

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 514 665**

51 Int. Cl.:

C07F 9/09 (2006.01)

A61K 31/662 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07F 9/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2010 E 10796915 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014 EP 2452944**

54 Título: **Derivados de sulfuro de difenilo y medicamentos que contienen los mismos como principio activo**

30 Prioridad:

09.07.2009 JP 2009162289

14.05.2010 JP 2010112138

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

28.10.2014

73 Titular/es:

KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)

5, Kanda Surugadai 2-chome Chiyoda-ku

Tokyo 101-8311, JP

72 Inventor/es:

KOHNO, YASUSHI;

FUJII, KIYOSHI;

TARU, MOMOKO y

MIYOSHI, KEITA

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 514 665 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

Derivados de sulfuro de difenilo y medicamentos que contienen los mismos como principio activo

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un derivado de sulfuro de difenilo nuevo que es efectivo como un medicamento, o una sal aceptable para uso farmacéutico o hidrato del mismo, y un antagonista del receptor esfingosina-1-fosfato 3 (S1P3) y un medicamento que contiene el mismo como principio activo.

Técnica anterior

10 Esfingosina-1-fosfato (S1P) se consideró que era meramente un metabolito intermediario en el metabolismo de esfingosina. Sin embargo, se ha informado que S1P tiene una acción promotora del crecimiento celular y una acción de control de una función de la motilidad celular, y ahora está claro que S1P es un nuevo mediador de lípidos que presenta diversas acciones fisiológicas, tal como una acción de apoptosis, una acción de regulación de la morfología celular, y vasoconstricción (Literaturas no Patente 1 y 2).

15 Este S1P combina dos acciones, una acción como un segundo mensajero intracelular y una acción como un mediador intercelular. Los estudios sobre la acción de S1P como un mediador intercelular son especialmente activos. Se ha informado que la información se transmite a través de una pluralidad de receptores acoplados a proteínas G presentes en la superficie de la membrana celular (Gen de diferenciación endotelial, EDG) (Literaturas no Patente 1 y 3). Actualmente, se conocen cinco subtipos de receptores S1P, incluyendo Edg-1, Edg-3, Edg-5, Edg-6, y Edg-8 que se denominan S1P₁, S1P₃, S1P₂, S1P₄, y S1P₅, respectivamente.

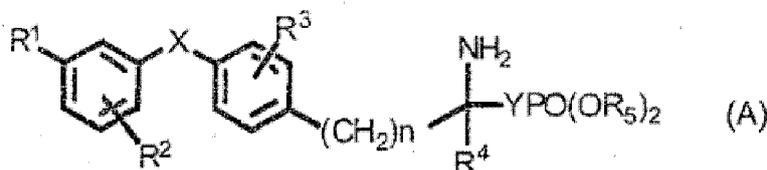
20 A partir de varios estudios sobre estos receptores de S1P, se ha informado que el llamado regulador del receptor de S1P, que presenta una acción agonista o antagonista contra de este receptor, es eficaz contra una amplia gama de enfermedades. La Literatura Patente 2 y Literaturas no Patente 4 a 7 informan que el antagonista S1P3 es eficaz como medicamento terapéutico o preventivo para la contracción de las vías respiratorias, asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema pulmonar, estenosis traqueal, panbronquiolitis difusa, bronquitis resultante de infección, enfermedad del tejido conectivo, o trasplante, hamartangiomiomatosis pulmonar difusa, síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), neumonitis intersticial, cáncer de pulmón, neumonía por hipersensibilidad, neumonía intersticial idiopática, fibrosis del pulmón, sepsis, o tormenta de citoquinas causada por un virus de la gripe o infección por el virus RS

30 Además, las Literaturas Patente 3 a 6 muestran que el antagonista S1P3 también es eficaz contra la esclerosis arterial, hipertrofia íntima de los vasos sanguíneos, tumores sólidos, retinopatía diabética, artritis reumatoide, paro cardíaco, trastornos de isquemia-reperusión, espasmos de vasos sanguíneos cerebrales después de hemorragia subaracnoidea, angina de pecho o infarto de miocardio causado por espasmos de vasos coronarios, glomerulonefritis, trombosis, enfermedad pulmonar causada por edema pulmonar tal como SDRA o, arritmia cardíaca, enfermedad ocular, hipertensión ocular, glaucoma, retinopatía glaucomatosa, neuropatía óptica, degeneración de la mácula lútea y similares.

35 Además, aunque en la actualidad hay formas recombinantes de la proteína C activada humana (rhAPC) en medicamentos que son eficaces como medicamentos terapéuticos para sepsis, rhAPC también puede causar hemorragias como efecto secundario. Por lo tanto, hay una necesidad de desarrollar un nuevo medicamento terapéutico o preventivo para sepsis que no presenta este tipo de efectos secundarios. Las Literaturas no Patente 5 y 7 informan que el receptor S1P3 contribuye con una insuficiencia orgánica múltiple causada por sepsis en base al análisis que utiliza ratones knockout S1P3, lo que sugiere que el antagonista S1P3 puede ser eficaz como un medicamento terapéutico o preventivo para sepsis. Además, se ha informado que el antagonista de S1P1 aumenta la permeabilidad de la pared vascular, y provoca edema pulmonar (Literatura no Patente 8). Por lo tanto, para que un nuevo medicamento terapéutico o preventivo sepsis tenga un alto nivel de seguridad, ese medicamento terapéutico o preventivo debe tener una débil acción antagonista de S1P1, preferentemente debe exhibir una acción agonista de S1P1, y más preferentemente no debe exhibir una acción contra el receptor S1P1.

45 Los reguladores del receptor S1P conocidos incluyen, por ejemplo, los compuestos representados por la siguiente fórmula general (A) que se describen en la Literatura Patente 1,

[Fórmula 1]

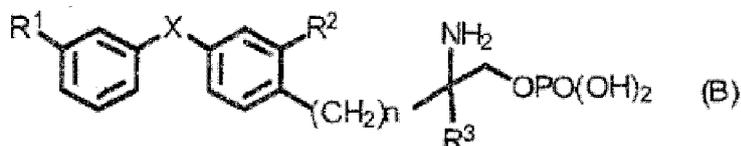


(En la fórmula (A), R¹ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior halogenado o no halogenado que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo fenilo, un grupo aralquilo, un grupo alcoxi inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo trifluorometiloxi, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido, un grupo fenoxi opcionalmente sustituido, un grupo ciclohexilmetiloxi, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido, un grupo piridilmetiloxi, un grupo cinnamiloxi, un grupo naftilmetiloxi, un grupo fenoximetilo, un grupo hidroximetilo, un grupo hidroxietilo, un grupo alquiltio inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonio inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo benciltio, un grupo acetilo, un grupo nitro, o un grupo ciano; R² representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior halogenado o no halogenado que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo aralquilo, o un grupo aralquilo; R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo benciloxi, un grupo fenilo, un grupo alcoximetilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alquiltio inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono; R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoximetilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroximetilo, un grupo fenilo, o un grupo aralquilo; R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono; X representa O, S, SO, o SO₂; y Y representa -CH₂O-, -CH₂-, -CH=CH-, -CF=CF-, -CH₂CH₂-, -CH₂CFH-, -CH₂CF₂-, o -CH(OH)CF₂-).

Sin embargo, la Literatura Patente 1 no incluye derivados de monoéster de ácido 2-aminofosfórico o derivados de ácido 3-aminofosfónico que tiene un esqueleto de sulfuro de difenilo en los que un grupo hidroxilo es sustituido por un grupo fenilo. Además, también se conoce el hecho de que los derivados de monoéster de ácido 2-aminofosfórico o derivados de ácido 3-aminofosfónico que tienen dicha estructura exhiben una excelente acción antagonista del receptor S1P₃.

Otros ejemplos de reguladores del receptor S1P conocidos incluyen los compuestos representados por la siguiente fórmula general (B) en Literatura Patente 6,

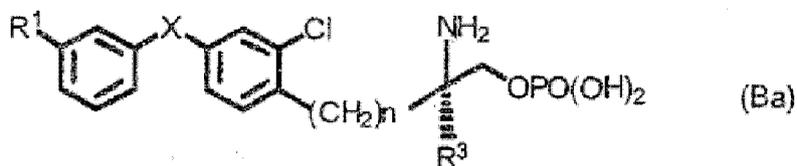
[Fórmula 2]



(En la fórmula (B), R¹ representa un átomo de cloro, un grupo alquilo lineal que tiene 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo trifluorometilo; R² representa un átomo de flúor o un átomo de cloro; R³ representa un grupo alquilo lineal que tiene 1 a 3 átomos de carbono; X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; y n indica un número entero de 2 o 3.)

Además, entre los compuestos representados por la fórmula general (B), se ha informado que los compuestos ópticamente activos representados por la fórmula general (Ba), tienen una acción agonista débil de S1P₃ y una excelente acción agonista contra S1P₁ y/o S1P₄.

[Fórmula 3]



(En la fórmula (Ba), R¹, R³, y X son como se define más arriba.)

Sin embargo, los compuestos que tienen un centro asimétrico inverso respecto de los compuestos ópticamente activos representados por la fórmula general (Ba), no son conocidos. Además, también es conocido el hecho de que dichos compuestos ópticamente activos exhiben una excelente acción antagonista del receptor S1P₃.

Literatura Patente 1 panfleto WO04074297

Literatura Patente 2 panfleto WO03020313

Literatura Patente 3 Solicitud de patente Japonesa abierta a inspección pública No. 2005-247691

Literatura Patente 4 panfleto WO07043568

Literatura Patente 5 panfleto WO06063033

Literatura Patente 6 panfleto WO08018427

5 Literatura no Patente 1 Y. Takuma et al., Mol. Cell. Endocrinol., 177, 3 (2001).

Literatura no Patente 2 Y. Igarashi, Ann. N.Y. Acad. Sci., 845, 19(1998).

Literatura no Patente 3 H. Okazaki et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 190, 1104(1993).

Literatura no Patente 4 Y. Gon et. al., Proc Natl Acad Sci U S A. 102(26),9270(2005).

Literatura no Patente 5 F. Nissen et al., Nature, 452, 654 (2008)

10 Literatura no Patente 6 D. Christina et al., Am.J.Pathol.,170(1),281(2007)

Literatura no Patente 7 F. Nissen et al., Blood, 113 (12), 2859 (2009)

Literatura no Patente 8 M.G.Sanna et al., Nature Chemical biology,2,434(2006)

Compendio de la invención

Problemas a ser resueltos por la invención

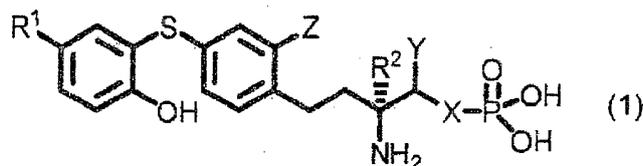
15 Es un objeto de la presente invención proporcionar un derivado de sulfuro de difenilo que tiene una excelente actividad antagonista de S1P3.

Medios para resolver los problemas

20 Como resultado de estudios intensivos en el antagonista S1P3, los presentes inventores descubrieron que un nuevo derivado de sulfuro de difenilo tiene una excelente acción antagonista de S1P3, completando de ese modo la presente invención.

Específicamente, un primer aspecto de la invención se refiere a un derivado de sulfuro de difenilo, o una sal aceptable para uso farmacéutico o hidrato del mismo, representados por la siguiente fórmula general (1),

[Fórmula 4]

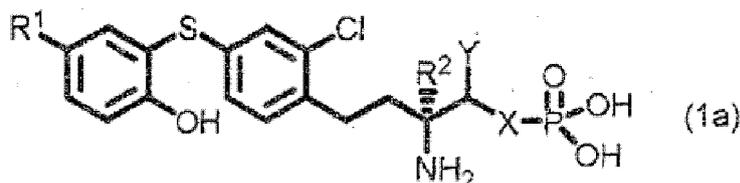


25 (En la fórmula (1), R¹ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene 3 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo opcionalmente sustituido que tiene 6 a 10 átomos de carbono, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo benciloxi opcionalmente sustituido, un grupo acilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo ciano, o un grupo carboxilo; R² representa un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquenilo opcionalmente sustituido que tiene 2 a 6 átomos de carbono; X representa un grupo metileno que puede sustituirse con 1 o 2 átomos de flúor o representa un átomo de oxígeno; Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 6 átomos de carbono; y Z representa un átomo de halógeno).

30

35 Además, un segundo aspecto de la invención se refiere al derivado de sulfuro de difenilo de acuerdo al primer aspecto de la invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico o hidrato del mismo, en el que el compuesto representado por la fórmula general (1) está representado por la fórmula general (1a),

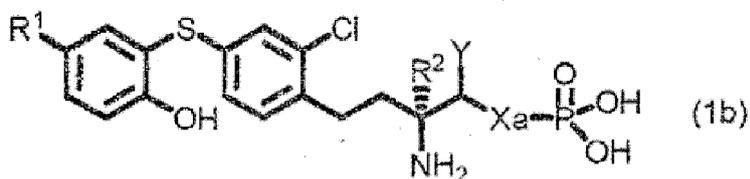
[Fórmula 5]



(En la fórmula (1a), R¹, R², X, y Y son como se define más arriba).

- 5 Además, un tercer aspecto de la invención se refiere al derivado de sulfuro de difenilo de acuerdo al primer aspecto de la invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico o hidrato del mismo, en el que el compuesto representado por la fórmula general (1) está representado por la fórmula general (1b),

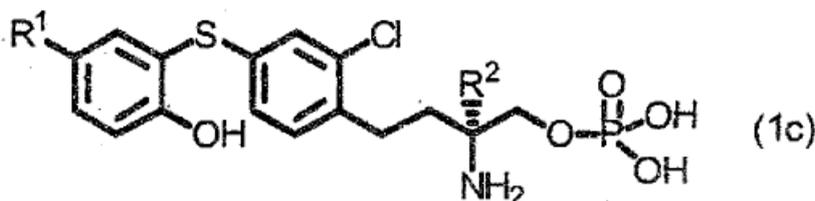
[Fórmula 6]



(En la fórmula (1b), Xa representa un átomo de oxígeno o -CH₂-, y R¹, R², y Y son como se define más arriba).

- 10 Aún además, un cuarto aspecto de la invención se refiere al derivado de sulfuro de difenilo de acuerdo al primer aspecto de la invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico o hidrato del mismo, en el que el compuesto representado por la fórmula general (1) está representado por la fórmula general (1c),

[Fórmula 7]



- 15 (En la fórmula (1c), R¹ y R² son como se define más arriba).

Además, un quinto aspecto de la invención se refiere al derivado de sulfuro de difenilo de acuerdo un cuarto aspecto de la invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico o hidrato del mismo, en el que R¹ representa un grupo trifluorometilo, un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene 6 a 10 átomos de carbono, o un grupo benciloxi.

- 20 Aún además, un sexto aspecto de la invención se refiere al derivado de sulfuro de difenilo de acuerdo al primer aspecto de la invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico o hidrato del mismo, en el que el compuesto representado por la fórmula general (1) es

Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-propilbutilfosfórico,

Monoéster de ácido (R)-2-allyl-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-trifluorometilfeniltio)fenil]butilfosfórico,

- 25 Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilbutilfosfórico,

Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-isopropilfeniltio)fenil]-2-metilbutilfosfórico,

Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[2-cloro-4-(5-ciclopropil-2-hidroxifeniltio)fenil]-2-metilbutilfosfórico,

Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[4-(5-benciloxi-2-hidroxifeniltio)-2-clorofenil]-2-metilbutilfosfórico,

Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-propilfeniltio)fenil]-2-propilbutilfosfórico,

Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-isopropilfeniltio)fenil]-2-propilbutilfosfórico,

Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[2-cloro-4-(5-ciclopropil-2-hidroxifeniltio)fenil]-2-propilbutilfosfórico,

Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[4-(5-t-butil-2-hidroxifeniltio)-2-clorofenil]-2-propilbutilfosfórico,

Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-bifeniltio)fenil]-2-propilbutilfosfórico, o

- 5 Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[4-(5-benciloxi-2-hidroxifeniltio)-2-clorofenil]-2-propilbutilfosfórico.

Además, un séptimo aspecto de la invención se refiere al derivado de sulfuro de difenilo de acuerdo al primer aspecto de la invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico o hidrato del mismo, en el que el compuesto representado por la fórmula general (1) es

Monoéster de ácido (-)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-propilbutilfosfórico,

- 10 Monoéster de ácido (-)-2-alil-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-trifluorometil feniltio)fenil]butilfosfórico,

Monoéster de ácido (-)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-trifluo-ometilfeniltio)fenil]-2-metilbutilfosfórico,

Monoéster de ácido (-)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-isopropilfeniltio)fenil]-2-metilbutilfosfórico,

Monoéster de ácido (-)-2-amino-4-[2-cloro-4-(5-ciclopropil-2-hidroxifeniltio)fenil]-2-metilbutilfosfórico,

Monoéster de ácido (-)-2-amino-4-[4-(5-benciloxi-2-hidroxifeniltio)-2-clorofenil]-2-metilbutilfosfórico,

- 15 Monoéster de ácido (-)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-propilfeniltio)fenil]-2-propilbutilfosfórico,

Monoéster de ácido (-)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-isopropilfeniltio)fenil]-2-propilbutilfosfórico,

Monoéster de ácido (-)-2-amino-4-[2-cloro-4-(5-ciclopropil-2-hidroxifeniltio)fenil]-2-propilbutilfosfórico,

Monoéster de ácido (-)-2-amino-4-[4-(5-t-butil-2-hidroxifeniltio)-2-clorofenil]-2-propilbutilfosfórico,

Monoéster de ácido (-)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-bifeniltio)fenil]-2-propilbutilfosfórico, o

- 20 Monoéster de ácido (-)-2-amino-4-[4-(5-benciloxi-2-hidroxifeniltio)-2-clorofenil]-2-propilbutilfosfórico.

Aún además, un octavo aspecto de la invención se refiere a un medicamento que se basa en una acción antagonista del receptor esfingosina-1-fosfato 3 (S1P3), que comprende como principio activo el derivado de sulfuro de difenilo de acuerdo a uno cualquiera de los aspectos primero a séptimo de la invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico o hidrato del mismo.

- 25 Además, un noveno aspecto de la invención se refiere al medicamento de acuerdo al octavo aspecto de la invención, en el que el medicamento es un medicamento terapéutico o preventivo para la contracción de las vías respiratorias, asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema pulmonar, estenosis traqueal, panbronquiolitis difusa, bronquitis resultante de infección, enfermedad del tejido conectivo, o trasplante, hamartangiomiomatosis pulmonar difusa, síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), neumonitis intersticial, cáncer de pulmón, neumonía por hipersensibilidad, neumonía intersticial idiopática, fibrosis del pulmón, sepsis, o tormenta de citoquinas causada por un virus de la gripe o infección por el virus RS.
- 30

Aún además, un décimo aspecto de la invención se refiere al medicamento de acuerdo al octavo aspecto de la invención, en el que el medicamento es un medicamento terapéutico para esclerosis arterial, hipertrofia íntima de los vasos sanguíneos, tumores sólidos, retinopatía diabética, artritis reumatoide, paro cardíaco, trastornos de isquemia-reperusión, espasmos de vasos sanguíneos cerebrales después de hemorragia subaracnoidea, angina de pecho o infarto de miocardio causada por espasmos de vasos coronarios, glomerulonefritis, trombosis, enfermedad pulmonar causada por edema pulmonar, arritmia cardíaca, enfermedad ocular, hipertensión ocular, glaucoma, retinopatía glaucomatosa, neuropatía óptica, o degeneración de la mácula lútea.

35

- 40 Además, un décimo primer aspecto de la invención se refiere al medicamento de acuerdo al octavo aspecto de la invención, en el que el medicamento es un medicamento terapéutico o preventivo para sepsis.

Además, un décimo segundo aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el derivado de sulfuro de difenilo de acuerdo a uno cualquiera de los aspectos primero a séptimo de la invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico o hidrato del mismo, y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

- 45 Además, un décimo tercer aspecto de la invención se refiere a un uso del derivado de sulfuro de difenilo de acuerdo a uno cualquiera de los aspectos primero a séptimo de la invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico o hidrato del mismo, en la fabricación de un medicamento en base a una acción antagonista del receptor S1P3.

Además, un décimo cuarto aspecto de la invención se refiere al uso de acuerdo al décimo tercer aspecto de la invención, en el que el medicamento en base a una acción antagonista del receptor S1P3 es un medicamento terapéutico o preventivo para la contracción de las vías respiratorias, asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema pulmonar, estenosis traqueal, panbronquiolitis difusa, bronquitis resultante de infección, enfermedad del tejido conectivo, o trasplante, hamartangiomiomatosis pulmonar difusa, síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), neumonitis intersticial, cáncer de pulmón, neumonía por hipersensibilidad, neumonía intersticial idiopática, fibrosis del pulmón, sepsis, o tormenta de citoquinas causada por el virus de la gripe o infección por virus RS.

Además, un décimo quinto aspecto de la invención se refiere al uso de acuerdo al décimo tercer aspecto de la invención, en el que el medicamento en base a una acción antagonista del receptor S1P3 es un medicamento terapéutico para esclerosis arterial, hipertrofia íntima de vasos sanguíneos, tumores sólidos, retinopatía diabética, artritis reumatoide, paro cardíaco, trastornos de isquemia-reperusión, espasmos de vasos sanguíneos cerebrales después de una hemorragia subaracnoidea, angina de pecho o infarto de miocardio causado por espasmos de vasos coronarios, glomerulonefritis, trombosis, enfermedad pulmonar causada por edema pulmonar, arritmia cardíaca, enfermedad ocular, hipertensión ocular, glaucoma, retinopatía glaucomatosa, neuropatía óptica, o degeneración de la mácula lútea.

Además, un décimo sexto aspecto de la invención se refiere al uso de acuerdo a al décimo tercer aspecto de la invención, en el que el medicamento en base a una acción antagonista del receptor S1P3 es un medicamento terapéutico o preventivo para sepsis.

Además, un décimo séptimo aspecto de la invención se refiere al derivado de sulfuro de difenilo de acuerdo a uno cualquiera de los aspectos primero a séptimo de la invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico o hidrato del mismo, para su uso en la inducción de una acción antagonista del receptor S1P3.

Además, un décimo octavo aspecto de la invención se refiere al derivado de sulfuro de difenilo de acuerdo a uno cualquiera de los aspectos primero a séptimo de la invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico o hidrato del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de contracción de las vías respiratorias, asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema pulmonar, estenosis traqueal, panbronquiolitis difusa, bronquitis resultante de infección, enfermedad del tejido conectivo, o trasplante, hamartangiomiomatosis pulmonar difusa, síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), neumonitis intersticial, cáncer de pulmón, neumonía por hipersensibilidad, neumonía intersticial idiopática, fibrosis del pulmón, sepsis, tormenta de citoquinas causada por un virus de la gripe o infección del virus RS.

Además, un décimo noveno aspecto de la invención se refiere al derivado de sulfuro de difenilo de acuerdo a uno cualquiera de los aspectos primero a séptimo de la invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico o hidrato del mismo, para su uso en el tratamiento de esclerosis arterial, hipertrofia íntima de vasos sanguíneos, tumores sólidos, retinopatía diabética, artritis reumatoide, paro cardíaco, trastornos de isquemia-reperusión, espasmos de vasos sanguíneos cerebrales después de una hemorragia subaracnoidea, angina de pecho o infarto de miocardio causado por espasmos de vasos coronarios, glomerulonefritis, trombosis, enfermedad pulmonar causada por edema pulmonar, arritmia cardíaca, enfermedad ocular, hipertensión ocular, glaucoma, retinopatía glaucomatosa, neuropatía óptica, o degeneración de la mácula lútea.

Además, un vigésimo aspecto de la invención se refiere al derivado de sulfuro de difenilo de acuerdo a uno cualquiera de los aspectos primero a séptimo de la invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico o hidrato del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de sepsis

Además, un vigésimo primer aspecto de la invención se refiere al derivado de sulfuro de difenilo de acuerdo a uno cualquiera de los aspectos primero a séptimo de la invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico o hidrato del mismo, para inducir una acción antagonista del receptor S1P3.

Además, un vigésimo segundo aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para inducir una acción antagonista del receptor S1P3 en una diana, que comprende administrar cantidad efectiva del derivado de sulfuro de difenilo de acuerdo a uno cualquiera de los aspectos primero a séptimo de la invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico o hidrato del mismo a una diana que requiere la inducción de una acción antagonista del receptor S1P3.

50 **Efectos ventajosos de la invención**

De acuerdo a la presente invención, puede proporcionarse un derivado de sulfuro de difenilo que tiene una excelente acción antagonista de S1P3. El compuesto de la invención es eficaz como preventivo o terapia para sepsis, contracción de las vías respiratorias, asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema pulmonar, estenosis traqueal, panbronquiolitis difusa, bronquitis resultante de infección, enfermedad del tejido conectivo, o trasplante, hamartangiomiomatosis pulmonar difusa, síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), neumonitis intersticial, cáncer de pulmón, neumonía por hipersensibilidad, neumonía intersticial idiopática, fibrosis del pulmón, o tormenta de citoquinas (hiper producción) causada por una infección por el virus RS o virus de la gripe, esclerosis arterial, hipertrofia íntima de vasos sanguíneos, tumores sólidos, retinopatía diabética, artritis

reumatoide, paro cardíaco, trastornos de isquemia-reperfusion, espasmos de vasos sanguíneos cerebrales después de una hemorragia subaracnoidea, angina de pecho o infarto de miocardio causado por espasmos de vasos coronarios, glomerulonefritis, trombosis, enfermedad pulmonar causada por edema pulmonar tal como SDRA, arritmia cardíaca, enfermedad ocular, hipertensión ocular, glaucoma, retinopatía glaucomatosa, neuropatía óptica, y degeneración de la mácula lútea.

Modo de llevar a cabo la invención

El "átomo de halógeno" utilizado en la presente invención es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, o un átomo de yodo. Los ejemplos del "grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono" incluyen un grupo hidrocarburo lineal que tiene 1 a 6 átomos de carbono, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo n-pentilo, o un grupo n-hexilo, y un grupo hidrocarburo ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, tal como un grupo i-propilo o un grupo t-butilo. Los ejemplos del "grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono" incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, y un grupo ciclohexilo. Los ejemplos del "grupo arilo que tiene 6 a 10 átomos de carbono" incluyen un grupo fenilo y un grupo naftilo. Los ejemplos del "grupo alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono" incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo n-butoxi, un grupo i-propoxi, y un grupo t-butoxi. Los ejemplos del "grupo alqueno que tiene 2 a 6 átomos de carbono" incluyen un grupo alilo. Los ejemplos del "grupo acilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono" incluyen un grupo acetilo. Los ejemplos del "grupo metileno que puede sustituirse con 1 o 2 átomos de flúor" incluyen -CH₂-, -CHF-, y -CF₂-.

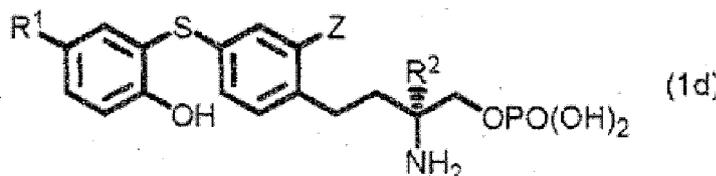
Además, el "grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono," el "grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono," el "grupo arilo que tiene 6 a 10 átomos de carbono," el "grupo alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono," el "grupo benciloxi," el "grupo acilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono," y el "grupo alqueno que tiene 2 a 6 átomos de carbono" pueden tener un sustituyente. Los ejemplos de este "sustituyente" incluyen átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene 6 a 10 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo benciloxi, un grupo acilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo ciano, un grupo alqueno que tiene 2 a 6 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, y un grupo amino.

En vistas del objeto de la presente invención, que es obtener una excelente acción antagonista de S1P3, es preferente que R¹ sea un grupo trifluorometilo, un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene 6 a 10 átomos de carbono, o un grupo benciloxi. Más preferentemente, R¹ es un grupo trifluorometilo, un grupo benciloxi, un grupo n-propilo, un grupo i-propilo, un grupo t-butilo, un grupo ciclopropilo, o un grupo fenilo. Aún más preferentemente, R¹ es un grupo trifluorometilo, un grupo t-butilo, o un grupo fenilo. Además, es preferente que R² sea un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alqueno que tiene 2 a 6 átomos de carbono. Más preferentemente, R² es un grupo metilo, un grupo n-propilo, o un grupo alilo para lograr un alto nivel de seguridad, aún es más preferente que R² sea un grupo n-propilo. Además, es preferente que R² tenga la configuración estérica que se ilustra en la fórmula general (1a). Además, es preferente que X sea un grupo metileno o un átomo de oxígeno, y más preferentemente un átomo de oxígeno. Aún además, es preferente que Z sea un átomo de cloro.

Los ejemplos de una sal aceptable para uso farmacéutico en la presente invención incluyen una sal de adición de ácido, tal como una sal de hidrocloreto, una sal hidrobromuro, una sal de acetato, una sal de trifluoroacetato, una sal de metanosulfonato, una sal de citrato, una sal de tartrato, y una sal de adición alcalina, tal como una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de calcio, una sal de magnesio, o una sal de aluminio.

De acuerdo a la presente invención, entre los compuestos representados por la fórmula general (1), un compuesto en el que X es un átomo de oxígeno y Y es un átomo de hidrógeno, específicamente, puede prepararse un compuesto representado por la fórmula general (1d) (excluyendo los compuestos en los que R¹ es un grupo carboxilo), en base a la siguiente vía de síntesis A, por ejemplo.

