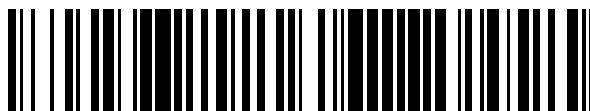


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 747**

51 Int. Cl.:

C07C 49/84	(2006.01)	A61K 31/165	(2006.01)
C07C 235/78	(2006.01)	A61K 31/216	(2006.01)
C07C 69/738	(2006.01)	A61K 31/40	(2006.01)
C07D 207/12	(2006.01)	A61K 31/4409	(2006.01)
C07D 211/42	(2006.01)	A61K 31/445	(2006.01)
C07D 211/60	(2006.01)	A61K 31/451	(2006.01)
C07D 295/08	(2006.01)	A61K 31/495	(2006.01)
C07D 295/12	(2006.01)	A61K 31/506	(2006.01)
C07C 205/45	(2006.01)	A61K 31/5377	(2006.01)
A61K 31/12	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2004 E 04746022 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 1642880**

54 Título: **Inhibidores de proteínas de la familia HSP90**

30 Prioridad:

27.06.2003 JP 2003185475

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

05.12.2013

73 Titular/es:

**KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD. (100.0%)
1-6-1, OHTEMACHI, CHIYODA-KU
TOKYO, JP**

72 Inventor/es:

**NARA, SHINJI;
NAKAGAWA, HIROSHI;
KANDA, YUTAKA;
NAKASHIMA, TAKAYUKI;
SOGA, SHIRO;
KAJITA, JIRO;
SAITO, JUN-ICHI;
SHIOTSU, YUKIMASA y
AKINAGA, SHIRO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 432 747 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

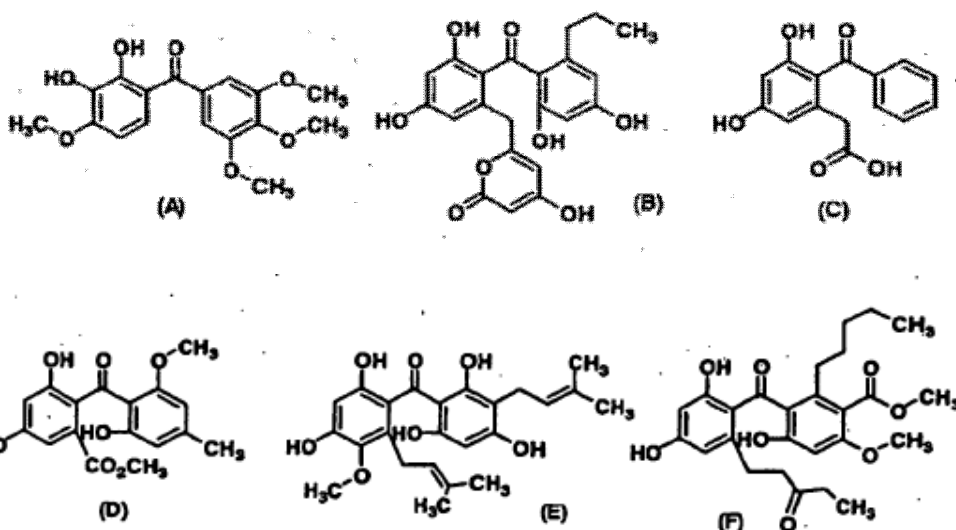
Inhibidores de proteínas de la familia HSP90

Campo técnico

5 La presente invención se relaciona con inhibidores de la proteína de la familia de la proteína de choque término 90 (Hsp90) que comprenden, como ingrediente activo, un compuesto benzoilo o un profármaco de este o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto benzoilo o dicho profármaco.

Antecedentes

10 Entre los compuestos de benzoilo, los conocidos como compuestos que tienen benzofenona en la estructura incluyen: el compuesto A que tiene una actividad anti-tumoral (WO01/81288); el compuesto B denominado HMP-M4 (*J. Antibiotics*, 2002, Vol. 55, p. 61-70); el compuesto C (*J. Am. Chem. Soc.*, 1971, Vol. 93, p. 6708-6709); el compuesto D que tiene una actividad de inhibición de la función del leucocito eosinófilo (solicitud de patente japonesa publicada y no examinada No. 92082/1996; *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 1999, Vol. 9, p. 1945-1948); el compuesto E (*Tetrahedron Lett.*, 2002, Vol. 43, p. 291-293); y el compuesto F (*J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1989, p. 441-448). Asimismo, se conocen otros compuestos que tienen benzofenona en la estructura y los procedimientos para la síntesis de los compuestos [por ejemplo, la solicitud de patente japonesa publicada y no examinada No. 39968/2001; la patente de los Estados Unidos No. 6,125,007; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1977, p. 2502-2512; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1974, p. 1417-1421; *J. Chem. Soc. (C)*, 1971, p. 3899-3902; *Tetrahedron Lett.*, 1981, Vol. 22, p. 267-270].



20 Los antibióticos de benzoquinona ansamicina como Geldanamicina y Herbimicina y Radicol son conocidos como compuestos que se unen a las proteínas de la familia de la proteína de choque término 90 (Hsp90) (*Cell Stress & Chaperones*, 1998, Vol. 3, p. 100-108; *J. Med. Chem.*, 1999, Vol. 42, p. 260-266). Estos compuestos tienden a unirse con las proteínas de la familia Hsp90 e inhiben las funciones de las proteínas de la familia Hsp90, con la que exhiben actividades farmacológicas como la actividad anti-tumoral. Por lo tanto, los compuestos que se unen a las proteínas de la familia Hsp90 se consideran útiles como agentes terapéuticos para enfermedades asociadas con las proteínas de la familia Hsp 90 o proteínas a las cuales se unen las proteínas de la familia Hsp90 (proteínas cliente Hsp90).

25 Los ejemplos de proteínas de la familia Hsp90 incluyen la proteína Hsp90 α , la proteína Hsp90 β , grp94 y hsp75/TRAP1 (*Pharmacology & Therapeutics*, 1998, Vol. 79, p. 129-168; *Molecular Endocrinology*, 1999, Vol. 13, p. 1435-1448; etc.).

Otras moléculas que comprenden una porción de unión que se une a la parte N-terminal de al menos un miembro de las proteínas de la familia de proteínas HSP90 se describen en WO 02/36075. Estas moléculas son compuestos del tipo purina.

35 Divulgación de la invención

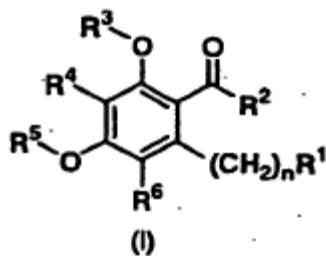
Un objeto de la presente invención es proporcionar inhibidores de la proteína de la familia Hsp90 que comprenden, como ingrediente activo, por ejemplo, un compuesto benzoilo o un profármaco de este, o una sal farmacéuticamente

aceptable de dicho compuesto benzoílo o dicho profármaco, y similar.

La presente invención se relaciona con el compuesto benzoílo de la fórmula (I) como se definió anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso como un medicamento, y preferentemente para su uso en la inhibición de la proteína de la familia Hsp90.

5 La presente invención se relaciona con los siguientes (1) a (17).

(1) Un compuesto benzoílo representado por la fórmula general (I):



donde

n representa un número entero entre 1 y 5;

10 R^1 representa un alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, (alcoxi C_{1-8}) carbonilo sustituido o no sustituido, un alquilo heterocíclico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, $CONR^7R^8$ (donde R^7 y R^8 representan independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alcanóilo C_{1-7} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, alquilo heterocíclico sustituido o no sustituido, o aroílo sustituido o no sustituido, o R^7 y R^8 forman un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido junto con el átomo de nitrógeno adyacente) o NR^9R^{10} (donde R^9 y R^{10} tienen los mismos significados que R^7 y R^8 anteriores, respectivamente);

R^2 representa arilo sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido;

R^3 R^4 y R^5 , cada uno representa un átomo de hidrógeno;

20 y

R^6 representa halógeno, o alquilo C_{1-8} , y

donde (i) los sustituyentes en el alquilo C_{1-8} sustituido, el alcoxi C_{1-8} sustituido y el (alcoxi C_{1-8})carbonilo sustituido son 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo (A) que consiste de hidroxilo, oxo, ciano, nitro, carboxi, amino, halógeno, alcoxi C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo, alcanóilo C_{1-7} , (alcoxi C_{1-8})carbonilo, alquil C_{1-8} amino, y di(alquil C_{1-8})amino, donde los sustituyentes en dicho alcoxi C_{1-8} sustituido son 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno y

(ii) los sustituyentes en el cicloalquilo sustituido, el alquilo heterocíclico sustituido, el arilo sustituido, el alcanóilo C_{1-7} sustituido, el grupo heterocíclico sustituido, el aralquilo sustituido, el aroílo sustituido y el grupo heterocíclico sustituido formados junto con el átomo de nitrógeno adyacente son entre 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo (B) que consiste de hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, amino, carboxi, carbamoílo, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-8} sustituido o no sustituido, aralquilo, alquil C_{1-8} sulfonilo, alquil C_{1-8} sulfanilo, cicloalquilo, (alcoxi C_{1-8})carbonilo, alquil C_{1-8} amino, di(alquil C_{1-8})amino, alcanóilo C_{1-7} , un grupo heterocíclico, arilo sustituido o no sustituido, alquilo heterocíclico sustituido o no sustituido, y carbonilalquilo heterocíclico sustituido o no sustituido, donde los sustituyentes en dicho alquilo C_{1-8} sustituido, dicho alcoxi C_{1-8} sustituido y dicho arilo sustituido son 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halógeno, alcoxi C_{1-8} , ciano, alquil C_{1-8} amino y di(alquil C_{1-8})amino, y sustituyentes en dicho alquilo heterocíclico sustituido y dicho carbonilalquilo heterocíclico sustituido son 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} y un grupo heterocíclico,

40 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

(2) Un compuesto benzoílo de la fórmula (I) donde R^2 es un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, o arilo sustituido por 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

(3) Un compuesto benzoílo de la fórmula (I) donde R^1 es $CONR^7R^8$ (donde R^7 y R^8 tienen los mismos significados

que se definieron anteriormente) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

(4) Una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, el compuesto benzoílo de conformidad con cualquiera de los anteriores (1) a (4) o un profármaco de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto benzoílo o dicho profármaco.

5 (5) Una composición farmacéutica que comprende, como un ingrediente activo, el compuesto benzoílo de conformidad con cualquiera de los anteriores (1) a (4) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

(6) Un inhibidor de la proteína de la familia Hsp90 que comprende, como un ingrediente activo, el compuesto benzoílo de conformidad con uno de los anteriores (1) a (4) o un profármaco de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto benzoílo o dicho profármaco.

10 (7) Un inhibidor de la proteína de la familia Hsp90 que comprende un ingrediente activo, el compuesto benzoílo de conformidad con cualquiera de los anteriores (1) a (4) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

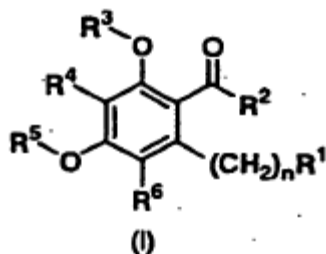
(8) Un agente terapéutico para una enfermedad asociada con una proteína de la familia Hsp90 o una proteína a la cual se une una proteína de la familia Hsp90 (una proteína cliente Hsp90) que comprende, como un ingrediente activo, el compuesto benzoílo de conformidad con cualquiera de los anteriores (1) a (4) o un profármaco de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto benzoílo o dicho profármaco.

15 (9) Un agente terapéutico para enfermedades asociadas con una proteína de la familia Hsp90 o una proteína a la cual se une una proteína de la familia Hsp90 (proteína cliente Hsp90) que comprende, como un ingrediente activo, el compuesto benzoílo de conformidad con cualquiera de las anteriores (1) a (4) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

20 (10) Un agente anti-tumoral que comprende, como un ingrediente activo, el compuesto benzoílo de conformidad con cualquiera de los anteriores (1) a (4) o un profármaco de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto benzoílo o dicho profármaco.

(11) Un agente anti-tumoral que comprende, como un ingrediente activo, el compuesto benzoílo de conformidad con cualquiera de los anteriores (1) a (4) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

25 (12) Un procedimiento de inhibición de una proteína de la familia de la proteína de choque térmico 90 (Hsp90), que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto benzoílo representado por la fórmula general (I):



30 (donde n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados definidos anteriormente) o un profármaco de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto benzoílo o dicho profármaco.

(13) Un procedimiento para tratar una enfermedad asociada con la proteína de la familia Hsp90 o una proteína a la cual se une una proteína de la familia Hsp90 (proteína cliente Hsp90), que comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto benzoílo de conformidad con cualquiera de los anteriores (1) a (4) o un profármaco de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto de benzoílo, o dicho profármaco.

35 (14) Un procedimiento para tratar tumores malignos, que comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto de benzoílo, de conformidad con cualquiera de los anteriores (1) a (4) o un profármaco de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto benzoílo o dicho profármaco.

(15) El uso del compuesto benzoílo de conformidad con cualquiera de los anteriores (1) a (4) o un profármaco de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto benzoílo o dicho profármaco para la fabricación de un inhibidor de la proteína de la familia Hsp90.

40 (16) El uso del compuesto benzoílo de conformidad con cualquiera de los anteriores (1) a (4) o un profármaco de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto de benzoílo, o dicho profármaco para la fabricación de un agente terapéutico para enfermedades asociadas con una proteína de la familia Hsp90 o una proteína a la cual se une una proteína de la familia Hsp90 (proteína cliente Hsp90).

(17) El uso del compuesto benzoilo de conformidad con cualquiera de los anteriores (1) a (4) o un profármaco de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto benzoilo o dicho fármaco para la fabricación de un agente anti-tumoral.

En las definiciones de los grupos en la fórmula general (I):

- 5 Los ejemplos de la porción de alquilo inferior del alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo inferior, alquilamino inferior y di-alquilamino inferior incluyen grupos alquilo de cadena recta o ramificada que tienen entre 1 y 8 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo. Las porciones alquilo inferiores del di-alquilamino inferior pueden ser iguales o diferentes.
- 10 Los ejemplos del alquenilo inferior incluyen grupos alquenilo de cadena recta o ramificada que tienen entre 2 y 8 átomos de carbono, como vinilo, alilo, 1-propenilo, metacrililo, crotilo, 1-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo y 2-octenilo.
- Los ejemplos del alquinilo inferior incluyen grupos alquinilo de cadena recta o ramificada que tienen entre 2 y 8 átomos de carbono, como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo y octinilo.
- 15 Los ejemplos de la porción de alcanilo inferior del alcanilo inferior y el alcanilo inferior incluyen grupos alcanilo de cadena recta o ramificada que tienen entre 1 y 7 átomos de carbono, como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, hexanoilo y heptanoilo.
- Los ejemplos del cicloalquilo incluyen grupos cicloalquilo que tienen entre 3 y 8 átomos de carbono, como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.
- 20 Los ejemplos de la porción de arilo del arilo, arilsulfonilo, ariloxi y aroilo incluyen grupos arilo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que tienen entre 6 y 14 átomos de carbono, como fenilo, idenilo, naftilo y antrilo.
- Los ejemplos de aralquilo incluyen grupos aralquilo que tienen entre 7 y 15 átomos de carbono, como bencilo, fenetilo, bencidrilo, y naftilmetilo.
- 25 Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático incluyen grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 o 6 miembros que contienen al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y grupos heterocíclicos aromáticos de anillo condensado tricíclico o bicíclico que contienen al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre en donde los anillos de 3 a 8 miembros se condensan, como piridilo, piracínilo, pirimidinilo, piridacínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalacínilo, quinazolinilo, quinoxalínilo, naftiridinilo, cinnolinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, furilo, tiazolilo, oxazolilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, purinilo y benzodioxolanilo.
- 30 Los ejemplos de la porción del grupo heterocíclico del grupo heterocíclico y alquilo heterocíclico incluyen grupos descritos en la definición anterior del grupo heterocíclico aromático así como también de los grupos heterocíclicos alicíclicos. Los ejemplos del grupo heterocíclico alicíclico incluyen grupos heterocíclicos alicíclicos monocíclicos de 5 o 6 miembros que contienen al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y grupos heterocíclicos alicíclicos de anillo condensado bicíclico o tricíclico que contienen al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre en donde los anillos entre 3 y 8 miembros se condensan, como pirrolidinilo, piperidino, piperazinilo, morfolino, morfolinilo, tiomorfolino, tiomorfolinilo, homopiperidino, homopiperazinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, dihidrobenzofurano, oxopiperazinilo y 2-oxopirrolidinilo.
- 35 Los ejemplos del grupo heterocíclico formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente incluyen grupos heterocíclicos monocíclicos de 5 o 6 miembros que contienen al menos un átomo de nitrógeno (los grupos heterocíclicos monocíclicos también pueden contener otro átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre), y grupos heterocíclicos de anillo condensado bicíclico o tricíclico que contienen al menos un átomo de nitrógeno en donde los anillos de entre 3 y 8 miembros se condensan (los grupos heterocíclicos de anillo condensado también pueden contener otro átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre), como pirrolidinilo, piperidino, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino, homopiperazinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, oxopiperazinilo y 2-oxopirrolidinilo.
- 40 La porción alquilenilo del alquilo heterocíclico tiene el mismo significado que un grupo producido mediante la liberación de un átomo de hidrógeno del alquilo inferior anteriormente descrito.
- 45 El halógeno significa átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.
- 50 Los ejemplos de los sustituyentes (A) en el alquilo inferior sustituido, el alcoxi inferior sustituido, el alcoxicarbonilo inferior sustituido, el alquenilo inferior sustituido y el alquinilo inferior sustituido incluyen entre 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, como hidroxilo, oxo, ciano, nitro, carboxilo, amino, halógeno, alcoxi inferior sustituido o no sustituido, cicloalquilo, alcanilo inferior, alcoxicarbonilo inferior, alquilamino inferior, y di-alquilamino inferior. Las

posiciones a ser sustituidas por los sustituyentes son particularmente limitadas. El halógeno, el alcoxi inferior, el cicloalquilo, el alcanoilo inferior, el alcoxycarbonilo inferior, el alquilamino inferior y el di-alquilamino inferior descritos como ejemplos de sustituyentes (A) tienen los mismos significados definidos anteriormente. Los ejemplos de los sustituyentes en el alcoxi inferior sustituido descritos como un ejemplo del sustituyente (A) incluyen entre 1 y 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, como hidroxilo y halógeno, y el halógeno tiene el mismo significado como se definió anteriormente.

Los ejemplos de los sustituyentes (B) en el alcanoilo inferior sustituido, el alcanoiloxi inferior sustituido, el cicloalquilo sustituido, el arilo sustituido, el arilsulfonilo sustituido, el ariloxi sustituido, el aralquilo sustituido, el aroilo sustituido, el alquilo heterocíclico sustituido, el grupo heterocíclico sustituido, el grupo heterocíclico aromático sustituido, y el grupo heterocíclico sustituido formados junto con el átomo de nitrógeno adyacente incluyen entre 1 y 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, como hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, alquilo inferior sustituido o no sustituido, alcoxi inferior sustituido o no sustituido, aralquilo inferior, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquilsulfanilo inferior, cicloalquilo, alcoxycarbonilo inferior, alquilamino inferior, di-alquilamino inferior, alcanoilo inferior, un grupo heterocíclico, arilo sustituido o no sustituido, alcoxi heterocíclico sustituido o no sustituido, carbonilalquilo heterocíclico sustituido o no sustituido. Las posiciones a ser sustituidas por los sustituyentes no son particularmente limitadas. El halógeno, el alquilo inferior, el alcoxi inferior, el cicloalquilo, el alcoxycarbonilo inferior, el alquilamino inferior, el di-alquilamino inferior, el alcanoilo inferior, el grupo heterocíclico y el arilo descritos como ejemplos de sustituyentes (B) tienen los mismos significados como se definieron anteriormente; la porción alquilo del alquilsulfonilo inferior y del alquilsulfanilo inferior tiene el mismo significado que el alquilo inferior descrito anteriormente; la porción aralquilo del aralquilo inferior tiene el mismo significado que el aralquilo anteriormente mencionado; y la porción del grupo heterocíclico y el alquilo del alquilo heterocíclico y carbonilalquilo heterocíclico, respectivamente, tienen los mismos significados que el grupo heterocíclico y el grupo producido mediante la liberación de un átomo de hidrógeno del alquilo inferior anteriormente mencionados. Los ejemplos de los sustituyentes en el alquilo inferior sustituido, el alcoxi inferior sustituido y el arilo sustituido descritos como ejemplos de los sustituyentes (B) incluyen entre 1 y 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, como hidroxilo, halógeno, alcoxi inferior, ciano, alquilamino inferior, y di-alquilamino inferior. En la presente, el halógeno, el alcoxi inferior, el alquilamino inferior y el di-alquilamino inferior tienen los mismos significados como se definieron anteriormente. Los ejemplos de los sustituyentes en el alquilo heterocíclico sustituido y el carbonilalquilo heterocíclico sustituido descritos como ejemplos de los sustituyentes (B) incluyen entre 1 y 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, como hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y un grupo heterocíclico. En la presente, el halógeno, el alquilo inferior, el alcoxi inferior y el grupo heterocíclico tienen los mismos significados definidos anteriormente.

En adelante, los compuestos representados por la fórmula general (I) se denominan Compuestos (I) y lo mismo aplica para los compuestos de otros números de fórmula.

Cuando los profármacos de los Compuestos (I) se describen en la presente, tienen las siguientes definiciones:

Los profármacos de los Compuestos (I) son compuestos que se convierten *in vivo* mediante diversos mecanismos como la hidrólisis en sangre para formar Compuestos (I) de la presente invención. Dichos compuestos pueden especificarse mediante técnicas muy conocidas (J. Med. Chem., 1997, Vol. 40, p. 2011-2016; Drug Dev. Res., 1995, Vol. 34, p. 220-230; Advances in Drug Res., 1984, Vol. 13, p. 224-331; Bundgaard, Design of Prodrugs, 1985, Elsevier Press).

Específicamente, cuando el Compuesto (I) tiene carboxi en su estructura, los profármacos del Compuesto (I) son compuestos en donde el átomo de hidrógeno de dicho carboxi se sustituye por un grupo seleccionado del alquilo inferior, alcanoiloxialquilo inferior (por ejemplo, alcanoiloximetilo inferior, 1-(alcanoiloxi)etilo inferior y 1-metil-1-(alcanoiloxi)etilo inferior, alcoxycarboniloxialquilo inferior (por ejemplo, alcoxycarboniloximetilo inferior, 1-(alcoxycarboniloxi)etilo inferior, y 1-metil-1-(alcoxycarboniloxi)etilo inferior, N-(alcoxycarbonil)aminoalquilo inferior (por ejemplo, N-(alcoxycarbonil)aminometilo inferior y 1-(N-(alcoxycarbonil)amino)etilo inferior), 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, γ -butirolacton-4-ilo, di-alquilaminoalquilo inferior, carbamoilalquilo, di-alquilcarbamoilalquilo inferior, piperidinoalquilo, pirrolidinoalquilo y morfolinoalquilo.

Cuando el Compuesto (I) tiene hidroxilo alcohólico en su estructura, los profármacos del Compuesto (I) son compuestos en donde el átomo de hidrógeno de dicho hidroxilo se sustituye por un grupo seleccionado de alcanoiloxialquilo inferior, 1-(alcanoiloxi)etilo inferior, 1-metil-1-(alcanoiloxi)etilo inferior, alcoxycarboniloxialquilo inferior, N-alcoxycarbonilaminoalquilo inferior, succinoilo, alcanoilo inferior y α -amino alcanoilo inferior.

Cuando el Compuesto (I) tiene amino en su estructura, los profármacos del Compuesto (I) son compuestos en donde uno o dos átomos de hidrógeno de dicho amino se sustituyen por un grupo seleccionado del alquilcarbonilo inferior, alcoxycarbonilo inferior, alquilcarbamoilo inferior, di-alquilcarbamoilo inferior.

La porción alquilo inferior del alquilo inferior, el alcoxycarboniloxialquilo inferior, el alcoxycarboniloximetilo inferior, 1-(alcoxycarboniloxi)etilo inferior, 1-metil-1-(alcoxycarboniloxi)etilo inferior, N-(alcoxycarbonil)aminoalquilo inferior, N-(alcoxycarbonil)aminometilo inferior, 1-[N-(alcoxycarbonil)amino]etilo inferior, di-alquilaminoalquilo inferior, di-alquilcarbamoilalquilo inferior, alcoxycarboniloximetilo inferior, N-alcoxycarbonilaminometilo inferior, alquilcarbonilo inferior, alcoxycarbonilo inferior, alquilcarbamoilo inferior y di-alquilcarbamoilo inferior anteriormente descritos tiene el

mismo significado que el alquilo inferior anteriormente descrito. Las dos porciones alquilo inferiores del di-alquilaminoalquilo inferior, di-alquilcarbamoilalquilo inferior y di-alquilcarbamoilo pueden ser iguales o diferentes.

5 Asimismo, la porción alcanoilo inferior del alcanoiloxialquilo inferior, alcanoiloximetilo inferior, 1-(alcanoiloxi)etilo inferior, 1-metil-1-(alcanoiloxi)etilo inferior, alcanoilo inferior y α -amino alcanoilo inferior anteriormente descritos tiene el mismo significado que el alcanoilo inferior anteriormente descrito.

Asimismo, la porción alquileno del alcanoiloxialquilo inferior, alcoxycarboniloxialquilo inferior, N-(alcoxycarbonil)aminoalquilo inferior, di-alquilaminoalquilo inferior, carbamoilalquilo, di-alquilcarbamoilalquilo inferior, piperidinoalquilo, pirrolidinoalquilo y morfolinoalquilo anteriormente descritos tiene el mismo significado que el grupo producido a través de la liberación de un átomo de hidrógeno del alquilo inferior anteriormente descrito.

10 Estos profármacos de los Compuestos (I) pueden prepararse a partir de Compuestos (I) de conformidad con, por ejemplo, los procedimientos descritos en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, John Wiley & Sons Inc. (1999).

15 Las sales farmacéuticamente aceptables de los Compuestos (I) o profármacos de estas incluyen sales con adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas, sales de amonio, sales con adición amina orgánica y sales con adición de ácido y amina.

20 Los ejemplos de las sales con adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los Compuestos (I) o profármacos de estos incluyen sales con adición de ácido inorgánico como hidrocloreuro, sulfato, nitrato y fosfato, y sales con adición de ácido orgánico como acetato, maleato, fumarato y citrato. Los ejemplos de las sales metálicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales alcalinas como sal sódica y sal de potasio y sales alcalinotérricas como sal de magnesio y sal de calcio, sal de aluminio y sal de zinc. Los ejemplos de las sales de amonio farmacéuticamente aceptables incluyen amonio y tetrametilamonio. Los ejemplos de sales con adición amina orgánica farmacéuticamente aceptables incluye una sal con adición de morfina o piperidina. Los ejemplos de las sales con adición de aminoácidos farmacéuticamente aceptables incluyen una sal con adición de glicina, fenilalanina, lisina, ácido aspártico o ácido glutámico.

25 El término "inhibición de la proteína de la familia Hsp90" se refiere a la inhibición de la unión de la proteína de la familia Hsp90 a una proteína a la cual la proteína de la familia Hsp90 se une (proteína cliente Hsp90).

Los ejemplos de las proteínas de la familia Hsp90 incluyen proteína Hsp90 α , proteína Hsp90 β , grp94 y hsp75/TRAP1.

30 Las proteínas a las cuales las proteínas de la familia Hsp90 se unen incluyen proteínas a las cuales las proteínas de la familia Hsp90 se unen, por ejemplo EGFR, Erb-B2, Bcr-Abl, src, raf-1, AKT, Flt-3, PLK, Weel, FAK, cMET, hTERT, HIF1- α , p53 mutante, receptores de estrógeno y receptores de andrógeno (Expert Opinion on Biological Therapy, 2002, Vol. 2, p. 3-24).

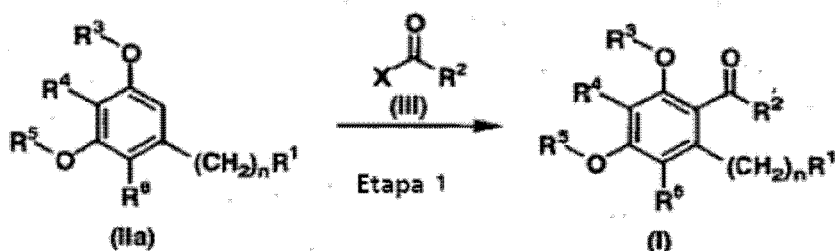
Los procesos para preparar Compuestos (I) se describen a continuación.

35 En los procesos que se reflejan a continuación, cuando los grupos definidos pasan por cambios en condiciones de reacción o no son adecuados para llevar a cabo los procesos, la producción puede realizarse fácilmente mediante la aplicación de medios generalmente utilizados en la química orgánica sintética, como la protección de grupos funcionales, la liberación de grupos de protección y similares [por ejemplo, T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, John Wiley & Sons Inc. (1999)]. Si es necesario, se puede modificar el orden de las etapas de reacción como la introducción de sustituyentes.

40 Los compuestos (I) pueden obtenerse, por ejemplo, de conformidad con los Procesos de producción 1 a 4 que se muestran a continuación.

Proceso de producción 1:

El compuesto (I) puede producirse, por ejemplo, de conformidad con la siguiente etapa.



(donde R^1 a R^6 y n tienen los mismos significados como se definieron anteriormente; y X representa hidroxilo o halógeno, y dicho halógeno tiene el mismo significado como se definió anteriormente)

(Etapa 1)

5 El compuesto (I) puede obtenerse reaccionando el Compuesto (IIa) con entre 1 y 10 equivalentes del Compuesto (III) en un disolvente inerte en presencia de un ácido.

Los ejemplos del ácido incluyen ácidos orgánicos como ácido acético y ácido trifluoroacético, y ácidos de Lewis, como tricloruro de aluminio y tetracloruro de titanio. El ácido se utiliza preferentemente en una cantidad de 1 a 50 equivalentes en base al Compuesto (IIa).

10 Los ejemplos del disolvente inerte incluyen diclorometano y cloroformo, pero también se pueden utilizar ácido acético, ácido trifluoroacético o similar como disolvente.

La reacción suele realizarse a una temperatura entre -50°C y el punto de hervor del disolvente utilizado durante 5 minutos a 24 horas. La reacción puede acelerarse incorporando entre 1 y 10 equivalentes de anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético o similar.

15 El compuesto (IIa) que es una materia prima, puede obtenerse de conformidad con un procedimiento conocido (por ejemplo, R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, segunda edición, John Wiley & Sons Inc. (1999)) o procedimientos similares a este.

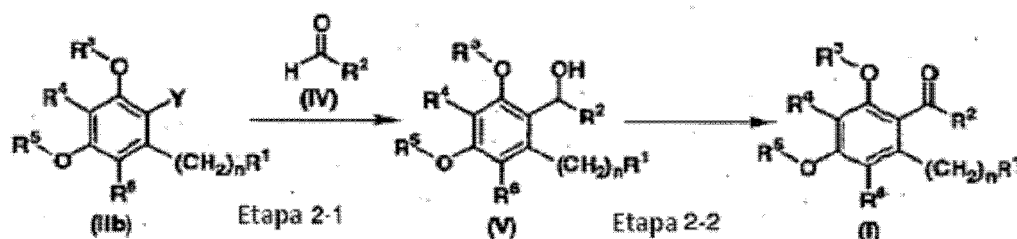
El compuesto (III), que es una materia prima, puede obtenerse como un producto disponible para la venta, o de conformidad con un procedimiento conocido [por ejemplo, R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, segunda edición, John Wiley & Sons Inc. (1999)] o procedimientos similares a este.

20 También es posible preparar Compuesto (IIa-ii), es decir, Compuesto (IIa) en donde R^6 es R^{6a} (donde R^{6a} representa alcanoilo inferior sustituido o no sustituido, alqueno inferior sustituido o no sustituido, alquino inferior sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido en la definición de R^6), del Compuesto (IIa-i), es decir el Compuesto (IIa) en donde R^6 es un átomo de hidrógeno, de conformidad con un procedimiento similar al proceso de producción 6 descrito a continuación.

25 Es posible a su vez, obtener Compuesto (IIa-iv), es decir el Compuesto (IIa) en donde R^6 es etilo, mediante la preparación del Compuesto (IIa-iii), es decir, Compuesto (IIa) en donde R^6 es acetilo, del Compuesto (IIa-i), es decir Compuesto (IIa) en donde R^6 es un átomo de hidrógeno, de conformidad con un procedimiento similar al proceso de producción 1 anterior, y posteriormente tratar el Compuesto (IIa-iii) resultante con trietilsilano o similar en ácido trifluoroacético o similar.

30 Proceso de producción 2:

El Compuesto (I) también puede producirse, por ejemplo, de conformidad con las siguientes etapas.



35 (donde R^1 a R^6 y n tienen los mismos significados como se definieron anteriormente; e Y representa halógeno y dicho halógeno tiene el mismo significado como se definió anteriormente) (Etapa 2-1)

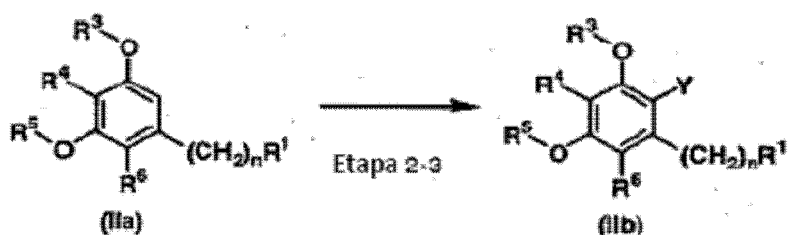
El compuesto (V) puede obtenerse tratando un Compuesto (IIb) con 1 a 5 equivalentes de una base sólida como *n*-butil-litio en un disolvente inerte y reaccionando el compuesto resultante con el Compuesto (IV).

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen dietiléter y tetrahidrofurano.

La reacción suele producirse a una temperatura entre -78°C y 30°C durante 5 minutos a 24 horas.

40 El compuesto (IIb) que es una materia prima, puede obtenerse como un producto disponible para la venta o de conformidad con un procedimiento conocido [por ejemplo, R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, segunda edición, John Wiley & Sons Inc. (1999)] o procedimientos similares a este. El Compuesto (IIb) puede

producirse también, por ejemplo, de conformidad con la siguiente etapa.



(donde R^1 , R^3 a R^6 , n e Y tienen los mismos significados como se definieron anteriormente)

5 El Compuesto (IIb) puede obtenerse tratando el Compuesto (IIa) con 1 a 2 equivalentes de un agente halogenante correspondiente como N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, cloro, bromo, yodo en un disolvente inerte.

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen diclorometano, cloroformo y N,N-dimetilformamida.

La reacción suele producirse a una temperatura entre 0°C and 50°C durante 5 minutos a 24 horas.

(Etapa 2-2)

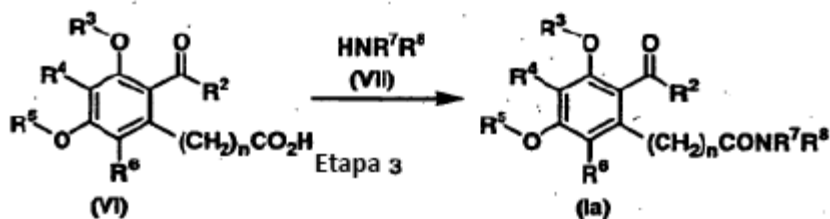
10 El compuesto (I) puede obtenerse tratando el Compuesto (V) con 1 a 10 equivalentes de un agente oxidante en un disolvente inerte. Los ejemplos del agente oxidante incluyen ácido crómico, dióxido de manganeso, dicromato de piridio (PDC) y 1-óxido de 1-hidroxi-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (IBX). Esta reacción también puede realizarse en presencia de tamices moleculares.

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen diclorometano, cloroformo, acetona, etilacetato y dimetilsulfóxido.

15 La reacción suele producirse a una temperatura entre 0°C y el punto de hervor del disolvente utilizado durante 5 minutos a 24 horas.

Proceso de producción 3:

El compuesto (Ia), es decir, el Compuesto (I) en donde R^1 es CONR^7R^8 , puede producirse de conformidad con el siguiente proceso.



20 (donde R^2 a R^8 y n tienen los mismos significados como se definieron anteriormente)

(Etapa 3)

El compuesto (Ia) puede obtenerse mediante una reacción de condensación del Compuesto (VI) y del Compuesto (VII).

25 Por ejemplo, el Compuesto (Ia) puede obtenerse mediante la reacción del Compuesto (VI) con el Compuesto (VII) en un disolvente en presencia de un activador como 1-hidroxibenzotriazol o N-hidroxisuccinamida y un agente condensador. De ser necesario, se pueden agregar de 1 a 20 equivalentes de una base cuando se produce la reacción. En general, el agente condensador, el activador y el Compuesto (VII) se utilizan en una cantidad de 1 a 20 equivalentes en base al Compuesto (VI), y la reacción se realiza a una temperatura entre -20°C y el punto de hervor del disolvente utilizado durante 1 minuto a 24 horas.

30 Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos halogenados como diclorometano y cloroformo; ésteres como metilacetato, etilacetato, e isobutil acetato; éteres como éter, tetrahidrofurano, y 1,4-dioxano; hidrocarburos aromáticos como benceno y tolueno, acetonitrilo; N,N-dimetilformamida; N-metilpiperidona y mezclas de estos.

Los ejemplos del agente condensador incluyen diciclohexilcarbodiimida, hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida con polímero enlazado y anhídrido trifluorometanosulfónico de óxido de trifenilfosfina.

5 Los ejemplos de la base incluyen alquilaminas como trietilamina, diisopropiletilamina y N-metilmorfolina; piridinas como piridina, lutidina, colidina, y 4-dimetilaminopiridina; carbonatos alcalino-metálicos como carbonato de potasio e hidrogenocarbonato de sodio; e hidróxidos alcalino-metálicos como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio.

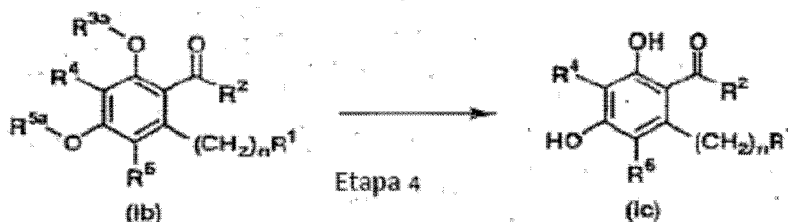
10 Previo al uso en la reacción, el Compuesto (VI) puede tratarse con el activador, o el grupo carboxilo del Compuesto (VI) puede convertirse en un grupo altamente reactivo como clorocarbonilo, bromocarbonilo, p-nitrofenoxicarbonilo, pentafluorofenoxicarbonilo o pentafluorotiofenoxicarbonilo de conformidad con un procedimiento ordinario.

El Compuesto (VI), que es una materia prima, puede obtenerse de conformidad con el proceso de producción 1, el proceso de producción 2, un procedimiento conocido (por ejemplo, J. Am. Chem. Soc., 1971, Vol. 93, p. 6708-6709) o procedimientos similares a este.

15 El Compuesto (VII) que es una materia prima, puede obtenerse como un producto disponible para la venta o de conformidad con un procedimiento conocido [por ejemplo, R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, segunda edición, John Wiley & Sons Inc. (1999)] o procedimientos similares a este.

Proceso de producción 4:

20 El compuesto (Ic), es decir el Compuesto (I) en donde R^3 y R^5 son un átomo de hidrógeno, también puede producirse del Compuesto (Ib) es decir, el Compuesto (I), en donde R^3 es R^{3a} (donde R^{3a} tiene el mismo significado que el R^3 anteriormente descrito excepto por la exclusión del átomo de hidrógeno) y R^5 es R^{5a} (donde R^{5a} tiene el mismo significado que el R^5 anteriormente descrito excepto por la exclusión de un átomo de hidrógeno), de conformidad con la siguiente etapa.



(donde R^1 , R^2 , R^{3a} , R^4 , R^{5a} , R^6 y n tienen los mismos significados que los definidos anteriormente)

25 (Etapa 4)

30 El compuesto (Ic) puede obtenerse mediante el tratamiento del Compuesto (Ib) con un ácido de Lewis como tribromuro de boro, tricloruro de boro, trifluoruro de boro, tricloruro de aluminio, tetracloruro de titanio o un complejo de estos en un disolvente inerte como diclorometano. En general, el ácido de Lewis se utiliza en una cantidad de 1 a 20 equivalentes en base al Compuesto (Ib), y la reacción se produce a una temperatura entre -78°C y el punto de hervor del disolvente utilizado durante 1 minuto a 24 horas.

35 Cuando el compuesto de inicio es Compuesto (Ib-i), es decir, el Compuesto (Ib) en donde R^{3a} y R^{5a} son alilo, el Compuesto (Ic) también puede obtenerse tratando el Compuesto (Ib-i) con un reactivo nucleofílico, por ejemplo, una combinación de un complejo de paladio como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y un formato como formato de amonio, un hidruro metálico típico como hidruro de tributiltino, una amina secundaria como morfolina, o un compuesto metileno activo como dimedona, en un disolvente inerte.

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen tetrahidrofurano, ácido acético y 1,4-dioxano.

Las reacciones suelen producirse generalmente a una temperatura entre temperatura ambiente y el punto de hervor del disolvente utilizado durante 1 minuto a 24 horas.

40 El Compuesto (Ic) puede obtenerse también tratando el Compuesto (Ib-i) con acetato de paladio (II) en presencia o ausencia de un ligando como trifenilfosfina, o con un complejo de paladio como paladio de tetrakis(trifenilfosfina) (II), dióxido de selenio o similar, en un ácido orgánico como ácido acético o ácido fórmico o en un disolvente mezclado de un ácido orgánico y tetrahidrofurano.

Estas reacciones suelen realizarse a una temperatura entre temperatura ambiente y el punto de hervor del disolvente durante 1 minuto a 24 horas.

Cuando el compuesto de inicio es Compuesto (Ib-ii), es decir, el Compuesto (Ib) en donde R^{3a} y R^{5a} son metoximetilo, el Compuesto (Ic) también puede obtenerse mediante el tratamiento del Compuesto (Ib-ii) con un ácido como ácido hidroclicórico o ácido acético en un disolvente.

5 Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes próticos como agua, metanol y alcohol de isopropilo y disolventes mezclados de un disolvente prótico y un disolvente inerte como 1,4-dioxano.

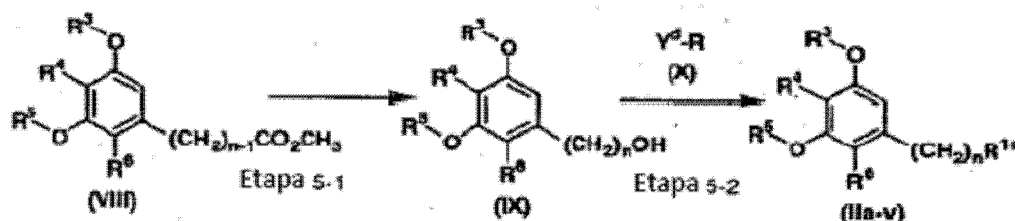
Estas reacciones suelen producirse entre una temperatura entre 0°C y el punto de hervor del disolvente durante 5 minutos a 24 horas.

10 Cuando R^{3a} y R^{5a} en el Compuesto (Ib) son diferentes entre sí, el Compuesto deseado (Ic) puede obtenerse combinando adecuadamente los procesos anteriores. El compuesto (Id), es decir, el Compuesto (I) en donde R^3 o R^5 es un átomo de hidrógeno, puede obtenerse del Compuesto (Ib) de conformidad con los procesos anteriores mediante el ajuste de la cantidad de los reactivos utilizados, la temperatura de reacción y similar.

El Compuesto (Ib), que es una materia prima, puede obtenerse de conformidad con el proceso de producción 1, el proceso de producción 2, un procedimiento conocido [por ejemplo, R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, segunda edición, John Wiley & Sons Inc. (1999)] o un procedimiento similar a este.

15 Proceso de producción 5:

El Compuesto (IIa-v), es decir, el Compuesto (IIa) utilizado como un compuesto de inicio en el proceso de producción 1 o 2, en donde R^1 es alcoxi inferior sustituido o no sustituido, puede producirse de conformidad con el siguiente proceso.



20 (donde R^3 a R^6 y n tienen los mismos significados como los definidos anteriormente; Y^d tiene el mismo significado que Y descrito anteriormente; R representa alquilo inferior sustituido o no sustituido; y R^{1d} representa alcoxi inferior sustituido o no sustituido, donde el alquilo inferior y el alcoxi inferior tienen los mismos significados como se definieron anteriormente, y los sustituyentes en el alquilo inferior sustituido o no sustituido y el alcoxi inferior sustituido tienen los mismos significados que el sustituyente anteriormente descrito en el alquilo inferior sustituido)

25 (Etapa 5-1)

El Compuesto (IX) puede obtenerse mediante el tratamiento del Compuesto (VIII) con 1 a 5 equivalentes de un agente reductor como hidruro de isobutil aluminio o hidruro de litio y aluminio en un disolvente inerte.

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen tetrahidrofurano, tolueno y diclorometano.

30 La reacción suele producirse a una temperatura entre -78°C y el punto de hervor del disolvente utilizado durante 5 minutos a 24 horas.

El compuesto de inicio (VIII) puede obtenerse de conformidad con el proceso de producción 1, el proceso de producción 2, un procedimiento conocido [por ejemplo, R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, second edition, John Wiley & Sons Inc. (1999)] o un procedimiento similar a este.

(Etapa 5-2)

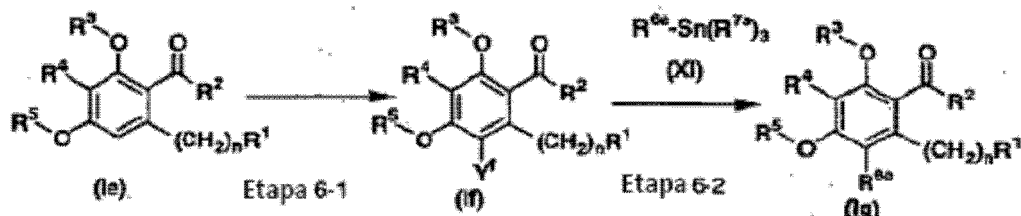
35 El compuesto (IIA-V) puede obtenerse tratando el Compuesto (IX) con 1 a 5 equivalentes de hidruro de sodio o similar en un disolvente inerte y posteriormente reaccionando el compuesto resultante con 1 a 5 equivalentes del Compuesto (X).

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen tetrahidrofurano, diclorometano y N,N-dimetilformamida.

40 La reacción suele producirse a una temperatura entre 0°C y el punto de hervor del disolvente utilizado durante 5 minutos a 24 horas.

Proceso de producción 6:

El compuesto (If), es decir, el Compuesto (I) en donde R^6 es halógeno, o Compuesto (Ig), es decir, Compuesto (I) en donde R^6 es R^{6a} (donde R^{6a} tiene el mismo significado que el definido anteriormente), también puede producirse de conformidad con el siguiente proceso.



5 (donde R^1 a R^5 , R^{6a} y n tienen los mismos significados que los definidos anteriormente; Y^f tiene el mismo significado que Y descrito anteriormente; y R^{7a} representa un alquilo inferior, donde el alquilo inferior tiene el mismo significado como se definió anteriormente).

(Etapa 6-1)

10 El Compuesto (If) puede obtenerse tratando el Compuesto (Ie) con 1 a 2 equivalentes de un agente halogenante correspondiente como N-bromosuccinamida, N-clorosuccinamida, cloro, bromo o yodo en un disolvente inerte.

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen diclorometano, cloroformo y N,N-dimetilformamida.

La reacción suele producirse a una temperatura entre 0°C y 50°C durante 5 minutos a 24 horas.

15 El compuesto (Ie), que es una materia prima, puede obtenerse de conformidad con los Procesos de producción 1 a 4, un procedimiento conocido [por ejemplo, R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, segunda edición, John Wiley & Sons Inc. (1999)] o procedimientos similares a este.

(Etapa 6-2)

20 El Compuesto (Ig) puede obtenerse reaccionando el Compuesto (If) con 1 a 5 equivalentes del Compuesto (XI) en un disolvente inerte en presencia de 0,01 a 1 equivalente de dicloruro de bis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (II), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) o similar y posteriormente, si es necesario, tratando el producto con un ácido como ácido hidroclicórico.

Los ejemplos del disolvente inerte incluyen 1,2-dimetoximetano, tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, tolueno y mezclas de estos.

25 La reacción suele producirse a una temperatura entre 50°C y el punto de hervor del disolvente utilizado durante 5 minutos a 24 horas.

El Compuesto (XI) que es una materia prima, puede obtenerse como un producto disponible para la venta o de conformidad con un procedimiento conocido [por ejemplo, R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, segunda edición, John Wiley & Sons Inc. (1999)] o procedimientos similares a este.

30 Además de los procesos de producción descritos anteriormente, los Compuestos (I) también pueden obtenerse de conformidad con los procedimientos descritos en WO01/81288; solicitud de patente japonesa publicada y no examinada No. 92082/1996; solicitud de patente japonesa publicada y no examinada No. 39968/2001; la patente de los Estados Unidos No. 6,125,007; J. Antibiotics, 2002, Vol. 55, p. 61-70; J. Am. Chem. Soc., 1971, Vol. 93, p. 6708-6709; Bioorg. & Med. Chem. Lett., 1999, Vol. 9, p. 1945-1948; Tetrahedron Lett., 2002, Vol. 43, p. 291-293; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1989, p. 441-448; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1977, p. 2502-2512; J. Chem. Soc. (C), 1971, p. 3899-3902; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1974, p. 1417-1421; Tetrahedron Lett., 1981, Vol. 22, p. 267-270, etc., o procedimientos similares a estos.

35 Asimismo, la transformación de los grupos funcionales en Compuestos (I), los compuestos de inicio y los intermedios y la transformación de los grupos funcionales contenidos en los sustituyentes puede llevarse a cabo de conformidad con un procedimiento conocido [por ejemplo, R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, segunda edición, John Wiley & Sons Inc. (1999)] o procedimientos similares a este.

40 Al combinar adecuadamente los procesos previamente descritos y similares, se pueden obtener los Compuestos (I) que tienen los grupos funcionales deseados en posiciones deseados.

