}_{12})-$, en la que R_{12} es un alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono.

Efectos ventajosos

10 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento capaz de producir una gran cantidad de atorvastatina de alta pureza y alto rendimiento en condiciones de reacción suaves.

Modo de la invención

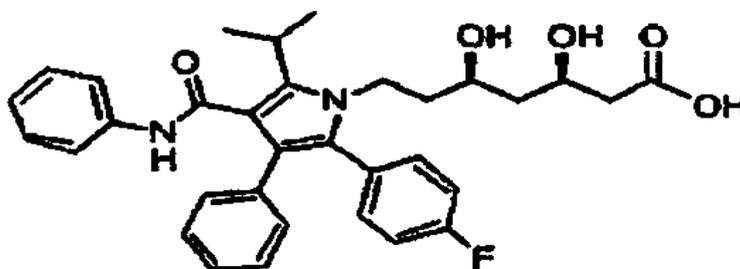
15 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula 1 con alta eficacia y alto rendimiento usando un compuesto de fórmula 7 y un compuesto de fórmula 8, los cuales son productos intermedios clave.

También, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula 7a, que es un compuesto intermedio novedoso y a un procedimiento para la preparación del mismo.

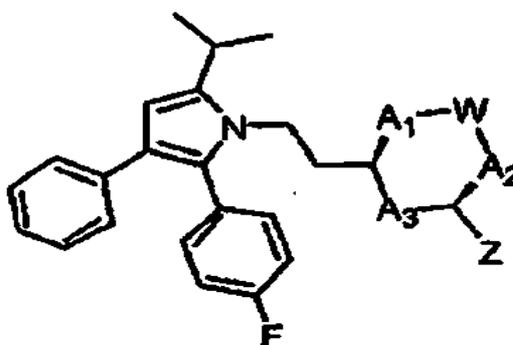
Específicamente, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de:

- 20 (1) hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula 7 con un compuesto de la siguiente fórmula 8 para obtener un compuesto de la siguiente fórmula 9, y
 (2) desproteger e hidrolizar el compuesto de fórmula 9:

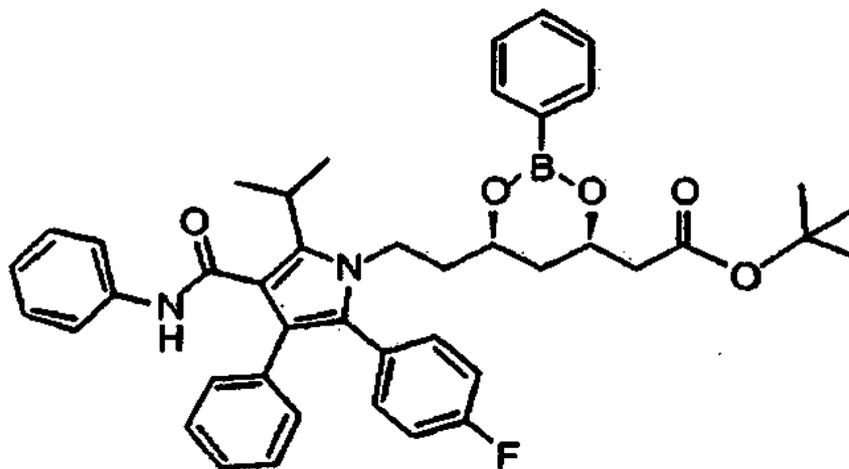
[Fórmula 1]



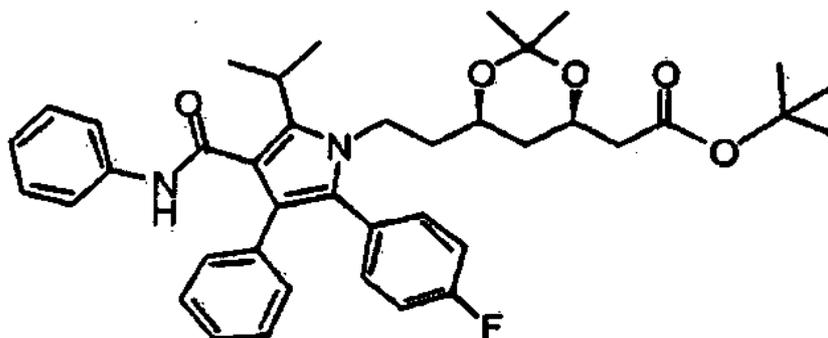
[Fórmula 7]



[Fórmula 9a]



[Fórmula 9b]



Más específicamente, en la etapa de reacción (1), el compuesto de fórmula 9 se puede preparar poniendo en contacto el compuesto de fórmula 7 con el compuesto de fórmula 8 en presencia de un disolvente de reacción seleccionado y un ácido seleccionado.

- 5 En la etapa (1), el compuesto de fórmula 8 se puede utilizar en 1-10 equivalentes molares, preferentemente 1-8 equivalentes molares y lo más preferentemente 2-6 equivalentes molares. El disolvente de reacción es uno o más seleccionado de entre el grupo que consiste en: disolventes halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, y tetracloruro de carbono, disolventes aromáticos, tales como tolueno, benceno, nitrobenzono y xileno, y disolventes de tipo éter, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano y éter diisopropílico. El disolvente es
10 preferentemente un disolvente halogenado o un disolvente aromático y lo más preferentemente cloruro de metileno.

- Como ácido seleccionado, se utiliza ácido de Lewis, preferentemente cloruro de aluminio, cloruro de cinc, trifluoroborano, tribromoborano, tetracloruro de titanio, cloruro de hierro o tetracloruro de estaño y lo más preferentemente cloruro de aluminio. En la presente memoria, el cloruro de aluminio se utiliza en 1-10 equivalentes molares, preferentemente 1-8 equivalentes molares y más preferentemente 2-6 equivalentes molares. La
15 temperatura de reacción está en el intervalo desde -78 °C hasta temperatura ambiente, preferentemente desde -78 °C hasta 0 °C y lo más preferentemente desde -78 °C hasta -40 °C. El tiempo de reacción es entre 10 minutos y 48 horas y preferentemente entre 10 minutos y 8 horas

- Al mismo tiempo, en el caso de que A₄ en el compuesto de fórmula 8 sea azufre, el compuesto de fórmula 9 se puede preparar llevando a cabo la reacción entre peróxidos, tales como ácido m-cloroperoxibenzoico (m-CPBA) y peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y el compuesto de fórmula 8, en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en disolventes halogenados, tales como cloruro de metileno y cloroformo, disolventes alcohólicos, tales como metanol y etanol y disolventes de tipo éter, tales como dioxano y tetrahidrofurano
20

- La etapa de reacción (2) para sintetizar el compuesto de fórmula 1 mediante la desprotección e hidrolización del compuesto de fórmula 9 obtenido se puede llevar a cabo de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica (véase el documento WO 02/057274) y el compuesto de fórmula 1 se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a través de una etapa de formación de sal.
25

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales orgánicas y sales inorgánicas. Los ejemplos preferidos de las sales orgánicas incluyen, pero no se limitan a, morfolina, piperazina, trimetilamina, trietilamina, dimetilamina, dietilamina, dipropilamina, diisopropilamina, dibencilamina, dicitclohexilamina, lisina, ornitina, treonina, arginina, metformina, N-bencil-2-feniletanamina, 2-amino-2-metil-1-propanol, 1-feniletanamina, 1,2-etanodiamina, amoniaco, 2-metil-2-propanamina, fenetilamina y 2-(3,4-dimetoxifenil)etanamina y los ejemplos preferidos de sales inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, metales alcalinos, tales como litio, sodio, potasio y cesio, metales alcalinotérreos, tales como magnesio y calcio, aluminio, bismuto y hierro.

La reacción de desprotección y/o hidrólisis pueden llevarse a cabo usando un metal alcalino, preferentemente hidróxido de litio, hidróxido de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio o hidróxido de potasio y lo más preferentemente hidróxido de sodio. En la presente memoria, el hidróxido de sodio se puede utilizar en 1-10 equivalentes molares, preferentemente 3-7 equivalentes molares y lo más preferentemente 4-5 equivalentes molares. La temperatura de reacción es de 0-100 °C y preferentemente 0-50 °C y el tiempo de reacción es aproximadamente 1-6 horas y preferentemente aproximadamente 2-4 horas.

Un disolvente que se utiliza en la reacción de la etapa (2), es uno o más seleccionado de entre el grupo que consiste en, por ejemplo, disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol, propanol o butanol, disolventes de tipo éter, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano o éter diisopropílico y agua. Preferentemente, se utiliza una mezcla de un disolvente de éter y agua, y más preferentemente, se utiliza una mezcla de tetrahidrofurano y agua.

La reacción de hidrólisis puede llevarse a cabo al mismo tiempo que la reacción de desprotección y una reacción de formación de sal de calcio se puede llevar a cabo sin un procedimiento de purificación aparte.

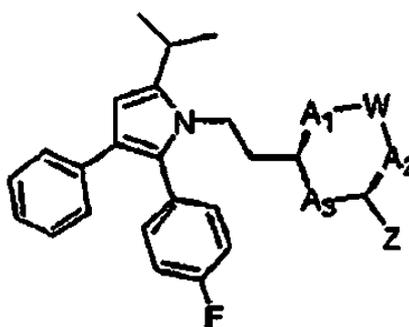
Después de la desprotección descrita anteriormente y de las reacciones de hidrólisis llevadas a cabo mediante el uso de hidróxido de sodio, se recoge un compuesto en forma de sal de sodio, el cual se puede preparar a continuación para dar la sal hemicálcica de atorvastatina en un disolvente seleccionado mediante el uso de uno cualquiera seleccionado de entre el grupo que consiste en carbonato de calcio, hidróxido de calcio, acetato de calcio, sulfato de calcio y cloruro de calcio. El equivalente de acetato de calcio para la formación de la sal de calcio es preferentemente de 0,5 mol.

El disolvente que se utiliza en la reacción de formación de sal es uno o más seleccionado de entre el grupo que consiste en, por ejemplo, disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol, propanol o butanol, disolventes de tipo éter, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano o éter diisopropílico y agua. El disolvente es preferentemente una mezcla de un disolvente alcohólico y agua y más preferentemente una mezcla de metanol y agua.

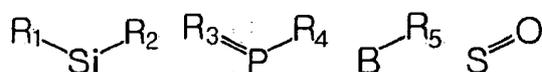
La temperatura de reacción es de 10-80 °C y preferentemente 10-60 °C y el tiempo de reacción es aproximadamente 1-6 horas y preferentemente aproximadamente 1-3 horas.