[Fórmula 8]

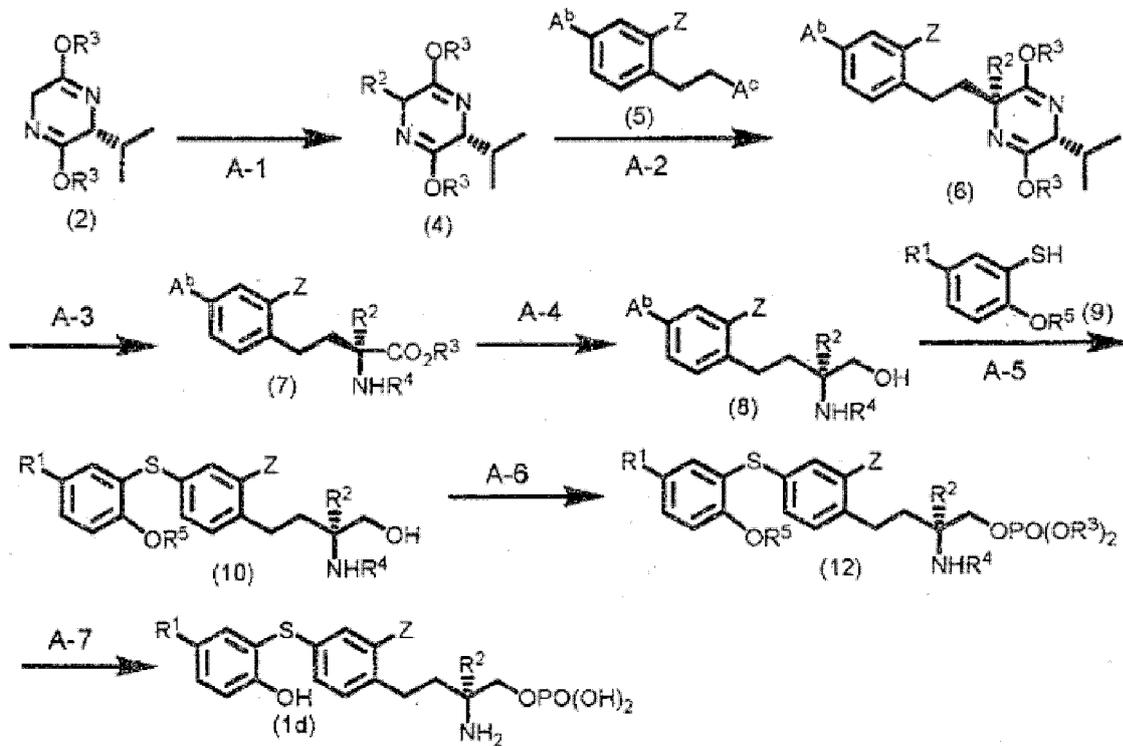


(En la fórmula (1d), R¹ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene 3 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo opcionalmente sustituido que tiene 6 a 10 átomos de carbono, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo benciloxi opcionalmente sustituido, un grupo acilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo ciano, o un grupo

carboxilo; R² representa un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquenilo opcionalmente sustituido que tiene 2 a 6 átomos de carbono; y Z representa un átomo de halógeno.)

<Vía de síntesis A>

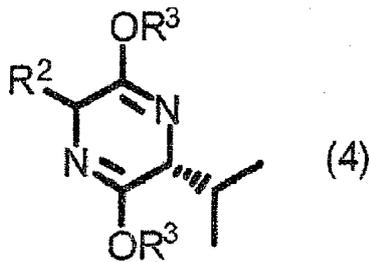
[Fórmula 9]



5

En la vía de síntesis A, un compuesto ópticamente activo representado por la fórmula general (4),

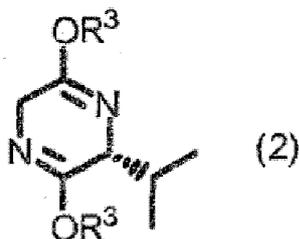
[Fórmula 10]



10 (En la fórmula (4), R³ representa un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 6 átomos de carbono; y R² es como se define más arriba.),

puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto ópticamente activo representado por la fórmula general (2),

[Fórmula 11]



(En la fórmula (2), R³ es como se define más arriba.),

con un compuesto representado por la fórmula general (3),

[Fórmula 12]



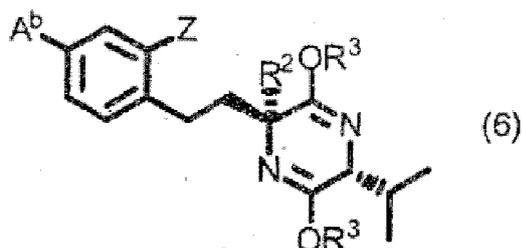
- 5 (En la fórmula (3), A^a representa un grupo saliente típico tal como un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo para-toluenosulfonilo, o un grupo trifluorometanosulfonilo; y R² es como se define más arriba.), en presencia de una base (Etapa A-1).

Específicamente, primero, en un disolvente de reacción tal como 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, o dietil éter, el compuesto representado por la fórmula general (2) es tratado a -78°C utilizando una base. Después, un compuesto representado por la fórmula general (3) se hace reaccionar a -78°C en el anión obtenido del compuesto representado por la fórmula general (2). A continuación, la temperatura se incrementa gradualmente hasta temperatura normal para obtener un compuesto representado por la fórmula general (4). Los ejemplos de la base que pueden utilizarse en esta reacción incluyen n-butilitio y litio diisopropilamida, y n-butilitio es preferente.

15 En la presente especificación, la expresión "temperatura normal" significa 15 a 25°C como se define en la Farmacopea Japonesa.

En la vía de síntesis A, un compuesto ópticamente activo representado por la fórmula general (6),

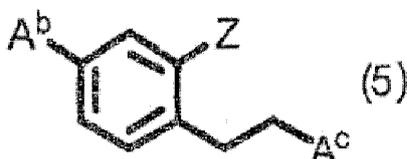
[Fórmula 13]



- 20 (En la fórmula (6), A^b representa un grupo saliente típico tal como un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo para-toluenosulfonilo, o un grupo trifluorometanosulfonilo; y R², R³, y Z son como se define más arriba.),

puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto ópticamente activo representado por la fórmula general (4) con un compuesto representado por la fórmula general (5),

[Fórmula 14]

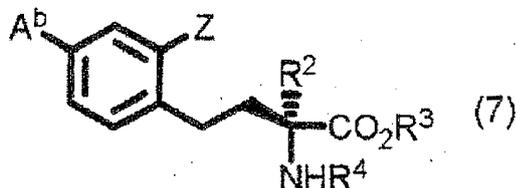


- 25 (En la fórmula (5), A^c representa un grupo saliente típico tal como un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo para-toluenosulfonilo, o un grupo trifluorometanosulfonilo; y A^b y Z son como se define más arriba.), en presencia de una base (Etapa A-2).

30 Específicamente, primero, en un disolvente de reacción tal como 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, o dietil éter, el compuesto representado por la fórmula general (4) es tratado a -78°C utilizando una base. Después, el compuesto representado por la fórmula general (5) se hace reaccionar a -78°C sobre el anión obtenido del compuesto representado por la fórmula general (4). A continuación, la temperatura se incrementa gradualmente hasta temperatura normal para obtener el compuesto representado por la fórmula general (6). Los ejemplos de la base que puede utilizarse en esta reacción incluyen n-butilitio y litio diisopropilamida, y n-butilitio es preferente.

En la vía de síntesis A, un compuesto representado por la fórmula general (7), puede prepararse sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (6) a hidrólisis ácida, y protegiendo después el grupo amino con un típico agente protector.

[Fórmula 15]



5 (En la fórmula (7), R^4 representa un grupo protector general para grupo amino; y Ab , R^2 , R^3 , y Z son como se define más arriba.),

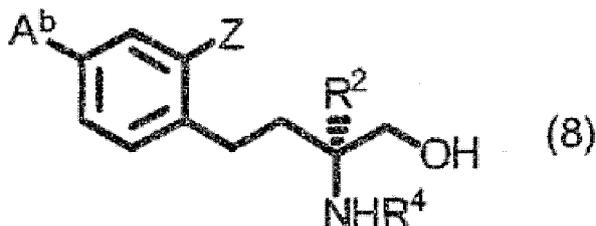
R^4 en la fórmula no es especialmente limitado siempre que proteja el grupo amino. Por ejemplo, puede utilizarse un grupo acilo, tal como un grupo acetilo, o un carbamato, tal como t-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo (Etapa A-3).

10 Específicamente, primero, en un ácido inorgánico u orgánico, o en un disolvente mixto de un ácido inorgánico u orgánico y un disolvente orgánico, el compuesto representado por la fórmula general (6) se somete a hidrólisis ácida a temperatura normal. Aquí, como ácido inorgánico, puede utilizarse ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o similar. Como ácido orgánico, puede utilizarse ácido trifluorometanosulfónico o similar. Además, como disolvente orgánico, puede utilizarse metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetato de etilo o similar. Entre estos, es preferente llevar a cabo la hidrólisis ácida utilizando un ácido clorhídrico en 1,4-dioxano.

15 A continuación, después de la neutralización con una base para obtener un éster amino, este éster amino y un cloruro de acilo o un anhídrido ácido se hacen reaccionar a 0°C hasta temperatura normal en un disolvente para obtener el compuesto representado por la fórmula general (7). Los ejemplos del disolvente que pueden utilizarse en esta etapa incluyen acetato de etilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, cloruro de metileno, cloroformo, metanol, etanol, y acetonitrilo. Como cloruro de acilo, puede utilizarse cloruro de acetilo, cloruro de benciloxicarbonilo o similar. Como anhídrido ácido, puede utilizarse anhídrido acético, di-t-butildicarbonato o similar. Entre estos, es preferente llevar a cabo la reacción utilizando di-t-butildicarbonato.

20 En la vía de síntesis A, un compuesto representado por la fórmula general (8) puede prepararse reduciendo el compuesto representado por la fórmula general (7) (Etapa A-4).

25 [Fórmula 16]

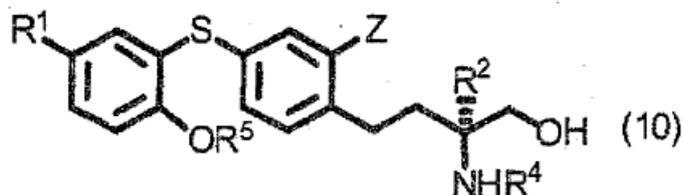


(En la fórmula (8), Ab , R^2 , R^4 , y Z son como se define más arriba.)

30 Por ejemplo, en un disolvente de reacción tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etanol, metanol o similar, el compuesto representado por la fórmula general (7) se prepara por reducción utilizando un reductor a 0°C hasta la temperatura de reflujo y preferentemente a temperatura normal. Los ejemplos del reductor que pueden utilizarse incluyen borano, derivados de alquil borano tal como 9-borabicyclo[3,3,1]nonano (9-BBN), complejos de hidruro de metal tal como hidruro de diisobutilaluminio ((iBu)₂AlH), borohidruro de sodio (NaBH₄), borohidruro de litio (LiBH₄), hidruro de aluminio litio (LiAlH₄) o similar. Preferentemente, el reductor es borohidruro de litio.

35 En la vía de síntesis A, un compuesto representado por la fórmula general (10) (excluyendo los compuestos en los que R^1 es un grupo carboxilo),

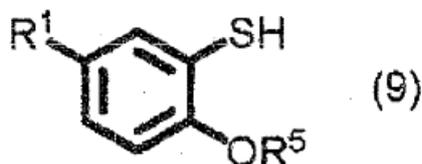
[Fórmula 17]



(En la fórmula (10), R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector general para un grupo hidroxilo fenólico; y R¹, R², R⁴, y Z son como se define más arriba.),

- 5 puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (8) y el compuesto representado por la fórmula general (9) (excluyendo los compuestos en los que R¹ es un grupo carboxilo).

[Fórmula 18]



(En la fórmula (9), R¹ y R⁵ son como se define más arriba.)

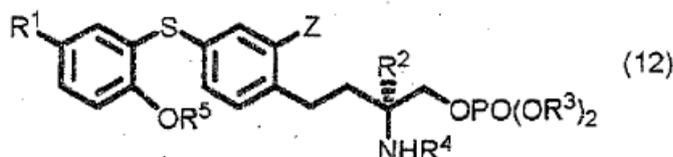
- 10 El grupo protector general para un grupo hidroxilo fenólico no es especialmente limitado siempre que proteja un grupo hidroxilo fenólico. Por ejemplo, puede utilizarse un grupo metilo, un grupo bencilo, un grupo metoximetilo, un grupo tetrahidropiraniolo, un grupo t-butildimetilsililo, un grupo acetilo, o un grupo t-butoxicarbonilo (Etapa A-5).

- 15 Por ejemplo, esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente de reacción, tal como tolueno, N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, o dietil éter, en presencia de una base inorgánica u orgánica utilizando un catalizador a temperatura normal hasta la temperatura de reflujo. Los ejemplos de bases inorgánicas que pueden utilizarse incluyen carbonato de sodio o t-butoxido de potasio. Los ejemplos de bases orgánicas que pueden utilizarse incluyen diisopropietilamina. Además, los ejemplos del catalizador que pueden utilizarse incluyen compuestos de paladio, tal como tris(dibencilideneacetona) dipaladio(0) o acetato de paladio(II). Preferentemente, se utiliza tris(dibencilideneacetona) dipaladio(0).

- 20 Un compuesto de fosfina, tal como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, bis[2-(difenilfosfino)fenil] éter, o 1,1'-bis(di-t-butil fosfino)ferroceno, puede añadirse al disolvente de reacción como un acelerador de reacción.

En la vía de síntesis A, un compuesto representado por la fórmula general (12) (excluyendo los compuestos en los que R¹ es un grupo carboxilo),

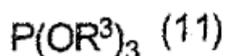
[Fórmula 19]



- 25 (En la fórmula (12), R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y Z son como se define más arriba.),

puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (10) (excluyendo los compuestos en los que R¹ es un grupo carboxilo) y un compuesto representado por la fórmula general (11) (Etapa A-6).

- 30 [Fórmula 20]



(En la fórmula (11), R^3 es como se define más arriba.)

Por ejemplo, esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de tetrabromuro de carbono y piridina, utilizando ningún disolvente o un disolvente tal como cloruro de metileno, cloroformo, acetonitrilo, acetato de etilo, tetrahidrofurano, o dietil éter, a 0°C hasta temperatura normal.

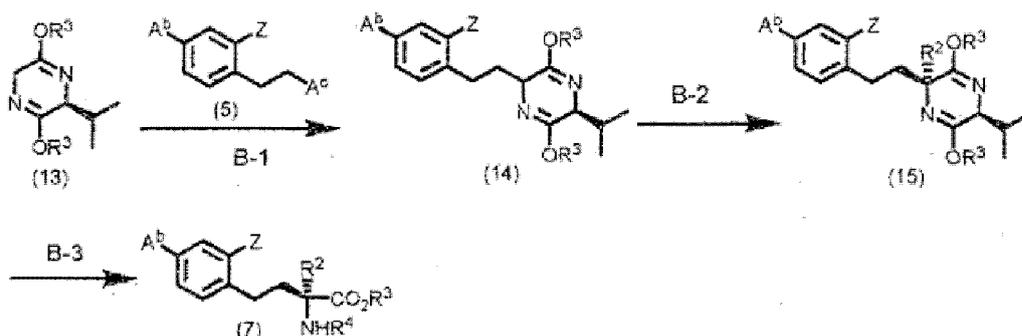
- 5 En la vía de síntesis A, un compuesto representado por la fórmula general (1d) (excluyendo los compuestos en los que R^1 es un grupo carboxilo) puede prepararse sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (12) (excluyendo los compuestos en los que R^1 es un grupo carboxilo) a hidrólisis ácida o tratamiento con un reactivo nucleofílico, tal como bromuro de trimetilsililo o yoduro de trimetilsililo (Etapa A-7).

- 10 Para la reacción de hidrólisis ácida, la hidrólisis ácida puede llevarse a cabo en un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, o en un disolvente mixto de un disolvente orgánico tal como metanol o etanol y un ácido inorgánico a temperatura de reflujo. Además, un tratamiento que utiliza un reactivo nucleofílico puede llevarse a cabo haciendo reaccionar bromuro de trimetilsililo o yoduro de trimetilsililo a 0°C hasta temperatura normal utilizando acetonitrilo o cloruro de metileno como disolvente de reacción preferente. Alternativamente, el tratamiento con un reactivo nucleofílico también puede llevarse a cabo haciendo reaccionar cloruro de trimetilsililo y bromuro de sodio o cloruro de trimetilsililo y yoduro de sodio juntos.

En la vía de síntesis A, el compuesto representado por la fórmula general (7) también puede prepararse en base a la siguiente vía de síntesis B, por ejemplo.

<Vía de síntesis B>

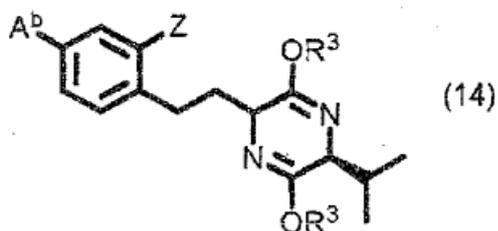
[Fórmula 21]



20

En la vía de síntesis B, un compuesto ópticamente activo representado por la fórmula general (14),

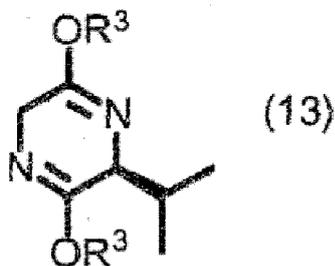
[Fórmula 22]



(En la fórmula (14), A^b , R^3 , y Z son como se define más arriba.)

- 25 puede prepararse en base al mismo procedimiento que en la Etapa A-2 utilizando un compuesto ópticamente activo representado por la fórmula general (13), y el compuesto representado por la fórmula general (5) (Etapa B-1).

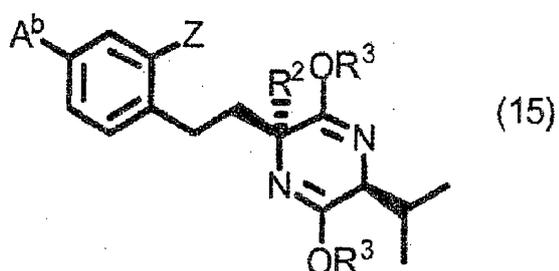
[Fórmula 23]



(En la fórmula (13), R³ es como se define más arriba.)

En la vía de síntesis B, un compuesto ópticamente activo representado por la fórmula general (15),

5 [Fórmula 24]



(En la fórmula (15), Ab, R², R³, y Z son como se define más arriba.),

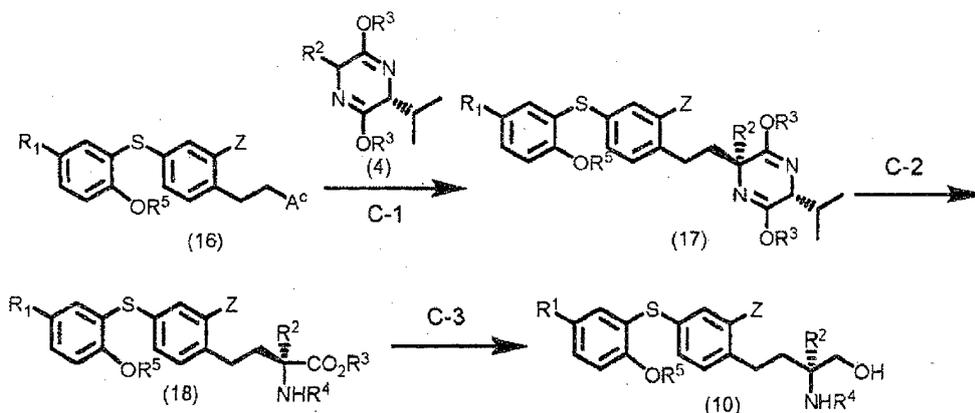
puede prepararse en base al mismo procedimiento que en la Etapa A-1 utilizando el compuesto ópticamente activo representado por la fórmula general (14) y el compuesto representado por la fórmula general (3) (Etapa B-2).

10 En la vía de síntesis B, el compuesto representado por la fórmula general (7) puede prepararse en base al mismo procedimiento que en la Etapa A-3 utilizando el compuesto representado por la fórmula general (15) (Etapa B-3).

En la vía de síntesis A, el compuesto representado por la fórmula general (10) (excluyendo los compuestos en los que R¹ es un grupo carboxilo) puede prepararse en base a la siguiente vía de síntesis C, por ejemplo.

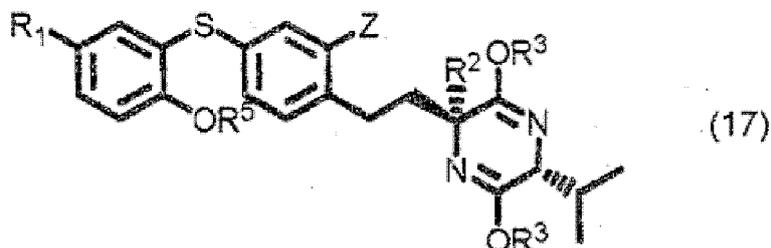
<Vía de síntesis C>

15 [Fórmula 25]



En la vía de síntesis C, un compuesto ópticamente activo representado por la fórmula general (17) (excluyendo los compuestos en los que R¹ es un grupo carboxilo),

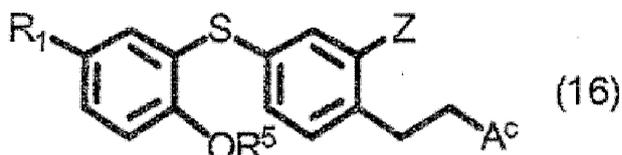
[Fórmula 26]



(En la fórmula (17), R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , y Z son como se define más arriba.)

- 5 puede prepararse en base al mismo procedimiento que en la Etapa A-2 utilizando el compuesto ópticamente activo representado por la fórmula general (4) y un compuesto representado por la fórmula general (16) (excluyendo los compuestos en los que R^1 es un grupo carboxilo) (Etapa C-1).

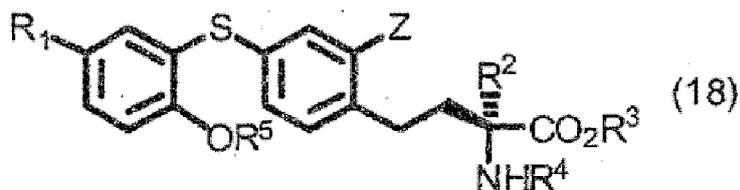
[Fórmula 27]



(En la fórmula (16), R^1 , R^5 , Ac, y Z son como se define más arriba.)

- 10 En la vía de síntesis C, un compuesto representado por la fórmula general (18) (excluyendo los compuestos en los que R^1 es un grupo carboxilo), puede prepararse en base al mismo procedimiento que en la Etapa A-3 utilizando el compuesto representado por la fórmula general (17) (excluyendo los compuestos en los que R^1 es un grupo carboxilo) (Etapa C-2).

[Fórmula 28]

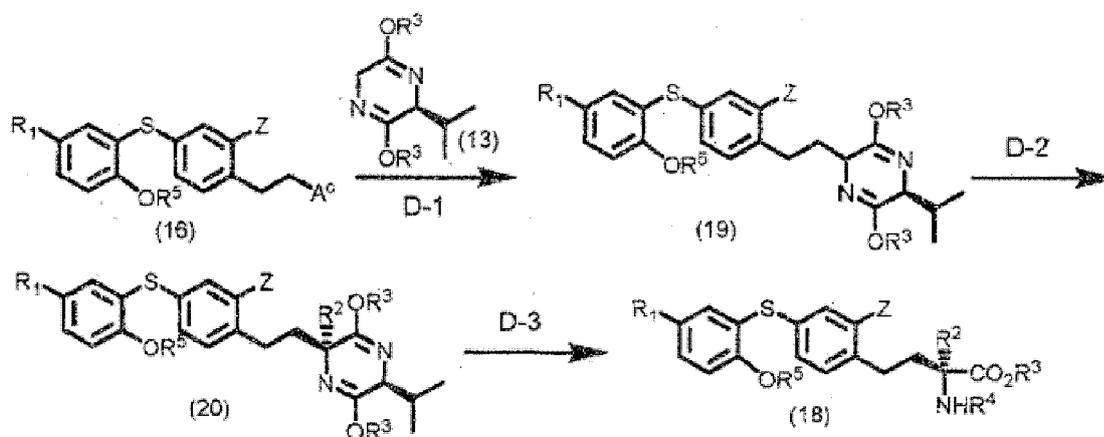


- 15 (En la fórmula (18), R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y Z son como se define más arriba.)
- 20 En la vía de síntesis C, el compuesto representado por la fórmula general (10) (excluyendo los compuestos en los que R^1 es un grupo carboxilo) puede prepararse en base al mismo procedimiento que en la Etapa A-4 utilizando el compuesto representado por la fórmula general (18) (excluyendo los compuestos en los que R^1 es un grupo carboxilo) (Etapa C-3).

En la vía de síntesis C, el compuesto representado por la fórmula general (18) (excluyendo los compuestos en los que R^1 es un grupo carboxilo) puede prepararse en base a la siguiente vía de síntesis D, por ejemplo.

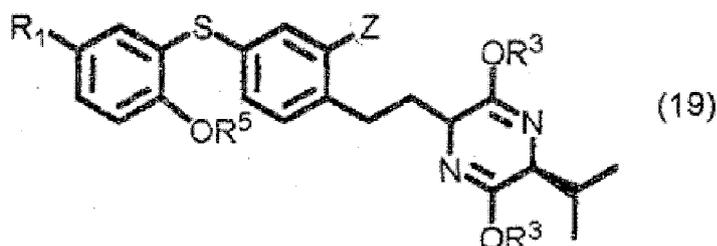
<Vía de síntesis D>

[Fórmula 29]



- 5 En la vía de síntesis D, un compuesto ópticamente activo representado por la fórmula general (19) (excluyendo los compuestos en los que R¹ es un grupo carboxilo), puede prepararse en base al mismo procedimiento que en la Etapa A-2 utilizando el compuesto ópticamente activo representado por la fórmula general (13) y el compuesto representado por la fórmula general (16) (excluyendo los compuestos en los que R¹ es un grupo carboxilo) (Etapa D-1).

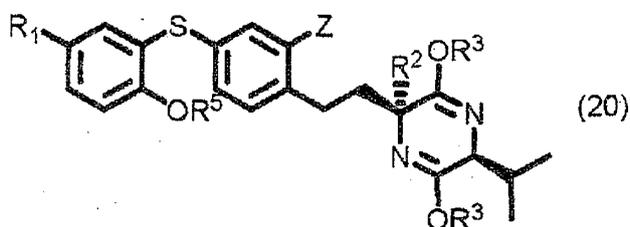
[Fórmula 30]



- 10 (En la fórmula (19), R¹, R³, R⁵, y Z son como se define más arriba.)

- 15 En la vía de síntesis D, un compuesto ópticamente activo representado por la fórmula general (20) (excluyendo los compuestos en los que R¹ es un grupo carboxilo), puede prepararse en base al mismo procedimiento que en la Etapa A-1 utilizando el compuesto ópticamente activo representado por la fórmula general (19) (excluyendo los compuestos en los que R¹ es un grupo carboxilo) y el compuesto representado por la fórmula general (3) (Etapa D-2).

[Fórmula 31]

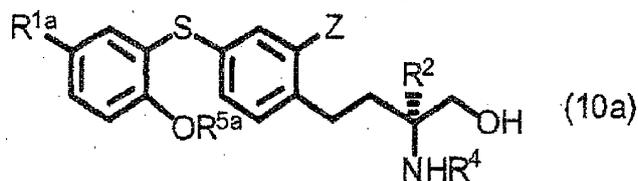


(En la fórmula (20), R¹, R², R³, R⁵, y Z son como se define más arriba.)

- 20 En la vía de síntesis D, el compuesto representado por la fórmula general (18) (excluyendo los compuestos en los que R¹ es un grupo carboxilo) puede prepararse en base al mismo procedimiento que en la Etapa A-3 utilizando el compuesto representado por la fórmula general (20) (excluyendo los compuestos en los que R¹ es un grupo carboxilo) (Etapa D-3).

- 25 En la vía de síntesis A, entre los compuestos representados por la fórmula general (10), un compuesto en los que R¹ es un grupo ciano o un grupo acetilo y R⁵ es un grupo protector general para fenol, específicamente, un compuesto representado por la fórmula general (10a), puede prepararse mediante la siguiente vía de síntesis E, por ejemplo.

[Fórmula 32]

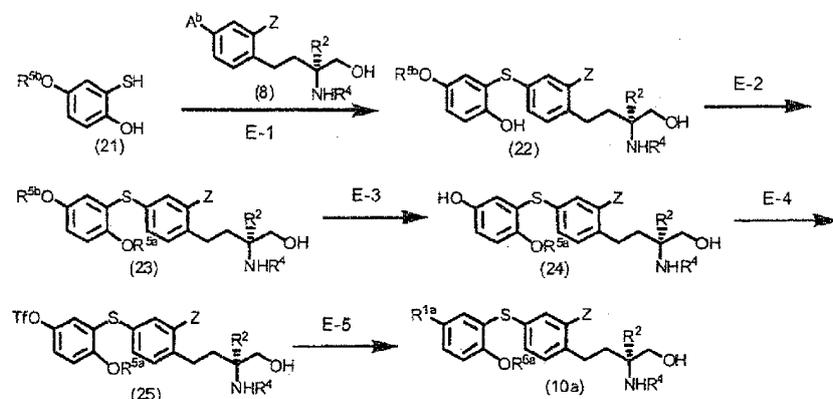


(En la fórmula (10a), R^{1a} representa un grupo acetilo o un grupo ciano y R^{5a} representa un grupo protector general para un grupo hidroxilo fenólico; y R², R⁴, y Z son como se define más arriba.)