Los intermediarios y los compuestos deseados en los procesos de producción previamente descritos pueden

aislarse y purificarse combinando adecuadamente los procedimientos de separación y purificación convencionalmente utilizados en la química orgánica sintética, por ejemplo, filtración, extracción, lavado, secado, concentración, recristalización y varios tipos de cromatografía. Los intermedios también pueden estar sometidos a reacciones posteriores sin purificación.

- 5 Para algunos de los Compuestos (I), pueden existir estereoisómeros como isómeros geométricos e isómeros ópticos, y se pueden utilizar todos los isómeros posibles incluso ellos y mezclas de estos para los inhibidores de proteína de la familia Hsp90 de la presente invención.

- 10 Cuando se desea obtener una sal del Compuesto (I), en el caso donde el Compuesto (I) se produce en la forma de la sal, puede purificarse como tal, pero cuando se produce en el estado libre, puede convertirse en una sal disolviéndola o suspendiéndola en un disolvente adecuado y posteriormente agregando un ácido o una base.

Los Compuestos (I) y sales farmacéuticamente aceptables de estos pueden existir en la forma de aditivos con agua o varios disolventes, y estos aditivos pueden utilizarse para los inhibidores de la proteína de la familia Hsp90 de la presente invención.

- 15 Los ejemplos de los Compuestos (I) obtenidos mediante la presente invención se muestran en la Tabla 1 y la Tabla 2.

En las tablas, Ph representa fenilo y los números que preceden los grupos en R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} hacen referencia a las posiciones sustituidas.

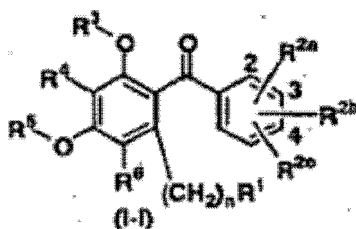
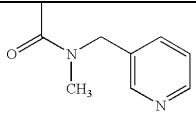
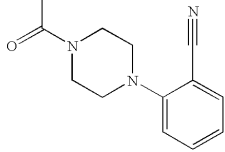
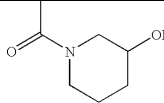
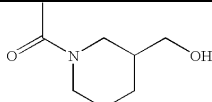
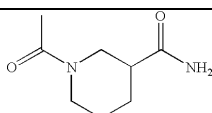
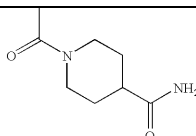
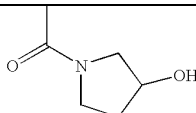
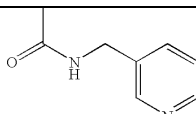
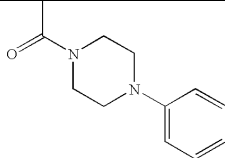
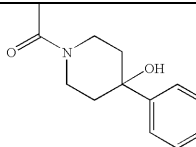
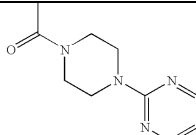
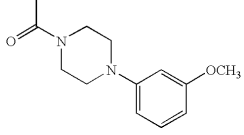
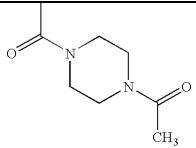
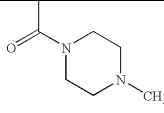
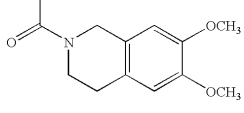
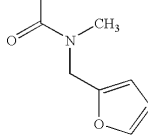
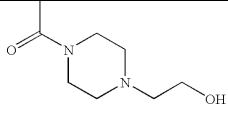
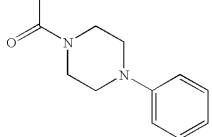
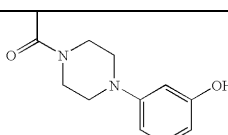
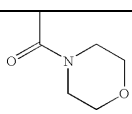
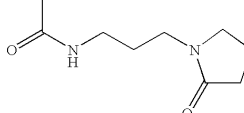


Tabla 1

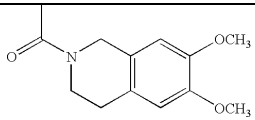
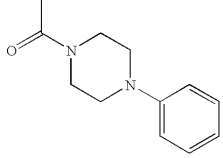
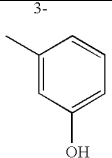
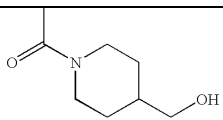
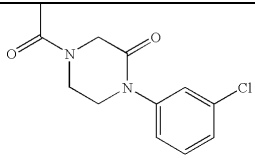
Comp.	R ¹	n	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1	OCH ₃	2	H	H	H	H	H	H	H
2	OCH ₃	2	H	H	H	H	H	H	Br
4	OCH ₃	2	H	H	H	H	H	H	COCH ₃
5	CO ₂ CH ₃	1	H	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
6	CO ₂ CH ₃	1	3-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
7	OCH ₃	2	H	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
8	CO ₂ CH ₃	1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
9	OCH ₃	2	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
10	CON(CH ₃)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
11	OCH ₃	2	4-NO ₂	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
12	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	2	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
13	CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
14	CON(CH ₃)CH ₂ CH ₂ OH	1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
15	CO ₂ CH ₃	1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	I

Comp.	R ¹	n	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
16		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
17		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
21		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
22		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
23		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
24		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
25		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
26	CON(CH ₃)CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
28		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
29	CO ₂ CH ₃	1	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
30		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
31		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
32		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃

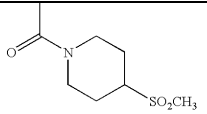
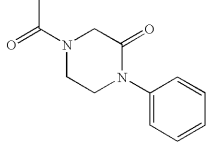
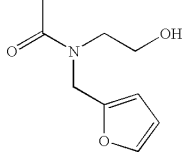
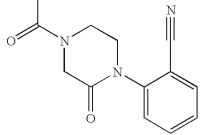
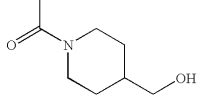
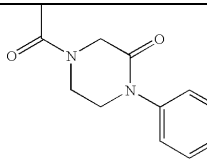
ES 2 432 747 T3

Comp.	R ¹	n	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
33	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
34	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2	2-F	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
35		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
36		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
37		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
38		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
39		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
40		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
41		1	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
42	CON(CH ₃) ₂	1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
43		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
44		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
45		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
46	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃

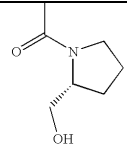
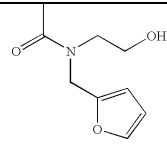
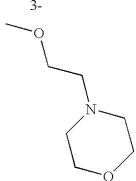
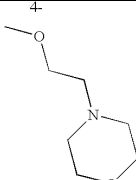
ES 2 432 747 T3

Comp.	R ¹	n	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
47	CONHCH(CH ₂ OH) ₂	1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
48	CONHCCH ₃ (CH ₂ OH) ₂	1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
49	CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	1	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
50	CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	1	4-F	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
51	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
52	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2	3-F	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
53	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃
54		1	4-F	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
55		1	4-OH	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
56	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
57	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2	3-Cl	4-F	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
58	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2		4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
60	OCH ₂ CH ₂ OH	2	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
61		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
62	OCH ₂ CH ₂ OH	2	H	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
63	OCH ₂ CH ₂ OH	2	3-OH	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
64		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
65	OCH ₂ CH ₂ OH	2	4-OCHF ₂	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
66	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	4-F	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃

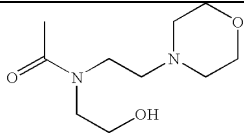
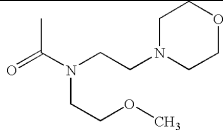
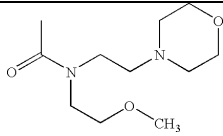
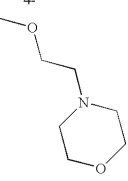
ES 2 432 747 T3

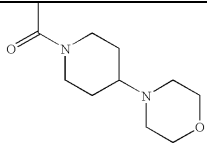
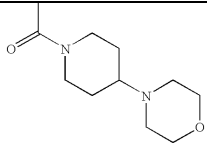
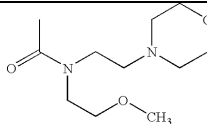
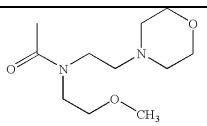
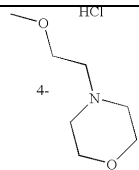
Comp.	R ¹	n	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
67		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
68		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
69		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
75		1	H	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
76	CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	1	H	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
77	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	H	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
78		1	H	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
79	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	3-OH	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
80	CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	1	4-OH	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
81	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	4-OH	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
82		1	4-F	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
83	CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	1	3-OH	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
84	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	3-OH	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
85	CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	1	3-F	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
86	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	3-F	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
87	CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	1	4-OCF ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
88	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	4-OCF ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
89	CON(CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂	1	3-OH	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
90	CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	1	4-OCHF ₂	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
91	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	4-OCHF ₂	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
92	CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	1	3-OH	4-CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃

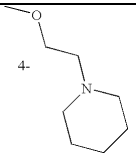
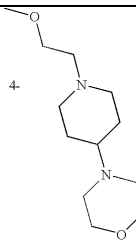
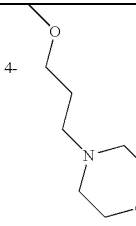
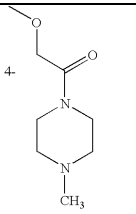
ES 2 432 747 T3

Comp.	R ¹	n	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
93	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	3-OH	4-CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
94	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	1	4-OCF ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
95	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	4-SCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
96	CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	1	4-SO ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
97	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	4-SO ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
98		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
99	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	1	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
100		1	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
101	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
102	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	3-OCH ₂ CH ₂ — OH	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
103	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	3-OCH ₂ CH ₂ — OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
104	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1		4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
105	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	3-OCH ₃	4-OH	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
106	CON(CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂	1	3-OCH ₃	4-OH	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
107	CON(CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂	1	4-SO ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
108	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	3-OCH ₃	4-OCH ₂ — CH ₂ OH	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
109	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	3-OCH ₃	4-OCH ₂ — CH ₂ OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
110	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	3-OCH ₃		H	H	H	H	CH ₂ CH ₃

ES 2 432 747 T3

Comp.	R ¹	n	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
111		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
112	CON(CH ₂ CH ₂ OCH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	1	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
113	CON(CH ₂ CH ₂ OCH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
114	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ N— (CH ₂ CH ₃) ₂	1	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
115		1	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
116		1	4-OCH ₃	H	H	H	°	H	CH ₂ CH ₃
117	CON(CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ — OCH ₃	1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
118	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ CH ₂ — OCH ₃	1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
119	CON(CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ — OCH ₃	1	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
120	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ CH ₂ — OCH ₃	1	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
121	CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	1	4-OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
122	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	4-OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
123	CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	1	4- OCH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
124	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	4- OCH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
125	CON(CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂	1	3-OCH ₃		H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
126	CON(CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂	1	3-OCH ₃	4-OCH ₂ — CH ₂ OH	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
127	CON(CH ₂ CH ₂ OCH ₃)CH ₂ CH ₂ — CH ₂ N(CH ₃) ₂	1	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
128	CON(CH ₂ CH ₂ OCH ₃)CH ₂ CH ₂ — CH ₂ N(CH ₃) ₂	1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃

Comp.	R ¹	n	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
129	CON(CH ₂ CH ₂ OCH ₃)CH ₂ CH ₂ — N(CH ₂ CH ₃) ₂	1	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
130	CON(CH ₂ CH ₂ OCH ₃)CH ₂ CH ₂ — N(CH ₂ CH ₃) ₂	1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
131		1	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
132		1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
133		1	4-OCH ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
134		1	4-OCH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
135	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	Br
136	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	COCH ₃
137	CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	1	3-OCH ₂ — CH ₂ OCH ₃	4-OCH ₂ — CH ₂ OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
138	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	3-OCH ₂ — CH ₂ OCH ₃	4-OCH ₂ — CH ₂ OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
139	CON(CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂	1	3-OCH ₃		H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
140	CON(CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃)— CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
141	CON(CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃)CH ₂ — CH ₂ N(CH ₃) ₂	1	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
142	CON(CH ₂ CH ₂ OCH ₃)CH ₂ CH ₂ — N(CH ₃) ₂ ·HCl	1	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
143	CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	1	4-CF ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
144	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	4-CF ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
145	CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	1	3-F	4-F	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
146	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	3-F	4-F	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃

Comp.	R ¹	n	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
147	CON(CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂	1	3-OCH ₃		H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
148	CON(CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂	1	3-OCH ₃		H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
149	CON(CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂	1	3-OCH ₃		H	H	H	H	CH ₂ CH ₃
150	CON(CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂	1	3-OCH ₃		H	H	H	H	CH ₂ CH ₃

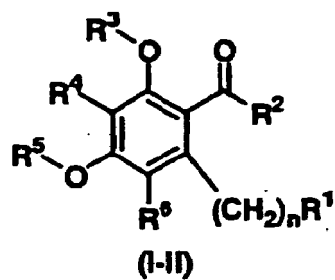
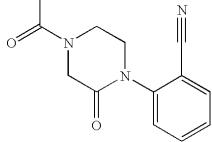
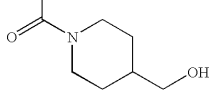
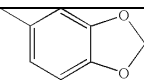
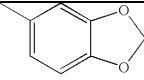


Tabla 2

Compuesto	R ¹	n	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
70	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2	4-piridilo	H	H	H	CH ₂ CH ₃
71	OCH ₂ CH ₂ OH	2	3-tienilo	H	H	H	CH ₂ CH ₃
72	OCH ₂ CH ₂ OH	2	2-tienilo	H	H	H	CH ₂ CH ₃
73	OCH ₂ CH ₂ OH	2	3-furilo	H	H	H	CH ₂ CH ₃
74	CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	1	3-tienilo	H	H	H	CH ₂ CH ₃
151	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	3-tienilo	H	H	H	CH ₂ CH ₃
152	CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	1	3-furilo	H	H	H	CH ₂ CH ₃
153	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	3-furilo	H	H	H	CH ₂ CH ₃

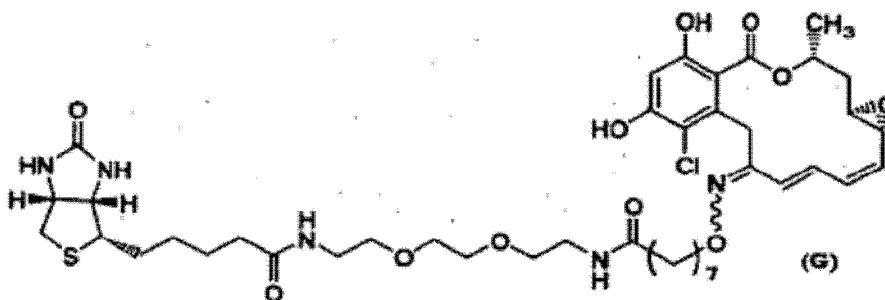
Compuesto	R ¹	n	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
154		1	3-tienilo	H	H	H	CH ₂ CH ₃
155		1	3-tienilo	H	H	H	CH ₂ CH ₃
156	CON(CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂	1	3-furilo	H	H	H	CH ₂ CH ₃
157	CON(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	1		H	H	H	CH ₂ CH ₃
158	CON(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1		H	H	H	CH ₂ CH ₃

La actividad farmacológica de los Compuestos (I) se ilustra a continuación con referencia a un ejemplo de ensayo.

EJEMPLO DE ENSAYO 1

Ensayo de unión de la proteína Hsp90

- 5 (1) La proteína Hsp90 recombinante N-terminal humana (región de aminoácidos 9 a 236) preparada de conformidad con el procedimiento descrito en *Cell* 1997, Vol. 89, p. 239-250 se diluyó en 1 µg/mL con solución salina tamponada Tris (TBS, pH 7.5) y se agregó a cada placa de ensayo ELISA de 96 pocillos (Greiner) en una cantidad de 70 µL/pocillo. La placa se incubó durante la noche a 4° C para obtener la fase sólida.
- 10 (2) Se removió el líquido sobrenadante y se agregó la solución salina tamponada Tris con 1% de albúmina del suero bovino (BSA) en una cantidad de 350 µL/pocillo por bloqueo.
- (3) Después de remover la solución de bloqueo, cada fase sólida resultante se lavó con la incorporación de solución salina tamponada Tris que contenía 0,05% de Tween 20 (TBST) en una cantidad de 500 µL/pocillo. El procedimiento de lavado se repitió tres veces.
- 15 (4) Un compuesto de ensayo con la mayor concentración de 0,1 mmol/L se diluyó con TBST para preparar ocho diluciones seriales de 10 múltiplos en frascos separados. Se agregaron cada una de estas soluciones del compuesto de ensayo en una cantidad de 10 µL/pocillo en una placa de ensayo con TBST (90 µL/pocillo) previamente incorporada y la placa se mantuvo a una temperatura de 24°C durante 1 hora. En el ensayo, un control positivo que utiliza dimetilsulfóxido (volumen final: 0,1 µL/pocillo) y un control negativo que utiliza Radicol (concentración final: 0,29 µmol/pocillo) se sometieron al mismo procedimiento que el compuesto de ensayo y estos
- 20 controles se conservaron en la misma placa en la que se colocó el compuesto de ensayo.
- (5) Se agregó Radicol biotinilado representado por la fórmula (G) para alcanzar una concentración final de 0,1 µmol/L, y la placa se incubó a 24°C durante otra hora para lograr la reacción de unión competitiva con el objeto de medir la actividad de unión del compuesto de ensayo en la proteína Hsp90 inmovilizada.



- 25 (6) Después de remover la mezcla de reacción de (5), cada fase sólida resultante se lavó con la incorporación de

TBST en una cantidad de 500 μ L/pocillo. Este procedimiento de lavado se repitió tres veces. (7) Se diluyó Estreptavidina marcada con europio (Wallac Oy) en una concentración final de 0,1 μ g/mL con tampón de ensayo (Wallac Oy) y se agregó a los pocillos de la placa en una cantidad de 100 μ L/pocillo. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora para lograr la reacción de unión de biotina y avidina. (8) Después que se removió la mezcla de reacción de (7), cada fase sólida resultante se lavó con la incorporación de TBST en una cantidad de 50 μ L/pocillo. Este procedimiento de lavado se repitió cuatro veces más. (9) Se agregó solución de mejora (Wallac Oy) en una cantidad de 100 μ L/pocillo y se realizó la reacción de desarrollo de color a temperatura ambiente durante 5 minutos seguida de la medición de la fluorescencia con resolución de tiempo (longitud de onda de excitación: 340 nm, longitud de onda de medición: 615 nm) utilizando un Contador múltiple (ARVO 1420, Wallac Oy).

El índice de unión en cada pocillo tratado con compuesto de ensayo se calculó a partir de la fluorescencia con resolución de tiempo medida para cada pocillo en base a la fluorescencia con resolución de tiempo medida con el control positivo tomado como un índice de unión del 100% y aquel con el control negativo tomado como un índice de unión del 0%.

En el procedimiento previamente descrito se reveló que los Compuestos 1, 2, 4 a 14, 17, 21 a 25, 30 a 46, 50 a 68, 70 y 72 a 158 inhibieron la unión de Radicol biotinilado a la proteína Hsp90 en más del 30% en concentraciones por debajo de 10 μ mol/L y por ende, tuvieron una actividad de unión de la proteína Hsp90.

Como se ha descrito anteriormente, los antibióticos con benzoquinona ansamicina como Geldanamicina y Herbimicina y Radicol son conocidos como compuestos que se unen a las proteínas de la familia Hsp90 (Cell Stress & Chaperones, 1998, Vol., 3, p. 100-108; J. Med. Chem., 1999, Vol., 42, p. 260-266) y se ha informado que estos compuestos se unen a las proteínas de la familia Hsp90 e inhiben las funciones de las proteínas de la familia Hsp90, exhibiendo actividades farmacológicas como actividad anti-tumoral. Asimismo, se ha informado que un derivado de Geldanamicina (17-AAG; Invest. New Drugs, 1999, No. 17, p. 361-373) y derivados de Radicol (Cancer Research, 1999, No. 59, p. 2931-2938; Blood, 2000, No. 96, p. 2284-2291; Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2001, No. 48, p. 435-445; WO96/33989; WO98/18780; WO99/55689; WO02/16369) demostraron un efecto anti-tumoral.

Por lo tanto, los Compuestos (I) se consideran útiles como agentes terapéuticos para enfermedades asociadas con proteínas de la familia Hsp90 o proteínas a las cuales las proteínas de la familia Hsp90 se unen (proteínas cliente Hsp90) (por ejemplo, agentes anti-tumorales).

A pesar que los Compuestos (I), profármacos de estos o sales farmacéuticamente aceptables de Compuestos (I) o dichos profármacos pueden administrarse como tales, suele preferirse su administración en la forma de varias preparaciones farmacéuticas. Dichas preparaciones farmacéuticas se utilizan en animales y en seres humanos.

Las preparaciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender el Compuesto (I) o un profármaco de este, o una sal farmacéutica del Compuesto (I) o dicho profármaco como el ingrediente activo por sí solo o en combinación con cualquier otro ingrediente activo para la terapia. Estas preparaciones farmacéuticas pueden producirse mediante cualquier procedimiento bien conocido en el campo técnico de los productos farmacéuticos mediante la mezcla del ingrediente activo con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Es deseable seleccionar una vía de administración que sea más efectiva para la terapia. Los ejemplos de esta vía de administración son la administración oral y la intravenosa u otra forma de administración parenteral.

Los ejemplos de la forma de dosificación incluyen comprimidos e inyecciones.

Las preparaciones adecuadas para la administración oral como los comprimidos pueden producirse utilizando, por ejemplo, excipientes (por ejemplo, lactosa y manitol), desintegradores (por ejemplo, almidón), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio), aglutinantes (por ejemplo, hidroxipropil celulosa), tensioactivos (por ejemplo, ésteres de ácido graso) y plastificantes (por ejemplo, glicerina).

Las preparaciones adecuadas para la administración parenteral comprenden preferentemente una preparación acuosa esterilizada que contiene un compuesto activo que es isotónico a la sangre del receptor. En el caso de una inyección, por ejemplo, se prepara una solución para inyección utilizando un vehículo que comprende una solución salina, una solución glucosa, o una mezcla de una solución salina y una solución glucosa.

Las preparaciones parenterales también pueden comprender uno más componentes auxiliares seleccionados de los excipientes, desintegradores, lubricantes, aglutinantes, tensioactivos y plastificantes mencionados en la descripción anterior de preparaciones orales y diluyentes, antisépticos, sabores, etc.

La dosis y el programa de administración del Compuesto (I) o un profármaco de este, o una sal farmacéutica del Compuesto (I) o dicho profármaco variará en función de la vía de administración, la edad y el peso corporal de un paciente y la naturaleza y gravedad del síntoma que se desea tratar. En general, en el caso de la administración oral, el ingrediente activo se administra en una dosis de 0,01 mg a 1 g, preferentemente, entre 0,05 y 50 mg, por

adulto una vez o varias veces por día. En el caso de la administración parenteral, como la administración intravenosa, el ingrediente activo se administra en una dosis entre 0,001 y 500 mg, preferentemente, entre 0,01 y 100 mg por adulto una vez o varias veces por día. Sin embargo, la dosis y el programa de administración pueden variar en función de las distintas condiciones anteriormente mencionadas.

- 5 Algunas realizaciones de la presente invención se ilustran en los siguientes ejemplos y en los ejemplos de referencia.

MEJORES FORMAS PARA PONER EN PRÁCTICA LA INVENCION

Ejemplo 1

Síntesis de 2,4-dihidroxi-6-(2-metoxietil)fenil=fenil=cetona (Compuesto 1)

10 (Etapa 1)

Se disolvió 3,5-dihidroxifenilacetato de metilo (40 g, 0,22 mol) en diclorometano (0,40 L). Posteriormente, la solución se enfrió a 4° C, se agregaron diisopropiletilamina (0,15 L, 0,86 mol) y metil éter de clorometilo (67 mL, 0,88 mol), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. A la mezcla de reacción se agregó agua (0,50 L) y la mezcla se extrajo con cloroformo (0,30 L×2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=4/1-1/1) para obtener 3,5-bis(metoximetoxi)fenilacetato de metilo (43 g, 72%) como un aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 6,66-6,62 (m, 3H), 5,14 (s, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,47 (s, 6H)

APCI-MS (m/z); 269 [M-H]⁻

20 (Etapa 2)

Una solución de hidruro de aluminio y litio (1,0 g, 26 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se enfrió a 4° C. y se agregó por goteo una solución de 3,5-bis(metoximetoxi)fenilacetato de metilo (5,3 g, 20 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 1, Etapa 1 en tetrahidrofurano (50 mL), seguido de la agitación a 4° C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó decahidrato de sulfato de sodio anhidro para detener la reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La suspensión resultante se filtró bajo presión reducida y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/9-1/1) para obtener 2-[3,5-bis(metoximetoxi)fenil]etanol (4,6 g, 98%).

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 6,62 (t, J=2,2 Hz, 1H), 6,58 (d, J=2,2 Hz, 2H), 5,14 (s, 4H), 3,85 (q, J=6,4 Hz, 2H), 3,48 (s, 6H), 2,81 (t, J=6,4 Hz, 2H), 1,42 (t, J=6,4 Hz, 1H)

30 (Etapa 3)

Se disolvió 2-[3,5-bis(metoximetoxi)fenil]etanol (4,6 g, 19 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 1, Etapa 2 en N,N-dimetilformamida (40 mL) y se agregó una dispersión de 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (0,30 g, 7,5 mmol) a 4° C en una atmósfera de nitrógeno, seguido de la agitación a 4° C durante 1 hora. Se agregó por goteo yoduro de metilo (3,6 mL, 58 mmol) a la mezcla de reacción, seguido de la agitación a 4° C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se agregaron una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (30 mL) y agua (0,2 L) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (0,20 L). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/9-1/2) para obtener un rendimiento cuantitativo de 1,3-bis(metoximetoxi)-5-(2-metoxietil)benceno.

40 ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 6,61-6,59 (m, 3H), 5,14 (s, 4H), 3,59 (t, J=7,1 Hz, 2H), 3,48 (s, 6H), 3,36 (s, 3H), 2,83 (t, J=7,1 Hz, 2H)

FAB-MS (m/z); 225 [M—OCH₃]⁻

(Etapa 4)

45 Se disolvió 1,3-bis(metoximetoxi)-5-(2-metoxietil)benceno (5,00 g, 19,5 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 1, Etapa 3 en N,N-dimetilformamida (40 mL). Posteriormente, la solución se enfrió a 4° C, se agregó N-bromosuccinimida (3,47 g, 19,5 mmol), seguido de la agitación durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó agua (0,10 L) y la mezcla se extrajo con un disolvente mezcla de hexano y acetato de etilo (hexano/acetato de etilo=1/1, 0,30 L). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/9-1/2) para obtener 3,5-bis(metoximetoxi)-2-bromo-1-(2-metoxietil)benceno (5,7 g, 87%).

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 6,75 (d, J=2,7 Hz, 1H), 6,68 (d, J=2,7 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,61 (t,

J=7,1 Hz, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,03 (t, J=7,1 Hz, 2H)

FAB-MS (m/z) 335, 337 [M+H]⁺

(Etapa 5)

5 Se disolvió 3,5-bis(metoximetoxi)-2-bromo-1-(2-metoxietil)-benceno (5,3 g, 16 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 1, Etapa 4 en tetrahidrofurano (0,10 L). Posteriormente, la solución se enfrió a -78° C, se agregó una solución 1,6 mol/L de n-butilitio en hexano (30 mL, 48 mmol), seguido de la agitación durante 5 minutos. Se agregó benzaldehído (6,4 mL, 62 mmol) a la mezcla de reacción, seguido de la agitación durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (30 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (0,30 L). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/9-1/2) para obtener [2,4-bis(metoximetoxi)-6-(2-metoxietil)fenil]fenilmetanol (3,0 g, 53%). Posteriormente, se disolvió [2,4-bis(metoximetoxi)-6-(2-metoxietil)fenil]fenilmetanol (3,0 g, 8,4 mmol) en diclorometano (50 mL) y se agregaron 4 tamices moleculares (7,9 g) y dicromato de piridinio (7,9 g, 21 mmol), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/9-1/2) para obtener 2,4-bis(metoximetoxi)-6-(2-metoxietil)fenil=fenil=cetona (2,9 g, 96%).

10 ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 7,85-7,39 (m, 5H), 6,74 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,69 (d, J=2,1 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,48 (t, J=7,1 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,71 (t, J=7,1 Hz, 2H)

APCI-MS (m/z); 359 [M-H]⁻

20 (Etapa 6)

Se disolvió 2,4-bis(metoximetoxi)-6-(2-metoxietil)fenil=fenil=cetona (0,14 g, 0,38 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 1, Etapa 5 en metanol (3,0 mL) y se agregó una solución 4 mol/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3,0 mL), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía preparativa de capa delgada (metanol/cloroformo=1/9) para obtener un rendimiento cuantitativo de Compuesto 1.

25 ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 9,91 (s, 1H), 7,66-7,42 (m, 5H), 6,36 (s, 2H), 5,60 (brs, 1H), 3,29 (t, J=6,8 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,51 (t, J=6,8 Hz, 2H)

APCI-MS (m/z); 271 [M-H]⁻

Ejemplo 2

30 Síntesis de 5-bromo-2,4-dihidroxi-6-(2-metoxietil)fenil=fenil=cetona (Compuesto 2)

(Etapa 1)

35 Se disolvió 2,4-bis(metoximetoxi)-6-(2-metoxietil)fenil=fenil=cetona (0,11 g, 0,24 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 1, Etapa 5 en N,N-dimetilformamida (2,0 mL) y se agregó N-bromosuccinimida (47 mg, 0,26 mmol), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se agregó agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con un disolvente mezcla de hexano y acetato de etilo (hexano/acetato de etilo=1/1, 50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía preparativa de capa delgada (acetato de etilo/hexano=1/2) para obtener 4,6-bis(metoximetoxi)-3-bromo-2-(2-metoxietil)fenil=fenil=cetona (0,11 g, 96%).

40 ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 7,84-7,41 (m, 5H), 6,94 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,48 (t, J=7,4 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,94 (t, J=7,4 Hz, 2H)

FAB-MS (m/z); 407, 409 [M-OCH₃]⁺

(Etapa 2)

45 De manera similar al Ejemplo 1, Etapa 6, se obtuvo el Compuesto 2 (71 mg, 85%) a partir de 4,6-bis(metoximetoxi)-3-bromo-2-(2-metoxietil)fenil=fenil=cetona (0,11 g, 0,24 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 2, Etapa 1, utilizando metanol (3,0 mL) y una solución 4 mol/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3,0 mL).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 8,26 (s, 1H), 7,72-7,40 (m, 5H), 6,61 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 3,31 (t, J=7,1 Hz, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,88 (t, J=7,1 Hz, 2H)

APCI-MS (m/z); 349, 351 [M-H]⁻

Ejemplo 3

Síntesis de 2,4-dihidroxi-6-(2-metoxietil)-5-fenilfenil=fenil=cetona (Compuesto 3) - No de conformidad con la invención.

(Etapa 1)

5 Se disolvió 3,5-bis(metoximetoxi)fenilacetato de metilo (43 g, 0,16 mol) que se obtuvo en el Ejemplo 1, Etapa 1 en N,N-dimetilformamida (0,68 L). Posteriormente, la solución se enfrió a 4° C, se agregó N-bromosuccinimida (28 g, 0,16 mol), seguido de la agitación durante 3 horas, mientras la temperatura de la mezcla de reacción se elevó a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó agua (0,50 L) y la mezcla se extrajo con un disolvente
10 mezcla de hexano y acetato de etilo (hexano/acetato de etilo=1/2, 0,40 L×4). La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio (50 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de la concentración bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/4-1/2) para obtener un rendimiento cuantitativo de 3,5-bis(metoximetoxi)-2-bromofenil-acetato de metilo .

15 ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 6,81 (d, J=2,6 Hz, 1H), 6,69 (d, J=2,6 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,47 (s, 3H),

APCI-MS (m/z); 349, 351 [M+H]⁺

(Etapa 2)

20 Se disolvió 3,5-bis(metoximetoxi)-2-bromofenilacetato de metilo (15,0 g, 43,0 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 3, Etapa 1 en un disolvente mezcla de 1,2-dimetoximetano (0,15 L) y agua (6,0 mL). A la solución se agregaron ácido fenilbórico (7,3 g, 60 mmol), dicloruro de bis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (II) (0,68 g, 0,86 mmol) y carbonato de cesio (42 g, 0,13 mol) en una atmósfera de argón, seguido de la agitación durante 16,5 horas bajo calentamiento y reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró bajo presión reducida y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo resultante se agregó agua (0,50 L), seguido de la extracción con acetato de etilo (0,40 L×2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo
25 presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/4-1/3) para obtener un rendimiento cuantitativo de 3,5-bis(metoximetoxi)-2-fenilfenilacetato de metilo.

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,38-7,17 (m, 5H), 6,83 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J=2,3 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,28 (s, 3H)

APCI-MS (m/z); 347 [M+H]⁺

30 (Etapa 3)

De manera similar al Ejemplo 1, Etapa 2, 2-[3,5-bis(metoximetoxi)-2-fenilfenil]etanol (0,37 g, 81%) se obtuvo a partir de 3,5-bis(metoximetoxi)-2-fenilfenilacetato de metilo (0,50 g, 1,4 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 3, Etapa 2, utilizando hidruro de aluminio y litio (0,10 g, 2,6 mmol) y tetrahidrofurano (10 mL).

35 ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 7,18-7,40 (m, 5H), 6,78 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J=2,4 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,61 (t, J=7,2 Hz, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,67 (t, J=7,2 Hz, 2H),

FAB-MS (m/z) 319 [M+H]⁺

(Etapa 4)

40 2-[3,5-Bis(metoximetoxi)-2-fenilfenil]etanol (1,2 g, 3,7 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 3, Etapa 3 se disolvió en N,N-dimetilformamida (15 mL) y se agregó una dispersión de 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (0,30 g, 7,5 mmol) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de la agitación a 4° C durante 4 minutos. Después de que se agregó por goteo yoduro de metilo (0,70 mL, 11 mmol) a la mezcla de reacción, la mezcla se agitó a 4° C durante 1 hora, seguido de sofocación adicional durante 48 horas, mientras la temperatura de la mezcla se elevó a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó agua (10 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (20 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (0,10 L). La capa orgánica se lavó con agua (0,10 L) y se secó
45 sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de la concentración bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/9-1/2) para obtener 3,5-bis(metoximetoxi)-1-(2-metoxietil)-2-fenilbenceno (1,1 g, 91%).

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 7,18-7,41 (m, 5H), 6,76 (d, J=2,5 Hz, 1H), 6,71 (d, J=2,5 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,38 (t, J=7,3 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,66 (t, J=7,3 Hz, 2H)

50 FAB-MS (m/z); 333 [M+H]⁺

(Etapa 5)

De manera similar al Ejemplo 1, Etapa 4, 1,5-bis(metoximetoxi)-2-bromo-3-(2-metoxietil)-4-fenilbenceno (1,3 g, 96%) se obtuvo a partir de 3,5-bis(metoximetoxi)-1-(2-metoxietil)-2-fenilbenceno (1,1 g, 3,3 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 3, Etapa 4, utilizando N-bromosuccinimida (0,59 g, 3,3 mmol) y N,N-dimetilformamida (20 mL).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 7,40-7,34 (m, 3H), 7,19-7,15 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,38 (dd, $J=7,6, 8,6$ Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,66 (dd, $J=7,6, 8,6$ Hz, 2H)

FAB-MS (m/z); 411, 413 $[\text{M-H}]^-$

(Etapa 6)

- 10 De manera similar al Ejemplo 1, Etapa 5, [4,6-bis(metoximetoxi)-2-(2-metoxietil)-3-fenilfenil]-fenilmetanol (0,12 g, 51%) se obtuvo a partir de 1,5-bis(metoximetoxi)-2-bromo-3-(2-metoxietil)-4-fenil-benceno (0,22 g, 0,54 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 3, Etapa 5, utilizando una solución 1,6 mol/L de n-butilitio en hexano (1,0 mL, 1,6 mmol), benzaldehído (0,22 mL, 2,2 mmol) y tetrahidrofurano (9,0 mL). Adicionalmente, se obtuvo 4,6-bis(metoximetoxi)-2-(2-metoxietil)-3-fenilfenil=fenil=cetona (56,0 mg, 68%) a partir de [4,6-bis(metoximetoxi)-2-(2-metoxietil)-3-fenilfenil]-fenilmetanol (82 mg, 0,19 mmol), utilizando 4 tamices moleculares (0,20 g), dicromato de piridinio (0,20 g, 0,53 mmol) y diclorometano (2,0 mL).

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 7,92-7,89 (m, 2H), 7,76-7,23 (m, 8H), 6,93 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,17 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,59 (t, $J=7,4$ Hz, 2H)

APCI-MS (m/z); 437 $[\text{M+H}]^+$

(Etapa 7)

- 20 De manera similar al Ejemplo 1, Etapa 6, Compuesto 3 (27 mg, 63%) se obtuvo a partir de 4,6-bis(metoximetoxi)-2-(2-metoxietil)-3-fenilfenil=fenil=cetona (54 mg, 0,12 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 3, Etapa 6, utilizando una solución 4 mol/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3,0 mL) y metanol (3,0 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 8,92 (s, 1H), 7,75-7,72 (m, 2H), 7,55-7,26 (m, 8H), 6,56 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 3,05 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,47 (t, $J=7,3$ Hz, 2H)

- 25 FAB-MS (m/z); 349 $[\text{M+H}]^+$

Ejemplo 4

Síntesis de 5-acetil-2,4-dihidroxi-6-(2-metoxietil)fenil=fenil=cetona (Compuesto 4)

(Etapa 1)

- 30 Se disolvió 2,4-bis(metoximetoxi)-6-(2-metoxietil)fenil=fenil=cetona (1,4 g, 3,8 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 1, Etapa 5 en cloroformo (30 ml). Posteriormente, la solución se enfrió a 4° C, se agregaron yodo (0,97 g, 3,8 mmol) y [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (1,6 g, 3,8 mmol), seguido de la agitación durante 4 horas, mientras la temperatura de la mezcla de reacción se elevó a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregaron una solución saturada acuosa de tiosulfato de sodio (50 ml) y una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio (50 mL) para detener la reacción, seguido de separación líquida. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/4-1/2) para obtener 4,6-bis(metoximetoxi)-3-yodo-2-(2-metoxietil)fenil=fenil=cetona (1,6 g, 87%).

- 35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 7,84-7,40 (m, 5H), 6,87 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,47 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,95 (t, $J=7,5$ Hz, 2H)

- 40 APCI-MS (m/z); 487 $[\text{M+H}]^+$

(Etapa 2)

- 45 Se disolvió 4,6-bis(metoximetoxi)-3-yodo-2-(2-metoxietil)-fenil=fenil=cetona (0,14 g, 0,28 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 4, Etapa 1 en tolueno (5,0 mL) en una atmósfera de argón. A la solución se agregaron tributil(1-etoxivinil)tin (0,13 mL, 0,39 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (20 mg, 0,029 mmol), seguido de la agitación a 110° C durante 10 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó una solución 10% acuosa de fluoruro de amonio (20 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y posteriormente se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (0,10 L) y se agregó 3 mol/L ácido clorhídrico (10 mL) al extracto, seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de separación líquida, la capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó

- 50

mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/9-1/3) para obtener 3-acetil-4,6-bis(metoximetoxi)-2-(2-metoxietil)fenil=fenil=cetona (83 mg, 74%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 7,85-7,40 (m, 5H), 6,89 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,39 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,70 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 2,55 (s, 3H)

5 APCI-MS (m/z); 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(Etapa 3)

De manera similar al Ejemplo 1, Etapa 6, Compuesto 4 (45 mg, 80%) se obtuvo a partir de 3-acetil-4,6-bis(metoximetoxi)-2-(2-metoxietil)fenil=fenil=cetona (72 mg, 0,18 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 4, Etapa 2, utilizando metanol (2,0 mL) y una solución 4 mol/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2,0 mL).

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 11,74 (brs, 1H), 8,52 (brs, 1H), 7,79-7,43 (m, 5H), 6,40 (s, 1H), 3,27 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,95 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 2,64 (s, 3H)

APCI-MS (m/z); 313 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Ejemplo 5

Síntesis de metil 2-benzoil-6-etil-3,5-dihidroxi-fenilacetato (Compuesto 5)

15 (Etapa 1)

3,5-dihidroxifenilacetato de metilo (30 g, 0,17 mol) se disolvió en acetona (0,50 L) y se agregaron carbonato de potasio (91 g, 0,66 mol) y bromuro de alilo (0,11 L, 1,3 mol) a esta a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 8 horas bajo calentamiento y reflujo y posteriormente se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se agregó agua al residuo resultante, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/15-1/3) para obtener 3,5-dialiloxifenilacetato de metilo (40 g, 93%).

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 6,45 (d, $J=2,2$ Hz, 2H), 6,41 (t, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,04 (ddt, $J=10,6$, 17,2, 5,1 Hz, 2H), 5,40 (dq, $J=17,2$, 1,5 Hz, 2H), 5,27 (dq, $J=10,6$, 1,5 Hz, 2H), 4,49 (dt, $J=5,1$, 1,5 Hz, 4H), 3,54 (s, 2H), 3,68 (s, 3H)

APCI-MS (m/z); 263 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(Etapa 2)

30 Se disolvió 3,5-dialiloxifenilacetato de metilo (40 g, 0,14 mol) que se obtuvo en el Ejemplo 5, Etapa 1 en ácido trifluoroacético (0,15 L). Posteriormente, la solución se enfrió a 4° C, se agregaron ácido acético (9,5 mL, 0,17 mol) y anhídrido trifluoroacético (40 mL, 0,28 mol), seguido de la agitación a 4° C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se agregó gradualmente a una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio para la neutralización, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/20-1/6) para obtener 2-acetil-3,5-dialiloxifenilacetato de metilo (30 g, 65%).

35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 6,43 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,07-5,98 (m, 2H), 5,44-5,27 (m, 4H), 4,57-4,52 (m, 4H), 3,69 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,53 (s, 3H)

ESI-MS (m/z); 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$

40 (Etapa 3)

45 Se disolvió 2-acetil-3,5-dialiloxifenilacetato de metilo (1,1 g, 3,7 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 5, Etapa 2 en ácido trifluoroacético (5,0 mL) y se agregó trietilsilano (1,2 mL, 7,5 mmol), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se agregó gradualmente a una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio para la neutralización, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo/hexano=1/4) para obtener 3,5-dialiloxi-2-etilfenilacetato de metilo (0,66 g, 62%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 6,40 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,12-5,97 (m, 2H), 5,45-5,24 (m, 4H), 4,51-4,48 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,63 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,07 (t, $J=7,5$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 289 [M-H]⁻

(Etapa 4)

5 Se disolvió 3,5-dialiloxi-2-etilfenilacetato de metilo (0,31 g, 1,3 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 5, Etapa 3 en ácido trifluoroacético (2,0 mL). Posteriormente, la solución se enfrió a 4° C, se agregaron ácido benzoico (0,40 g, 3,3 mmol) y anhídrido trifluoroacético (1,0 mL), seguido de la agitación durante 18 horas, mientras la temperatura de la mezcla de reacción se elevó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agregó gradualmente a una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio para la neutralización, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/9-1/4) para obtener 3,5-dialiloxi-2-benzoil-6-etilfenilacetato de metilo (0,29 g, 55%).

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 7,83-7,36 (m, 5H), 6,43 (s, 1H), 6,07 (ddt, J=10,5, 17,3, 4,9 Hz, 1H), 5,61 (ddt, J=10,5, 17,3, 4,9 Hz, 1H), 5,45 (dq, J=17,3, 1,6 Hz, 1H), 5,30 (dq, J=10,5, 1,6 Hz, 1H), 5,03-4,92 (m, 2H), 4,58 (dt, J=4,9, 1,6 Hz, 2H), 4,33 (dt, J=4,9, 1,6 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,67 (q, J=7,4 Hz, 2H), 1,10 (t, J=7,4 Hz, 3H)

15 APCI-MS (m/z); 395 [M+H]⁺

(Etapa 5)

20 Se disolvió 3,5-dialiloxi-2-benzoil-6-etilfenilacetato de metilo (0,29 g, 0,72 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 5, Etapa 4 en ácido acético (5,0 mL) en una atmósfera de argón. A la solución se agregaron trifenilfosfina (74 mg, 0,28 mmol) y acetato de paladio (II) (16 mg, 0,071 mmol), seguido de la agitación a 80° C durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le agregó adicionalmente trifenilfosfina (0,15 g, 0,57 mmol) y acetato de paladio (II) (32 mg, 0,14 mmol), seguido de la agitación a 100° C durante 13 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/9-3/1) para obtener el Compuesto 5 (0,23 g, 60%).

25 ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 7,66-7,39 (m, 5H), 6,36 (s, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 2,57 (q, J=7,4 Hz, 2H), 1,09 (t, J=7,4 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 315 [M+H]⁺

Ejemplo 6

Síntesis de 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-metoxi-benzoil)fenilacetato de metilo (Compuesto 6)

(Etapa 1)

30 De manera similar al Ejemplo 5, Etapa 4, 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-metoxibenzoil)-fenilacetato de metilo se obtuvo cuantitativamente a partir de 3,5-dialiloxi-2-etilfenilacetato de metilo (0,33 g, 1,1 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 5, Etapa 3, utilizando ácido 3-metoxibenzoico (0,52 g, 3,4 mmol), ácido trifluoroacético (3,0 mL) y anhídrido trifluoroacético (0,80 mL).

35 ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 7,44-7,25 (m, 3H), 7,06 (dt, J=7,8, 2,2 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,07 (ddt, J=10,6, 17,4, 5,0 Hz, 1H), 5,64 (ddt, J=10,6, 17,4, 5,1 Hz, 1H), 5,45 (dq, J=17,4, 1,7 Hz, 1H), 5,31 (dq, J=10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,05-4,97 (m, 2H), 4,57 (dt, J=5,0, 1,7 Hz, 2H), 4,35 (dt, J=5,0, 1,7 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,66 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,10 (t, J=7,5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 425 [M+H]⁺

(Etapa 2)

40 De manera similar al Ejemplo 5, Etapa 5, Compuesto 6 (0,21 g, 51%) se obtuvo a partir de 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-metoxibenzoil)fenilacetato de metilo (0,51 g, 1,2 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 6, Etapa 1, utilizando ácido acético (7,0 mL), trifenilfosfina (0,25 g, 0,97 mmol) y acetato de paladio (II) (55 mg, 0,25 mmol).

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 9,13 (s, 1H), 7,36-7,06 (m, 4H), 6,37 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 2,56 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,08 (t, J=7,5 Hz, 3H)

45 APCI-MS (m/z); 343 [M-H]⁻

Ejemplo 7

Síntesis de 5-etil-2,4-dihidroxi-6-(2-metoxietil)fenil=cetona (Compuesto 7)

(Etapa 1)

5 Se disolvió 2-acetil-3,5-dialiloxifenilacetato de metilo (22 g, 72 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 5, Etapa 2 en 1,4-dioxano (0,20 L). A la solución se agregaron formato de amonio (18 g, 0,29 mol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (2,5 g, 3,6 mmol), seguido de la agitación durante 8 horas bajo calentamiento y reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se hizo ácida mediante la adición de ácido clorhídrico 3 mol/L (0,20 L) y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se extrajo con una mezcla de disolvente de acetato de etilo y metanol (acetato de etilo/metanol=4/1, 0,20 L×4). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/2) para obtener 2-acetil-3,5-dihidroxiacetato de metilo (6,2 g, 39%).

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 6,26 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,17 (d, J=2,2 Hz, 1H), 3,65 (s, 5H), 2,50 (s, 3H) ESI-MS (m/z); 223 [M-H]⁻

15 (Etapa 2)

De manera similar al Ejemplo 5, Etapa 3, 2-etil-3,5-dihidroxiacetato de metilo (3,6 g, 72%) se obtuvo como cristales incoloros a partir de 2-acetil-3,5-dihidroxiacetato de metilo (5,4 g, 24 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 7, Etapa 1, utilizando trietilsilano (10 mL, 63 mmol) y ácido trifluoroacético (25 mL).

20 ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 6,31 (d, J=2,5 Hz, 1H), 6,24 (d, J=2,5 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 2,59 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,10 (t, J=7,5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 209 [M-H]⁻

(Etapa 3)

25 De manera similar al Ejemplo 1, Etapa 1, se obtuvo 3,5-bis(metoximetoxi)-2-etilfenilacetato de metilo (3,9 g, 44%) a partir de 2-etil-3,5-dihidroxiacetato de metilo (6,2 g, 30 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 7, Etapa 2, utilizando metil éter de clorometilo (9,0 mL, 0,12 mol), diisopropiletilamina (21 mL, 0,12 mol) y diclorometano (60 mL).

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 6,74 (d, J=2,5 Hz, 1H), 6,59 (d, J=2,5 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,59 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,08 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 299 [M+H]⁺

(Etapa 4)

30 De manera similar al Ejemplo 1, Etapa 2, se obtuvo 2-[3,5-bis(metoximetoxi)-2-etilfenil]etanol (3,5 g, 99%) a partir de 3,5-bis(metoximetoxi)-2-etilfenilacetato de metilo (3,8 g, 13 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 7, Etapa 3, utilizando hidruro de aluminio y litio (0,70 g, 18 mmol) y tetrahidrofurano (50 mL).