Así, la presente invención se refiere a un compuesto de la siguiente fórmula 7a, que es un intermedio novedoso y a un procedimiento para la preparación del mismo:

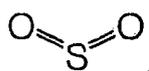
[Fórmula 7a]



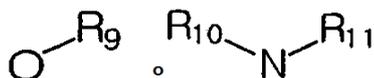
en la que A₁, A₂, A₃ W y son como se ha definido anteriormente:
Preferentemente, W es



o



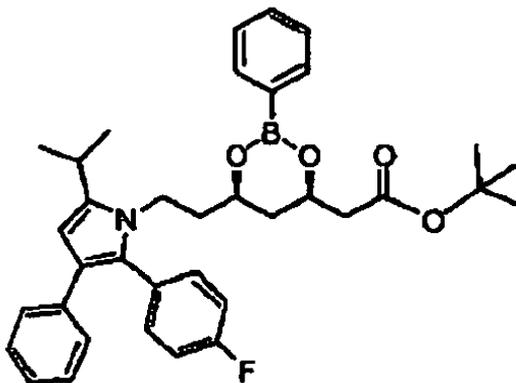
5 en la que R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno, OH, metilo, etilo, t-butilo, isopropilo o fenilo o R_1 y R_2 forman juntos oxígeno (=O) o $-(\text{CH}_2)_n-$, en la que n es 4 o 5, R_3 es oxígeno o azufre, R_4 es Cl, Br, F, I, metilo, etilo, t-butilo, isopropilo, tritilo, fenilo, OH, metoxi, etoxi o fenoxi y R_5 es oxígeno (=O), metilo, etilo, t-butilo, isopropilo, metoxi, etoxi, fenoxi, t-butoxi, fenilo, naftalenilo, metoxifenilo, etoxifenilo, nitrofenilo, difluorofenilo o quinolinilo; y Z es $-\text{CH}_2\text{COR}_8$, en la que R_8 es



10 R_9 es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo o α,α -dimetilbencilo y R_{10} y R_{11} son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, metilo, etilo, t-butilo, isopropilo, ciclohexilo, bencilo o fenilo o R_{10} y R_{11} forman juntos $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-(\text{CH}(\text{R}_{12})\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}(\text{R}_{12})\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}(\text{R}_{12})(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{R}_{12}))-$, $(\text{CH}(\text{R}_{12})(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)_3(\text{R}_{12}))-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{R}_{12})\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}(\text{R}_{12})\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}_{12})-$, en la que R_{12} es un alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono.

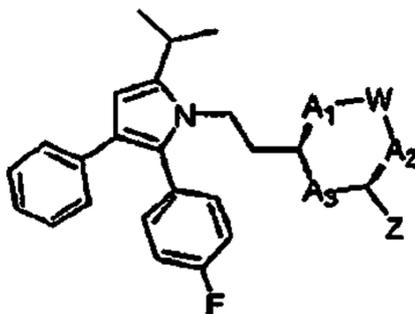
Más preferentemente, el compuesto de fórmula 7a es un compuesto de la siguiente fórmula 7b:

[Fórmula 7b]

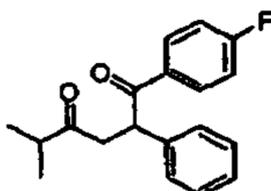


15 En la presente invención, el compuesto de fórmula 7a se puede preparar mediante ciclocondensación de un compuesto de la siguiente fórmula 5 y un compuesto de la siguiente fórmula 6.

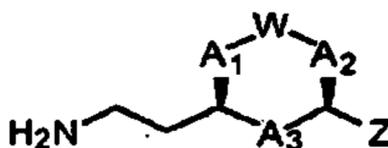
[Fórmula 7a]



[Fórmula 5]



[Fórmula 6]



en las que A₁, A₂, A₃, W y Z son como se ha definido anteriormente.

5 En el procedimiento de preparación, la condensación del compuesto de fórmula 5 con el compuesto de fórmula 6 se lleva a cabo en un disolvente orgánico seleccionado en presencia de ácido para preparar el compuesto de fórmula 7a, y se puede usar un agente de eliminación de agua o un dispositivo de eliminación de agua para eliminar el agua durante la reacción.

10 El disolvente orgánico que se utiliza en la reacción es uno o más seleccionado de entre el grupo que consiste en disolventes hidrocarburos, tales como hexano, ciclohexano o heptano, disolventes aromáticos, tales como tolueno, benceno o xileno, disolventes de tipo éter, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano o éter diisopropílico, disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol, propanol o butanol y disolventes polares, tales como dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida. El disolvente es preferentemente un disolvente aromático y más preferentemente tolueno.

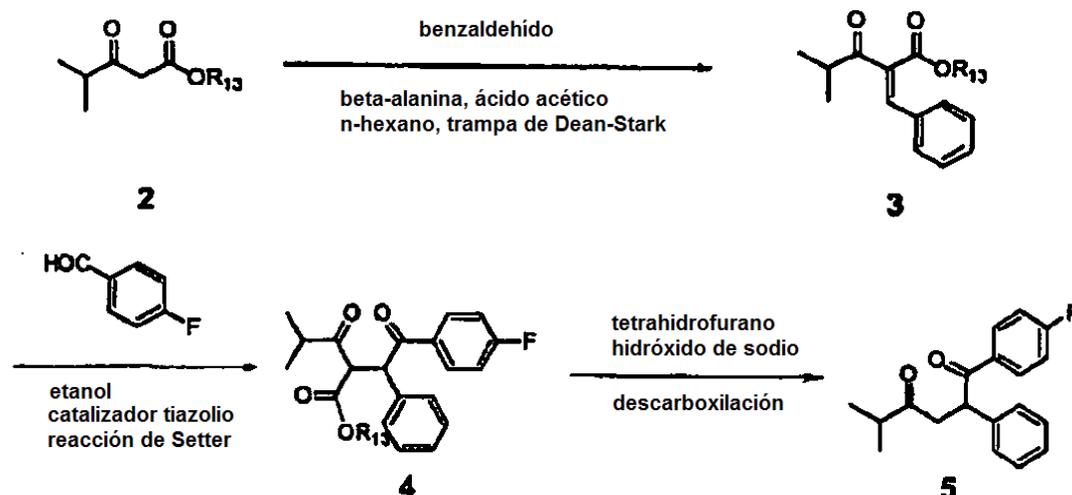
15 El ácido es ácido píválico, ácido trifluorometilsulfónico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o ácido acético y preferentemente ácido píválico. El agente de eliminación de agua puede ser un tamiz molecular, sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio anhidro y el dispositivo de eliminación de agua puede ser una trampa de Dean-Stark. En la presente invención, para eliminar el agua se utiliza preferentemente la trampa de Dean-Stark.

20 En la reacción de ciclocondensación, la temperatura de reacción es de 50-110 °C, preferentemente una temperatura de reflujo para el disolvente y más preferentemente 80-100 °C. Si la temperatura de reacción es baja o supera los 110 °C, la reacción no se produce ni se producen subproductos, lo que lleva a una disminución significativa en el rendimiento de la reacción. El tiempo de reacción es de aproximadamente 1-48 horas, preferentemente 5-30 horas y más preferentemente 10-20 horas. En la presente memoria, el compuesto de fórmula 6 se puede utilizar en 1-3 equivalentes molares y preferentemente 1-1,5 equivalentes molares.

25 En el procedimiento de preparación de la presente invención, el compuesto conocido de fórmula 5 se puede obtener de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica (véase J. Med. Chem., 1991, 34, 357-366 y la patente de Estados Unidos N° 5.003.081). Además, el compuesto conocido de fórmula 6 se puede obtener de acuerdo con los procedimientos conocidos en la patente de Estados Unidos N° 5.003.081 y en las Publicaciones Internacionales N° WO 05/012246, WO 03/070733, WO 89/07598 y WO 94/20492.

30 Por ejemplo, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 5, el compuesto de fórmula 5 se puede preparar sometiendo un compuesto de fórmula 2 a una reacción de condensación de Knoevenagel con benzaldehído en un disolvente n-hexano en presencia de beta-alanina y ácido acético utilizando una trampa de Dean-Stark, para obtener un compuesto de fórmula 3, sometiendo el compuesto de fórmula 3 a una reacción de Stetter con 4-fluorobenzaldehído en condiciones de reflujo en un disolvente etanol en presencia de un catalizador de tiazolilo para obtener un compuesto de fórmula 4 y sometiendo el compuesto de fórmula 4 a descarboxilación en tetrahidrofurano en presencia de hidróxido de sodio.

[Esquema de reacción 5]



donde R_{13} es metilo o etilo.

En lo sucesivo, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a ejemplos, aunque el alcance de la presente invención no está limitado por estos ejemplos.

5 Ejemplo 1: Preparación de 4-metil-3-oxo-2-(fenilmetil)pentanoato de metilo

Se añadieron 100 g de acetato de isobutilo a 1,5 l de hexano y a esto se añadieron 6,2 g de beta-alanina, 63 ml de benzaldehído y 22 ml de ácido acético glacial en agitación en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó hasta reflujo usando una trampa de Dean-Stark durante 20 horas para eliminar el agua. La mezcla de reacción se enfrió a 20-25 °C y se lavó con 1,5 l de una solución de ácido clorhídrico 1 N y 1,5 l de una solución acuosa de bicarbonato sódico al 10 %. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniendo de este modo 144 g de una mezcla de isómeros geométricos de 4-metil-3-oxo-2-(fenilmetil)pentanoato de metilo como un aceite amarillo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ isómero geométrico (isómero 1, 60 %) 0,98 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 2,58 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 7,28 (m, 5H), 7,68 (s, 1H). (isómero 2, 40 %) 1,14 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H), 3,14 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 7,80 (s, 5H), 7,48 (s, 1 H). EM(IEN) m/z 233,0 (M+1).