- 5 R^{5a} no es especialmente limitado, siempre que proteja un grupo hidroxilo fenólico. Por ejemplo, puede utilizarse un grupo metilo, un grupo bencilo, un grupo metoximetilo, un grupo tetrahidropiraniolo, un grupo t-butildimetilsililo, un grupo acetilo, o un grupo t-butoxicarbonilo.

<Vía de síntesis E>

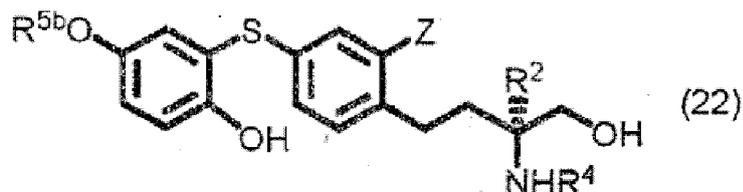
[Fórmula 33]



10

En la vía de síntesis E, un compuesto ópticamente activo representado por la fórmula general (22),

[Fórmula 34]

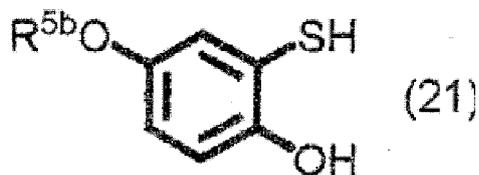


15

(En la fórmula (22), R^{5b} representa un grupo protector general para un grupo hidroxilo fenólico; y R², R⁴, y Z son como se define más arriba.)

puede prepararse en base al mismo procedimiento que en la Etapa A-5 utilizando el compuesto ópticamente activo representado por la fórmula general (8) y un compuesto representado por la fórmula general (21).

[Fórmula 35]



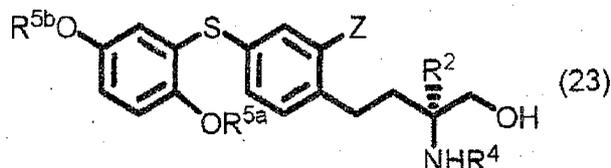
20

(En la fórmula (21), R^{5b} es como se define más arriba.)

R^{5b} no es especialmente limitado, siempre que proteja un grupo hidroxilo fenólico. Por ejemplo, puede utilizarse un grupo metilo, un grupo bencilo, un grupo metoximetilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo t-butildimetilsililo, un grupo acetilo, o un grupo t-butoxicarbonilo (Etapa E-1).

5 En la vía de síntesis E, un compuesto representado por la fórmula general (23), puede prepararse protegiendo el grupo hidroxilo fenólico del compuesto representado por la fórmula general (22) (Etapa E-2).

[Fórmula 36]

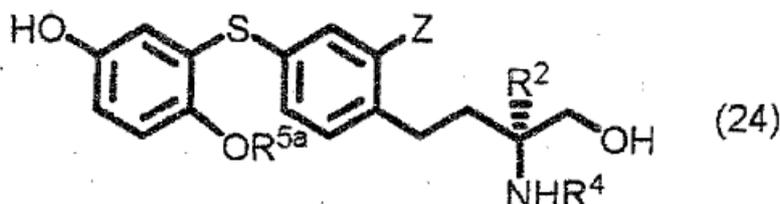


(En la fórmula (23), R², R⁴, R^{5a}, R^{5b}, y Z son como se define más arriba.)

10 Esta reacción puede llevarse a cabo mediante cualquier técnica que sea comúnmente utilizada para proteger un grupo hidroxilo fenólico. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo en un disolvente tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, cloruro de metileno, o cloroformo, en presencia de una base inorgánica u orgánica, haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (22) con un cloruro o un cloruro de acilo. Como base inorgánica, puede utilizarse carbonato de potasio y similar. Como base orgánica, puede utilizarse trietilamina, diisopropilamina o similar. Además, los ejemplos del cloruro que pueden utilizarse incluyen cloruro de metoximetilo, cloruro de t-butildimetilsililo, y cloruro de bencilo. Los ejemplos del cloruro de acilo que pueden utilizarse incluyen cloruro de acetilo. Entre estos, es preferente proteger el grupo hidroxilo fenólico utilizando cloruro de metoximetilo. Además, la reacción puede llevarse a cabo haciendo reaccionar a 0°C hasta temperatura normal.

15 En la vía de síntesis E, un compuesto representado por la fórmula general (24), puede prepararse eliminando el R^{5b} en el compuesto representado por la fórmula general (23) (Etapa E-3).

20 [Fórmula 37]

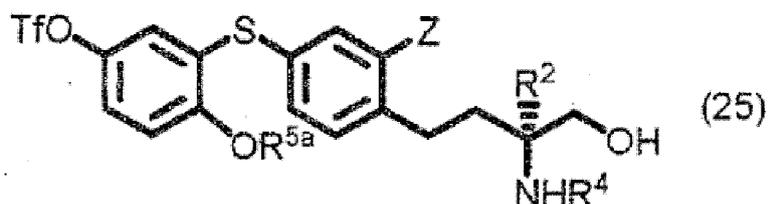


(En la fórmula (24), R², R⁴, R^{5a}, y Z son como se define más arriba.)

25 La reacción no es especialmente limitada, siempre que la técnica sea comúnmente utilizada para eliminar un grupo protector para un grupo hidroxilo fenólico, y R^{5a} no sea eliminado. Se describirá un ejemplo en el que R^{5b} es un grupo protector sililo, tal como un grupo t-butildimetilsililo. En este caso, la reacción de desprotección puede llevarse a cabo en un disolvente de reacción tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo, o cloruro de metileno utilizando un compuesto de flúor, tal como fluoruro de tetrabutilamonio o fluoruro de hidrógeno - piridina, y preferentemente fluoruro de tetrabutilamonio. Esta reacción de desprotección puede llevarse a cabo de 0°C hasta la temperatura de reflujo y preferentemente a 0°C.

30 En la vía de síntesis E, un compuesto representado por la fórmula general (25), puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (24) con N-feniltrifluorometanosulfonimida (Etapa E-4).

[Fórmula 38]



(En la fórmula (25), R², R⁴, R^{5a}, y Z son como se define más arriba.)

Por ejemplo, esta reacción puede llevarse a cabo haciendo reaccionar con N-feniltrifluorometanosulfonimida en presencia de una base orgánica tal como piridina, trietilamina o similar utilizando un disolvente tal como cloruro de metileno, cloroformo, tolueno o similar a 0°C hasta 80°C, y preferentemente a temperatura normal.

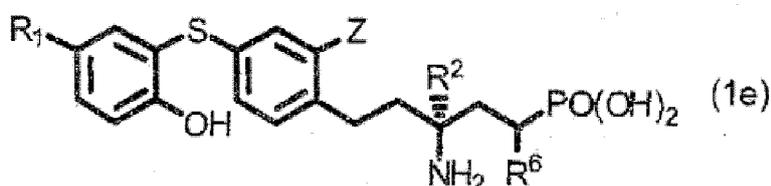
5 En la vía de síntesis E, un compuesto representado por la fórmula general (10a) puede prepararse en base a un procedimiento conocido utilizando cianuro de zinc (por ejemplo, Synth. Commun., 25, 3255-3261 (1995)), o un procedimiento conocido utilizando una reacción de Heck (por ejemplo, J. Org., Chem., 55, 3654-3655 (1990)) a partir de un compuesto representado por la fórmula general (25) (Etapa E-5).

10 Se describirá un ejemplo en el que R¹a es un grupo ciano. En este caso, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de cianuro de zinc, en un disolvente de reacción tal como tolueno, N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o similar utilizando un catalizador a temperatura normal hasta la temperatura de reflujo. Los ejemplos de catalizadores que pueden utilizarse incluyen compuestos de paladio tal como tetraquitrifenilfosfina paladio(0) o tris (dibencilideneacetona) dipaladio(0), y preferentemente tetraquitrifenilfosfina paladio(0). Además, un compuesto de fosfina, tal como 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno o 1,3-bis(difenilfosfino)-propano, puede añadirse al disolvente de reacción como un acelerador de reacción.

15 Se describirá otro ejemplo en el que R¹a es un grupo acetilo. En este caso, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base orgánica, utilizando un catalizador y un acelerador de reacción, en un disolvente tal como tolueno, N, N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o similar, haciendo reaccionar con butil vinil éter. Como base orgánica, puede utilizarse trietilamina, diisopropiletilamina o similar. Además, como catalizador, puede utilizarse acetato de paladio (II). Como acelerador de reacción, puede utilizarse 1,3-bis(difenilfosfino)-propano. La
20 reacción puede llevarse a cabo a temperatura normal hasta la temperatura de reflujo.

Entre los compuestos representados por la fórmula general (1), un compuesto en el que X es -CH₂- o -CHF- y Y es un átomo de hidrógeno, específicamente, un compuesto representado por la fórmula general (1e) (excluyendo los compuestos en los que R¹ es un grupo carboxilo), puede prepararse en base a la siguiente vía de síntesis F, por ejemplo.

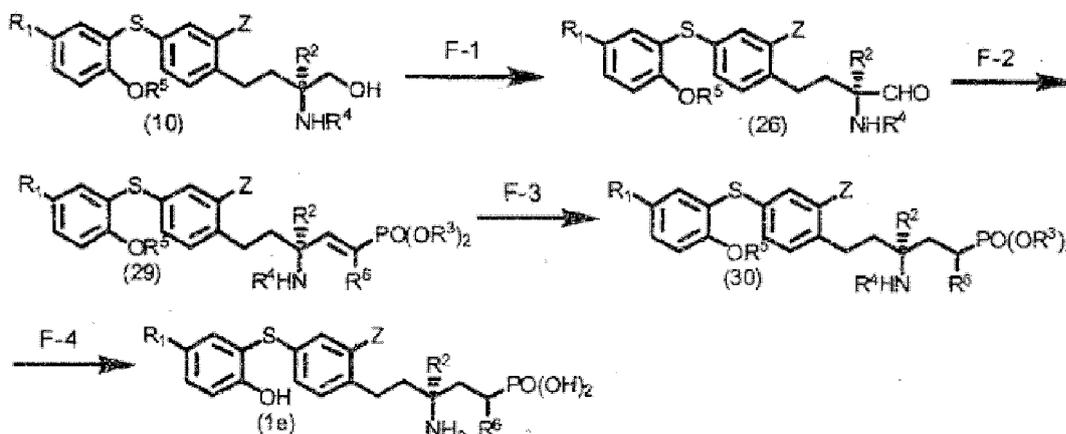
25 [Fórmula 39]



(En la fórmula (1e), R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor; y R¹, R², y Z son como se define más arriba.)

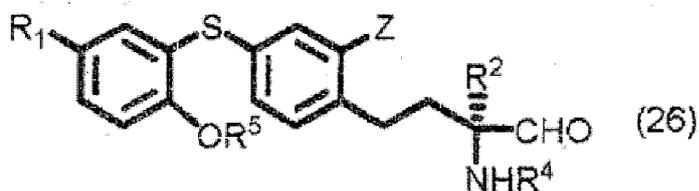
<Vía de síntesis F>

30 [Fórmula 40]



En la vía de síntesis F, un compuesto representado por la fórmula general (26) (excluyendo los compuestos en los que R¹ es un grupo carboxilo), puede prepararse mediante la oxidación del compuesto representado por la fórmula general (10) (excluyendo los compuestos en los que R¹ es un grupo carboxilo) (Etapa F-1).

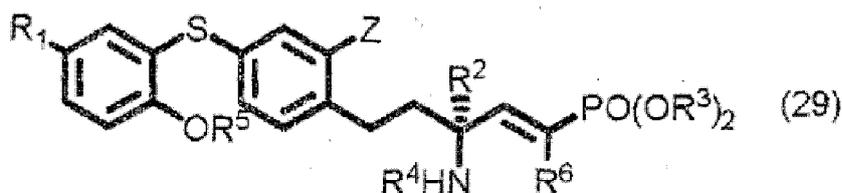
[Fórmula 41]

(En la fórmula (26), R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , y Z son como se define más arriba.)

- 5 Esta reacción puede llevarse a cabo utilizando un procedimiento de oxidación utilizado generalmente para generar aldehído a partir de alcohol. El tratamiento de oxidación puede llevarse a cabo utilizando un oxidante de metal, tal como un complejo de óxido de cromo - piridina como clorocromato de piridinio o dicromato de piridinio, óxido de cromo, carbonato de plata, o dióxido de manganeso. Alternativamente, puede utilizarse oxidación de sulfóxido de dimetilo utilizando diversos agentes de activación de sulfóxido de dimetilo, tal como cloruro de oxalilo, anhídrido trifluoroacético, anhídrido acético, dicitclohexilcarbodiimida, o un complejo de trióxido de azufre - piridina.

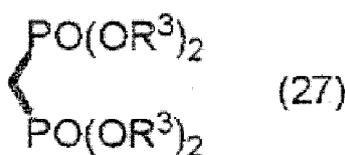
- 10 En la vía de síntesis F, un compuesto representado por la fórmula general (29) (excluyendo los compuestos en los que R^1 es un grupo carboxilo),

[Fórmula 42]

(En la fórmula (29), R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , y Z son como se define más arriba.)

- 15 puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (26) (excluyendo los compuestos en los que R^1 es un grupo carboxilo) y un compuesto representado por la fórmula general (27), en un disolvente de reacción en presencia de una base.

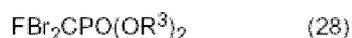
[Fórmula 43]



- 20 (En la fórmula (27), R^3 es como se define más arriba.)

Además, el compuesto representado por la fórmula general (29) (excluyendo los compuestos en los que R^1 es un grupo carboxilo) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (26) (excluyendo los compuestos en los que R^1 es un grupo carboxilo) y un compuesto representado por la fórmula general (28), en un disolvente de reacción en presencia de clorotrimetilsilano y una base (Etapa F-2).

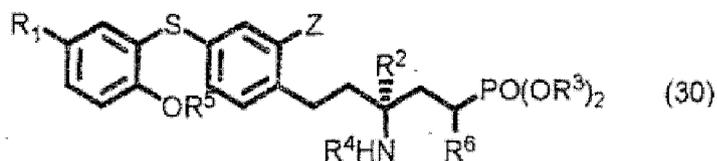
[Fórmula 44]

(En la fórmula (28), R^3 es como se define más arriba.)

- 30 Los ejemplos de la base que pueden utilizarse en esta reacción incluyen hidruro de sodio, hidruro de potasio, alcóxido de sodio, alcóxido de potasio, o n-butillitio, y preferentemente n-butillitio. Como disolvente de reacción, puede utilizarse tetrahidrofurano, dietil éter, o 1,4-dioxano. Además, la temperatura de reacción puede configurarse hasta -78°C hasta temperatura normal.

En la vía de síntesis F, un compuesto representado por la fórmula general (30) (excluyendo los compuestos en los que R¹ es un grupo carboxilo), puede prepararse reduciendo un compuesto representado por la fórmula general (29) (excluyendo los compuestos en los que R¹ es un grupo carboxilo) (Etapa F-3).

[Fórmula 45]



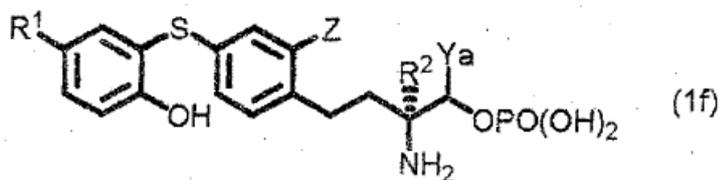
(En la fórmula (30), R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, y Z son como se define más arriba)

Por ejemplo, esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador para la hidrogenación catalítica, en un disolvente tal como etanol, metanol, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, o acetato de etilo, bajo presión normal hasta presión de hidrógeno incrementada a temperatura normal. Los ejemplos de catalizadores para la hidrogenación catalítica que pueden utilizarse incluyen paladio carbono, platino carbono, óxido de platino, rodio carbono, o rutenio carbono.

En la vía de síntesis F, un compuesto representado por la fórmula general (1e) (excluyendo los compuestos en los que R¹ es un grupo carboxilo) puede prepararse en base al mismo procedimiento que en la Etapa A-7 utilizando el compuesto representado por la fórmula general (30) (excluyendo los compuestos en los que R¹ es un grupo carboxilo) (Etapa F-4).

Entre los compuestos representados por la fórmula general (1), un compuesto en el que X es un átomo de oxígeno y Y es un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, específicamente, un compuesto representado por la fórmula general (1f) (excluyendo los compuestos en los que R¹ es un grupo carboxilo), puede prepararse en base a la siguiente vía de síntesis G, por ejemplo.

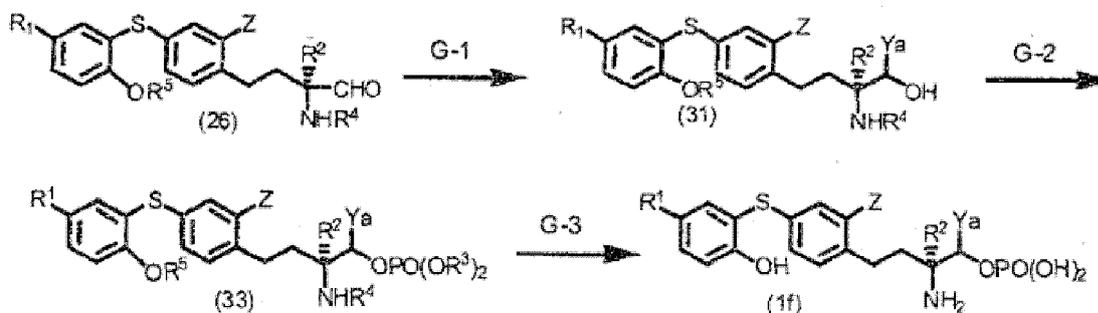
[Fórmula 46]



(En la fórmula (1f), Ya representa un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 6 átomos de carbono; y R¹, R², y Z son como se define más arriba.)

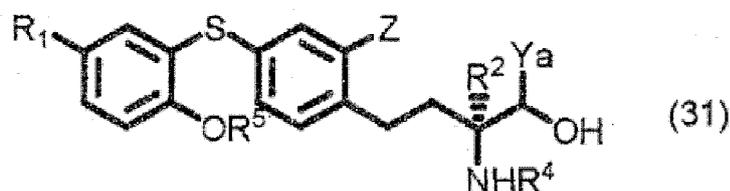
<Vía de síntesis G>

[Fórmula 47]



En la vía de síntesis G, un compuesto representado por la fórmula general (31) (excluyendo los compuestos en los que R¹ es un grupo carboxilo),

[Fórmula 48]

(En la fórmula (31), R¹, R², R⁴, R⁵, Ya, y Z son como se define más arriba.)

- 5 puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (26) (excluyendo los compuestos en los que R¹ es un grupo carboxilo) y un compuesto representado por la fórmula general (32) (Etapa G-1).

[Fórmula 49]

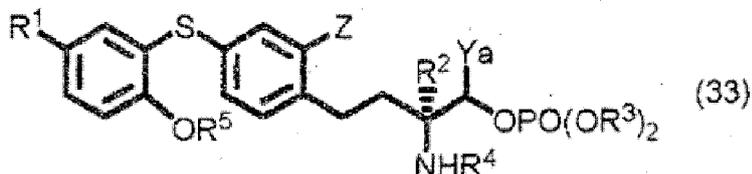


(En la fórmula (32), M representa Li, MgCl, MgBr, o MgI; y Ya es como se define más arriba.)

- 10 Por ejemplo, esta reacción puede llevarse a cabo a -78°C hasta temperatura normal utilizando un disolvente tal como dietil éter, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o similar.

- 15 En la vía de síntesis G, un compuesto representado por la fórmula general (33) (excluyendo los compuestos en los que R¹ es un grupo carboxilo), puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (31) (excluyendo los compuestos en los que R¹ es un grupo carboxilo) y el compuesto representado por la fórmula general (11) en base al mismo procedimiento que en la Etapa A-6 (Etapa G-2).

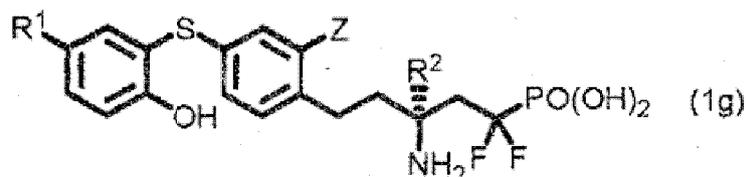
[Fórmula 50]

(En la fórmula (33), R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Ya, y Z son como se define más arriba.)

- 20 En la vía de síntesis G, el compuesto representado por la fórmula general (1f) (excluyendo los compuestos en los que R¹ es un grupo carboxilo) puede prepararse en base al mismo procedimiento que en la Etapa A-7 utilizando el compuesto representado por la fórmula general (33) (excluyendo los compuestos en los que R¹ es un grupo carboxilo) (Etapa G-3).

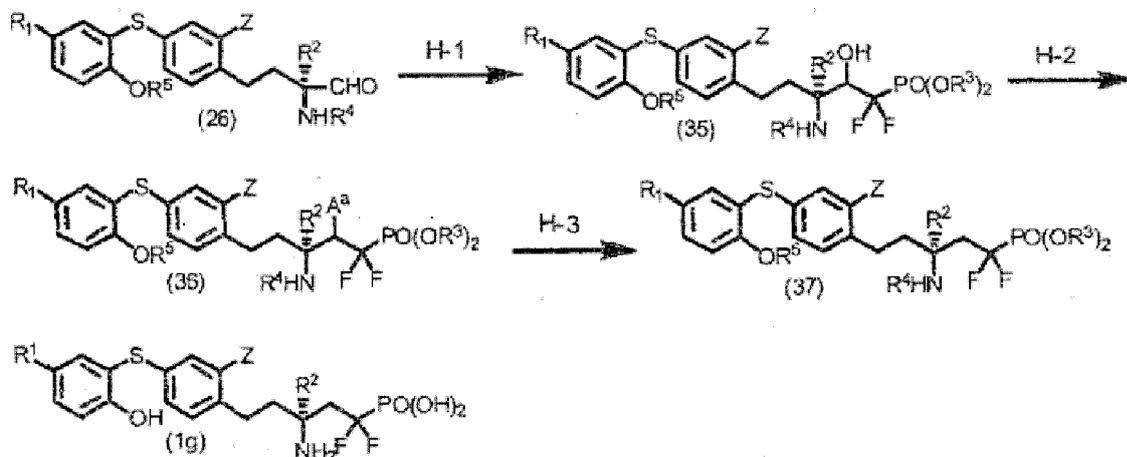
- 25 entre los compuestos representado por la fórmula general (1), un compuesto en el que X es -CF₂- y Y es un átomo de hidrógeno, específicamente, un compuesto representado por la fórmula general (1g) (excluyendo los compuestos en los que R¹ es un grupo carboxilo), puede prepararse en base a la siguiente vía de síntesis H, por ejemplo.

[Fórmula 51]

(En la fórmula (1g), R¹, R², y Z son como se define más arriba.)

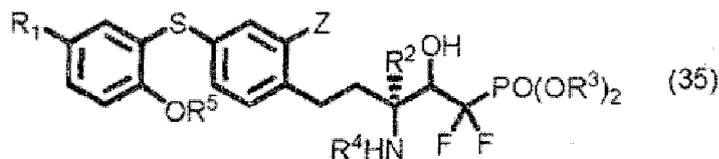
<Vía de síntesis H>

[Fórmula 52]



En la vía de síntesis H, un compuesto representado por la fórmula general (35) (excluyendo los compuestos en los que R¹ es un grupo carboxilo),

5 [Fórmula 53]

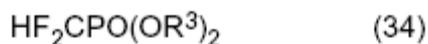


(En la fórmula (35), R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y Z son como se define más arriba.),

puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (26) (excluyendo los compuestos en los que R¹ es un grupo carboxilo) y un compuesto representado por la fórmula general (34), en presencia de una base (Etapa H-1).

10

[Fórmula 54]



(En la fórmula (34), R³ es como se define más arriba)

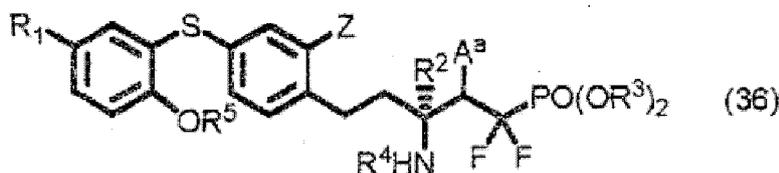
Específicamente, primero, en un disolvente de reacción tal como 1, 4-dioxano, tetrahydrofurano, dietil éter o similar, el compuesto representado por la fórmula general (34) es tratado a -78°C utilizando una base. Después, el compuesto representado por la fórmula general (26) se hace reaccionar a -78°C con el anión obtenido del compuesto representado por la fórmula general (34) para obtener el compuesto representado por la fórmula general (35). Los ejemplos de la base que pueden utilizarse incluyen n-butillitio y litio diisopropilamida, y litio diisopropilamida es preferente.

15

En la vía de síntesis H, un compuesto representado por la fórmula general (36), puede prepararse por la halogenación de un grupo hidroxilo en el compuesto representado por la fórmula general (35) o convirtiendo ese grupo hidroxilo en un grupo saliente típico tal como un grupo metanosulfonilo (Etapa H-2).

20

[Fórmula 55]

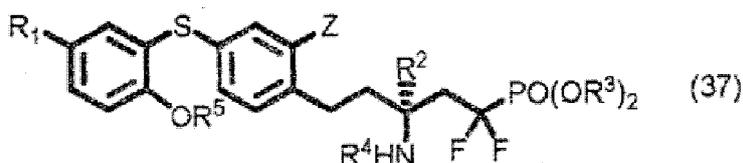


(En la fórmula (36), R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Aa, y Z son como se define más arriba.)

Por ejemplo, esta reacción puede llevarse a cabo, en un disolvente tal como cloruro de metileno, cloroformo, o tolueno, en presencia de una base orgánica, utilizando un cloruro de acilo sulfónico o un anhídrido de ácido sulfónico a 0°C hasta 80°C, y preferentemente a temperatura normal. Como base orgánica, piridina, puede utilizarse trietilamina o similar. Como cloruro de acilo sulfónico, puede utilizarse cloruro de metanosulfonilo o similar. Además, como anhídrido de ácido sulfónico, puede utilizarse anhídrido metanosulfónico o similar. Además, puede añadirse un haluro de metal álcali tal como yoduro de potasio o yoduro de sodio al disolvente.

En la vía de síntesis H, un compuesto representado por la fórmula general (37) (excluyendo los compuestos en los que R^1 es un grupo carboxilo), puede prepararse eliminando el grupo saliente en el compuesto representado por la fórmula general (36) (excluyendo los compuestos en los que R^1 es un grupo carboxilo) (Etapa H-3).

[Fórmula 56]



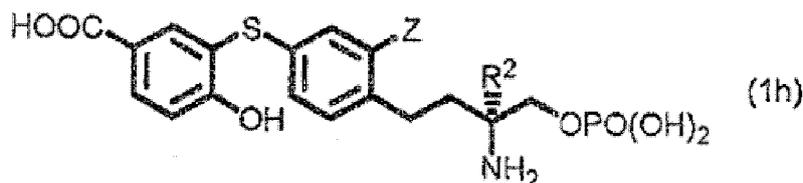
(En la fórmula (37), R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y Z son como se define más arriba.)

Por ejemplo, esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente de reacción tal como N,N-dimetilformamida, sulfuro de dimetilo, metilpirrolidona o similar a 0°C hasta la temperatura de reflujo utilizando un derivado de alquil borano o un complejo de hidruro de metal. Como derivado de alquil borano, puede utilizarse borano o 9-borabicyclo[3,3,1]nonano (9-BBN). Como complejo de hidruro de metal, puede utilizarse hidruro de diisobutilaluminio ((iBu)₂AlH), borohidruro de sodio (NaBH₄), litioborohidruro (LiBH₄), hidruro de aluminio litio (LiAlH₄) o similar. Entre estos, es preferente llevar a cabo esta reacción utilizando borohidruro de litio.

En la vía de síntesis H, el compuesto representado por la fórmula general (1g) (excluyendo los compuestos en los que R^1 es un grupo carboxilo) puede prepararse en base al mismo procedimiento que en la Etapa A-7 utilizando el compuesto representado por la fórmula general (37) (excluyendo los compuestos en los que R^1 es un grupo carboxilo) (Etapa H-4).

Entre los compuestos representados por la fórmula general (1d), un compuesto en el que R^1 es un grupo carboxilo, específicamente, puede prepararse un compuesto representado por la fórmula general (1h), en base a la siguiente vía de síntesis I, por ejemplo.

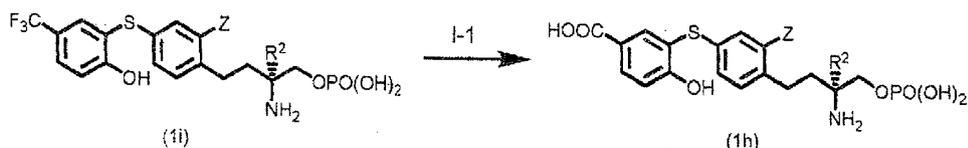
[Fórmula 57]



(En la fórmula (1h), R^2 y Z son como se define más arriba.)