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 6,70 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,56 (d, J=2,4 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,83 (t, J=6,9 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,88 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,64 (q, J=7,4 Hz, 2H), 1,11 (t, J=7,4 Hz, 3H)

35 APCI-MS (m/z); 271 [M+H]⁺

(Etapa 5)

40 De manera similar al Ejemplo 1, Etapa 3, se obtuvo 3,5-bis(metoximetoxi)-2-etil-1-(2-metoxietil)benceno (3,5 g, 96%) a partir de 2-[3,5-bis(metoximetoxi)-2-etilfenil]etanol (3,5 g, 13 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 7, Etapa 4, utilizando una dispersión de 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (1,0 g, 26 mmol), yoduro de metilo (1,6 mL, 25 mmol) y N,N-dimetilformamida (30 mL).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6,68 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,55 (d, J=2,4 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,55 (t, J=7,5 Hz, 2H), 3,48 (s, 6H), 3,37 (s, 3H), 2,88 (t, J=7,5 Hz, 2H), 2,64 (q, J=7,4 Hz, 2H), 1,11 (t, J=7,4 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 285 [M+H]⁺

(Etapa 6)

45 De manera similar al Ejemplo 1, Etapa 4, se obtuvo 1,5-bis(metoximetoxi)-2-bromo-4-etil-3-(2-metoxietil)-benceno (4,3 g, 95%) a partir de 3,5-bis(metoximetoxi)-2-etil-1-(2-metoxietil)benceno (3,5 g, 12 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 7, Etapa 5, utilizando N-bromosuccinimida (2,2 g, 12 mmol) y N,N-dimetilformamida (55 mL).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6,87 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,52 (t, J=7,4 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,17 (t, J=7,4 Hz, 2H), 2,71 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,11 (t, J=7,5 Hz, 3H)

FAB-MS (m/z); 363, 365 [M+H]⁺

(Etapa 7)

- 5 De manera similar al Ejemplo 1, Etapa 5, se obtuvo [4,6-bis(metoximetoxi)-3-etil-2-(2-metoxietil)-fenil]fenilmetanol (0,46 g, 95%) a partir de 1,5-bis(metoximetoxi)-2-bromo-4-etil-3-(2-metoxietil)-benceno (0,45 g, 1,2 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 7, Etapa 6, utilizando una solución 1,6 mol/L de n-butillitio en hexano (3,1 mL, 4,9 mmol), benzaldehído (0,63 mL, 6,2 mmol) y tetrahidrofurano (10 mL). Adicionalmente, se obtuvo 4,6-bis(metoxi-metoxi)-3-etil-2-(2-metoxietil)fenil=fenil=cetona (0,33 g, 72%) a partir de [4,6-bis(metoximetoxi)-3-etil-2-(2-metoxietil)fenil]fenilmetanol (0,46 g, 1,2 mmol), utilizando 4 tamices moleculares (0,80 g), dicromato de piridinio (0,89 g, 2,4 mmol) y diclorometano (6,0 mL).

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 7,85-7,39 (m, 5H), 6,84 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,40 (t, J=7,6 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,75 (t, J=7,6 Hz, 2H), 2,69 (q, J=7,4 Hz, 2H), 1,15 (t, J=7,4 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 343 [M-CH₂OCH₃]⁻

- 15 (Etapa 8)

De manera similar al Ejemplo 1, Etapa 6, se obtuvo el Compuesto 7 (85 mg, 59%) a partir de 4,6-bis(metoximetoxi)-3-etil-2-(2-metoxietil)fenil=fenil=cetona (0,19 g, 0,48 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 7, Etapa 7, utilizando una solución 4 mol/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3,0 mL) y metanol (3,0 mL).

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 8,54 (s, 1H), 7,70-7,41 (m, 5H), 6,30 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,23 (t, J=7,3 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,71 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,63 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,15 (t, J=7,5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 299 [M-H]⁻

Ejemplo 8

Síntesis de 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxi-benzoil)fenilacetato de metilo (Compuesto 8)

(Etapa 1)

- 25 De manera similar al Ejemplo 5, Etapa 4, 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-metoxibenzoil)fenil-acetato de metilo se obtuvo cuantitativamente a partir de 3,5-dialiloxi-2-etilfenilacetato de metilo (0,42 g, 1,4 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 5, Etapa 3, utilizando ácido 4-metoxibenzoico (0,66 g, 4,3 mmol), ácido trifluoroacético (3,0 mL) y anhídrido trifluoroacético (0,80 mL).

- 30 ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 7,80 (d, J=9,0 Hz, 2H), 6,88 (d, J=9,0 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,07 (ddt, J=10,6, 17,4, 4,5 Hz, 1H), 5,69 (ddt, J=10,6, 17,4, 5,0 Hz, 1H), 5,46 (dq, J=17,4, 1,7 Hz, 1H), 5,31 (dq, J=10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,07-4,99 (m, 2H), 4,57 (dt, J=4,5, 1,7 Hz, 2H), 4,37 (dt, J=5,0, 1,7 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,65 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,09 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 425 [M+H]⁺

(Etapa 2)

- 35 De manera similar al Ejemplo 5, Etapa 5, se obtuvo el Compuesto 8 (0,33 g, 64%) a partir de 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-metoxibenzoil)fenilacetato de metilo (0,63 g, 1,5 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 8, Etapa 1, utilizando ácido acético (10 mL), trifenilfosfina (0,31 g, 1,2 mmol) y acetato de paladio (II) (66 mg, 0,29 mmol).

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 8,13 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,90 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,30 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 2,57 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,10 (t, J=7,5 Hz, 3H)

- 40 APCI-MS (m/z); 345 [M+H]⁺

Ejemplo 9

Síntesis de 5-etil-2,4-dihidroxi-6-(2-metoxietil)-fenil=4-metoxifenil=cetona (Compuesto 9)

(Etapa 1)

- 45 De manera similar al Ejemplo 1, Etapa 5, se obtuvo [4,6-bis(metoximetoxi)-3-etil-2-(2-metoxietil)-fenil](4-metoxifenil)metanol (0,22 g, 89%) a partir de 1,5-bis(metoximetoxi)-2-bromo-4-etil-3-(2-metoxietil)benceno (0,21 g, 0,58 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 7, Etapa 6, utilizando una solución 1,6 mol/L de n-butillitio en hexano (1,1

mL, 1,8 mmol), 4-metoxibenzaldehído (0,21 mL, 1,7 mmol) y tetrahidrofurano (5,0 mL). Adicionalmente, se obtuvo 4,6-bis(metoximetoxi)-3-etil-2-(2-metoxietil)fenil=4 metoxifenil=cetona (0,19 g, 89%) a partir de [4,6-bis(metoximetoxi)-3-etil-2-(2-metoxietil)fenil]-(4-metoxifenil)metanol (0,21 g, 0,49 mmol), utilizando 4 tamices moleculares (0,37 g), dicromato de piridinio (0,37 g, 0,98 mmol) y diclorometano (8,0 mL).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,81 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,90 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,40 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,74 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 2,68 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,14 (t, $J=7,3$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(Etapa 2)

- 10 De manera similar al Ejemplo 1, Etapa 6, se obtuvo el Compuesto 9 (45 mg, 32%) a partir de 4,6-bis(metoximetoxi)-3-etil-2-(2-metoxietil)fenil=4-metoxifenil=cetona (0,18 g, 0,42 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 9, Etapa 1, utilizando una solución 4 mol/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2,5 mL) y metanol (2,5 mL).

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,93 (s, 1H), 7,72 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,27 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,76 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 2,64 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J=7,3$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 10

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxi-benzoil)fenil]-N-(2-metoxietil)-N-metilacetamida (Compuesto 10)

(Etapa 1)

- 20 Se disolvió Compuesto 8 (0,18 g, 0,53 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 8 en metanol (1,5 mL) y se agregó una solución de 2 mol/L acuosa de hidróxido de sodio (1,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y posteriormente se agitó a 50° C durante 1,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se hizo ácida mediante la adición de cloruro de hidrógeno 4 mol/L (3,0 mL), seguido de la extracción con cloroformo (50 mL \times 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo presión reducida para obtener ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (0,17 g, 0,52 mmol).

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm): 7,78 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,33 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 2,59 (q, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,08 (t, $J=7,4$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 329 $[\text{M}-\text{H}]^-$

(Etapa 2)

- 30 Se disolvió ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil-acético (0,18 g, 0,53 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1 en diclorometano (2,0 mL). A la solución se agregaron hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,11 g, 0,72 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,14 g, 0,72 mmol) y 2-metoxi-N-metiletilamina (0,12 mL, 1,1 mmol), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 14 horas. A la mezcla de reacción se agregó agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con cloroformo (50 mL \times 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía preparativa de capa delgada (metanol/cloroformo=1/9) para obtener el Compuesto 10 (28 mg, 13%).

- 35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 7,80 (d, $J=9,6$ Hz, 2H), 6,87 (d, $J=9,6$ Hz, 2H), 6,13 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 2,89 y 2,86 (s, total 3H), 2,54-2,43 (m, 2H), 1,07-1,03 (m, 3H)

APCI-MS (m/z); 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 40 Ejemplo 11

Síntesis de 5-etil-2,4-dihidroxi-6-(2-metoxietil)-fenil=4-nitrofenil=cetona (Compuesto 11)

(Etapa 1)

- 45 De manera similar al Ejemplo 1, Etapa 5, se obtuvo [4,6-bis(metoximetoxi)-3-etil-2-(2-metoxietil)-fenil](4-nitrofenil)metanol (0,24 g, 41%) a partir de 1,5-bis(metoximetoxi)-2-bromo-4-etil-3-(2-metoxietil)benzeno (0,49 g, 1,3 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 7, Etapa 6, utilizando una solución 1,6 mol/L de n-butilitio en hexano (2,6 mL, 4,2 mmol), 4-nitrobenzaldehído (0,61 g, 4,0 mmol) y tetrahidrofurano (10 mL). Adicionalmente, se obtuvo 4,6-bis(metoximetoxi)-3-etil-2-(2-metoxietil)fenil=4-nitrofenil=cetona (0,20 g, 87%) a partir de [4,6-bis(metoximetoxi)-3-etil-2-(2-metoxietil)fenil](4-nitrofenil)metanol (0,23 g, 0,53 mmol), utilizando 4 tamices moleculares (0,40 g), dicromato de piridinio (0,40 g, 1,1 mmol) y diclorometano (8,0 mL).

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 8,27 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,98 (d, J=9,0 Hz, 2H), 6,86 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,42 (t, J=7,4 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,81 (t, J=7,4 Hz, 2H), 2,70 (q, J=7,4 Hz, 2H), 1,15 (t, J=7,4 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 456 [M+H]⁺

5 (Etapa 2)

De manera similar al Ejemplo 1, Etapa 6, se obtuvo el Compuesto 11 (31 mg, 70%) a partir de 4,6-bis(metoximetoxi)-3-etil-2-(2-metoxietil)fenil=4-nitrofenil=cetona (55 mg, 0,13 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 11, Etapa 1, utilizando una solución 4 mol/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,0 mL) y metanol (1,0 mL).

10 ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 8,70 (s, 1H), 8,27 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,81 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 3,79-3,65 (m, 2H), 3,24 (t, J=6,9 Hz, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,68-2,59 (m, 2H), 1,15 (t, J=7,3 Hz, 3H)

FAB-MS (m/z); 346 [M+H]⁺

Ejemplo 12

Síntesis de 5-etil-2,4-dihidroxi-6-[2-(2-metoxietoxi)-etil]fenil=4-metoxifenil=cetona (Compuesto 12)

(Etapa 1)

15 Se disolvió 3,5-dialiloxi-2-etilfenilacetato de metilo (0,84 g, 2,9 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 5, Etapa 3 en diclorometano (15 mL). Posteriormente, la solución se enfrió a -78° C. en una atmósfera de nitrógeno, se agregó por goteo una solución 1,0 mol/L de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (8,4 mL, 8,4 mmol), seguido de la agitación a -78° C durante 4 horas. A la mezcla de reacción se agregó una solución saturada acuosa de potasio tartrato de sodio (50 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se extrajo con acetato de etilo (0,10 L×2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/9-1/1) para obtener 2-(3,5-dialiloxi-2-etilfenil)etanol (0,74 g, 97%).

20 ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 6,37 (brs, 2H), 6,11-5,98 (m, 2H), 5,47-5,35 (m, 2H), 5,30-5,23 (m, 2H), 4,52-4,49 (m, 4H), 3,82 (q, J=6,8 Hz, 2H), 2,88 (t, J=6,8 Hz, 2H), 2,64 (q, J=7,4 Hz, 2H), 1,10 (t, J=7,4 Hz, 3H)

25 (Etapa 2)

De manera similar al Ejemplo 1, Etapa 3, se obtuvo 3,5-dialiloxi-2-etil-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]benceno (0,27 g, 84%) a partir de 2-(3,5-dialiloxi-2-etilfenil)etanol (3,5 g, 13 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 12, Etapa 1, utilizando una dispersión de 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (0,12 g, 3,0 mmol), 2-bromoetil metil éter (0,28 mL, 3,0 mmol) y N,N-dimetilformamida (2,0 mL).

30 ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 6,37 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,35 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,12-5,98 (m, 2H), 5,45-5,23 (m, 4H), 4,50-4,48 (m, 4H), 3,66-3,54 (m, 6H), 3,40 (s, 3H), 2,92 (t, J=7,8 Hz, 2H), 2,63 (q, J=7,4 Hz, 2H), 1,09 (t, J=7,4 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 321 [M+H]⁺

(Etapa 3)

35 De manera similar al Ejemplo 5, Etapa 4, se obtuvo 4,6-dialiloxi-3-etil-2-[2-(2-metoxietoxi)etil]fenil=4-metoxifenil=cetona (0,14 g, 62%) a partir de 3,5-dialiloxi-2-etil-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]benceno (0,16 g, 0,48 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 12, Etapa 2, utilizando ácido 4-metoxibenzoico (0,22 g, 1,5 mmol), ácido trifluoroacético (1,5 mL) y anhídrido trifluoroacético (0,40 mL).

40 ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 7,77 (d, J=9,0 Hz, 2H), 6,88 (d, J=9,0 Hz, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,07 (ddt, J=10,6, 17,2, 5,0 Hz, 1H), 5,73 (ddt, J=10,6, 17,2, 5,0 Hz, 1H), 5,45 (dq, J=17,2, 1,6 Hz, 1H), 5,30 (dq, J=10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,10-5,04 (m, 2H), 4,55 (dt, J=5,0, 1,6 Hz, 2H), 4,38 (dt, J=5,0, 1,6 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,53-3,33 (m, 6H), 3,32 (s, 3H), 2,78 (t, J=7,5 Hz, 2H), 2,69 (q, J=7,4 Hz, 2H), 1,13 (t, J=7,4 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 455 [M+H]⁺

(Etapa 4)

45 De manera similar al Ejemplo 5, Etapa 5, se obtuvo el Compuesto 12 (59 mg, 52%) a partir de 4,6-dialiloxi-3-etil-2-[2-(2-metoxietoxi)etil]fenil=4-metoxifenil=cetona (0,14 g, 0,30 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 12, Etapa 3, utilizando ácido acético (4,0 mL), trifenilfosfina (0,13 g, 0,48 mmol) y acetato de paladio (II) (26 mg, 0,12 mmol).

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 7,94 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,91 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,30 (s, 1H), 5,21 (s,

1H), 3,87 (s, 3H), 3,44-3,31 (m, 6H), 3,32 (s, 3H), 2,79 (t, J=7,6 Hz, 2H), 2,64 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,16 (t, J=7,5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 375 [M+H]⁺

Ejemplo 13

5 Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxi-benzoil)fenil]-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida (Compuesto 13)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 13 (40 mg, 30%) a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (0,10 g, 0,30 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando N-hidroxisuccinimida (0,11 g, 0,96 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,12 g, 0,61 mmol), dietanolamina (0,087 mL, 0,91 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

10 ¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,77 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,91 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,31 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,60 (t, J=5,40 Hz, 2H), 3,30-3,29 (m, 2H), 3,41 (q, J=5,4 Hz, 4H), 2,54 (q, J=7,6 Hz, 2H), 1,07 (t, J=7,6 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 418 [M+H]⁺

Ejemplo 14

15 Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxi-benzoil)fenil]-N-(2-hidroxietil)-N-metilacetamida (Compuesto 14)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 14 (19 mg, 37%) a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (43 mg, 0,13 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (40 mg, 0,26 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (50 mg, 0,26 mmol), 2-(metilamino)etanol (29 mg, 0,39 mmol) y N,N-dimetilformamida (0,50 mL).

20 ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,78 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,91 (br, d, J=8,8 Hz, 2H), 6,32 y 6,31 (s, total 1H), 3,844 y 3,839 (s, total 3H), 3,67 y 3,60 (s, total 2H), 3,58 (t, 1H), 3,41 (t, 1H), 3,33 (t, 1H), 3,20 (t, 1H), 2,98 y 2,69 (s, total 3H), 2,59-2,52 (m, 2H), 1,10-1,04 (m, 3H)

APCI-MS (m/z); 388 [M+H]⁺

Ejemplo 15

25 Síntesis de 3,5-dihidroxi-2-yodo-6-(4-metoxibenzoil)fenilacetato de metilo (Compuesto 15)

(Etapa 1)

De manera similar al Ejemplo 5, Etapa 4, metil 3,5-dialiloxi-2-(4-metoxibenzoil)fenilacetato (4,4 g, 53%) se obtuvo a partir de 3,5-dialiloxifenilacetato de metilo (5,2 g, 20 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 5, Etapa 1, utilizando ácido trifluoroacético (40 mL), ácido 4-metoxibenzoico (9,1 g, 3,3 mmol) y anhídrido trifluoroacético (8,0 mL).

30 APCI-MS (m/z); 397 [M+H]⁺

(Etapa 2)

De manera similar al Ejemplo 4, Etapa 1, 3,5-dialiloxi-2-yodo-6-(4-metoxibenzoil)fenil-acetato de metilo (1,0 g, 69%) se obtuvo a partir de metil 3,5-dialiloxi-2-(4-metoxibenzoil)fenilacetato (1,1 g, 2,9 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 15, Etapa 1, utilizando yodo (0,73 g, 2,9 mmol), [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (1,3 g, 2,9 mmol) y cloroformo (30 mL).

35

APCI-MS (m/z); 523 [M+H]⁺

(Etapa 3)

3,5-dialiloxi-2-yodo-6-(4-metoxibenzoil)-fenilacetato de metilo (80 mg, 0,15 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 15, Etapa 2 se disolvió en 1,4-dioxano (1,0 mL) y se agregaron dióxido de selenio (36 mg, 0,34 mmol) y ácido acético (0,028 mL, 0,46 mmol), seguido de la agitación a 75° C durante medio día. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía preparativa de capa delgada (cloroformo/metanol=9/1) para obtener el Compuesto 15 (1,2 mg, 8,2%).

40

45 ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 8,05 (brs, 1H), 7,71 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,92 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,03 (brs, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,56 (s, 3H)

FAB-MS (m/z); 443 [M+H]⁺

Ejemplo 16

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxi-benzoil)fenil]-N-metil-N-(piridin-3-ilmetil)acetamida (Compuesto 16)

5 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 16 (27 mg, 38%) a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (54 mg, 0,16 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (90 mg, 0,59 mmol), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (94 mg, 0,49 mmol), metil(piridin-3-ilmetil)amina (60 mg, 0,49 mmol) y N,N-dimetilformamida (0,50 mL).

10 ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 8,47-8,35 (m, 2H), 7,81-7,75 (m, 2H), 7,55-7,21 (m, 2H), 6,95-6,90 (m, 2H), 6,33 (s, 0,75H), 6,32 (s, 0,25H), 4,60 (s, 0,5H), 4,41 (s, 1,5H), 3,85 (s, 2,25H), 3,84 (s, 0,75H), 3,72 (s, 1,5H), 3,66 (s, 0,5H), 2,92 (s, 2,25H), 2,75 (s, 0,75H), 2,57 (q, J=7,3 Hz, 1,5H), 2,48 (q, J=7,3 Hz, 0,5H), 1,08 (t, J=7,3 Hz, 2,25H), 1,01 (t, J=7,3 Hz, 0,75H)

APCI-MS (m/z); 435 [M+H]⁺

Ejemplo 17

15 Síntesis de 2-(4-{2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxi-benzoil)fenil]acetil}piperazin-1-il)bencenocarbonitrilo (Compuesto 17)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 17 (46 mg, 57%) a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (54 mg, 0,16 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (90 mg, 0,59 mmol), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (94 mg, 0,49 mmol), 2-piperazinilbencenocarbonitrilo (95 mg, 0,51 mmol) y N,N-dimetilformamida (0,50 mL).

20 ¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,78 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,11 (dt, J=1,0, 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J=9,0 Hz, 2H), 6,33 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,61 (brt, J=4,9 Hz, 2H), 3,50 (brt, J=4,9 Hz, 2H), 2,99 (brt, J=4,9 Hz, 2H), 2,80 (brt, J=4,9 Hz, 2H), 2,58 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,09 (t, J=7,5 Hz, 3H)

FAB-MS (m/z); 501 [M+H]⁺

Ejemplo 18

25 Síntesis de 5-alloxi-3-hidroxi-2-(4-metoxibenzoil)fenilacetato de metilo (Compuesto 18) (de no conformidad con la invención).

30 Se disolvió 3,5-dialiloxi-2-(4-metoxibenzoil)fenil-acetato de metilo (100 mg, 0,25 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 15, Etapa 1 en diclorometano (10 mL). Posteriormente, la solución se enfrió a -78° C, se agregó una solución 1,0 mol/L de tribromuro de boro en hexano (0,50 mL, 0,5 mmol), seguido de la agitación a -78° C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó con éxito metanol y una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía preparativa de capa delgada (cloroformo/metanol=20/1) para obtener el Compuesto 18 (54 mg, 61%).

35 ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 9,83 (s, 1H), 7,61 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,91 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,48 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,42 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,04 (m, 1H), 5,43 (dd, J=7,7, 1,7 Hz, 1H), 5,32 (dd, J=7,7, 1,7 Hz, 1H), 4,56 (dt, J=5,3, 1,5 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,37 (s, 2H)

FAB-MS (m/z); 357 [M+H]⁺

Ejemplo 19 Síntesis de 3,5-dihidroxi-2-(4-metoxi-benzoil)fenilacetato de metilo (Compuesto 19) y 3,5-dihidroxi-2-(4-hidroxibenzoil)fenilacetato de metilo (Compuesto 20) - No de conformidad con la invención.

40 Se disolvió 3,5-dialiloxi-2-(4-metoxibenzoil)fenil-acetato de metilo (100 mg, 0,25 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 15, Etapa 1 en diclorometano (10 mL) y se agregó una solución de 1,0 mol/L de tribromuro de boro en hexano (2,0 mL, 2,0 mmol), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó metanol, y después de agitarse durante 10 minutos, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía preparativa de capa delgada (cloroformo/metanol=9/1) para obtener el Compuesto 19 (9,9 mg, 13%) y Compuesto 20 (38 mg, 51%).

45

Compuesto 19:

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 9,21 (brs, 1H), 7,65 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,90 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,33 (brs, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,37 (s, 2H)

FAB-MS (m/z); 317 [M+H]⁺

Compuesto 20:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 270 MHz) δ (ppm): 9,46 (brs, 3H), 7,52 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,77 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,25 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,22 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,31 (s, 2H)

FAB-MS (m/z); 303 [M+H] $^+$

5 Ejemplo 20

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxi-benzoil)fenil]-1-(3-hidroxipiperidino)etanona (Compuesto 21)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 21 (50 mg, 43%) a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (93 mg, 0,28 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,12 g, 0,75 mmol), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,13 g, 0,68 mmol), 3-hidroxipiperidina (0,12 g, 1,2 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 270 MHz) δ (ppm): 7,63 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,33 (brs, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70-3,52 (m, 3H), 3,45 (brs, 2H), 3,03 (brt, $J=10,4$ Hz, 1H), 2,78 (brt, $J=9,7$ Hz, 1H), 2,36 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,15 (m, 1H), 0,97 (m, 1H), 0,97 (t, $J=7,5$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 414 [M+H] $^+$

15 Ejemplo 21

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxi-benzoil)fenil]-1-[3-(hidroximetil)piperidino]etanona (Compuesto 22)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 22 (46 mg, 57%) a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (99 mg, 0,30 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,11 g, 0,72 mmol), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,13 g, 0,68 mmol), 3-(hidroximetil)piperidina (0,14 g, 1,2 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm): 7,77 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 6,90 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 6,32 (brs, 1H), 4,14 (m, 0,5H), 4,14-3,68 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,62-3,59 (m, 2H), 3,44-3,25 (m, 2H), 2,92 (m, 0,5H), 2,75 (dd, $J=10,4$, 13,7 Hz, 0,5H), 2,61-2,43 (m, 2,5H), 2,31 (dd, $J=9,9$, 12,7 Hz, 0,5H), 1,70-1,04 (m, 5H), 1,07 (t, $J=7,4$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 428 [M+H] $^+$

25 Ejemplo 22

Síntesis de 1-{2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxi-benzoil)fenil]acetil}piperidina-3-carboxamida (Compuesto 23)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 23 (72 mg, 52%) a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (0,10 g, 0,31 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,12 g, 0,75 mmol), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,13 g, 0,68 mmol), piperidina-3-carboxamida (0,16 g, 1,2 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm): 7,77 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 6,95-6,90 (m, 2H), 6,32 y 6,31 (s, total 1H), 4,26 (m, 0,5H), 4,05 (m, 0,5H), 3,84 (s, 3H), 3,89-3,56 (m, 3H), 3,11-2,86 (m, 1H), 2,64-2,24 (m, 4H), 2,04-1,31 (m, 4H), 1,07 (t, $J=7,4$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 441 [M+H] $^+$

35 Ejemplo 23

Síntesis de 1-{2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxi-benzoil)fenil]acetil}piperidina-4-carboxamida (Compuesto 24)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 24 (13 mg, 9,7%) a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (0,10 g, 0,31 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,12 g, 0,75 mmol), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,14 g, 0,73 mmol), piperidina-4-carboxamida (0,16 g, 1,2 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm): 7,77 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 6,90 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 6,32 (brs, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,61 y 3,59 (s, total 2H), 3,40-3,29 (m, 2H), 3,11-3,00 (m, 2H), 2,80-2,35 (m, 2H), 2,18-1,20 (m, 4H), 1,07 (t, $J=7,5$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 441 [M+H] $^+$

45

Ejemplo 24

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxi-benzoil)fenil]-1-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etanona (Compuesto 25)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 25 (17 mg, 15%) a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (98 mg, 0,30 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,12 g, 0,75 mmol), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,13 g, 0,68 mmol), 3-hidroxi-pirrolidina (0,13 mL, 1,4 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 270 MHz) δ (ppm): 9,36 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,63 (brd, J=9,0 Hz, 2H), 6,94 (d, J=9,0 Hz, 2H), 6,32 (s, 1H), 4,92 y 4,80 (d, J=3,5 Hz, total 1H), 4,18 y 4,05 (m, total 1H), 3,80 (s, 3H), 3,38-3,29 (m, 3H), 3,11-2,97 (m, 3H), 2,40 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 0,98 (t, J=7,5 Hz, 3H)

10 APCI-MS (m/z); 400 [M+H]⁺

Ejemplo 25

Síntesis de N-(2,3-dihidroxi-propil)-2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N-metilacetamida (Compuesto 26)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 26 (62 mg, 46%) a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (0,11 g, 0,32 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,13 g, 0,82 mmol), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,15 g, 0,76 mmol), 3-metilamino-1,2-propanodiol (0,13 mL, 1,3 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 270 MHz) δ (ppm): 9,36 y 9,32 (s, total 1H), 9,07 y 9,03 (s, total 1H), 7,63 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,92 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,32 y 6,30 (s, total 1H), 4,83 (m, 0,5H), 4,62 (m, 0,5H), 4,53 (m, 0,5H), 4,32 (m, 0,5H), 3,79 (s, 3H), 3,60-2,90 (m, 7H), 2,90 y 2,59 (s, total 3H), 2,38-2,35 (m, 2H), 1,01-0,92 (m, 3H)

20 APCI-MS (m/z); 418 [M+H]⁺

Ejemplo 26

Síntesis de 3-hidroxi-5-metoxi-2-(4-metoxi-benzoil)fenilacetato de metilo (Compuesto 27)

(Etapa 1)

Se disolvió Compuesto 19 (0,76 g, 2,1 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo en N,N-dimetilformamida (12 mL) y carbonato de potasio (0,66 g, 4,8 mmol) y yoduro de metilo (0,34 mL, 5,5 mmol) se agregaron a esta a temperatura ambiente, seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregaron una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (30 mL) y agua (0,20 L) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (0,20 L). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo presión reducida para obtener 3,5-dimetoxi-2-(4-metoxibenzoil)fenilacetato de metilo.

30 APCI-MS (m/z); 371 [M+H]⁺

(Etapa 2)

Se disolvieron trifetilfosfina (0,22 g, 0,84 mmol) y acetato de paladio (II) (47 mg, 0,21 mmol) en tetrahidrofurano (2,0 mL) en una atmósfera de argón, seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se agregó una solución de 3,5-dimetoxi-2-(4-metoxibenzoil)fenilacetato de metilo (0,78 g, 2,1 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 26, Etapa 1 en ácido fórmico (20 mL), seguido de la agitación a 80° C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y posteriormente se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/4-1/1) para obtener el Compuesto 27 (0,39 g, 56%).

40 ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 7,77 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,77 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,70 (brs, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,49 (s, 6H)

APCI-MS (m/z); 331 [M+H]⁺

Ejemplo 27

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxi-benzoil)fenil]-N-(piridin-3-ilmetil)acetamida (Compuesto 28)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 28 (62 mg, 46%) a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (98 mg, 0,29 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,11 g, 0,72 mmol), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,13 g, 0,68 mmol), (piridin-3-ilmetil)amina (0,12 mL, 1,2 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 8,38-8,36 (m, 2H), 8,06 (t, J=4,8 Hz, 1H), 7,77 (brd, J=9,0 Hz, 2H), 7,60 (brd, J=7,9 Hz, 1H), 7,30 (dd, J=4,8, 7,9 Hz, 1H), 6,91 (t, J=9,0 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 2,60 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,05 (t, J=7,5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 421 [M+H]⁺

5 Ejemplo 28

Síntesis de 2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenilacetato de metilo (Compuesto 29)

(Etapa 1)

De manera similar al Ejemplo 5, Etapa 4, 3,5-dialiloxi-2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etilfenilacetato de metilo (0,87 g, 81%) se obtuvo a partir de 3,5-dialiloxi-2-etilfenilacetato de metilo (0,69 g, 2,4 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 5, Etapa 3, utilizando ácido 3,4-dimetoxibenzoico (0,95 g, 5,2 mmol), ácido trifluoroacético (3,0 mL) y anhídrido trifluoroacético (0,70 mL).

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 7,54 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=2,0, 8,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,06 (m, 1H), 5,71 (m, 1H), 5,45 (dq, J=17,3, 1,6 Hz, 1H), 5,30 (dq, J=10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,09-5,02 (m, 2H), 4,57 (dt, J=4,9, 1,6 Hz, 2H), 4,38 (dt, J=4,9, 1,6 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,65 (q, J=7,4 Hz, 2H), 1,10 (t, J=7,4 Hz, 3H)

ESI-MS (m/z); 455 [M+H]⁺

(Etapa 2)

De manera similar al Ejemplo 5, Etapa 5, Compuesto 29 (0,30 g, 42%) se obtuvo a partir de 3,5-dialiloxi-2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etilfenilacetato de metilo (0,87 g, 1,9 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 28, Etapa 1, utilizando ácido acético (15 mL), trifenilfosfina (0,39 g, 1,5 mmol) y acetato de paladio (II) (86 mg, 0,38 mmol).

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 7,44 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=2,0, 8,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,58 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,07 (t, J=7,3 Hz, 3H)

ESI-MS (m/z); 375 [M+H]⁺

Ejemplo 29

25 Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil-fenil)]-1-(4-fenilpiperazin-1-il)etanona (Compuesto 30)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 30 (95 mg, 70%) a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (95 mg, 0,29 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,11 g, 0,72 mmol), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,13 g, 0,66 mmol), 1-fenilpiperazina (0,18 mL, 1,2 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 270 MHz) δ (ppm): 9,37 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,62 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,20 (t, J=8,5 Hz, 2H), 6,88-6,76 (m, 5H), 6,33 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,51 (brs, 4H), 3,31 (brs, 2H), 2,93 (brs, 2H), 2,76 (brs, 2H), 2,40 (q, J=7,2 Hz, 2H), 0,99 (t, J=7,2 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 473 [M-H]⁻

Ejemplo 30

35 Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxi-benzoil)fenil]-1-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)etanona (Compuesto 31)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 31 (82 mg, 58%) a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (96 mg, 0,29 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,11 g, 0,72 mmol), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,13 g, 0,67 mmol), 4-hidroxi-4-fenilpiperidina (0,21 g, 1,2 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 270 MHz) δ (ppm): 9,37 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,66 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,33-7,29 (m, 4H), 7,22 (m, 1H), 6,92 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,09-4,01 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,59 (d, J=16,5 Hz, 1H), 3,46 (d, J=16,5 Hz, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,50-2,35 (m, 2H), 1,60-1,24 (m, 4H), 1,00 (t, J=7,6 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 488 [M-H]⁻

Ejemplo 31

45 Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)-fenil]-1-[4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il]etanona (Compuesto 32)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 32 (26 mg, 19%) a partir del ácido 2-etil-3,5-

dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (92 mg, 0,28 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,11 g, 0,72 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,10 g, 0,64 mmol), dihidrocloruro de 1-(pirimidin-2-il)piperazina (0,27 g, 1,1 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm): 8,32 (d, J=4,6 Hz, 2H), 7,75 (d, J=9,1 Hz, 2H), 6,87 (d, J=9,1 Hz, 2H), 6,61 (t, J=4,6 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,65 (brs, 4H), 3,50-3,44 (m, 4H), 3,40-3,34 (m, 2H), 2,58 (q, J=7,6 Hz, 2H), 1,09 (t, J=7,6 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 477 [M+H]⁺

Ejemplo 32

10 Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)-fenil]-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)acetamida (Compuesto 33)

15 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, Compuesto 33 (45 mg, 34%) se obtuvo a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (0,10 g, 0,30 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,12 g, 0,78 mmol), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,13 g, 0,68 mmol), 2-(2-metoxietilamino)etanol (0,15 g, 1,2 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 1 y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm): 7,80 (brd, J=8,9 Hz, 2H), 6,93 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,32 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,72 y 3,70 (s, total 2H), 3,61-3,28 (m, 8H), 3,18-3,12 (m, 3H), 2,62-2,50 (m, 2H), 1,08 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 430 [M-H]⁻

Ejemplo 33

20 Síntesis de 6-[2-(2,3-dihidroxiopropiloxi)etil]-5-etil-2,4-dihidroxifenil=2-fluoro-4-metoxifenil=cetona (Compuesto 34)

(Etapa 1)

25 De manera similar al Ejemplo 1, Etapa 3, se obtuvo 1-(2-aliloxietil)-3,5-bis(metoximetoxi)-2-etilbenceno (4,2 g, 81%) como un aceite amarillo claro a partir de 2-[3,5-bis(metoximetoxi)-2-etilfenil]etanol (4,5 g, 17 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 7, Etapa 4, utilizando una dispersión de 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (2,7 g, 68 mmol), bromuro de alilo (5,8 mL, 67 mmol) y N,N-dimetilformamida (90 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 6,67 (d, J=2,5 Hz, 1H), 6,56 (d, J=2,5 Hz, 1H), 5,93 (ddt, J=17,2, 10,8, 5,9 Hz, 1H), 5,27 (dq, J=17,2, 1,1 Hz, 1H), 5,19 (dq, J=10,8, 1,1 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,00 (dt, J=5,9, 1,1 Hz, 2H), 3,60 (t, J=7,7 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,90 (t, J=7,7 Hz, 2H), 2,63 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,10 (t, J=7,3 Hz, 3H)

30 (Etapa 2)

De manera similar al Ejemplo 1, Etapa 4, se obtuvo 3-(2-aliloxietil)-1,5-bis(metoximetoxi)-2-bromo-4-etilbenceno (5,0 g, 95%) como un aceite amarillo claro a partir de 1-(2-aliloxietil)-3,5-bis(metoximetoxi)-2-etilbenceno (4,2 g, 14 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 33, Etapa 1, utilizando N-bromosuccinimida (2,7 g, 15 mmol) y N,N-dimetilformamida (60 mL).

35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 6,87 (s, 1H), 5,93 (ddt, J=17,2, 10,5, 5,8 Hz, 1H), 5,26 (dq, J=17,2, 1,5 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 5,19-5,17 (m, 1H), 4,02 (dt, J=5,8, 1,5 Hz, 2H), 3,58 (t, J=7,9 Hz, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,18 (t, J=7,9 Hz, 2H), 2,68 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,11 (t, J=7,3 Hz, 3H)

(Etapa 3)

40 Se disolvió 3-(2-aliloxietil)-1,5-bis(metoximetoxi)-2-bromo-4-etilbenceno (5,0 g, 13 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 33, Etapa 2 en un disolvente mezcla de tetrahidrofurano (50 mL) y agua (10 mL). A la solución se agregaron N-óxido de 4-metilmorfolina (1,9 g, 16 mmol) y una solución 2,5% de tetróxido de osmio en 2-metil-2-propanol (1,0 mL) a temperatura ambiente, agitándose, y la mezcla se agitó durante la noche. Después de la adición de una solución saturada acuosa de tiosulfato de sodio, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 2 horas y , se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para obtener 3-{2-[3,5-bis(metoximetoxi)-2-bromo-6-etilfenil]etoxi}propano-1,2-diol. El 3-{2-[3,5-bis(metoximetoxi)-2-bromo-6-etilfenil]etoxi}propano-1,2-diol que se obtuvo se disolvió en N,N-dimetilformamida (50 mL) y se agregaron 2,2-dimetoxipropano (6,4 mL, 52 mmol) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,12 g, 0,63 mmol) a esta a temperatura ambiente, agitándose, seguido de la agitación durante 30 minutos. Después de neutralizar con una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio, la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se

secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/9-1/4) para obtener 1,5-bis(metoximetoxi)-3-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-2-bromo-4-etilbenceno (5,6 g, 93%) como un aceite incoloro.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 6,87 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,06 (dd, J=8,2, 6,4 Hz, 1H), 3,73 (dd, J=8,2, 6,4 Hz, 1H), 3,65-3,46 (m, 4H), 3,52 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,17 (t, J=7,9 Hz, 2H), 2,68 (q, J=7,4 Hz, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,11 (t, J=7,4 Hz, 3H)

ESI-MS (m/z); 480, 482 $[\text{M}+\text{NH}_3]^+$

(Etapa 4)

- 10 De manera similar al Ejemplo 1, Etapa 5, se obtuvo (4,6-bis(metoximetoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-3-etilfenil)(2-fluoro-4-metoxi-fenil)metanol a partir de 1,5-bis(metoximetoxi)-3-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-2-bromo-4-etilbenceno (0,39 g, 0,84 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 33, Etapa 3, utilizando una solución 1,5 mol/L de n-butillitio en tetrahidrofurano (1,0 mL, 1,5 mmol), 2-fluoro-4-metoxibenzaldehído (0,13 g, 0,84 mmol) y tetrahidrofurano (10 mL). Adicionalmente, se obtuvo 4,6-bis(metoximetoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-3-etilfenil=2-fluoro-4-metoxifenil=cetona (0,21 g, 46%) a partir de (4,6-bis(metoximetoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-3-etilfenil) (2-fluoro-4-metoxifenil)metanol, utilizando dicromato de piridinio (0,16 g, 0,43 mmol) y diclorometano (10 mL).

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,72 (t, J=8,8 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,70 (dd, J=8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,57 (dd, J=13, 2,3 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,97 (dd, J=8,3, 6,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,62 (dd, J=8,3, 6,4 Hz, 1H), 3,60-3,53 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,42 (dd, J=9,9, 5,8 Hz, 1H), 3,35 (dd, J=9,9, 5,8 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,81 (dd, J=9,9, 6,8 Hz, 2H), 2,66 (q, J=7,4 Hz, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,13 (t, J=7,4 Hz, 3H)

(Etapa 5)

- 25 De manera similar al Ejemplo 1, Etapa 6, se obtuvo el Compuesto 34 (54 mg, 60%) a partir de 4,6-bis(metoximetoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-3-etilfenil=2-fluoro-4-metoxifenil=cetona (0,12 g, 0,23 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 33, Etapa 4, utilizando metanol (2,0 mL) y una solución 4 mol/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2,0 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,52 (t, J=8,8 Hz, 1H), 6,68 (dd, J=8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,62 (dd, J=13, 2,5 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,57 (m, 1H), 3,45-3,20 (m, 6H), 2,70 (t, J=8,2 Hz, 2H), 2,54 (q, J=7,4 Hz, 2H), 1,03 (t, J=7,4 Hz, 3H)

- 30 APCI-MS (m/z); 407 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Ejemplo 34

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)-fenil]-1-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]etanona (Compuesto 35)

- 35 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 35 (0,11 g, 74%) a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (93 mg, 0,28 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,11 g, 0,72 mmol), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,13 g, 0,68 mmol), 1-(3-metoxifenil)piperazina (0,22 g, 1,1 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm): 7,75 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,13 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,84 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,50-6,41 (m, 3H), 6,33 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,57-3,52 (m, 2H), 3,45-3,41 (m, 2H), 2,96-2,92 (m, 2H), 2,76-2,72 (m, 2H), 2,58 (q, J=7,6 Hz, 2H), 1,09 (t, J=7,6 Hz, 3H)

- 40 APCI-MS (m/z); 505 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 35

Síntesis de 1-acetil-4-{2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]acetil}piperazina (Compuesto 36)

- 45 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 36 (77 mg, 65%) a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (89 mg, 0,27 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,11 g, 0,72 mmol), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,12 g, 0,63 mmol), 1-acetilpiperazina (0,14 g, 1,1 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 80° C, 300 MHz) δ (ppm): 9,39 (brs, 1H), 9,09 (brs, 1H), 7,65 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,92 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,35 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,25-3,07 (m, 8H), 2,50-2,41 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,01 (t, J=7,2 Hz, 3H)

- 50 APCI-MS (m/z); 439 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Ejemplo 36

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona (Compuesto 37)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 37 (58 mg, 49%) a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (95 mg, 0,29 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,11 g, 0,72 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,13 g, 0,68 mmol), 1-metilpiperazina (0,13 mL, 1,2 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm): 9,35 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,63 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,93 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,32 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 3,31 (brs, 2H), 3,16 (brs, 2H), 2,38 (q, J=7,2 Hz, 2H), 2,06 (brs, 5H), 1,92 (brs, 2H), 0,97 (t, J=7,2 Hz, 3H)

10 APCI-MS (m/z); 413 [M+H]⁺

Ejemplo 37

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)-fenil]-1-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etanona (Compuesto 38)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 38 (61 mg, 41%) a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (98 mg, 0,30 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,12 g, 0,75 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,11 g, 0,69 mmol), hidrocloreto de 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,28 g, 1,2 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 80° C, 300 MHz) δ (ppm): 9,09 (brs, 1H), 8,81 (brs, 1H), 7,60 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,83 (brd, J=8,7 Hz, 2H), 6,67 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,31 (brs, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,46 (brs, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,54-2,40 (m, 4H), 0,99 (t, J=7,2 Hz, 3H)

20 APCI-MS (m/z); 504 [M-H]⁻

Ejemplo 38

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)-fenil]-N-(furan-2-ilmetil)-N-metilacetamida (Compuesto 39)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 39 (86 mg, 70%) a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (96 mg, 0,29 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,11 g, 0,72 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,13 g, 0,67 mmol), N-metilfurfurilamina (0,13 mL, 1,2 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 80° C, 300 MHz) δ (ppm): 9,09 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,66 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,47 (bs, 1H), 6,92 (d, J=9,0 Hz, 2H), 6,34 (s, 1H), 6,32 (bs, 1H), 6,10 (brs, 1H), 4,33 (brs, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,56 (brs, 2H), 2,80 (brs, 3H), 2,39 (q, J=7,2 Hz, 2H), 0,99 (t, J=7,2 Hz, 3H)

30 APCI-MS (m/z); 422 [M-H]⁻

Ejemplo 39

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)-fenil]-1-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]etanona (Compuesto 40)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 40 (39 mg, 32%) a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (93 mg, 0,28 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,11 g, 0,72 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,13 g, 0,65 mmol), 1-(2-hidroxietil)piperazina (0,14 mL, 1,1 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

35 $^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,76 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,93 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,32 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,70 (t, J=5,4 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,54 (brs, 2H), 3,42 (brs, 2H), 2,71-2,46 (m, 8H), 1,08 (t, J=7,6 Hz, 3H)

40 APCI-MS (m/z); 441 [M-H]⁻

Ejemplo 40

Síntesis de 2-[2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-1-(4-fenilpiperazin-1-il)etanona (Compuesto 41)

(Etapa 1)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, ácido 2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil acético se obtuvo cuantitativamente a partir de Compuesto 29 (0,34 g, 0,89 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 28, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (10 mL) y acetonitrilo (10 mL).

45

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm): 7,46 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J=2,0, 8,4$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 2,59 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,09 (t, $J=7,3$ Hz, 3H)

FAB-MS (m/z); 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(Etapa 2)

- 5 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 41 (49 mg, 34%) a partir de ácido 2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil acético (0,10 g, 0,29 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 40, Etapa 1, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,11 g, 0,71 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,13 g, 0,66 mmol), 1-fenilpiperazina (0,13 mL, 0,86 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 270 MHz) δ (ppm): 9,35 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,24-7,17 (m, 4H), 6,90-6,76 (m, 4H), 6,33 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,51-3,28 (m, 6H), 2,92-2,84 (m, 2H), 2,75-2,67 (m, 2H), 2,40 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 0,99 (t, $J=7,3$ Hz, 3H)

ESI-MS (m/z); 505 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 41

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N,N-dimetilacetamida (Compuesto 42)

- 15 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 42 (69 mg, 69%) a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (92 mg, 0,28 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando sal dimetilamina de 1-hidroxibenzotriazol (0,22 g, 1,1 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,12 g, 0,65 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm): 7,76 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,31 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,59 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,07 (t, $J=7,3$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 356 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Ejemplo 42

Síntesis de 2-[2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-1-[4-(3-hidroxifenil)piperazin-1-il]etanona (Compuesto 43)

- 25 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 43 (86 mg, 65%) a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (89 mg, 0,27 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (95 mg, 0,62 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,12 g, 0,63 mmol), 1-(3-hidroxifenil)piperazina (0,19 mg, 1,1 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

30 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,75 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,03 (t, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,40-6,30 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,54-3,51 (m, 2H), 3,44-3,41 (m, 2H), 2,93-2,89 (m, 2H), 2,73-2,70 (m, 2H), 2,59 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,08 (t, $J=7,3$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 489 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Ejemplo 43

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)-fenil]-1-morfolinoetanona (Compuesto 44)

- 35 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 44 (68 mg, 63%) a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (90 mg, 0,27 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,10 g, 0,68 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,12 g, 0,63 mmol), morfolina (0,095 mL, 1,1 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

40 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,76 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 6,32 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,50-3,29 (m, 8H), 2,56 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,08 (t, $J=7,5$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 398 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Ejemplo 44

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)-fenil]-N-[3-(2-oxopirrolidinil)propil]acetamida (Compuesto 45)

- 45 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 45 (75 mg, 59%) a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (93 mg, 0,28 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,11 g, 0,69 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,12

g, 0,65 mmol), 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona (0,16 mL, 1,1 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,79 (d, J=9,1 Hz, 2H), 6,94 (d, J=9,1 Hz, 2H), 6,34 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,38-3,34 (m, 4H), 3,16 (t, J=7,0 Hz, 2H), 3,01 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,60 (q, J=7,3 Hz, 2H), 2,33 (t, J=8,1 Hz, 2H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,07 (t, J=7,3 Hz, 3H)

5 APCI-MS (m/z); 453 [M-H]⁻

Ejemplo 45

Síntesis de 6-[2-(2,3-dihidroxi-propiloxi)etil]-5-etil-2,4-dihidroxifenil=4 metoxifenil=cetona (Compuesto 46)

(Etapa 1)

10 De manera similar al Ejemplo 1, Etapa 5, se obtuvo (4,6-bis(metoximetoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-3-etilfenil)(4-metoxi-fenil)metanol a partir de 1,5-bis(metoximetoxi)-3-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-2-bromo-4-etilbenceno (0,51 g, 1,1 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 33, Etapa 3, utilizando una solución 1,5 mol/L de n-butillitio en tetrahidrofurano (1,5 mL, 2,3 mmol), 4-metoxibenzaldehído (0,27 mL, 2,2 mmol) y tetrahidrofurano (10 mL). Adicionalmente, se obtuvo 4,6-bis(metoximetoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-3-etilfenil=4 metoxifenil=cetona (0,29 g, 61%) como un aceite incoloro a partir de (4,6-bis(metoximetoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-3-etilfenil)(4-metoxifenil)metanol, utilizando dicromato de piridinio (0,83 g, 2,2 mmol) y diclorometano (10 mL).