Ejemplo 2: Preparación de los isómeros [R-(R*,R*)], [R-(R*,S*)], [S-(R*,R*)] y [S-(R*,S*)] de (\pm)-2-(2-(4-fluorofenil)-2-oxo-1-feniletil)-metil-3-oxopentanoato de metilo

A una solución de 31,4 g de bromuro de 3-etil-5-(2-hidroxi)etil-4-metil-tiazolio en 47 ml de etanol anhidro, 144 g de 4-metil-3-oxo-2-(fenilmetil)pentanoato de metilo, se le añadieron 87 ml de trietanolamina y 74 ml de 4-fluorobenzaldehído en una atmósfera de argón. La solución resultante se agitó y se calentó a 70-80 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 20-25 °C y se añadieron 2,0 l de acetato de etilo a la misma. La mezcla resultante se lavó con 2,0 l de solución de ácido clorhídrico 1 N, 1,5 l de solución acuosa de bicarbonato sódico al 10 % y 1,5 l de solución acuosa de cloruro de sodio al 10 %. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniendo de este modo 206 g de una mezcla de los isómeros [R-(R*,R*)], [R-(R*,S*)], [S-(R*,R*)] y [S-(R*,S*)] de (\pm)-2-(2-(4-fluorofenil)-2-oxo-1-feniletil)-4-metil-3-oxopentanoato de metilo como un aceite amarillo. Además, el compuesto de aceite obtenido se cristalizó en etanol, obteniendo de este modo 198 g del compuesto del título como un sólido blanco claro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ isómero óptico (isómero 1, 95 %) 1,01 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,26 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,92 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 4,72 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 5,32 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 7,01 - 7,21 (m, 2H), 7,28 - 7,30 (m, 5H), 7,98 - 8,01 (m, 2H). (isómero 2, 5 %) 0,52 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,29 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,73 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 5,32 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 7,01 - 7,21 (m, 2H), 7,21 - 7,27 (m, 5H), 7,98 - 8,01 (m, 2H). EM(IEN) m/z 357,2 (M+1).

Ejemplo 3: Preparación de 1-(4-fluorofenil)-5-metil-2-fenil-1,4-hexanodiona

Los isómeros [R-(R*,R*)], [R-(R*,S*)], [S-(R*,R*)] y [S-(R*,S*)] de (\pm)-2-(2-(4-fluorofenil)-2-oxo-1-feniletil)-4-metil-3-oxopentanoato de metilo obtenidos en el Ejemplo 2 se disolvieron en 600 ml de tetrahidrofurano y a la solución de la mezcla se añadieron 300 ml de agua purificada y 41 g de hidróxido de sodio. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadieron 2,0 l de éter isopropílico al producto de reacción para separar la fase orgánica, la cual se secó a continuación sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniendo de este modo 141 g del compuesto del título en forma de aceite de color amarillo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,08 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,13 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,77 (dd, $J = 3,8$, 18,0 Hz, 1H), 3,63 (dd, $J = 10,2$, 18,0 Hz, 1H), 5,07 (dd, $J = 3,8$, 10,2 Hz, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,27 (m, 5H), 7,98 (m, 2H). EM(IEN) m/z 299,0 (M+1).

5 **Ejemplo 4-1: Preparación de 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-4-il)acetato de t-butilo**

10 A un matraz cargado con nitrógeno, se le añadieron 126 g de 1-(4-fluorofenil)-5-metil-2-fenil-1,4-hexanodiona, 2,5 l de tolueno, 41 ml de trietilamina, 160 g de 2-((4R,6R)-6-(2-aminoetil)-2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-4-il)acetato de t-butilo y se añadieron 33 ml de ácido píválico. La mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 14 horas mientras se separaba el agua con una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción se enfrió lentamente a 20-25 °C y se lavó con agua purificada y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniendo de este modo 194 g del compuesto del título en forma de aceite de color amarillo.

15 IR (KBr) 2922, 1761, 1740, 1600, 1515 cm^{-1} , RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,32 - 1,39 (m, 7H), 1,53 (s, 9H), 1,59 - 1,73 (m, 2H), 1,84 - 1,87 (m, 1H), 2,39 (dd, $J = 15,2$, 4,1 Hz, 1H), 2,55 (dd, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,93 - 4,03 (m, 2H), 4,21 - 4,28 (m, 1H), 4,41 - 4,44 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 7,03 - 7,16 (m, 7H), 7,27 - 7,36 (m, 4H), 7,41 - 7,45 (m, 1H), 7,64 - 7,66 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), EM(IEN) m/z 582,2 (M+1).

Ejemplo 4-2: Preparación de 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetato de t-butilo

20 De acuerdo con el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 4-1, el compuesto del título se sintetizó usando 1-(4-fluorofenil)-5-metil-2-fenil-1,4-hexanodiona y 2-((4R,6R)-6-(2-aminoetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4-il)acetato de t-butilo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,22 - 1,35 (m, 7H), 1,41 - 1,49 (m, 6H), 1,52 (s, 9H), 1,59 - 1,73 (m, 2H), 1,84 - 1,87 (m, 1H), 2,39 - 2,55 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,93 - 4,03 (m, 2H), 4,21 - 4,28 (m, 1H), 4,41 - 4,44 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 7,23 - 7,79 (m, 9H), EM(IEN) m/z 536,2 (M+1).

25 **Ejemplo 4-3: Preparación del ácido 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acético**

De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 4-1, el compuesto del título se sintetizó usando 1-(4-fluorofenil)-5-metil-2-fenil-1,4-hexanodiona y ácido 2-((4R,6R)-6-(2-aminoetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acético.

30 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,22 - 1,29 (m, 7H), 1,32 - 1,39 (m, 6H), 1,73 - 1,84 (m, 3H), 2,45 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,93 - 4,05 (m, 3H), 4,42 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 7,23 - 7,79 (m, 9H), EM(IEN) m/z 480,1 (M+1).

Ejemplo 4-4: Preparación de 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetato de etilo

De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 4-1, el compuesto del título se sintetizó usando 1-(4-fluorofenil)-5-metil-2-fenil-1,4-hexanodiona y 2-((4R,6R)-6-(2-aminoetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetato de etilo.

35 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,02 - 1,29 (m, 10H), 1,41 - 1,49 (m, 6H), 1,59 - 1,73 (m, 2H), 1,84 - 1,87 (m, 1H), 2,39 - 2,55 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,93 - 4,03 (m, 2H), 4,21 - 4,28 (m, 3H), 4,41 - 4,44 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 7,23 - 7,79 (m, 9H), EM(IEN) m/z 508,0 (M+1).

Ejemplo 4-5: Preparación de 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetato de bencilo

40 De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 4-1, el compuesto del título se sintetizó usando 1-(4-fluorofenil)-5-metil-2-fenil-1,4-hexanodiona y 2-((4R,6R)-6-(2-aminoetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetato de bencilo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,30 - 1,37 (m, 7H), 1,43 - 1,49 (m, 6H), 1,59 - 1,85 (m, 3H), 2,52 - 2,65 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,93 - 4,03 (m, 2H), 4,21 - 4,28 (m, 1H), 4,41 - 4,44 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 6,22 (s, 1H), 7,11 - 7,59 (m, 14H), EM(IEN) m/z 570,1 (M+1).

45 **Ejemplo 4-6: Preparación de 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetato de 2-fenilpropan-2-ilo**

De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 4-1, el compuesto del título se sintetizó usando 1-(4-fluorofenil)-5-metil-2-fenil-1,4-hexanodiona y 2-((4R,6R)-6-(2-aminoetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetato de 2-fenilpropan-2-ilo.

50 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,29 - 1,37 (m, 7H), 1,44 - 1,53 (m, 12H), 1,59 - 1,85 (m, 3H), 2,52 - 2,65 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,93 - 4,03 (m, 2H), 4,21 - 4,28 (m, 1H), 4,42 - 4,46 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,19 - 7,64 (m, 14H), MS

(ESI) m/z 598,3 (M+1).

Ejemplo 4-7: Preparación de 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-2-(3-nitrofenil)-1,3,2-dioxaborinan-4-il)acetato de t-butilo

5 De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 4-1, el compuesto del título se sintetizó usando 1-(4-fluorofenil)-5-metil-2-fenil-1,4-hexanodiona y 2-((4R,6R)-6-(2-aminoetil)-2-(3-nitrofenil)-1,3,2-dioxaborinan-4-il)acetato de t-butilo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,32 - 1,37 (m, 7H), 1,48 (s, 9H), 1,57 - 1,70 (m, 2H), 1,79 - 1,84 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,45 - 2,53 (m, 1H), 3,14 - 3,28 (m, 1H), 3,90 - 4,01 (m, 2H), 4,18 - 4,25 (m, 1H), 4,39 - 4,44 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 7,10 - 7,29 (m, 4H), 7,31 - 8,03 (m, 9H), EM(IEN) m/z 627,3 (M+1).

10 **Ejemplo 4-8: Preparación de 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-2-(4-metoxifenil)-1,3,2-dioxaborinan-4-il)acetato de t-butilo**

De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 4-1, el compuesto del título se sintetizó usando 1-(4-fluorofenil)-5-metil-2-fenil-1,4-hexanodiona y 2-((4R,6R)-6-(2-aminoetil)-2-(4-metoxifenil)-1,3,2-dioxaborinan-4-il)acetato de t-butilo.

15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,30 - 1,35 (m, 7H), 1,45 (s, 9H), 1,55 - 1,69 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 2,33 - 2,40 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 3,09 - 3,23 (m, 1H), 3,90 - 4,01 (m, 2H), 4,18 - 4,25 (m, 4H), 4,30 - 4,39 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 6,95 - 7,01 (m, 2H), 7,30 - 7,41 (m, 5H), 7,51 - 8,02 (m; 6H), EM(IEN) m/z 612,3 (M+1).

Ejemplo 4-9: Preparación de 2-((4R,6R)-2-etil-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-1,3,2-dioxaborinan-4-il)acetato de t-butilo

20 De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 4-1, el compuesto del título se sintetizó usando 1-(4-fluorofenil)-5-metil-2-fenil-1,4-hexanodiona y 2-((4R,6R)-6-(2-aminoetil)-2-etil-1,3,2-dioxaborinan-4-il)acetato de t-butilo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,61 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,93 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,30 - 1,35 (m, 7H), 1,49 (s, 9H), 1,55 - 1,63 (m, 2H), 1,81 - 1,85 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 3,15 - 3,18 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 4,21 - 4,25 (m, 1H), 4,39 - 4,43 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 7,19 - 7,30 (m, 3H), 7,41 - 7,68 (m, 6H), EM(IEN) m/z 534,4 (M+1).

25 **Ejemplo 4-10: Preparación de 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-2-(metilfosfato)-1,3-dioxan-4-il)acetato de t-butilo**

De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 4-1, el compuesto del título se sintetizó usando 1-(4-fluorofenil)-5-metil-2-fenil-1,4-hexanodiona y 2-((4R,6R)-6-(2-aminoetil)-2-metilfosfato-1,3-dioxan-4-il) acetato de t-butilo.