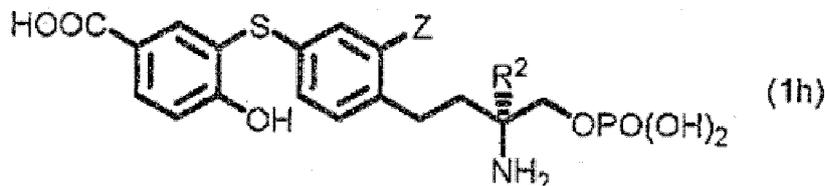
30 <Vía de síntesis I>

[Fórmula 58]



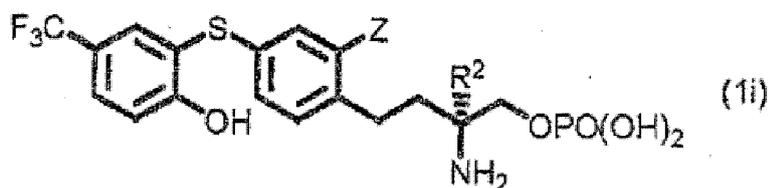
En la vía de síntesis I, un compuesto representado por la fórmula general (1h),

[Fórmula 59]

(En la fórmula (1h), R² y Z son como se define más arriba.),

5 puede prepararse por hidrólisis de un compuesto representado por la fórmula general (1i), en presencia de una base (Etapa I-1).

[Fórmula 60]

(En la fórmula (1i), R² y Z son como se define más arriba)

10 Por ejemplo, esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio en una solución acuosa o una solución acuosa de alcohol a temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo. El compuesto representado por la fórmula general (1i) puede prepararse en base a la vía de síntesis A.

Además, el procedimiento de síntesis del compuesto representado por la fórmula general (16) puede llevarse a cabo en base al procedimiento descrito en los panfletos WO 03029184, WO 03029205, WO 04026817, WO 04074297, y WO 050444780.

15 El derivado de sulfuro de difenilo de acuerdo a la presente invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico o hidrato del mismo, exhibe una excelente acción antagonista de S1P3. Por ello, un medicamento que tiene al menos una clase o más de dichos compuestos como principio activo es efectivo como medicamento terapéutico o preventivo para enfermedades para las que se sabe que un antagonista de S1P3 es un medicamento terapéutico o preventivo efectivo. Los ejemplos de enfermedades para las que se sabe que un antagonista de S1P3 es un medicamento terapéutico o preventivo efectivo incluyen sepsis, contracción de las vías respiratorias, asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema pulmonar, estenosis traqueal, panbronquiolitis difusa, bronquitis resultante de infección, enfermedad del tejido conectivo, o trasplante, hamartangiomiomatosis pulmonar difusa, síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), neumonitis intersticial, cáncer de pulmón, neumonía por hipersensibilidad, neumonía intersticial idiopática, fibrosis de pulmón, tormenta de citoquinas causada por un virus de la gripe o una infección del virus RS.

20 Además, aparte de las enfermedades descritas anteriormente, el medicamento de acuerdo a la presente invención también es eficaz para la terapia o prevención de enfermedades para las que se sabe que una acción antagonista de S1P3 es eficaz. Los ejemplos de enfermedades para las que se sabe que una acción antagonista de S1P3 es efectiva incluyen esclerosis arterial, hipertrofia íntima de vasos sanguíneos, tumores sólidos, retinopatía diabética, artritis reumatoide, paro cardíaco, trastornos de isquemia-reperusión, espasmos de los vasos sanguíneos cerebrales después de hemorragia subaracnoidea, angina de pecho o infarto de miocardio causado por espasmos de vasos coronarios, glomerulonefritis, trombosis, enfermedad pulmonar causada por edema pulmonar tal como SDRA, arritmia cardíaca, enfermedad ocular, hipertensión ocular, glaucoma, retinopatía glaucomatosa, neuropatía óptica, y degeneración de la mácula lútea.

35 El medicamento de acuerdo a la presente invención se puede administrar por vía oral, o a través de un medio no oral, por ejemplo, intrarrectal, subcutáneo, intravenoso, intramuscular, transdérmico o similar.

40 Para su uso como medicamento, el compuesto de acuerdo a la presente invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico o hidrato del mismo, puede estar en forma de cualquiera de una composición sólida, una composición líquida, o alguna otra composición. La forma óptima se selecciona según sea necesario. La composición del medicamento de acuerdo a la presente invención puede prepararse mezclando el compuesto de acuerdo a la presente invención con un vehículo aceptable para uso farmacéutico. Específicamente, la composición de acuerdo a la presente invención puede prepararse mediante técnicas de formulación ordinarias como un comprimido, píldora, cápsula, gránulo, polvo, dispersión, líquido, emulsión, suspensión, inyección o similares, mediante la adición de

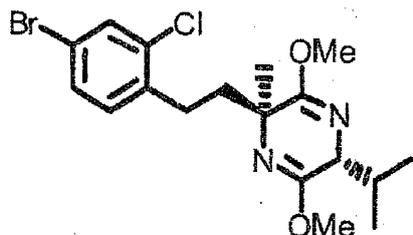
diluyentes comunes, cargas, aglutinantes, disgregantes, revestimientos, recubrimientos de azúcar, agentes de ajuste del pH, agentes disolventes, o disolventes acuosos o no acuosos.

La presente invención ahora se describirá en base a los siguientes ejemplos específicos. Sin embargo, la presente invención no se limita a estos ejemplos.

5 < Ejemplo de referencia 1 >

(2S,5R)-2-(4-bromo-2-clorofenil)etil-3,6-dimetoxi-2-metil-5-isopropil-2,5-dihidropirazina

Fórmula 61



10 Bajo una atmósfera de argón, se añadió una solución de n-butilitio-hexano (1,60 mol/l, 25,5 ml) a -78°C en una solución de (5R)-3,6-dimetoxi-2-metil-5-isopropil-2,5-dihidropirazina (7,36 g) en tetrahidrofurano (160 ml) para formar una solución de reacción. A continuación, esta solución de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos. Después, una solución de 4-bromo-2-cloro-1-(3-yodoetil)benceno (15,34 g) en tetrahidrofurano (26 ml) se añadió a la solución de reacción, y la solución de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos y después a 0°C durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto de lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio anhidro se eliminó por filtración, y después el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 60 : 1) para obtener el producto diana (8,40 g) como un aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,71 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,35 (3H, s), 1,78 (1H, ddd, J = 12,8, 11,6, 4,9 Hz), 2,08 (1H, ddd, J = 12,8, 11,6, 4,9 Hz), 2,21-2,31 (1H, m), 2,35 (1H, ddd, J = 13,4, 11,6, 4,9 Hz), 2,46 (1H, ddd, J = 13,4, 11,6, 4,9 Hz), 3,68 (3H, s), 3,69 (3H, s), 4,00 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,02 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,47 (1H, d, J = 1,8 Hz).

15

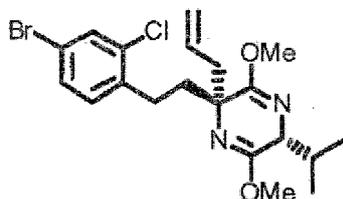
20

ESIMS (+): 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 2 >

(2R,5R)-2-alil-2-(4-bromo-2-clorofenil)etil-3,6-dimetoxi-5-isopropil-2,5-dihidropirazina

25 [Fórmula 62]



El producto diana (6,04 g) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar (5R)-2-alil-3,6-dimetoxi-5-isopropil-2,5-dihidropirazina (3,64 g) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 1.

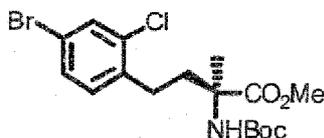
30 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,69 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,79 (1H, ddd, J = 12,8, 11,6, 4,9 Hz), 2,02 (1H, ddd, J = 12,8, 11,6, 4,9 Hz), 2,27-2,48 (4H, m), 2,54 (1H, dd, J = 13,4, 7,3 Hz), 3,69 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 3,1 Hz), 4,97 (1H, dd, 10,4, 2,4 Hz), 5,01 (1H, d, J = 17,7 Hz), 5,61-5,72 (1H, m), 7,01 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,47 (1H, d, J = 1,8 Hz).

ESIMS (+): 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 3 >

35 (S)-4-(4-bromo-2-clorofenil)-2-t-butoxicarbonilamino-2-metil butirato de metilo

[Fórmula 63]



ácido clorhídrico 0,5 mol/l (200 ml) se añadió a una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 1 (8,40 g) en 1,4-dioxano (400 ml) para formar una primera solución de reacción. Esta primera solución de reacción se agitó a temperatura normal durante 1 hora, y después se dejó reposar a temperatura normal durante toda la noche. Después, la primera solución de reacción se concentró, se neutralizó con una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el sulfato de sodio anhidro se eliminó por filtración, el extracto se concentró, y el residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (16 ml). Se añadió di-terc-butoxidicarbonato (11,0 g) a esta solución para formar una segunda solución de reacción. Esta segunda solución de reacción se agitó a temperatura normal durante 1 hora y después se dejó reposar a temperatura normal durante toda la noche. Se añadió agua a la segunda solución de reacción, y la segunda solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto de lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio anhidro se eliminó por filtración, y después el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4 : 1) para obtener el producto diana (6,58 g) como un aceite incoloro.

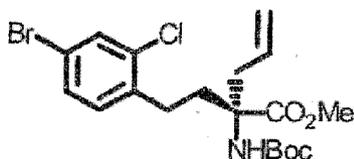
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,45 (9H, s), 1,58 (3H, s), 2,09 (1H, ddd, J = 13,4, 12,2, 5,5 Hz), 2,39 (1H, br s), 2,51 (1H, td, J = 12,8, 4,9 Hz), 2,65 (1H, td, J = 12,8, 4,9 Hz), 3,75 (3H, s), 5,42 (1H, br s), 7,04 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,48 (1H, d, J = 1,8 Hz).

ESIMS (+): 420 [M+H]⁺.

<Ejemplo de referencia 4>

(R)-2-allyl-4-(4-bromo-2-clorofenil)-2-t-butoxicarbonilamino butirato de metilo

[Fórmula 64]



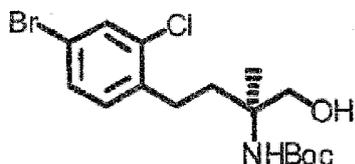
Una solución de agua ácido trifluoroacético al 50% (108 ml) se añadió al compuesto del Ejemplo de referencia 2 (5,44 g) para formar una primera solución de reacción. Esta primera solución de reacción se agitó a temperatura normal durante 1 hora, y después se dejó reposar a temperatura normal durante toda la noche. Después, la primera solución de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el sulfato de sodio anhidro se eliminó por filtración, el extracto se concentró, y el residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (86 ml). Se añadió di-terc-butoxidicarbonato (11,0g) a esta solución para formar una segunda solución de reacción. Esta segunda solución de reacción se agitó a temperatura normal durante 1 hora y después se dejó reposar a temperatura normal durante toda la noche. Se añadió agua a la segunda solución de reacción, y la segunda solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto de lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio anhidro se eliminó por filtración, y después el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 6 : 1) para obtener el producto diana (6,16 g) como un aceite incoloro.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,45 (9H, s), 2,08 (1H, ddd, J = 13,4, 11,0, 5,5 Hz), 2,39-2,51 (2H, m), 2,51-2,61 (1H, m), 2,67 (1H, td, J = 12,8, 4,9 Hz), 3,00-3,14 (1H, m), 3,74 (3H, s), 5,07 (1H, d, J = 4,9 Hz), 5,10 (1H, s), 5,52-5,69 (1H, m), 7,03 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,48 (1H, d, J = 1,8 Hz). ESIMS (+): 446 [M+H]⁺.

<Ejemplo de referencia 5>

(S)-4-(4-bromo-2-clorofenil)-2-t-butoxicarbonilamino-2-metilbutan-1-ol

[Fórmula 65]



- 5 Borohidruro de litio (259 mg) se añadió a una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 3 (1,00 g) en tetrahidrofurano (24 ml) bajo enfriamiento con hielo para formar una solución de reacción. A continuación, (2,4ml) se añadió etanol en gotas a la solución de reacción, y la solución de reacción después se agitó durante 2 horas bajo enfriamiento con hielo. Se añadió una solución acuosa de ácido cítrico al 10% a la solución de reacción, y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto de lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio anhidro se eliminó por filtración, y después el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2 : 1) para obtener el producto diana (775 mg) como un sólido blanco.

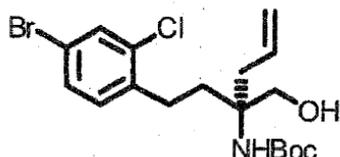
10 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1,24 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,81 (1H, ddd, J = 13,4, 12,2, 5,5 Hz), 2,05 (1H, ddd, J = 13,4, 12,2, 5,5 Hz), 2,67 (1H, ddd, J = 13,4, 12,2, 5,5 Hz), 2,74 (1H, ddd, J = 13,4, 12,2, 5,5 Hz), 3,63-3,74 (2H, m), 4,07 (1H, br s), 4,67 (1H, s), 7,11 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,6, 1,8 Hz), 7,50 (1H, d, J = 1,8 Hz).

- 15 ESIMS (+): 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 6>

(R)-2-[2-(4-bromo-2-clorofenil)etil]-2-t-butoxicarbonilamino-4-penten-1-ol

[F+fórmula 66]



- 20 El producto diana (3,20 g) se obtuvo como un polvo blanco haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 4 (6,16 g) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 5.

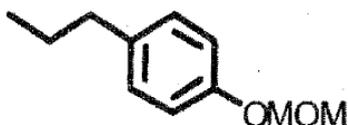
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1,43 (9H, s), 1,80-1,94 (2H, m), 2,32 (1H, td, J=14,1, 7,9 Hz), 2,44 (1H, dd, J = 14,1, 6,7Hz), 2,63-2,77 (2H, m), 3,69-3,79 (2H, m), 4,09 (1H, br s), 4,72 (1H, s), 5,19 (1H, dd, J = 6,1, 1,8 Hz), 5,22 (1H, s), 5,80-5,91 (1H, s), 7,11 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,49 (1H, d, J = 1,8 Hz).

- 25 ESIMS (+): 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 7>

1-(metoximetoxi)-4-propilbenceno

[Fórmula 67]



- 30 Etildiisopropilamina (10,3 ml) y clorometil metil éter (4,5 ml) se añadieron a una solución de 4-propilfenol (4,09 g) en cloruro de metileno (60 ml) bajo enfriamiento con hielo para formar una solución de reacción. Esta solución de reacción se agitó durante 15 minutos bajo enfriamiento con hielo, y después se dejó durante toda la noche a temperatura normal. Se añadió agua a la solución de reacción, y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto de lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio anhidro se eliminó por filtración, y después el disolvente se eliminó por destilación bajo
- 35

presión reducida. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 9 : 1) para obtener el producto diana (4,50 g) como un aceite incoloro.

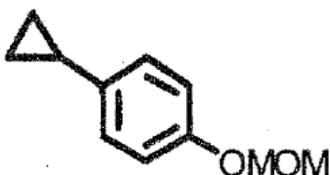
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,93 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,55-1,67 (2H, m), 2,53 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,48 (3H, s), 5,15 (2H, s), 6,95 (2H, dt, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,09 (2H, dt, J = 8,6, 2,4 Hz).

5 EIMS (+): 180 $[\text{M}]^+$.

<Ejemplo de referencia 8>

1-Ciclopropil-4-(metoximetoxi)benceno

[Fórmula 68]



10 El producto diana (958 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar 4-ciclopropilfenol (1,00 g) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 7.

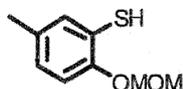
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,59-0,62 (2H, m), 0,86-0,93 (2H, m), 1,80-1,90 (1H, m), 3,47 (3H, s), 5,14 (2H, s), 6,94 (2H, dt, J = 9,2, 2,4 Hz), 7,01 (2H, dt, J = 9,2, 2,4 Hz).

EIMS (+): 178 $[\text{M}]^+$.

15 <Ejemplo de referencia 9>

2-(metoximetoxi)-5-metilbencenotiol

[Fórmula 69]



20 Bajo una atmósfera de argón, se añadieron N,N,N',N'-tetrametiletenediamina (375 μl) y una solución de n-butilitiohexano (1,60 mol/l, 1,5 ml) bajo enfriamiento con hielo a una solución de 2-(metoximetoxi)-4-metilbenceno (304 mg) en dietil éter (10 ml) para formar una solución de reacción. Esta solución de reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura normal. Después, se añadió azufre (80 mg) a la solución de reacción bajo enfriamiento con hielo, y la solución de reacción se agitó durante 12 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l a la solución de reacción, y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden,

25 y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio anhidro se eliminó por filtración, y después el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 9 : 1) para obtener el producto diana (200 mg) como un aceite incoloro.

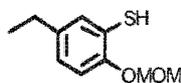
30 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,24 (3H, s), 3,50 (3H, s), 3,75 (1H, s), 5,21 (2H, s), 6,88 (1H, dd, J = 8,6, 1,2 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,07 (1H, d, J = 1,2 Hz).

EIMS (+): 184 $[\text{M}]^+$.

<Ejemplo de referencia 10>

5-etil-2-(metoximetoxi)bencenotiol

[Fórmula 70]



35 El producto diana (600 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar 1-etil-4-(metoximetoxi)benceno (665 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 9.

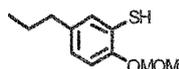
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,19 (3H, t, $J = 7,9$ Hz), 2,54 (2H, q, $J = 7,9$ Hz), 3,51 (3H, s), 3,76 (1H, s), 5,22 (2H, s), 6,91 (1H, dd, $J = 7,9$, 1,8 Hz), 7,00 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).

EIMS (+): 198 $[\text{M}]^+$.

<Ejemplo de referencia 11>

5 2-(metoximetoxi)-5-propilbencenotiol

[Fórmula 71]



El producto diana (687 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 7 (720 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 9.

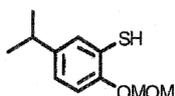
10 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,92 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,55-1,65 (2H, m), 2,47 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,51 (3H, s), 3,76 (1H, s), 5,21 (2H, s), 6,88 (1H, dd, $J = 8,6$, 1,8 Hz), 6,99 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,07 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).

EIMS (+): 212 $[\text{M}]^+$.

<Ejemplo de referencia 12>

2-(metoximetoxi)-5-isopropilbencenotiol

15 [Fórmula 72]



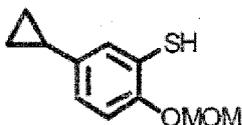
El producto diana (646 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar 1-(metoximetoxi)-4-isopropilbenceno (720 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 9.

20 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,21 (6H, t, $J = 6,7$ Hz), 2,74-2,83 (1H, m), 3,51 (3H, s), 3,78 (1H, s), 5,22 (2H, s), 6,94 (1H, dd, $J = 8,6$, 2,4 Hz), 7,01 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,12 (1H, d, $J = 2,4$ Hz). EIMS (+): 212 $[\text{M}]^+$.

<Ejemplo de referencia 13>

5-ciclopropil-2-(metoximetoxi)bencenotiol

[Fórmula 73]



25 El producto diana (210 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 8 (450 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 9.

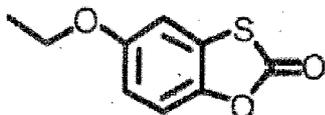
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,61 (2H, dt, $J = 6,1$, 4,9 Hz), 0,86-0,92 (2H, m), 1,75-1,86 (1H, m), 3,50 (3H, s), 3,76 (1H, s), 5,20 (2H, s), 6,80 (1H, dd, $J = 8,6$, 2,4 Hz), 6,98 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,98 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

EIMS (+): 210 $[\text{M}]^+$.

30 <Ejemplo de referencia 14>

6-etoxi-1,3-benzoxatíol-2-ona

[Fórmula 74]



5 Carbonato de potasio (533 mg) y yoduro de etilo (160 μ l) se añadieron a una solución de 6-hidroxi-1,3-benzoxatiol-2-ona (336 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) para formar una solución de reacción. Esta solución de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura normal. Se añadió agua a la solución de reacción. Los cristales precipitados se filtraron, se lavaron completamente con agua y diisopropil éter, y después se secaron bajo presión reducida para obtener el producto diana (245 mg) como un polvo blanco.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,42 (3H, t, J = 6,7 Hz), 4,02 (2H, q, J = 6,7 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 6,91 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,6 Hz).

10 EIMS (+): 196 $[\text{M}]^+$.

<Ejemplo de referencia 15>

6-isopropoxi-1,3-benzoxatiol-2-ona

[Fórmula 75]



15 Se añadieron carbonato de potasio (829 mg) y yoduro de isopropilo (300 μ l) a una solución de 6-hidroxi-1,3-benzoxatiol-2-ona (504 mg) en N,N-dimetilformamida (15 ml) para formar una solución de reacción. Esta solución de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura normal, y después durante 8 horas a 40°C. Se añadió agua a la solución de reacción, y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto de lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio anhidro se eliminó por filtración, y después el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4 : 1) para obtener el producto diana (300 mg) como un aceite incoloro.

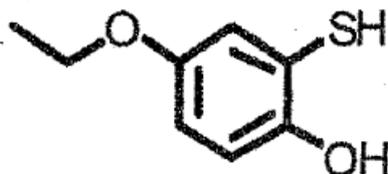
20 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,33 (6H, d, J = 6,1 Hz), 4,44-4,53 (1H, m), 6,83 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 6,91 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,17 (1H, d, J = 9,2 Hz).

25 EIMS (+): 210 $[\text{M}]^+$.

<Ejemplo de referencia 16>

5-etoxi-2-hidroxibencenotiol

[Fórmula 76]



30 Bajo una atmósfera de argón, hidruro de aluminio litio (119 mg) se añadió bajo enfriamiento con hielo a una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 14 (245 mg) en tetrahidrofurano (12,5 ml) para formar una solución de reacción. Esta solución de reacción se agitó durante 30 minutos bajo enfriamiento con hielo. Después, se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l a la solución de reacción, y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto de lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio anhidro se eliminó por filtración, y el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida para obtener el producto diana (210 mg) como un aceite incoloro.

35

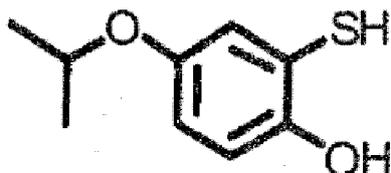
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,38 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,10 (1H, s), 3,96 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 5,73 (1H, s), 6,78 (1H, dd, $J = 9,2, 3,1$ Hz), 6,87 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,98 (1H, d, $J = 3,1$ Hz).

EIMS (+): 170 $[\text{M}]^+$.

<Ejemplo de referencia 17>

5 2-hidroxi-5-isopropoxibencenotiol

[Fórmula 77]



El producto diana (120 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 15 (300 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 16.

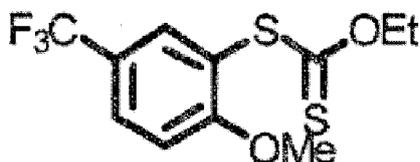
10 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,29 (6H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,09 (1H, s), 4,33-4,43 (1H, m), 5,74 (1H, s), 6,78 (1H, dd, $J = 9,2, 3,1$ Hz), 6,86 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,00 (1H, d, $J = 3,1$ Hz).

EIMS (+): 184 $[\text{M}]^+$.

<Ejemplo de referencia 18>

(2-metoxi-5-trifluorometilfeniltio)etoximetano-1-tiona

15 [Fórmula 78]



Bajo una atmósfera de argón, se añadieron agua (13 ml) y ácido clorhídrico concentrado (6,9 ml) bajo enfriamiento con hielo a una solución de 2-metoxi-5-trifluorometilanilina (2,50 g) en metanol (13 ml) para formar una primera solución de reacción. Esta primera solución de reacción se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 10 minutos, y se añadió nitrito de sodio (1,26 g) a la misma y después la primera solución de reacción se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora. La primera solución de reacción se añadió lentamente en gotas a una solución acuosa (13 ml) de etilxantato de potasio (4,19 g) calentada a 65°C para formar una segunda solución de reacción. La segunda solución de reacción se agitó a 65°C durante 1 hora. La temperatura de esta segunda solución de reacción se regresó a temperatura normal. Después se añadió agua con hielo a la segunda solución de reacción, y la segunda solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio anhidro se eliminó por filtración, y después el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 20 : 1) para obtener el producto diana (913 mg) como un aceite incoloro.

30 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,31 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,92 (3H, s), 4,60 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 7,04 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,71 (1H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 7,73 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

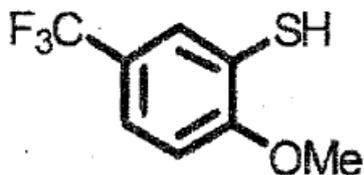
EIMS (+): 296 $[\text{M}]^+$.

<Ejemplo de referencia 19>

2-metoxi-5-trifluorometilbencenotiol

35

[Fórmula 79]



El producto diana (400 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 18 (600 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 16.

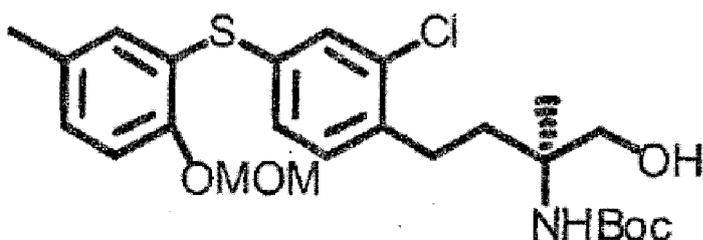
- 5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,93 (1H, s), 3,95 (3H, s), 6,90 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,38 (1H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 7,51 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

EIMS (+): 296 $[\text{M}]^+$.

<Ejemplo de referencia 20>

(S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(2-metoximetoxi-5-metilfeniltio)fenil]-2-metilbutan-1-ol

10 [Fórmula 80]



- 15 Bajo una atmósfera de argón, se añadió 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (52 mg) a una solución de un aducto de tris(dibencilideneacetona) dipaladio(0)-cloroformo (47 mg) en 1,4-dioxano (1 ml) para formar una solución de reacción. Esta solución de reacción se calentó hasta reflujo durante 15 minutos. A la solución de reacción, se añadieron una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 5 (178 mg) en 1,4-dioxano (0,7 ml), etildiisopropilamina (148 μl), y una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 9 (100 mg) en 1,4-dioxano (0,6 ml) en este orden, y la solución de reacción se calentó hasta reflujo durante 3 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y el producto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4 : 1) para obtener el producto diana (188 mg) como un aceite incoloro.

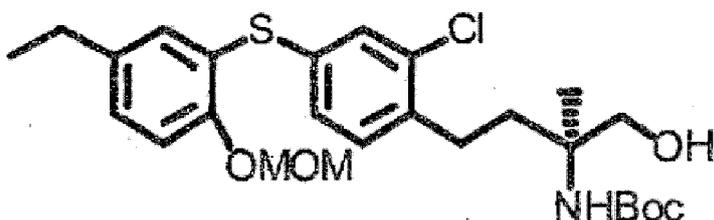
- 20 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,24 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,80 (1H, ddd, $J = 13,4, 12,2, 5,5$ Hz), 2,05 (1H, ddd, $J = 13,4, 12,2, 5,5$ Hz), 2,25 (3H, s), 2,67 (1H, td, $J = 12,8, 5,5$ Hz), 2,74 (1H, td, $J = 12,8, 5,5$ Hz), 3,40 (3H, s), 3,62-3,74 (2H, m), 4,09 (1H, br s), 4,68 (1H, s), 5,16 (2H, s), 7,02-7,07 (3H, m), 7,11 (1H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,26 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).

25 ESIMS (+): 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 21>

(S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(5-etil-2-metoximetoxifeniltio)fenil]-2-metilbutan-1-ol

[Fórmula 81]



30

El producto diana (205 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 10 (100 mg) y el compuesto del Ejemplo de referencia 5 (165 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 20.

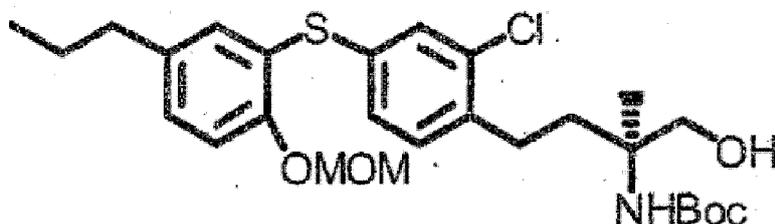
5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,17 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,24 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,79 (1H, ddd, J = 13,4, 12,2, 5,5 Hz), 2,04 (1H, ddd, J = 13,4, 12,2, 5,5 Hz), 2,55 (2H, q, J = 7,3 Hz), 2,67 (1H, td, J = 12,8, 4,9 Hz), 2,74 (1H, td, J = 12,8, 4,9 Hz), 3,40 (3H, s), 3,62-3,75 (2H, m), 4,09 (1H, br s), 4,68 (1H, s), 5,17 (2H, s), 7,06-7,12 (4H, m), 7,14 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,25 (1H, d, J = 1,8 Hz).

ESIMS (+): 510 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 22>

10 (S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(2-metoximetoxi-5-propilfeniltio)fenil]-2-metilbutan-1-ol

[Fórmula 82]



15 El producto diana (152 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 11 (110 mg) y el compuesto del Ejemplo de referencia 5 (170 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 20.

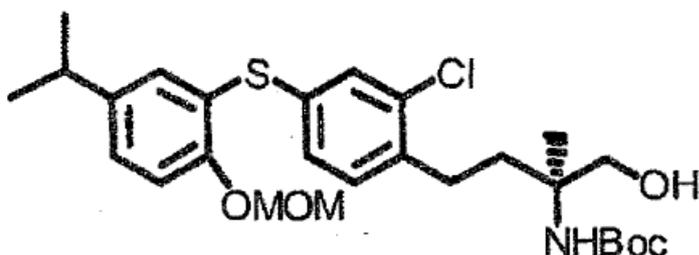
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,24 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,51-1,61 (2H, m), 1,79 (1H, ddd, J = 13,6, 12,2, 5,5 Hz), 2,04 (1H, ddd, J = 13,6, 12,2, 5,5 Hz), 2,48 (2H, q, J = 7,3 Hz), 2,67 (1H, td, J = 12,8, 4,9 Hz), 2,74 (1H, td, J = 12,8, 4,9 Hz), 3,40 (3H, s), 3,63-3,74 (2H, m), 4,09 (1H, br s), 4,67 (1H, s), 5,16 (2H, s), 7,08 (3H, s), 7,10 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,13 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,24 (1H, d, J = 1,8 Hz).