15 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,79 (d, J=7,1 Hz, 2H), 6,90 (d, J=7,1 Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,96 (dd, J=8,2, 6,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,60 (dd, J=8,2, 6,4 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,52-3,47 (m, 2H), 3,39 (dd, J=9,9, 5,8 Hz, 2H), 3,28 (dd, J=9,9, 5,8 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,74 (t, J=8,2 Hz, 1H), 2,67 (q, J=7,3 Hz, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,13 (t, J=7,3 Hz, 3H)

20

(Etapa 2)

25 De manera similar al Ejemplo 1, Etapa 6, se obtuvo el Compuesto 46 (70 mg, 30%) como un sólido incoloro a partir de 4,6-bis(metoximetoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-3-etilfenil=4 metoxifenil=cetona (0,29 g, 0,56 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 45, Etapa 1, utilizando una solución 4 mol/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,5 mL) y metanol (1,5 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,76 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,95 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,28 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,46-3,28 (m, 6H), 2,69 (t, J=8,44 Hz, 2H), 2,63 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,12 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 389 [M-H]⁻

Ejemplo 46

30 Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-etil]acetamida (Compuesto 47)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 47 (63 mg, 54%) a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (96 mg, 0,29 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,11 g, 0,72 mmol), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,13 g, 0,67 mmol), 2-aminopropano-1,3-diol (0,10 g, 1,2 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

35 ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,78 (d, J=9,0 Hz, 2H), 6,94 (d, J=9,0 Hz, 2H), 6,34 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,54-3,41 (m, 6H), 2,63 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,08 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 402 [M-H]⁻

Ejemplo 47

40 Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N-[1-hidroxi-2-(hidroximetil)-propan-2-il]acetamida (Compuesto 48)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 48 (32 mg, 26%) a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (96 mg, 0,29 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,11 g, 0,72 mmol), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,13 g, 0,67 mmol), 2-amino-2-metilpropano-1,3-diol (0,12 g, 1,2 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

45 ¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,79 (d, J=9,1 Hz, 2H), 6,94 (d, J=9,1 Hz, 2H), 6,34 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,51 (d, J=11,2 Hz, 2H), 3,46 (d, J=11,2 Hz, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,44 (q, J=7,4 Hz, 2H), 1,11-1,06 (m, 6H)

APCI-MS (m/z); 416 [M-H]⁻

Ejemplo 48

Síntesis de 2-[2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-N,N-bis(2-hidroxietyl)acetamida (Compuesto 49)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 49 (63 mg, 44%) a partir de ácido 2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil acético (0,11 g, 0,32 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 40, Etapa 1, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,12 g, 0,80 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,14 g, 0,73 mmol), dietanolamina (0,12 mL, 1,3 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm): 7,46 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J=2,0$, 8,3 Hz, 1H), 6,94 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,59 (t, $J=5,4$ Hz, 2H), 3,43 (d, $J=5,4$ Hz, 2H), 3,40 (d, $J=5,4$ Hz, 2H), 3,31-3,28 (m, 2H), 2,55 (q, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,07 (t, $J=7,4$ Hz, 3H)

ES-MS (m/z); 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 49

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-fluorobenzoil)-fenil]-N,N-bis(2-hidroxietyl)acetamida (Compuesto 50)

(Etapa 1)

De manera similar al Ejemplo 5, Etapa 4, se obtuvo 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-fluorobenzoil)-fenilacetato de metilo (0,64 g, 83%) a partir de 3,5-dialiloxi-2-etilfenilacetato de metilo (0,52 g, 2,2 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 5, Etapa 3, utilizando ácido 4-fluorobenzoico (0,91 g, 6,5 mmol), ácido trifluoroacético (5,0 mL) y anhídrido trifluoroacético (1,7 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,83 (dd, $J=5,9$, 8,4 Hz, 2H), 7,06 (t, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,62 (m, 1H), 5,45 (brd, $J=17,2$ Hz, 1H), 5,31 (brd, $J=10,6$ Hz, 1H), 5,03 (brd, $J=10,6$ Hz, 1H), 4,98 (brd, $J=18,0$ Hz, 1H), 4,57 (brd, $J=4,8$ Hz, 2H), 4,34 (brd, $J=4,8$ Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,66 (q, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,10 (t, $J=7,4$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(Etapa 2)

De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, 2-etil-6-(4-fluorobenzoil)-3,5-dihidroxifenil-acetato de metilo (0,30 g, 61%) se obtuvo a partir de 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-fluorobenzoil)fenilacetato de metilo (0,87 g, 1,9 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 49, Etapa 1, utilizando formato de amonio (0,38 g, 6,0 mmol), dicloruro de bis(trifenil-fosfina)paladio (II) (53 mg, 0,076 mmol) y 1,4-dioxano (25 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,82 (dd, $J=5,7$, 9,0 Hz, 2H), 7,13 (t, $J=9,0$ Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,59 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,06 (t, $J=7,5$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 331 $[\text{M}-\text{H}]^-$

(Etapa 3)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, se obtuvo cuantitativamente ácido 2-etil-6-(4-fluorobenzoil)-3,5-dihidroxifenilacético a partir de 2-etil-6-(4-fluorobenzoil)-3,5-dihidroxifenilacetato de metilo (0,30 g, 0,92 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 49, Etapa 2, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (6,0 mL) y acetonitrilo (6,0 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm): 7,82 (dd, $J=5,5$, 8,9 Hz, 2H), 7,11 (t, $J=8,9$ Hz, 2H), 6,33 (s, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,61 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,09 (t, $J=7,5$ Hz, 3H),

APCI-MS (m/z); 317 $[\text{M}-\text{H}]^-$

(Etapa 4)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 50 (47 mg, 42%) a partir de ácido 2-etil-6-(4-fluorobenzoil)-3,5-dihidroxifenilacético (88 mg, 0,28 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 49, Etapa 3, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,11 g, 0,69 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,12 g, 0,64 mmol), dietanolamina (0,12 mg, 1,1 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm): 7,84 (dd, $J=5,6$, 8,9 Hz, 2H), 7,10 (t, $J=8,9$ Hz, 2H), 6,31 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,64 (t, $J=5,4$ Hz, 2H), 3,49-3,29 (m, 6H), 2,55 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,07 (t, $J=7,3$ Hz, 3H)

ESI-MS (m/z); 406 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Ejemplo 50

Síntesis de 6-[2-(2,3-dihidroxiopropiloxi)etil]-5-etil-2,4-dihidroxifenil=3,4-dimetoxifenil=cetona (Compuesto 51)

(Etapa 1)

De manera similar al Ejemplo 1, Etapa 5, se obtuvo (4,6-bis(metoximetoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-3-etilfenil)(3,4-dimetoxi-fenil)metanol a partir de 1,5-bis(metoximetoxi)-3-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-2-bromo-4-etilbenceno (0,10 g, 0,22 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 33, Etapa 3, utilizando una solución 1,5 mol/L de n-butillitio en tetrahidrofurano (0,3 mL, 0,45 mmol), 3,4-dimetoxibenzaldehído (55 mg, 0,33 mmol) y tetrahidrofurano (4,0 mL). Adicionalmente, se obtuvo 4,6-bis(metoximetoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metoxi]etil}-3-etilfenil=3,4-dimetoxifenil=cetona (45 mg, 38%) a partir de (4,6-bis(metoximetoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-3-etilfenil)(3,4-dimetoxifenil)metanol, utilizando dicromato de piridinio (0,15 g, 0,40 mmol) y diclorometano (4,0 mL).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,61 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,79 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,97 (dd, J=8,3, 6,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,61 (dd, J=8,3, 6,4 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,55-3,47 (m, 2H), 3,41 (dd, J=9,9, 5,9 Hz, 1H), 3,30 (dd, J=9,9, 5,9 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,75 (t, J=8,1 Hz, 2H), 2,68 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,14 (t, J=7,3 Hz, 3H)

(Etapa 2)

De manera similar al Ejemplo 1, Etapa 6, se obtuvo el Compuesto 51 (25 mg, 75%) a partir de 4,6-bis(metoximetoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-3-etilfenil=3,4-dimetoxifenil=cetona (45 mg, 0,082 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 50, Etapa 1, utilizando una solución 4 mol/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,0 mL) y metanol (1,0 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,48 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 3,50-3,26 (m, 6H), 2,69 (t, J=8,1 Hz, 2H), 2,64 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,11 (t, J=7,3 Hz, 3H)

ESI-MS (m/z); 419 [M-H]⁻

Ejemplo 51

Síntesis de 6-[2-(2,3-dihidroxiopropiloxi)etil]-5-etil-2,4-dihidroxifenil=3-fluoro-4-metoxifenil=cetona (Compuesto 52)

(Etapa 1)

De manera similar al Ejemplo 1, Etapa 5, se obtuvo (4,6-bis(metoximetoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-3-etilfenil)(3-fluoro-4-metoxi-fenil)metanol a partir de 1,5-bis(metoximetoxi)-3-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-2-bromo-4-etilbenceno (0,10 g, 0,22 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 33, Etapa 3, utilizando una solución 1,5 mol/L de n-butillitio en tetrahidrofurano (0,30 mL, 0,45 mmol), 3-fluoro-4-metoxibenzaldehído (50 mg, 0,33 mmol) y tetrahidrofurano (4,0 mL). Adicionalmente, se obtuvo 4,6-bis(metoximetoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metoxi]etil}-3-etilfenil=3-fluoro-4-metoxifenil=cetona (70 mg, 61%) a partir de (4,6-bis(metoximetoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metoxi]etil}-3-etilfenil)(3-fluoro-4-metoxifenil)metanol, utilizando dicromato de piridinio (0,15 g, 0,40 mmol) y diclorometano (4,0 mL).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,61-7,57 (m, 2H), 6,95 (t, J=8,25 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,97 (dd, J=8,3, 6,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,61 (dd, J=8,3, 6,6 Hz, 1H), 3,51-3,47 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,40 (dd, J=9,9, 5,9 Hz, 1H), 3,30 (dd, J=9,9, 5,9 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,73 (dd, J=8,8, 6,8 Hz, 2H), 2,68 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,14 (t, J=7,3 Hz, 3H)

(Etapa 2)

De manera similar al Ejemplo 1, Etapa 6, Compuesto 52 (33 mg, 61%) se obtuvo a partir de 4,6-bis(metoximetoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-3-etilfenil=3-fluoro-4-metoxifenil=cetona (70 mg, 0,13 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 51, Etapa 1, utilizando una solución 4 mol/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,5 mL) y metanol (1,5 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,52-7,47 (m, 2H), 7,06 (t, J=8,6 Hz, 1H), 6,27 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,47-3,27 (m, 6H), 2,67 (t, J=8,4 Hz, 2H), 2,59 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,08 (t, J=7,3 Hz, 3H)

ESI-MS (m/z); 407 [M-H]⁻

Ejemplo 52

Síntesis de 6-[2-(2,3-dihidroxiopropiloxi)etil]-5-etil-2,4-dihroxifenil=3,4,5-trimetoxifenil=cetona (Compuesto 53)

(Etapa 1)

5 De manera similar al Ejemplo 1, Etapa 5, se obtuvo (4,6-bis(metoximetoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-3-etilfenil)(3,4,5-trimetoxi-fenil)metanol a partir de 1,5-bis(metoximetoxi)-3-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-2-bromo-4-etilbenceno (0,10 g, 0,22 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 33, Etapa 3, utilizando una solución 1,5 mol/L de n-butillitio en tetrahidrofurano (0,30 mL, 0,45 mmol), 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (65 mg, 0,33 mmol) y tetrahidrofurano (4,0 mL). Adicionalmente, se obtuvo 4,6-bis(metoximetoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-3-etilfenil=3,4,5-trimetoxifenil=cetona (45 mg, 36%) a partir de (4,6-bis(metoximetoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-3-etilfenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanol, utilizando dicromato de piridinio (0,15 g, 0,40 mmol) y diclorometano (4,0 mL).

15 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,09 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,98 (dd, J=8,3, 6,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,82 (s, 6H), 3,62 (dd, J=8,23, 6,4 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,53-3,47 (m, 2H), 3,43 (dd, J=9,9, 5,9 Hz, 1H), 3,31 (dd, J=9,9, 5,9 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,76 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,69 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,13 (t, J=7,3 Hz, 3H)

(Etapa 2)

20 De manera similar al Ejemplo 1, Etapa 6, se obtuvo el Compuesto 53 (25 mg, 71%) a partir de 4,6-bis(metoximetoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-3-etilfenil=3,4,5-trimetoxifenil=cetona (45 mg, 0,080 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 52, Etapa 1, utilizando una solución 4 mol/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,5 mL) y metanol (1,5 mL).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,12 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 3,63 (m, 1H), 3,51-3,28 (m, 6H), 2,72 (t, J=8,2 Hz, 2H), 2,64 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,11 (t, J=7,3 Hz, 3H)

ESI-MS (m/z); 449 [M-H]⁻

Ejemplo 53

25 Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-fluorobenzoil)-fenil]-1-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etanona (Compuesto 54)

30 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 54 (75 mg, 46%) a partir de ácido 2-etil-6-(4-fluorobenzoil)-3,5-dihroxifenilacético (0,10 g, 0,33 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 49, Etapa 3, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,13 g, 0,82 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,12 g, 0,75 mmol), hidrocloreto de 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,31 g, 1,3 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 80° C, 300 MHz) δ (ppm): 9,19 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,69 (dd, J=5,4, 8,7 Hz, 2H), 7,10 (t, J=8,7 Hz, 2H), 6,67 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,32 (brs, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,49 (brs, 2H), 2,58-2,40 (m, 4H), 0,99 (t, J=7,2 Hz, 3H)

ESI-MS (m/z); 494 [M+H]⁺

Ejemplo 54

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-hidroxi-benzoil)fenil]-1-(4-fenilpiperazin-1-il)etanona (Compuesto 55)

(Etapa 1)

40 Se disolvió 3,5-dialiloxi-2-etilfenilacetato de metilo (1,0 g, 3,3 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 5, Etapa 3 en ácido trifluoroacético (9,0 mL) y se agregaron ácido 4-hidroxibenzoico (1,4 g, 10 mmol) y anhídrido trifluoroacético (1,2 mL), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. A la mezcla se le agregó adicionalmente ácido 4-hidroxibenzoico (0,92 g, 6,6 mmol) y anhídrido trifluoroacético (1,4 mL), seguido de la agitación durante 6 horas. La mezcla de reacción se agregó por goteo a una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio (0,10 L) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 mL×4). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en una solución 7 mol/L de amoníaco en metanol (100 mL), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 1 día. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se agregó ácido clorhídrico 3 mol/L (40 mL), seguido de la extracción con acetato de etilo (50 mL×3). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/10-1/2) para obtener 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-hidroxibenzoil)fenilacetato de metilo (0,84 g, 57%).

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,63 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,78 (t, J=8,9 Hz, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,71

(m, 1H), 5,50-5,26 (m, 2H), 5,07-4,99 (m, 2H), 4,63 (dt, J=5,0, 1,5 Hz, 2H), 4,42 (dt, J=4,8, 1,5 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,65 (q, J=7,4 Hz, 2H), 1,08 (t, J=7,4 Hz, 3H)

ESI-MS (m/z); 409 [M-H]⁻

(Etapa 2)

- 5 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-hidroxibenzoil)fenilacético se obtuvo cuantitativamente a partir de 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-hidroxibenzoil)fenilacetato de metilo (0,84 g, 2,0 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 54, Etapa 1, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (13 mL) y acetonitrilo (13 mL).

10 ¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,65 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,76 (t, J=8,9 Hz, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,10 (ddt, J=10,6, 17,2, 4,8 Hz, 1H), 5,71 (ddt, J=10,6, 17,2, 5,0 Hz, 1H), 5,46 (dq, J=17,2, 1,6 Hz, 1H), 5,28 (dq, J=10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,06-4,98 (m 2H), 4,62 (dt, J=5,0, 1,6 Hz, 2H), 4,41 (dt, J=4,8, 1,6 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,66 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,10 (t, J=7,5 Hz, 3H)

ESI-MS (m/z); 395 [M-H]⁻

(Etapa 3)

- 15 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-hidroxibenzoil)fenil]-1-(4-fenilpiperazin-1-il)etanona (28 mg, 21%) a partir de ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-hidroxibenzoil)fenilacético (0,10 g, 0,25 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 54, Etapa 2, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,10 g, 0,65 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,11 g, 0,58 mmol), 1-fenilpiperazina (0,16 g, 1,0 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

20 ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,63 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 6,91-6,83 (m, 3H), 6,70 (t, J=8,9 Hz, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,11 (ddt, J=10,6, 17,2, 4,8 Hz, 1H), 5,72 (ddt, J=10,6, 17,2, 5,0 Hz, 1H), 5,46 (dq, J=17,2, 1,7 Hz, 1H), 5,28 (dq, J=10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,07-4,99 (m 2H), 4,63 (dt, J=5,0, 1,7 Hz, 2H), 4,42 (dt, J=4,8, 1,7 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,66 (q, J=7,4 Hz, 2H), 1,11 (t, J=7,4 Hz, 3H)

(Etapa 4)

- 25 De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, se obtuvo el Compuesto 55 (29 mg, 63%) a partir de 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-hidroxibenzoil)fenil]-1-(4-fenilpiperazin-1-il)etanona (54 mg, 0,10 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 54, Etapa 3, utilizando formato de amonio (25 mg, 0,40 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (3,5 mg, 0,0049 mmol) y 1,4-dioxano (2,0 mL).

30 ¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,66 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,22 (dd, J=7,2, 8,8 Hz, 2H), 6,92-6,82 (m, 3H), 6,70 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,32 (s, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,56-3,53 (m, 2H), 3,46-3,42 (m, 2H), 3,00-2,96 (m, 2H), 2,81-2,77 (m, 2H), 2,58 (q, J=7,6 Hz, 2H), 1,08 (t, J=7,6 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 459 [M-H]⁻

Ejemplo 55

- 35 Síntesis de 2-[2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)-acetamida (Compuesto 56)

40 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 56 (45 mg, 36%) a partir de ácido 2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil acético (97 mg, 0,27 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 40, Etapa 1, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,12 g, 0,81 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,10 g, 0,52 mmol), 2-(2-metoxietilamino)etanol (0,12 g, 1,0 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 1 y N,N-dimetilformamida (1,5 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,47-7,41 (m, 2H), 6,94 (dd, J=1,5, 8,5 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,88 y 3,87 (s, total 3H), 3,84 y 3,83 (s, total 3H), 3,70 y 3,69 (s, total 2H), 3,58-3,11 (m, 8H), 3,22 y 3,14 (s, total 3H), 2,58-2,48 (m, 2H), 1,07 (t, J=7,3 Hz, 3H)

ESI-MS (m/z); 460 [M-H]⁻

- 45 Ejemplo 56

Síntesis de 6-[2-(2,3-dihidroxipropiloxi)etil]-5-etil-2,4-dihidroxifenil=3 cloro-4-fluorofenil=cetona (Compuesto 57)

(Etapa 1)

- De manera similar al Ejemplo 1, Etapa 5, se obtuvo (4,6-bis(metoximetoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-3-etilfenil) (3-cloro-4-fluoro-fenil)metanol a partir de 1,5-bis(metoximetoxi)-3-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-2-bromo-4-etilbenceno (0,11 g, 0,23 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 33, Etapa 3, utilizando una solución 1,5 mol/L de n-butilitio en tetrahidrofurano (0,30 mL, 0,45 mmol), 3-cloro-4-fluorobenzaldehído (45 mg, 0,29 mmol) y tetrahidrofurano (4,0 mL). Adicionalmente, se obtuvo 4,6-bis(metoximetoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-3-etilfenil=3-cloro-4-fluorofenil=cetona (55 mg, 45%) a partir de (4,6-bis(metoximetoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-3-etilfenil) (3-cloro-4-fluoro-fenil)metanol, utilizando dicromato de piridinio (90 mg, 0,24 mmol) y diclorometano (4,0 mL).
- ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,91 (dd, J=7,3, 2,3 Hz, 1H), 7,71 (ddd, J=8,3, 4,6, 1,9 Hz, 1H), 7,18 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,97 (dd, J=8,3, 6,6 Hz, 1H), 3,61 (dd, J=8,3, 6,6 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,54-3,51 (m, 2H), 3,42 (dd, J=9,9, 5,6 Hz, 1H), 3,32 (dd, J=9,9, 5,6 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,75 (dd, J=8,6, 6,6 Hz, 2H), 2,69 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,14 (t, J=7,3 Hz, 3H)

(Etapa 2)

- De manera similar al Ejemplo 1, Etapa 6, se obtuvo el Compuesto 57 (26 mg, 62%) a partir de 4,6-bis(metoximetoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-3-etilfenil=3-cloro-4-fluorofenil=cetona (55 mg, 0,10 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 56, Etapa 1, utilizando una solución 4 mol/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,0 mL) y metanol (1,0 mL).
- ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,83 (dd, J=7,3, 2,0 Hz, 1H), 7,71 (ddd, J=8,8, 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,29 (t, J=8,8 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,54-3,26 (m, 6H), 2,73 (t, J=8,1 Hz, 2H), 2,63 (q, J=7,4 Hz, 2H), 1,11 (t, J=7,4 Hz, 3H)

ESI-MS (m/z); 411, 413 [M-H]⁻

Ejemplo 57

- Síntesis de 6-[2-(2,3-dihidropropiloxi)etil]-5-etil-2,4-dihidroxifenil=3 (3-hidroxifenil)-4-metoxifenil=cetona (Compuesto 58)

(Etapa 1)

- De manera similar al Ejemplo 1, Etapa 5, se obtuvo (4,6-bis(metoximetoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-3-etilfenil) (3-bromo-4-metoxi-fenil)metanol a partir de 1,5-bis(metoximetoxi)-3-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-2-bromo-4-etilbenceno (0,31 g, 0,66 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 33, Etapa 3, utilizando una solución 1,5 mol/L de n-butilitio en tetrahidrofurano (0,9 mL, 1,4 mmol), 3-bromo-4-metoxibenzaldehído (0,17 g, 0,79 mmol) y tetrahidrofurano (8,0 mL). Adicionalmente, se obtuvo 4,6-bis(metoximetoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-3-etilfenil=3-bromo-4-metoxifenil=cetona (0,17 g, 42%) a partir de (4,6-bis(metoxi-metoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]-etil}-3-etilfenil)(3-bromo-4-metoxifenil)metanol, utilizando dicromato de piridinio (0,50 g, 1,3 mmol) y diclorometano (10 mL).
- ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 8,03 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,75 (dd, J=8,6, 1,9 Hz, 1H), 6,89 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,93 (dd, J=8,3, 6,6 Hz, 1H), 3,61 (dd, J=8,3, 6,6 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,52-3,50 (m, 2H), 3,42 (dd, J=9,9, 5,6 Hz, 1H), 3,35 (dd, J=9,9, 5,6 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,75 (dd, J=8,3, 6,0 Hz, 2H), 2,69 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,14 (t, J=7,3 Hz, 3H)

(Etapa 2)

- Se disolvió 4,6-bis(metoximetoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-3-etilfenil=3-bromo-4-metoxifenil=cetona (90 mg, 0,15 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 57, Etapa 1 en un disolvente mezcla de 1,2-dimetoximetano (2,0 mL) y agua (0,20 mL). A la solución se agregaron pinacol éster del ácido 3-hidroxifenilbórico (40 mg, 0,18 mmol), dicloruro de bis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (II) (20 mg, 0,027 mmol) y carbonato de cesio (0,15 g, 0,46 mmol) en una atmósfera de argón, seguido de la agitación durante 4 horas bajo calentamiento y reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró bajo presión reducida y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo resultante se agregó agua, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/4-1/2) para obtener 4,6-bis(metoximetoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-3-etilfenil=3-(3-hidroxifenil)-4-metoxifenil=cetona. Posteriormente, 4,6-bis(metoximetoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-3-etilfenil=3-(3-hidroxifenil)-4-metoxifenil=cetona se disolvió en metanol (1,0 mL) y se agregó por goteo una solución 4 mol/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,0 mL), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/cloroformo=1/15-1/9) para obtener el Compuesto 58 (35 mg, 43%).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,74 (m, 2H), 7,13 (t, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 6,87-6,84 (m, 2H), 6,70 (ddd, $J=8,3, 2,4, 0,9$ Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,47-3,22 (m, 6H), 2,70 (t, $J=8,3$ Hz, 2H), 2,59 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,08 (t, $J=7,3$ Hz, 3H)

ESI-MS (m/z); 481 $[\text{M-H}]^-$

5 Ejemplo 58

Síntesis de 6-[2-(2,3-dihidroxiopropiloxi)etil]-5-etil-2,4-dihroxifenil=4-metoxi-3-(3-metoxifenil)fenil=cetona (Compuesto 59)

De manera similar al Ejemplo 57, Etapa 2, se obtuvo 4,6-bis(metoximetoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-3-etilfenil=4-metoxi-3-(3-metoxi-fenil)fenil=cetona a partir de 4,6-bis(metoxi-metoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-3-etilfenil=3-bromo-4-metoxifenil=cetona (80 mg, 0,13 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 57, Etapa 1, utilizando ácido 3-metoxifenilbórico (30 mg, 0,20 mmol), dicloruro de bis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (II) (20 mg, 0,027 mmol), carbonato de cesio (0,13 g, 0,4 mmol) y un disolvente mezcla de 1,2-dimetoximetano (2,0 mL) y agua (0,20 mL). Adicionalmente, se obtuvo el Compuesto 59 (39 mg, 59%) a partir de 4,6-bis(metoximetoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-3-etilfenil=4-metoxi-3-(3-metoxi-fenil)fenil=cetona, utilizando una solución 4 mol/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,0 mL) y metanol (1,0 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,75-7,71 (m, 2H), 7,22 (t, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 6,97-6,94 (m, 2H), 6,81 (ddd, $J=8,3, 2,6, 0,9$ Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,47-3,23 (m, 6H), 2,71 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 2,60 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,08 (t, $J=7,5$ Hz, 3H)

ESI-MS (m/z); 497 $[\text{M+H}]^+$

20 Ejemplo 59

Síntesis de 5-etil-2,4-dihidroxi-6-[2-(2-hidroxietoxi)-etil]fenil=4-metoxifenil=cetona (Compuesto 60)

(Etapa 1)

De manera similar al Ejemplo 1, Etapa 3, se obtuvo 2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-1-[2-(3,5-dialiloxi-2-etilfenil)etoxi]etano (7,2 g, 57%) como un aceite incoloro a partir de 2-(3,5-dialiloxi-2-etilfenil)etanol (8,5 g, 32 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 12, Etapa 1, utilizando una dispersión de 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (3,9 g, 98 mmol), 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-piran (9,8 mL, 65 mmol) y N,N-dimetilformamida (0,15 L).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 6,37 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,11-5,98 (m, 2H), 5,45-5,23 (m, 4H), 4,64 (dd, $J=4,0, 3,1$ Hz, 1H), 4,48 (m, 4H), 3,89-3,57 (m, 2H), 3,67-3,57 (m, 5H), 3,53-3,47 (m, 1H), 2,90 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 2,64 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,85-1,51 (m, 6H), 1,09 (t, $J=7,3$ Hz, 3H)

30 ESI-MS (m/z); 408 $[\text{M+NH}_4]^+$

(Etapa 2)

2-(Tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-1-[2-(3,5-dialil-oxi-2-etilfenil)etoxi]etano (3,0 g, 7,6 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 59, Etapa 1 se disolvió en metanol (30 mL) y se agregó una solución 4 mol/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (20 mL), seguido de la agitación durante 30 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio, se agregó agua, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/9-1/1) para obtener 2-[2-(3,5-dialiloxi-2-etilfenil)etoxi]etanol (1,9 g, 81%) como un aceite incoloro.

40 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 6,35 (s, 2H), 6,12-5,97 (m, 2H), 5,46-5,22 (m, 4H), 4,50-4,48 (m, 4H), 3,72 (t, $J=4,9$ Hz, 2H), 3,65 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 3,57 (t, $J=4,9$ Hz, 2H), 2,90 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,64 (q, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,95 (brs, 1H), 1,10 (t, $J=7,4$ Hz, 3H)

ESI-MS (m/z); 307 $[\text{M+H}]^+$

(Etapa 3)

45 Se disolvió 2-[2-(3,5-dialiloxi-2-etilfenil)etoxi]etanol (0,75 g, 0,25 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 59, Etapa 2 en ácido trifluoroacético (2,0 mL). A la solución se agregó con éxito ácido 4-metoxibenzoico (0,12 g, 0,76 mmol) y anhídrido trifluoroacético (0,50 mL, 3,5 mmol) bajo enfriamiento en hielo, seguido de la agitación durante 5 horas, mientras la temperatura de la mezcla de reacción se elevó a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se agregaron acetonitrilo (2,0 mL) y una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (2,0 mL) al residuo resultante bajo enfriamiento en hielo, seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó agua, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de

etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/4-1/1) para obtener 4,6-dialiloxi-3-etil-2-[2-(2-hidroxi-etoxi)etil]fenil=4-metoxifenil=cetona (30 mg, 27%).

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,77 (dd, $J=8,9$ Hz, 2H), 6,88 (dd, $J=8,9$ Hz, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,05 (ddt, $J=17, 11, 4,9$ Hz, 1H), 5,71 (ddt, $J=17, 11, 4,9$ Hz, 1H), 5,45 (dq, $J=17, 1,7$ Hz, 1H), 5,30 (dq, $J=11, 1,7$ Hz, 1H), 5,08 (dq, $J=17, 1,7$ Hz, 1H), 5,03 (dq, $J=11, 1,7$ Hz, 1H), 4,55 (dt, $J=5,0, 1,7$ Hz, 2H), 4,38 (dt, $J=5,0, 1,7$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,60 (t, $J=4,8$ Hz, 2H), 3,52 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 3,40 (t, $J=4,8$ Hz, 2H), 2,77 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 2,69 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,14 (t, $J=7,4$ Hz, 3H)

10 (Etapa 4)

Se disolvió 4,6-Dialiloxi-3-etil-2-[2-(2-hidroxi-etoxi)etil]-fenil=4-metoxifenil=cetona (30 mg, 0,068 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 59, Etapa 3 en 1,4-dioxano (2,0 mL). A la solución se agregaron formato de amonio (20 mg, 0,32 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (5,0 mg, 0,0071 mmol), seguido de la agitación durante 3 horas bajo calentamiento y reflujo. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/cloroformo=1/15-1/9) para obtener el Compuesto 60 (20 mg, 81%).

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,93 (brs, 1H), 7,73 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 7,03 (brs, 1H), 6,99 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 6,29 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,63 (t, $J=4,0$ Hz, 2H), 3,41 (t, $J=6,2$ Hz, 2H), 3,33 (t, $J=4,0$ Hz, 2H), 2,76 (t, $J=6,2$ Hz, 2H), 2,60 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,13 (t, $J=7,3$ Hz, 3H)

20 ESI-MS (m/z); 359 [$M-H$] $^-$

Ejemplo 60

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-1-[4-(hidroximetil)piperidino]-etanona (Compuesto 61)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 61 (76 mg, 31%) a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (0,19 g, 0,57 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,25 g, 1,3 mmol), 4-(hidroximetil)piperidina (0,26 g, 2,3 mmol) y N,N-dimetilformamida (2,0 mL).

30 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ (ppm): 9,33 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,63 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,41 (t, $J=5,4$ Hz, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (m, 1H), 3,49 (d, $J=16,4$ Hz, 1H), 3,39 (d, $J=16,4$ Hz, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,09 (t, $J=5,4$ Hz, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,39-2,22 (m, 3H), 1,57-1,40 (m, 3H), 0,97 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 0,74 (m, 1H), 0,48 (m, 1H)

APCI-MS (m/z); 428 [$M-H$] $^-$

Ejemplo 61

Síntesis de 5-etil-2,4-dihidroxi-6-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]fenil=fenil=cetona (Compuesto 62)

(Etapa 1)

35 De manera similar al Ejemplo 59, Etapa 3, 4,6-dialiloxi-3-etil-2-[2-(2-hidroxi-etoxi)etil]-fenil=fenil=cetona (89 mg, 92%) se obtuvo como un sólido incoloro a partir de 2-[2-(3,5-dialiloxi-2-etilfenil)-etoxi]etanol (65 mg, 0,20 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 59, Etapa 2, utilizando ácido benzoico (80 mg, 0,66 mmol), anhídrido trifluoroacético (0,50 mL, 3,5 mmol) y ácido trifluoroacético (2,0 mL) y utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (2,0 mL) y acetonitrilo (2,0 mL).

40 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,80 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,05 (ddt, $J=17, 11, 5,0$ Hz, 1H), 5,66 (ddt, $J=17, 11, 5,0$ Hz, 1H), 5,45 (dq, $J=17, 1,7$ Hz, 1H), 5,32 (dq, $J=11, 1,7$ Hz, 1H), 5,05 (dq, $J=17, 1,7$ Hz, 1H), 5,00 (dq, $J=11, 1,7$ Hz, 1H), 4,56 (dt, $J=5,0, 1,7$ Hz, 2H), 4,36 (dt, $J=5,0, 1,7$ Hz, 2H), 3,62 (t, $J=4,8$ Hz, 2H), 3,55 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 3,41 (t, $J=4,8$ Hz, 2H), 2,78 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,69 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,11 (t, $J=7,4$ Hz, 3H)

45 (Etapa 2)

De manera similar al Ejemplo 59, Etapa 4, se obtuvo el Compuesto 62 (49 mg, 68%) como un sólido incoloro a partir de 4,6-dialiloxi-3-etil-2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]fenil=fenil=cetona (89 mg, 0,22 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 61, Etapa 1, utilizando formato de amonio (70 mg, 1,1 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (5,0 mg, 0,0071 mmol) y 1,4-dioxano (3,0 mL).

50 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,72 (m, 2H), 7,50 (tt, $J=7,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 3,46 (t, $J=5,0$ Hz, 2H), 3,39 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 3,30 (t, $J=5,0$ Hz, 2H), 2,66 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 2,57 (q, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,07 (t,

J=7,4 HZ, 3H)

ESI-MS (m/z); 329 [M-H]⁻

Ejemplo 62

Síntesis de 5-etil-2,4-dihidroxi-6-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]fenil=3-hidroxi-4-metoxifenil=cetona (Compuesto 63)

5 (Etapa 1)

De manera similar al Ejemplo 59, Etapa 3, se obtuvo 4,6-dialiloxi-3-etil-2-[2-(2-hidroxi-etoxi)etil]-fenil=3-hidroxi-4-metoxifenil=cetona (0,120 g, 38%) a partir de 2-[2-(3,5-dialiloxi-2-etilfenil)-etoxi]etanol (0,21 g, 0,68 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 59, Etapa 2, utilizando ácido 3-hidroxi-4-metoxibenzoico (0,23 g, 1,4 mmol), anhídrido trifluoroacético (1 mL, 7,1 mmol) y ácido trifluoroacético (4,0 mL) y utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (2,0 mL) y acetonitrilo (2,0 mL).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,41 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,06 (ddt, J=17, 11, 4,8 Hz, 1H), 5,81 (brs, 1H), 5,73 (ddt, J=19, 11, 5,0 Hz, 1H), 5,45 (dq, J=17, 1,7 Hz, 1H), 5,30 (dq, J=11, 1,7 Hz, 1H), 5,13 (dq, J=19, 1,7 Hz, 1H), 5,04 (dq, J=11, 1,7 Hz, 1H), 4,56 (dt, J=4,8, 1,7 Hz, 2H), 4,36 (dt, J=5,0, 1,7 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,52 (t, J=7,7 Hz, 2H), 3,40 (t, J=4,5 Hz, 2H), 2,76 (t, J=7,7 Hz, 2H), 2,68 (t, J=7,4 Hz, 2H), 2,20 (brs, 1H), 1,11 (t, J=7,4 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 457[M+H]⁺

(Etapa 2)

De manera similar al Ejemplo 59, Etapa 4, se obtuvo el Compuesto 63 (29 mg, 70%) a partir de 4,6-dialiloxi-3-etil-2-[2-(2-hidroxi-etoxi)etil]fenil=3-hidroxi-4-metoxifenil=cetona (50 mg, 0,11 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 62, Etapa 1, utilizando formato de amonio (45 mg, 0,64 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (5,0 mg, 0,0071 mmol) y 1,4-dioxano (3,0 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,23 (dd, J=8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J=8,9 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,48 (t, J=5,1 Hz, 2H), 3,37 (t, J=7,7 Hz, 2H), 3,30 (t, J=5,1 Hz, 2H), 2,62 (t, J=7,7 Hz, 2H), 2,54 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,05 (t, J=7,3 Hz, 3H)

25 APCI-MS (m/z); 375 [M-H]⁻

Ejemplo 63

Síntesis de 1-(3-clorofenil)-4-{2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]acetil}piperazin-2-ona (Compuesto 64)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 64 (56 mg, 39%) a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (90 mg, 0,27 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (97 mg, 0,62 mmol), hidrocloreuro de 1-(3-clorofenil)piperazin-2-ona (0,27 g, 1,1 mmol) que se obtuvo mediante un procedimiento similar al procedimiento que se describe en Tetrahedron Lett., 1998, Vol. 39, p. 7459-7462 y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ (ppm): 9,44 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 7,63 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,46-7,24 (m, 4H), 6,92 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,16 (brs, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,71-3,30 (m, 6H), 2,44 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,00 (t, J=7,3 Hz, 3H)

35 APCI-MS (m/z); 523 [M+H]⁺

Ejemplo 64

Síntesis de 5-etil-2,4-dihidroxi-6-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]fenil=4-(difluorometoxi)fenil=cetona (Compuesto 65)

(Etapa 1)

40 De manera similar al Ejemplo 59, Etapa 3, se obtuvo 4,6-dialiloxi-3-etil-2-[2-(2-hidroxi-etoxi)etil]-fenil=4-(difluorometoxi)fenil=cetona (0,78 g, 46%) a partir de 2-[2-(3,5-dialiloxi-2-etilfenil)-etoxi]etanol (0,11 g, 0,36 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 59, Etapa 2, ácido utilizando 4-(difluorometoxi)benzoico (0,14 g, 0,72 mmol), anhídrido trifluoroacético (1,0 mL, 7,1 mmol) y ácido trifluoroacético (4,0 mL) y utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (2,0 mL) y acetonitrilo (2,0 mL).

45 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,82 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 6,65 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,06 (ddt, J=17, 11, 4,9 Hz, 1H), 5,68 (ddt, J=17, 11, 4,9 Hz, 1H), 5,42 (dq, J=17, 1,7 Hz, 1H), 5,30 (dq, J=11, 1,7 Hz, 1H), 5,04 (dq, J=17, 1,7 Hz, 1H), 4,98 (dq, J=11,5, 1,7 Hz, 1H), 4,57 (dt, J=4,9, 1,7 Hz, 2H), 4,36 (dt, J=4,9, 1,7 Hz, 2H), 3,57 (t, J=4,6 Hz, 2H), 3,50 (t, J=7,8 Hz, 2H), 3,40 (t, J=4,6 Hz, 2H), 2,78 (t, J=7,8 Hz, 2H), 2,68 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,10 (brs,

1H), 1,11 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 477[M+H]⁺

(Etapa 2)

5 De manera similar al Ejemplo 59, Etapa 4, se obtuvo el Compuesto 65 (28 mg, 43%) a partir de 4,6-dialiloxi-3-etil-2-[2-(2-hidroxietoxi)etil]fenil=4-(difluoro-metoxi)fenil=cetona (78 mg, 0,16 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 64, Etapa 1, utilizando formato de amonio (50 mg, 0,79 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (3,0 mg, 0,0043 mmol) y 1,4-dioxano (2,0 mL).

10 ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,80-7,74 (m, 2H), 7,11-7,08 (m, 2H), 6,70 (d, J=73 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,46 (t, J=4,9 Hz, 2H), 3,39 (t, J=8,3 Hz, 2H), 3,30 (t, J=4,9 Hz, 2H), 2,65 (t, J=8,3 Hz, 2H), 2,56 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,05 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 395 [M-H]⁻

Ejemplo 65

Síntesis de 2-[2-etil-6-(4-fluorobenzoi)-3,5-dihidroxifenil]-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)-acetamida (Compuesto 66)

15 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 66 (94 mg, 66%) a partir de ácido 2-etil-6-(4-fluorobenzoi)-3,5-dihidroxifenilacético (0,11 g, 0,34 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 49, Etapa 3, utilizando hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,15 g, 0,78 mmol), 2-(2-metoxietilamino)etanol (0,16 g, 1,4 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 1 y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,85 (dd, J=5,7, 8,7 Hz, 2H), 7,10 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,30 (s, 1H), 3,77 y 3,76 (s, total 2H), 3,65-3,18 (m, 9,5H), 3,16 (s, 1,5H), 2,56-2,52 (m, 2H), 1,07 (t, J=7,4 Hz, 3H)

20 APCI-MS (m/z); 420 [M+H]⁺

Ejemplo 66

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-1-[4-(metilsulfonyl)piperidino]etanona (Compuesto 67)

25 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, Compuesto 67 (41 mg, 26%) se obtuvo a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (0,11 g, 0,33 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,12 g, 0,77 mmol), hidrocloreuro de 4-(metilsulfonyl)piperidina (0,26 g, 1,3 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 12 y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,76 (d, J=9,0 Hz, 2H), 6,91 (d, J=9,0 Hz, 2H), 6,32 (s, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,49 (d, J=16,9 Hz, 1H), 3,39 (d, J=16,9 Hz, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,61-2,42 (m, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,24 (m, 1H), 1,07 (t, J=7,3 Hz, 3H)

30 APCI-MS (m/z); 476 [M+H]⁺

Ejemplo 67

Síntesis de 4-{2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]acetil}-1-fenilpiperazin-2-ona (Compuesto 68)

35 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, Compuesto 68 (87 mg, 57%) se obtuvo a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (0,10 g, 0,31 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,11 g, 0,71 mmol), hidrocloreuro de 1-fenilpiperazin-2-ona (0,27 g, 1,2 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,77 (d, J=9,1 Hz, 2H), 7,46-7,25 (m, 5H), 6,92 (t, J=9,1 Hz, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 3,69-3,65 (m, 4H), 3,49 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 2H), 1,10 (t, J=7,3 Hz, 3H)

40 APCI-MS (m/z); 489 [M+H]⁺

Ejemplo 68

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N-(furan-2-ilmetil)-N-(2-hidroxietil)-acetamida (Compuesto 69)

45 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 69 (90 mg, 31%) a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (0,21 g, 0,63 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,28 g, 1,5 mmol), 2-(furfurilamino)etanol (0,19 g, 1,3

mmol), trietilamina (0,36 mL, 2,6 mmol) y N,N-dimetilformamida (4,0 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,80-7,76 (m, 2H), 7,42 (m, 0,5H), 7,28 (m, 0,5H), 6,90 (d, J=9,1 Hz, 2H), 6,35 (m, 0,5H), 6,32 (s, 1H), 6,21 (m, 1H), 5,93 (m, 0,5H), 4,52 y 4,40 (s, total 2H), 3,85 y 3,84 (s, total 3H), 3,78 y 3,74 (s, total 2H), 3,52 (m, 1H), 3,39-3,29 (m, 3H), 2,54-2,44 (m, 2H), 1,06 y 1,05 (t, J=7,3 Hz, total 3H)

5 APCI-MS (m/z); 454 [M+H]⁺

Ejemplo 69

Síntesis de 6-[2-(2,3-dihidroxiopropiloxi)etil]-5-etil-2,4-dihidroxifenil=4 piridil=cetona (Compuesto 70)

(Etapa 1)

10 Se disolvió 1,5-Bis(metoximetoxi)-3-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-2-bromo-4-etilbenceno (1,1 g, 2,3 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 33, Etapa 3 en tetrahidrofurano (20 mL). Posteriormente, la solución se enfrió a -78° C, se agregó por goteo una solución 1,6 mol/L de n-butilitio en hexano (4,5 mL, 7,2 mmol), seguido de la agitación durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó por goteo 4-piridinacarboxaldehído (0,50 g, 4,7 mmol), seguido de la agitación durante 2 horas, mientras la temperatura de la mezcla de reacción se elevó de -78° C. a temperatura ambiente. Una solución saturada acuosa de cloruro de amonio se agregó a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (40 mL) y se agregó IBX (3,00 g, 11 mmol), seguido de la agitación durante 1 hora bajo calentamiento y reflujo. Después de que se agregó IBX adicional (1,0 g, 3,6 mmol), la mezcla de reacción se sometió a reflujo bajo calentamiento y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol/cloroformo=1/1) para obtener 4,6-bis(metoximetoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-3-etilfenil=4-piridil=cetona (0,83 g, 74%).

25 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 8,76 (d, J=6,1 Hz, 2H), 7,60 (2H, d, J=6,1 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,95 (dd, J=6,4, 8,3 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,62-3,50 (m, 3H), 3,41 (dd, J=5,3, 9,9 Hz, 1H), 3,30 (dd, J=5,3, 9,9 Hz, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,79 (m, 2H), 2,69 (q, J=7,4 Hz, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,14 (t, J=7,4 Hz, 3H)

(Etapa 2)

30 De manera similar al Ejemplo 1, Etapa 6, se obtuvo el Compuesto 70 (0,39 g, 64%) a partir de 4,6-bis(metoximetoxi)-2-{2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]etil}-3-etilfenil=4-piridil=cetona (0,83 g, 1,7 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 69, Etapa 1, utilizando una solución 4 mol/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 mL) y metanol (10 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 8,66 (d, J=6,1 Hz, 2H), 7,65 (2H, d, J=6,3 Hz, 2H), 6,28 (s, 1H), 3,62-3,27 (m, 7H), 2,81 (t, J=7,6 Hz, 2H), 2,65 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,12 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 362 [M+H]⁺

35 Ejemplo 70

Síntesis de 5-etil-2,4-dihidroxi-6-[2-(2-hidroxietoxi)-etil]fenil=3-tienil=cetona (Compuesto 71)

(Etapa 1)

40 De manera similar al Ejemplo 59, Etapa 3, se obtuvo 4,6-dialiloxi-3-etil-2-[2-(2-hidroxietoxi)etil]fenil=3-tienil=cetona (60 mg, 38%) a partir de 2-[2-(3,5-dialiloxi-2-etilfenil)etoxi]etanol (0,16 g, 0,38 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 59, Etapa 2, utilizando ácido trifluoroacético (4,0 mL), ácido 3-tiofenocarboxílico (90 mg, 0,70 mmol) y anhídrido trifluoroacético (1,0 mL, 7,1 mmol) y utilizando acetonitrilo (2,0 mL) y una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (2,0 mL).

45 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,77 (dd, J=2,9, 1,1 Hz, 1H), 7,48 (dd, J=5,0, 1,1 Hz, 1H), 7,72 (dd, J=5,0, 2,9 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,04 (ddt, J=17, 11, 5,0 Hz, 1H), 5,75 (ddt, J=16, 11, 5,0 Hz, 1H), 5,43 (dq, J=17, 1,7 Hz, 1H), 5,30 (dq, J=11, 1,7 Hz, 1H), 5,09 (dq, J=16, 1,5 Hz, 1H), 5,05 (dq, J=11, 1,5 Hz, 1H), 4,55 (dt, J=5,0, 1,7 Hz, 2H), 4,40 (dt, J=5,0, 1,5 Hz, 2H), 3,61 (t, J=4,8 Hz, 2H), 3,51 (t, J=7,7 Hz, 2H), 3,42 (t, J=4,8 Hz, 2H), 2,81 (t, J=7,7 Hz, 2H), 2,67 (t, J=7,4 Hz, 2H), 2,11 (brs, 1H), 1,11 (t, J=7,4 Hz, 3H)

(Etapa 2)

50 De manera similar al Ejemplo 59, Etapa 4, Compuesto 71 (39 mg, 80%) se obtuvo a partir de 4,6-dialiloxi-3-etil-2-[2-(2-hidroxietoxi)etil]fenil=3-tienil=Calc. (%): C: 68,06; H: 5,29; N: 5,88

Ejemplo 82

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-hidroxi-4-metoxibenzoil)fenil]-N,N-bis(2-hidroxi-etil)acetamida (Compuesto 83)

(Etapa 1)

5 De manera similar al Ejemplo 5, Etapa 4, 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-hidroxi-4-metoxibenzoil)fenilacetato de metilo (1,1 g, 48%) se obtuvo a partir de 3,5-dialiloxi-2-etilfenilacetato de metilo (1,5 g, 5,2 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 5, Etapa 3, utilizando ácido 3-hidroxi-4-metoxibenzoico (1,7 g, 10 mmol), anhídrido trifluoroacético (2,0 mL, 14 mmol) y ácido trifluoroacético (15 mL) y utilizando una solución 7 mol/L de amoníaco en metanol (20 mL) y metanol (20 mL).

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,42-7,38 (m, 2H), 6,83 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 5,08-5,03 (m, 2H), 4,58 (m, 2H), 4,37 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,64 (q, $J=7,7$ Hz, 2H), 1,09 (t, $J=7,7$ Hz, 3H)

(Etapa 2)

15 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, se obtuvo ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-hidroxi-4-metoxibenzoil)fenilacético (430 mg, 80%) a partir de 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-hidroxi-4-metoxibenzoil)fenilacetato de metilo (230 mg, 0,52 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 82, Etapa 1, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (10 mL) y tetrahidrofurano (10 mL).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,33 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J=8,5$, 1,8 Hz, 1H), 6,93 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 5,03-4,96 (m, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,44 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 2,53 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), cetona (60 mg, 0,14 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 70, Etapa 1, utilizando formato de amonio (0,10 g, 1,6 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (5,0 mg, 0,0071 mmol) y 1,4-dioxano (2,0 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,84 (dd, $J=2,9$, 1,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, $J=5,1$, 1,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, $J=5,1$, 2,9 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,51 (t, $J=5,1$ Hz, 2H), 3,42 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 3,34 (t, $J=5,1$ Hz, 2H), 2,70 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,58 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,07 (t, $J=7,3$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 335 $[\text{M-H}]^-$

25 Ejemplo 71

Síntesis de 5-etil-2,4-dihidroxi-6-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]fenil=2-tienil=cetona (Compuesto 72)

(Etapa 1)

30 De manera similar al Ejemplo 59, Etapa 3, se obtuvo 4,6-dialiloxi-3-etil-2-[2-(2-hidroxi-etoxi)etil]fenil=2-tienil=cetona (80 mg, 51%) a partir de 2-[2-(3,5-dialiloxi-2-etilfenil)etoxi]etanol (0,12 g, 0,38 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 59, Etapa 2, utilizando ácido trifluoroacético (4,0 mL), ácido 2-tiofenocarboxílico (0,90 g, 0,70 mmol) y anhídrido trifluoroacético (1,0 mL, 7,1 mmol) y utilizando acetonitrilo (2,0 mL) y una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (2,0 mL).

35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,64 (dd, $J=4,8$, 1,1 Hz, 1H), 7,40 (dd, $J=3,7$, 1,1 Hz, 1H), 7,06 (dd, $J=4,8$, 3,7 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,04 (ddt, $J=18$, 11, 5,0 Hz, 1H), 5,76 (ddt, $J=17$, 11, 5,0 Hz, 1H), 5,45 (dq, $J=18$, 1,7 Hz, 1H), 5,30 (dq, $J=11$, 1,7 Hz, 1H), 5,11 (dq, $J=17$, 1,7 Hz, 1H), 5,02 (dq, $J=11$, 1,7 Hz, 1H), 4,56 (dt, $J=5,0$, 1,7 Hz, 2H), 4,41 (dt, $J=5,0$, 1,7 Hz, 2H), 3,62 (t, $J=4,6$ Hz, 2H), 3,55 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 3,44 (t, $J=4,6$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 2,67 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 1,11 (t, $J=7,7$ Hz, 3H)

(Etapa 2)

40 De manera similar al Ejemplo 59, Etapa 4, se obtuvo el Compuesto 72 (54 mg, 83%) a partir de 4,6-dialiloxi-3-etil-2-[2-(2-hidroxi-etoxi)etil]fenil=2-tienil=cetona (80 mg, 0,19 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 71, Etapa 1, utilizando formato de amonio (0,10 g, 1,6 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (5,0 mg, 0,0071 mmol) y 1,4-dioxano (2,0 mL).

45 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,72 (dd, $J=4,9$, 1,1 Hz, 1H), 7,35 (dd, $J=3,9$, 1,1 Hz, 1H), 7,02 (dd, $J=4,9$, 3,9 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,47 (t, $J=5,1$ Hz, 2H), 3,42 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 3,32 (t, $J=5,1$ Hz, 2H), 2,68 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,53 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,00 (t, $J=7,3$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 335 $[\text{M-H}]^-$

Ejemplo 72

Síntesis de 5-etil-2,4-dihidroxi-6-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]fenil=3-furil=cetona (Compuesto 73)

(Etapa 1)

- 5 De manera similar al Ejemplo 59, Etapa 3, se obtuvo 4,6-dialiloxi-3-etil-2-[2-(2-hidroxi-etoxi)etil]fenil=3-furil=cetona (35 mg, 23%) a partir de 2-[2-(3,5-dialiloxi-2-etilfenil)etoxi]etanol (0,11 g, 0,37 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 59, Etapa 2, utilizando ácido trifluoroacético (4,0 mL), ácido 3-furancarboxílico (90 mg, 0,80 mmol) y anhídrido trifluoroacético (1,0 mL, 0,71 mmol) y utilizando acetonitrilo (2,0 mL) y una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (2,0 mL).