30 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,30 - 1,36 (m, 7H), 1,45 (s, 9H), 1,55 - 1,63 (m, 2H), 1,77 - 1,82 (m, 1H), 2,33 - 2,56 (m, 2H), 3,08 - 3,17 (m, 1H), 3,91 - 4,00 (m, 5H), 4,21 - 4,26 (m, 1H), 4,34 - 4,40 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 7,20 - 7,31 (m, 4H), 7,39 - 7,59 (m, 5H), EM(IEN) m/z 572,3 (M+1).

Ejemplo 4-11: Preparación de 1-(2-(4-(benciloxi)-6-metoxitetrahydro-2H-piran-2-il)etil)-2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol

De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 4-1, el compuesto del título se sintetizó usando 1-(4-fluorofenil)-5-metil-2-fenil-1,4-hexanodiona y 2-(4-(benciloxi)-6-metoxitetrahydro-2H-piran-2-il)etanamina.

35 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,26 - 1,31 (m, 6H), 1,50 - 1,53 (m, 1H), 1,74 - 1,81 (m, 2H), 1,88 - 1,92 (m, 3H), 2,80 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,86 - 3,89 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,91 - 4,93 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 7,13 - 7,49 (m, 12H), 7,62 - 7,69 (m, 2H), EM(IEN) m/z 528,7 (M+1).

Ejemplo 4-12: Preparación de 4-(benciloxi)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)tetrahydro-2H-piran-2-ona

40 De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 4-1, el compuesto del título se sintetizó usando 1-(4-fluorofenil)-5-metil-2-fenil-1,4-hexanodiona y 6-(2-aminoetil)4-(benciloxi)tetrahydro-2H-piran-2-ona.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,26 - 1,31 (m, 6H), 1,76 - 1,82 (m, 1H), 1,91 - 1,99 (m, 2H), 2,15 - 2,41 (m, 3H), 3,30 - 3,40 (m, 2H), 3,86 - 3,89 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,10 - 7,42 (m, 12H), 7,56 - 7,65 (m, 2H), EM(IEN) m/z 512,7 (M+1).

45 **Ejemplo 4-13: Preparación de 2-((4R,6R)-2,2-di-t-butil-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-1,3,2-dioxasilinan-4-il)acetato de t-butilo**

De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 4-1, el compuesto del título se sintetizó usando 1-(4-fluorofenil)-5-metil-2-fenil-1,4-hexanodiona y 2-((4R,6R)-6-(2-aminoetil)-2,2-di-t-butil-1,3,2-dioxasilinan-4-il) acetato de t-butilo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,99 (s, 18H), 1,29 - 1,38 (m, 7H), 1,53 (s, 9H), 1,56 - 1,65 (m, 2H), 1,84 - 1,88 (m, 1H), 2,43 (dd, $J = 15,0, 4,3$ Hz, 1H), 2,58 (dd, $J = 15,2, 4,3$ Hz, 1H), 3,16 - 3,18 (m, 1H), 3,85 - 3,92 (m, 2H), 4,18 - 4,20 (m, 1H), 4,29 - 4,33 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 7,13 - 7,28 (m, 7H), 7,62 - 7,69 (m, 2H), EM(IEN) m/z 636,9 (M+1).

5 **Ejemplo 4-14: Preparación de 2-((4R,6R)-6-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-2-(sulfito)-1,3-dioxan-4-il)acetato de t-butilo**

De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 4-1, el compuesto del título se sintetizó usando 1-(4-fluorofenil)-5-metil-2-fenil-1,4-hexanodiona y 2-((4R,6R)-6-(2-aminoetil)-2-sulfito-1,3-dioxan-4-il)acetato de t-butilo.

10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,29 - 1,38 (m, 7H), 1,53 (s, 9H), 1,51 - 1,61 (m, 2H), 1,84 - 1,88 (m, 1H), 2,41 (dd, $J = 15,4, 4,1$ Hz, 1H), 2,56 (dd, $J = 15,1, 4,3$ Hz, 1H), 3,36 - 3,39 (m, 1H), 3,89 - 3,96 (m, 2H), 4,16 - 4,19 (m, 1H), 4,32 - 4,41 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 7,16 - 7,35 (m, 7H), 7,60 - 7,68 (m, 2H), EM(IEN) m/z 542,0 (M+1).

Ejemplo 4-15: Preparación de 2-((2R,4R)-4-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-1,5-dioxaespiro[5.5]undecan-2-il)acetato de etilo

De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 4-1, el compuesto del título se sintetizó usando 1-(4-fluorofenil)-5-metil-2-fenil-1,4-hexanodiona y 2-((2R,4R)-4-(2-aminoetil)-1,5-dioxaespiro[5.5]undecan-2-il)acetato de etilo.

15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,12 - 1,16 (m, 3H), 1,22 - 1,35 (m, 6H), 1,41 - 1,49 (m, 6H), 1,59 - 1,73 (m, 5H), 1,84 - 1,87 (m, 4H), 2,39 - 2,55 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,93 - 4,03 (m, 1H), 4,03 - 4,14 (m, 2H), 4,21 - 4,28 (m, 1H), 4,41 - 4,44 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 7,23 - 7,79 (m, 9H), EM(IEN) m/z 548,3 (M+1).

Ejemplo 4-16: Preparación de 2-((2R,4R)-4-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-1,5-dioxaespiro [5.5]undecan-2-il)acetato de t-butilo

20 De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 4-1, el compuesto del título se sintetizó usando 1-(4-fluorofenil)-5-metil-2-fenil-1,4-hexanodiona y 2-((2R,4R)-4-(2-aminoetil)-1,5-dioxaespiro[5.5]undecan-2-il)acetato de t-butilo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,22 - 1,35 (m, 6H), 1,41 - 1,49 (m, 6H), 1,52 (s, 9H), 1,59 - 1,73 (m, 5H), 1,84 - 1,87 (m, 4H), 2,39 - 2,55 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,93 - 4,03 (m, 1H), 4,21 - 4,28 (m, 1H), 4,41 - 4,44 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 7,23 - 7,79 (m, 9H), EM(IEN) m/z 576,3 (M+1).

25 **Ejemplo 4-17: Preparación de 2-((2R,4R)-4-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-1,5-dioxaespiro[5.5]undecan-2-il)acetato de ciclohexilo**

De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 4-1, el compuesto del título se sintetizó usando 1-(4-fluorofenil)-5-metil-2-fenil-1,4-hexanodiona y 2-((2R,4R)-4-(2-aminoetil)-1,5-dioxaespiro[5.5]undecan-2-il)acetato de ciclohexilo.

30 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,22 - 1,35 (m, 6H), 1,41 - 1,49 (m, 12H), 1,59 - 1,73 (m, 9H), 1,84 - 1,87 (m, 4H), 2,39 - 2,55 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,78 - 3,86 (m, 1H), 3,93 - 4,03 (m, 1H), 4,21 - 4,28 (m, 1H), 4,41 - 4,44 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 7,23 - 7,79 (m, 9H), EM(IEN) m/z 602,3 (M+1).

Ejemplo 4-18: Preparación de 2-((2R,4R)-4-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-1,5-dioxaespiro[5.5]undecan-2-il)acetato de fenilo

35 De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 4-1, el compuesto del título se sintetizó usando 1-(4-fluorofenil)-5-metil-2-fenil-1,4-hexanodiona y 2-((2R,4R)-4-(2-aminoetil)-1,5-dioxaespiro[5.5]undecan-2-il)acetato de fenilo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,22 - 1,35 (m, 6H), 1,41 - 1,49 (m, 6H), 1,59 - 1,73 (m, 5H), 1,84 - 1,87 (m, 4H), 2,39 - 2,55 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,93 - 4,03 (m, 1H), 4,21 - 4,28 (m, 1H), 4,41 - 4,44 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 7,23 - 7,79 (m, 14H), EM(IEN) m/z 596,3 (M+1).

40 **Ejemplo 4-19: Preparación de 2-((2R,4R)-4-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-1,5-dioxaespiro[5.5]undecan-2-il)acetato de bencilo**

De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 4-1, el compuesto del título se sintetizó usando 1-(4-fluorofenil)-5-metil-2-fenil-1,4-hexanodiona y 2-((2R,4R)-4-(2-aminoetil)-1,5-dioxaespiro[5.5]undecan-2-il)acetato de bencilo.

45 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,22 - 1,35 (m, 6H), 1,41 - 1,49 (m, 6H), 1,59 - 1,73 (m, 5H), 1,84 - 1,87 (m, 4H), 2,39 - 2,55 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,93 - 4,03 (m, 1H), 4,21 - 4,28 (m, 1H), 4,41 - 4,44 (m, 1H), 5,20 - 5,26 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 7,23 - 7,79 (m, 14H), EM(IEN) m/z 610,3 (M+1).

Ejemplo 4-20: Preparación de 2-((2R,4R)-4-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-1,5-dioxaespiro[5.5]undecan-2-il)acetato de 2-fenilpropan-2-ilo

50 De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 4-1, el compuesto del título se sintetizó usando 1-(4-fluorofenil)-5-metil-2-fenil-1,4-hexanodiona y 2-((2R,4R)-4-(2-aminoetil)-1,5-dioxaespiro[5.5]undecan-2-il)acetato de 2-fenilpropan-2-ilo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,22 - 1,35 (m, 6H), 1,41 - 1,49 (m, 6H), 1,59 - 1,73 (m, 11H), 1,84 - 1,87 (m, 4H), 2,39 - 2,55 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,93 - 4,03 (m, 1H), 4,21 - 4,28 (m, 1H), 4,41 - 4,44 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 7,23 - 7,79 (m, 14H), EM(IEN) m/z 638,3 (M+1).

5 **Ejemplo 4-21: Preparación de 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-N,N-dimetilacetamida**

De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 4-1, el compuesto del título se sintetizó usando 1-(4-fluorofenil)-5-metil-2-fenil-1,4-hexanodiona y 2-((4R,6R)-6-(2-aminoetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-N,N-dimetilacetamida.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,28 - 1,48 (m, 13H), 1,73 - 1,90 (m, 3H), 2,18 - 2,43 (m, 2H), 2,9 - 3,0 (m, 6H), 3,12 - 3,14 (m, 1H), 3,79 - 4,02 (m, 4H), 6,26 (s, 1H), 7,03 - 7,48 (m, 9H), EM(IEN) m/z 507,2 (M+1).

10 **Ejemplo 4-22: Preparación de N,N-diciclohexil-2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetamida**

De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 4-1, el compuesto del título se sintetizó usando 1-(4-fluorofenil)-5-metil-2-fenil-1,4-hexanodiona y 2-((4R,6R)-6-(2-aminoetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-N,N-diciclohexilacetamida.