20 ESIMS (+): 524 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 23>

(S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(2-metoximetoxi-5-isopropilfeniltio)fenil]-2-metilbutan-1-ol

[Fórmula 83]



25 El producto diana (264 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 12 (139 mg) y el compuesto del Ejemplo de referencia 5 (200 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 20.

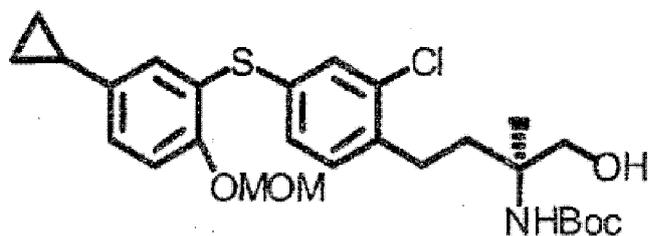
30 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,19 (6H, t, J = 6,7 Hz), 1,24 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,79 (1H, ddd, J = 13,4, 12,2, 5,5 Hz), 2,03 (1H, ddd, J = 13,4, 12,2, 5,5 Hz), 2,67 (1H, td, J = 12,8, 4,9 Hz), 2,74 (1H, td, J = 12,8, 4,9 Hz), 2,78-2,87 (1H, m), 3,39 (3H, s), 3,63-3,74 (2H, m), 4,08 (1H, br s), 4,67 (1H, s), 5,16 (2H, s), 7,06-7,16 (5H, m), 7,24 (1H, d, J = 1,8 Hz).

ESIMS (+): 524 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 24>

(S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(5-ciclopropil-2-metoximetoxi-feniltio)fenil]-2-metilbutan-1-ol

[Fórmula 84]



El producto diana (262 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 13 (129 mg) y el compuesto del Ejemplo de referencia 5 (200 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 20.

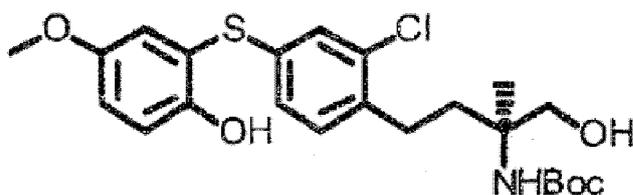
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,58 (2H, dt, $J = 6,1, 4,9$ Hz), 0,86-0,92 (2H, m), 1,24 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,74-1,85 (2H, m), 1,98-2,08 (1H, m), 2,67 (1H, td, $J = 12,8, 4,9$ Hz), 2,74 (1H, td, $J = 12,8, 4,9$ Hz), 3,38 (3H, s), 3,63-3,74 (2H, m), 4,06 (1H, br s), 4,67 (1H, s), 5,15 (2H, s), 6,96 (1H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,00 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,09 (1H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,24 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).

ESIMS (+): 522 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 25>

(S)-2-t-butoxycarbonylamino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-metoxifeniltio)fenil]-2-metilbutan-1-ol

[Fórmula 85]



El producto diana (233 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar 2-hidroxi-5-metoxibencenotiol (100 mg) y el compuesto del Ejemplo de referencia 5 (209 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 20.

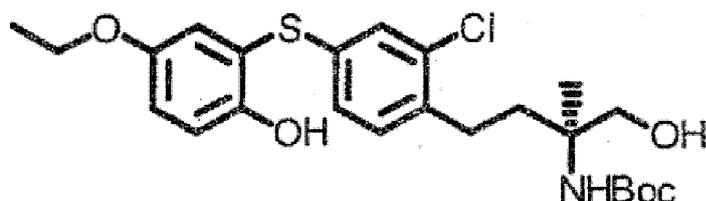
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,23 (3H, s), 1,43 (9H, s), 1,78 (1H, ddd, $J = 13,4, 12,2, 4,9$ Hz), 2,00 (1H, ddd, $J = 13,4, 12,2, 4,9$ Hz), 2,59-2,76 (2H, m), 3,61-3,73 (2H, m), 3,77 (3H, s), 4,06 (1H, br s), 4,65 (1H, s), 6,03 (1H, s), 6,91 (1H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 6,97 (1H, dd, $J = 7,9, 3,1$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,02 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,11 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

ESIMS (+): 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 26>

(S)-2-t-butoxycarbonylamino-4-[2-cloro-4-(5-etoxi-2-hidroxifeniltio)fenil]-2-metilbutan-1-ol

[Fórmula 86]



El producto diana (204 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 16 (104 mg) y el compuesto del Ejemplo de referencia 5 (200 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 20.

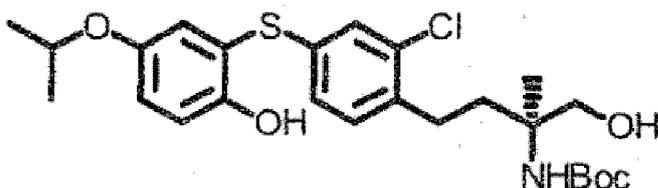
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,22 (3H, s), 1,39 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,43 (9H, s), 1,77 (1H, ddd, $J = 13,4, 12,2, 4,9$ Hz), 2,00 (1H, ddd, $J = 13,4, 12,2, 4,9$ Hz), 2,64 (1H, td, $J = 12,8, 4,9$ Hz), 2,71 (1H, td, $J = 12,8, 4,9$ Hz), 3,65 (1H, dd, $J = 11,6, 4,9$ Hz), 3,60 (1H, dd, $J = 11,6, 7,3$ Hz), 3,97 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 4,10 (1H, br s), 4,66 (1H, s), 6,03 (1H, s), 6,91 (1H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 6,96 (1H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 7,00 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,02 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,10 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

ESIMS (+): 482 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 27>

(S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-isopropoxifeniltio)fenil]-2-metilbutan-1-ol

[Fórmula 87]



10

El producto diana (252 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 17 (113 mg) y el compuesto del Ejemplo de referencia 5 (200 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 20.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,22 (3H, s), 1,30 (6H, d, $J = 6,1$ Hz), 1,43 (9H, s), 1,77 (1H, ddd, $J = 13,4, 11,6, 5,5$ Hz), 2,00 (1H, ddd, $J = 13,4, 11,6, 5,5$ Hz), 2,59-2,75 (2H, m), 3,61-3,73 (2H, m), 4,07 (1H, br s), 4,35-4,46 (1H, m), 4,65 (1H, s), 6,04 (1H, s), 6,91 (1H, dd, $J = 7,9, 2,4$ Hz), 6,95 (1H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,04 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,10 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

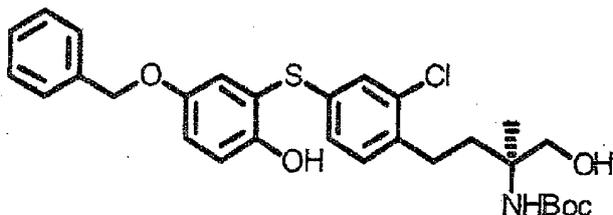
15

ESIMS (+): 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 28>

(S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[4-(5-benciloxi-2-hidroxifeniltio)-2-clorofenil]-2-metilbutan-1-ol

[Fórmula 88]



25

El producto diana (132 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar 5-benciloxi-2-hidroxibencenotiol (142 mg, Z. J. Song et al., Proc Natl Acad Sci USA, 101 (16), 5776 (2004)) y el compuesto del Ejemplo de referencia 5 (200 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 20.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,23 (3H, s), 1,43 (9H, s), 1,78 (1H, ddd, $J = 13,4, 12,2, 4,9$ Hz), 2,01 (1H, ddd, $J = 13,4, 12,2, 4,9$ Hz), 2,59-2,78 (2H, m), 3,62-3,74 (2H, m), 4,04 (1H, br s), 4,65 (1H, s), 5,01 (2H, s), 6,04 (1H, s), 6,90 (1H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,00 (1H, dd, $J = 7,9, 2,4$ Hz), 7,04 (1H, dd, $J = 7,9, 2,4$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,10 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,11 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,30-7,45 (5H, m).

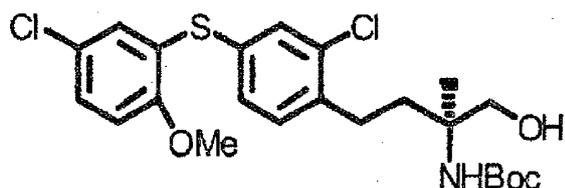
30

ESIMS (+): 544 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 29>

(S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(5-cloro-2-metoxifeniltio)fenil]-2-metilbutan-1-ol

[Fórmula 89]



El producto diana se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 5 (200mg) y el compuesto que se describe en el Ejemplo 1(1) del panfleto WO 05018529 (5-cloro-2-metoxibencenotiol, 107 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 20.

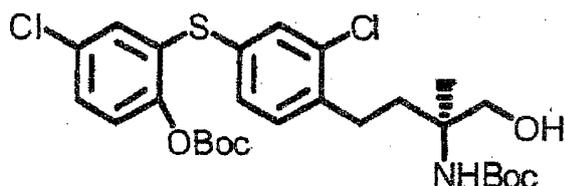
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,26 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,83 (1H, ddd, J = 13,4, 11,6, 5,5 Hz), 2,08 (1H, ddd, J = 13,4, 11,6, 5,5 Hz), 2,71 (1H, td, J = 12,8, 4,9 Hz), 2,78 (1H, td, J = 12,8, 4,9 Hz), 3,68 (1H, dd, J = 11,6, 5,5 Hz), 3,72 (1H, dd, J = 11,6, 7,3 Hz), 3,86 (3H, s), 4,10 (1H, br s), 4,69 (1H, s), 6,04 (1H, s), 6,81 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,97 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,15-7,24 (3H, m), 7,36 (1H, d, J = 1,2 Hz).

10 ESIMS (+): 486 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 30>

(S)-2-t-butoxycarbonylamino-4-[4-(2-t-butoxycarbonyloxi-5-clorofeniltio)-2-clorofenil]-2-metilbutan-1-ol

[Fórmula 90]



15 Bajo una atmósfera de argón, se añadió una solución de tribromuro de boro - cloruro de metileno (1 mol/l, 1,4 ml) bajo enfriamiento con hielo a una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 29 (228 mg) en cloruro de metileno (5 ml) para formar una primera solución de reacción. Esta primera solución de reacción se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora. Después, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio a la primera solución de reacción, y la primera solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto de lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el sulfato de sodio anhidro se eliminó por filtración, el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en un disolvente mixto de acetonitrilo (5 ml) / metanol (0,2 ml). se añadieron trietilamina (197 μl) y di-terc-butoxidicarbonato (307 mg) a la solución para formar una segunda solución de reacción. Esta segunda solución de reacción se agitó a temperatura normal durante 2 horas y después se dejó reposar durante toda la noche. Después, se añadió agua a la segunda solución de reacción, y la segunda solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto de lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio anhidro se eliminó por filtración, y después el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo =2 : 1) para obtener el producto diana (188 mg) como un aceite incoloro.

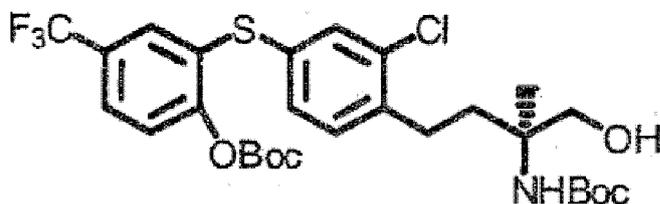
30 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,25 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,53 (9H, s), 1,82 (1H, ddd, J = 13,4, 12,2, 4,9 Hz), 2,07 (1H, ddd, J = 13,4, 12,2, 4,9 Hz), 2,70 (1H, td, J = 12,8, 4,9 Hz), 2,77 (1H, td, J = 12,8, 4,9 Hz), 3,67 (1H, dd, J = 11,6, 5,5 Hz), 3,72 (1H, dd, J = 11,6, 7,3 Hz), 4,11 (1H, br s), 4,69 (1H, s), 7,11 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,21 (2H, d, J = 1,2 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,39 (1H, d, J = 1,2 Hz).

CIMS (+) : 572 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35 <Ejemplo de referencia 31>

(S)-2-t-butoxycarbonylamino-4-[4-(2-t-butoxycarbonyloxi-5-trifluorometilfeniltio)-2-clorofenil]-2-metilbutan-1-ol

[Fórmula 91]



Se obtuvo un sulfuro de difenilo haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 19 (127 mg) y el compuesto del Ejemplo de referencia 5 (200 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 20. Después, el producto diana (160mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar este sulfuro de difenilo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 30.

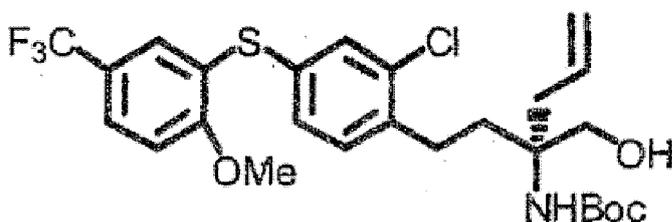
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,25 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,54 (9H, s), 1,83 (1H, ddd, $J = 14,1, 12,2, 5,5$ Hz), 2,07 (1H, ddd, $J = 14,1, 12,2, 5,5$ Hz), 2,65-2,82 (2H, m), 3,67 (1H, dd, $J = 11,6, 5,5$ Hz), 3,72 (1H, dd, $J = 11,6, 7,3$ Hz), 4,06 (1H, br s), 4,68 (1H, s), 7,20 (2H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,31 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,40 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,46 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,54 (1H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz).

ESIMS (+): 606 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 32>

(R)-2-allyl-2-t-butoxycarbonylamino-4-[2-cloro-4-(2-metoxi-5 -trifluorometilfeniltio)fenil]butan-1-ol

[Fórmula 92]



El producto diana (1,60 g) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 19 (750 mg) y el compuesto del Ejemplo de referencia 6 (1,26 g) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 20.

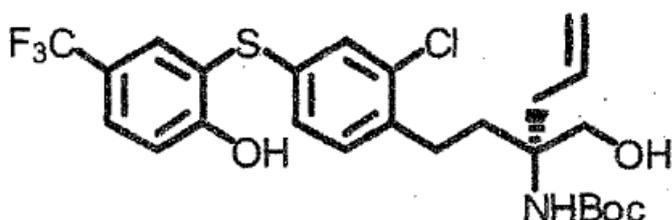
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,47 (9H, s), 1,92 (1H, dd, $J = 6,1, 1,8$ Hz), 1,95 (1H, dd, $J = 6,1, 1,8$ Hz), 2,37 (1H, dd, $J = 14,1, 7,9$ Hz), 2,48 (1H, dd, $J = 14,1, 6,7$ Hz), 2,73-2,82 (2H, m), 3,71-3,84 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,12 (1H, br s), 4,76 (1H, s), 5,22 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 5,25 (1H, s), 5,86-5,96 (1H, m), 6,98 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,19 (1H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,24 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,35 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,36 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 7,53 (1H, dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz).

ESIMS (+): 546 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 33>

(R)-2-allyl-2-t-butoxycarbonylamino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5 -trifluorometilfeniltio)fenil]butan-1-ol

[Fórmula 93]



Bajo una atmósfera de argón, se añadió una solución de tribromuro de boro - cloruro de metileno (1 mol/l, 8,5 ml) bajo enfriamiento con hielo a una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 32 (1,55 g) en cloruro de metileno (30 ml) para formar una primera solución de reacción. Esta primera solución de reacción se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora. Después, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio a la primera solución de reacción, y la primera solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto de lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el sulfato de sodio anhidro se eliminó por filtración, el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en un disolvente de acetonitrilo (30 ml). Se añadió di-terc-butoxidicarbonato (930 mg) a esta solución para formar una segunda solución de reacción. Esta segunda solución de reacción se agitó a temperatura normal durante 2 horas y después se dejó reposar durante toda la noche. Después, se añadió agua a la segunda solución de reacción, y la segunda solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto de lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio anhidro se eliminó por filtración, y después el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2 : 1) para obtener el producto diana (940 mg) como un aceite incoloro.

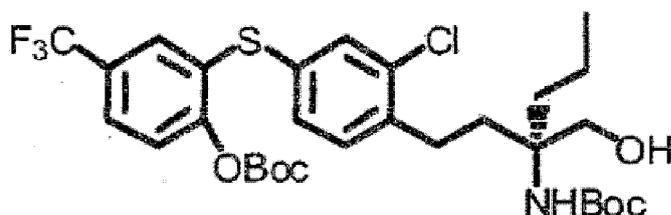
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,43 (9H, s), 1,82-1,88 (2H, m), 2,31 (1H, dd, $J = 14,1, 8,6$ Hz), 2,43 (1H, dd, $J = 14,1, 6,7$ Hz), 2,69 (2H, dt, $J = 11,0, 6,7$ Hz), 3,67-3,78 (2H, m), 4,07 (1H, br s), 4,71 (1H, s), 5,18 (1H, dd, $J = 6,1, 1,8$ Hz), 5,21 (1H, s), 5,78-5,90 (1H, m), 6,74 (1H, s), 6,91 (1H, dd, $J = 7,9, 2,4$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,15 (2H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,63 (1H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,80 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

ESIMS (+) : 532 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 34>

(S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[4-(2-t-butoxicarboniloxi-5-trifluorometilfeniltio)-2-clorofenil]-2-propilbutan-1-ol

[Fórmula 94]



Se añadió un complejo de paladio sobre carbón activado/etileno diamina (100 mg) a una solución del compuesto del Ejemplo 33 (473 mg) en acetato de etilo (9 ml) para formar una primera solución de reacción. Esta primera solución de reacción se agitó a temperatura normal durante 20 horas bajo purga de hidrógeno. La primera solución de reacción se filtró a través de Celite, y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (9 ml). Se añadieron trietilamina (145 μl) y di-terc-butoxidicarbonato (284 mg) a esta solución para formar una segunda solución de reacción. Esta segunda solución de reacción se agitó a temperatura normal durante 2 horas y después se dejó reposar durante toda la noche. Después, se añadió agua a la segunda solución de reacción, y la segunda solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto de lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio anhidro se eliminó por filtración, y después el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2 : 1) para obtener el producto diana (434 mg) como un aceite incoloro.

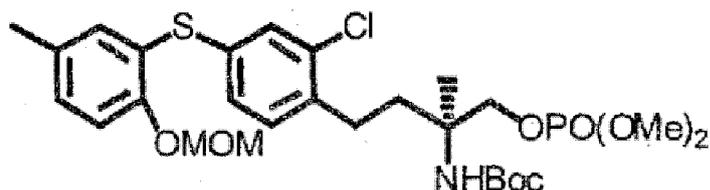
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,96 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,30-1,42 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,54 (9H, s), 1,54-1,60 (2H, m), 1,83 (1H, ddd, $J = 13,4, 12,2, 5,5$ Hz), 1,94 (1H, ddd, $J = 13,4, 12,2, 5,5$ Hz), 2,62-2,77 (2H, m), 3,74 (2H, d, $J = 6,1$ Hz), 4,10 (1H, br s), 4,62 (1H, s), 7,20 (2H, s), 7,30 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,39 (1H, s), 7,47 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,53 (1H, dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz).

ESIMS (+) : 634 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 35>

(S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(2-metoximetoxi-5-metilfeniltio)fenil]-1-dimetoxifosforiloxi-2-metilbutano

[Fórmula 95]



Se añadieron Tetrabromuro de carbono (130 mg) y fosfito de trimetilo (46 μ l) bajo enfriamiento con hielo a una solución del compuesto del Ejemplo 20 (97 mg) en piridina (0,5 ml) para formar una solución de reacción. Esta solución de reacción se agitó durante 2 horas bajo enfriamiento con hielo. Después, se añadió agua a la solución de reacción, y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio anhidro se eliminó por filtración, y después el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 1) para obtener el producto diana (84 mg) como un aceite incoloro.

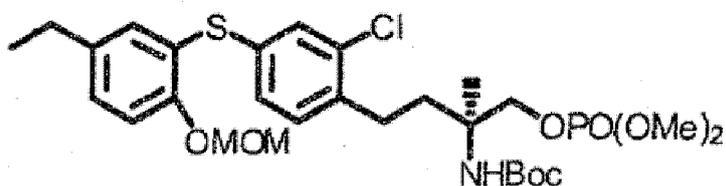
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,35 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,76 (1H, ddd, $J=14,1, 12,2, 6,1\text{Hz}$), 2,05-2,13 (1H, m), 2,25 (3H, s), 2,62-2,75 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,78 (6H, d, $J = 11,0\text{ Hz}$), 4,02 (1H, dd, $J = 9,8, 5,5\text{ Hz}$), 4,22 (1H, dd, $J = 9,8, 5,5\text{ Hz}$), 4,62 (1H, s), 5,16 (2H, s), 7,02-7,07 (3H, m), 7,11 (2H, d, $J = 1,8\text{ Hz}$), 7,25 (1H, d, $J = 1,8\text{ Hz}$).

ESIMS (+): 604 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 36>

(S)-2-t-butoxycarbonylamino-4-[2-cloro-4-(5-etil-2-metoximetoxifenil)tio]fenil]-1-dimetoxifosforiloxi-2-metilbutano

[Fórmula 96]



El producto diana (114 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 21 (100 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 35.

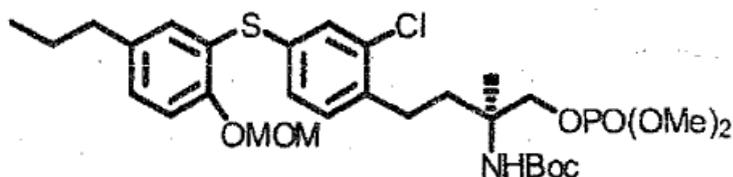
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,17 (3H, t, $J = 7,3\text{ Hz}$), 1,35 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,75 (1H, ddd, $J = 13,4, 11,6, 5,5\text{ Hz}$), 1,98-2,15 (1H, m), 2,55 (2H, q, $J = 7,3\text{ Hz}$), 2,61-2,76 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,78 (6H, d, $J = 11,0\text{ Hz}$), 4,02 (1H, dd, $J = 9,8, 5,5\text{ Hz}$), 4,23 (1H, dd, $J = 9,8, 5,5\text{ Hz}$), 4,62 (1H, s), 5,16 (2H, s), 7,05-7,13 (5H, m), 7,24 (1H, d, $J = 1,2\text{ Hz}$).

ESIMS (+): 618 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 37>

(S)-2-t-butoxycarbonylamino-4-[2-cloro-4-(2-metoximetoxi-5-propilfenil)tio]fenil]-1-dimetoxifosforiloxi-2-metilbutano

[Fórmula 97]



El producto diana (112 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 22 (100 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 35.

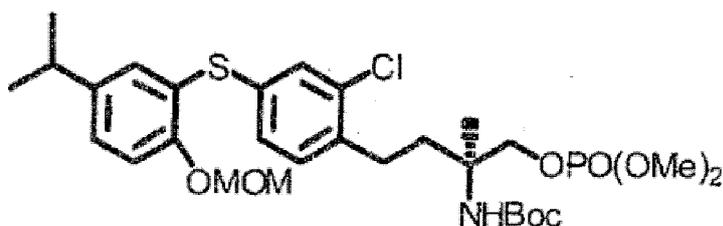
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,90 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,35 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,51-1,61 (2H, m), 1,75 (1H, ddd, $J = 13,4, 11,6, 5,5$ Hz), 1,97-2,13 (1H, m), 2,48 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,61-2,76 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,78 (6H, d, $J = 11,0$ Hz), 4,02 (1H, dd, $J = 9,8, 5,5$ Hz), 4,23 (1H, dd, $J = 9,8, 5,5$ Hz), 4,62 (1H, s), 5,16 (2H, s), 7,05-7,13 (5H, m), 7,24 (1H, d, $J = 1,2$ Hz).

5 ESIMS (+): 632 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 38>

(S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(2-metoximetoxi-5-isopropilfeniltio)fenil]-1-dimetoxifosforiloxi-2-metilbutano

[Fórmula 98]



10 El producto diana (86 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 23 (132 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 35.

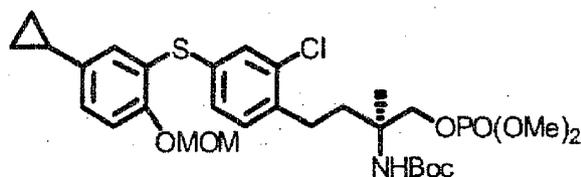
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,19 (6H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,35 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,75 (1H, ddd, $J = 13,4, 12,2, 5,5$ Hz), 2,00-2,15 (1H, m), 2,61-2,76 (2H, m), 2,76-2,87 (1H, m), 3,39 (3H, s), 3,78 (6H, d, $J = 11,0$ Hz), 4,02 (1H, dd, $J = 9,8, 5,5$ Hz), 4,23 (1H, dd, $J = 9,8, 5,5$ Hz), 4,62 (1H, s), 5,16 (2H, s), 7,05-7,13 (5H, m), 7,23 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).

15 ESIMS (+): 632 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 39>

(S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(5-ciclopropil-2-metoximetoxifeniltio)fenil]-1-dimetoxifosforiloxi-2-metilbutano

[Fórmula 99]



20 El producto diana (144 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 24 (122 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 35.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,58 (2H, dt, $J = 6,7, 4,9$ Hz), 0,80-0,90 (2H, m), 1,35 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,69-1,85 (2H, m), 1,96-2,14 (1H, m), 2,61-2,76 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,78 (6H, d, $J = 11,0$ Hz), 4,02 (1H, dd, $J = 9,8, 5,5$ Hz), 4,22 (1H, dd, $J = 9,8, 5,5$ Hz), 4,62 (1H, s), 5,14 (2H, s), 6,96 (1H, dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz), 7,00 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,03-7,13 (3H, m), 7,23 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).

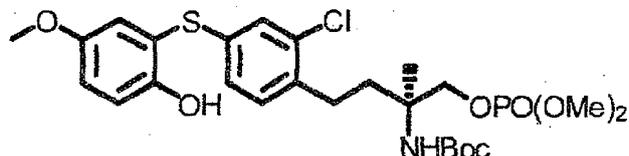
25

ESIMS (+): 630 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 40>

(S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-metoxi feniltio)fenil]-1-dimetoxifosforiloxi-2-metilbutano

[Fórmula 100]



30

El producto diana (89 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 25 (110 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 35.

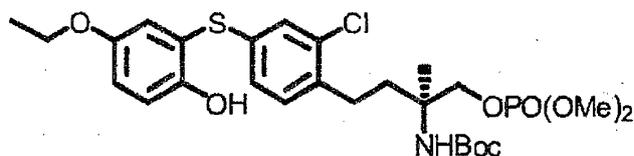
- 5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,34 (3H, s), 1,43 (9H, s), 1,73 (1H, ddd, $J = 13,4, 11,6, 5,5$ Hz), 1,99-2,09 (1H, m), 2,64 (1H, td, $J = 13,4, 5,5$ Hz), 2,68 (1H, td, $J = 13,4, 5,5$ Hz), 3,77 (3H, s), 3,77 (3H, d, $J = 11,0$ Hz), 3,78 (3H, d, $J = 11,0$ Hz), 4,00 (1H, dd, $J = 9,8, 4,9$ Hz), 4,20 (1H, dd, $J = 9,8, 4,9$ Hz), 4,61 (1H, s), 6,05 (1H, s), 6,91 (1H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 6,97 (1H, dd, $J = 8,6, 3,1$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,02 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 8,6$ Hz).

ESIMS (+): 576 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 41>

- 10 (S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(5-etoxi-2-hidroxifeniltio)fenil]-1-dimetoxifosforiloxi-2-metilbutano

[Fórmula 101]



El producto diana (108 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 26 (146 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 35.

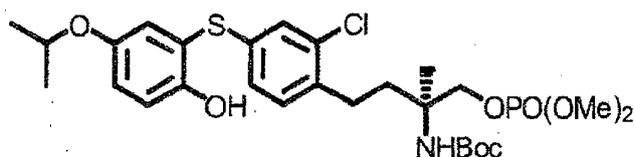
- 15 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,34 (3H, s), 1,39 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,43 (9H, s), 1,73 (1H, ddd, $J = 14,1, 12,2, 5,5$ Hz), 1,99-2,09 (1H, m), 2,64 (1H, td, $J = 13,4, 5,5$ Hz), 2,68 (1H, td, $J = 13,4, 5,5$ Hz), 3,77 (3H, d, $J = 11,0$ Hz), 3,78 (3H, d, $J = 11,0$ Hz), 3,97 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 4,00 (1H, dd, $J = 9,8, 4,9$ Hz), 4,20 (1H, dd, $J = 9,8, 4,9$ Hz), 4,61 (1H, s), 6,04 (1H, s), 6,91 (1H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 6,96 (1H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 7,00 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,02 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

- 20 ESIMS (+) : 590 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 42>

(S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-isopropoxifeniltio)fenil]-1-dimetoxifosforiloxi-2-metilbutano

[Fórmula 102]



- 25 El producto diana (90 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 27 (129 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 35.

- 30 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1,30 (6H, d, $J = 6,1$ Hz), 1,34 (3H, s), 1,43 (9H, s), 1,73 (1H, ddd, $J = 13,4, 11,0, 6,1$ Hz), 1,98-2,10 (1H, m), 2,59-2,75 (2H, m), 3,77 (3H, d, $J = 11,0$ Hz), 3,78 (3H, d, $J = 11,0$ Hz), 4,00 (1H, dd, $J = 9,8, 4,9$ Hz), 4,20 (1H, dd, $J = 9,8, 4,9$ Hz), 4,36-4,46 (1H, m), 4,60 (1H, s), 6,04 (1H, s), 6,90 (1H, dd, $J = 7,9, 2,4$ Hz), 6,95 (1H, dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,04 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

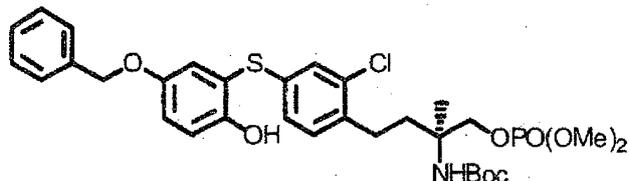
ESIMS (+) : 604 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 43>

(S)-4-[4-(5-benciloxi-2-hidroxifeniltio)-2-clorofenil]-2-t-butoxicarbonilamino-1-dimetoxifosforiloxi-2-metilbutano

35

[Fórmula 103]



El producto diana (158 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 28 (132 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 35.