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,66 (dd, $J=1,3$, 0,66 Hz, 1H), 7,42 (dd, $J=2,0$, 1,3 Hz, 1H), 6,79 (dd, $J=2,0$, 0,66 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,06 (ddt, $J=17$, 11, 5,0 Hz, 1H), 5,80 (ddt, $J=17$, 11, 5,0 Hz, 1H), 5,43 (dq, $J=17$, 1,7 Hz, 1H), 5,30 (dq, $J=11$, 1,7 Hz, 1H), 5,17 (dq, $J=17$, 1,7 Hz, 1H), 5,12 (dq, $J=11$, 1,7 Hz, 1H), 4,55 (dt, $J=5,0$, 1,7 Hz, 2H), 4,42 (dt, $J=5,0$, 1,7 Hz, 2H), 3,63 (t, $J=5,0$ Hz, 2H), 3,56 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 3,45 (t, $J=5,0$ Hz, 2H), 2,82 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,67 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,23 (brs, 1H), 1,11 (t, $J=7,3$ Hz, 3H)

(Etapa 2)

- 15 De manera similar al Ejemplo 59, Etapa 4, se obtuvo el Compuesto 73 (10 mg, 38%) a partir de 4,6-dialiloxi-3-etil-2-[2-(2-hidroxi-etoxi)etil]fenil=3-furil=cetona (35 mg, 0,088 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 72, Etapa 1, utilizando formato de amonio (30 mg, 0,48 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (2,0 mg, 0,0028 mmol) y 1,4-dioxano (2,0 mL).

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,79 (dd, $J=1,3$, 0,73 Hz, 1H), 7,56 (dd, $J=2,0$, 1,3 Hz, 1H), 6,76 (dd, $J=2,0$, 0,73 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,57 (t, $J=4,9$ Hz, 2H), 3,49 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 3,41 (t, $J=4,9$ Hz, 2H), 2,76 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 2,61 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,11 (t, $J=7,3$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 319 [M-H] $^-$

Ejemplo 73

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-tienil-carbonil)fenil]-N,N-bis(2-hidroxi-etil)acetamida (Compuesto 74)

25 (Etapa 1)

De manera similar al Ejemplo 5, Etapa 4, 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-tienilcarbonil)-fenilacetato de metilo (3,8 g, 70%) se obtuvo a partir de 3,5-dialiloxi-2-etilfenilacetato de metilo (3,9 g, 13 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 5, Etapa 3, utilizando ácido 3-tiofenocarboxílico (1,8 g, 1,4 mmol), anhídrido trifluoroacético (6,0 mL) y ácido trifluoroacético (20 mL).

- 30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 7,82 (dd, $J=1,2$, 2,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, $J=1,2$, 5,1 Hz, 1H), 7,25 (dd, $J=2,8$, 5,1 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 5,44 (dq, $J=17,2$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 5,30 (dq, $J=10,6$, 1,6 Hz, 1H), 5,10-5,02 (m, 2H), 4,57 (dt, $J=4,8$, 1,6 Hz, 2H), 4,40 (dt, $J=4,8$, 1,6 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,64 (q, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,09 (t, $J=7,4$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 401 [M+H] $^+$

35 (Etapa 2)

De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-tienilcarbonil)-fenilacetato de metilo (1,81 g, 71%) se obtuvo a partir de 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-tienilcarbonil)fenilacetato de metilo (3,2 g, 8,0 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 73, Etapa 1, utilizando formato de amonio (2,0 g, 32 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (56 mg, 0,080 mmol) y 1,4-dioxano (30 mL).

- 40 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,79 (dd, $J=1,2$, 2,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, $J=1,2$, 5,1 Hz, 1H), 7,34 (dd, $J=2,9$, 5,1 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,56 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,10 (t, $J=7,5$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z) 319 [M-H] $^-$

(Etapa 3)

- 45 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-tienilcarbonil)fenilacético (0,49 g, 92%) se obtuvo a partir de 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-tienilcarbonil)fenilacetato de metilo (0,56 g, 1,7 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 73, Etapa 2, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (4,0 mL) y acetonitrilo (4,0 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,92 (dd, $J=1,3$, 2,9 Hz, 1H), 7,46 (dd, $J=1,3$, 5,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, $J=2,9$, 5,1 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,58 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,08 (t, $J=7,3$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 307 [M+H]⁺

(Etapa 4)

5 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 74 (36 mg, 9,2%) a partir de ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-tienilcarbonil)fenilacético (304 mg, 1,00 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 73, Etapa 3, utilizando hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,44 g, 2,3 mmol), dietanolamina (0,42 g, 4,0 mmol) y N,N-dimetilformamida (2,0 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,93 (dd, J=1,4, 3,0 Hz, 1H), 7,45 (dd, J=1,4, 5,1 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=3,0, 5,1 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,62 (t, J=5,4 Hz, 2H), 3,45 (t, J=5,4 Hz, 4H), 3,35-3,29 (m, 2H), 2,54 (q, J=7,4 Hz, 2H), 1,07 (t, J=7,4 Hz, 3H)

10 ESI-MS (m/z); 394 [M+H]⁺

Ejemplo 74

Síntesis de 4-{2-[2-benzoil-6-etil-3,5-dihroxifenil]-acetil}-1-(2-cianofenil)piperazin-2-ona (Compuesto 75)

(Etapa 1)

15 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, ácido 2-benzoil-6-etil-3,5-dihroxifenilacético (2,4 g, 96%) se obtuvo a partir de Compuesto 5 (2,6 g, 8,4 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 5, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (20 mL) y acetonitrilo (20 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,80-7,37 (m, 5H), 6,33 (s, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,61 (q, J=7,4 Hz, 2H), 1,09 (t, J=7,4 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 301 [M+H]⁺

20 (Etapa 2)

25 2-Benzoil-6-etil-3,5-dihroxifenilácido acético (0,11 g, 0,36 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 74, Etapa 1, se disolvió en N,N-dimetilformamida (1,0 mL) y se agregó hidrocloreuro de 1-(2-cianofenil)piperazin-2-ona (0,34 g, 1,4 mmol) que se obtuvo mediante un procedimiento similar al procedimiento que se describe en Tetrahedron Lett., 1998, Vol. 39, p. 7459-7462 e hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,13 g, 0,82 mmol), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se agregó ácido clorhídrico 1 mol/L al residuo resultante. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se cristalizó a partir de etanol para obtener el Compuesto 75 (0,14 g, 81%).

Punto de fusión: 259-261° C.

30 ¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,84-7,75 (m, 4H), 7,57-7,39 (m, 5H), 6,34 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,55-3,88 (m, 6H), 2,62 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,11 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 484 [M+H]⁺

Análisis elemental: (C₂₈H₂₅N₃O₅·0,2H₂O)

Encontrado (%): C: 69,03; H, 5,31; N, 8,63

35 Calculado (%): C: 69,04; H, 5,26; N, 8,63

Ejemplo 75

Síntesis de 2-[2-benzoil-6-etil-3,5-dihroxifenil]-N,N-bis(2-hidroxietyl)acetamida (Compuesto 76)

40 De manera similar al Ejemplo 74, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 76 (37 mg, 26%) a partir de ácido 2-benzoil-6-etil-3,5-dihroxifenilacético (0,11 g, 0,36 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 74, Etapa 1, utilizando hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,16 g, 0,83 mmol), dietanolamina (0,15 g, 1,4 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL). En este caso, la cristalización se llevó adelante con acetato de etilo.

Punto de fusión: 190-194° C.

45 ¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,78 (brd, J=7,3 Hz, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,39 (brt, J=7,3 Hz, 2H), 6,31 (s, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,61 (t, J=5,4 Hz, 2H), 3,42 (q, J=5,4 Hz, 4H), 3,31-3,29 (m, 2H), 2,56 (q, J=7,4 Hz, 2H), 1,08 (t, J=7,4 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 388 [M+H]⁺

Ejemplo 76

Síntesis de 2-[2-benzoil-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-N-(2-hidroxietyl)-N-(2-metoxietyl)acetamida (Compuesto 77)

De manera similar al Ejemplo 74, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 77 (92 mg, 59%) a partir de ácido 2-benzoil-6-etil-3,5-dihidroxifenilacético (0,12 g, 0,39 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 74, Etapa 1, utilizando hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,17 g, 0,89 mmol), 2-(2-metoxietyl)etanol (0,18 g, 1,5 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 1 y N,N-dimetilformamida (1,0 mL). En este caso, la cristalización se llevó adelante con acetato de etilo.

Punto de fusión: 183-185° C.

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,79 (brd, J=7,6 Hz, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,39 (brt, J=7,6 Hz, 2H), 6,31 (s, 1H), 3,75 y 3,73 (s, total 2H), 3,63-3,15 (m, 11H), 2,57-2,52 (m, 2H), 1,07 (t, J=7,4 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 402 [M+H]⁺

Análisis elemental: (C₂₂H₂₇NO₆)

Encontrado (%): C: 65,96; H, 6,85; N, 3,39

Calculado (%): C: 65,82; H, 6,78; N, 3,49

15 Ejemplo 77

Síntesis de 2-[2-benzoil-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-1-[4-(hidroximetil)piperidino]etanona (Compuesto 78)

De manera similar al Ejemplo 74, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 78 (88 mg, 60%) a partir de ácido 2-benzoil-6-etil-3,5-dihidroxifenilacético (0,11 g, 0,37 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 74, Etapa 1, utilizando hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,16 g, 0,84 mmol), 4-piperidinaetanol (0,17 g, 1,5 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,14 g, 0,91 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL). En este caso, la cristalización se llevó adelante con acetato de etilo.

Punto de fusión: 239-242° C.

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,37-7,79 (m, 5H), 6,31 (s, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,70 (d, J=16,5 Hz, 1H), 3,58 (d, J=16,5 Hz, 1H), 3,11-3,26 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,61-2,50 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 3H), 1,08 (t, J=7,3 Hz, 3H), 0,99 (m, 1H), 0,63 (m, 1H)

APCI-MS (m/z); 398 [M+H]⁺

Análisis elemental: (C₂₃H₂₂NO₅·0,2H₂O)

Encontrado (%): C: 68,82; H, 6,70; N, 3,76

Calculado (%): C: 68,88; H, 6,89; N, 3,49

30 Ejemplo 78

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-hidroxi-benzoil)fenil]-N-(2-hidroxietyl)-N-(2-metoxietyl)-acetamida (Compuesto 79)

(Etapa 1)

De manera similar al Ejemplo 5, Etapa 4, 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-hidroxibenzoil)-fenilacetato de metilo (1,5 g, 70%) se obtuvo a partir de 3,5-dialiloxi-2-etilfenilacetato de metilo (1,5 g, 5,2 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 5, Etapa 3, utilizando ácido 4-hidroxibenzoico (1,7 g, 10 mmol), anhídrido trifluoroacético (2,0 mL, 14 mmol) y ácido trifluoroacético (8 mL) y utilizando una solución 7 mol/L de amoníaco en metanol (10 mL).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,36-7,23 (m, 3H), 7,00 (ddd, J=7,2, 2,6, 1,1 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,06 (m, 1H), 5,56 (m, 1H), 5,48 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 5,05-4,97 (m, 2H), 4,57 (m, 2H), 4,35 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,65 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,08 (t, J=7,5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 409 [M-H]⁻

(Etapa 2)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, se obtuvo ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-hidroxibenzoil)fenilacético (1,2 g, 83%) a partir de metil 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-hidroxibenzoil)fenilacetato (1,5 g, 3,7 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 78, Etapa 1, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (10 mL) y acetonitrilo (20 mL).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,26-7,18 (m, 3H), 7,00 (ddd, J=7,2, 2,6, 1,1 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,04 (m, 1H), 5,56 (m, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 5,05-4,92 (m, 2H), 4,57 (m, 2H), 4,35 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,67 (q, J=7,2 Hz, 2H), 1,08 (t, J=7,2 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 397 [M+H]⁺

5 (Etapa 3)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, 2-[2-etil-3,5-dialiloxi-6-(3-hidroxibenzoil)fenil]-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxietil)acetamida (430 mg, 74%) se obtuvo a partir de ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-hidroxi-benzoil)fenilacético (470 mg, 1,2 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 78, Etapa 2, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (220 mg, 1,4 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (270 mg, 1,4 mmol), 2-(2-metoxietilamino)etanol (170 mg, 1,4 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 1 y N,N-dimetilformamida (10 mL).

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ (ppm): 9,58 (s, 1H), 7,20 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,11-7,09 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,62 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,99-4,90 (m, 2H), 4,74 (t, J=5,0 Hz, 0,5H), 4,64 (m, 2H), 4,49 (t, J=5,0 Hz, 0,5H), 4,40 (m, 2H), 3,60 (d, J=8,7 Hz, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,34-3,04 (m, 9H), 2,55 (m, 2H), 1,11 (t, J=7,3 Hz, 3H)

15 APCI-MS (m/z); 498 [M+H]⁺

(Etapa 4)

De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, se obtuvo el Compuesto 79 (25 mg, 23%) a partir de 2-[2-etil-3,5-dialiloxi-6-(3-hidroxibenzoil)fenil]-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxietil)acetamida (130 mg, 0,26 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 78, Etapa 3, utilizando formato de amonio (90 mg, 1,4 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (5,0 mg, 0,0071 mmol) y 1,4-dioxano (5,0 mL).

20 ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,31-7,21 (m, 3H), 7,0 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,72 (d, J=8,7 Hz, 2H), 3,62-3,20 (m, 11H), 2,58 (m, 2H), 1,11 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 416 [M-H]⁻

Ejemplo 79

25 Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-hidroxi-benzoil)fenil]-N,N-bis(2-hidroxi-etil)acetamida (Compuesto 80)

(Etapa 1)

De manera similar al Ejemplo 5, Etapa 4, 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-hidroxibenzoil)fenilacetato de metilo (1,3 g, 65%) se obtuvo a partir de 3,5-dialiloxi-2-etilfenilacetato de metilo (1,5 g, 5,2 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 5, Etapa 3, utilizando ácido 4-hidroxibenzoico (1,7 g, 10 mmol), anhídrido trifluoroacético (2,0 mL, 14 mmol) y ácido trifluoroacético (10 mL) y utilizando una solución 7 mol/L de amoníaco en metanol (10 mL).

30 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,76-7,72 (m, 2H), 6,80-6,76 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,57 (m, 1H), 5,44 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 5,05-4,98 (m, 2H), 4,56 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,63 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,09 (t, J=7,5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 411 [M+H]⁺

35 (Etapa 2)

De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-hidroxibenzoil)fenilacetato de metilo (1,1 g, 94%) se obtuvo a partir de 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-hidroxibenzoil)fenilacetato de metilo (1,3 g, 3,2 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 79, Etapa 1, utilizando formato de amonio (1,0 g, 15 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,12 g, 0,17 mmol) y 1,4-dioxano (20 mL).

40 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,64-7,61 (m, 2H), 6,78-6,75 (m, 2H), 6,25 (s, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,63 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,09 (t, J=7,5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 329 [M-H]⁻

(Etapa 3)

45 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-hidroxibenzoil)fenilacético (0,93 g, 89%) se obtuvo a partir de 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-hidroxibenzoil)fenilacetato de metilo (1,1 g, 3,3 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 79, Etapa 2, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (10 mL) y tetrahidrofurano (20 mL).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ (ppm): 12,0 (brs, 1H), 10,2 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 6,78-6,73 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 3,33 (s, 2H), 2,44 (q, J=7,5 Hz, 2H), 0,99 (t, J=7,5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 315 [M-H]⁻

(Etapa 4)

- 5 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, Compuesto 80 (30 mg, 10%) se obtuvo a partir de ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-hidroxibenzoil)fenilacético (130 mg, 0,41 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 79, Etapa 3, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (120 mg, 0,78 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (150 mg, 0,79 mmol), dietanolamina (210 mg, 2,0 mmol) y N,N-dimetilformamida (4 mL).

10 ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,66-7,64 (m, 2H), 6,74-6,70 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 3,64 (brs, 2H), 3,55 (t, J=5,9 Hz, 2H), 3,41-3,36 (m, 4H), 3,30 (s, 2H), 2,50 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,02 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 404 [M+H]⁺

Ejemplo 80

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-hidroxi-benzoil)fenil]-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)-acetamida (Compuesto 81)

- 15 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 81 (30 mg, 10%) a partir de ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-hidroxibenzoil)fenilacético (130 mg, 0,41 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 79, Etapa 3, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (120 mg, 0,78 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (150 mg, 0,79 mmol), 2-(2-metoxietilamino)etanol (250 mg, 2,1 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 1 y N,N-dimetilformamida (4 mL).

20 ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,73-7,70 (m, 2H), 6,79-6,75 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 3,69 (d, J=5,3 Hz, 2H), 3,59 (t, J=5,7 Hz, 1H), 3,50 (t, J=4,8 Hz, 1H), 3,45-3,40 (m, 4H), 3,35-3,28 (m, 2,5H), 3,18-3,13 (m, 2,5H), 2,55 (m, 2H), 1,08 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 418 [M+H]⁺

Ejemplo 81

- 25 Síntesis de 4-{2-[2-etil-6-(4-fluorobenzoil)-3,5-dihidroxifenil]acetil}-1-fenilpiperazin-2-ona (Compuesto 82)

De manera similar al Ejemplo 74, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 82 (110 mg, 72%) a partir de ácido 2-etil-6-(4-fluorobenzoil)-3,5-dihidroxifenilacético (0,11 g, 0,33 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 49, Etapa 3, utilizando 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,12 g, 0,76 mmol), hidrocloreto de 1-fenilpiperazin-2-ona (0,28 g, 1,3 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

30 Punto de fusión: 170-172° C.

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,83 (dd, J=5,6, 9,0 Hz, 2H), 7,46-7,26 (m, 5H), 7,11 (t, J=8,6 Hz, 2H), 6,33 (s, 1H), 4,30-3,54 (m, 8H), 2,62 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,11 (t, J=7,5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 477 [M+H]⁺

Análisis elemental: (C₂₇H₂₅FN₂O₅)

35 Encontrado (%): C: 67,98; H, 5,38; N, 5,75

Calculado (%): C: 68,06; H, 5,29; N, 5,88

Ejemplo 82

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-hidroxi-4-metoxibenzoil)fenil]-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida (Compuesto 83)

40 (Etapa 1)

De manera similar al Ejemplo 5, Etapa 4, se obtuvo 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-hidroxi-4-metoxibenzoil)fenilacetato de metilo (1,1 g, 48%) a partir de 3,5-dialiloxi-2-etilfenilacetato de metilo (1,5 g, 5,2 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 5, Etapa 3, utilizando ácido 3-hidroxi-4-metoxibenzoico (1,7 g, 10 mmol), anhídrido trifluoroacético (2,0 mL, 14 mmol) y ácido trifluoroacético (15 mL), y utilizando una solución 7 mol/L de amoníaco en metanol (20 mL) y metanol (20 mL).

45

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,42-7,38 (m, 2H), 6,83 (d, J=9,2 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,29° (m, 1H), 5,08-5,03 (m, 2H), 4,58 (m, 2H), 4,37 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,64 (q, J=7,7 Hz, 2H), 1,09 (t, J=7,7 Hz, 3H)

(Etapa 2)

- 5 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, se obtuvo ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-hidroxi-4-metoxibenzoil)fenilacético (430 mg, 80%) a partir de 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-hidroxi-4-metoxibenzoil)fenilacetato de metilo (230 mg, 0,52 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 82, Etapa 1, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (10 mL) y tetrahidrofurano (0.10 mL).

10 ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,33 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,10 (dd, J=8,5, 1,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 5,03-4,96 (m, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,44 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 2,53 (q, J=7,0 Hz, 2H), 1,03 (t, J=7,0 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 427 [M+H]⁺

(Etapa 3)

- 15 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo 2-[2-etil-3,5-dialiloxi-6-(3-hidroxi-4-metoxibenzoil)-fenil]-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida (85 mg, 35%) a partir de ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-hidroxi-4-metoxibenzoil)fenilacético (200 mg, 0,47 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 82, Etapa 2, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (150 mg, 0,98 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (180 mg, 0,94 mmol), dietanolamina (150 mg, 1,4 mmol) y N,N-dimetilformamida (4 mL).

20 ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,27-7,23 (m, 2H), 6,89 (d, J=9,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 5,47 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 5,03-4,96 (m, 2H), 4,60 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,58 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,45-3,39 (m, 4H), 3,30 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,60 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,03 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 514 [M+H]⁺

(Etapa 4)

- 25 De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, se obtuvo el Compuesto 83 (47 mg, 66%) a partir de 2-[2-etil-3,5-dialiloxi-6-(3-hidroxi-4-metoxibenzoil)fenil]-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida (85 mg, 0,17 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 82, Etapa 3, utilizando formato de amonio (50 mg, 0,79 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (10 mg, 0,14 mmol) y 1,4-dioxano (3 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,32-7,29 (m, 2H), 6,90 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,58 (t, J=5,8 Hz, 2H), 3,46-3,39 (m, 4H), 3,32-3,30 (m, 2H), 2,52 (q, J=7,1 Hz, 2H), 1,06 (t, J=7,1 Hz, 3H)

30 APCI-MS (m/z); 434 [M+H]⁺

Ejemplo 83

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-hidroxi-4-metoxibenzoil)fenil]-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxi-etil)acetamida (Compuesto 84)

(Etapa 1)

- 35 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-hidroxi-4-metoxibenzoil)-fenil]-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)acetamida (110 mg, 44%) a partir de ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-hidroxi-4-metoxibenzoil)fenilacético (200 mg, 0,47 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 82, Etapa 2, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (150 mg, 0,98 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (180 mg, 0,94 mmol), 2-(2-metoxietilamino)etanol (170 mg, 1,4 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 1 y N,N-dimetilformamida (4 mL).

40 ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,32-7,30 (m, 2H), 6,92 (dd, J=9,0, 2,8 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 5,50 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 5,08-5,00 (m, 2H), 4,62 (m, 2H), 4,42 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,74 (d, J=7,5 Hz, 2H), 3,61 (t, J=5,7 Hz, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,45-3,40 (m, 3H), 3,35-3,30 (m, 3,5H), 3,20-3,16 (m, 2,5H), 2,62 (m, 2H), 1,11 (t, J=7,3 Hz, 3H)

45 APCI-MS (m/z); 528 [M+H]⁺

(Etapa 2)

De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, se obtuvo el Compuesto 84 (34 mg, 36%) a partir de 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-hidroxi-4-metoxibenzoil)fenil]-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)acetamida (110 mg, 0,21 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 83, Etapa 1, utilizando formato de amonio (67 mg, 1,1 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (10

mg, 0,14 mmol) y 1,4-dioxano (3 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,34-7,28 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,68 (d, J=7,7 Hz, 2H), 3,59 (t, J=5,7 Hz, 2H), 3,49-3,40 (m, 4H), 3,35-3,28 (m, 2,5H), 3,17-3,13 (m, 2,5H), 2,55 (m, 2H), 1,08 (t, J=7,3 Hz, 3H)

5 APCI-MS (m/z); 448 [M+H]⁺

Ejemplo 84

Síntesis de 2-[2-etil-6-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-3,5-dihidroxifenil]-N,N-bis(2-hidroxietyl)acetamida (Compuesto 85)

(Etapa 1)

10 De manera similar al Ejemplo 5, Etapa 4, 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)fenilacetato de metilo (1,3 g, 84%) se obtuvo a partir de 3,5-dialiloxi-2-etilfenilacetato de metilo (1,0 g, 3,5 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 5, Etapa 3, utilizando ácido 3-fluoro-4-metoxibenzoico (0,90 g, 5,3 mmol), anhídrido trifluoroacético (0,8 mL, 5,7 mmol) y ácido trifluoroacético (10 mL).

15 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,61-7,54 (m, 2H), 6,92 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,09 (m, 1H), 5,71 (m, 1H), 5,47 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,07-4,99 (m, 2H), 4,57 (m, 2H), 4,37 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,65 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,09 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 443 [M+H]⁺

(Etapa 2)

20 De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, 2-etil-6-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-3,5-dihidroxi-fenilacetato de metilo (1,0 g, 95%) se obtuvo a partir de 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-fenilacetato de metilo (1,3 g, 2,9 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 84, Etapa 1, utilizando formato de amonio (1,0 g, 16 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,10 g, 0,14 mmol) y 1,4-dioxano (20 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,57-7,46 (m, 2H), 7,09 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,58 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,09 (t, J=7,5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 363 [M+H]⁺

25 (Etapa 3)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, ácido 2-etil-6-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-3,5-dihidroxi-fenilacético se obtuvo a partir de 2-etil-6-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-3,5-dihidroxifenilacetato de metilo (1,2 g, 3,5 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 84, Etapa 2, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (10 mL) y tetrahidrofurano (10 mL).

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ (ppm): 12,1 (brs, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 7,57-7,44 (m, 2H), 7,22 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 2,50 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,01 (t, J=7,5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 349 [M+H]⁺

(Etapa 4)

35 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, Compuesto 85 (47 mg, 25%) se obtuvo a partir de ácido 2-etil-6-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-3,5-dihidroxifenilacético (150 mg, 0,43 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 84, Etapa 3, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (130 mg, 0,85 mmol), hidrocioruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (160 mg, 0,84 mmol), dietanolamina (230 mg, 2,2 mmol) y N,N-dimetilformamida (4 mL).

40 ¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,58 (ddd, J=8,7, 2,1, 1,1 Hz, 1H), 7,53 (dd, J=12,0, 1,5 Hz, 1H), 7,07 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,63 (t, J=5,8 Hz, 2H), 3,48-3,40 (m, 4H), 3,37 (m, 2H), 2,54 (q, J=7,4 Hz, 2H), 1,07 (t, J=7,4 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 436 [M+H]⁺

Ejemplo 85

Síntesis de 2-[2-etil-6-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-3,5-dihidroxifenil]-N-(2-hidroxietyl)-N-(2-metoxietyl)-acetamida (Compuesto 86)

45 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, Compuesto 86 (53 mg, 27%) se obtuvo a partir de ácido 2-etil-6-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-3,5-dihidroxifenilacético (260 mg, 0,43 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 84, Etapa 3, utilizando

hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (130 mg, 0,85 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (160 mg, 0,84 mmol), 2-(2-metoxietilamino)etanol (260 mg, 2,2 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 1 y N,N-dimetilformamida (4 mL).

5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm): 7,83 (m, 1H), 7,80 (dd, $J=12, 2,0$ Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,96 (d, $J=4,0$ Hz, 2H), 3,85 (t, $J=5,7$ Hz, 1H), 3,78-3,50 (m, 7,5H), 3,42-3,38 (m, 2,5H), 2,55 (m, 2H), 1,08 (t, $J=7,3$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 86

Síntesis de 2-{2-etil-3,5-dihidroxi-6-[4-(trifluoro-metoxi)benzoil]fenil}-N,N-bis(2-hidroxi-etil)acetamida (Compuesto 87)

10 (Etapa 1)

De manera similar al Ejemplo 5, Etapa 4, 3,5-dialiloxi-2-etil-6-[4-(trifluorometoxi)-benzoil]fenilacetato de metilo (1,4 g, 87%) se obtuvo a partir de 3,5-dialiloxi-2-etilfenilacetato de metilo (0,97 g, 3,3 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 5, Etapa 3, utilizando ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico (1,0 g, 5,0 mmol), anhídrido trifluoroacético (0,7 mL, 5,0 mmol) y ácido trifluoroacético (10 mL).

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,86-7,83 (m, 2H), 7,23-7,20 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,06 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 5,44 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,02-4,89 (m, 2H), 4,58 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,65 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,10 (t, $J=7,3$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(Etapa 2)

20 De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, se obtuvo 2-etil-3,5-dihidroxi-6-[4-(trifluorometoxi)-benzoil]fenilacetato de metilo (1,1 g, 95%) a partir de 3,5-dialiloxi-2-etil-6-[4-(trifluorometoxi)-benzoil]fenilacetato de metilo (1,4 g, 2,9 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 86, Etapa 1, utilizando formato de amonio (0,91 g, 14 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,10 g, 0,14 mmol) y 1,4-dioxano (20 mL).

25 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,88-7,87 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,59 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,06 (t, $J=7,5$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(Etapa 3)

30 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, se obtuvo ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-[4-(trifluorometoxi)benzoil]-fenilacético (0,88 g, 75%) a partir de 2-etil-3,5-dihidroxi-6-[4-(trifluorometoxi)benzoil]-fenilacetato de metilo (1,2 g, 3,1 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 86, Etapa 2, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (20 mL) y tetrahidrofurano (15 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ (ppm): 9,65 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 7,79-7,76 (m, 2H), 7,42-7,39 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,59 (m, 2H), 0,99 (t, $J=7,3$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 383 $[\text{M}-\text{H}]^-$

35 (Etapa 4)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, Compuesto 87 (25 mg, 15%) se obtuvo a partir de ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-[4-(trifluorometoxi)benzoil]fenilacético (130 mg, 34 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 86, Etapa 3, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (80 mg, 0,52 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (100 mg, 0,52 mmol), dietanolamina (150 mg, 1,4 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 mL).

40 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,89-7,86 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,66 (t, $J=5,8$ Hz, 2H), 3,49 (t, $J=5,5$ Hz, 2H), 3,42 (t, $J=5,8$ Hz, 2H), 3,33-3,28 (m, 2H), 2,55 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,08 (t, $J=7,3$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 472 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 87

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-[4-(trifluorometoxi)benzoil]fenil]-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)acetamida (Compuesto 88)

5 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, Compuesto 88 (61 mg, 35%) se obtuvo a partir de ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-[4-(trifluorometoxi)benzoil]fenilacético (140 mg, 35 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 86, Etapa 3, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (80 mg, 0,52 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (100 mg, 0,52 mmol), 2-(2-metoxietilamino)etanol (170 mg, 1,4 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 1 y N,N-dimetilformamida (5 mL).

10 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,89-7,86 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 3,81 (d, $J=6,1$ Hz, 2H), 3,64 (t, $J=5,7$ Hz, 1H), 3,55 (t, $J=5,0$ Hz, 1H), 3,48 (t, $J=5,7$ Hz, 2H), 3,45-3,40 (m, 4,5H), 3,17 (t, $J=5,7$ Hz, 1H), 3,14 (s, 1,5H), 2,55 (m, 2H), 1,08 (t, $J=7,3$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 486 [M+H]⁺

Ejemplo 88

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-hidroxi-4-metoxibenzoil)fenil]-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida (Compuesto 89)

15 (Etapa 1)

20 Se suspendió 2-etil-3,5-dihidroxiacetato de metilo (2,0 g, 9,7 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 7, Etapa 2, en dietil eterato de trifluoruro de boro (40 mL) y se agregó ácido 3-hidroxi-4-metoxibenzoico (1,7 g, 11 mmol), seguido de la agitación a 80° C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó por goteo agua helada a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó repetidas veces con una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/4-9/1) para obtener 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-hidroxi-4-metoxi-benzoil)fenilacetato de metilo (2,2 g, 65%).

25 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,30-7,26 (m, 2H), 6,92 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,57 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,06 (t, $J=7,5$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 361 [M+H]⁺

(Etapa 2)

30 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, se obtuvo ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-hidroxi-4-metoxibenzoil)fenilacético a partir de 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-hidroxi-4-metoxibenzoil)fenilacetato de metilo (2,1 g, 5,8 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 88, Etapa 1, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (25 mL) y tetrahidrofurano (25 mL).

35 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 89 (860 mg, 32%) a partir de ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-hidroxi-4-metoxibenzoil)fenilacético que se obtuvo anteriormente, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,5 g, 9,8 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodimida (1,9 g, 9,9 mmol), bis(2-metoxietil)amina (1,2 g, 10 mmol) y N,N-dimetilformamida (13 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,34-7,31 (m, 2H), 6,91 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,49-3,39 (m, 4H), 3,36-3,30 (m, 5H), 3,19-3,15 (m, 5H), 2,52 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,08 (t, $J=7,5$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 462 [M+H]⁺

Ejemplo 89

40 Síntesis de 2-[2-[4-(difluorometoxi)benzoil]-6-etil-3,5-dihidroxi]fenil]-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida (Compuesto 90)

(Etapa 1)

45 De manera similar al Ejemplo 5, Etapa 4, se obtuvo 3,5-dialiloxi-2-[4-(difluorometoxi)benzoil]-6-etilfenilacetato de metilo (0,69 g, 83%) a partir de 3,5-dialiloxi-2-etilfenilacetato de metilo (0,54 g, 1,9 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 5, Etapa 3, utilizando ácido 4-(difluorometoxi) benzoico (0,71 g, 3,8 mmol), anhídrido trifluoroacético (0,55 mL, 3,9 mmol) y ácido trifluoroacético (10 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,85-7,81 (m, 2H), 7,12-7,08 (m, 2H), 6,57 (t, $J=73$ Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 5,48 (m, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,04-4,92 (m, 2H), 4,58 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,66 (q, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,09 (t, $J=7,4$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 461 [M+H]⁺

(Etapa 2)

5 De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, 2-[4-(difluorometoxi)benzoil]-6-etil-3,5-dihidroxi-fenilacetato de metilo (0,55 g, 96%) se obtuvo a partir de 3,5-dialiloxi-2-[4-(difluorometoxi)benzoil]-6-etilfenilacetato de metilo (0,69 g, 1,5 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 89, Etapa 1, utilizando formato de amonio (0,50 g, 7,9 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,05 g, 0,071 mmol) y 1,4-dioxano (15 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,83-7,79 (m, 2H), 7,16-7,14 (m, 2H), 6,94 (t, J=73 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,58 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,06 (t, J=7,5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 379 [M-H]⁻

10 (Etapa 3)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, se obtuvo ácido 2-[4-(difluorometoxi)benzoil]-6-etil-3,5-dihidroxi-fenilacético (0,38 g, 65%) a partir de 2-[4-(difluorometoxi)benzoil]-6-etil-3,5-dihidroxi-fenilacetato de metilo (0,61 g, 1,6 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 89, Etapa 2, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (8 mL) y tetrahydrofurano (8 mL).

15 ¹H-NMR (CDOD₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,85-7,82 (m, 2H), 7,15-7,12 (m, 2H), 6,93 (t, J=73 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,60 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,08 (t, J=7,5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 365 [M-H]⁻

(Etapa 4)

20 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 90 (50 mg, 34%) a partir de ácido 2-[4-(difluorometoxi)benzoil]-6-etil-3,5-dihidroxi-fenil-acético (120 mg, 0,33 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 89, Etapa 3, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (80 mg, 0,52 mmol), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (100 mg, 0,52 mmol), dietanolamina (200 mg, 1,9 mmol) y N,N-dimetilformamida (4 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,85-7,82 (m, 2H), 7,17-7,10 (m, 2H), 6,80 (t, J=74 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,64 (t, J=5,8 Hz, 2H), 3,52-3,48 (m, 4H), 3,32-3,28 (m, 2H), 2,52 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,08 (t, J=7,5 Hz, 3H)

25 APCI-MS (m/z); 454 [M+H]⁺

Ejemplo 90

Síntesis de 2-{2-[4-(difluorometoxi)benzoil]-6-etil-3,5-dihidroxi-fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxi-etil)acetamida (Compuesto 91)

30 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 91 (44 mg, 28%) a partir de ácido 2-[4-(difluorometoxi)benzoil]-4-etil-3,5-dihidroxi-fenil-acético (120 mg, 0,33 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 89, Etapa 3, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (80 mg, 0,52 mmol), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (100 mg, 0,52 mmol), 2-(2-metoxietilamino)etanol (200 mg, 1,7 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 1 y N,N-dimetilformamida (4 mL).

35 ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,85-7,82 (m, 2H), 7,13-7,11 (m, 2H), 6,93 (t, J=73 Hz, 0,5H), 6,92 (t, J=73 Hz, 0,5H), 6,30 (s, 1H), 3,71 (d, J=3,7 Hz, 2H), 3,59 (t, J=5,7 Hz, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 4H), 3,32-3,28 (m, 2,5H), 3,18-3,13 (m, 2,5H), 2,55 (m, 2H), 1,08 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 468 [M+H]⁺

Ejemplo 91

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-hidroxi-4-metilbenzoil)fenil]-N,N-bis(2-hidroxi-etil)acetamida (Compuesto 92)

40 (Etapa 1)

De manera similar al Ejemplo 5, Etapa 4, 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-hidroxi-4-metil-benzoil)fenilacetato de metilo se obtuvo a partir de 3,5-dialiloxi-2-etilfenilacetato de metilo (0,65 g, 2,2 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 5, Etapa 3, utilizando ácido 3-hidroxi-4-metilbenzoico (0,70 g, 4,6 mmol), anhídrido trifluoroacético (0,65 mL, 4,6 mmol) y ácido trifluoroacético (10 mL) y utilizando una solución 7 mol/L de amoníaco en metanol (10 mL) y metanol (10 mL).

45 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-hidroxi-4-metilbenzoil)-fenilacético (0,32 g, 35% en 2 etapas) se obtuvo a partir de 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-hidroxi-4-metil-benzoil)fenilacetato de metilo que se obtuvo anteriormente, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (20 mL) y tetrahydrofurano (10

mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,40-7,38 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 5,04-4,98 (m, 2H), 4,62 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,64 (q, J=7,3 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,09 (t, J=7,3 Hz, 3H)

5 APCI-MS (m/z); 411 [M+H]⁺

(Etapa 2)

10 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-hidroxi-4-metilbenzoil)-fenil]-N,N-bis(2-hidroxi-etil)acetamida (62 mg, 34%) se obtuvo a partir de ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-hidroxi-4-metilbenzoil)fenilacético (150 mg, 0,37 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 91, Etapa 1, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (90 mg, 0,59 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (110 mg, 0,55 mmol), dietanolamina (120 mg, 1,1 mmol) y N,N-dimetilformamida (4 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,23-7,08 (m, 3H), 6,58 (s, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 5,04-4,96 (m, 2H), 4,61 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,61 (t, J=5,5 Hz, 2H), 3,47-3,41 (m, 4H), 3,29 (t, J=5,5 Hz, 2H), 2,61 (q, J=7,5 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,08 (t, J=7,3 Hz, 3H)

15 APCI-MS (m/z); 498 [M+H]⁺

(Etapa 3)

20 De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, se obtuvo el Compuesto 92 (30 mg, 58%) a partir de 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-hidroxi-4-metilbenzoil)fenil]-N,N-bis(2-hidroxi-etil)acetamida (62 mg, 0,13 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 91, Etapa 2, utilizando formato de amonio (100 mg, 1,6 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (5 mg, 0,0071 mmol) y 1,4-dioxano (2 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,17-7,12 (m, 2H), 7,05 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,55 (t, J=5,5 Hz, 2H), 3,43-3,34 (m, 4H), 3,29 (m, 2H), 2,50 (q, J=7,3 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,08 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 418 [M+H]⁺

Ejemplo 92

25 Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-hidroxi-4-metilbenzoil)fenil]-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxi-etil)acetamida (Compuesto 93)

(Etapa 1)

30 De manera similar al Ejemplo 88, Etapa 1, 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-hidroxi-4-metilbenzoil)fenilacetato de metilo (2,1 g, 60%) se obtuvo a partir de 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-hidroxi-4-metilbenzoil)fenilacetato de metilo (2,1 g, 9,9 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 7, Etapa 2, utilizando ácido 3-hidroxi-4-metilbenzoico (1,9 g, 11 mmol) y dietil eterato de trifluoruro de boro (40 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,18-7,09 (m, 3H), 6,34 (s, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,57 (q, J=7,3 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,05 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 345 [M+H]⁺

(Etapa 2)

35 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, se obtuvo ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-hidroxi-4-metilbenzoil)-fenilacético a partir de 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-hidroxi-4-metilbenzoil)fenilacetato de metilo (2,1 g, 6,2 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 92, Etapa 1, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (30 mL) y tetrahidrofurano (30 mL).

40 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 93 (770 mg, 28%) a partir de ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-hidroxi-4-metilbenzoil)fenilacético que se obtuvo anteriormente, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,5 g, 9,8 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (1,9 g, 9,9 mmol), 2-(2-metoxietilamino)etanol (1,2 g, 10 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 1 y N,N-dimetilformamida (13 mL).

45 ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,22-7,18 (m, 2H), 7,10 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,67 (d, J=8,7 Hz, 2H), 3,58 (t, J=5,7 Hz, 1H), 3,47-3,36 (m, 5H), 3,35-3,28 (m, 4H), 3,19-3,13 (m, 3H), 2,55 (m, 2H), 2,21 (s, 1,5H), 2,20 (s, 1,5H), 1,08 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 432 [M+H]⁺

Ejemplo 93

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-[4-(trifluoro-metoxi)benzoil]fenil]-N-(2-hidroxi-etil)-N-(3-hidroxi-propil)acetamida (Compuesto 94)

5 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 94 (57 mg, 30%) a partir de ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-[4-(trifluorometoxi)benzoil]fenilacético (150 mg, 0,39 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 86, Etapa 3, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (120 mg, 0,79 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (150 mg, 0,79 mmol), 3-(2-hidroxi-etilamino)propanol (200 mg, 1,7 mmol) y N,N-dimetilformamida (4 mL).

10 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,89-7,85 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,65 (t, J=5,8 Hz, 1H), 3,54 (t, J=6,0 Hz, 1H), 3,45-3,40 (m, 3H), 3,32-3,24 (m, 3H), 2,55 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,08 (m, 3H)

APCI-MS (m/z); 486 [M+H]⁺

Ejemplo 94

15 Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metilsulfanilbenzoil)fenil]-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxi-etil)acetamida (Compuesto 95)

(Etapa 1)

20 De manera similar al Ejemplo 5, Etapa 4, 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-metilsulfanilbenzoil)-fenilacetato de metilo (1,5 g, 98%) se obtuvo a partir de 3,5-dialiloxi-2-etilfenilacetato de metilo (1,0 g, 3,5 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 5, Etapa 3, utilizando ácido 3-metilsulfanilbenzoico (1,2 g, 6,9 mmol), anhídrido trifluoroacético (0,98 mL, 6,9 mmol) y ácido trifluoroacético (10 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,75-7,70 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,64 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,06-4,97 (m, 2H), 4,56 (m, 2H), 4,35 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,65 (q, J=7,5 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,09 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 441 [M+H]⁺

25 (Etapa 2)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-metilsulfanybenzoil)fenilacético se obtuvo a partir de 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-metilsulfanilbenzoil)fenilacetato de metilo (200 mg, 0,46 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 94, Etapa 1, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (5 mL) y tetrahidrofurano (5 mL).

30 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-metilsulfanilbenzoil)-fenil]-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxi-etil)acetamida como un producto bruto a partir de ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-metilsulfanilbenzoil)fenilacético que se obtuvo anteriormente, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (100 mg, 0,66 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (130 mg, 0,68 mmol), 2-(2-metoxietilamino)etanol (110 mg, 0,92 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 1 y N,N-dimetilformamida (5 mL).

35 De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, se obtuvo el Compuesto 95 (130 mg, 62% en 3 etapas) a partir de 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-metilsulfanilbenzoil)-fenil]-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxi-etil)acetamida que se obtuvo anteriormente, utilizando formato de amonio (150 mg, 2,4 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (20 mg, 0,029 mmol) y 1,4-dioxano (5 mL).

40 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,74-7,69 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 3,74 (d, J=5,0 Hz, 2H), 3,61 (t, J=5,8 Hz, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,45-3,39 (m, 3H), 3,35-3,28 (m, 3,5H), 3,15-3,11 (m, 2,5H), 2,55 (m, 2H), 2,51 (s, 1,5H), 2,50 (s, 1,5H), 1,08 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 448 [M+H]⁺

Ejemplo 95

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metanosulfonil-benzoil)fenil]-N,N-bis(2-hidroxi-etil)acetamida (Compuesto 96)

45 (Etapa 1)

Se disolvió 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-metilsulfanil-benzoil)fenilacetato de metilo (550 mg, 1,3 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 94, Etapa 1 en un disolvente mezcla de metanol (12 mL) y agua (6 mL) y se agregó lentamente Oxone (marca registrada; 1,9 g, 3,1 mmol), agitándose bajo enfriamiento en hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y se agregó agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa

orgánica se lavó repetidas veces con una solución saturada acuosa de tiosulfato de sodio y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/1) para obtener 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-metanosulfonyl-benzoil)fenilacetato de metilo (550 mg, 93%).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,93 (s, 4H), 6,43 (s, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,54 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 5,01-4,90 (m, 2H), 4,58 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,68 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,10 (t, $J=7,5$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(Etapa 2)

- 10 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, se obtuvo ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-metanosulfonylbenzoil)fenil-acético (530 mg, 96%) a partir de 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-metanosulfonylbenzoil)fenil-acetato de metilo (550 mg, 1,2 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 95, Etapa 1, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (6 mL) y tetrahidrofurano (6 mL).

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ (ppm): 12,1 (brs, 1H), 8,01-7,98 (m, 2H), 7,87-7,84 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,54-5,42 (m, 2H), 5,29 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,58 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,05 (t, $J=7,5$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(Etapa 3)

- 20 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-metanosulfonylbenzoil)-fenil]-N,N-bis(2-hidroxi-etil)acetamida a partir de ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-metanosulfonylbenzoil)fenilacético (160 mg, 0,35 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 95, Etapa 2, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (80 mg, 0,52 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (100 mg, 0,52 mmol), dietanolamina (72 mg, 0,69 mmol) y N,N-dimetilformamida (4 mL).

- 25 De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, Compuesto 96 (67 mg, 41% en 2 etapas) se obtuvo a partir de 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-metanosulfonylbenzoil)-fenil]-N,N-bis(2-hidroxi-etil)acetamida que se obtuvo anteriormente, utilizando formato de amonio (110 mg, 1,7 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (20 mg, 0,029 mmol) y 1,4-dioxano (5 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,96 (m, 4H), 6,30 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,68 (t, $J=5,4$ Hz, 2H), 3,52 (t, $J=5,4$ Hz, 2H), 3,37 (t, $J=4,8$ Hz, 2H), 3,33-3,30 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,57 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,08 (t, $J=7,2$ Hz, 3H)

- 30 APCI-MS (m/z); 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 96

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metanosulfonyl-benzoil)fenil]-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxi-etil)acetamida (Compuesto 97)

(Etapa 1)

- 35 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-metanosulfonylbenzoil)-fenil]-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxi-etil)acetamida a partir de ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-metanosulfonyl-benzoil)fenilacético (160 mg, 0,35 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 95, Etapa 2, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (80 mg, 0,52 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodimida (100 mg, 0,52 mmol), 2-(2-metoxi-etilamino)etanol (90 mg, 0,67 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 1 y N,N-dimetilformamida (4 mL).

- 40 (Etapa 2)

De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, Compuesto 97 (86 mg, 52% en 2 etapas) se obtuvo a partir de 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-metanosulfonylbenzoil)-fenil]-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxi-etil)acetamida que se obtuvo en el Ejemplo 96, Etapa 1, utilizando formato de amonio (110 mg, 1,7 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (20 mg, 0,029 mmol) y 1,4-dioxano (5 mL).

- 45 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,91 (m, 4H), 6,30 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,67 (t, $J=5,5$ Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,52-3,51 (m, 2H), 3,38-3,30 (m, 4,5H), 3,18 (t, $J=5,3$ Hz, 1H), 3,14 (s, 4,5H), 2,55 (m, 2H), 1,08 (t, $J=7,3$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 97

Síntesis de 2-{2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxi-benzoil)fenil]acetil}-1-[2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]etanona (Compuesto 98)

5 De manera similar al Ejemplo 74, Etapa 2, Compuesto 98 (14 mg, 7,4%) se obtuvo a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (0,11 g, 0,33 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,15 g, 0,76 mmol), (R)-(-)-2-pirrolidinametanol (0,13 mL, 1,3 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL). En este caso, la cristalización se llevó adelante con acetato de etilo.

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,76 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,92 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,32 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,79-3,69 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,41-3,17 (m, 3H), 2,60 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,90-1,67 (m, 4H), 1,08 (t, J=7,3 Hz, 3H)

10 APCI-MS (m/z); 414 [M+H]⁺

Ejemplo 98

Síntesis de 2-[2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-N-(2-hidroxi-etil)-N-(3-hidroxi-propil)-acetamida (Compuesto 99)

15 De manera similar al Ejemplo 74, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 99 (0,013 g, 17%) a partir de ácido 2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil acético (0,059 g, 0,16 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 40, Etapa 1, utilizando hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,064 g, 0,33 mmol), 3-(2-hidroxi-etil-amino)propanol (0,040 g, 0,34 mmol) y N,N-dimetilformamida (0,50 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,46-7,39 (m, 2H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,32 y 6,31 (s, total 1H), 3,88 y 3,87 (s, total 3H), 3,84 (s, 3H), 3,71 y 3,64 (s, total 2H), 3,61-3,22 (m, 8H), 2,54 (q, J=7,4 Hz, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,11-1,04 (m, 3H) ESI-MS (m/z); 462 [M+H]⁺

20

Ejemplo 99

Síntesis de 2-[2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-N-(furan-2-ilmetil)-N-(2-hidroxi-etil)acetamida (Compuesto 100)

25 De manera similar al Ejemplo 74, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 100 (17 mg, 17%) a partir de ácido 2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil acético (0,073 g, 0,20 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 40, Etapa 1, utilizando hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,058 g, 0,30 mmol), 2-(furfurilamino)etanol (0,060 g, 0,43 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 11 y N,N-dimetilformamida (0,50 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,36-7,30 (m, 2,5H), 7,18 (m, 0,5H), 6,85-6,81 (m, 1H), 6,25-6,23 (m, 1,5H), 6,11-6,09 (m, 1H), 5,81 (m, 0,5H), 4,43 y 4,31 (s, total 2H), 3,79 y 3,78 (s, total 3H), 3,75 y 3,74 (s, total 3H), 3,64 y 3,61 (s, total 2H), 3,48-3,20 (m, 4H), 2,48-2,35 (m, 2H), 1,03-0,93 (m, 3H)

30

ESI-MS (m/z); 484 [M+H]⁺

Ejemplo 100

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxi-benzoil)fenil]-N-(2-hidroxi-etil)-N-(3-hidroxi-propil)-acetamida (Compuesto 101)

35 De manera similar al Ejemplo 74, Etapa 1, se obtuvo el Compuesto 101 (0,055 g, 33%) a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (0,13 g, 0,40 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,12 g, 0,63 mol), 3-(2-hidroxi-etilamino)propanol (0,12 g, 1,0 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL). En este caso, la cristalización se llevó adelante con acetato de etilo.