15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,25 - 1,42 (m, 16H), 1,44 - 1,53 (m, 13H), 1,73 - 1,94 (m, 7H), 2,22 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 3,1 - 3,54 (m, 3H), 3,79 - 4,03 (m, 4H), 6,27 (s, 1H), 7,03 - 7,49 (m, 9H), EM(IEN) m/z 643,2 (M+1).

Ejemplo 4-23: Preparación de 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-1-(piperidin-1-il)etanona

De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 4-1, el compuesto del título se sintetizó usando 1-(4-fluorofenil)-5-metil-2-fenil-1,4-hexanodiona y 2-((4R,6R)-6-(2-aminoetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-1-(piperidin-1-il)etanona.

20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,24 - 1,41 (m, 12H), 1,48 - 1,52 (m, 7H), 1,73 - 1,95 (m, 3H), 2,15 - 2,44 (m, 2H), 3,12 - 3,34 (m, 5H), 3,78 - 4,02 (m, 4H), 5,61 (s, 1H), 7,01 - 7,47 (m, 9H), EM(IEN) m/z 547,0 (M+1).

Ejemplo 4-24: Preparación de 2-((2R,4R)-4-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)-1,5-dioxaspiro[5,5]undecan-2-il)-1-morfolinoetanona

25 De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 4-1, el compuesto del título se sintetizó usando 1-(4-fluorofenil)-5-metil-2-fenil-1,4-hexanodiona y 2-((2R,4R)-4-(2-aminoetil)-1,5-dioxaspiro[5,5]undecan-2-il)-1-morfolinoetanona.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,28 - 1,30 (m, 6H), 1,39 - 1,58 (m, 9H), 1,73 - 1,92 (m, 5H), 2,14 - 2,42 (m, 2H), 3,12 - 3,22 (m, 1H), 3,41 - 3,67 (m, 8H), 3,68 - 4,10 (m, 4H), 6,25 (s, 1H), 7,01 - 7,45 (m, 9H), EM(IEN) m/z 589,0 (M+1)

Ejemplo 4-25: Preparación de 2-(4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-2-metoxi-1,3,2-dioxaborinan-4-il)acetato de t-butilo

30 De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 4-1, el compuesto del título se sintetizó usando 1-(4-fluorofenil)-5-metil-2-fenil-1,4-hexanodionay 2-((4R,6R)-6-(2-aminoetil)-2-metoxi-1,3,2-dioxaborinan-4-il) acetato de t-butilo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,30 - 1,35 (m, 7H), 1,49 (s, 9H), 1,54 - 1,63 (m, 2H), 1,81 - 1,86 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 3,15 - 3,18 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 4,12 (m, 3H), 4,21 - 4,25 (m, 1H), 4,39 - 4,43 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,19 - 7,31 (m, 3H), 7,40 - 7,66 (m, 6H), EM(IEN) m/z 536,0 (M+1).

35 **Ejemplo 4-26: Preparación de 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)-2-(cloro)-1,3-dioxafosforinan-4-il)acetato de t-butilo**

De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 4-1, el compuesto del título se sintetizó usando 1-(4-fluorofenil)-5-metil-2-fenil-1,4-hexanodiona y 2-((4R,6R)-6-(2-aminoetil)-2-cloro-1,3-dioxafosforinan-4-il)acetato de t-butilo.

40 ^1H de RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,29 - 1,38 (m, 7H), 1,48 (s, 9H), 1,56 - 1,63 (m, 2H), 1,77 - 1,82 (m, 1H), 2,36 - 2,57 (m, 2H), 3,08 - 3,16 (m, 1H), 3,90 - 4,01 (m, 2H), 4,21 - 4,27 (m, 1H), 4,34 - 4,41 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 7,20 - 7,31 (m, 4H), 7,39 - 7,62 (m, 5H), EM(IEN) m/z 577,1 (M+1).

Ejemplo 5-1: Preparación de 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-il)etil)-2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-4-il)acetato de t-butilo

45 Se colocaron 150 g de cloruro de aluminio y 1,5 l de cloruro de metileno en un reactor en una atmósfera de nitrógeno y se agitó. A la suspensión se añadió lentamente gota a gota 121 ml de isocianato de fenilo durante 1 hora.

La temperatura de reacción se redujo a una temperatura entre $-50\text{ }^\circ\text{C}$ y $-60\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió lentamente gota a gota una solución de 160 g de 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-4-il)acetato de t-butilo en 1,2 l de cloruro de metileno al material de reacción durante 1 hora y luego se agitó durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua purificada al producto de reacción y

la mezcla se agitó durante 30 minutos, se calentó lentamente a temperatura ambiente y después se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó tres veces con agua purificada y una vez con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida, obteniendo de este modo el aceite. El aceite cristalizó en éter isopropílico y heptano, obteniendo de este modo 147 g del compuesto del título como un sólido.

IR (KBr) 2916, 1741, 1662, 1598, 1507 cm^{-1} , RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,35 (m, 6H), 1,40 (s, 9H), 1,47 - 1,97 (m, 4H), 2,36 (dd, $J = 15,0, 8,2$ Hz, 1H), 2,52 (dd, $J = 15,0, 4,6$ Hz, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 6,93 - 7,52 (m, 19H), 9,83 (s, 1H), EM(IEN) m/z 701,0 (M+1).

Ejemplo 5-2

El compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 5-1, salvo que se usó cloruro de cinc en lugar de cloruro de aluminio.

Ejemplo 5-3: Preparación de 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-il)etil)-2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-4-il)acetato de t-butilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 5-1, excepto que se utilizó isotiocianato de fenilo en lugar de isocianato de fenilo.

IR (KBr) 2912, 2181, 1761, 1662, 1600, 1507, 1211, 1024 cm^{-1} , RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,34 (m, 6H), 1,39 (s, 9H), 1,51 - 1,98 (m, 4H), 2,35 (dd, $J = 15,0, 8,2$ Hz, 1H), 2,54 (dd, $J = 15,0, 4,6$ Hz, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 6,89 - 7,52 (m, 19H), 10,59 (s, 1H), EM(IEN) m/z 717,1 (M+1).

Ejemplo 5-4: Preparación de 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-il)etil)-2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-4-il)acetato de t-butilo

Se disolvieron 2 g de 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-il)etil)-2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-4-il)acetato de t-butilo obtenido en el Ejemplo 5-3 en 70 ml de etanol y se añadieron 0,83 g de hidróxido de sodio y 35 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % a la misma. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron 300 ml de acetato de etilo y 200 ml de agua purificada a la mezcla de reacción y se agitó lentamente durante 30 minutos y la fase orgánica se separó y se lavó una vez con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniendo de este modo el aceite. El aceite cristalizó en éter isopropílico y heptano, obteniéndose así el compuesto objetivo en forma de un compuesto sólido.

Ejemplo 5-5: Preparación de 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-il)etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetato de t-butilo

De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 5-1, el compuesto del título se sintetizó usando 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetato de t-butilo.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,38 (m, 12H), 1,42 (s, 9H), 1,53 - 1,78 (m, 3H), 1,84 - 1,87 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,98 - 4,11 (m, 3H), 4,32 (m, 1H), 7,01 - 7,79 (m, 14H), 9,65 (s, 1H), EM(IEN) m/z 655,1 (M+1).

Ejemplo 5-6: Preparación del ácido 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-il)etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acético

De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 5-1, el compuesto del título se sintetizó usando ácido 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acético.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,32 - 1,47 (m, 12H), 1,57 - 1,78 (m, 3H), 1,84 - 1,87 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,98 - 4,13 (m, 3H), 4,32 (m, 1H), 7,01 - 7,79 (m, 14H), 9,65 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), EM(IEN) m/z 599,0 (M+1).

Ejemplo 5-7: Preparación de 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-il)etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetato de etilo

De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 5-1, el compuesto del título se sintetizó usando 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetato de etilo.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,22 - 1,38 (m, 15H), 1,53 - 1,78 (m, 3H), 1,84 - 1,87 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,98 - 4,21 (m, 5H), 4,32 (m, 1H), 7,05 - 7,79 (m, 14H), 9,56 (s, 1H), EM(IEN) m/z 637,0 (M+1).

Ejemplo 5-8: Preparación de 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-il-etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetato de bencilo

De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 5-1, el compuesto del título se sintetizó usando 2-((4R, 6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetato de bencilo.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,29 - 1,41 (m, 12H), 1,56 - 1,84 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,96 - 4,12 (m, 3H), 4,32 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 7,03 - 7,78 (m, 19H), 9,52 (s, 1H), EM(IEN) m/z 689,2 (M+1).

Ejemplo 5-9: Preparación de 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-(fenil-carbamoil)-1H-pirrol-1-il)etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetato de 2-fenilpropan-2-ilo

- 10 De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 5-1, el compuesto del título se sintetizó usando 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetato de 2-fenilpropan-2-ilo.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,25 - 1,79 (m, 22H), 2,23 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,92 - 4,13 (m, 3H), 4,32 (m, 1H), 7,11-7,85 (m, 19H), 9,61 (s, 1H), EM(IEN) m/z 717,0 (M+1).

Ejemplo 5-10: Preparación de 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-il)etil)-2-(3-nitrofenil)-1,3,2-dioxaborinan-4-il)acetato de t-butilo

- 15 De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 5-1, el compuesto del título se sintetizó usando 2-((4R, 6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-2-(3-nitrofenil)-1,3,2-dioxaborinan-4-il)acetato de t-butilo.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,30 - 1,34 (m, 6H), 1,40 (s, 9H), 1,45 - 2,00 (m, 4H), 2,33 - 2,38(m, 1H), 2,50 - 2,55 (m, 1H), 3,26 - 3,29 (m, 1H), 3,94 - 4,00 (m, 1H), 4,11 - 4,20 (m, 2H), 4,38 - 4,42 (m, 1H), 7,22 - 7,68 (m, 18H), 9,52 (s, 1H), EM(IEN) m/z 746,3 (M+1).

- 20 **Ejemplo 5-11: Preparación de 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-il)etil)-2-(4-metoxifenil)-1,3,2-dioxaborinan-4-il)acetato de t-butilo**

De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 5-1, el compuesto del título se sintetizó usando 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-2-(4-metoxifenil)-1,3,2-dioxaborinan-4-il)acetato de t-butilo.