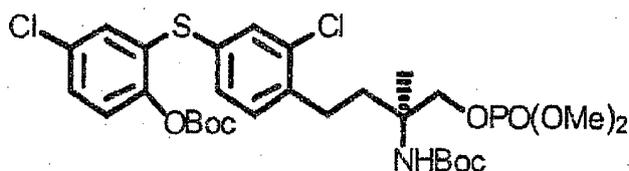
- 5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,34 (3H, s), 1,43 (9H, s), 1,74 (1H, ddd, $J = 13,4, 12,2, 5,5$ Hz), 1,95-2,14 (1H, m), 2,59-2,73 (2H, m), 3,77 (3H, d, $J = 11,0$ Hz), 3,78 (3H, d, $J = 11,0$ Hz), 4,00 (1H, dd, $J = 9,8, 4,9$ Hz), 4,21 (1H, dd, $J = 9,8, 4,9$ Hz), 4,61 (1H, s), 5,01 (2H, s), 6,06 (1H, s), 6,89 (1H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,00 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,04 (2H, dd, $J = 9,2, 1,8$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,10 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,30-7,43 (5H, m).

ESIMS (+): 652 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 10 <Ejemplo de referencia 44>

(S)-2-t-butoxycarbonilamino-4-[4-(2-t-butoxycarboniloxi-5-clorofeniltio)-2-clorofenil]-1-dimetoxifosforiloxi-2-metilbutano

[Fórmula 104]



- 15 El producto diana (105 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 30 (94 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 35.

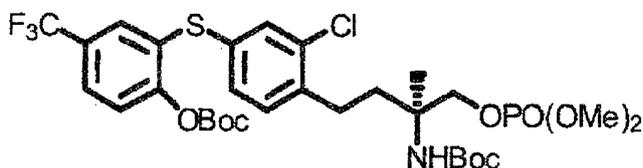
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,36 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,53 (9H, s), 1,78 (1H, ddd, $J = 13,4, 12,6, 5,5$ Hz), 2,05-2,17 (1H, m), 2,65-2,79 (2H, m), 3,78 (3H, d, $J = 11,0$ Hz), 3,79 (3H, d, $J = 11,0$ Hz), 4,03 (1H, dd, $J = 9,8, 4,9$ Hz), 4,24 (1H, dd, $J = 9,8, 4,9$ Hz), 4,64 (1H, s), 7,11 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,16-7,21 (2H, m), 7,23 (1H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 7,39 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

- 20 ESIMS (+): 680 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 45>

(S)-2-t-butoxycarbonilamino-4-[4-(2-t-butoxycarboniloxi-5-trifluorometilfeniltio)-2-clorofenil]-1-dimetoxifosforiloxi-2-metilbutano

[Fórmula 105]



- 25 El producto diana (80 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 31 (90 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 35.

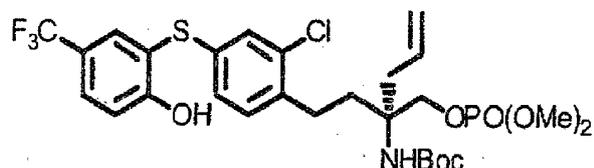
- 30 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,36 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,54 (9H, s), 1,78 (1H, ddd, $J = 13,4, 12,2, 5,5$ Hz), 2,06 - 2,18 (1H, m), 2,65-2,80 (2H, m), 3,78 (3H, d, $J = 11,0$ Hz), 3,79 (3H, d, $J = 11,0$ Hz), 4,03 (1H, dd, $J = 9,8, 4,9$ Hz), 4,23 (1H, dd, $J = 9,8, 4,9$ Hz), 4,63 (1H, s), 7,19 (2H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,30 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,39 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,46 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,53 (1H, dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz).

ESIMS (+): 714 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 46>

(R)-2-t-butoxycarbonilamino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-trifluorometilfeniltio)fenil]-1-dimetoxifosforiloxibutano

[Fórmula 106]



El producto diana (350 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 33 (473 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 35.

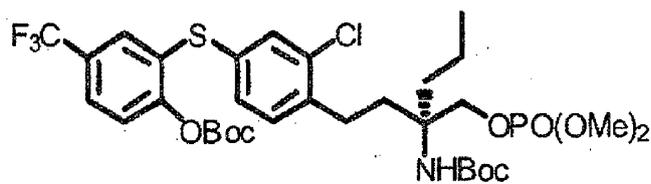
- 5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ 1,43 (9H, s), 1,75-1,78 (1H, m), 1,90-2,03 (1H, m), 2,41-2,55 (2H, m), 2,64-2,75 (2H, m), 3,78 (6H, d, $J = 11,0$ Hz), 4,08 (1H, dd, $J = 9,8, 4,9$ Hz), 4,19 (1H, dd, $J = 9,8, 4,9$ Hz), 4,58 (1H, s), 5,18 (1H, s), 5,21 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 5,73-5,87 (1H, m), 6,80 (1H, s), 6,90 (1H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,12 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,15(1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,63 (1H, dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz), 7,80 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).

ESIMS (+): 640 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 10 <Ejemplo de referencia 47>

(S)-2-t-butoxycarbonylamino-4-[4-(2-t-butoxycarbonyloxi-5-trifluorometilfeniltio)-2-clorofenil]-1-dimetoxifosforiloxi-2-propilbutano

[Fórmula 107]



- 15 El producto diana (222 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 34 (209 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 35.

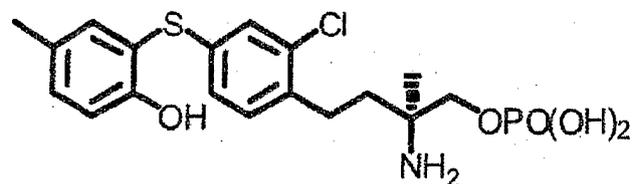
- 20 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,96 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,31-1,42 (3H, m), 1,44 (9H, s), 1,54 (9H, s), 1,59-1,72 (1H, m), 1,75-1,85 (1H, m), 1,95-2,11 (1H, m), 2,66-2,74 (2H, m), 3,78 (3H, d, $J = 11,0$ Hz), 3,79 (3H, d, $J = 11,0$ Hz), 4,11 (^1H dd, $J = 9,8, 4,9$ Hz), 4,25 (1H, dd, $J = 9,8, 4,9$ Hz), 4,51 (1H, s), 7,19 (2H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,30 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,39 (1H,s), 7,46 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,53 (1H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz).

ESIMS (+): 742 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 1]

Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-metilfeniltio)fenil]-2-metilbutilfosfórico r

[Fórmula 108]



- 25 Se añadió yodotrimetilsilano (97 μl) en gotas bajo enfriamiento con hielo y bajo una atmósfera de argón a una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 35 (84 mg) en acetonitrilo (1,4 ml) para formar una solución de reacción. Esta solución de reacción se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 minutos. Después se añadió agua (10 ml) a la solución de reacción, y la solución de reacción después además se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 minutos. Los cristales precipitados después se filtraron, se lavaron completamente con agua y acetato de etilo, y después se secaron para obtener el producto diana (42 mg) como un polvo blanco. Rotación óptica: $[\alpha]_{\text{D}24} -8,32$ (c 0,50, MeOH).

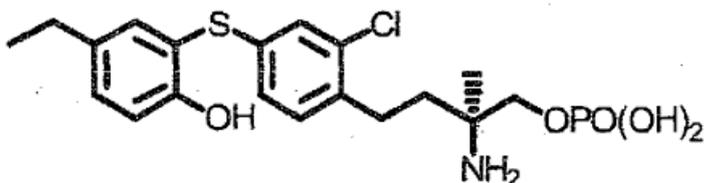
- 35 ^1H RMN (DMSO-d_6 -dTFA, 400 MHz): δ 1,27 (3H, s), 1,69-1,85 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,66 (2H, t, $J = 8,6$ Hz), 3,85 (1H, dd, $J = 11,0, 4,9$ Hz), 3,92 (1H, dd, $J = 11,0, 4,9$ Hz), 6,86 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,01-7,10 (4H, m), 7,25 (1H, d, $J = 8,6$ Hz).

HRESIMS (+): 432,07951 (432,08013 calculado para $C_{18}H_{24}ClNO_5PS$) . Análisis elemental: medido C 47,06%, H 5,35%, N 2,95%, calculado para $C_{18}H_{23}ClNO_5PS$. 1,5 H₂O: C 47,11%, H 5,71%, N 3,05%.

[Ejemplo 2]

Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[2-cloro-4-(5-etil-2-hidroxifeniltio)fenil]-2-metilbutilfosfórico

5 [Fórmula 109]



El producto diana (65 mg) se obtuvo como un polvo blanco haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 36 (114 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{25} -9,94$ (c 0,50, MeOH).

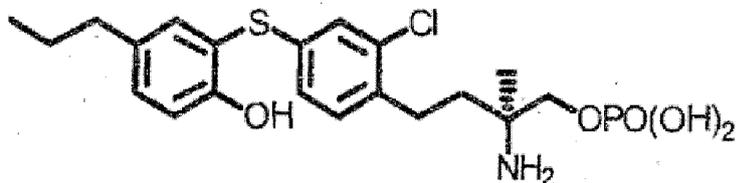
10 1H RMN (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz): δ 1,09 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,27 (3H, s), 1,67-1,86 (2H, m), 2,47 (2H, q, J = 7,3 Hz), 2,66 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,86 (1H, dd, J = 11,0, 4,9 Hz), 3,93 (1H, dd, J = 11,0, 4,9 Hz), 6,88 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,04 (2H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,07-7,14 (2H, m), 7,25 (1H, d, J = 8,6 Hz).

HRESIMS (+): 446,09569 (446,09578 calculado para $C_{19}H_{26}ClNO_5PS$) Análisis elemental: medido C 48,89%, H 5,66%, N 2,75%, calculado para $C_{19}H_{25}ClNO_5PS$. H₂O C 49,19%, H 5,87%, N 3,02%.

15 [Ejemplo 3]

Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-propilfeniltio)fenil]-2-metilbutilfosfórico

[Fórmula 110]



20 El producto diana (60 mg) se obtuvo como un polvo blanco haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 37 (112 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1.

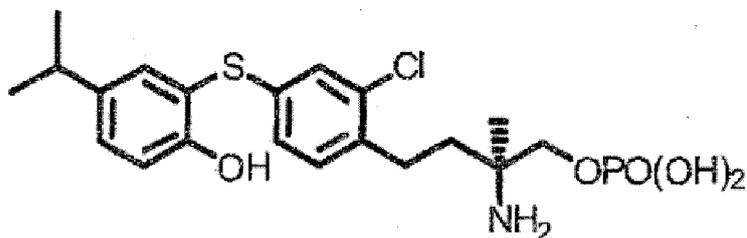
Rotación óptica: $[\alpha]_D^{25} -9,86$ (c 0,50, MeOH).

25 1H RMN (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz): δ 0,82 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,27 (3H, s), 1,43-1,56 (2H, m), 1,68-1,85 (2H, m), 2,42 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,65 (1H, d, J = 7,9 Hz), 2,67 (1H, d, J = 7,9 Hz), 3,86 (1H, dd, J = 11,0, 4,9 Hz), 3,92 (1H, dd, J = 11,0, 4,9 Hz), 6,88 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,00-7,11 (4H, m), 7,24 (1H, d, J = 8,6 Hz). HRESIMS (+): 460,11106 (460,11143 calculado para $C_{20}H_{28}ClNO_5PS$) .

[Ejemplo 4]

Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-isopropilfeniltio)fenil]-2-metilbutilfosfórico

[Fórmula 111]



El producto diana (40 mg) se obtuvo como un polvo blanco haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 38 (86 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1.

5 Rotación óptica: $[\alpha]_D^{25}$ -8,12 (c 0,50, MeOH).

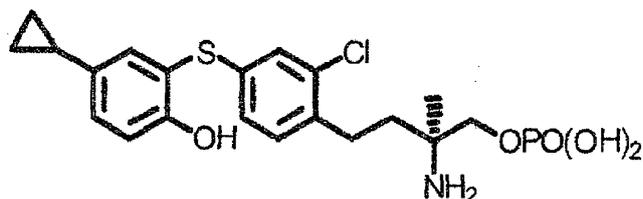
^1H RMN (DMSO- d_6 - d TFA, 400 MHz): δ 1,12 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,27 (3H, s), 1,67-1,87 (2H, m), 2,66 (2H, t, J = 8,6 Hz), 2,74-2,81 (1H, m), 3,86 (1H, dd, J = 11,0, 4,9 Hz), 3,93 (1H, dd, J = 11,0, 4,9 Hz), 6,89 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz) 7,05 (1H, s), 7,11-7,17(2H, m), 7,25 (1H, d, J = 7,9 Hz).

10 HRESIMS (+): 460,11124 (460,11143 calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{ClNO}_5\text{PS}$) Análisis elemental: medido C 50,13%, H 5,88%, N 2,72%, calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{ClNO}_5\text{PS}$. H_2O C 50,26%, H 6,12%, N 2,93%.

[Ejemplo 5]

Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[2-cloro-4-(5-ciclopropil-2-hidroxifeniltio)fenil]-2-metilbutilfosfórico

[Fórmula 112]



15 El producto diana (99 mg) se obtuvo como un polvo blanco haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 39 (144 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{25}$ -8,15 (c 0,50, MeOH).

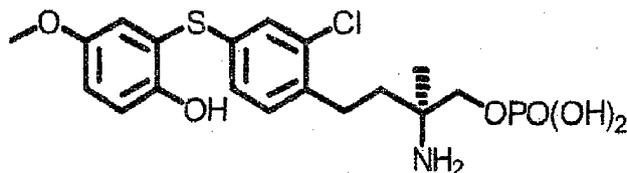
20 ^1H RMN (DMSO- d_6 - d TFA, 400 MHz): δ 0,52 (2H, dt, J = 6,1, 4,3 Hz), 0,80-0,86 (2H, m), 1,28 (3H, s), 1,67-1,86 (3H, m), 2,66 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,86 (1H, dd, J = 11,0, 4,9 Hz), 3,93 (1H, dd, J = 11,0, 4,9 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,01 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,05 (1H, s), 7,11-7,17(2H, m), 7,25 (1H, d, J = 7,9 Hz).

HRESIMS (+): 458,09631 (458,09578 calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClNO}_5\text{PS}$).

[Ejemplo 6]

Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-metoxifeniltio)fenil]-2-metilbutilfosfórico

25 [Fórmula 113]



El producto diana (50 mg) se obtuvo como un polvo blanco haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 40 (89 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{25}$ -8,31 (c 0,50, MeOH).

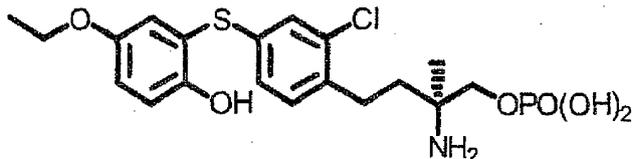
^1H RMN (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz): δ 1,23 (3H, s), 1,64-1,84 (2H, m), 2,66 (2H, t, $J = 7,9$ Hz), 3,63 (3H, s), 3,76 (2H, d, $J = 11,0$ Hz), 6,73 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 6,83 (1H, dd, $J = 8,6, 3,1$ Hz), 6,87 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,08 (1H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,12 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,28 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

5 HRESIMS (+): 448,07498 (448,07505 calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClNO}_6\text{PS}$). Análisis elemental: medido C 45,69%, H 5,08%, N 2,96%, calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClNO}_6\text{PS}$, 1,2 H_2O C 46,06%, H 5,45%, N 2,98%.

[Ejemplo 7]

Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[2-cloro-4-(5-etoxi-2-hidroxifeniltio)fenil]-2-metilbutilfosfórico

[Fórmula 114]



10 El producto diana (72 mg) se obtuvo como un polvo blanco haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 41 (108 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{25} -8,50$ (c 0,50, MeOH).

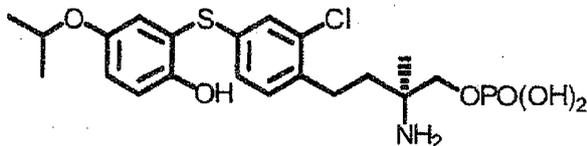
15 ^1H RMN (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz): δ 1,23 (3H, t, $J = 6,7$ Hz), 1,28 (3H, s), 1,70-1,88 (2H, m), 2,68 (2H, t, $J = 7,9$ Hz), 3,87 (2H, q, $J = 6,7$ Hz), 3,88 (1H, dd, $J = 11,0, 4,9$ Hz), 3,93 (1H, dd, $J = 11,0, 4,9$ Hz), 6,71 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 6,83 (1H, dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz), 6,86 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,11 (1H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,28 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

HRESIMS (+): 462,09023 (462,09070 calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ClNO}_6\text{PS}$) Análisis elemental: medido C 47,55%, H 5,32%, N 2,55%, calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClNO}_6\text{PS}$, H_2O C 47,55%, H 5,67%, N 2,92%.

[Ejemplo 8]

20 Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-isopropoxifeniltio)fenil]-2-metilbutilfosfórico

[Fórmula 115]



El producto diana (41 mg) se obtuvo como un polvo blanco haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 42 (90 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1.

25 Rotación óptica: $[\alpha]_D^{25} -8,51$ (c 0,50, MeOH).

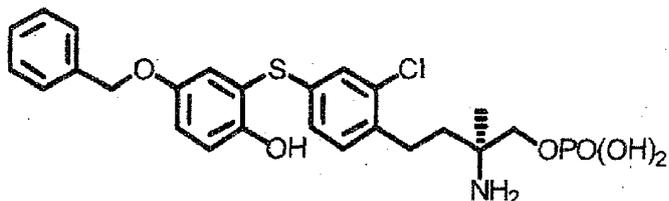
^1H RMN (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz): δ 1,16 (6H, d, $J = 6,1$ Hz), 1,28 (3H, s), 1,71-1,86 (2H, m), 2,68 (2H, t, $J = 8,6$ Hz), 3,88 (1H, dd, $J = 11,0, 4,9$ Hz), 3,93 (1H, dd, $J = 11,0, 4,9$ Hz), 4,31-4,40 (1H, m), 6,69 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 6,81 (1H, dd, $J = 8,6, 3,1$ Hz), 6,85 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,12 (1H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,28 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

30 HRESIMS (+): 476,10592 (476,10635 calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{ClNO}_6\text{PS}$). Análisis elemental: medido C 49,21%, H 5,61%, N 2,72%, calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{ClNO}_6\text{PS}$, 0,7 H_2O C 49,17%, H 5,86%, N 2,87%.

[Ejemplo 9]

Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[4-(5-benciloxi-2-hidroxifeniltio)-2-clorofenil]-2-metilbutilfosfórico

[Fórmula 116]



El producto diana (26 mg) se obtuvo como un polvo blanco haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 43 (59 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1.

5 Rotación óptica: $[\alpha]_D^{25}$ -9,77 (c 0,50, MeOH).

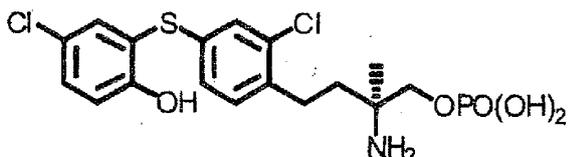
^1H RMN (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz): δ 1,27 (3H, s), 1,68-1,86 (2H, m), 2,67 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,86 (1H, dd, J = 11,0, 4,9 Hz), 3,92 (1H, dd, J = 11,0, 4,9 Hz), 4,95 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 3,1 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 9,2, 3,1 Hz), 6,85 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,12 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,28-7,31 (6H, m). HRESIMS (+): 524,10694 (524,10635 calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClNO}_6\text{PS}$).

10 Análisis elemental: medido C 52,62%, H 5,05%, N 2,50%, calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClNO}_6\text{PS}$. 1,2 H_2O C 52,83%, H 5,43%, N 2,57%.

[Ejemplo 10]

Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[2-cloro-4-(5-cloro-2-hidroxifeniltio)fenil]-2-metilbutilfosfórico

[Fórmula 117]



15 El producto diana (56 mg) se obtuvo como un polvo blanco haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 44 (105 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{25}$ -8,28 (c 0,50, MeOH).

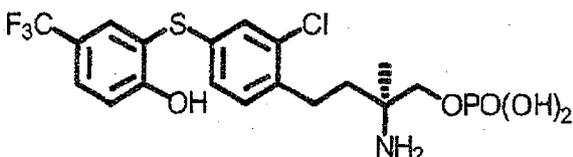
20 ^1H RMN (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz): δ 1,29 (3H, s), 1,70-1,90 (2H, m), 2,70 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,87 (1H, dd, J = 11,0, 4,9 Hz), 3,94 (1H, dd, J = 11,0, 4,9 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,08 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,19 (1H, dt, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,23 (1H, dt, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,26 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,33 (1H, d, J = 7,9 Hz). HRESIMS (+): 452,02541 (452,02551 calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_5\text{PS}$)

Análisis elemental: medido C 43,98%, H 4,46%, N 3,15%, calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{NO}_5\text{PS}$. 0,5 H_2O C 44,26%, H 4,59%, N 3,04%.

[Ejemplo 11]

Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilbutilfosfórico

[Fórmula 118]



30 El producto diana (30 mg) se obtuvo como un polvo blanco haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 45 (71 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{24}$ -7,12 (c 0,50, MeOH).

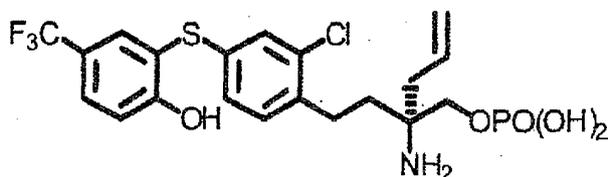
^1H RMN (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz): δ 1,28 (3H, s), 1,71-1,88 (2H, m), 2,70 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,87 (1H, dd, J = 11,0, 4,9 Hz), 3,94 (1H, dd, J = 11,0, 4,9 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,6, 1,8 Hz), 7,27 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,39 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,6 Hz).

HRESIMS (+): 486,05108 (486,05187 calculado para $C_{18}H_{21}ClF_3NO_5PS$) Análisis elemental: medido C 42,61%, H 4,00%, N 2,76%, calculado para $C_{18}H_{20}ClF_3NO_5PS \cdot H_2O$ C 42,91%, H 4,40%, N 2,78%.

[Ejemplo 12]

Monoéster de ácido (R)-2-alil-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-trifluorometilfeniltio)fenil]-butilfosfórico

5 [Fórmula 1129]



El producto diana (89 mg) se obtuvo como un polvo blanco haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 46 (156 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{25} -7,41$ (c 0,50, MeOH).

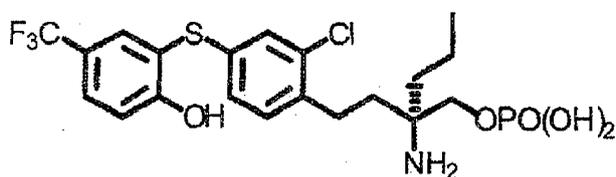
10 1H RMN (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz): δ 1,65-1,73 (2H, m), 2,39 (2H, d, J = 7,3 Hz), 2,66-2,74 (2H, m), 3,42-3,53 (2H, m), 5,19 (1H, dd, J = 10,4, 1,8 Hz), 5,24 (1H, dd, J = 17,1, 1,8 Hz), 5,55 (1H, s), 5,75-5,88 (1H m), 7,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,6, 1,8 Hz), 7,25 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,36 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,94 (3H, br s).

15 HRESIMS (+): 512,06693 (512,06752 calculado para $C_{20}H_{23}ClF_3NO_5PS$) Análisis elemental: medido C 45,80%, H 4,08%, N 2,61%, calculado para $C_{20}H_{22}ClF_3NO_5PS \cdot 0,5H_2O$ C 46,12%, H 4,45%, N 2,69%.

[Ejemplo 13]

Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-propilbutilfosfórico

[Fórmula 120]



20 El producto diana (50 mg) se obtuvo como un polvo blanco haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 47 (122 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{25} -7,67$ (c 0,50, MeOH).

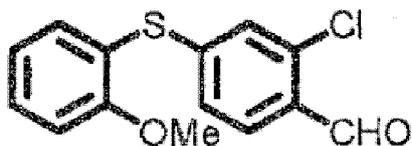
25 1H RMN (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz): δ 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,26-1,40 (2H, m), 1,54-1,66 (2H, m), 1,70-1,82 (2H, m), 2,61-2,75 (2H, m), 3,86-3,97 (2H, m), 7,10 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,27 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,40 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,6 Hz).

HRESIMS (+): 514,08255 (514,08317 calculado para $C_{20}H_{25}ClF_3NO_5PS$).

<Ejemplo de referencia 48>

2-cloro-4-(2-metoxifeniltio)benzaldehído

[Fórmula 121]



30 El producto diana (5,50 g) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar 2-metoxibencenotiol (2,80 g) y 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (3,17 g) en base a las mismas operaciones experimentales que en el Ejemplo de referencia 1 del panfleto WO 03029205.

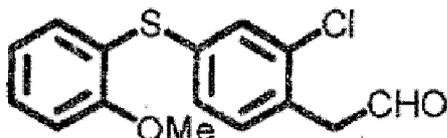
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,83 (3H, s), 6,98-7,08 (4H, m), 7,49 (1H, td, $J = 7,9, 1,2$ Hz), 7,52 (1H, dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz), 7,74 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 10,34 (1H, s).

EIMS (+): 278 $[\text{M}]^+$.

<Ejemplo de referencia 49>

5 [2-cloro-4-(2-metoxifeniltio)fenil]acetaldehído

[Fórmula 122]



10 El producto diana (5,60 g) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 48 (5,50 g) en base a las mismas operaciones experimentales que en el Ejemplo de referencia 326 del panfleto WO 04074297.

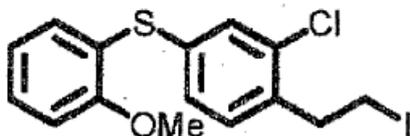
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,80 (2H, d, $J = 1,8$ Hz), 3,86 (3H, s), 6,92-6,99 (2H, m), 7,12 (2H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,29 (2H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,35 (1H, td, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 9,73 (1H, t, $J = 1,8$ Hz).

EIMS (+): 292 $[\text{M}]^+$.

<Ejemplo de referencia 50>

15 2-cloro-1-(2-yodoetil)-4-(2-metoxifeniltio)benzeno

[Fórmula 123]



20 El producto diana (5,40 g) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 49 (5,60 g) en base a las mismas operaciones experimentales que en el Ejemplo de referencia 327 del panfleto WO 04074297.

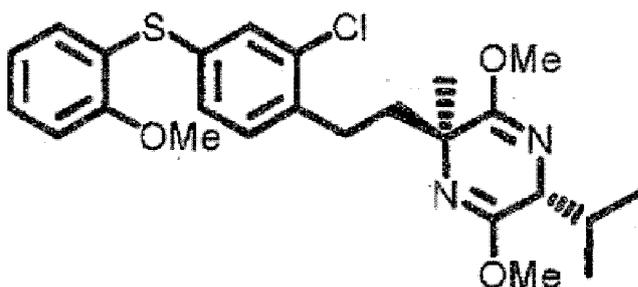
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,25 (2H, ddd, $J = 8,6, 6,7, 1,8$ Hz), 3,34 (2H, ddd, $J = 8,6, 6,7, 1,8$ Hz), 3,86 (3H, s), 6,90-6,96 (2H, m), 7,10 (1H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,21-7,26 (2H, m), 7,32 (1H, td, $J = 7,9, 1,8$ Hz).

ETMS (+): 404 $[\text{M}]^+$.

25 <Ejemplo de referencia 51>

[2S,5R]-2-[2-cloro-4-(2-metoxifeniltio)fenil]etil-3,6-di metoxi-2-metil-5-isopropil-2,5-dihidropirazina

[Fórmula 124]



El producto diana (843 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 50 (1,23 g) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 1.

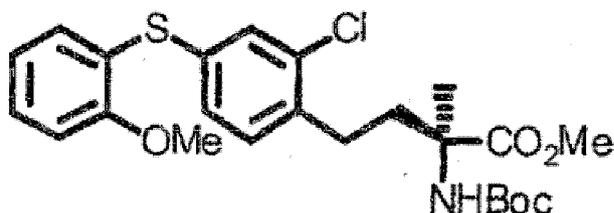
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,71 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,36 (3H, s), 1,80 (1H, ddd, J = 12,8, 11,6, 4,9 Hz), 2,11 (1H, ddd, J = 12,8, 11,6, 4,9 Hz), 2,21-2,33 (1H, m), 2,38 (1H, ddd, J = 12,8, 11,6, 4,9 Hz), 2,46 (1H, ddd, J = 12,8, 11,6, 4,9 Hz), 3,68 (3H, s), 3,69 (3H, s), 3,87 (3H, s), 3,99 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,85-6,93 (2H, m), 7,07 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,21-7,26 (2H, m).

ESIMS (+): 475 [M+H]⁺.

<Ejemplo de referencia 52>

(S)-4-[2-cloro-4-(2-metoxifeniltio)fenil]-2-t-butoxicarbonilamino-2-metil butirato de metilo

10 [Fórmula 125]



El producto diana (457 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 51 (542 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3.