Punto de fusión: 207-210° C.

40 ¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,79-7,76 (t, J=8,9 Hz, 2H), 6,92-6,89 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 3,83 y 3,84 (s, total 3H), 3,71 y 3,65 (s, total 2H), 3,62-3,21 (m, 8H), 2,54 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,10-1,04 (m, 3H)

APCI-MS (m/z); 432 [M+H]⁺

Ejemplo 101

45 Síntesis de 2-{2-etil-3,5-dihidroxi-6-[3-(2-hidroxi-etoxi)-4-metoxibenzoil]fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxietil)acetamida (Compuesto 102)

(Etapa 1)

Se disolvió 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-hidroxi-4-metoxibenzoil)fenilacetato de metilo (330 mg, 0,75 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 82, Etapa 1 en N,N-dimetilformamida (10 mL) y carbonato de potasio (550 mg, 4,0 mmol), yoduro de sodio (100 mg, 0,67 mmol) y 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-piran (0,6 mL, 4,0 mmol) se agregaron a esta ,
 5 agitándose a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80° C durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/4-1/1) para obtener 3,5-dialiloxi-2-etil-6-[4-metoxi-3-(2-tetrahydro-2H-piran-2-
 10 iloxietoxi)benzoil]fenilacetato de metilo.

De manera similar al Ejemplo 59, Etapa 2, se obtuvo 3,5-dialiloxi-2-etil-6-[3-(2-hidroxi-etoxi)-4-metoxibenzoil]fenilacetato de metilo (110 mg, 29%) a partir de 3,5-dialiloxi-2-etil-6-[4-metoxi-3-(2-tetrahydro-2H-piran-2-
 15 iloxietoxi)benzoil]fenilacetato de metilo que se obtuvo anteriormente, utilizando una solución 4 mol/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (5,0 mL) y metanol (5,0 mL).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,54 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, J=8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,07-5,00 (m, 2H), 4,58 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,16 (t, J=4,5 Hz, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,65 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,09 (t, J=7,5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 485 [M+H]⁺

(Etapa 2)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-[3-(2-hidroxi-etoxi)-4-metoxi-benzoil]fenilacético se obtuvo a partir de 3,5-dialiloxi-2-etil-6-[3-(2-hidroxi-etoxi)-4-metoxi-benzoil]fenilacetato de metilo (100 mg, 0,21
 20 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 101, Etapa 1, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (5 mL) y tetrahydrofurano (5 mL).

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo 2-{3,5-dialil-2-etil-6-[3-(2-hidroxi-etoxi)-4-metoxi-benzoil]fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxietil)-acetamida a partir de ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-[3-(2-hidroxi-etoxi)-4-
 25 metoxibenzoil]fenilacético que se obtuvo anteriormente, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (50 mg, 0,32 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (60 mg, 0,31 mmol), 2-(2-metoxietilamino)etanol (50 mg, 0,42 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 1 y N,N-dimetilformamida (5 mL).

De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, se obtuvo el Compuesto 102 (40 mg, 38% en 3 etapas) a partir de 2-[3,5-dialil-2-etil-6-[3-(2-hidroxi-etoxi)-4-metoxi-benzoil]fenil]-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxietil)-acetamida que se obtuvo
 30 anteriormente, utilizando formato de amonio (100 mg, 1,6 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (15 mg, 0,021 mmol) y 1,4-dioxano (5 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,46-7,42 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (m, 2H), 3,69 (d, J=3,7 Hz, 2H), 3,58 (t, J=5,7 Hz, 1H), 3,49 (t, J=4,7 Hz, 1H), 3,43-3,39 (m, 3H), 3,35-3,28 (m, 3,5H),
 35 3,15-3,11 (m, 2,5H), 2,53 (m, 2H), 1,06 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 492 [M+H]⁺

Ejemplo 102

Síntesis de 2-{2-etil-3,5-dihidroxi-6-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)benzoil]fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxietil)acetamida (Compuesto 103)

(Etapa 1)

De manera similar al Ejemplo 101, Etapa 1, 3,5-dialiloxi-2-etil-6-[4-metoxi-3-(2-metoxi-etoxi)benzoil]fenilacetato de metilo (0,24 g, 41%) se obtuvo a partir de 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-hidroxi-4-metoxi-benzoil)fenilacetato de metilo (0,5
 40 g, 1,1 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 82, Etapa 1, utilizando 2-bromoetil metil éter (1,0 mL, 11 mmol), carbonato de potasio (1,6 g, 11 mmol), yoduro de sodio (0,1 g, 0,70 mmol) y N,N-dimetilformamida (15 mL).

¹H-NMR (CD₃Cl, 300 MHz) δ (ppm): 7,53 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,07-5,00 (m, 2H), 4,58 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 2,65 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,09 (t, J=7,5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 499 [M+H]⁺

(Etapa 2)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, se obtuvo ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)-

benzoil]fenilacético a partir de 3,5-dialiloxi-2-etil-6-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)-benzoil]fenilacetato de metilo (230 mg, 0,46 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 102, Etapa 1, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (5 mL) y tetrahidrofurano (5 mL).

5 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, 2-{3,5-dialiloxi-2-etil-6-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)benzoil]fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxi-etil)acetamida se obtuvo a partir de ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)benzoil]fenilacético que se obtuvo anteriormente, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (110 mg, 0,69 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (130 mg, 0,69 mmol), 2-(2-metoxietilamino)etanol (110 mg, 0,92 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 1 y N,N-dimetilformamida (4 mL).

10 De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, se obtuvo el Compuesto 103 (46 mg, 20% en 3 etapas) a partir de 2-{3,5-dialiloxi-2-etil-6-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)-benzoil]fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxi-etil)acetamida que se obtuvo anteriormente, utilizando formato de amonio (150 mg, 2,4 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (20 mg, 0,029 mmol) y 1,4-dioxano (5 mL).

15 ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,46-7,42 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,88 (s, 1,5H), 3,87 (s, 1,5H), 3,74 (m, 2H), 3,69 (d, J=3,7 Hz, 2H), 3,58 (t, J=5,7 Hz, 1H), 3,49 (t, J=4,7 Hz, 1H), 3,43-3,39 (m, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,35-3,28 (m, 3,5H), 3,15-3,11 (m, 2,5H), 2,53 (m, 2H), 1,06 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 506 [M+H]⁺

Ejemplo 103

20 Síntesis de 2-{2-etil-3,5-dihidroxi-6-[4-metoxi-3-(2-morfolinoetoxi)benzoil]fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxi-etil)acetamida (Compuesto 104)

(Etapa 1)

25 De manera similar al Ejemplo 101, Etapa 1, 3,5-dialiloxi-2-etil-6-[4-metoxi-3-(2-morfolinoetoxi)benzoil]fenilacetato de metilo (0,36 g, 53%) se obtuvo a partir de 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-hidroxi-4-metoxibenzoil)fenilacetato de metilo (0,53 g, 1,2 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 82, Etapa 1, utilizando N-(2-cloroetil)morfolina (1,7 g, 11 mmol), carbonato de potasio (2,5 g, 18 mmol), yoduro de sodio (0,2 g, 1,3 mmol) y N,N-dimetilformamida (15 mL).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,54 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,48 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,07-5,01 (m, 2H), 4,58 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,74-3,71 (m, 6H), 3,62 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,84 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,65-2,56 (m, 6H), 1,09 (t, J=7,5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 554 [M+H]⁺

30 (Etapa 2)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, se obtuvo ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-[4-metoxi-3-(2-morfolinoetoxi)benzoil]fenilacético a partir de 3,5-dialiloxi-2-etil-6-[4-metoxi-3-(2-morfolinoetoxi)benzoil]fenilacetato de metilo (350 mg, 0,63 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 103, Etapa 1, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (5 mL) y tetrahidrofurano (5 mL).

35 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo 2-{3,5-dialiloxi-2-etil-6-[4-metoxi-3-(2-morfolinoetoxi)benzoil]fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxi-etil)acetamida a partir de ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-[4-metoxi-3-(2-morfolinoetoxi)benzoil]fenilacético que se obtuvo anteriormente, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (160 mg, 1,1 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (200 mg, 1,1 mmol), 2-(2-metoxietilamino)etanol (150 mg, 1,3 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 1 y N,N-dimetilformamida (10 mL).

40 De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, se obtuvo el Compuesto 104 (45 mg, 13% en 3 etapas) a partir de 2-{3,5-dialiloxi-2-etil-6-[4-metoxi-3-(2-morfolinoetoxi)benzoil]fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxi-etil)acetamida que se obtuvo anteriormente, utilizando formato de amonio (200 mg, 3,1 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (50 mg, 0,071 mmol) y 1,4-dioxano (5 mL).

45 ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,50 (dd, J=8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,89 (s, 1,5H), 3,87 (s, 1,5H), 3,74-3,71 (m, 6H), 3,58 (t, J=5,7 Hz, 1H), 3,49 (t, J=4,7 Hz, 1H), 3,43-3,39 (m, 3H), 3,35-3,28 (m, 3,5H), 3,15-3,11 (m, 2,5H), 2,91 (m, 2H), 2,73-2,71 (m, 4H), 2,53 (m, 2H), 1,08 (t, J=7,1 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 561 [M+H]⁺

50

Ejemplo 104

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-hidroxi-3-metoxibenzoil)fenil]-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxi-etil)acetamida (Compuesto 105)

(Etapa 1)

- 5 De manera similar al Ejemplo 5, Etapa 4, 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-hidroxi-3-metoxi-benzoil)fenilacetato de metilo (2,1 g, 71%) se obtuvo a partir de 3,5-dialiloxi-2-etilfenilacetato de metilo (2,0 g, 6,7 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 5, Etapa 3, utilizando ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzoico (2,3 g, 14 mmol), anhídrido trifluoroacético (2,8 mL, 20 mmol) y ácido trifluoroacético (20 mL) y utilizando una solución 7 mol/L de amoníaco en metanol (20 mL) y metanol (50 mL).

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,57 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J=8,4$, 2,0 Hz, 1H), 6,84 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 5,10-5,02 (m, 2H), 4,58 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,65 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,11 (t, $J=7,5$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(Etapa 2)

- 15 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, se obtuvo ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-hidroxi-3-metoxibenzoil)-fenilacético (0,59 g, 92%) a partir de 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-hidroxi-3-metoxibenzoil)-fenilacetato de metilo (0,67 g, 1,5 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 104, Etapa 1, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (10 mL) y tetrahidrofurano (10 mL).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,58 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J=8,4$, 2,0 Hz, 1H), 6,86 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 5,07-4,98 (m, 2H), 4,58 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 2,75 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,11 (t, $J=7,5$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(Etapa 3)

- 25 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-hidroxi-3-metoxibenzoil)-fenil]-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxietil)acetamida a partir de ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-hidroxi-3-metoxibenzoil)-fenilacético (450 mg, 1,0 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 104, Etapa 2, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (240 mg, 1,6 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (300 mg, 1,6 mmol), 2-(2-metoxietilamino)etanol (240 mg, 2,0 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 1 y N,N-dimetilformamida (10 mL).

30 De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, Compuesto 105 (93 mg, 20%) se obtuvo a partir de 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-hidroxi-3-metoxibenzoil)fenil]-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxietil)acetamida que se obtuvo anteriormente, utilizando formato de amonio (300 mg, 4,8 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (50 mg, 0,071 mmol) y 1,4-dioxano (10 mL).

35 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,46 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,80 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,88 (s, 1,5H), 3,87 (s, 1,5H), 3,69 (d, $J=4,2$ Hz, 2H), 3,59 (t, $J=5,7$ Hz, 1H), 3,50 (t, $J=4,8$ Hz, 1H), 3,46-3,40 (m, 3H), 3,35-3,28 (m, 2,5H), 3,17 (s, 1,5H), 3,15 (t, $J=5,7$ Hz, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,09 (t, $J=7,5$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 105

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-hidroxi-3-metoxibenzoil)fenil]-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida (Compuesto 106)

- 40 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-hidroxi-3-metoxibenzoil)-fenil]-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida a partir de ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-hidroxi-3-metoxibenzoil)-fenilacético (450 mg, 1,0 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 104, Etapa 2, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (240 mg, 1,6 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (300 mg, 1,6 mmol), bis(2-metoxietil)amina (270 mg, 2,0 mmol) y N,N-dimetilformamida (10 mL).

45 De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, se obtuvo el Compuesto 106 (65 mg, 15%) a partir de 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-hidroxi-3-metoxibenzoil)fenil]-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida que se obtuvo anteriormente, utilizando formato de amonio (300 mg, 4,8 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (50 mg, 0,071 mmol) y 1,4-dioxano (10 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,46 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J=8,3$, 2,0 Hz, 1H), 6,78 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,47 (t, $J=4,6$ Hz, 2H), 3,41 (t, $J=4,6$ Hz, 2H), 3,34-3,30 (m, 5H), 3,17 (s, 3H), 3,14 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 2,52 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,08 (t, $J=7,5$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 106

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metanosulfonil-benzoil)fenil]-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida (Compuesto 107)

(Etapa 1)

5 Se disolvió 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-metanosulfonil-benzoil)fenil]-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxietil)-acetamida (450 mg, 0,76 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 96, Etapa 1 en N,N-dimetilformamida (10 mL) y una dispersión de 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (50 mg, 1,3 mmol) se agregó en una atmósfera de argón, agitándose bajo enfriamiento en hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y yoduro de metilo (0,05 mL, 0,8 mmol) se agregó por goteo, seguido de agitación adicional durante 12 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió con hielo, se agregó una solución saturada acuosa de cloruro de amonio para detener la reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=2/1) para obtener 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-metanosulfonilbenzoil)-fenil]-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida (95 mg, 21%).

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 8,02-7,92 (m, 4H), 6,37 (s, 1H), 6,06 (m, 1H), 5,55-5,40 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,57 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,57-3,47 (m, 4H), 3,35-3,33 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,63 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,10 (t, $J=7,2$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(Etapa 2)

20 De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, se obtuvo el Compuesto 107 (23 mg, 27%) a partir de 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-metanosulfonilbenzoil)fenil]-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida (95 mg, 0,17 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 106, Etapa 1, utilizando formato de amonio (200 mg, 3,2 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (20 mg, 0,029 mmol) y 1,4-dioxano (3 mL).

25 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,97 (s, 4H), 6,29 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,56-3,50 (m, 4H), 3,34-3,30 (m, 5H), 3,18 (t, $J=5,3$ Hz, 2H), 3,16 (s, 6H), 2,55 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,07 (t, $J=7,5$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 494 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 107

Síntesis de 2-{2-etil-3,5-dihidroxi-6-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxibenzoil]fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxietil)acetamida (Compuesto 108)

30 (Etapa 1)

35 De manera similar al Ejemplo 101, Etapa 1, 3,5-dialiloxi-2-etil-6-[3-metoxi-4-(2-tetrahydro-2H-piran-2-iloxietoxi)benzoil]fenilacetato de metilo se obtuvo a partir de 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-hidroxi-3-metoxibenzoil)fenilacetato de metilo (230 mg, 0,52 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 104, Etapa 1, utilizando 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-piran (0,25 mL, 1,7 mmol), carbonato de potasio (200 mg, 1,5 mmol), yoduro de sodio (50 mg, 0,33 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 mL).

De manera similar al Ejemplo 59, Etapa 2, 3,5-dialiloxi-2-etil-6-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxibenzoil]fenilacetato de metilo (220 mg, 87% en 2 etapas) se obtuvo a partir de 3,5-dialiloxi-2-etil-6-[3-metoxi-4-(2-tetrahydro-2H-piran-2-iloxietoxi)benzoil]fenil-acetato de metilo que se obtuvo anteriormente, utilizando una solución 4 mol/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3 mL) y metanol (3 mL).

40 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,55 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J=8,5, 2,0$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,07-5,00 (m, 2H), 4,58 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,65 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,09 (t, $J=7,5$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 485 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(Etapa 2)

45 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, se obtuvo ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxibenzoil]fenilacético a partir de 3,5-dialiloxi-2-etil-6-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxi-benzoil]fenilacetato de metilo (310 mg, 0,52 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 107, Etapa 1, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (5 mL) y tetrahydrofurano (5 mL).

50 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, 2-{3,5-dialiloxi-2-etil-6-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxi-benzoil]fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxietil)-acetamida se obtuvo a partir de ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3-

metoxibenzoil]fenilacético que se obtuvo anteriormente, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (130 mg, 0,85 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (150 mg, 0,79 mmol), 2-(2-metoxietilamino)etanol (130 mg, 1,1 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 1 y N,N-dimetilformamida (5 mL).

5 De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, Compuesto 108 (62 mg, 25% en 3 etapas) se obtuvo a partir de 2-{3,5-dialiloxi-2-etil-6-[4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxi-benzoil]fenil}-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)-acetamida que se obtuvo anteriormente, utilizando formato de amonio (150 mg, 2,4 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (20 mg, 0,029 mmol) y 1,4-dioxano (5 mL).

10 ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,49 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 6,96 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,88 (s, 1,5H), 3,87 (s, 1,5H), 3,70 (d, J=4,2 Hz, 2H), 3,60 (t, J=5,7 Hz, 1H), 3,50 (t, J=5,5 Hz, 1H), 3,45-3,37 (m, 3H), 3,35-3,28 (m, 3,5H), 3,18-3,13 (m, 2,5H), 2,55 (m, 2H), 1,08 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 492 [M+H]⁺

Ejemplo 108

Síntesis de 2-{2-etil-3,5-dihidroxi-6-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)benzoil]fenil}-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)acetamida (Compuesto 109)

15 (Etapa 1)

20 De manera similar al Ejemplo 101, Etapa 1, se obtuvo 3,5-dialiloxi-2-etil-6-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)benzoil]fenilacetato de metilo (230 mg, 42%) a partir de 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-hidroxi-3-metoxibenzoil]fenilacetato de metilo (0,23 g, 0,52 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 104, Etapa 1, utilizando 2-bromoetil metil éter (0,15 mL, 1,6 mmol), carbonato de potasio (200 mg, 1,5 mmol), yoduro de sodio (50 mg, 0,33 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 mL).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,53 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,07-5,01 (m, 2H), 4,58 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,20 (t, J=4,7 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,80 (t, J=4,7 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,65 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,09 (t, J=7,5 Hz, 3H)

25 APCI-MS (m/z); 499 [M+H]⁺

(Etapa 2)

30 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, se obtuvo ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)benzoil]fenilacético a partir de 3,5-dialiloxi-2-etil-6-[3-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)benzoil]fenilacetato de metilo (230 mg, 0,45 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 108, Etapa 1, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (5 mL) y tetrahidrofurano (5 mL).

35 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo 2-{3,5-dialiloxi-2-etil-6-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)-benzoil]fenil}-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)-acetamida a partir de ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)benzoil]fenilacético que se obtuvo anteriormente, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (130 mg, 0,85 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (150 mg, 0,79 mmol), 2-(2-metoxietilamino)etanol (130 mg, 1,1 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 1 y N,N-dimetilformamida (5 mL).

40 De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, Compuesto 109 (96 mg, 43% en 3 etapas) se obtuvo a partir de 2-{3,5-dialiloxi-2-etil-6-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)-benzoil]fenil}-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)-acetamida que se obtuvo anteriormente, utilizando formato de amonio (150 mg, 2,4 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (20 mg, 0,029 mmol) y 1,4-dioxano (5 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,42 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,90 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,80 (s, 1,5H), 3,79 (s, 1,5H), 3,71 (m, 2H), 3,65 (d, J=4,2 Hz, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,27-3,21 (m, 3,5H), 3,18-3,13 (m, 2,5H), 2,55 (m, 2H), 1,03 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 506 [M+H]⁺

45 Ejemplo 109

Síntesis de 2-{2-etil-3,5-dihidroxi-6-[3-metoxi-4-(2-morfolinoetoxi)benzoil]fenil}-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)acetamida (Compuesto 110)

(Etapa 1)

De manera similar al Ejemplo 101, Etapa 1, metil 3,5-dialiloxi-2-etil-6-{3-metoxi-4-(2-morfolinoetoxi)benzoil}fenilacetato (300 mg, 97%) se obtuvo a partir de 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-hidroxi-3-metoxibenzoil)fenilacetato de metilo (250 mg, 0,57 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 104, Etapa 1, utilizando hidrocloreto de N-(2-cloroetil)morfolina (160 mg, 0,86 mmol), carbonato de potasio (250 mg, 1,8 mmol), yoduro de sodio (50 mg, 0,33 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 mL).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,54 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, J=8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,48 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,07-5,01 (m, 2H), 4,58 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,21 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,74-3,71 (m, 5H), 3,46 (s, 3H), 2,86 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,65-2,56 (m, 6H), 1,09 (t, J=7,5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 554 [M+H]⁺

(Etapa 2)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, se obtuvo ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-{3-metoxi-4-(2-morfolinoetoxi)benzoil}fenilacético a partir de metil 3,5-dialiloxi-2-etil-6-{3-metoxi-4-(2-morfolinoetoxi)benzoil}fenilacetato (300 mg, 0,54 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 109, Etapa 1, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (5 mL) y tetrahidrofurano (5 mL).

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo 2-{3,5-dialiloxi-2-etil-6-[3-metoxi-4-(2-morfolinoetoxi)benzoil]fenil}-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxi-etil)acetamida a partir de ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-{3-metoxi-4-(2-morfolinoetoxi)benzoil}fenilacético que se obtuvo anteriormente, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (130 mg, 0,85 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (150 mg, 0,79 mmol), 2-(2-metoxietilamino)etanol (130 mg, 1,1 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 1 y N,N-dimetilformamida (5 mL).

De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, Compuesto 110 (160 mg, 52% en 3 etapas) se obtuvo a partir de 2-{3,5-dialiloxi-2-etil-6-[3-metoxi-4-(2-morfolinoetoxi)benzoil]fenil}-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxi-etil)acetamida que se obtuvo anteriormente, utilizando formato de amonio (150 mg, 2,4 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (20 mg, 0,029 mmol) y 1,4-dioxano (5 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,42 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J=8,4, 2,2, 1,5 Hz, 1H), 6,90 (dd, J=8,4, 1,5 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,79 (s, 1,5H), 3,78 (s, 1,5H), 3,66-3,63 (m, 6H), 3,57 (t, J=5,7 Hz, 1H), 3,43 (t, J=5,1 Hz, 1H), 3,39-3,33 (m, 3H), 3,35-3,28 (m, 3,5H), 3,12-3,09 (m, 2,5H), 2,79 (m, 2H), 2,58-2,56 (m, 4H), 2,49 (m, 2H), 1,03 (t, J=7,4 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 561 [M+H]⁺

Ejemplo 110

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxi-benzoil)fenil]-N-(2-hidroxietil)-N-(2-morfolinoetil)-acetamida (Compuesto III)

(Etapa 1)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (2,2 g, 80%) se obtuvo a partir de metil 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-metoxibenzoil)fenilacetato (2,8 g, 6,6 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 8, Etapa 1, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (10 mL) y acetonitrilo (10 mL).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,83 (d, J=9,0 Hz, 2H), 6,91 (d, J=9,0 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,63 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,33 (m, 1H), 5,05-4,91 (m, 2H), 4,61-4,58 (m, 2H), 4,37-4,34 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,84 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,11 (t, J=7,4 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 411 [M+H]⁺

(Etapa 2)

Se disolvió ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-metoxibenzoil)-fenilacético (0,22 g, 0,53 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 110, Etapa 1 en N,N-dimetilformamida (2,0 mL). A la solución se agregaron hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (70 mg, 0,46 mmol), N-metilmorfolina (0,20 mL, 1,8 mmol), 2-(2-morfolinoetilamino)etanol (0,18 mL, 1,1 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 4 e hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,12 g), seguido de insuflado a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo. Se agregó a la solución resultante una solución saturada acuosa de cloruro de sodio para la separación líquida. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en

columna de gel de sílice [gel de sílice unión química de tipo amino: Cromatorex (marca registrada) NH, producto de Fuji Silysia Chemical Ltd., acetato de etilo-metanol/acetato de etilo=1/19] para obtener un rendimiento cuantitativo de 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N-(2-hidroxietil)-N-(2-morfolinoetil)acetamida.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm): 7,75 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 6,96-6,90 (m, 2H), 6,60 y 6,59 (s, total 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 5,03-4,95 (m, 2H), 4,63-4,61 (m, 2H), 4,42-4,38 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,77 y 3,70 (s, total 2H), 3,65-3,57 (m, 5H), 3,48-3,25 (m, 6H), 2,63 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,44-2,39 (m, 2H), 2,32-2,28 (m, 2H), 2,11 (t, $J=6,8$ Hz, 1H), 1,14-1,06 (m, 3H)

APCI-MS (m/z); 567 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(Etapa 3)

10 Se disolvió 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-metoxibenzoil)-fenil]-N-(2-hidroxietil)-N-(2-morfolinoetil)acetamida (0,31 g, 0,55 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 110, Etapa 2 en 1,4-dioxano (1,5 mL) y se agregaron formato de amonio (0,14 g, 2,2 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,012 g, 0,017 mmol), seguido de la agitación a 100°C durante 1,5 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía C18 en
15 columna de gel de sílice (agua-agua/acetonitrilo=1/1) para obtener el Compuesto III (0,14 g, 51%).

Punto de fusión: $235\text{-}237^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm): 7,78 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 6,95-6,89 (m, 2H), 6,32 y 6,31 (s, total 1H), 3,84 (s, 3H), 3,71-3,55 (m, 7H), 3,47-3,38 (m, 3H), 3,31-3,25 (m, 3H), 2,55 (q, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,44-2,41 (m, 2H), 2,32-2,29 (m, 2H), 2,11 (t, $J=7,0$ Hz, 1H), 1,11-1,04 (m, 3H)

20 APCI-MS (m/z); 487 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Análisis elemental: ($\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$)

Encontrado (%): C: 63,84; H, 7,07; N, 5,63

Calculado (%): C: 63,71; H, 7,07; N, 5,72

Ejemplo 111

25 Síntesis de 2-[2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-N-(2-dimetilaminoetil)-N-(2-metoxi-etil)acetamida (Compuesto 112)

(Etapa 1)

30 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, se obtuvo ácido 3,5-dialiloxi-2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etilfenil- acético (2,7 g, 89%) a partir de 3,5-dialiloxi-2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etilfenilacetato de metilo (3,1 g, 6,8 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 28, Etapa 1, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (10 mL) y acetonitrilo (10 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,55 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J=2,0$, 8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,64 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,33 (m, 1H), 5,07-4,91 (m, 2H), 4,61-4,58 (m, 2H), 4,38-4,35 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 2,83 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,12 (t, $J=7,4$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$

35 (Etapa 2)

40 De manera similar al Ejemplo 110, Etapa 2, se obtuvo 2-[3,5-dialiloxi-2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etilfenil]-N-(2-dimetilaminoetil)-N-(2-metoxietil)acetamida (0,25 g, 96%) a partir de ácido 3,5-dialiloxi-2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etilfenilacético (0,20 g, 0,45 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 111, Etapa 1, utilizando hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,13 g, 0,68 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,10 g, 0,68 mmol), N-metilmorfolina (0,20 mL, 1,8 mmol), N-(2-metoxietil)-N',N'-dimetiletilenodiamina (0,13 g, 0,89 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 8 y N,N-dimetilformamida (2,0 mL).

45 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,52 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,40 y 6,42 (s, total 1H), 6,07 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,44 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 5,08-5,01 (m, 2H), 4,57-4,55 (m, 2H), 4,39-4,35 (m, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,70 y 3,68 (s, total 2H), 3,39 (brs, 3H), 3,35-3,16 (m, 6H), 2,65-2,58 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,33-1,98 (m, 2H), 1,11-1,07 (m, 3H)

APCI-MS (m/z); 569 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(Etapa 3)

5 De manera similar al Ejemplo 110, Etapa 3, Compuesto 112 (70 mg, 33%) se obtuvo a partir de 2-[3,5-dialiloxi-2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etilfenil]-N-(2-dimetilaminoetil)-N-(2-metoxietil)acetamida (0,25 g, 0,43 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 111, Etapa 2, utilizando formato de amonio (0,12 g, 1,9 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,11 g, 0,16 mmol) y 1,4-dioxano (16 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,46-7,40 (m, 2H), 6,95 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,32 y 6,31 (s, total 1H), 3,87 (s, 3H), 3,84 y 3,83 (s, total 3H), 3,69 y 3,65 (s, total 2H), 3,42 (brs, 3H), 3,39-3,17 (m, 6H), 2,54 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,33-1,98 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,04-1,11 (m, 3H)

APCI-MS (m/z); 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 Ejemplo 112

Síntesis de N-(2-dimetilaminoetil)-2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N-(2-metoxietil)-acetamida (Compuesto 113)

(Etapa 1)

15 De manera similar al Ejemplo 110, Etapa 2, se obtuvo 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N-(2-dimetilaminoetil)-N-(2-metoxietil)acetamida cuantitativamente a partir de ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (2,1 g, 5,2 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 110, Etapa 1, utilizando hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (1,5 g, 7,8 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,2 g, 7,8 mmol), N-metil morfolina (2,0 mL, 18 mmol), N-(2-metoxietil)-N',N'-dimetiletlenodiamina (1,6 g, 11 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 8 y N,N-dimetilformamida (17 mL).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm): 7,77-7,72 (m, 2H), 6,94-6,89 (m, 2H), 6,59 y 6,58 (s, total 1H), 6,10 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 5,03-4,95 (m, 2H), 4,63-4,60 (m, 2H), 4,41-4,38 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,43 (brs, 3H), 3,75 y 3,70 (s, total 2H), 3,75-3,15 (m, 6H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,11-1,05 (m, 3H)

APCI-MS (m/z); 539 $[\text{M}+\text{H}]^+$

25 (Etapa 2)

De manera similar al Ejemplo 110, Etapa 3, se obtuvo el Compuesto 113 (1,3 g, 54%) a partir de 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N-(2-dimetilaminoetil)-N-(2-metoxietil)acetamida (2,8 g, 5,3 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 112, Etapa 1, utilizando formato de amonio (1,4 g, 22 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,11 g, 0,16 mmol) y 1,4-dioxano (16 mL).

30 Punto de fusión: 204-206° C.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm): 7,79 (d, $J=9,1$ Hz, 2H), 6,94-6,90 (m, 2H), 6,32 y 6,31 (s, total 1H), 3,84 (s, 3H), 3,70 y 3,66 (s, total 2H), 3,43 (s, 3H), 3,40-3,18 (m, 6H), 2,54 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,39-2,00 (m, 2H), 1,11-1,04 (m, 3H)

APCI-MS (m/z); 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$

35 Análisis elemental: ($\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$)

Encontrado (%): C: 65,21; H, 7,57; N, 5,74

Calculado (%): C: 65,23; H, 7,49; N, 6,09

Ejemplo 113

40 Síntesis de N-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(3,4-dimetoxi-benzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-N-(2-hidroxietil)-acetamida (Compuesto 114)

(Etapa 1)

45 De manera similar al Ejemplo 110, Etapa 2, se obtuvo 2-[3,5-dialiloxi-2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etilfenil]-N-(2-dietilaminoetil)-N-(2-hidroxietil)acetamida (200 mg, 71%) a partir de ácido 3,5-dialiloxi-2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etilfenilacético (0,21 g, 0,48 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 111, Etapa 1, utilizando hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,14 g, 0,73 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,11 g, 0,71 mmol), N-metil morfolina (0,20 mL, 1,8 mmol), N,N-dietil-N'-(2-hidroxietil)etilenodiamina (0,17 g, 1,1 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 6 y N,N-dimetilformamida (2,0 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm): 7,44-7,32 (m, 2H), 6,94 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,60 y 6,59 (s, total 1H), 6,10 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 5,05-4,97 (m, 2H), 4,64-4,62 (m, 2H), 4,43-4,40 (m, 2H), 3,88-3,70 (m, 8H), 3,70-3,22 (m, 6H), 2,66-2,35 (m, 7H), 2,20 (m, 1H), 1,13-0,90 (m, 9H)

APCI-MS (m/z); 583 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 (Etapa 2)

De manera similar al Ejemplo 110, Etapa 3, Compuesto 114 (15 mg, 8,6%) se obtuvo a partir de 2-[3,5-dialiloxi-2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etilfenil]-N-(2-dietilaminoetil)-N-(2-hidroxi-etil)acetamida (0,20 g, 0,34 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 113, Etapa 1, utilizando formato de amonio (86 mg, 1,4 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (7,2 mg, 0,010 mmol) y 1,4-dioxano (1,5 mL).

10 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm): 7,44-7,42 (m, 2H), 6,97 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,69 (brs, 2H), 3,65 (t, $J=5,1$ Hz, 2H), 3,53-3,46 (m, 4H), 3,34-3,29 (m, 2H), 2,99-2,88 (m, 4H), 2,63-2,52 (m, 2H), 1,18-1,01 (m, 9H)

APCI-MS (m/z); 503 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 114

15 Síntesis de 2-[2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-N-(2-metoxietil)-N-(2-morfolinoetil)-acetamida (Compuesto 115)

(Etapa 1)

20 De manera similar al Ejemplo 110, Etapa 2, se obtuvo 2-[3,5-dialiloxi-2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etilfenil]-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-morfolinoetil)acetamida cuantitativamente a partir de ácido 3,5-dialiloxi-2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etilfenilacético (0,23 g, 0,53 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 111, Etapa 1, utilizando hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,15 g, 0,79 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,12 g, 0,79 mmol), N-metilmorfolina (0,20 mL, 1,8 mmol), N-(2-metoxietil)-2-morfolinoetilamina (0,20 g, 1,8 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 5 y N,N-dimetilformamida (2,0 mL).

25 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm): 7,43-7,34 (m, 2H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,59 y 6,58 (s, total 1H), 6,10 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 5,04-4,96 (m, 2H), 4,62-4,60 (m, 2H), 4,42-4,39 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,82 y 3,81 (s, total 3H), 3,75 y 3,69 (s, total 2H), 3,44 (brs, 3H), 3,63-3,15 (m, 10H), 2,63-2,58 (m, 2H), 2,42-2,25 (m, 4H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,12-1,05 (m, 3H)

APCI-MS (m/z); 611 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(Etapa 2)

30 De manera similar al Ejemplo 110, Etapa 3, Compuesto 115 (0,22 g, 78%) se obtuvo a partir de 2-[3,5-dialiloxi-2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etilfenil]-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-morfolinoetil)acetamida (0,33 g, 0,55 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 114, Etapa 1, utilizando formato de amonio (0,14 g, 2,2 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (12 mg, 0,017 mmol) y 1,4-dioxano (1,5 mL).

Punto de fusión: 126-129° C.

35 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm): 7,46-7,39 (m, 2H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,32 y 6,30 (s, total 1H), 3,89 (s, 3H), 3,83 y 3,82 (s, total 3H), 3,70 y 3,64 (s, total 2H), 3,43 (brs, 3H), 3,62-3,15 (m, 10H), 2,57-2,49 (m, 2H), 2,43-1,98 (m, 6H), 1,11-1,03 (m, 3H)

APCI-MS (m/z); 531 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Análisis elemental: ($\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$)

40 Encontrado (%): C: 58,29; H, 7,75; N, 5,02

Calculado (%): C: 58,42; H, 7,53; N, 4,87

Ejemplo 115

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxi-benzoil)fenil]-N-(2-metoxietil)-N-(2-morfolinoetil)-acetamida (Compuesto 116)

45 (Etapa 1)

De manera similar al Ejemplo 110, Etapa 2, se obtuvo 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N-(2-metoxietil)-

- 5 N-(2-morfolinoetil)acetamida cuantitativamente a partir de ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (0,21 g, 0,50 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 110, Etapa 1, utilizando hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,14 g, 0,77 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,12 g, 0,79 mmol), N-metilmorfolina (0,20 mL, 1,8 mmol), N-(2-metoxietil)-2-morfolinoetilamina (0,19 g, 1,0 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 5 y N,N-dimetilformamida (2,0 mL).
- ¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,75 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,94-6,89 (m, 2H), 6,59 y 6,57 (s, total 1H), 6,10 (m, 1H), 5,67 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 5,03-4,94 (m, 2H), 4,63-4,60 (m, 2H), 4,40-4,37 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,76 y 3,70 (s, total 2H), 3,64-3,54 (m, 4H), 3,45 (brs, 3H), 3,43-3,15 (m, 6H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,43-2,26 (m, 4H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,13-1,05 (m, 3H)
- 10 APCI-MS (m/z); 581 [M+H]⁺
(Etapa 2)
- De manera similar al Ejemplo 110, Etapa 3, se obtuvo el Compuesto 116 (0,20 g, 79%) a partir de 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N-(2-metoxietil)-N-(2-morfolinoetil)acetamida (0,29 g, 0,50 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 115, Etapa 1, utilizando formato de amonio (0,13 g, 2,0 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (11 mg, 0,016 mmol) y 1,4-dioxano (1,5 mL).
- 15 Punto de fusión: 216-218° C.
- ¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,81-7,77 (m, 2H), 6,95-6,90 (m, 2H), 6,32 y 6,31 (s, total 1H), 3,84 (s, 3H), 3,71 y 3,66 (s, total 2H), 3,45 (brs, 3H), 3,64-3,18 (m, 10H), 2,57-2,50 (m, 2H), 2,44-2,02 (m, 6H), 1,12-1,04 (m, 3H)
- APCI-MS (m/z); 501 [M+H]⁺
- 20 Análisis elemental: (C₂₇H₃₆N₂O₇)
- Encontrado (%): C: 64,70; H: 7,35; N: 5,57
- Calculado (%): C: 64,78; H: 7,25; N: 5,60
- Ejemplo 116
- 25 Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxi-benzoil)fenil]-N-(3-hidroxipropil)-N-(2-metoxietil)-acetamida (Compuesto 117)
- De manera similar al Ejemplo 74, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 117 (0,26 g, 62%) a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (0,31 g, 0,93 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,23 g, 1,22 mmol), 3-(2-metoxietilamino)propanol (0,19 g, 1,4 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 2 y N,N-dimetilformamida (3,0 mL). En este caso, la cristalización se llevó adelante con una mezcla de disolvente de acetato de etilo y acetonitrilo.
- 30 Punto de fusión: 203-206° C.
- ¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,78 (brd, J=8,9 Hz, 2H), 6,94-6,89 (m, 2H), 6,32 y 6,31 (s, total 1H), 3,84 (s, 3H), 3,71 y 3,67 (s, total 1H), 3,50 (t, J=6,0 Hz, 1H), 3,43-3,12 (m, 10H), 2,58-2,48 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,10-1,04 (m, 3H)
- 35 APCI-MS (m/z); 446 [M+H]⁺
- Análisis elemental: (C₂₄H₃₁NO₇·0,2H₂O)
- Encontrado (%): C: 64,07; H: 7,19; N: 3,16
- Calculado (%): C: 64,19; H: 7,05; N: 3,12
- Ejemplo 117
- 40 Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxi-benzoil)fenil]-N-(2-hidroxietil)-N-(3-metoxipropil)-acetamida (Compuesto 118)
- De manera similar al Ejemplo 74, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 118 (0,17 g, 42%) a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (0,30 g, 0,92 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,23 g, 1,20 mmol), 2-(3-metoxipropilamino)etanol (0,19 g, 1,4 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 3 y N,N-dimetilformamida (3,0 mL). En este caso, la cristalización se llevó adelante con una mezcla de disolvente de acetato de etilo y acetonitrilo.
- 45

Punto de fusión: 189-192° C.

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,81-7,76 (m, 2H), 6,94-6,88 (m, 2H), 6,32 y 6,31 (s, total 1H), 3,84 y 3,83 (s, total 3H), 3,71 y 3,62 (s, total 2H), 3,59 (t, J=6,0 Hz, 1H), 3,43-3,18 (m, 10H), 3,12 (t, J=6,0 Hz, 1H), 2,59-2,51 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,10-1,04 (m, 3H)

5 APCI-MS (m/z); 446 [M+H]⁺

Análisis elemental: (C₂₄H₃₁NO₇)

Encontrado (%): C: 64,52; H, 6,98; N, 3,00

Calculado (%): C: 64,70; H, 7,01; N, 3,14

Ejemplo 118

10 Síntesis de 2-[2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-N-(3-hidroxipropil)-N-(2-metoxietil)-acetamida (Compuesto 119)

15 De manera similar al Ejemplo 74, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 119 (0,23 g, 54%) a partir de ácido 2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil acético (0,31 g, 0,87 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 40, Etapa 1, utilizando hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,23 g, 1,2 mmol), 3-(2-metoxietil-amino)propanol (0,19 g, 1,4 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 2 y N,N-dimetilformamida (3,0 mL). En este caso, la cristalización se llevó adelante con una mezcla de disolvente de acetato de etilo y metanol.

Punto de fusión: 184-186° C.

20 ¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,47-7,41 (m, 2H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,33 y 6,32 (s, total 1H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,71 y 3,66 (s, total 2H), 3,50 (t, J=5,4 Hz, 1H), 3,43-3,12 (m, 10H), 2,58-2,49 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,11-1,05 (m, 3H)

APCI-MS (m/z); 476 [M+H]⁺

Análisis elemental: (C₂₅H₃₃NO₈ 0,3H₂O)

Encontrado (%): C: 62,52; H, 7,16; N, 2,91

Calculado (%): C: 62,44; H, 7,04; N, 2,91

25 Ejemplo 119

Síntesis de 2-[2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-N-(2-hidroxietil)-N-(3-metoxipropil)-acetamida (Compuesto 120)

30 De manera similar al Ejemplo 74, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 120 (0,15 g, 37%) a partir de ácido 2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil acético (0,31 g, 0,87 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 40, Etapa 1, utilizando hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,23 g, 1,2 mmol), 2-(3-metoxipropilamino)etanol (0,19 g, 1,4 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 3 y N,N-dimetilformamida (3,0 mL). En este caso, la cristalización se llevó adelante con una mezcla de disolvente de acetato de etilo y metanol.

Punto de fusión: 189-182° C.

35 ¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,46-7,38 (m, 2H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,32 y 6,31 (s, total 1H), 3,88 y 3,87 (s, total 3H), 3,84 (s, 3H), 3,71 y 3,61 (s, total 2H), 3,58 (t, J=5,4 Hz, 1H), 3,44-3,19 (m, 10H), 3,10 (t, J=5,4 Hz, 1H), 2,59-2,50 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,11-1,04 (m, 3H)

APCI-MS (m/z); 476 [M+H]⁺

Análisis elemental: (C₂₅H₃₃NO₈)

40 Encontrado (%): C: 63,29; H, 7,16; N, 2,94

Calculado (%): C: 63,14; H, 6,99; N, 2,95

Ejemplo 120

Síntesis de 2-[2-(4-etoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxi-fenil]-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida (Compuesto 121)

(Etapa 1)

5 De manera similar al Ejemplo 5, Etapa 4, 3,5-dialiloxi-2-(4-etoxibenzoil)-6-etil-fenilacetato de metilo (1,1 g, 73%) se obtuvo a partir de 3,5-dialiloxi-2-etilfenilacetato de metilo (1,0 g, 3,5 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 5, Etapa 3, utilizando ácido 3-etoxibenzoico (0,86 g, 5,2 mmol), anhídrido trifluoroacético (0,73 mL, 5,2 mmol) y ácido trifluoroacético (20 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,80-7,76 (m, 2H), 6,88-6,84 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,06-4,99 (m, 2H), 4,57 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,09 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,65 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,43 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,09 (t, $J=7,5$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 439 [M+H]⁺

10 (Etapa 2)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, ácido 3,5-dialiloxi-2-(4-etoxibenzoil)-6-etilfenilacético (0,98 g, 92%) se obtuvo a partir de 3,5-dialiloxi-2-(4-etoxibenzoil)-6-etilfenilacetato de metilo (1,1 g, 2,5 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 120, Etapa 1, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (10 mL), acetonitrilo (5 mL) y tetrahidrofurano (5 mL).

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,80 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,32 (m, 1H), 5,06-4,99 (m, 2H), 4,58 (m, 2H), 4,37 (m, 2H), 4,10 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,77 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,43 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,09 (t, $J=7,5$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 425 [M+H]⁺

(Etapa 3)

20 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, 2-[3,5-dialiloxi-2-(4-etoxibenzoil)-6-etilfenil]-N,N-bis(2-hidroxietyl)acetamida se obtuvo a partir de ácido 3,5-dialiloxi-2-(4-etoxibenzoil)-6-etilfenilacético (250 mg, 0,59 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 120, Etapa 2, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (140 mg, 0,92 mmol), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (170 mg, 0,89 mmol), dietanolamina (150 mg, 1,4 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 mL).

25 De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, se obtuvo el Compuesto 121 (130 mg, 52%) a partir de 2-[3,5-dialiloxi-2-(4-etoxibenzoil)-6-etilfenil]-N,N-bis(2-hidroxietyl)acetamida que se obtuvo anteriormente, utilizando formato de amonio (200 mg, 3,2 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (20 mg, 0,029 mmol) y 1,4-dioxano (6 mL).

30 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,79-7,74 (m, 2H), 6,92-6,87 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,10 (q, $J=6,7$ Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,60 (t, $J=5,8$ Hz, 2H), 3,44-3,39 (m, 4H), 3,31-3,27 (m, 2H), 2,54 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,39 (t, $J=6,7$ Hz, 3H), 1,08 (t, $J=7,5$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 432 [M+H]⁺

Ejemplo 121

Síntesis de 2-[2-(4-etoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-N-(2-hidroxietyl)-N-(2-metoxietyl)-acetamida (Compuesto 122)

35 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo 2-[3,5-dialiloxi-2-(4-etoxibenzoil)-6-etilfenil]-N,N-bis(2-metoxietyl)acetamida a partir de ácido 3,5-dialiloxi-2-(4-etoxibenzoil)-6-etilfenilacético (250 mg, 0,59 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 120, Etapa 2, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (140 mg, 0,92 mmol), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (170 mg, 0,89 mmol), 2-(2-metoxietyl)etanol (150 mg, 1,3 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 1 y N,N-dimetilformamida (5 mL).

40 De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, se obtuvo el Compuesto 122 (140 mg, 56%) a partir de 2-[3,5-dialiloxi-2-(4-etoxibenzoil)-6-etilfenil]-N,N-bis(2-metoxietyl)acetamida que se obtuvo anteriormente, utilizando formato de amonio (200 mg, 3,2 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (20 mg, 0,029 mmol) y 1,4-dioxano (6 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,80-7,77 (m, 2H), 6,92-6,89 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,70 (d, $J=5,3$ Hz, 2H), 3,60 (t, $J=5,7$ Hz, 1H), 3,51 (t, $J=4,8$ Hz, 1H), 3,45-3,39 (m, 3H), 3,35-3,28 (m, 3,5H), 3,18-3,13 (m, 2,5H), 2,55 (m, 2H), 1,40 (m, 3H), 1,08 (t, $J=7,3$ Hz, 3H)

45 APCI-MS (m/z); 446 [M+H]⁺

Ejemplo 122

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-isopropoxi-benzoil)fenil]-N,N-bis(2-hidroxietyl)acetamida (Compuesto 123)

(Etapa 1)

5 De manera similar al Ejemplo 5, Etapa 4, 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-isopropoxibenzoil)-fenilacetato de metilo (0,95 g, 61%) se obtuvo a partir de 3,5-dialiloxi-2-etilfenilacetato de metilo (1,0 g, 3,5 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 5, Etapa 3, utilizando ácido 4-isopropoxibenzoico (0,95 g, 5,3 mmol), anhídrido trifluoroacético (0,74 mL, 5,2 mmol) y ácido trifluoroacético (20 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,80-7,76 (m, 2H), 6,87-6,82 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,06 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,06-4,99 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 4,57 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,65 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,35 (d, $J=6,0$ Hz, 6H), 1,09 (t, $J=7,5$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 453 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 (Etapa 2)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, se obtuvo ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-isopropoxibenzoil)fenilacético (0,90 g, 97%) a partir de 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-isopropoxibenzoil)fenilacetato de metilo (0,95 g, 2,1 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 122, Etapa 1, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (10 mL), acetonitrilo (5 mL) y tetrahidrofurano (5 mL).

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,82-7,77 (m, 2H), 6,87-6,82 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,06 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,06-4,99 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,57 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,77 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,35 (d, $J=6,0$ Hz, 6H), 1,09 (t, $J=7,5$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(Etapa 3)

20 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-isopropoxibenzoil)fenil]-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida a partir de ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-isopropoxibenzoil)fenilacético (300 mg, 0,69 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 122, Etapa 2, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (160 mg, 1,1 mmol), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (200 mg, 1,1 mmol), dietanolamina (150 mg, 1,4 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 mL).

25 De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, se obtuvo el Compuesto 123 (180 mg, 59%) a partir de 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-isopropoxibenzoil)fenil]-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida que se obtuvo anteriormente, utilizando formato de amonio (200 mg, 3,2 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (25 mg, 0,036 mmol) y 1,4-dioxano (6 mL).

30 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,77-7,74 (m, 2H), 6,89-6,86 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,69 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,60 (t, $J=5,8$ Hz, 2H), 3,44-3,39 (m, 4H), 3,31-3,27 (m, 2H), 2,52 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,32 (d, $J=6,2$ Hz, 6H), 1,08 (t, $J=7,5$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 123

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-isopropoxi-benzoil)fenil]-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)-acetamida (Compuesto 124)

35 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-isopropoxibenzoil)fenil]-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)acetamida a partir de ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-isopropoxi-benzoil)fenilacético (300 mg, 0,69 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 122, Etapa 2, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (160 mg, 1,0 mmol), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (200 mg, 1,0 mmol), 2-(2-metoxietilamino)etanol (160 mg, 1,4 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 1 y N,N-dimetilformamida (5 mL).

40 De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, se obtuvo el Compuesto 124 (150 mg, 47%) a partir de 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-isopropoxibenzoil)fenil]-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)acetamida que se obtuvo anteriormente, utilizando formato de amonio (220 mg, 3,5 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (25 mg, 0,036 mmol) y 1,4-dioxano (6 mL).