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,32 (d, $J = 7,3$ Hz, 6H), 1,39 (s, 9H), 1,43 - 2,19 (m, 4H), 2,32 - 2,37(m, 1H), 2,49 - 2,54 (m, 1H), 3,22 - 3,28 (m, 1H), 3,82 - 4,01 (m, 4H), 4,12 - 4,18 (m, 2H), 4,37 - 4,42 (m, 1H), 6,99 - 7,05 (m, 2H), 7,20 - 7,82 (m, 16H), 9,32 (s, 1H), EM(IEN) m/z 731,3 (M+1).

Ejemplo 5-12: Preparación de 2-((4R,6R)-2-etil-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-il)etil)-1,3,2-dioxaborinan-4-il)acetato de t-butilo

- 30 De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 5-1, el compuesto del título se sintetizó usando 2-((4R, 6R)-2-etil-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-2-(4-metoxifenil)-1,3,2-dioxaborinan-4-il)acetato de t-butilo.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,64 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,32 (d, $J = 7,3$ Hz, 6H), 1,41 (s, 9H), 1,42 - 2,08 (m, 4H), 2,34 - 2,41 (m, 1H), 2,26 - 2,49 (m, 1 H), 3,25 - 3,31 (m, 1 H), 3,85 - 3,93 (m, 1H), 4,15 - 4,21 (m, 2H), 4,36 - 4,41 (m, 1H), 7,19-7,64 (m, 14H), 9,25 (s, 1H), EM(IEN) m/z 653,4 (M+1).

- 35 **Ejemplo 5-13: Preparación de 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-il)etil)-2-metoxi-2-oxo-1,3,2-dioxafosfinan-4-il)acetato de t-butilo**

De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 5-1, el compuesto del título se sintetizó usando 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-2-metoxi-2-oxo-1,3,2-dioxafosfinan-4-il)acetato de t-butilo.

- 40 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,35 (d, $J = 7,3$ Hz, 6H), 1,45 (s, 9H), 1,96 - 2,10 (m, 4H), 2,32 - 2,42(m, 1H), 2,44 - 2,50 (m, 1H), 3,20 - 3,29 (m, 1H), 3,76 - 3,98 (m, 4H), 4,12 - 4,19 (m, 2H), 4,32 - 4,38 (m, 1H), 7,10 - 7,81(m,14H), 9,20 (s, 1H), EM(IEN) m/z 691,3 (M+1).

Ejemplo 5-14: Preparación de 1-(2-(4-(benciloxi)-6-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)etil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida

- 45 De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 5-1, el compuesto del título se sintetizó usando 1-(2-(4-(benciloxi)-6-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)etil)-2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol.

RMN de ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,25 - 1,33 (m, 6H), 1,51 - 1,53 (m, 1H), 1,74 -1,81(m,2H), 1,88 - 1,90 (m, 3H), 2,79 - 2,83 (m, 1H), 3,42 - 3,51 (m, 4H), 3,59 - 3,62 (m, 1H), 3,86 - 3,89 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,91 - 4,93 (m, 1H), 7,13- 7,38 (m, 7H), 7,45 - 7,55 (m, 10), 7,62 - 7,69 (m, 2H), 9,56 (s, 1H), EM(IEN) m/z 647,7 (M+1).

Ejemplo 5-15: Preparación de 1-(2-(4-(benciloxi)-6-oxotetrahidro-2H-piran-2-il)etil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida

De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 5-1, el compuesto del título se sintetizó usando 4-(benciloxi)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)tetrahidro-2H-piran-2-ona.

- 5 RMN de ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,31 - 1,39 (m, 6H), 1,74 - 1,80 (m, 1H), 1,91 - 1,97 (m, 2H), 2,20 - 2,43 (m, 3H), 3,30 - 3,35 (m, 1H), 3,41 - 3,46 (m, 1H), 3,84 - 3,87 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 7,02 - 7,35 (m, 7H), 7,42-7,56 (m, 10H), 7,64 - 7,75 (m, 2H), 9,48 (s, 1H), EM(IEN) m/z 631,7 (M+1).

Ejemplo 5-16: Preparación de 1-(2-((4R,6R)-6-(2-t-butoxi-2-oxoetil)-2,2-di-t-butil-1,3,2-dioxasilinan-4-il)etil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-4-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de fenilo

- 10 De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 5-1, el compuesto del título se sintetizó usando 2-((4R, 6R)-2,2-di-t-butil-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-1,3,2-dioxasilinan-4-il)acetato de t-butilo.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,97 (s, 18H), 1,28 -1,39 (m, 7H), 1,53 (s, 9H), 1,51 - 1,63 (m, 2H), 1,82 - 1,87 (m, 1H), 2,42 (dd, $J = 15,0, 4,3\text{Hz}$, 1H), 2,53 (dd, $J = 15,2, 4,3\text{Hz}$, 1H), 3,16 - 3,18 (m, 1H), 3,81 - 3,91 (m, 2H), 4,19 -4,22 (m, 1H), 4,26 - 4,31 (m, 1H), 6,89 - 7,09 (m, 6H), 7,18 - 7,25 (m, 6H), 7,67 - 7,75 (m, 2H), 9,41 (s, 1H), EM(IEN) m/z 756,0 (M+1).

Ejemplo 5-17: Preparación de 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-il)etil)-2-oxo-1,3,2-dioxatian-4-il)acetato de t-butilo

De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 5-1, el compuesto del título se sintetizó usando 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-2-oxo-1,3,2-dioxatian-4-il)acetato de t-butilo.

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,29 -1,38 (m, 7H), 1,53 (s, 9H), 1,51-1,61 (m, 2H), 1,84 -1,88 (m, 1H), 2,41(dd, $J = 15,3, 4,1\text{ Hz}$, 1H), 2,56 (dd, $J = 15,2, 4,0\text{ Hz}$, 1H), 3,36 - 3,40 (m, 1H), 3,89 - 3,96 (m, 2H), 4,16 - 4,19 (m, 1H), 4,32 - 4,41 (m, 1H), 6,89 - 7,09 (m, 6H), 7,18 - 7,25 (m, 6H), 7,67 - 7,75 (m, 2H), 9,67 (s, 1H), EM(IEN) m/z 661,2 (M+1).

Ejemplo 5-18: Preparación de 2-((2R,4R)-4-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-il)etil)-1,5-dioxaespiro[5.5]undecan-2-il)acetato de etilo

- 25 De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 5-1, el compuesto del título se sintetizó usando 2-((2R,4R)-4-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-1,5-dioxaespiro[5.5]undecan-2-il)acetato de etilo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,12 - 1,16 (m, 3H), 1,22 - 1,35 (m, 6H), 1,41 - 1,49 (m, 6H), 1,59 - 1,73 (m, 5H), 1,84 - 1,87 (m, 4H), 2,39 - 2,55 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,93 - 4,03 (m, 1H), 4,03 - 4,14 (m, 2H), 4,21 - 4,28 (m, 1H), 4,41- 4,44 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 7,23 - 7,79 (m, 14H), 9,21 (a, 1H), EM(IEN) m/z 548,3 (M+1).

- 30 **Ejemplo 5-19: Preparación de 2-((2R,4R)-4-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-il)etil)-1,5-dioxaespiro[5.5]undecan-2-il)acetato de t-butilo**

De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 5-1, el compuesto del título se sintetizó usando 2-((2R, 4R)-4-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-1,5-dioxaespiro[5.5]undecan-2-il)acetato de t-butilo.

- 35 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,22 - 1,35 (m, 6H), 1,41 - 1,49 (m, 6H), 1,52 (s, 9H), 1,59 - 1,73 (m, 5H), 1,84 -1,87 (m, 4H), 2,39 - 2,55 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,93 - 4,03 (m, 1H), 4,21 - 4,28 (m, 1H), 4,41 - 4,44 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 7,23 - 7,79 (m, 14H), 9,21 (a, 1H), EM(IEN) m/z 695,3 (M+1).

Ejemplo 5-20: Preparación de 2-((2R,4R)-4-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-il)etil)-1,5-dioxaespiro[5.5]undecan-2-il)acetato de ciclohexilo

- 40 De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 5-1, el compuesto del título se sintetizó usando 2-((2R, 4R)-4-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-1,5-dioxaespiro[5.5]undecan-2-il)acetato de ciclohexilo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,22 - 1,35 (m, 6H), 1,41 - 1,49 (m, 12H), 1,59 - 1,73 (m, 9H), 1,84 - 1,87 (m, 4H), 2,39 - 2,55 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,78 - 3,86 (m, 1H), 3,93 - 4,03 (m, 1H), 4,21 - 4,28 (m, 1H), 4,41 - 4,44 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 7,23 - 7,79 (m, 14H), 9,21 (a, 1H), EM(IEN) m/z 721,4 (M+1).

Ejemplo 5-21: Preparación de 2-((2R,4R)-4-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-ilet)-1,5-dioxaespiro[5.5]undecan-2-il)acetato de fenilo

- 45 De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 5-1, el compuesto del título se sintetizó usando 2-((2R, 4R)-4-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-1,5-dioxaespiro[5.5]undecan-2-il)acetato de fenilo.

- 50 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,22 - 1,35 (m, 6H), 1,41 - 1,49 (m, 6H), 1,59 - 1,73 (m, 5H), 1,84 - 1,87 (m, 4H), 2,39 - 2,55 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,93 - 4,03 (m, 1H), 4,21 - 4,28 (m, 1H), 4,41 - 4,44 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 7,23 - 7,79 (m, 19H), 9,21 (a, 1H), EM(IEN) m/z 715,3(M+1).

Ejemplo 5-22: Preparación de 2-((2R,4R)-4-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-il)etil)-1,5-dioxaespiro[5.5]undecan-2-il)acetato de bencilo

De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 5-1, el compuesto del título se sintetizó usando 2-((2R, 4R)-4-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-1,5-dioxaespiro[5.5]undecan-2-il)acetato de bencilo.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,22 - 1,35 (m, 6H), 1,41 - 1,49 (m, 6H), 1,59 - 1,73 (m, 5H), 1,84 - 1,87 (m, 4H), 2,39 - 2,55 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,93 - 4,03 (m, 1H), 4,21 - 4,28 (m, 1H), 4,41 - 4,44 (m, 1H), 5,20 - 5,26 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 7,23 - 7,79 (m, 19H), 9,21 (a, 1H), EM(IEN) m/z 729,4 (M+1).