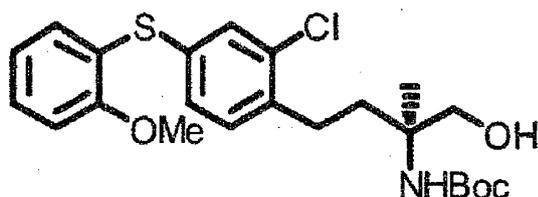
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,45 (9H, s), 1,58 (3H, s), 2,11 (1H, ddd, J = 13,4, 11,6, 4,9 Hz), 2,38 (1H, br s), 2,52 (1H, td, J = 12,8, 4,9 Hz), 2,67 (1H, td, J = 12,8, 4,9 Hz), 3,74 (3H, s), 3,86 (3H, s), 5,41 (1H, br s), 6,91 (2H, td, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,10 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,14 (1H, td, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,28 (2H, td, J = 7,9, 1,8 Hz).

ESIMS (+) : 480 [M+H]⁺.

<Ejemplo de referencia 53>

20 (S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(2-metoxifeniltio)fenil]-2-metilbutan-1-ol

[Fórmula 126]



El producto diana (457 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 52 (542 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 5.

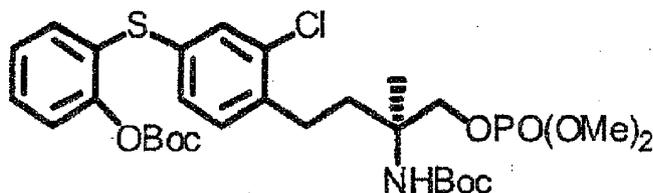
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,25 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,81 (1H, ddd, J = 13,4, 12,2, 4,9 Hz), 2,06 (1H, ddd, J = 13,4, 12,2, 4,9 Hz), 2,68 (1H, td, J = 12,8, 4,9 Hz), 2,75 (1H, td, J = 12,8, 4,9 Hz), 3,63-3,75 (2H, m), 3,87 (3H, s), 4,09 (1H, br s), 4,68 (1H, s), 6,91 (2H, td, J = 7,3, 1,2 Hz), 7,09-7,18 (3H, m), 7,28 (1H, dd, J = 7,3, 1,2 Hz).

ESIMS (+): 452 [M+H]⁺.

<Ejemplo de referencia 54>

30 (S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[4-(2-t-butoxicarboniloxifeniltio)-2-clorofenil]-1-dimetoxifosforiloxi-2-metilbutano

[Fórmula 127]



5 Un compuesto de O-butoxicarbonilo (363 mg) se obtuvo haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 53 (457 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 30. Después, el producto diana (169 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar este compuesto de O-butoxicarbonilo(199 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 35.

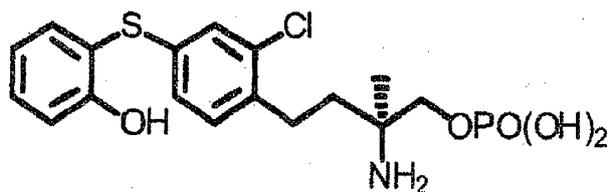
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,35 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,52 (9H, s), 2,76 (1H, ddd, J = 13,4, 11,0, 5,5 Hz), 2,02-2,16 (1H, m), 2,61-2,77 (2H, m), 3,78 (3H, d, J = 12,0 Hz), 3,79 (3H, d, J = 21,0 Hz), 4,02 (1H, dd, J = 9,8, 5,5 Hz), 4,22 (1H, dd, J = 9,8, 5,5 Hz), 4,63 (1H, s), 7,09-7,17 (2H, m), 7,19 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,27-7,35 (3H, m).

10 ESIMS (+): 646 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Ejemplo 14]

Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxifeniltio)fenil]-2-metilbutilfosfórico

[Fórmula 128]



15 El producto diana (80 mg) se obtuvo como un polvo blanco haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 54 (199 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Rotación óptica: $[\alpha]_{\text{D}27} -9,06$ (c 0,50, MeOH).

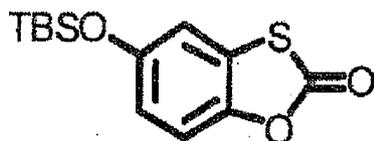
20 ^1H RMN (DMSO-d_6 -dTFA, 400 MHz): δ 1,26 (3H, s), 1,66-1,85 (2H, m), 2,65 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,84 (1H, dd, J = 11,0, 5,5 Hz), 3,91 (1H, dd, J = 11,0, 5,5 Hz), 6,81 (1H, t, J = 7,3 Hz), 6,94 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,06 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,07 (1H, s), 7,21 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,25 (1H, d, J = 7,9 Hz).

HRESIMS (+): 418,06445 (418,06448 calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClNO}_5\text{PS}$) Análisis elemental: medido C 47,91%, H 4,94%, N 3,21%, calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClNO}_5\text{PS} \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$ C 48,04%, H 5,17%, N 3,30%.

<Ejemplo de referencia 55>

6-t-butildimetilsililoxi-1,3-benzoxatiol-2-ona

25 [Fórmula 129]



30 Se añadieron imidazol (972 mg) y t-butilclorodimetilsilano (2,15 g) a una solución de 6-hidroxi-1,3-benzoxatiol-2-ona (2,00 g) en N,N-dimetilformamida (60 ml) para formar una solución de reacción. Esta solución de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura normal. Se añadió agua a la solución de reacción, y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio anhidro se eliminó por filtración, y después el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 20 : 1) para obtener el producto diana (3,00 g) como un aceite incoloro.

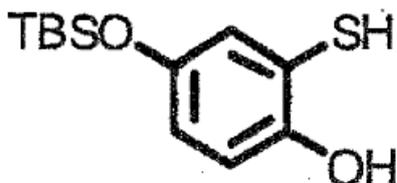
35 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,20 (6H, s), 0,98 (9H, s), 6,77 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 6,87 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,6 Hz).

CIMS (+): 283 [M+H]⁺.

<Ejemplo de referencia 56>

5-t-butildimetilsililoxi-2-hidroxibencenotiol

[Fórmula 130]



5

El producto diana (2,72 g) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 55 (3,00 g) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 16.

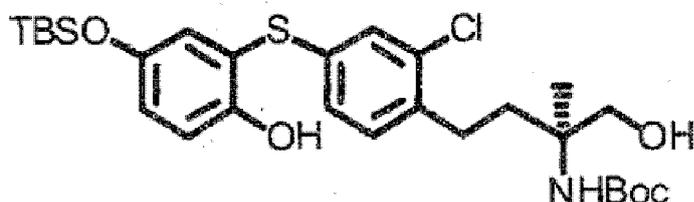
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,16 (6H, s), 0,97 (9H, s), 3,06 (1H, s), 5,73 (1H, s), 6,71 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 6,81 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,6 Hz).

10 CIMS (+) : 257 [M+H]⁺.

<Ejemplo de referencia 57>

(S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[4-(5-t-butildimetilsililoxi-2-hidroxifeniltio)-2-clorofenil]-2-metilbutan-1-ol

[Fórmula 131]



15 El producto diana (633 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 5 (800 mg) y el compuesto del Ejemplo de referencia 56 (627 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 20.

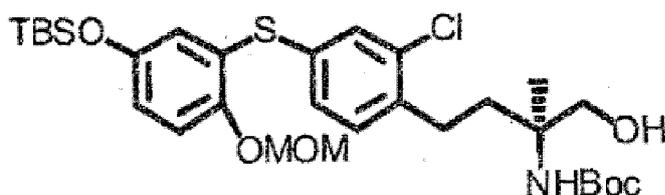
20 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0,17 (6H, s), 0,97 (9H, s), 1,23 (3H, s), 1,43 (9H, s), 1,77 (1H, ddd, J = 13,4, 12,2, 5,5 Hz), 2,00 (1H, ddd, J = 13,4, 12,2, 5,5 Hz), 2,58-2,76 (2H, m), 3,65 (1H, dd, J = 11,6, 4,9 Hz), 3,70 (1H, dd, J = 11,6, 7,3 Hz), 4,07 (1H, br s), 4,65 (1H, s), 6,05 (1H, s), 6,90 (2H, td, J = 8,6, 2,4 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,98 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,03 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,6 Hz).

ESIMS (+): 568 [M+H]⁺.

<Ejemplo de referencia 58>

(S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[4-(5-t-butildimetilsililoxi-2-metoximetoxifeniltio)-2-clorofenil]-2-metilbutan-1-ol

25 [Fórmula 132]



Se añadieron carbonato de potasio (185 mg) y clorometil metil éter (102 μl) bajo enfriamiento con hielo a una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 57 (760 mg) en acetona (13,4 ml) para formar una solución de

reacción. Esta solución de reacción se agitó durante 3 horas bajo enfriamiento con hielo. Se añadió agua a la solución de reacción, y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio anhidro se eliminó por filtración, y después el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 3 : 1) para obtener el producto diana (639 mg) como un aceite incoloro.

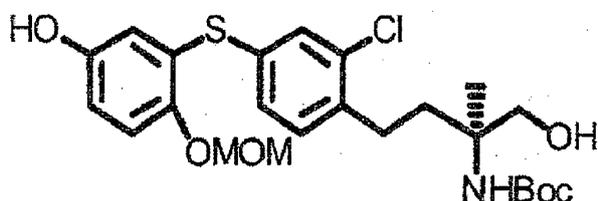
5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,08 (6H, s), 0,91 (9H, s), 1,25 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,80 (1H, ddd, J = 13,4, 12,2, 5,5 Hz), 2,02 (1H, ddd, J = 13,4, 12,2, 5,5 Hz), 2,69 (1H, td, J = 12,8, 4,9 Hz), 2,76 (1H, td, J = 12,8, 4,9 Hz), 3,45 (3H, s), 3,67 (1H, dd, J = 11,6, 4,9 Hz), 3,72 (1H, dd, J = 11,6, 7,3 Hz), 4,08 (1H, br s), 4,68 (1H, s), 5,13 (2H, s), 6,53 (1H, d, J = 3,1 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 9,2, 3,1 Hz), 7,00 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,18 (2H, d, J = 1,8 Hz), 7,32 (1H, d, J = 1,8 Hz).

ESIMS (+): 612 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 59>

(S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(5-hidroxi-2-metoxi metoxifeniltio)fenil]-2-metilbutan-1-ol

15 [Fórmula 133]



Una solución de fluoruro de tetrabutilamonio - tetrahidrofurano (1,0 mol/l, 1,0 ml) se añadió bajo enfriamiento con hielo a una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 58 (639 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) para formar una solución de reacción. Esta solución de reacción se agitó durante 30 minutos bajo enfriamiento con hielo. Se añadió agua a la solución de reacción, y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio anhidro se eliminó por filtración, y después el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 1) para obtener el producto diana (486 mg) como un aceite incoloro.

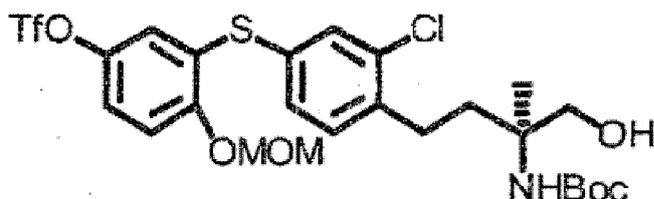
25 ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 1,17 (3H, s), 1,37 (9H, s), 1,65-1,77 (1H, m), 1,81-1,95 (1H, m), 2,60 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,29 (3H, s), 3,36-3,41 (2H, m), 4,72 (1H, t, J = 5,5 Hz), 5,08 (2H, s), 6,28 (1H, s), 6,42 (1H, d, J = 3,1 Hz), 6,63 (1H, dd, J = 9,2, 3,1 Hz), 5,98 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,28 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,30 (1H, d, J = 7,9 Hz), 9,24 (1H, s).

ESIMS (+): 498 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 <Ejemplo de referencia 60>

(S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(2-metoximetoxi-5-trifluorometanosulfoniloxifeniltio)fenil]-2-metilbutan-1-ol

[Fórmula 134]



Bajo una atmósfera de argón, se añadieron trietilamina (273 μl) y N-feniltrifluorometanosulfonimida (366 mg) bajo enfriamiento con hielo a una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 59 (486 mg) en cloruro de metileno (5 ml) para formar una solución de reacción. Esta solución de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura normal. Se añadió agua a la solución de reacción, y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio anhidro se eliminó por filtración, y después el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. El

residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2 : 1) para obtener el producto diana (586 mg) como un aceite incoloro.

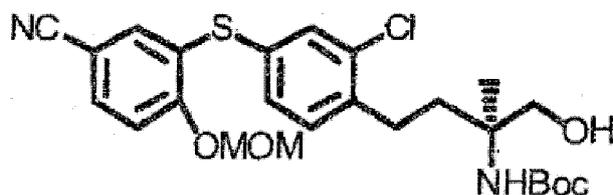
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,26 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,84 (1H, ddd, J = 14,1, 12,2, 5,5 Hz), 2,06 (1H, ddd, J = 14,1, 12,2, 5,5 Hz), 2,74 (1H, td, J = 12,8, 4,9 Hz), 2,81 (1H, td, J = 12,8, 4,9 Hz), 3,47 (3H, s), 3,68 (1H, dd, J = 11,6, 4,9 Hz), 3,73 (1H, dd, J = 11,6, 7,3 Hz), 4,08 (1H, br s), 4,69 (¹H s), 5,24 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 9,2, 3,1 Hz), 7,16 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,27 (2H, d, J = 1,8 Hz), 7,43 (1H, d, J = 1,8 Hz).

ESIMS (+): 630 [M+H]⁺.

<Ejemplo de referencia 61>

(S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(5-ciano-2-metoximetoxifeniltio)fenil]-2-metilbutan-1-ol

10 [Fórmula 135]



Bajo una atmósfera de argón, se añadió 2,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno (17,6 mg) en una solución de tetraquistrifenilfosfina paladio(0) (36,7 mg) en N,N-dimetilformamida (1,6 ml) para formar una solución de reacción. Esta solución de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura normal. Después, se añadieron cianuro de zinc (74,5 mg) y el compuesto del Ejemplo de referencia 60 (200 mg) a la solución de reacción, y la solución de reacción se agitó durante 4 horas a 80°C. Después, además se añadieron tetraquistrifenilfosfina paladio(0) (36,7 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno (17,6 mg), y cianuro de zinc (74,5mg) a la solución de reacción, y la solución de reacción se agitó durante 2 horas a 80°C. Se añadió agua a la solución de reacción, y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio anhidro se eliminó por filtración, y después el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2 : 1) para obtener el producto diana (97 mg) como un aceite incoloro.

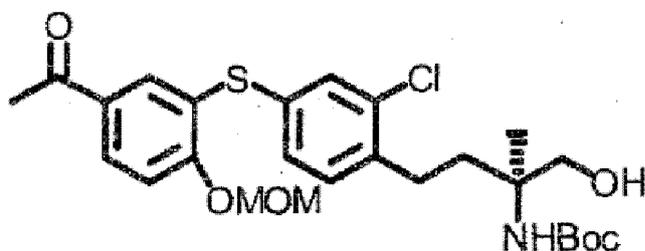
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,26 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,84 (1H, ddd, J = 14,1, 12,2, 5,5 Hz), 2,07 (1H, ddd, J = 14,1, 12,2, 5,5 Hz), 2,69-2,85 (2H, m), 3,47 (3H, s), 3,66-3,75 (2H, m), 4,06 (¹H br s), 4,69 (¹H s), 5,24 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 9,2, 3,1 Hz), 7,16 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,27 (2H, s), 7,43 (1H, d, J = 1,2 Hz).

ESIMS (+): 490 [M+H]⁺.

<Ejemplo de referencia 62>

(S)-4-[4-(5-acetil-2-metoximetoxifeniltio)-2-clorofenil]-2-t-butoxicarbonilamino-2-metilbutan-1-ol

[Fórmula 136]



Bajo una atmósfera de argón, se añadió 1,3'-bis(difenilfosfino)-propano (26,2 mg) a una solución de acetato de paladio(II) (7,1 mg) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) para formar una solución de reacción. Esta solución de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura normal. Después, se añadieron trietilamina (44 µl), éter butilvinílico (205 µl), y una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 60 (200 mg) en N,N-dimetilformamida (3,5 ml) a la solución de reacción, y la solución de reacción se agitó durante 18 horas a 80°C. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio anhidro se eliminó por filtración, y después el disolvente se eliminó por destilación

bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2 : 1) para obtener el producto diana (117 mg) como un aceite incoloro.

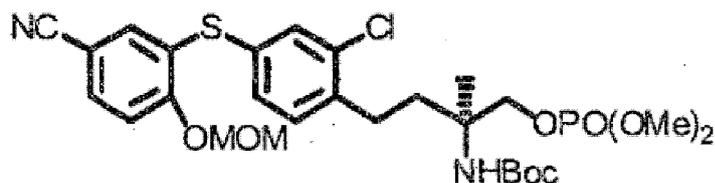
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,25 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,81 (1H, ddd, J = 14,1, 12,2, 5,5 Hz), 2,04 (1H, ddd, J = 14,1, 12,2, 5,5 Hz), 2,50 (3H, s), 2,64-2,81 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,63-3,74 (2H, m), 4,07 (1H, br s), 4,68 (1H, s), 5,27 (2H, s), 7,13-7,21 (3H, m), 7,31 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,82 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8,6, 1,8 Hz).

ESIMS (+): 524 [M+H]⁺.

<Ejemplo de referencia 63>

(S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(5-ciano-2-metoximetoxifeniltio)fenil]-1-dimetoxifosforiloxi-2-metilbutano

[Fórmula 137]



10

El producto diana (62 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 61 (97 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 35.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,38 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,82 (1H, ddd, J = 13,4, 12,2, 5,5 Hz), 2,07-2,21 (1H, m), 2,69-2,84 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,79 (3H, d, J = 11,0 Hz), 3,80 (3H, d, J = 11,0 Hz), 4,04 (1H, dd, J = 9,8, 5,5 Hz), 4,25 (1H, dd, J = 9,8, 5,5 Hz), 4,65 (1H, s), 5,29 (2H, s), 7,15 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,25-7,27 (2H, m), 7,42 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,46 (1H, J = 8,6, 1,8 Hz).

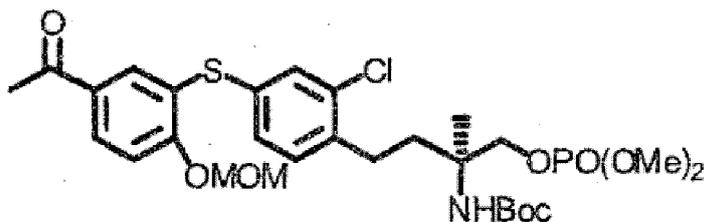
15

ESIMS (+): 615 [M+H]⁺

<Ejemplo de referencia 64>

(S)-4-[4-(5-acetil-2-metoximetoxifeniltio)-2-clorofenil] -2-t-butoxicarbonilamino-1-dimetoxifosforiloxi-2-metilbutano

20 [Fórmula 138]



El producto diana (112 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 62 (117 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 35.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,36 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,76 (1H, ddd, J = 13,4, 12,2, 5,5 Hz), 1,98-2,17 (1H, m), 2,50 (3H, s), 2,64-2,76 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,78 (3H, d, J = 11,0 Hz), 3,79 (3H, d, J = 11,0 Hz), 4,02 (1H, dd, J = 9,8, 4,9 Hz), 4,23 (1H, dd, J = 9,8, 4,9 Hz), 4,63 (1H, s), 5,26 (2H, s), 7,16 (2H, s), 7,20 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,29 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 8,6, 1,8 Hz).

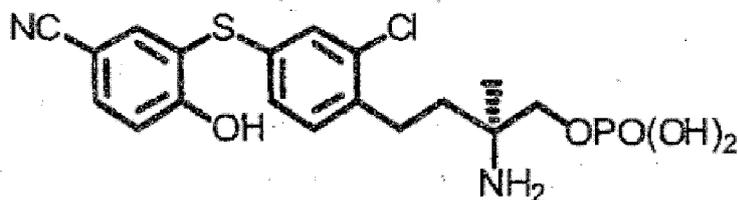
25

ESIMS (+): 632 [M+H]⁺.

[Ejemplo 15]

30 Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[2-cloro-4-(5-ciano-2-hidroxifeniltio)fenil] -2-metilbutilfosfórico

[Fórmula 139]



El producto diana (30 mg) se obtuvo como un polvo blanco haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 63 (62 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1.

5 Rotación óptica: $[\alpha]_D^{25}$ -6,74 (c 0,50, MeOH).

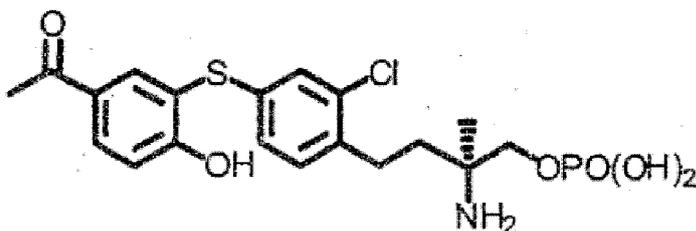
^1H RMN (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz): δ 1,27 (3H, s), 69-1,87 (2H, m), 2,70 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,86 (1H, dd, J = 11,0, 4,9 Hz), 3,93 (1H, dd, J = 11,0, 4,9 Hz), 7,04 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 7,9, 1,2 Hz), 7,26-7,44 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz).

HRESIMS (+): 443,05981 (443,05973 calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{PS}$)

10 [Ejemplo 16]

Monoéster de ácido (S)-4-[4-(5-acetil-2-hidroxifeniltio)-2-clorofenil]-2-amin o-2-metilbutilfosfórico

[Fórmula 140]



15 El producto diana (69 mg) se obtuvo como un polvo blanco haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 64 (112 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{25}$ -9,53 (c 0,50, MeOH).

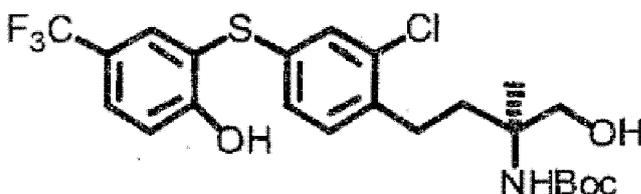
^1H RMN (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz): δ 1,27 (3H, s), 1,68-1,86 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2,68 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,85 (1H, dd, J = 11,0, 4,9 Hz), 3,92 (1H, dd, J = 11,0, 4,9 Hz), 7,01 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 7,9, 1,2 Hz), 7,19 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,29 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,77 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz).

20 HRESIMS (+): 460,07487 (460,07505 calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClNO}_6\text{PS}$) Análisis elemental: medido C 47,44%, H 5,07%, N 2,59%, calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClNO}_6\text{PS}$. H_2O C 47,75%, H 5,27%, N 2,93%.

<Ejemplo de referencia 65>

(S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilbutan-1-ol

[Fórmula 141]



25

Se obtuvo un sulfuro de difenilo haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 19 (400 mg) y el compuesto del Ejemplo de referencia 5 (554 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 20. Después,

el producto diana (480mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar este sulfuro de difenilo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 33.

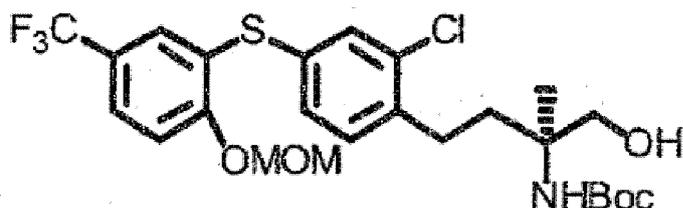
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) : δ 1,22 (3H, s), 1,43 (9H, s), 1,79 (1H, ddd, J = 13,4, 12,2, 5,5 Hz), 2,01 (1H, ddd, J = 13,4, 12,2, 5,5 Hz), 2,60-2,76 (2H, m), 3,61-3,73 (2H, m), 4,00 (1H, br s), 4,65 (1H, s), 6,74 (1H, s), 6,91 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,09 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,12-7,18 (2H, m), 7,63 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,80 (1H, d, J = 2,4 Hz).

ESIMS (+): 506 [M+H]⁺.

<Ejemplo de referencia 66>

(S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(2-metoximetoxi-5-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilbutan-1-ol

[Fórmula 142]



10

El producto diana (302 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 65 (300 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 58.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,25 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,82 (1H, ddd, J = 13,4, 12,2, 5,5 Hz), 2,06 (1H, ddd, J = 13,4, 12,2, 5,5 Hz), 2,66-2,83 (2H, m), 3,41 (3H, s), 3,65-3,74 (2H, m), 4,03 (1H, br s), 4,67 (1H, s), 5,25 (2H, s), 7,16-7,24 (3H, m), 7,35 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,36 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,6, 1,8 Hz).

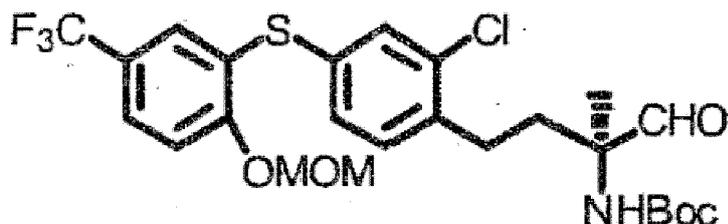
15

ESIMS (+): 550 [M+H]⁺.

<Ejemplo de referencia 67>

(S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(2-metoximetoxi-5-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilbutan-1-al

[Fórmula 143]



20

Bajo una atmósfera de argón, una solución de sulfuro de dimetilo en cloruro de metileno (1 ml) se añadió a -78°C a una solución de cloruro de oxalilo (67,5 µl) en cloruro de metileno (5 ml) para formar una solución de reacción. Esta solución de reacción se agitó a -78°C durante 10 minutos. Después, una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 66 (213 mg) en cloruro de metileno (2 ml) se añadió a la solución de reacción, y la solución de reacción se agitó a -78°C durante 1,5 horas. Se añadió trietilamina (378µl) a la solución de reacción, y después se agitó durante 30 minutos bajo enfriamiento con hielo. Después, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la solución de reacción, y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto de lavado con agua y salmuera saturada en ese orden, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio anhidro se eliminó por filtración, y después el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 3 : 1) para obtener el producto diana (201 mg) como un aceite incoloro.

25

30

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,41 (3H, s), 1,46 (9H, s), 1,91-2,08 (1H, m), 2,16-2,31 (1H, m), 2,57 (1H, ddd, J = 13,4, 12,2, 4,9 Hz), 2,68 (1H, ddd, J = 13,4, 12,2, 4,9 Hz), 3,41 (3H, s), 5,24 (1H, br s), 5,25 (2H, s), 7,14 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,33 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 9,40 (1H, s).

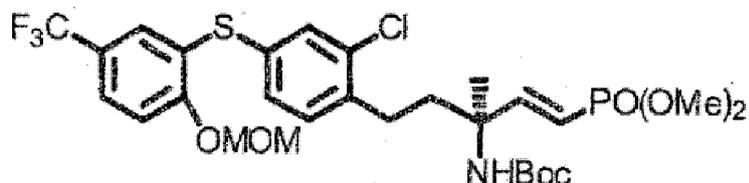
35

ESIMS (-): 546 [M-H]⁺.

<Ejemplo de referencia 68>

(S)-3-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(2-metoximetoxi-5-trifluorometilfeniltio)fenil]-3-metil-1-pentenilfosfonato de dimetilo

[Fórmula 144]



5
 10
 15
 Bajo una atmósfera de argón, se añadió una solución de n-butillitio-hexano (1,60 mol/l, 25,5 ml) a -78°C a una solución de metilenedifosfonato de tetrametilo (111 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) para formar una solución de reacción. Esta solución de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos. Después, se añadió una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 67 (111 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) a la solución de reacción. La solución de reacción se agitó a -78°C durante 2 horas, y después se agitó durante 2 horas a temperatura normal. Después, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la solución de reacción, y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto de lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio anhidro se eliminó por filtración, y después el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2 : 1, y después acetato de etilo) para obtener el producto diana (160 mg) como un aceite incoloro.

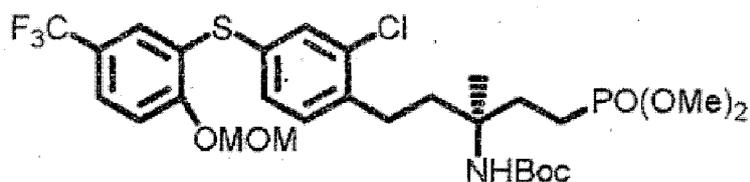
20
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,44 (3H, s), 1,46 (9H, s), 1,90 (1H, td, J = 12,2, 4,9 Hz), 2,06-2,1,7 (1H, m), 2,61-2,78 (2H, m), 3,41 (3H, s), 3,73 (6H, d, J = 11,0 Hz), 4,65 (1H, br s), 5,25 (2H, s), 5,70 (1H, t, J = 17,7Hz), 6,82 (1H, dd, J = 22,6, 17,7 Hz), 7,16-7,18 (2H, m), 7,21 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,34 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,34 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,6, 1,8 Hz).

ESIMS (+) : 654 [M+H]⁺.

<Ejemplo de referencia 69>

(S)-3-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(2-metoximetoxi-5-trifluorometilfeniltio)fenil]-3-metil-1-pentilfosfonato de dimetilo

25 [Fórmula 145]



30
 Se añadió Paladio-carbono activo al 10% (200 mg) a una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 68 (160 mg) en acetato de etilo (16 ml) para formar una solución de reacción. Esta solución de reacción, bajo purga de hidrógeno, se agitó durante 20 horas a temperatura normal. La solución de reacción se filtró utilizando Celite, y después el disolvente se eliminó por destilación. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2 : 1) para obtener el producto diana (150 mg) como un aceite incoloro.