45 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,78-7,75 (m, 2H), 6,90-6,85 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,69 (m, 1H), 3,69 (d, $J=5,3$ Hz, 2H), 3,59 (t, $J=5,7$ Hz, 1H), 3,50 (t, $J=4,8$ Hz, 1H), 3,43-3,38 (m, 3H), 3,35-3,28 (m, 3,5H), 3,16-3,13 (m, 2,5H), 2,55 (m, 2H), 1,32 (m, 6H), 1,08 (t, $J=7,3$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 124

Síntesis de 2-{2-etil-3,5-dihidroxi-6-[3-metoxi-4-(2-morfolinoetoxi)benzoil]fenil}-N,N-bis(2-metoxietil)-acetamida (Compuesto 125)

(Etapa 1)

5 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, se obtuvo ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-hidroxi-3-metoxibenzoil)-fenilacético a partir de 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-hidroxi-3-metoxibenzoil)fenilacetato de metilo (1,0 g, 2,3 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 104, Etapa 1, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (20 mL), tetrahidrofurano (10 mL) y acetonitrilo (10 mL).

10 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-hidroxi-3-metoxibenzoil)-fenil]-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida (550 mg, 44% en 2 etapas) a partir de ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-hidroxi-3-metoxibenzoil)fenilacético que se obtuvo anteriormente, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (750 mg, 4,9 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (900 mg, 4,7 mmol), bis(2-metoxietil)amina (1,0 mL, 6,7 mmol) y N,N-dimetilformamida (30 mL).

15 ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,34 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, J=8,7 Hz, 1,8 Hz, 1H), 6,68 (d, J=8,7 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,02 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,99-4,91 (m, 2H), 4,64 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,42-3,22 (m, 4H), 3,27-3,22 (m, 5H), 3,07-3,04 (m, 5H), 2,52 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,11 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 542 [M+H]⁺

(Etapa 2)

20 De manera similar al Ejemplo 101, Etapa 1, se obtuvo 2-{3,5-dialiloxi-2-etil-6-[3-metoxi-4-(2-morfolinoetoxi)benzoil]fenil}-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida (180 mg, 98%) a partir de 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-hidroxi-3-metoxibenzoil)fenil]-N,N-bis(2-metoxi-etil)acetamida (150 mg, 0,28 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 124, Etapa 1, utilizando hidrocloreto de N-(2-cloroetil)morfolina (80 mg, 0,43 mmol), carbonato de potasio (120 mg, 0,86 mmol), yoduro de sodio (20 mg, 0,13 mmol) y N,N-dimetilformamida (3,0 mL).

25 ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,46 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, J=8,7 Hz, 1,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J=8,7 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,99-4,91 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 4,44 (m, 2H), 4,21 (t, J=5,7 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,71 (m, 4H), 3,52-3,42 (m, 4H), 3,32 (t, J=6,8 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,17 (t, J=5,4 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,83 (t, J=5,7 Hz, 2H), 2,63-2,57 (m, 6H), 1,11 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 655 [M+H]⁺

30 (Etapa 3)

De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, se obtuvo el Compuesto 125 (63 mg, 41%) a partir de 2-{3,5-dialiloxi-2-etil-6-[3-metoxi-4-(2-morfolinoetoxi)benzoil]fenil}-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida (180 mg, 0,27 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 124, Etapa 2, utilizando formato de amonio (90 mg, 1,4 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (20 mg, 0,029 mmol) y 1,4-dioxano (3 mL).

35 ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,47 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J=8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,21 (t, J=5,5 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,71-3,87 (m, 6H), 3,46-3,40 (m, 4H), 3,35-3,29 (m, 5H), 3,17-3,13 (m, 5H), 2,83 (t, J=5,5 Hz, 2H), 2,63-2,60 (m, 4H), 2,52 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,08 (t, J=7,5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 575 [M+H]⁺

Ejemplo 125

40 Síntesis de 2-{2-etil-3,5-dihidroxi-6-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxibenzoil]fenil}-N,N-bis(2-metoxietil)-acetamida (Compuesto 126)

(Etapa 1)

45 De manera similar al Ejemplo 101, Etapa 1, se obtuvo 2-{3,5-dialiloxi-2-etil-6-[3-metoxi-4-(2-tetrahydro-2H-piran-2-iletoxi)benzoil]fenil}-N,N-bis(2-metoxietil)-acetamida a partir de 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-hidroxi-3-metoxibenzoil)fenil]-N,N-bis(2-metoxi-etil)acetamida (160 mg, 0,30 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 124, Etapa 1, utilizando 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-piran (0,1 mL, 0,66 mmol), carbonato de potasio (100 mg, 0,73 mmol), yoduro de sodio (40 mg, 0,27 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 mL).

50 De manera similar al Ejemplo 59, Etapa 2, se obtuvo 2-{3,5-dialiloxi-2-etil-6-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxibenzoil]fenil}-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida (130 mg, 74%) a partir de 2-{3,5-dialiloxi-2-etil-6-[3-metoxi-4-(2-tetrahydro-2H-piran-2-iletoxi)benzoil]fenil}-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida que se obtuvo anteriormente, utilizando una solución 4 mol/L de

cloruro de hidrógeno en L,4-dioxano (1 mL) y metanol (2 mL).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,53 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, J=8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 5,07-5,00 (m, 2H), 4,55 (m, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 3,96 (t, J=4,5 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,57-3,38 (m, 4H), 3,35-3,28 (m, 5H), 3,20-3,13 (m, 5H), 2,60 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,09 (t, J=7,5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 586 [M+H]⁺

(Etapa 2)

De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, se obtuvo el Compuesto 126 (90 mg, 81%) a partir de 2-{3,5-dialiloxi-2-etil-6-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxi-benzoil]fenil}-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida (130 mg, 0,22 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 125, Etapa 1, utilizando formato de amonio (100 mg, 1,6 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (20 mg, 0,029 mmol) y 1,4-dioxano (3 mL).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ (ppm): 9,32 (brs, 1H), 9,03 (brs, 1H), 7,33 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, J=8,8, 1,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,88 (t, J=5,5 Hz, 1H), 4,00 (t, J=7,0 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,39-3,28 (m, 4H), 3,22-3,15 (m, 5H), 3,05-3,01 (m, 5H), 2,35 (q, J=7,5 Hz, 2H), 0,97 (t, J=7,5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 506 [M+H]⁺

Ejemplo 126

Síntesis de 2-[2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxi-fenil]-N-(3-dimetilaminopropil)-N-(2-metoxi-etil)acetamida (Compuesto 127)

(Etapa 1)

De manera similar al Ejemplo 110, Etapa 2, 2-[3,5-dialiloxi-2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etilfenil]-N-(3-dimetilaminopropil)-N-(2-metoxietil)acetamida se obtuvo cuantitativamente a partir de ácido 3,5-dialiloxi-2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etilfenilacético (0,32 g, 0,72 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 111, Etapa 1, utilizando hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,21 g, 0,79 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,17 g, 0,79 mmol), N-metilmorfolina (0,30 mL, 2,7 mmol), N-(2-metoxietil)-N',N'-dimetilpropano-1,3-diamina (0,23 g, 1,4 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 9 y N,N-dimetilformamida (3,0 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,45-7,40 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,60 y 6,59 (s, total 1H), 6,11 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 5,05-4,97 (m, 2H), 4,63-4,60 (m, 2H), 4,42-4,39 (m, 2H), 3,87-3,69 (m, 8H), 3,44 (brs, 3H), 3,34-3,14 (m, 6H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,27-2,10 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,13-1,07 (m, 3H)

APCI-MS (m/z); 583 [M+H]⁺

(Etapa 2)

De manera similar al Ejemplo 110, Etapa 3, se obtuvo el Compuesto 127 (0,14 g, 34%) a partir de 2-[3,5-dialiloxi-2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etilfenil]-N-(3-dimetilaminopropil)-N-(2-metoxietil)acetamida (0,47 g, 0,81 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 126, Etapa 1, utilizando formato de amonio (0,21 g, 3,3 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (18 mg, 0,026 mmol) y 1,4-dioxano (2,5 mL).

Punto de fusión: 183-186° C.

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,45-7,40 (m, 2H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,32 y 6,31 (s, total 1H), 3,87-3,69 (m, 8H), 3,43 (brs, 3H), 3,34-3,14 (m, 6H), 2,55-2,48 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,27-2,10 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,04-1,17 (m, 3H)

APCI-MS (m/z); 503 [M+H]⁺

Análisis elemental: (C₂₂H₃₈N₂O₂·0,3H₂O)

Encontrado (%): C: 63,85; H: 7,75; N: 5,42

Calculado (%): C: 63,84; H: 7,66; N: 5,51

Ejemplo 127

Síntesis de N-(3-dimetilaminopropil)-2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N-(2-metoxietil)-acetamida (Compuesto 128)

(Etapa 1)

De manera similar al Ejemplo 110, Etapa 2, se obtuvo 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N-(3-dimetilaminopropil)-N-(2-metoxietil)acetamida cuantitativamente a partir de ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (0,32 g, 0,78 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 110, Etapa 1, utilizando hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,22 g, 1,2 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,18 g, 1,2 mmol), N-metilmorfolina (0,30 mL, 2,7 mmol), N-(2-metoxietil)-N',N'-dimetilpropano-1,3-diamina (0,25 g, 1,6 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 9 y N,N-dimetilformamida (3,0 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,77-7,73 (m, 2H), 6,94-6,88 (m, 2H), 6,60 y 6,58 (s, total 1H), 6,11 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 5,03-4,95 (m, 2H), 4,64-4,60 (m, 2H), 4,42-4,37 (m, 2H), 3,87-3,69 (m, 5H), 3,45 (brs, 3H), 3,36-3,14 (m, 6H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,27-2,09 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,13-1,06 (m, 3H)

APCI-MS (m/z); 553 [M+H]⁺

(Etapa 2)

De manera similar al Ejemplo 110, Etapa 3, se obtuvo el Compuesto 128 (0,18 g, 45%) a partir de 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N-(3-dimetilaminopropil)-N-(2-metoxietil)acetamida (0,46 g, 0,84 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 127, Etapa 1, utilizando formato de amonio (0,21 g, 3,4 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (18 mg, 0,026 mmol) y 1,4-dioxano (2,5 mL).

Punto de fusión: 160-163° C.

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,81-7,76 (m, 2H), 6,93-6,89 (m, 2H), 6,32 y 6,31 (s, total 1H), 3,84 y 3,83 (s, total 3H), 3,71 y 3,64 (s, total 2H), 3,43 (brs, 3H), 3,34-3,14 (m, 6H), 2,55-2,48 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,28-2,10 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,11-1,04 (m, 3H)

APCI-MS (m/z); 473 [M+H]⁺

Análisis elemental: (C₂₆H₃₆N₂O₆·0,3H₂O)

Encontrado (%): C: 65,31; H, 7,81; N, 5,76

Calculado (%): C: 65,33; H, 7,72; N, 5,86

Ejemplo 128

Síntesis de N-(3-dietilaminoetil)-2-[2-(3,4-dimetoxi-benzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-N-(2-metoxietil)-acetamida (Compuesto 129)

(Etapa 1)

De manera similar al Ejemplo 110, Etapa 2, 2-[3,5-dialiloxi-2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etilfenil]-N-(2-dietilaminoetil)-N-(2-metoxietil)acetamida se obtuvo cuantitativamente a partir de ácido 3,5-dialiloxi-2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etilfenilacético (0,31 g, 0,71 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 111, Etapa 1, utilizando hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,20 g, 1,1 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,16 g, 1,1 mmol), N-metilmorfolina (0,30 mL, 2,7 mmol), N,N-dietil-N'-(2-metoxietil)etilendiamina (0,25 g, 1,4 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 7 y N,N-dimetilformamida (3,0 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,44-7,34 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,60 y 6,59 (s, total 1H), 6,10 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 5,05-4,97 (m, 2H), 4,63-4,61 (m, 2H), 4,42-4,40 (m, 2H), 3,87-3,71 (m, 8H), 3,45 (brs, 3H), 3,15-3,41 (m, 6H), 2,66-2,36 (m, 7H), 2,13 (m, 1H), 1,13-0,90 (m, 9H)

APCI-MS (m/z); 597 [M+H]⁺

(Etapa 2)

De manera similar al Ejemplo 110, Etapa 3, Compuesto 129 (98 mg, 26%) se obtuvo a partir de 2-[3,5-dialiloxi-2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etilfenil]-N-(2-dietilaminoetil)-N-(2-metoxietil)acetamida (0,43 g, 0,72 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 128, Etapa 1, utilizando formato de amonio (0,18 g, 2,9 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (15 mg, 0,022 mmol) y 1,4-dioxano (2,5 mL).

Punto de fusión: 106-109° C.

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,45-7,43 (m, 2H), 6,98 (d, J=8,9 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,61-3,47 (m, 6H), 3,35 (s, 3H), 3,17-3,03 (m, 6H), 2,56 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,22 (t, J=7,3 Hz, 6H), 1,08 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 517 [M+H]⁺

Análisis elemental: (C₂₈H₂₈O₅ 0,3H₂O)

Encontrado (%): C: 67,43; H, 5,79, N: 0

Calculado (%): C: 67,82; H, 5,86, N: 0

5 Ejemplo 129

Síntesis de N-(2-dietilaminoetil)-2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N-(2-metoxietil)-acetamida (Compuesto 130)

(Etapa 1)

10 De manera similar al Ejemplo 110, Etapa 2, se obtuvo N-(2-dietilaminoetil)-2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N-(2-metoxietil)acetamida cuantitativamente a partir de ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (0,31 g, 0,76 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 110, Etapa 1, utilizando hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,22 g, 1,1 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,17 g, 1,1 mmol), N-metilmorfolina (0,30 mL, 2,7 mmol), N,N-dietil-N'-(2-metoxietil)etilendiamina (0,26 g, 1,5 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 7 y N,N-dimetilformamida (3,0 mL).

15 ¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,76-7,72 (m, 2H), 6,93-6,88 (m, 2H), 6,58 y 6,57 (s, total 1H), 6,10 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,44 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 5,05-4,94 (m, 2H), 4,62-4,60 (m, 2H), 4,39-4,37 (m, 2H), 3,83-3,70 (m, 5H), 3,45 (brs, 3H), 3,44-3,16 (m, 6H), 2,66-2,35 (m, 7H), 2,14 (m, 1H), 1,11-0,90 (m, 9H)

APCI-MS (m/z); 567 [M+H]⁺

(Etapa 2)

20 De manera similar al Ejemplo 110, Etapa 3, se obtuvo el Compuesto 130 (0,20 g, 53%) a partir de N-(2-dietilaminoetil)-2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-metoxi-benzoil)fenil]-N-(2-metoxietil)acetamida (0,43 g, 0,77 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 129, Etapa 1, utilizando formato de amonio (0,19 g, 3,1 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (16 mg, 0,023 mmol) y 1,4-dioxano (2,5 mL).

Punto de fusión: 205-208° C.

25 ¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,78 (d, J=9,0 Hz, 2H), 6,95 (d, J=9,0 Hz, 2H), 6,33 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,62-3,43 (m, 6H), 3,35 (s, 3H), 3,18-3,10 (m, 6H), 2,56 (q, J=7,6 Hz, 2H), 1,22 (t, J=7,3 Hz, 6H), 1,08 (t, J=7,6 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 487 [M+H]⁺

Análisis elemental: (C₂₂H₃₈N₂O₆ 2,0H₂O)

30 Encontrado (%): C: 61,86; H, 7,80; N, 5,12

Calculado (%): C: 62,05; H, 8,10; N, 5,36

Ejemplo 130

Síntesis de 2-[2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-1-(4-morfolinopiperidino)etanona (Compuesto 131)

(Etapa 1)

35 De manera similar al Ejemplo 110, Etapa 2, se obtuvo 2-[3,5-dialiloxi-2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etilfenil]-1-(4-morfolinopiperidino)etanona (0,30 g, 94%) a partir de 3,5-dialiloxi-2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etilfenilácido acético (0,24 g, 0,54 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 111, Etapa 1, utilizando hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,16 g, 0,81 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,13 g, 0,81 mmol), 4-morfolinopiperidina (0,92 g, 5,4 mmol) y N,N-dimetilformamida (3,0 mL).

40 ¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,44 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=1,9, 8,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,71 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 5,07-4,99 (m, 2H), 4,64-4,61 (m, 2H), 4,42-4,40 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,87, (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,75-3,57 (m, 6H), 2,92 (m, 1H), 2,73-2,33 (m, 8H), 1,80-1,64 (m, 2H), 1,18 (m, 1H), 1,09 (t, J=7,3 Hz, 3H), 0,88 (m, 1H)

APCI-MS (m/z); 593 [M+H]⁺

45

(Etapa 2)

De manera similar al Ejemplo 110, Etapa 3,

5 Se obtuvo Compuesto 131 (0,18 g, 74%) a partir de 2-[3,5-dialiloxi-2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etilfenil]-1-(4-morfolinopiperidino)etanona (0,29 g, 0,48 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 130, Etapa 1, utilizando formato de amonio (0,12 g, 1,9 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (11 mg, 0,016 mmol) y 1,4-dioxano (3,0 mL).

Punto de fusión: 263-266° C.

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,45 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,38 (dd, J=1,9, 8,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,84, (s, 3H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,66-3,51 (m, 6H), 2,89 (t, J=12,7 Hz, 1H), 2,65-2,32 (m, 8H), 1,78-1,64 (m, 2H), 1,12 (m, 1H), 1,07 (t, J=7,3 Hz, 3H), 0,91 (m, 1H)

10 APCI-MS (m/z); 513 [M+H]⁺

Análisis elemental: (C₂₂H₃₆N₂O₂ 0,1H₂O)

Encontrado (%): C: 65,31; H, 7,18; N, 5,38

Calculado (%): C: 65,38; H, 7,09; N, 5,45

Ejemplo 131

15 Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxi-benzoil)fenil]-1-(4-morfolinopiperidino)etanona (Compuesto 132)

(Etapa 1)

20 De manera similar al Ejemplo 110, Etapa 2, se obtuvo 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-1-(4-morfolinopiperidino)etanona (0,14 g, 43%) a partir de ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-metoxi-benzoil)fenilacético (0,24 g, 0,59 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 110, Etapa 1, utilizando hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,17 g, 0,89 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,14 g, 0,89 mmol), 4-morfolinopiperidina (1,0 g, 5,8 mmol) y N,N-dimetilformamida (3,0 mL).

25 ¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,73 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,92 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 5,04-4,96 (m, 2H), 4,64-4,61 (m, 2H), 4,41-4,38 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,76-3,59 (m, 6H), 2,94 (m, 1H), 2,69-2,33 (m, 8H), 1,82-1,66 (m, 2H), 1,24 (m, 1H), 1,10 (t, J=7,3 Hz, 3H), 0,97 (m, 1H)

APCI-MS (m/z); 563 [M+H]⁺

(Etapa 2)

30 De manera similar al Ejemplo 110, Etapa 3, se obtuvo el Compuesto 132 (82 mg, 66%) a partir de 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-1-(4-morfolinopiperidino)etanona (0,14, 0,26 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 131, Etapa 1, utilizando formato de amonio (0,065 g, 1,0 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (5,4 mg, 0,0077 mmol) y 1,4-dioxano (2,0 mL).

Punto de fusión: 242-244° C.

35 ¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,77 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,91 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,84, (s, 3H), 3,70-3,53 (m, 6H), 2,91 (t, J=12,7 Hz, 1H), 2,63-2,32 (m, 8H), 1,82-1,67 (m, 2H), 1,20 (m, 1H), 1,07 (t, J=7,3 Hz, 3H), 0,98 (m, 1H)

APCI-MS (m/z); 483 [M+H]⁺

Análisis elemental: (C₂₇H₃₄N₂O₆ 0,4H₂O)

Encontrado (%): C: 66,22; H, 7,12; N, 5,63

Calculado (%): C: 66,21; H, 7,16; N, 5,72

40 Ejemplo 132

Síntesis de 2-[2-(4-etoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihroxifenil]-N-(2-metoxietil)-N-(2-morfolinoetil)-acetamida (Compuesto 133)

45 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo 2-[3,5-dialiloxi-2-(4-etoxibenzoil)-6-etilfenil]-N-(2-metoxietil)-N-(2-morfolinoetil)acetamida a partir de ácido 3,5-dialiloxi-2-(4-etoxibenzoil)-6-etilfenilacético (340 mg, 0,80 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 120, Etapa 2, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (190 mg, 1,2 mmol), hidrocloreuro de

1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (230 mg, 1,2 mmol), N-metilmorfolina (0,27 mL, 2,6 mmol), N-(2-metoxietil)-2-morfolinoetilamina (300 mg, 1,6 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 5 y N,N-dimetilformamida (8 mL).

5 De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, se obtuvo el Compuesto 133 (190 mg, 47%) a partir de 2-[3,5-dialiloxi-2-(4-etoxibenzoi)-6-etilfenil]-N-(2-metoxietil)-N-(2-morfolinoetil)acetamida que se obtuvo anteriormente, utilizando formato de amonio (260 mg, 4,1 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (50 mg, 0,072 mmol) y 1,4-dioxano (8 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,78-7,74 (m, 2H), 6,90-6,86 (m, 2H), 6,32 (m, 1H), 4,08 (q, J=6,9 Hz, 2H), 3,67-3,58 (m, 7H), 3,45-3,42 (m, 4H), 3,35-3,27 (m, 4H), 3,18-3,13 (m, 2H), 2,54-2,40 (m, 7H), 2,21 (m, 1H), 1,37 (m, 3H), 1,08 (m, 3H)

10 APCI-MS (m/z); 515 [M+H]⁺

Ejemplo 133

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-isopropoxi-benzoi)fenil]-N-(2-metoxietil)-N-(2-morfolinoetil)-acetamida (Compuesto 134)

15 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-isopropoxibenzoi)fenil]-N-(2-metoxietil)-N-(2-morfolinoetil)acetamida a partir de ácido 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-isopropoxi-benzoi)fenilacético (350 mg, 0,80 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 122, Etapa 2, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (190 mg, 1,2 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (230 mg, 1,2 mmol), N-metilmorfolina (0,27 mL, 2,6 mmol), N-(2-metoxietil)-2-morfolinoetilamina (300 mg, 1,6 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 5 y N,N-dimetilformamida (8 mL).

20 De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, se obtuvo el Compuesto 134 (230 mg, 55%) a partir de 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-isopropoxibenzoi)fenil]-N-(2-metoxietil)-N-(2-morfolinoetil)acetamida que se obtuvo anteriormente, utilizando formato de amonio (260 mg, 4,1 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (50 mg, 0,072 mmol) y 1,4-dioxano (8 mL).

25 ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,76-7,74 (m, 2H), 6,89-6,84 (m, 2H), 6,30 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,70-3,55 (m, 6H), 3,43-3,39 (m, 3H), 3,30-3,24 (m, 4H), 3,19-3,15 (m, 2H), 2,57-2,48 (m, 2H), 2,42-2,27 (m, 5H), 2,04 (m, 1H), 1,37 (m, 6H), 1,08 (m, 3H)

APCI-MS (m/z); 529 [M+H]⁺

Ejemplo 134

30 Síntesis de 2-[2-bromo-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxi-benzoi)fenil]-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)-acetamida (Compuesto 135)

(Etapa 1)

De manera similar al Ejemplo 88, Etapa 1, 3,5-dihidroxi-2-(4-metoxibenzoi)fenilacetato de metilo (2,9 g, 82%) se obtuvo a partir de 3,5-dihidroxifenilacetato de metilo (2,0 g, 11 mmol), utilizando ácido 4-metoxibenzoico (2,0 g, 13 mmol) y dietil eterato de trifluoruro de boro (40 mL).

35 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,69-7,64 (m, 2H), 6,90-6,87 (m, 2H), 6,32 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,36 (s, 2H)

APCI-MS (m/z); 315 [M-H]⁻

(Etapa 2)

40 Se disolvió 3,5-dihidroxi-2-(4-metoxibenzoi)fenilacetato de metilo (2,8 g, 8,9 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 134, Etapa 1 en diclorometano (50 mL) y diisopropiletilamina (4,5 mL, 26 mmol) y se agregó con éxito por goteo metil éter de clorometilo (2,0 mL, 26 mmol), agitándose bajo enfriamiento en hielo. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se agregó agua para la separación líquida y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/9-1/2) para obtener metil 3,5-bis(metoximetoxi)-2-(4-metoxi-benzoi)fenilacetato (3,0 g, 83%).

45 ¹H-NMR (CCl₄, 300 MHz) δ (ppm): 7,82-7,79 (m, 2H), 6,91-6,88 (m, 2H), 6,80 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,70 (d, J=2,1 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,24 (s, 3H)

APCI-MS (m/z); 405 [M+H]⁺

(Etapa 3)

Se disolvió 3,5-bis(metoximetoxi)-2-(4-metoxibenzoil)-fenilacetato de metilo (490 mg, 1,2 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 134, Etapa 2 en N,N-dimetilformamida (10 mL) y se agregó N-bromosuccinimida (220 mg, 1,2 mmol), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se agregó agua para la separación líquida y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/4-1/1) para obtener 3,5-bis(metoximetoxi)-2-bromo-6-(4-metoxibenzoil)fenilacetato de metilo (520 mg, 89%).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,82-7,79 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,91-6,88 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,24 (s, 3H)

APCI-MS (m/z); 483, 485 [M+H]⁺

(Etapa 4)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, se obtuvo ácido 3,5-bis(metoximetoxi)-2-bromo-6-(4-metoxibenzoil)-fenilacético a partir de 3,5-bis(metoximetoxi)-2-bromo-6-(4-metoxibenzoil)fenil-acetato de metilo (520 mg, 1,1 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 134, Etapa 3, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (5 mL) y acetonitrilo (5 mL).

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo 2-[3,5-bis(metoximetoxi)-2-bromo-6-(4-metoxibenzoil)-fenil]-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)acetamida (310 mg, 51% en 2 etapas) a partir de ácido 3,5-bis(metoximetoxi)-2-bromo-6-(4-metoxibenzoil)fenil-acético que se obtuvo anteriormente, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (240 mg, 1,6 mmol), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (300 mg, 1,6 mmol), 2-(2-metoxietilamino)etanol (250 mg, 2,1 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 1 y N,N-dimetilformamida (10 mL).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,87-7,84 (m, 2H), 6,99 (s, 0,5H), 6,98 (s, 0,5H), 6,91-6,88 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,98 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,86-3,81 (m, 7H), 3,76-3,60 (m, 2H), 3,54-3,87 (m, 7H), 3,28-3,21 (m, 6H)

APCI-MS (m/z); 570, 572 [M+H]⁺

(Etapa 5)

De manera similar al Ejemplo 59, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 135 (180 mg, 47%) a partir de 2-[3,5-bis(metoximetoxi)-2-bromo-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)acetamida (280 mg, 0,49 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 134, Etapa 4, utilizando una solución 4 mol/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2 mL) y metanol (3 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,81-7,78 (m, 2H), 6,95-6,90 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 3,85-3,84 (m, 5H), 3,61 (t, J=5,7 Hz, 1H), 3,53 (t, J=5,1 Hz, 1H), 3,47-3,42 (m, 3H), 3,39-3,28 (m, 3,5H), 3,25-3,21 (m, 2,5H)

APCI-MS (m/z); 482, 484 [M+H]⁺

Ejemplo 135

Síntesis de 2-[2-acetil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxi-etil)acetamida (Compuesto 136)

(Etapa 1)

Se disolvió 3,5-bis(metoximetoxi)-2-(4-metoxibenzoil)-fenilacetato de metilo (0,75 g, 1,9 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 134, Etapa 2 en diclorometano (20 mL). La solución resultante se enfrió a -30° C. y se agregó yodo (0,47 g, 1,9 mmol) y [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (0,8 g, 1,9 mmol) con éxito en una atmósfera de argón, seguido de la agitación durante 2 horas. A la mezcla de reacción se agregó una solución saturada acuosa de tiosulfato de sodio, y la mezcla se agitó adicionalmente durante una hora, mientras la temperatura se elevó a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó agua para la separación líquida y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/4-1/2) para obtener 3,5-bis(metoximetoxi)-2-yodo-6-(4-metoxibenzoil)fenilacetato de metilo (0,95 g, 96%).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,83-7,80 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,92-6,88 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,24 (s, 3H)

APCI-MS (m/z); 531 [M+H]⁺

(Etapa 2)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, se obtuvo ácido 3,5-bis(metoximetoxi)-2-yodo-6-(4-metoxibenzoil)fenil-acético a partir de 3,5-bis(metoxi-metoxi)-2-yodo-6-(4-metoxibenzoil)fenilacetato de metilo (0,94 g, 1,8 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 135, Etapa 1, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (5 mL) y acetonitrilo (5 mL).

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo 2-[3,5-bis(metoximetoxi)-2-yodo-6-(4-metoxibenzoil)-fenil]-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)acetamida (0,79 g, 72% en 2 etapas) a partir de ácido 3,5-bis(metoximetoxi)-2-yodo-6-(4-metoxibenzoil)fenil-acético que se obtuvo anteriormente, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,41 g, 2,7 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,51 g, 2,7 mmol), 2-(2-metoxietilamino)etanol (0,42 g, 3,5 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 1 y N,N-dimetilformamida (15 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,87-7,84 (m, 2H), 6,91-6,87 (m, 3H), 5,27 (s, 2H), 4,98 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,93-3,84 (m, 8H), 3,54-3,37 (m, 9H), 3,30-3,21 (m, 6H)

APCI-MS (m/z); 618 [M+H]⁺

(Etapa 3)

Se disolvió 2-[3,5-bis(metoximetoxi)-2-yodo-6-(4-metoxi-benzoil)fenil]-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)acetamida (0,56 g, 0,91 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 135, Etapa 2 en tolueno (10 mL) y etoxivinil tributilestaño (0,46 mL, 1,4 mmol) y se agregó dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,05 g, 0,071 mmol) con éxito en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas bajo calentamiento y reflujo y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se agregó una solución saturada acuosa de fluoruro de amonio, seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y se agregó ácido clorhídrico 1 mol/L, agitándose bajo enfriamiento en hielo, seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se neutralizó con una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio, seguido de separación líquida. Posteriormente, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (20 mL) y se agregó carbón activado (400 mg), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado que se obtuvo se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol=10/0-9/1 para obtener 2-[2-acetil-3,5-bis(metoximetoxi)-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)acetamida (0,25 g, 51%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,85-7,81 (m, 2H), 6,94-6,88 (m, 3H), 5,25 (s, 2H), 5,02 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 3,85-3,84 (m, 4H), 3,69-3,37 (m, 12H), 3,30-3,21 (m, 6H), 2,59 (s, 1,5H), 2,58 (s, 1,5H)

APCI-MS (m/z); 534 [M+H]⁺

(Etapa 4)

De manera similar al Ejemplo 59, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 136 (30 mg, 13%) a partir de 2-[2-acetil-3,5-bis(metoximetoxi)-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)acetamida (250 mg, 0,46 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 135, Etapa 3, utilizando una solución 4 mol/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 mL) y metanol (8 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,80-7,77 (m, 2H), 6,95-6,92 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 3,85 (s, 1,5H), 3,84 (s, 1,5H), 3,74 (m, 2H), 3,55-3,36 (m, 4H), 3,35-3,28 (m, 3,5H), 3,18-3,13 (m, 3,5H), 2,52 (s, 1,5H), 2,51 (s, 1,5H)

APCI-MS (m/z); 446 [M+H]⁺

Ejemplo 136

Síntesis de 2-{2-[3,4-bis(2-metoxietoxi)benzoil]-6-etil-3,5-dihidroxifenil}-N-bis(2-hidroxietil)acetamida (Compuesto 137)

(Etapa 1)

De manera similar al Ejemplo 101, Etapa 1, se obtuvo 3,4-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo (3,0 g, 95%) a partir de 3,4-dihidroxibenzoato de etilo (2,0 g, 11 mmol), utilizando 2-bromoetil metil éter (2,6 mL, 28 mmol), carbonato de potasio (4,5 g, 33 mmol), yoduro de sodio (0,5 g, 3,4 mmol) y N,N-dimetilformamida (50 mL).

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, se obtuvo ácido 3,4-bis(2-metoxietoxi) benzoico (2,0 g, 69%) a partir de 3,4-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo (3,0 g, 11 mmol) que se obtuvo anteriormente, utilizando una solución

acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (10 mL) y acetonitrilo (20 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,65 (dd, J=8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,22-4,15 (m, 4H), 3,78-3,74 (m, 4H), 3,48 (s, 3H), 3,42 (s, 3H)

APCI-MS (m/z); 269 [M-H]⁻

5 (Etapa 2)

De manera similar al Ejemplo 5, Etapa 4, 3,5-dialiloxi-2-[3,4-bis(2-metoxietoxi)benzoil]-6-etilfenilacetato de metilo (0,48 g, 20%) se obtuvo a partir de 3,5-dialiloxi-2-etilfenilacetato de metilo (1,3 g, 4,4 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 5, Etapa 3, utilizando ácido 3,4-bis(2-metoxietoxi) benzoico (1,3 g, 4,8 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 136, Etapa 1, anhídrido trifluoroacético (0,68 mL, 4,8 mmol) y ácido trifluoroacético (25 mL).

10 ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,52 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,06-4,99 (m, 2H), 4,50 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,26-4,16 (m, 4H), 3,83-3,75 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,45 (s, 9H), 2,65 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,09 (t, J=7,5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 543 [M+H]⁺

(Etapa 3)

15 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, ácido 3,5-dialiloxi-2-[3,4-bis(2-metoxietoxi)benzoil]-6-etilfenilacético (0,46 g, 95%) se obtuvo a partir de 3,5-dialiloxi-2-[3,4-bis(2-metoxietoxi)benzoil]-6-etilfenilacetato de metilo (0,48 g, 0,89 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 136, Etapa 2, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (5 mL) y acetonitrilo (10 mL).

20 ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,52 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,06-4,99 (m, 2H), 4,50 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,26-4,16 (m, 4H), 3,83-3,75 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,45 (s, 6H), 2,65 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,09 (t, J=7,5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 543 [M+H]⁺

(Etapa 4)

25 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, 2-{3,5-dialiloxi-2-[3,4-bis(2-metoxietoxi)benzoil]-6-etilfenil}-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida se obtuvo a partir de ácido 3,5-dialiloxi-2-[3,4-bis(2-metoxietoxi)benzoil]-6-etilfenilacético (220 mg, 0,41 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 136, Etapa 3, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (110 mg, 0,69 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (130 mg, 0,68 mmol), dietanolamina (100 mg, 0,95 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 mL).

30 De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, se obtuvo el Compuesto 137 (120 mg, 55%) a partir de 2-{3,5-dialiloxi-2-[3,4-bis(2-metoxietoxi)benzoil]-6-etilfenil}-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida que se obtuvo anteriormente, utilizando formato de amonio (140 mg, 2,2 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (30 mg, 0,043 mmol) y 1,4-dioxano (5 mL).

35 ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,46 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J=8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,21-4,13 (m, 4H), 3,77-3,72 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,59 (t, J=5,8 Hz, 2H), 3,44-3,39 (m, 10H), 3,37-3,27 (m, 2H), 2,54 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,07 (t, J=7,5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 536 [M+H]⁺

Ejemplo 137

Síntesis de 2-{2-[3,4-bis(2-metoxietoxi)benzoil]-3,5-dihidroxi-6-etilfenil}-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxi-etil)acetamida (Compuesto 138)

40 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo 2-{3,5-dialiloxi-2-[3,4-bis(2-metoxietoxi)benzoil]-6-etilfenil}-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)acetamida a partir de ácido 3,5-dialiloxi-2-[3,4-bis(2-metoxi-etoxi)benzoil]-6-etilfenilacético (220 mg, 0,41 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 136, Etapa 3, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (110 mg, 0,69 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (130 mg, 0,68 mmol), 2-(2-metoxietilamino)etanol (120 mg, 1,0 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 1 y N,N-dimetilformamida (5 mL).

45 De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, se obtuvo el Compuesto 138 (120 mg, 53%) a partir de 2-{3,5-dialiloxi-2-[3,4-bis(2-metoxietoxi)benzoil]-6-etilfenil}-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)acetamida que se obtuvo anteriormente, utilizando formato de amonio (140 mg, 2,2 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (30 mg, 0,043 mmol) y 1,4-dioxano (5 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,46 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 6,95 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,21-4,13 (m, 4H), 3,77-3,68 (m, 6H), 3,58 (t, J=5,8 Hz, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,41-3,38 (m, 9H), 3,35-3,28 (m, 3,5H), 3,15-3,12 (m, 2,5H), 2,53 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,07 (t, J=7,5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 550 [M+H]⁺

5 Ejemplo 138

Síntesis de hidrocloreto de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-[3-metoxi-4-(2-morfolinoetoxi)benzoil]fenil]-N,N-bis(2-metoxietil)-acetamida (Compuesto 139)

10 Se disolvió Compuesto 125 (110 mg, 0,19 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 124, Etapa 3 en metanol (1,0 mL) y se agregó una solución 10% de cloruro de hidrógeno en metanol (1,5 mL, 3,5 mmol), agitándose bajo enfriamiento en hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se cristalizó a partir de etanol para obtener el Compuesto 139 (106 mg, 89%).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ (ppm): 11,4 (brs, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,12 (brs, 1H), 7,37 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,25 (dd, J=8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,48 (brs, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,51-3,48 (m, 6H), 3,43-3,30 (m, 4H), 3,23-3,15 (m, 7H), 3,07-3,04 (m 5H), 2,35 (q, J=7,3 Hz, 2H), 0,97 (t, J=7,3 Hz, 3H)

15 APCI-MS (m/z); 575 [M+H]⁺

Análisis elemental: (C₃₀H₄₂N₂O₉HCl 0,5H₂O)

Encontrado (%): C: 58,26; H, 7,13; N, 4,41

Calculado (%): C: 58,10; H, 7,15; N, 4,52

Ejemplo 139

20 Síntesis de N-(2-dimetilaminoetil)-2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N-(3-metoxipropil)-acetamida (Compuesto 140)

25 De manera similar al Ejemplo 110, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 140 (0,089 g, 61%) a partir del ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacético (0,10 g, 0,31 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 10, Etapa 1, utilizando hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,090 g, 0,47 mmol), N-(3-metoxipropil)-N',N'-dimetil-etilenodiamina (0,10 g, 0,62 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 10, 1-hidroxibenzotriazol (0,072 g, 0,47 mmol), N-metilmorfolina (0,10 mL, 1,2 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

Punto de fusión: 190-193° C.

30 ¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,78 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,92 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,31 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,36-3,15 (m, 9H), 2,55 (q, J=7,3 Hz, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,08 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 473 [M+H]⁺

Análisis elemental: (C₂₆H₃₆N₂O₆ 0,2H₂O)

Encontrado (%): C: 65,70; H, 7,71; N, 5,91

Calculado (%): C: 65,58; H, 7,71; N, 5,88

35 Ejemplo 140

Síntesis de 2-[2-(3,4-dimetoxibenzoil)-3,5-dihidroxi-6-etilfenil]-N-(2-dimetilaminoetil)-N-(3-metoxipropil)-acetamida (Compuesto 141)

40 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, Compuesto 141 (0,087 g, 56%) se obtuvo a partir de ácido 2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenilacético (0,11 g, 0,31 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 40, Etapa 1, utilizando hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,17 g, 0,86 mol), N-(3-metoxipropil)-N',N'-dimetil-etilenodiamina (0,18 g, 1,15 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 10, 1-hidroxibenzotriazol (0,13 g, 0,86 mmol), N-metilmorfolina (0,10 mL, 1,2 mmol) y N,N-dimetilformamida (2,0 mL).

Punto de fusión: 189-191° C.

45 ¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,39-7,46 (m, 2H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,34-3,14 (m, 9H), 2,55 (q, J=7,3 Hz, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,07 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 503 [M+H]⁺

Análisis elemental: (C₂₇H₃₈N₂O₇)

Encontrado (%): C: 64,24; H, 7,76; N, 5,70

Calculado (%): C: 64,52; H, 7,62; N, 5,57

5 Ejemplo 141

Síntesis de hidrocloreto de N-(2-dimetilaminoetil)-2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N-(2-metoxietil)-acetamida (Compuesto 142)

10 Se disolvió Compuesto 113 (0,6172 g, 1,346 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 112 en etanol (11 mL). La solución resultante se enfrió a 4° C. y se agregó una solución 1,0 mol/L de cloruro de hidrógeno en etanol (1,5 mL), seguido de la agitación durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener un rendimiento cuantitativo de Compuesto 142.

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,80 (d, J=9,0 Hz, 2H), 6,97 (d, J=9,0 Hz, 2H), 6,34 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,66 (t, J=5,4 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,54 (t, J=5,4 Hz, 2H), 3,44 (t, J=4,3 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,25 (t, J=5,7 Hz, 2H), 2,90 (s, 6H), 2,57 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,08 (t, J=7,3 Hz, 3H)

15 APCI-MS (m/z); 459 [M+H]⁺

Análisis elemental: (C₂₅H₃₄N₂O₆HCl 0,9H₂O 0,1CH₃CH₂OH)

Encontrado (%): C: 58,29; H, 7,42; N, 5,84

Calculado (%): C: 58,68; H, 7,31; N, 5,43

Ejemplo 142

20 Síntesis de 2-{2-etil-3,5-dihidroxi-6-[4-(trifluoro-metil)benzoil]fenil}-N,N-bis(2-hidroxi-etil)acetamida (Compuesto 143) (Etapa 1)

De manera similar al Ejemplo 88, Etapa 1, 2-etil-3,5-dihidroxi-6-[4-(trifluorometil)-benzoil]fenilacetato de metilo (2,2 g, 38%) se obtuvo a partir de 2-etil-3,5-dihidroxifenilacetato de metilo (3,1 g, 15 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 7, Etapa 2, utilizando 4-(trifluorometil)-cloruro de benzoilo (3,1 g, 15 mmol) y dietil eterato de trifluoruro de boro (20 mL).

25 ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 7,76 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,67 (d, J=7,8 Hz, 2H), 6,27 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 2,54 (q, J=7,6 Hz, 2H), 1,06 (t, J=7,6 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 381 [M-H]⁻

(Etapa 2)

30 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, se obtuvo ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-[4-(trifluorometil)benzoil]-fenilacético (2,0 g, 99%) a partir de metil 2-etil-3,5-dihidroxi-6-[4-(trifluorometil)benzoil]fenil-acetato (2,2 g, 5,6 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 142, Etapa 1, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (15 mL) y tetrahidrofurano (8 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,92 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,70 (d, J=7,8 Hz, 2H), 6,33 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,62 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,09 (t, J=7,3 Hz, 3H)

35 APCI-MS (m/z); 367 [M-H]⁻

(Etapa 3)

40 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 143 (0,38 g, 24%) a partir de ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-[4-(trifluorometil)benzoil]fenilacético (1,3 g, 3,5 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 142, Etapa 2, utilizando hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,81 g, 4,2 mmol), dietanolamina (0,55 g, 5,2 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,92 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,68 (d, J=8,1 Hz, 2H), 6,30 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,68 (t, J=5,7 Hz, 2H), 3,51 (t, J=5,2 Hz, 2H), 3,43 (t, J=5,2 Hz, 2H), 3,23 (t, J=5,2 Hz, 2H), 2,57 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,08 (t, J=7,5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 456 [M+H]⁺

Ejemplo 143

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-[4-(trifluoro-metil)benzoil]fenil]-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxi-etil)acetamida (Compuesto 144)

- 5 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 144 (0,45 g, 36%) a partir de ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-[4-(trifluorometil)benzoil]fenilacético (1,0 g, 2,7 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 142, Etapa 2, utilizando hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (0,63 g, 3,3 mmol), 2-(2-metoxietilamino)etanol (0,49 g, 4,1 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 1 y N,N-dimetilformamida (10 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm): 7,91 (d, $J=7,8$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,29 (s, 1H), 3,85 (d, $J=3,0$ Hz, 2H), 3,67-3,27 (m, 9H), 3,17-3,09 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,00 (t, $J=7,3$ Hz, 3H)

- 10 APCI-MS (m/z); 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 144

Síntesis de 2-[2-(3,4-difluorobenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-N,N-bis(2-hidroxi-etil)acetamida (Compuesto 145)

(Etapa 1)

- 15 De manera similar al Ejemplo 88, Etapa 1, 2-(3,4-difluorobenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxi-fenilacetato de metilo (1,5 g, 28%) se obtuvo a partir de 2-etil-3,5-dihidroxifenilacetato de metilo (3,1 g, 15 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 7, Etapa 2, utilizando 3,4-difluorocloruro de benzoilo (2,6 g, 15 mmol) y dietil eterato de trifluoruro de boro (20 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 7,79 (brs, 1H), 7,62-7,45 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,27 (brs, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 2,54 (q, $J=7,6$ Hz, 2H), 1,07 (t, $J=7,6$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 349 $[\text{M}-\text{H}]^-$

- 20 (Etapa 2)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, ácido 2-(3,4-difluorobenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenilacético (1,1 g, 80%) se obtuvo a partir de 2-(3,4-difluorobenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenilacetato de metilo (1,4 g, 4,1 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 144, Etapa 1, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (10 mL) y tetrahidrofurano (6 mL).

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm): 7,67-7,58 (m, 2H), 7,33-7,30 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,61 (q, $J=7,6$ Hz, 2H), 1,09 (t, $J=7,6$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 335 $[\text{M}-\text{H}]^-$

(Etapa 3)

- 30 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 145 (370 mg, 54%) a partir de ácido 2-(3,4-difluorobenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenilacético (550 mg, 1,6 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 144, Etapa 2, utilizando hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (380 mg, 2,0 mmol), dietanolamina (260 mg, 2,5 mmol) y N,N-dimetilformamida (6 mL).

- 35 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,68-7,61 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,67 (t, $J=4,9$ Hz, 2H), 3,51 (t, $J=4,9$ Hz, 2H), 3,42 (t, $J=4,9$ Hz, 2H), 3,32 (t, $J=4,9$ Hz, 2H), 2,56 (q, $J=6,7$ Hz, 2H), 1,07 (t, $J=6,7$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 145

Síntesis de 2-[2-(3,4-difluorobenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxietil)-acetamida (Compuesto 146)

- 40 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 146 (460 mg, 64%) a partir de ácido 2-(3,4-difluorobenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenilacético (560 mg, 1,7 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 144, Etapa 2, utilizando hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (380 mg, 2,0 mmol), 2-(2-metoxietilamino)etanol (300 mg, 2,5 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 1 y N,N-dimetilformamida (6 mL).

- 45 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,69-7,60 (m, 2H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,66 (t, $J=4,9$ Hz, 1H), 3,57 (t, $J=4,3$ Hz, 1H), 3,51-3,17 (m, 9H), 2,55 (m, 2H), 1,00 (t, $J=9,7$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 146

Síntesis de 2-{2-etil-3,5-dihidroxi-6-[3-metoxi-4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]fenil}-N,N-bis(2-metoxietil)-acetamida (Compuesto 147)

(Etapa 1)

5 De manera similar al Ejemplo 101, Etapa 1, se obtuvo 2-{3,5-dialiloxi-2-etil-6-[3-metoxi-4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]fenil}-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida (175 mg, 97%) a partir de 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-hidroxi-3-metoxibenzoil)fenil]-N,N-bis(2-metoxi-etil)acetamida (150 mg, 0,28 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 124, Etapa 1, utilizando hidrocloreuro de N-(2-cloroetil)piperidina (80 mg, 0,44 mmol), carbonato de potasio (120 mg, 0,87 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 mL).

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,52 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,38 (dd, J=8,4, 1,9 Hz, 1H), 6,80 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,07-5,00 (m, 2H), 4,55 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,18 (t, J=7,2 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,47-3,39 (m, 4H), 3,35 (t, J=5,5 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,20-3,14 (m, 5H), 2,82 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,60 (q, J=7,3 Hz, 2H), 2,56-2,50 (m, 4H), 1,64-1,56 (m, 4H), 1,25 (m, 2H), 1,09 (t, J=7,3 Hz, 3H)

15 APCI-MS (m/z); 653 [M+H]⁺

(Etapa 2)

20 De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, se obtuvo el Compuesto 147 (1,5 g, 47%) a partir de 2-{3,5-dialiloxi-2-etil-6-[3-metoxi-4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]fenil}-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida (175 mg, 0,27 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 146, Etapa 1, utilizando formato de amonio (70 mg, 1,1 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (20 mg, 0,029 mmol) y 1,4-dioxano (3 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,47 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J=8,6, 1,9 Hz, 1H), 6,94 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,31 (m, 1H), 4,20 (t, J=5,9 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,47-3,39 (m, 4H), 3,35 (t, J=5,5 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,20-3,14 (m, 5H), 2,82 (t, J=5,5 Hz, 2H), 2,59-2,48 (m, 6H), 1,66-1,58 (m, 4H), 1,48 (m, 2H), 1,07 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 573 [M+H]⁺

Ejemplo 147

Síntesis de 2-(2-etil-3,5-dihidroxi-6-[3-metoxi-4-[2-(4-morfolinopiperidino)etoxi]benzoil]fenil)-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida (Compuesto 148) (Etapa 1)

30 De manera similar al Ejemplo 101, Etapa 1, se obtuvo 2-{3,5-dialiloxi-2-[4-(2-cloroetoxi)-3-metoxibenzoil]-6-etilfenil}-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida (46 mg, 83%) a partir de 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-hidroxi-3-metoxibenzoil)fenil]-N,N-bis(2-metoxietil)-acetamida (50 mg, 0,092 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 124, Etapa 1, utilizando 1-bromo-2-cloroetano (0,01 mL, 0,12 mmol), carbonato de potasio (40 mg, 0,29 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 mL).

35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,54 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, J=8,2, 2,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 5,07-5,00 (m, 2H), 4,55 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,28 (t, J=6,3 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,85 (t, J=6,3 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,47-3,40 (m, 4H), 3,34 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,18 (t, J=5,3 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,59 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,09 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 604 [M+H]⁺

(Etapa 2)

40 Se disolvió 2-{3,5-Dialiloxi-2-[4-(2-cloroetoxi)-3-metoxi-benzoil]-6-etilfenil}-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida (45 mg, 0,075 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 147, Etapa 1 en N,N-dimetilformamida. Se agregó con éxito carbonato de potasio a la solución (35 mg, 0,25 mmol), yoduro de sodio (10 mg, 0,067 mmol) y 4-morfolinopiperidina (20 mg, 0,12 mmol), seguido de la agitación a 80° C durante 8 horas. A la mezcla de reacción se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/cloroformo=1/6) para obtener 2-(3,5-dialiloxi-2-etil-6-[3-metoxi-4-[2-(4-morfolinopiperidino)etoxi]benzoil]fenil)-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida (43 mg, 78%).