Ejemplo 5-23: Preparación de 2-((2R,4R)-4-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-(fenil-carbamoil)-1H-pirrol-1-il)etil)-1,5-dioxaespiro[5.5]undecan-2-il)acetato de 2-fenilpropan-2-ilo

- 10 De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 5-1, el compuesto del título se sintetizó usando 2-((2R,4R)-4-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-1,5-dioxaespiro[5.5]undecan-2-il)acetato de 2-fenilpropan-2-ilo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,22 - 1,35 (m, 6H), 1,41-1,49 (m, 6H), 1,59 - 1,73 (m, 11H), 1,84 - 1,87 (m, 4H), 2,39 - 2,55 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,93 - 4,03 (m, 1H), 4,21 - 4,28 (m, 1H), 4,41 - 4,44 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 7,23 - 7,79 (m, 19H), 9,21 (a, 1H), EM(IEN) m/z 757,4 (M+1).

- 15 **Ejemplo 5-24: Preparación de 1-(2-((4R,6R)-6-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)etil)-5-(fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida**

De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 5-1, el compuesto del título se sintetizó usando 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-N,N-dimetilacetamida.

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,27 - 1,50 (m, 13H), 1,71 - 1,92 (m, 3H), 2,16 - 2,45 (m, 2H), 2,89 - 2,94 (m, 6H), 3,10 - 3,12 (m, 1H), 3,77 - 4,04 (m, 4H), 7,01 - 7,64 (m, 14H), 9,11 (s, 1H), EM(IEN) m/z 626,1 (M+1)

Ejemplo 5-25: Preparación de 1-(2-((4R,6R)-6-(2-(diclohexilamino)-2-oxoetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)etil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida

De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 5-1, el compuesto del título se sintetizó usando N,N-diclohexil-2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetamida.

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,24 - 1,40 (m, 16H), 1,45 - 1,56 (m, 13H), 1,71 - 1,95 (m, 7H), 2,18 - 2,45 (m, 2H), 3,15 - 3,55 (m, 3H), 3,72 - 4,05 (m, 4H), 7,00 - 7,65 (m, 14H), 9,12 (s, 1H), EM(IEN) m/z 763,0 (M+1).

Ejemplo 5-26: Preparación de 2-((4R,6R)-2,2-dimetil-2-oxo-2-(piridin-1-yl)-1,3-dioxan-4-il)etil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida

- 30 De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 5-1, el compuesto del título se sintetizó usando 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-1-(piperidin-1-il)etanona.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,22 - 1,42 (m, 12H), 1,43 - 1,55 (m, 7H), 1,76 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 2,18 - 2,42 (m, 2H), 3,10 - 3,35 (m, 5H), 3,75 - 4,04 (m, 4H), 7,03 - 7,68 (m, 14H), 9,21 (s, 1H), EM(IEN) m/z 666,1 (M+1).

- 35 **Ejemplo 5-27: Preparación de 5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-1-(2-((2R,4R)-4-(2-morfolino-2-oxoetil)-1,5-dioxaespiro [5.5]undecan-2-il)etil)-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida.**

De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 5-1, el compuesto del título se sintetizó usando 2-((2R,4R)-4-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-1,5-dioxaespiro[5.5]undecan-2-il)-1-morfolinoetanona.

- 40 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,25 - 1,33 (m, 6H), 1,34 - 1,55 (m, 9H), 1,74 - 1,90 (m, 5H), 2,13 - 2,52 (m, 2H), 3,11 - 3,32 (m, 1H), 3,41 - 3,65 (m, 8H), 3,78 - 4,15 (m, 4H), 7,03 - 7,73 (m, 14H), 9,02 (s, 1H), EM(IEN) m/z 708,0 (M+1).

Ejemplo 5-28: Preparación de 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-il)etil)-2-metoxi-1,3,2-dioxaborinan-4-il)acetato de t-butilo

De acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo 5-1, el compuesto del título se sintetizó usando 2-((4R, 6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il)etil)-2-metoxi-1,3,2-dioxaborinan-4-il)acetato de t-butilo.

- 45 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,32 (d, J= 7,3 Hz, 6H), 1,41 (s, 9H), 1,42 - 2,08 (m, 4H), 2,34 - 2,41 (m, 1H), 2,26 - 2,49 (m, 1H), 3,25 - 3,31 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,85 - 3,93 (m, 1H), 4,15 - 4,21 (m, 2H), 4,36 - 4,41 (m, 1H), 7,19 - 7,64 (m, 14H), 9,25 (s, 1H), EM(IEN) m/z 655,0 (M+1).

Ejemplo 6: Preparación de (3R,5R)-7-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-il)-3,5-dihidroxiheptanoato, sal sódica

5 En un reactor, se disolvieron 288 g de 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-il)etil)-2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-4-il)acetato de t-butilo en 2 l de tetrahidrofurano y después se añadieron a esto 2 l de agua purificada y 74 g de hidróxido de sodio. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y después se extrajo mediante la adición de 2 l de acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida, obteniendo de este modo el aceite. El aceite obtenido se cristalizó a partir de heptano, obteniendo de este modo 213 g del compuesto del título como un sólido blanco.

10 Ejemplo 7: Preparación de (3R,5R)-7-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-il)-3,5-dihidroxiheptanoato, sal hemicálcica

15 En un reactor, se mezclaron 213 g de la sal sódica de atorvastatina, obtenida en el Ejemplo 6, con 1,0 l de metanol y 6,0 l de agua purificada y la solución se calentó luego a 50 °C. A continuación, se añadió lentamente gota a gota la solución calentada a una solución de 0,5 equivalentes molares de acetato de calcio en 0,6 l de agua en otro reactor. Después de finalizada la adición, la mezcla se enfrió lentamente a 15 °C con agitación durante 2 horas y a continuación, se filtró. El sólido resultante se lavó con 2 l de agua purificada y después se secó en vacío a 50 °C, obteniendo de este modo 205 g de sal de atorvastatina hemicálcica

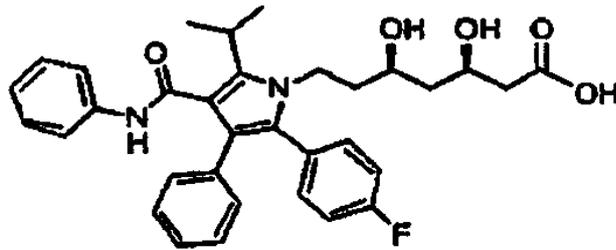
20 IR (KBr) 3406, 1651, 1600, 1565, 1510, 1441, 1412, 1316, 1222, 1154, 843, 752 cm^{-1} , RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,23 (m, 1H), 1,36 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H), 1,38 - 1,63 (m, 3H), 1,99 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 3,17 - 4,05 (m, 7H), 6,96 - 7,27 (m, 12H), 7,51 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 9,85 (s, 1H), EM(IEN) m/z 559,2 (M+1).

REIVINDICACIONES

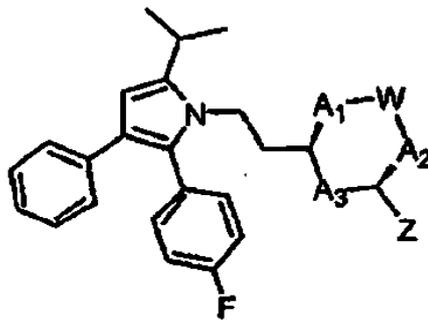
1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la siguiente fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de:

- 5 (1) hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula 7 con un compuesto de la siguiente fórmula 8 para obtener un compuesto de la siguiente fórmula 9, y
 (2) desproteger e hidrolizar el compuesto de fórmula 9 obtenido en la etapa (1)

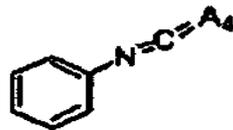
[Fórmula 1]



[Fórmula 7]

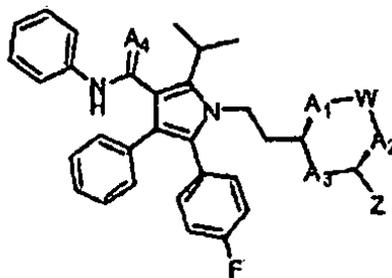


[Fórmula 8]

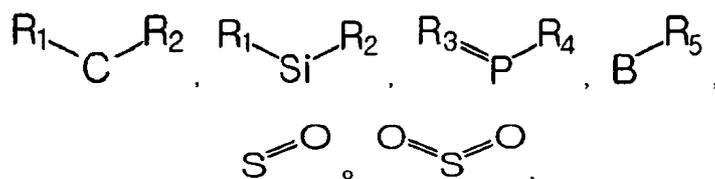


10

[Fórmula 9]



15 en la que A₁ y A₂ son cada uno de ellos oxígeno y A₃ es CH₂;
 A₄ es oxígeno o azufre;
 W es



en la que R₁ y R₂ son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, OH, un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-8 átomos de carbono, fenilo o

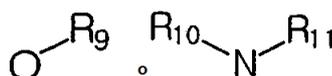
5



en la que R₆ es hidrógeno, metilo, etilo, tetrahidropiraniilo, bencilo, trialkilsililo o triarilsililo, o R₁ y R₂ forman juntos oxígeno (=O) o -(CH₂)_n-, en la que n es 4 o 5, R₃ es oxígeno o azufre, R₄ es Cl, Br, F, I, un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-8 átomos de carbono, fenilo, tritilo, OH, un alcoxi que tiene 1-8 átomos de carbono o fenoxi y R₅ es oxígeno (=O), un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-8 átomos de carbono, un alcoxi que tiene 1-8 átomos de carbono, un arilo o un ariloxi, en el que un arilo o un ariloxi no están sustituidos o están sustituidos con un alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono, un alcoxi que tiene 1-4 átomos de carbono, nitro o halógeno, o un heteroarilo C₆-C₁₀ que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste en N, O y S; y Z es CH₂COR₈, en la que R₈ es

10

15



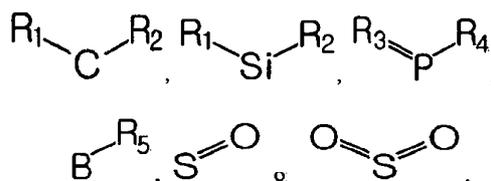
R₉ es hidrógeno, un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-8 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3-6 átomos de carbono, fenilo, bencilo o α,α-dimetilbencilo y R₁₀ y R₁₁ son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-8 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3-6 átomos de carbono, bencilo o fenilo o R₁₀ y R₁₁ forman juntos -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH(R₁₂))CH₂)₃-, -(CH(R₁₂))CH₂)₄-, -(CH(R₁₂))CH₂)₂CH(R₁₂)-, -(CH(R₁₂))CH₂)₃CH(R₁₂)-, -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-, -CH(R₁₂)CH₂-O-CH₂CH₂- o -CH(R₁₂)CH₂-O-CH₂CH(R₁₂)-, en la que R₁₂ es un alquilo que tiene 1-14 átomos de carbono.

20

25

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que, en la fórmula 7 a 9, A₁ y A₂ son oxígeno; A₃ es CH₂; A₄ es oxígeno; W es

30

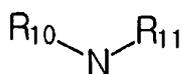


en la que R₁ y R₂ son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, OH, metilo, etilo, t-butilo, isopropilo o fenilo o R₁ y R₂ forman juntos oxígeno (=O) o -(CH₂)_n-, en la que n es 4 o 5, R₃ es oxígeno o azufre, R₄ es Cl, Br, F, I, metilo, etilo, t-butilo, isopropilo, tritilo, fenilo, OH, metoxi, etoxi o fenoxi y R₅ es oxígeno (=O), metilo, etilo, t-butilo, isopropilo, metoxi, etoxi, fenoxi, t-butoxi, fenilo, naftalenilo, metoxifenilo, etoxifenilo, nitrofenilo, difluorfenilo o quinolinilo; y Z es -CH₂COR₈, en la que R₈ es

35



o

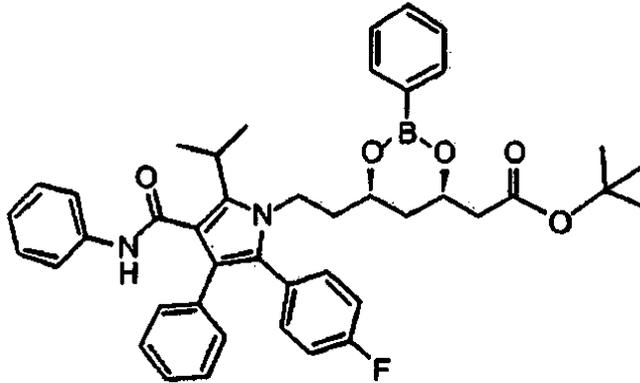


R₉ es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo o α,α-dimetilbencilo y R₁₀ y R₁₁ son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, metilo, etilo, t-butilo, isopropilo, ciclohexilo, bencilo o fenilo o R₁₀ y R₁₁ forman juntos -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH(R₁₂))CH₂)₃-, -(CH(R₁₂))CH₂)₄-(CH(R₁₂))CH₂)₂CH(R₁₂)-, -(CH(R₁₂))CH₂)₃CH(R₁₂)-, -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-, -CH(R₁₂)CH₂-O-CH₂CH₂- o -CH(R₁₂)CH₂-O-CH₂CH(R₁₂)-, en la que R₁₂ es un alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono.

40

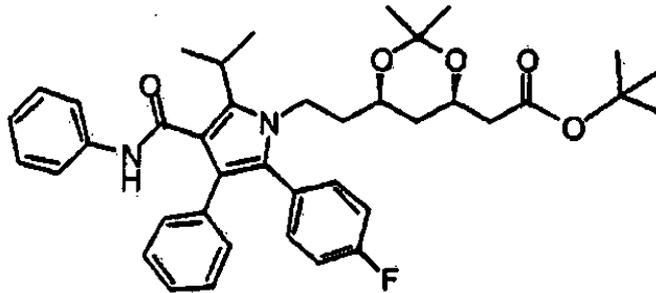
3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula 9 es un compuesto de la siguiente fórmula 9a:

[Fórmula 9a]



5 4. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula 9 es un compuesto de la siguiente fórmula 9b.

[Fórmula 9b]

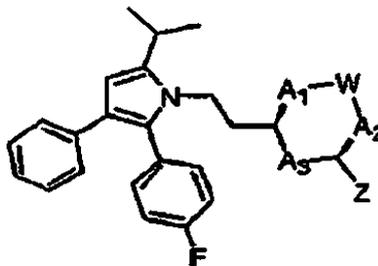


5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que A₄ en el compuesto de fórmula 9 obtenido en la etapa (1) es azufre y el procedimiento comprende además una etapa de conversión de A₄ que es azufre en oxígeno.

10 6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la desprotección y/o la hidrólisis de la etapa (2) se lleva a cabo utilizando un metal alcalino.

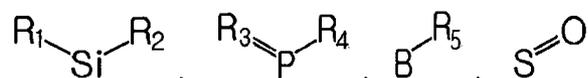
7. Un compuesto de la siguiente fórmula 7a:

[Fórmula 7a]

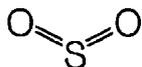


en la que A₁ y A₂ son oxígeno;
A₃ es CH₂;
W es

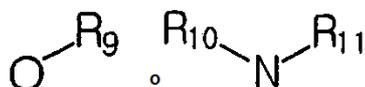
15



o



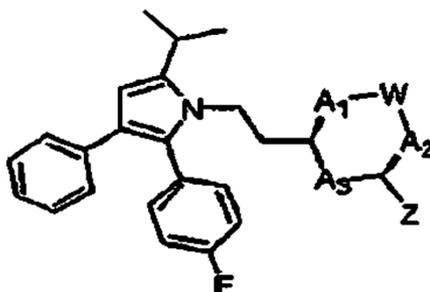
en la que R₁ y R₂ son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, OH, un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-8 átomos de carbono o fenilo o R₁ y R₂ forman juntos oxígeno (=O) o -(CH₂)_n-, en la que n es 4 o 5, R₃ es oxígeno o azufre, R₄ es Cl, Br, F, I, una cadena lineal o ramificada que tiene 1-8 átomos de carbono, fenilo, tritilo, OH, un alcoxi que tiene 1-8 átomos de carbono o fenoxi y R₅ es oxígeno (=O), un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-8 átomos de carbono, un alcoxi que tiene 1-8 átomos de carbono, un arilo o un ariloxi, en el que un arilo o un ariloxi no están sustituidos o están sustituidos con un alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono, un alcoxi que tiene 1-4 átomos de carbono, nitro o halógeno o un heteroarilo C₆-C₁₀ que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste en N, O y S; y Z es -CH₂COR₈, en la que R₈ es



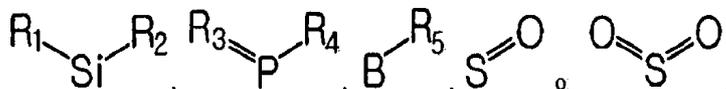
R₉ es hidrógeno, un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-8 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3-6 átomos de carbono, fenilo, bencilo o α,α-dimetilbencilo y R₁₀ y R₁₁ son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-8 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3-6 átomos de carbono, bencilo o fenilo o R₁₀ y R₁₁ forman juntos -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH(R₁₂))CH₂-, -(CH(R₁₂))CH₂CH₂-, -(CH(R₁₂))CH₂CH(R₁₂)-, -(CH(R₁₂))CH₂CH₂CH(R₁₂)-, -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-, -CH(R₁₂))CH₂-O-CH₂CH₂- o -CH(R₁₂))CH₂-O-CH₂CH(R₁₂)-, en la que R₁₂ es un alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono.

8. El compuesto de la reivindicación 7, que es un compuesto de la siguiente fórmula 7a:

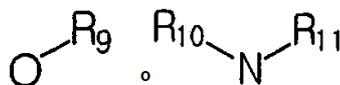
[Fórmula 7a]



en la que A₁ y A₂ son oxígeno;
A₃ es CH₂;
W es



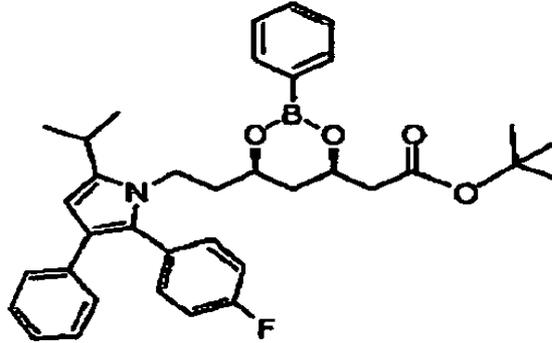
en la que R₁ y R₂ son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, OH, metilo, etilo, t-butilo, isopropilo o fenilo o R₁ y R₂ forman juntos oxígeno (=O) o -(CH₂)_n-, en la que n es 4 o 5, R₃ es oxígeno o azufre, R₄ es Cl, Br, F, I, metilo, etilo, t-butilo, isopropilo, tritilo, fenilo, OH, metoxi, etoxi o fenoxi y R₅ es oxígeno (=O), metilo, etilo, t-butilo, isopropilo, metoxi, etoxi, fenoxi, t-butoxi, fenilo, naftalenilo, metoxifenilo, etoxifenilo, nitrofenilo, difluorofenilo o quinolinilo; y Z es -CH₂COR₈, en la que R₈ es



R₉ es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo o α,α-dimetilbencilo y R₁₀ y R₁₁ son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, metilo, etilo, t-butilo, isopropilo, ciclohexilo, bencilo o fenilo o R₁₀ y R₁₁ forman juntos -(CH₂)₄-, (CH₂)₅-, -(CH(R₁₂))CH₂-, -(CH(R₁₂))CH₂CH₂-, -(CH(R₁₂))CH₂CH(R₁₂)-, -(CH(R₁₂))CH₂CH₂CH(R₁₂)-, -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-, -CH(R₁₂))CH₂-O-CH₂CH₂- o -CH(R₁₂))CH₂-O-CH₂CH(R₁₂)-, en la que R₁₂ es un alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono.

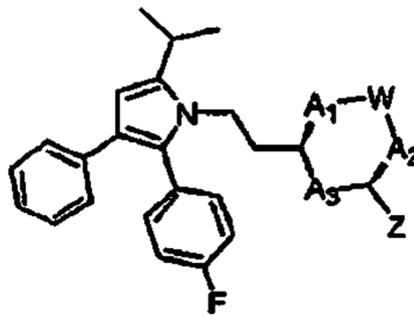
9. El compuesto de la reivindicación 8, que es un compuesto de la siguiente fórmula 7b:

[Fórmula 7b]

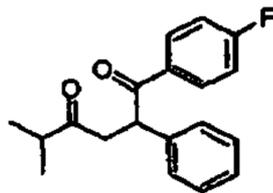


10. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la siguiente fórmula 7a, que comprende la ciclocondensación de un compuesto de la siguiente fórmula 5 y un compuesto de la siguiente fórmula 6 para obtener un compuesto de fórmula 7a:

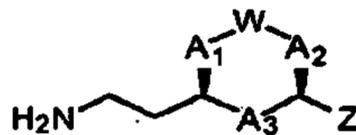
[Fórmula 7a]



[Fórmula 5]



[Fórmula 6]



en la que A₁, A₂, A₃, W y Z son como se ha definido en la reivindicación 7.