50 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 7,52 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,39 (dd, J=8,6, 1,9 Hz, 1H), 6,80 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 5,07-5,00 (m, 2H), 4,55 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,16 (t, J=6,3 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,75-3,68 (m, 6H), 3,48-3,40 (m, 4H), 3,31 (t, J=5,7 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,18 (t, J=5,4 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,06-3,02 (m, 2H), 2,84 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,64-2,53 (m, 6H), 2,25-2,09 (m, 3H), 1,83-1,79 (m, 4H), 1,58 (m, 2H), 1,09 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 738 [M+H]⁺

(etapa 3)

5 De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, se obtuvo el Compuesto 148 (29 mg, 81%) a partir de 2-(3,5-dialiloxi-2-etil-6-[3-metoxi-4-[2-(4-morfolino-piperidino)etoxi]benzoil]fenil)-N,N-bis(2-metoxietil)-acetamida (40 mg, 0,054 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 147, Etapa 2, utilizando formato de amonio (15 mg, 0,24 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (5 mg, 0,0071 mmol) y 1,4-dioxano (2 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,47 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J=8,4, 1,9 Hz, 1H), 6,94 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,19 (t, J=5,7 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,70-3,67 (m, 6H), 3,47-3,40 (m, 4H), 3,31 (t, J=5,7 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,17-3,13 (m, 5H), 3,09 (brs, 2H), 2,82 (t, J=5,7 Hz, 2H), 2,57-2,48 (m, 6H), 2,21-2,14 (m, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,09 (t, J=7,3 Hz, 3H)

10 APCI-MS (m/z); 658 [M+H]⁺

Ejemplo 148

Síntesis de 2-{2-etil-3,5-dihidroxi-6-[3-metoxi-4-(3-morfolinopropoxi)benzoil]fenil}-N,N-bis(2-metoxietil)-acetamida (Compuesto 149)

(Etapa 1)

15 De manera similar al Ejemplo 101, Etapa 1, se obtuvo 2-{3,5-dialiloxi-2-[4-(3-cloropropoxi)-3-metoxi-benzoil]-6-etilfenil}-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida (170 mg, 99%) a partir de 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-hidroxi-3-metoxibenzoil)fenil]-N,N-bis(2-metoxi-etil)acetamida (150 mg, 0,28 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 124, Etapa 1, utilizando 1-bromo-3-cloropropano (0,04 mL, 0,41 mmol), carbonato de potasio (120 mg, 0,89 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 mL).

20 ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 7,53 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J=8,4, 1,9 Hz, 1H), 6,80 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 5,07-5,00 (m, 2H), 4,55 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,19 (t, J=5,9 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,75 (t, J=6,2 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,47-3,37 (m, 4H), 3,33 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,18 (t, J=5,4 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,59 (q, J=7,3 Hz, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,09 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 618 [M+H]⁺

25 (Etapa 2)

30 De manera similar al Ejemplo 147, Etapa 2, se obtuvo 2-{3,5-dialiloxi-2-etil-6-[3-metoxi-4-(3-morfolino-propoxi)benzoil]fenil}-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida (170 mg, 99%) a partir de 2-{3,5-dialiloxi-2-[4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoil]-6-etilfenil}-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida (170 mg, 0,28 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 148, Etapa 1, utilizando morfolina (0,04 mL, 0,46 mmol), carbonato de potasio (120 mg, 0,89 mmol), yoduro de sodio (50 mg, 0,33 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 mL).

35 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,52 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J=7,6, 1,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 5,07-5,00 (m, 2H), 4,55 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,11 (t, J=6,6 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,71-3,68 (m, 6H), 3,47-3,40 (m, 4H), 3,34 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,18 (t, J=5,3 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,61 (q, J=7,3 Hz, 2H), 2,50 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,46-2,43 (m 4H), 2,03 (m, 2H), 1,09 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 669 [M+H]⁺

(Etapa 3)

40 De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, se obtuvo el Compuesto 149 (60 mg, 57%) a partir de 2-{3,5-dialiloxi-2-etil-6-[3-metoxi-4-(3-morfolinopropoxi)-benzoil]fenil}-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida (120 mg, 0,18 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 148, Etapa 2, utilizando formato de amonio (50 mg, 0,79 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (5 mg, 0,0071 mmol) y 1,4-dioxano (2 mL).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,49 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=8,4, 2,1 Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,15 (t, J=5,7 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 3,49-3,43 (m, 4H), 3,34 (t, J=5,2 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,18-3,15 (m, 5H), 2,92-2,85 (m, 6H), 2,50 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,09 (t, J=7,3 Hz, 3H)

45 APCI-MS (m/z); 589 [M+H]⁺

Ejemplo 149

Síntesis de 2-(2-etil-3,5-dihidroxi-6-[3-metoxi-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetoxi]benzoil]fenil)-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida (Compuesto 150)

(Etapa 1)

De manera similar al Ejemplo 101, Etapa 1, se obtuvo 2-{3,5-dialiloxi-2-etil-6-[4-(metoxicarbonilmetoxi)-3-metoxibenzoil]fenil}-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida (170 mg, 99%) a partir de 2-[3,5-dialiloxi-2-etil-6-(4-hidroxi-3-metoxibenzoil)fenil]-N,N-bis(2-metoxi-etil)acetamida (50 mg, 0,092 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 124, Etapa 1, utilizando cloroacetato de metilo (0,015 mL, 0,17 mmol), carbonato de potasio (50 mg, 0,036 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 mL).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,54 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, J=8,7, 1,8 Hz, 1H), 6,70 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 5,07-5,00 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,55 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,47-3,40 (m, 4H), 3,32 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,21 (t, J=5,3 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,59 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,09 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 614 [M+H]⁺

(Etapa 2)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, se obtuvo 2-{3,5-dialiloxi-6-[4-(carboximetoxi)-3-metoxibenzoil]-2-etilfenil}-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida a partir de 2-{3,5-dialiloxi-2-etil-6-[4-(metoxi-carbonilmetoxi)-3-metoxibenzoil]fenil}-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida (52 mg, 0,085 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 149, Etapa 1, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (1 mL) y tetrahidrofurano (1 mL).

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo 2-(3,5-dialiloxi-2-etil-6-{3-metoxi-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxoetoxi]benzoil]fenil)-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida (52 mg, 90% en 2 etapas) a partir de 2-{3,5-dialiloxi-6-[4-(carboximetoxi)-3-metoxibenzoil]-2-etilfenil}-N,N-bis(2-metoxietil)-acetamida (450 mg, 1,0 mmol) que se obtuvo anteriormente, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (20 mg, 0,13 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (25 mg, 0,13 mmol), N-metilpiperidina (0,02 mL, 0,19 mmol) y cloruro de metileno (1 mL).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,53 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J=8,4, 2,1 Hz, 1H), 6,82 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,45 (m, 2H), 5,28 (m, 1H), 5,07-5,00 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,55 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,68-3,52 (m, 4H), 3,47-3,40 (m, 4H), 3,34 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,23 (t, J=5,3 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,59 (q, J=7,3 Hz, 2H), 2,40-2,35 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,09 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 682 [M+H]⁺

(Etapa 3)

De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, se obtuvo el Compuesto 150 (42 mg, 95%) a partir de 2-(3,5-dialiloxi-2-etil-6-{3-metoxi-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetoxi]benzoil]fenil)-N,N-bis(2-metoxietil)-acetamida (50 mg, 0,073 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 149, Etapa 2, utilizando formato de amonio (20 mg, 0,32 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (5 mg, 0,0071 mmol) y 1,4-dioxano (2 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,49 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, J=8,7, 1,8 Hz, 1H), 6,90 (d, J=8,7 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,71-3,68 (m, 6H), 3,47-3,40 (m, 4H), 3,34 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,23 (t, J=5,3 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,81-2,74 (m, 4H), 2,52-2,49 (m, 5H), 1,09 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 602 [M+H]⁺

Ejemplo 150

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-tienil-carbonil)fenil]-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxietil)-acetamida (Compuesto 151)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, se obtuvo el Compuesto 151 (0,60 g, 46%) a partir de ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-tienilcarbonil)fenilacético (1,0 g, 3,3 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 73, Etapa 3, utilizando hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodimida (1,5 g, 7,8 mmol), 2-(2-metoxietilamino)etanol (1,6 g, 13 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 1 y N,N-dimetilformamida (7,0 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,92 (m, 1H), 7,45 (dd, J=1,1, 5,0 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,73 y 3,71 (s, total 2H), 3,63-3,20 (m, 11H), 2,56-2,47 (m, 2H), 1,06 (t, J=7,4 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 408 [M+H]⁺

Análisis elemental: (C₂₀H₂₅NO₆S)

Encontrado (%): C: 59,15; H: 6,24; N: 3,35

Calculado (%): C: 58,95; H: 6,18; N: 3,44

Ejemplo 151

Síntesis de 2-[2-etil-6-(3-furilcarbonil)-3,5-dihidroxi-fenil]-N,N-bis(2-hidroxietyl)acetamida (Compuesto 152) (Etapa 1)

De manera similar al Ejemplo 5, Etapa 4, 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-furilcarbonil)fenil-acetato de metilo (1,6 g, 80%) se obtuvo a partir de 3,5-dialiloxi-2-etilfenilacetato de metilo (1,5 g, 5,0 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 5, Etapa 3, utilizando ácido 3-furancarboxílico (1,1 g, 10 mmol), anhídrido trifluoroacético (1,5 mL, 11 mmol) y ácido trifluoroacético (10 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,72 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,19-5,10 (m, 2H), 4,56 (m, 2H), 4,43 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,63 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,08 (t, $J=7,5$ Hz, 3H)

10 APCI-MS (m/z); 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(Etapa 2)

De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, 2-etil-6-(3-furilcarbonil)-3,5-dihidroxifenil-acetato de metilo (1,1 g, 91%) se obtuvo a partir de metil 3,5-dialiloxi-2-etil-6-(3-furilcarbonil)fenilacetato (1,6 g, 4,1 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 151, Etapa 1, utilizando formato de amonio (1,3 g, 20 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,15 g, 0,21 mmol) y 1,4-dioxano (25 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,80 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,55 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,05 (t, $J=7,5$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 303 $[\text{M}-\text{H}]^-$

(Etapa 3)

20 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, ácido 2-etil-6-(3-furilcarbonil)-3,5-dihidroxifenilacético (1,0 g, 86%) se obtuvo a partir de 2-etil-6-(3-furilcarbonil)-3,5-dihidroxifenilacetato de metilo (1,0 g, 3,3 mmol), utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (10 mL) y tetrahidrofurano (20 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ (ppm): 12,1 (brs, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,37 (s, 2H), 2,55 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,05 (t, $J=7,5$ Hz, 3H)

25 APCI-MS (m/z); 289 $[\text{M}-\text{H}]^-$

(Etapa 4)

30 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 152 (26 mg, 15%) a partir de ácido 2-etil-6-(3-furilcarbonil)-3,5-dihidroxifenilacético (130 mg, 0,45 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 151, Etapa 3, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (140 mg, 0,91 mmol), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodimida (170 mg, 0,90 mmol), dietanolamina (240 mg, 2,3 mmol) y N,N-dimetilformamida (4 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,82 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,66 (t, $J=5,8$ Hz, 2H), 3,52-3,48 (m, 4H), 3,37 (t, $J=5,7$ Hz, 2H), 2,52 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,08 (t, $J=7,3$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 152

35 Síntesis de 2-[2-etil-6-(3-furilcarbonil)-3,5-dihidroxi-fenil]-N-(2-hidroxietyl)-N-(2-metoxietyl)acetamida (Compuesto 153)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 153 (34 mg, 19%) a partir de ácido 2-etil-6-(3-furilcarbonil)-3,5-dihidroxifenilacético (130 mg, 0,45 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 151, Etapa 3, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (140 mg, 0,91 mmol), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodimida (170 mg, 0,90 mmol), 2-(2-metoxietyl)etanol (270 mg, 2,3 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 1 y N,N-dimetilformamida (4 mL).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm): 7,82 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,64 (t, $J=5,7$ Hz, 1H), 3,56 (t, $J=4,8$ Hz, 1H), 3,50-3,40 (m, 4H), 3,40-3,24 (m, 5H), 2,50 (m, 2H), 1,05 (t, $J=7,3$ Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 153

45 Síntesis de 4-{2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-tienil-carbonil)fenil]acetil}-1-(2-cianofenil)piperazin-2-ona (Compuesto 154)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, se obtuvo el Compuesto 154 (67 mg, 42%) a partir de ácido 2-etil-3,5-

dihidroxi-6-(3-tienilcarbonil)fenilacético (0,10 g, 0,33 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 73, Etapa 3, utilizando 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodimida (0,12 g), hidrocloreto de 1-(2-cianofenil)piperazin-2-ona (0,17 g, 1,5 mmol) que se obtuvo mediante un procedimiento similar al procedimiento que se describe en Tetrahedron Lett., 1998, Vol. 39, p. 7459-7462 y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

5 Punto de fusión: 239-242° C.

¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,92-7,40 (m, 7H), 6,35 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,91-3,63 (m, 6H), 2,61 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,10 (t, J=7,3 Hz, 3H) ESI-MS (m/z); 490 [M+H]⁺

Análisis elemental: (C₂₆H₂₃N₃O₅S 0,3H₂O)

Encontrado (%): C: 63,02; H, 4,73; N, 8,38

10 Calculado (%): C: 63,09; H, 4,81; N, 8,49

Ejemplo 154

Síntesis de 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-tienil-carbonil)fenil]-1-[4-(hidroximetil)piperidino]etanona (Compuesto 155)

15 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, se obtuvo el Compuesto 155 (44 mg, 30%) a partir de ácido 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-tienilcarbonil)fenilacético (0,11 g, 0,36 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 73, Etapa 3, utilizando hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodimida (0,16 g, 0,76 mmol), 4-piperidinametanol (0,17 g, 1,4 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,14 g, 0,89 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL).

Punto de fusión: 142-145° C.

20 ¹H-NMR (CD₃OD, 270 MHz) δ (ppm): 7,90 (dd, J=1,3, 3,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, J=1,3, 5,1 Hz, 1H), 7,37 (dd, J=3,0, 5,1 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,68 (d, J=16,6 Hz, 1H), 3,58 (d, J=16,6 Hz, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,62-2,38 (m, 3H), 1,77-1,55 (m, 3H), 1,07 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,01 (m, 1H), 0,76 (m, 1H)

APCI-MS (m/z); 404 [M+H]⁺

Análisis elemental: (C₂₁H₂₅NO₅S 0,2H₂O)

Encontrado (%): C: 62,03; H, 6,39; N, 3,44

Calculado (%): C: 61,96; H, 6,29; N, 3,44

25 Ejemplo 155

Síntesis de 2-[2-etil-6-(3-furilcarbonil)-3,5-dihidroxi-fenil]-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida (Compuesto 156)

30 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 156 (93 mg, 40%) a partir de ácido 2-etil-6-(3-furilcarbonil)-3,5-dihidroxi-fenilacético (170 mg, 0,58 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 151, Etapa 3, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (130 mg, 0,85 mmol), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodimida (165 mg, 0,86 mmol), bis(2-metoxietil)amina (170 mg, 1,4 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,79 (dd, J=1,4, 0,81

Hz, 1H), 7,49 (dd, J=2,2, 1,4 Hz, 1H), 6,75 (dd, J=2,2, 0,81 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,53-3,42 (m, 4H), 3,37 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,36-3,30 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,46 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,02 (t, J=7,5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 406 [M+H]⁺

35 Ejemplo 156

Síntesis de 2-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-etil-3,5-dihidroxi-fenil]-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida (Compuesto 157)

(Etapa 1)

40 De manera similar al Ejemplo 5, Etapa 4, 3,5-dialiloxi-2-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-etil-fenilacetato de metilo (0,85 g, 91%) se obtuvo a partir de 3,5-dialiloxi-2-etilfenilacetato de metilo (0,61 g, 2,1 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 5, Etapa 3, utilizando ácido piperonílico (0,70 g, 4,2 mmol), anhídrido trifluoroacético (0,60 mL, 4,3 mmol) y ácido trifluoroacético (10 mL).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,38-7,33 (m, 2H), 6,77 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,60 (m, 1H), 5,47 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,09-5,03 (m, 2H), 4,57 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,64 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,09 (t, J=7,5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 439 [M+H]⁺

(Etapa 2)

5 De manera similar al Ejemplo 7, Etapa 1, 2-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-etil-3,5-dihidroxi-fenilacetato de metilo (0,68 g, 98%) se obtuvo a partir de 3,5-dialiloxi-2-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-etilfenilacetato de metilo (0,85 g, 1,9 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 156, Etapa 1, utilizando formato de amonio (0,6 g, 9,5 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,06 g, 0,086 mmol) y 1,4-dioxano (15 mL).

¹H-NMR (CDOD₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,33 (dd, J=8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J=1,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,02 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,57 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,08 (t, J=7,5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 357 [M-H]⁻

10 (Etapa 3)

De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 1, ácido 2-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-etil-3,5-dihidroxi-fenilacético (0,49 g, 73%) se obtuvo a partir de 2-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-etil-3,5-dihidroxi-fenilacetato de metilo (0,68 g, 1,9 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 156, Etapa 2, utilizando una solución acuosa 2 mol/L de hidróxido de sodio (10 mL) y tetrahidrofurano (10 mL).

15 ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,38 (dd, J=8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J=1,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,02 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,57 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,08 (t, J=7,5 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 343 [M-H]⁻

(Etapa 4)

20 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 157 (30 mg, 20%) a partir de ácido 2-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-etil-3,5-dihidroxi-fenilacético (120 mg, 0,35 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 156, Etapa 3, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (80 mg, 0,52 mmol), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodimida (100 mg, 0,52 mmol), dietanolamina (200 mg, 1,9 mmol) y N,N-dimetilformamida (4 mL).

25 ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,38 (dd, J=8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,02 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,61 (t, J=5,8 Hz, 2H), 3,52-3,48 (m, 4H), 3,37-3,28 (m, 2H), 2,52 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,06 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 432 [M+H]⁺

Ejemplo 157

30 Síntesis de 2-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-etil-3,5-dihidroxi-fenil]-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxi-etil)-acetamida (Compuesto 158)

35 De manera similar al Ejemplo 10, Etapa 2, se obtuvo el Compuesto 158 (64 mg, 41%) a partir de ácido 2-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-etil-3,5-dihidroxi-fenilacético (120 mg, 0,35 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 156, Etapa 3, utilizando hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (80 mg, 0,52 mmol), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodimida (100 mg, 0,52 mmol), 2-(2-metoxi-etilamino)etanol (200 mg, 1,7 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 1 y N,N-dimetilformamida (4 mL).

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm): 7,39 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,02 (s, 2H), 3,69 (d, J=4,7 Hz, 2H), 3,60 (t, J=5,9 Hz, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,45-3,40 (m, 4H), 3,38-3,28 (m, 2,5H), 3,18-3,13 (m, 2,5H), 2,54 (m, 2H), 1,06 (t, J=7,3 Hz, 3H)

APCI-MS (m/z); 446 [M+H]⁺

40 Ejemplo de referencia 1

Síntesis de 2-(2-metoxi-etilamino)etanol

45 Se disolvió 2-metoxi-etilamina (87 mL, 1,0 mol) en agua (25 mL) y 2-cloro-etanol (34 mL, 0,50 mol) se agregó por goteo durante 20 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, seguido de agitación adicional a 90° C durante 1 hora. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó por goteo una solución al 48% acuosa de hidróxido de sodio durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se destiló para obtener 2-(2-metoxi-etilamino)etanol (12 g, 20%).

Punto de ebullición: 90-100° C. (2,0 mmHg)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 3,64 (t, $J=5,2$ Hz, 2H), 3,50 (t, $J=5,2$ Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,83-2,78 (m, 4H)

Ejemplo de referencia 2

Síntesis de 3-(2-metoxietilamino)propanol

5 De manera similar al Ejemplo de referencia 1, se obtuvo 3-(2-metoxietilamino)propanol (4,5 g, 43%) a partir de 2-metoxietilamina (21 mL, 0,24 mol), utilizando 3-cloropropanol (6,6 mL, 0,079 mol) y agua (3,0 mL).

Punto de ebullición: 89-91° C. (1,0 mmHg)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 3,80 (t, $J=5,5$ Hz, 2H), 3,47 (t, $J=5,1$ Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,88 (t, $J=5,5$ Hz, 2H), 2,78 (t, $J=5,1$ Hz, 2H), 1,70 (m, 2H)

Ejemplo de referencia 3 Síntesis de 2-(3-metoxipropilamino)etanol

10 De manera similar al Ejemplo de referencia 2, se obtuvo 2-(3-metoxipropilamino)etanol (2,0 g, 33%) a partir de 3-metoxipropilamina (15 mL, 0,15 mol), utilizando 3-cloroetanol (3,0 mL, 0,045 mol) y agua (3,0 mL).

Punto de ebullición: 85-96° C. (1,0 mmHg)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 3,64 (t, $J=5,2$ Hz, 2H), 3,46 (t, $J=6,2$ Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,79-2,69 (m, 4H), 1,76 (m, 2H)

15 Ejemplo de referencia 4

Síntesis de 2-(2-morfolinoetilamino)etanol

20 Una mezcla de hidrocloreto de 2-morfolinoetilcloruro (23 g, 0,12 mol) y 2-aminoetanol (22 mL, 0,36 mol) se agitó a 140° C durante 5 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó agua (0,10 L). La solución acuosa resultante se saturó con cloruro de sodio y se extrajo con cloroformo (100 mL \times 6). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se destiló para obtener 2-(2-morfolinoetilamino)etanol (3,4 g, 16%).

Punto de ebullición: 160° C. (10 mmHg)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 3,73-3,62 (m, 6H), 2,81-2,72 (m, 4H), 2,51-2,44 (m, 6H)

Ejemplo de referencia 5 Síntesis de N-(2-metoxietil)-2-morfolinoetilamina

25 De manera similar al Ejemplo de referencia 4, se obtuvo N-(2-metoxietil)-2-morfolinoetilamina (7,6 g, 40%) a partir de hidrocloreto de 2-morfolinoetilcloruro (19 g, 0,10 mol) y 2-metoxietilamina (26 mL, 0,30 mol).

Punto de ebullición: 78-82° C. (1,0 mmHg)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 3,71 (t, $J=4,5$ Hz, 4H), 3,50 (t, $J=5,2$ Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,82-2,71 (m, 4H), 2,52-2,43 (m, 6H)

30 Ejemplo de referencia 6 Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-hidroxietil)etilenodiamina

35 Una mezcla de hidrocloreto de 2-(dietilamino)etilcloruro (18 g, 0,11 mol) y 2-aminoetanol (19 mL, 0,32 mol) se agitó a 120° C durante 5 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó una solución 1,0 mol/L acuosa de hidróxido de sodio (40 mL), y la mezcla se extrajo con cloroformo (100 mL \times 6). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se destiló para obtener N,N-dietil-N'-(2-hidroxietil)etilenodiamina (7,6 g, 45%).

Punto de ebullición: 140-152° C. (10 mmHg)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 3,63 (m, 2H), 2,80-2,50 (m, 10H), 1,02 (t, $J=7,2$ Hz, 6H)

Ejemplo de referencia 7

Síntesis de N,N-dietil-N'-(2-metoxietil)etilenodiamina

40 De manera similar al Ejemplo de referencia 6, se obtuvo N,N-dietil-N'-(2-metoxietil)etilenodiamina (7,1 g, 38%) a partir de hidrocloreto de 2-(dietilamino)etilcloruro (18 g, 0,10 mol) y 2-metoxietilamina (26 mL, 0,30 mol).

Punto de ebullición: 45-50° C. (26 mmHg)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 3,50 (t, $J=5,2$ Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,82-2,48 (m, 10H), 1,01 (t, $J=7,2$ Hz, 6H)

Ejemplo de referencia 8

Síntesis de N-(2-metoxietil)-N',N'-dimetil-etilenodiamina

De manera similar al Ejemplo de referencia 6, N-(2-metoxietil)-N',N'-dimetiletilenodiamina (4,7 g, 32%) se obtuvo a partir de hidrocloreto de 2-(dimetilamino)etilcloruro (14 g, 0,10 mol) y 2-metoxietilamina (26 mL, 0,30 mol).

5 Punto de ebullición: 71-74° C. (13 mmHg)

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 3,50 (t, J=5,1 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,80 (t, J=5,1 Hz, 2H), 2,71 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,42 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,22 (s, 6H)

Ejemplo de referencia 9

Síntesis de N-(2-metoxietil)-N',N'-dimetilpropano-1,3-diamina

10 De manera similar al Ejemplo de referencia 6, se obtuvo N-(2-metoxietil)-N',N'-dimetilpropano-1,3-diamina (4,1 g, 24%) a partir de hidrocloreto de 3-(dimetilamino)propilcloruro (17 g, 0,10 mol) y 2-metoxietilamina (28 mL, 0,32 mol).

Punto de ebullición: 40° C. (1,0 mmHg)

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 3,49 (t, J=5,2 Hz, 2H), 2,78 (t, J=5,2 Hz, 2H), 2,65 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,31 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,67 (m, 2H)

15 Ejemplo de referencia 10

Síntesis de N-(3-metoxipropil)-N',N'-dimetil-etilenodiamina

De manera similar al Ejemplo de referencia 4, se obtuvo N-(3-metoxipropil)-N',N'-dimetiletilenodiamina (10 g, 42%) a partir de hidrocloreto de 2-(dimetilamino)etilcloruro (9,4 g, 0,065 mol) y 3-metoxipropilamina (20 mL, 0,20 mol).

Punto de ebullición: 80° C. (20 mmHg)

20 ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 3,44 (t, J=6,2 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,72-2,66 (m, 4H), 2,41 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,77 (m, 2H)

Ejemplo de referencia 11

Síntesis de 2-(furfurilamino)etanol

(Etapa 1)

25 Se disolvió 2-aminoetanol (4,0 mL, 66 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 mL). Posteriormente, la solución se enfrió a -10° C, se agregaron por goteo cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo (12 g, 52 mmol) y piridina (4,7 mL, 58 mmol), seguido de la agitación durante 50 minutos, mientras la temperatura se elevó a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó agua (0,20 L) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (0,10 L×6). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo presión reducida para obtener N-(2-hidroxietil)-2-nitrobencenosulfonamida (10 g, 62%).

30 ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 8,12 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 6,04 (t, J=5,3 Hz, 1H), 3,72 (t, J=5,2 Hz, 2H), 3,24 (m, 2H)

(Etapa 2)

35 Se disolvió N-(2-Hidroxietil)-2-nitrobencenosulfonamida (15 g, mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 11, Etapa 1 en diclorometano (50 mL). Posteriormente, la solución se enfrió a -10° C, 2,3-dihidro-4H-piran (22 mL, 0,24 mol) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,42 g, 2,4 mmol) se agregaron gradualmente, seguido de la agitación durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se agregó hidrógeno carbonato de sodio (1,7 g, 20 mmol) y la mezcla se filtró. El filtrado que se obtuvo se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/1-1/2) para obtener 2-nitro-N-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etil]bencenosulfonamida (20 g, 100%).

40 ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 8,14 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 6,04 (t, J=5,3 Hz, 1H), 4,46 (brs, 1H), 3,82-3,28 (m, 6H), 1,78-1,49 (m, 6H)

(Etapa 3)

45 Se disolvió 2-nitro-N-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etil]bencenosulfonamida (7,8 g, 24 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 11, Etapa 2 en tolueno (0,26 L). A la solución se agregaron trifenilfosfina (13 g, 48 mmol), alcohol furfurílico (3,0 mL, 35 mmol) y una solución 40% de dietil azadicarboxilato en tolueno (21 g, 48 mmol), seguido de la

agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/10-2/1) para obtener un rendimiento cuantitativo de N-furfuril-2-nitro-N-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etil]bencenosulfonamida.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 7,97 (m, 1H), 7,66-7,60 (m, 3H), 6,45 (brs, 1H), 6,27-6,22 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,54 (brs, 1H), 3,86-3,79 (m, 2H), 3,58-3,45 (m, 4H), 1,87-1,51 (m, 6H)

(Etapa 4)

10 Se disolvió N-furfuril-2-nitro-N-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etil]bencenosulfonamida (10 g, 24 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 11, Etapa 3 en acetonitrilo (0,10 L). A la solución se agregaron carbonato de cesio (24 g, 74 mmol) y tiofenol (3,0 mL, 29 mmol), seguido de agitación durante 2 horas, mientras la temperatura se elevó de temperatura ambiente a 80° C. A la mezcla de reacción se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-metanol/acetato de etilo=15/85) para obtener N-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etil]furfurilamina (3,6 g, 65%).

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 7,35 (dd, J=0,8, 1,8 Hz, 1H), 6,30 (dd, J=1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,18 (d, J=0,8, 3,3 Hz, 1H), 4,58 (brs, 1H), 3,90-3,82 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,57-3,46 (m, 2H), 2,85-2,80 (m, 2H), 1,87-1,51 (m, 6H)

(Etapa 5)

20 A N-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etil]furfurilamina (0,56 g, 2,5 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 11, Etapa se agregó una solución 10% de cloruro de hidrógeno en metanol (5,0 mL), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó carbonato de potasio (1,1 g, 7,8 mmol) y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Al residuo resultante se agregó una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía HP-20 en columna (Mitsubishi Chemical Corporation; agua-acetonitrilo/agua=40/60) para obtener 2-(furfurilamino)etanol (61 mg, 18%).

25 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) δ (ppm): 7,43 (dd, J=0,8, 2,0 Hz, 1H), 6,34 (dd, J=2,0, 3,2 Hz, 1H), 6,27 (dd, J=0,8, 3,2 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,64 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,71 (t, J=5,6 Hz, 2H)

Ejemplo de referencia 12

Síntesis de hidrocloreto de 4-(metilsulfonil)piperidina

(Etapa 1)

30 Se disolvieron 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, mmol) y trietilamina (2,1 mL, 15 mmol) en diclorometano (30 mL). A la solución se agregó una solución de cloruro de metanosulfonilo (1,2 mL, 15 mmol) en diclorometano (10 mL), seguido de la agitación durante horas, mientras la temperatura se elevó a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó agua (50 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos, seguido de separación líquida. La capa orgánica se lavó repetidas veces con 0,50 mol/L ácido clorhídrico (40 mL \times 2) y una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo presión reducida. Al residuo resultante se agregó una mezcla de disolvente de acetato de etilo y hexano (15 mL, acetato de etilo/hexano=1/2) y el sólido precipitado se filtró para obtener 4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,1 g, 90%).

40 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 4,88 (m, 1H), 3,75-3,66 (m, 2H), 3,35-3,25 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,02-1,75 (m 4H), 1,46 (s, 9H)

(Etapa 2)

45 Se disolvió 4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,9 g, 10 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 12, Etapa 1 en N,N-dimetilformamida (15 mL) y se agregó tiometóxido de sodio (1,6 g, 23 mmol), seguido de la agitación a 80° C durante 15 horas. A la mezcla de reacción se agregó agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con éter dietílico (50 mL \times 4). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo presión reducida para obtener 4-(metilsulfanil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ (ppm): 4,01-3,87 (m, 3H), 3,49 (m, 1H), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,74-2,62 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,02-1,75 (m, 2H), 1,46 (s, 9H)

(Etapa 3)

50 Se disolvió 4-(metilsulfanil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo que se obtuvo en Ejemplo de referencia 12, Etapa 2 en metanol (24 mL). Posteriormente, la solución se enfrió a 4° C, se agregó una solución de Oxona® (13 g, 21

5 mmol) en agua (15 mL), seguido de la agitación durante 4,5 horas. A la mezcla de reacción se agregó agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (60 mL×4). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/1-acetato de etilo) para obtener 4-(metilsulfonyl)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,4 g, 88%).

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ (ppm): 4,31 (m, 2H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,80-2,71 (m, 2H), 2,15-2,10 (m, 2H), 1,79-1,65 (m, 2H), 1,46 (s, 9H)

(Etapa 4)

10 4-(metilsulfonyl)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,4 g, 9,0 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo de referencia 12, Etapa 3 se disolvió en acetato de etilo (16 mL) y se agregó una 4,0 mol/L solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (12 mL), seguido de la agitación durante 3 horas. El sólido precipitado se filtró para obtener hidrocloreto de 4-(metil-sulfonyl)piperidina (1,4 g, 76%).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 270 MHz) δ (ppm): 3,41-3,31 (m, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,97-2,82 (m, 2H), 2,18-2,13 (m, 2H), 1,92-1,73 (m, 2H)

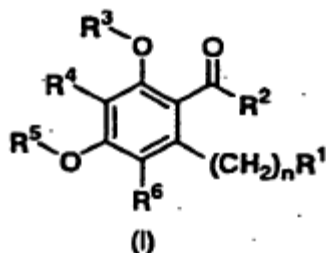
15 APLICACIÓN INDUSTRIAL

La presente invención proporciona inhibidores de la proteína de la familia Hsp90 que comprenden, como ingrediente activo, un compuesto benzoílo o un profármaco de este, como se definió previamente en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto benzoílo o dicho profármaco y similar. Dichos profármacos no forman parte de la invención como se reivindica en la presente.

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto benzoilo representado por la fórmula general (I):



donde

5 n representa un número entero entre 1 y 5;

R^1 representa un alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, (alcoxi C_{1-8}) carbonilo sustituido o no sustituido, un alquilo heterocíclico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, $CONR^7R^8$ (donde R^7 y R^8 representan independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alcanóilo C_{1-7} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, alquilo heterocíclico sustituido o no sustituido, o aroilo sustituido o no sustituido, o R^7 y R^8 forman un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido junto con el átomo de nitrógeno adyacente) o NR^9R^{10} (donde R^9 y R^{10} tienen los mismos significados que R^7 y R^8 anteriores, respectivamente);

R^2 representa arilo sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido;

15 R^3 R^4 y R^5 , cada uno representa un átomo de hidrógeno;

y

R^6 representa halógeno, o alquilo C_{1-8} , y

20 donde (i) los sustituyentes en el alquilo C_{1-8} sustituido, el alcoxi C_{1-8} sustituido y el (alcoxi C_{1-8})carbonilo sustituido son 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo (A) que consiste de hidroxilo, oxo, ciano, nitro, carboxi, amino, halógeno, alcoxi C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo, alcanóilo C_{1-7} , (alcoxi C_{1-8})carbonilo, alquil C_{1-8} amino, y di(alquil C_{1-8})amino, donde los sustituyentes en dicho alcoxi C_{1-8} sustituido son 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno y halógeno y

25 (ii) los sustituyentes en el cicloalquilo sustituido, el alquilo heterocíclico sustituido, el arilo sustituido, el alcanóilo C_{1-7} sustituido, el grupo heterocíclico sustituido, el aralquilo sustituido, el aroilo sustituido y el grupo heterocíclico sustituido formados junto con el átomo de nitrógeno adyacente son entre 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo (B) que consiste de hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, alcoxi C_{1-8} sustituido o no sustituido, aralquilo, alquil C_{1-8} sulfonilo, alquil C_{1-8} sulfanilo, cicloalquilo, (alcoxi C_{1-8})carbonilo, alquil C_{1-8} amino, di(alquil C_{1-8})amino, alcanóilo C_{1-7} , un grupo heterocíclico, arilo sustituido o no sustituido, alquilo heterocíclico sustituido o no sustituido, y carbonilalquilo heterocíclico sustituido o no sustituido, donde los sustituyentes en dicho alquilo C_{1-8} sustituido, dicho alcoxi C_{1-8} sustituido y dicho arilo sustituido son 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halógeno, alcoxi C_{1-8} , ciano, alquil C_{1-8} amino y di(alquil C_{1-8})amino, y sustituyentes en dicho alquiloxi heterocíclico sustituido y dicho carbonilalquilo heterocíclico sustituido son 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} y un grupo heterocíclico,

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

2. El compuesto benzoilo de conformidad con la fórmula (I), donde R^2 es un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, o arilo sustituido por 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, seleccionados del grupo (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

40 3. Un compuesto benzoilo de la fórmula (I), donde R^1 es $CONR^7R^8$ (donde R^7 y R^8 tienen los mismos significados que se definieron anteriormente) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

4. Un compuesto benzoilo que se selecciona del grupo que consiste en

- 5-bromo-2,4-dihidroxi-6-(2-metoxietil)fenil= fenil=cetona,

- 2-benzoil-6-etil-3,5-dihidroxifenilacetato de metilo.
- 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-metoxibenzoil)fenilacetato de metilo,
- 5-etil-2,4-dihidroxi-6-(2-metoxietil)fenil= fenil=cetona,
- 2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenilacetato de metilo,
- 5 • 5-etil-2,4-dihidroxi-6-(2-metoxietil)-fenil=4-metoxifenil=cetona,
- 5-acetil-2,4-dihidroxi-6-(2-metoxietil)fenil=fenil=cetona,
- 2,4-dihidroxi-6-(2-metoxietil)fenil=fenil=cetona,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N-(2-metoxietil)-N-metilacetamida,
- 5-etil-2,4-dihidroxi-6-(2-metoxietil)-fenil=4-nitrofenil=cetona,
- 10 • 5-etil-2,4-dihidroxi-6-[2-(2-metoxietoxi)-etil]fenil=4-metoxifenil=cetona,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N,N-bis(2-hidroxiétil)acetamida,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N-(2-hidroxiétil)-N-metilacetamida,
- 2-(4-{2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]acetil} piperazin-1-il)benzenocarbonitrilo,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-1-(3-hidroxipiperidino)etanona,
- 15 • 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-1-[3 (hidroximetil)piperidino]etanona,
- 1-{2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]acetil} piperidina-3-carboxamida,
- 1-{2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]acetil}piperidina-4-carboxamida,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-1-(3-hidroxipirrolidin-il)etanona,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)-fenil]-1-(4-fenilpiperazin-1-il)etanona,
- 20 • 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-1-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)etanona,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)-fenil]-1-[4-(pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]etanona,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)-fenil]-N-(2-hidroxiétil)-N(2-metoxietil)acetamida,
- 6-[2-(2,3-dihidroxiopropiloxi)etil]-5-etil-2,4-dihidroxifenil=2-fluoro-4-metoxifenil=cetona,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)-fenil]-1-(4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona,
- 25 • 1-acetil-4-{2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]acetil} piperazina,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)-fenil]-1-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etanona,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)-fenil]-N-(furan-2-ilmetil)N-metilacetamida,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)-fenil]-1-[4-(2-hidroxiétil)-piperazin-1-il]etanona,
- 30 • 2-[2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-1-(4-fenilpiperazin-1-il)etanona,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N,N-dimetilacetamida,
- 2-[2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-1-[4-(3-hidroxifenil)piperazin-1-il]etanona,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)-fenil]-1-morfolinoetanona,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)-fenil]-N-[3-(2-oxopirrolidinil)propil]acetamida,
- 35 • 6-[2-(2,3-dihidroxiopropiloxi)etil]-5-etil-2,4-dihidroxifenil=4-metoxifenil=cetona,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-fluorobenzoil)-fenil]-N,N-bis(2-hidroxiétil)-acetamida,

- 6-[2-(2,3-dihidroxiopropiloxi)etil]-5-etil-2,4-dihidroxiifenil=3,4-dimetoxifenil=cetona,
- 6-[2-(2,3-dihidroxiopropiloxi)etil]-5-etil-2,4-dihidroxiifenil=3-fluoro-4-metoxifenil=cetona,
- 6-[2-(2,3-dihidroxiopropiloxi)etil]-5-etil-2,4-dihidroxiifenil=3,4,5-trimetoxifenil=cetona,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-fluorobenzoil)-fenil]-1-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etanona,
- 5 • 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-hidroxiobenzoil)fenil]-1-(4-fenilpiperazin-1-il)etanona,
- 2-[2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxiifenil]-N-(2-hidroxietil)N-(2-metoxietil)-acetamida,
- 6-[2-(2,3-dihidroxiopropiloxi)etil]-5-etil-2,4-dihidroxiifenil=3-cloro-4-fluorofenil=cetona,
- 6-[2-(2,3-dihidroxiopropiloxi)etil]-5-etil-2,4-dihidroxiifenil=3-(3-hidroxiifenil)-4-metoxifenil=cetona,
- 6-[2-(2,3-dihidroxiopropiloxi)etil]-5-etil-2,4-dihidroxiifenil=4-metoxi-3-(3-metoxifenil)fenil=cetona,
- 10 • 5-etil-2,4-dihidroxi-6-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]fenil=4-metoxifenil=cetona,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-1-[4-(hidroximetil)piperidino]-etanona,
- 5-etil-2,4-dihidroxi-6-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]fenil=fenil=cetona,
- 5-etil-2,4-dihidroxi-6-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]fenil=3-hidroxi-4-metoxifenil=cetona,
- 1-(3-clorofenil)-4-{2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-acetil}piperazin-2-ona,
- 15 • 5-etil-2,4-dihidroxi-6-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]fenil=4-(difluorometoxi)fenil=cetona,
- 2-[2-etil-6-(4-fluorobenzoil)-3,5-dihidroxiifenil]-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)-acetamida,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-1-[4-(metilsulfonil)piperidino]etanona,
- 4-{2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-acetil}-1-fenilpiperazin-2-ona,
- 6-[2-(2,3-dihidroxiopropiloxi)etil]-5-etil-2,4-dihidroxiifenil=4-piridil=cetona,
- 20 • 5-etil-2,4-dihidroxi-6-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]fenil=2-tienil=cetona,
- 5-etil-2,4-dihidroxi-6-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]fenil=3-furil=cetona,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-tienilcarbonil)fenil]-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida,
- 4-{2-[2-benzoil-6-etil-3,5-dihidroxiifenil]-acetil}-1-(2-cianofenil)piperazin-2-ona,
- 2-[2-benzoil-6-etil-3,5-dihidroxiifenil]-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida,
- 25 • 2-[2-benzoil-6-etil-3,5-dihidroxiifenil]-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)acetamida,
- 2-[2-benzoil-6-etil-3,5-dihidroxiifenil]-1-[4-(hidroximetil)piperidino]-etanona,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-hidroxiobenzoil)fenil]-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)-acetamida,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-hidroxiobenzoil)fenil]-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-hidroxiobenzoil)fenil]-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)-acetamida,
- 30 • 4-{2-[2-etil-6-(4-fluorobenzoil)-3,5-dihidroxiifenil]acetil}-1-fenilpiperazin-2-ona,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-hidroxi-4-metoxibenzoil)fenil]-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-hidroxi-4-metoxibenzoil)fenil]-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)acetamida,
- 2-[2-etil-6-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-3,5-dihidroxiifenil]-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida,
- 2-[2-etil-6-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-3,5-dihidroxiifenil]-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)-acetamida,
- 35 • 2-{2-etil-3,5-dihidroxi-6-[4-(trifluorometoxi)benzoil]fenil}-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida,
- 2-{2-etil-3,5-dihidroxi-6-[4-(trifluorometoxi)benzoil]fenil}-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)acetamida,

- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-hidroxi-4-metoxibenzoil)fenil]-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida,
- 2-{2-[4-(difluorometoxi)benzoil]-6-etil-3,5-dihidroxifenil}-N,N-bis(2-hidroxi-etil) acetamida,
- 2- {2- (4-(difluorometoxi)benzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil} -N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxietil)acetamida,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-hidroxi-4-metilbenzoil)fenil]-N,N-bis(2-hidroxi-etil)acetamida,
- 5 • 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-hidroxi-4-metilbenzoil)fenil]-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxietil)acetamida,
- 2-{2-etil-3,5-dihidroxi-6-[4-(trifluoro-metoxi)benzoil]fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-N -(3-hidroxi-propil)acetamida,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metil-sulfanilbenzoil)fenil]-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxi-etil)acetamida,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metanosulfonil-benzoil)fenil]-N,N-bis(2-hidroxi-etil)acetamida,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metanosulfonil-benzoil)fenil]-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxietil)acetamida,
- 10 • 2- {2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]acetil} -1-[2-(hidroximetil)pirrolidin-il]etanona,
- 2-[2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-N-(2-hidroxi-etil)-N-(3-hidroxi-propil)-acetamida,
- 2-[2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-N-(furan-2-ilmetil)-N-(2-hidroxi-etil)acetamida,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N-(2-hidroxi-etil)-N-(3-hidroxi-propil)-acetamida,
- 2- {2-etil-3,5-dihidroxi-6-[3-(2-hidroxi-etoxi)-4-metoxibenzoil]fenil}N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxietil)acetamida,
- 15 • 2- {2-etil-3,5-dihidroxi-6-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)benzoil]fenil}N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxietil)acetamida,
- 2- {2-etil-3,5-dihidroxi-6-[4-metoxi-3-(2-morfolinoetoxi)benzoil]fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxietil)acetamida,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-hidroxi-3 -metoxibenzoil)fenil]-N -(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxietil)acetamida,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-hidroxi-3 -metoxibenzoil)fenil]-N,N -bis(2-metoxietil)acetamida,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metanosulfonil-benzoil)fenil]-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida,
- 20 • 2- {2-etil-3,5-dihidroxi-6-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxibenzoil]fenil}N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxietil)acetamida,
- 2- {2-etil-3,5-dihidroxi-6-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)benzoil]fenil}N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxietil)acetamida,
- 2- {2 -etil-3,5-dihidroxi-6-[3-metoxi-4-(2-morfoliletoxi)benzoil]fenil}N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxietil)acetamida,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-{4-metoxibenzoil}fenil]-N-(2-hidroxi-etil)-N(2-morfolinoetil)-acetamida,
- 2-[2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-N-(2-dimetilaminoetil)-N-(2-metoxietil)acetamida,
- 25 • N-(2-dimetilaminoetil)-2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N-(2-metoxietil)-acetamida,
- N-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida,
- 2-[2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-N-(2-metoxietil)-N-(2-morfolinoetil)-acetamida,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N-(2-metoxietil)-N(2-morfolinoetil)-acetamida,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N-(3-hidroxi-propil)-N-(2-metoxietil)-acetamida,
- 30 • 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N-(2-hidroxi-etil)-N(3-metoxi-propil)-acetamida,
- 2-[2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-N-(3-hidroxi-propil)-N-(2-metoxietil)-acetamida,
- 2-[2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-N-(2-hidroxi-etil)N-(3-metoxi-propil)-acetamida,
- 2-[2-(4-etoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-N,N-bis(2-hidroxi-etil)acetamida,
- 2-[2-(4-etoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metoxietil)-acetamida,
- 35 • 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-isopropoxi-benzoil)fenil]-N,N -bis(2-hidroxi-etil)acetamida,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-isopropoxi-benzoil)fenil]-N-(2-hidroxi-etil)N-(2-metoxietil)-acetamida,

- 2- {2-etil-3,5-dihidroxi-6-[3-metoxi-4-(2-morfolinoetoxi)benzoil]-fenil}-N,N -bis(2-metoxietil)-acetamida,
- 2-{2-etil-3,5-dihidroxi-6-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxibenzoil]fenil}N,N-bis(2-metoxietil)-acetamida,
- 2-[2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-N-(3-dimetilaminopropil)-N-(2-metoxietil)acetamida,
- N-(3-dimetilaminopropil)-2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N-(2-metoxietil)-acetamida,
- 5 • N-(3-dietilaminoetil)-2-[2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-N-(2-metoxietil)-acetamida,
- N-(2-dietilaminoetil)-2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N -(2-metoxietil)-acetamida,
- 2-[2-(3,4-dimetoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-1-(4-morfolinopiperidino)etanona,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-l-(4-morfolinopiperidino)etanona,
- 2-[2-(4-etoxibenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-N-(2-metoxietil)-N-(2-morfolinoetil)-acetamida,
- 10 • 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-isopropoxi-benzoil)fenil]-N-(2-metoxietil)N-(2-morfolinoetil)-acetamida,
- 2-[2-bromo-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)-acetamida,
- 2-[2-acetil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)acetamida,
- 2-{2-[3,4-bis(2-metoxietoxi)benzoil] -6-etil-3,5-dihidroxifenil} -N -bis(2-hidroxietil)acetamida,
- 2-{2-[3,4-bis(2-metoxietoxi)benzoil]-3,5-dihidroxi-6-etilfenil} -N -(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)acetamida,
- 15 • Hidrocloruro de 2-{2-etil-3,5-dihidroxi-6-[3-metoxi-4-(2-morfolinoetoxi)benzoil]fenil}-N,N-bis(2-metoxietil)-acetamida,
- N-(2-dimetilaminoetil)-2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N-(3-metoxipropil)-acetamida,
- 2-[2-(3,4-dimetoxibenzoil)-3,5-dihidroxi-6-etilfenil]-N-(2-dimetilaminoetil)-N-(3-metoxipropil)-acetamida,
- Hidroclorato de N-(2-dimetilaminoetil)-2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(4-metoxibenzoil)fenil]-N -(2-metoxietil)-acetamida,
- 2- {2-etil-3,5-dihidroxi-6-[4-(trifluorometil)benzoil]fenil}-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida,
- 20 • 2-{2 -etil-3,5-dihidroxi-6-[4-(trifluorometil)benzoil]fenil} -N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)acetamida,
- 2-[2-(3,4-difluorobenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-N,N -bis(2-hidroxietil)acetamida,
- 2-[2-(3,4-difluorobenzoil)-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)-acetamida,
- 2- {2-etil-3,5-dihidroxi-6-[3-metoxi-4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]fenil}N,N-bis(2-metoxietil)-acetamida,
- 2-(2-etil-3,5-dihidroxi-6-{3-metoxi-4-[2-(4-morfolinopiperidino)etoxi]benzoil} fenil)-N,N -bis(2-metoxietil)acetamida,
- 25 • 2-{2-etil-3,5-dihidroxi-6-[3-metoxi-4-(3-morfolinopropoxi)benzoil]fenil}-N,N-bis(2-metoxietil)-acetamida,
- 2-(2-etil-3,5-dihidroxi-6-{3-metoxi-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetoxi]benzoil}fenil)-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-tienilcarbonil)fenil]-N-(2-hidroxietil)-N-(2metoxietil)-acetamida,
- 2-(2-etil-6-(3-furilcarbonil)-3,5-dihidroxifenil)-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida,
- 2-(2-etil-6-(3-furilcarbonil)-3,5-dihidroxifenil)-N-(2-hidroxietil)-N-(2-metoxietil)acetamida,
- 30 • 4- {2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-tienilcarbonil)fenil]acetil}-1-(2-cianofenil)piperazin-2-ona,
- 2-[2-etil-3,5-dihidroxi-6-(3-tienilcarbonil)fenil]-1-[4-(hidroximetil) -piperidino]etanona,
- 2-[2-etil-6-(3-furilcarbonil)-3,5-dihidroxifenil]-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida,
- 2-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida,
- 2-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-etil-3,5-dihidroxifenil]-N-(2-hidroxietil)N-(2-metoxietil)acetamida,
- 35 o su sal farmacéuticamente aceptable.

5. El compuesto benzoílo descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso como medicamento.

6. El compuesto benzoílo descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en la inhibición de la proteína de la familia Hsp90.