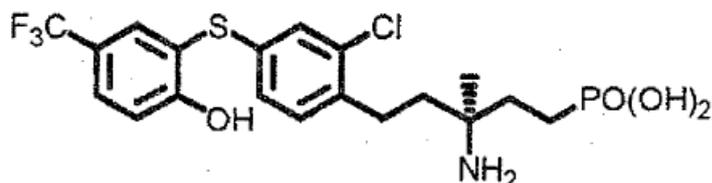
35
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,30 (3H, s), 1,46 (9H, s), 1,77-1,86 (4H, m), 2,04-2,15 (1H, m), 2,16-2,28 (1H, m), 2,66-2,82 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,79 (6H, d, J = 11,0 Hz), 4,44 (1H, br s), 5,30 (2H, s), 7,17-7,28 (3H, m), 7,38-7,42 (2H, m), 7,52 (1H, dd, J = 7,9, 2,4 Hz).

ESIMS (+): 656 [M+H]⁺.

[Ejemplo 17]

Ácido (S)-3-amino-5-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-trifluorometilfeniltio)fenil]-3-metilpentilfosfónico

[Fórmula 146]



El producto diana (19 mg) se obtuvo como un polvo blanco haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 69 (70 mg) de la misma manera que en el Ejemplo.

5 Rotación óptica: $[\alpha]_D^{25} -14,62$ (c 0,11, MeOH).

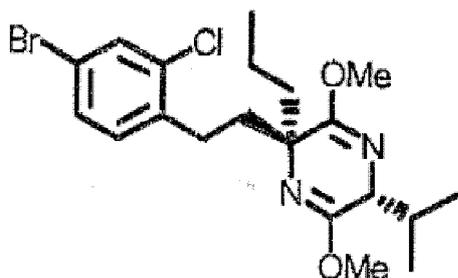
^1H RMN (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz): δ 1,23 (3H, s), 1,37-1,52 (2H, m), 1,64-1,86 (4H, m), 2,56-2,70 (2H, m), 7,08 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,21 (1H, s), 7,24-7,33 (1H, m), 7,41 (1H, s), 7,51 (1H, d, J = 8,6 Hz).

HRESIMS (+): 484,07277 (484,07260 calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{NO}_4\text{PS}$)

<Ejemplo de referencia 70>

10 (2S,5R)-2-(4-bromo-2-clorofenil)etil-3,6-dimetoxi-2-propil -5-isopropil-2,5-dihidropirazina

[Fórmula 147]



El producto diana (8,01 g) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar (5R)-3,6-dimetoxi-2-propil-5-isopropil-2,5-dihidropirazina (5,21 g) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 1.

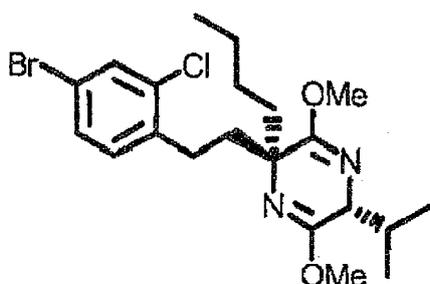
15 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,70 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,86 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,11 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,15-1,30 (2H, m), 1,49-1,62 (1H, m), 1,71-1,84 (2H, m), 1,98 (1H, td, J = 12,4, 4,8 Hz), 2,29-2,47 (3H, m), 3,69 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,01 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,46 (1H, d, J = 1,8 Hz).

ESIMS (+): 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 71>

20 (2S,5R)-2-(4-bromo-2-clorofenil)etil-2-butil-3,6-dimetoxi-5-isopropil-2,5-dihidropirazina

[Fórmula 148]



El producto diana (2,52 g) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar (5R)-2-butil-3,6-dimetoxi-5-isopropil-2,5-dihidropirazina (3,83 g) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 1.

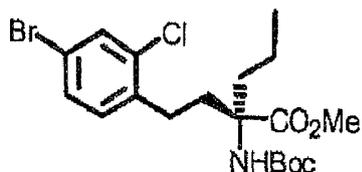
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,71 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 0,85 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 0,94-1,06 (1H, m), 1,11 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,12-1,30 (3H, m), 1,57-1,64 (1H, m), 1,74-1,84 (2H, m), 1,98 (^1H dt, $J = 12,2, 4,9$ Hz), 2,30-2,45 (3H, m), 3,70 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,95 (1H, d, $J = 3,7$ Hz), 7,00 (^1H d, $J = 8,6$ Hz), 7,25-7,29 (1H, m), 7,46 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).

EIMS (+): 456 $[\text{M}]^+$

5 <Ejemplo de referencia 72>

(S)-4-(4-bromo-2-clorofenil)-2-t-butoxicarbonilamino-2-propilbutirato de metilo

[Fórmula 149]



10 El producto diana (35,6 g) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 70 (53,4 g) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 4.

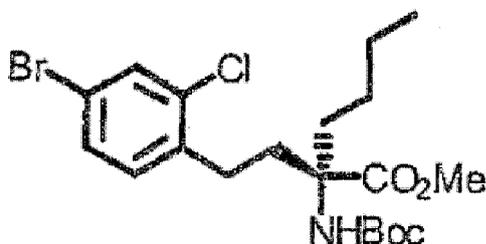
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,89 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 0,96-1,10 (1H, m), 1,25-1,39 (1H, m), 1,46 (9H, s), 1,69 (1H, ddd, $J = 13,9, 11,5, 4,8$ Hz), 1,99-2,10 (1H, m), 2,20-2,35 (1H, m), 2,42 (1H, ddd, $J = 13,9, 11,5, 4,8$ Hz), 2,49-2,60 (1H, m), 2,64 (1H, td, $J = 13,9, 4,8$ Hz), 3,74 (3H, s), 5,62 (1H, br s), 7,03 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,29 (1H, dd, $J = 8,5, 1,8$ Hz), 7,48 (1H, $J = 1,8$ Hz).

15 ESIMS (+): 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 73>

(S)-4-(4-bromo-2-clorofenil)-2-t-butoxicarbonilamino-2-butylbutirato de metilo

[Fórmula 150]



20 El producto diana (1,26 g) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 71 (2,52 g) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 4.

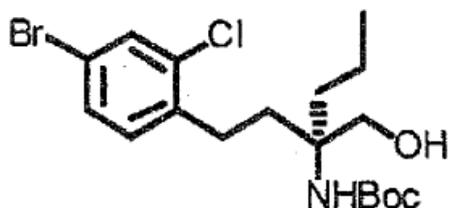
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,87 (3H, t, $J = 6,7$ Hz), 0,95-1,02 (1H, m), 1,22-1,32 (3H, m), 1,46 (9H, s), 1,65-1,75 (1H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,22-2,34 (1H, m), 2,38-2,48 (1H, m), 2,50-2,70 (2H, m), 3,75 (3H, s), 5,62 (1H, br), 7,02 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,28 (1H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 7,47 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

25 ESIMS (+): 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 74>

(S)-2-[2-(4-bromo-2-clorofenil)etil]-2-t-butoxicarbonilaminopentan-1-ol

[Fórmula 151]



El producto diana (28,6 g) se obtuvo como un polvo blanco haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 72 (35,6 g) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 5.

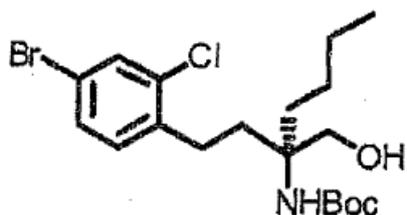
- 5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,96 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,29-1,42 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,53-1,62 (2H, m), 1,81 (1H, ddd, $J = 13,9, 11,5, 5,4$ Hz), 1,93 (1H, ddd, $J = 13,9, 11,5, 5,4$ Hz), 2,59-2,75 (2H, m), 3,73 (2H, d, $J = 6,7$ Hz), 4,15 (1H, br s), 4,62 (1H, br s), 7,11 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,31 (1H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,49 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).

ESIMS (+) : 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 75>

- 10 (S)-2-[2-(4-bromo-2-clorofenil)etil]-2-t-butoxicarbonilaminohexan-1-ol

[Fórmula 152]



El producto diana (1,17 g) se obtuvo como un polvo blanco haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 73 (1,26 g) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 5.

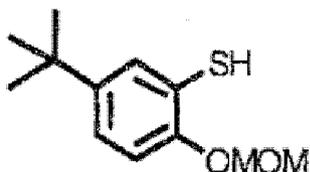
- 15 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,93 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,30-1,40 (4H, m), 1,44 (9H, s), 1,58-1,62 (2H, m), 1,78-1,86 (1H, m), 1,88-1,94 (1H, m), 2,60-2,72 (2H, m), 3,73 (2H, d, $J = 6,2$ Hz), 4,13 (1H, br), 4,62 (1H, br), 7,10 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,31 (1H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 7,49 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

ESIMS (+) : 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 76>

- 20 5-t-butil-2-(metoximetoxi)bencenotiol

[Fórmula 153]



El producto diana (3,78 g) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar 1-t-butil-4-(metoximetoxi)benceno (10,0 g) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 9.

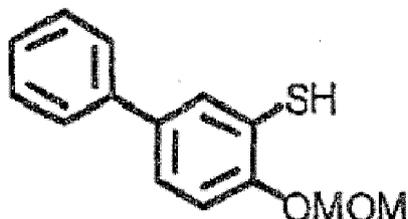
- 25 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,27 (9H, s), 3,51 (3H, s), 3,78 (1H, br), 5,22 (2H, s), 7,01 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,09 (1H, dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz), 7,26 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).

EIMS (+): 226 $[\text{M}]^+$.

<Ejemplo de referencia 77>

2-(metoximetoxi)-5-fenilbencenotiol

[Fórmula 154]



- 5 El producto diana (4,58 g) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar 4-(metoximetoxi)bifenil (10,0 g) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 9.

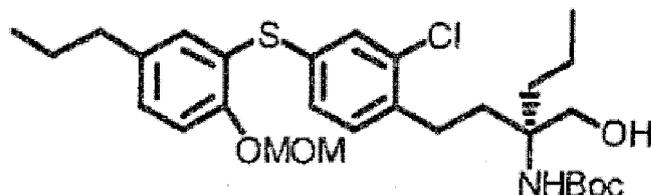
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,53 (3H, s), 3,86 (1H, s), 5,29 (2H, s), 7,15 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,27-7,38 (2H, m), 7,39-7,45 (2H, m), 7,48-7,56 (3H, m).

EIMS (+): 246 $[\text{M}]^+$.

- 10 <Ejemplo de referencia 78>

(S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(2-metoximetoxi-5-propilfeniltio)fenil]-2-propilbutan-1-ol

[Fórmula 155]



- 15 El producto diana (2,90 g) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 11 (2,00 g) y el compuesto del Ejemplo de referencia 74 (1,21 g) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 20.

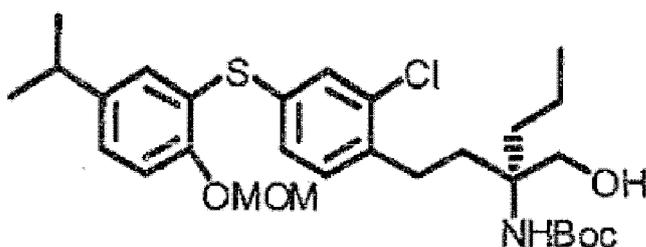
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,90 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 0,95 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,30-1,40 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,55-1,60 (2H, m), 1,74-1,84 (2H, m), 1,88-1,94 (2H, m), 2,48 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,60-2,70 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,73 (2H, d, $J = 6,1$ Hz), 4,16 (1H, br), 4,62 (1H, br), 5,16 (2H, s), 7,05-7,08 (3H, m), 7,09-7,10 (1H, m), 7,11-7,13 (1H, m), 7,22-7,24 (1H, m).

ESIMS (+): 552 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 79>

(S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(2-metoximetoxi-5-isopropilfeniltio)fenil]-2-propilbutan-1-ol

[Fórmula 156]



25

El producto diana (770 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 12 (350 mg) y el compuesto del Ejemplo de referencia 74 (584 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 20.

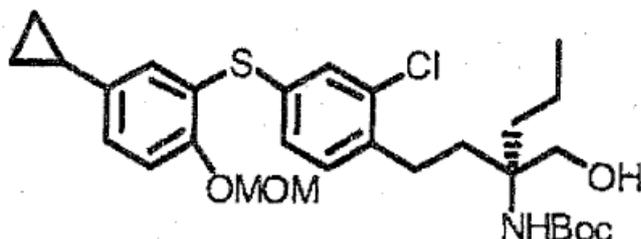
5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,18 (6H, d, J = 6,7 Hz) 1,30-1,40 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,45-1,60 (2H, m), 1,75-1,83 (1H, m), 1,86-1,95 (1H, m), 2,59-2,71 (2H, m), 2,82 (1H, sept, J = 6,7 Hz), 3,39 (3H, s), 3,70-3,72 (2H, m), 4,19 (1H, br), 4,63 (1H, br), 5,16 (2H, s), 7,08-7,16 (5H, m), 7,23 (1H, d, J = 1,8 Hz).

ESIMS (+): 552 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 80>

(S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(5-ciclopropil-2-metoximetoxifeniltio)fenil]-2-propilbutan-1-ol

10 [Fórmula 157]



El producto diana (760 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 13 (350 mg) y el compuesto del Ejemplo de referencia 74 (584 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 20.

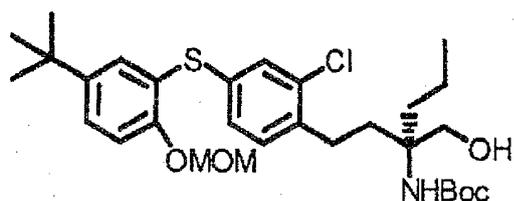
15 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,55-0,60 (2H, m), 0,85-0,92 (2H, m), 0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,30-1,40 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,52-1,60 (2H, m), 1,72-1,85 (2H, m), 1,91 (1H, dt, J = 11,6, 5,5 Hz), 2,60-2,75 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,73 (2H, d, J = 6,1 Hz), 4,18 (1H, br), 4,63 (1H, br), 5,15 (2H, s), 6,96 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 6,99 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,02-7,12 (3H, m), 7,23 (1H, d, J = 1,8 Hz).

ESIMS (+): 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 <Ejemplo de referencia 81>

(S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(5-t-butil-2-metoxi metoxifeniltio)fenil]-2-propilbutan-1-ol

[Fórmula 158]



25 El producto diana (532 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 76 (269 mg) y el compuesto del Ejemplo de referencia 74 (428 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 20.

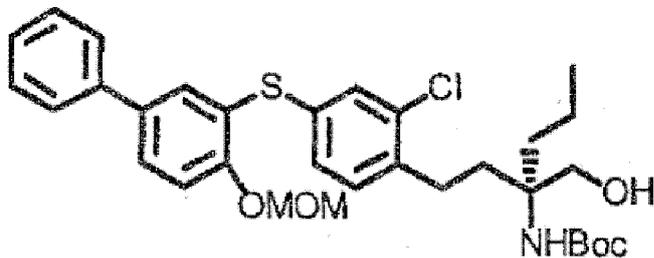
30 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,26 (9H, s), 1,28-1,40 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,50-1,61 (2H, m), 1,72-1,82 (1H, m), 1,84-1,96 (1H, m), 2,58-2,72 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,72 (2H, d, J = 6,7 Hz), 4,18 (1H, br), 4,62 (1H, br), 5,16 (2H, s), 7,06 (1H, dd, J = 8,6, 1,8 Hz), 7,07-7,14 (2H, m), 7,21 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 8,6, 3,0 Hz), 7,33 (1H, d, J = 3,0 Hz).

ESIMS (+): 566 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 82>

(S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(2-metoximetoxi-5-bifeniltio)fenil]-2-propilbutan-1-ol

[Fórmula 159]



5 El producto diana (453 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 77 (118 mg) y el compuesto del Ejemplo de referencia 74 (428 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 20.

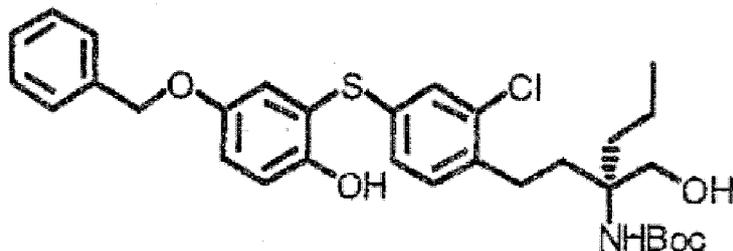
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,95 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,28-1,40 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,54-1,62 (2H, m), 1,75-1,85 (1H, m), 1,88-1,96 (1H, m), 2,60-2,74 (2H, m), 3,42 (3H, s), 3,72 (2H, d, $J = 6,1$ Hz), 4,16 (1H, br), 4,62 (1H, br), 5,24 (2H, s), 7,14-7,16 (2H, m), 7,22 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,28-7,34 (2H, m), 7,34-7,42 (2H, m), 7,44-7,50 (4H, m).

ESIMS (+): 586 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 <Ejemplo de referencia 83>

(S)-2-t-butoxycarbonylamino-4-[4-(5-benciloxi-2-hidroxiifeniltio)-2-clorofenil]-2-propilbutan-1-ol

[Fórmula 160]



15 El producto diana (705 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar 5-benciloxi-2-hidroxi-bencenotiol (161 mg) y el compuesto del Ejemplo de referencia 74 (583 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 20.

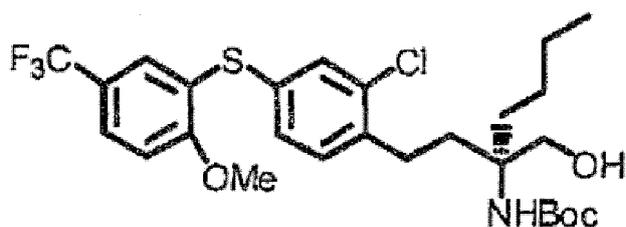
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,95 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,20-1,40 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,52-1,58 (2H, m), 1,72-1,94 (2H, m), 2,55-2,70 (2H, m), 3,71 (2H, d, $J = 6,7$ Hz), 4,15 (1H, br), 4,61 (1H, br), 5,00 (2H, s), 6,06 (1H, s), 6,89 (1H, dd, $J = 8,5, 1,8$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,02-7,07 (2H, m), 7,08-7,12 (2H, m), 7,30-7,42 (5H, m).

20 ESIMS (+): 572 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 84>

(S)-2-t-butoxycarbonylamino-4-[2-cloro-4-(2-metoxi-5-trifluo rometilfeniltio)fenil]-2-butilbutan-1-ol

[Fórmula 161]



El producto diana (479 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 19 (230 mg) y el compuesto del Ejemplo de referencia 75 (400 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 20.

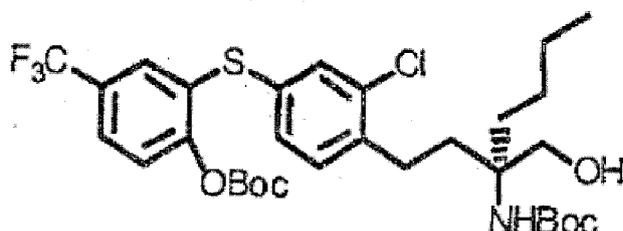
5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,20-1,40 (4H, m), 1,44 (9H, s), 1,57-1,62 (2H, m), 1,78-1,88 (1H, m), 1,90-2,00 (1H, m), 2,60-2,78 (2H, m), 3,74 (2H, d, J = 6,7 Hz), 3,92 (3H, s), 4,20 (1H, br), 4,63 (1H, br), 6,95 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,15-7,21 (2H, m), 7,31-7,35 (2H, m), 7,47-7,54 (1H, m).

ESIMS (+): 562 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 85>

(S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[4-(2-t-butoxicarboniloxi-5-trifluorometilfeniltio)-2-clorofenil]-2-butilbutan-1-ol

10 [Fórmula 162]



El producto diana (319 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 84 (440 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 30.

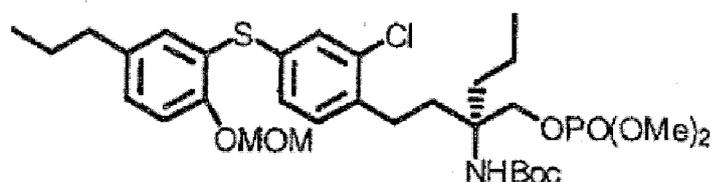
15 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0,93 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,20-1,40 (4H, m), 1,44 (9H, s), 1,54 (9H, s), 1,56-1,62 (2H, m), 1,77-1,87 (1H, m), 1,90-1,97 (1H, m), 2,60-2,80 (2H, m), 3,73 (2H, d, J = 6,1 Hz), 4,13 (1H, br), 4,62 (1H, br), 7,20 (2H, m), 7,30 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,39 (1H, s), 7,47 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 8,6, 1,8 Hz).

ESIMS (+): 648 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 86>

(S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(2-metoximetoxi-5-propilfeniltio)fenil]-1-dimetoxifosforiloxi-2-propilbutano

20 [Fórmula 163]



El producto diana (1,90 g) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 78 (2,90 g) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 35.

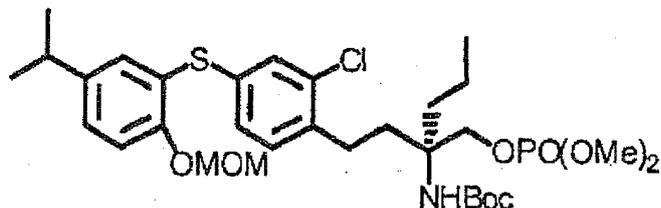
25 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,30-1,40 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,52-1,60 (2H, m), 1,61-1,71 (2H, m), 1,72-1,82 (1H, m), 1,85-2,05 (1H, m), 2,48 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,66 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,39 (3H, s), 3,77 (3H, d, J = 11,0 Hz), 3,78 (3H, d, J = 11,0 Hz), 4,06-4,14 (1H, m), 4,23 (1H, dd, J = 10,3, 4,9 Hz), 4,50 (1H, br), 5,16 (2H, s), 7,06-7,12 (5H, m), 7,22 (1H, d, J = 1,8 Hz).

ESIMS (+): 660 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 87>

30 (S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(2-metoximetoxi-5-isopropilfeniltio)fenil]-1-dimetoxifosforiloxi-2-propilbutano

[Fórmula 164]



El producto diana (687 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 79 (650 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 35.

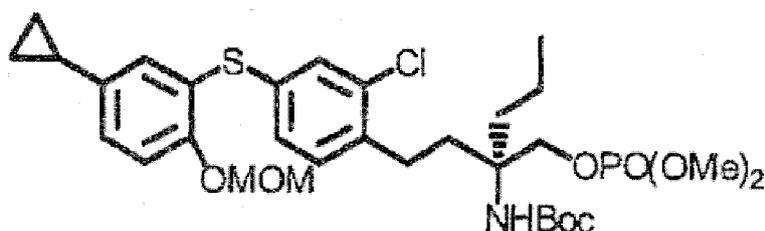
- 5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,95 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,18 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,20-1,40 (4H, m), 1,44 (9H, s), 1,58-1,82 (2H, m), 2,66 (2H, t, J = 8,4 Hz), 2,82 (1H, sept, J = 6,8 Hz), 3,39 (3H, s), 3,77 (3H, d, J = 11,0 Hz), 3,78 (3H, d, J = 11,0 Hz), 4,08-4,14 (1H, m), 4,20-4,26 (1H, m), 4,50 (1H, br), 5,16 (2H, s), 7,02-7,20 (5H, m), 7,23 (1H, d, J = 1,6 Hz).

ESIMS (+): 660 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 10 <Ejemplo de referencia 88>

(S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(5-ciclopropil-2-metoximetoxifeniltio)fenil]-1-dimetoxifosforiloxi-2-propilbutano

[Fórmula 165]



- 15 El producto diana (622 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 80 (710 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 35.

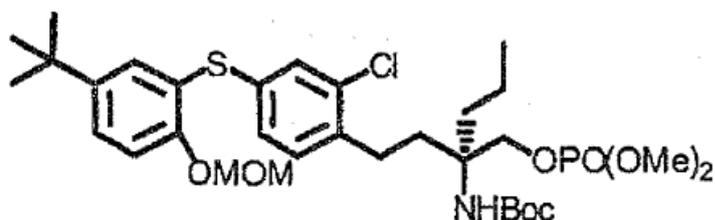
- 20 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,55-0,60 (2H, m), 0,85-0,90 (2H, m), 0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,30-1,40 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,54-1,68 (2H, m), 1,72-1,84 (2H, m), 1,95-2,05 (1H, m), 2,66 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,38 (3H, s), 3,77 (3H, d, J = 11,0 Hz), 3,78 (3H, d, J = 11,0 Hz), 4,11 (1H, dd, J = 9,7, 4,9 Hz), 4,23 (1H, dd, J = 9,7, 4,9 Hz), 4,50 (1H, br), 5,14 (2H, s), 6,96 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 6,99 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,02-7,12 (3H, m), 7,23 (1H, d, J = 1,8 Hz).

ESIMS (+): 658 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 89>

(S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(5-t-butil-2-metoxi metoxifeniltio)fenil]-1-dimetoxifosforiloxi-2-propilbutano

[Fórmula 166]



- 25 El producto diana (308 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 81 (400 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 35.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,26 (9H, s), 1,30-1,40 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,60-1,80 (3H, m), 1,90-2,05 (1H, m), 2,62-2,76 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,77 (3H, d, J = 11,0 Hz), 3,78 (3H, d, J = 11,0 Hz), 4,09-4,14 (1H,

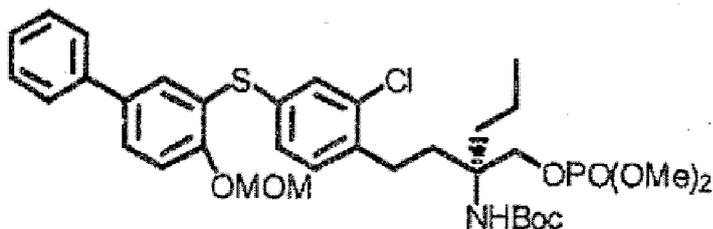
m), 4,23 (1H, dd, J = 9,8, 4,0 Hz), 4,49 (1H, br), 5,16 (2H, s), 7,05 (1H, dd, J = 8,0, 1,8 Hz), 7,08-7,12 (2H, m), 7,21 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,4 Hz).

ESIMS (+): 674 [M+H]⁺.

<Ejemplo de referencia 90>

- 5 (S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(2-metoximetoxi-5-bifeniltio)fenil]-1-dimetoxifosforiloxi-2-propilbutano

[Fórmula 167]



El producto diana (421 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 82 (360 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 35.

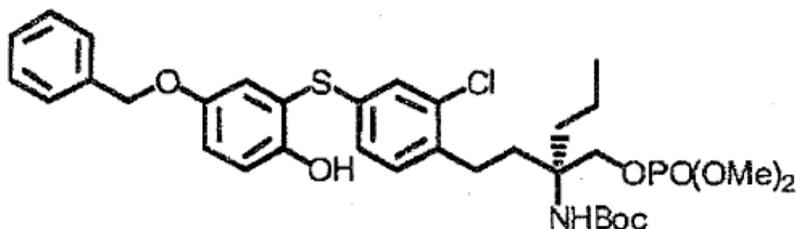
- 10 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,30-1,38 (2H, m), 1,43 (9H, m), 1,60-1,70 (2H, m), 1,72-1,82 (1H, m), 1,85-2,02 (1H, m), 2,62-2,72 (2H, m), 3,42 (3H, s), 3,77 (3H, d, J = 11,0 Hz), 3,78 (3H, d, J = 11,0 Hz), 4,09-4,14 (1H, m), 4,20-4,28 (1H, m), 4,50 (1H, br), 5,23 (2H, s), 7,10-7,17 (2H, m), 7,20-7,25 (1H, m), 7,28-7,34 (2H, m), 7,36-7,43 (2H, m), 7,45-7,51 (4H, m).

ESIMS (+): 694 [M+H]⁺.

- 15 <Ejemplo de referencia 91>

(S)-4-[4-(5-benciloxi-2-hidroxifeniltio)-2-clorofenil]-2-t-butoxicarbonilamino-1-dimetoxifosforiloxi-2-propilbutano

[Fórmula 168]



- 20 El producto diana (445 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 83 (450 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 35.

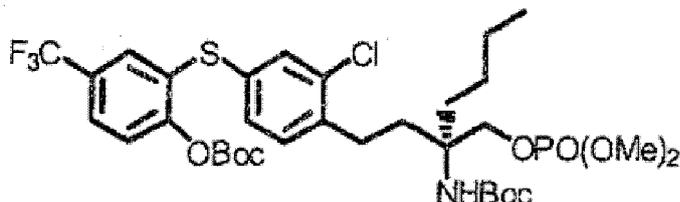
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,28-1,38 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,58-1,68 (2H, m), 1,72-1,82 (1H, m), 1,90-2,05 (1H, m), 2,58-2,68 (2H, m), 3,77 (3H, d, J = 11,0 Hz), 3,78 (3H, d, J = 11,0 Hz), 4,02-4,22 (1H, m), 4,22 (1H, dd, J = 10,4, 5,5 Hz), 5,00 (2H, s), 6,07 (1H, s), 6,88 (1H, dd, J = 8,0, 2,4 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,02-7,12 (4H, m), 7,30-7,38 (1H, m), 7,35-7,42 (4H, m).

- 25 ESIMS (+): 680 [M+H]⁺.

<Ejemplo de referencia 92>

(S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[4-(2-t-butoxicarboniloxi-5-trifluorometilfeniltio)-2-clorofenil]-1-dimetoxifosforiloxi-2-butilbutano

[Fórmula 169]



El producto diana (258 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 85 (260 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 35.

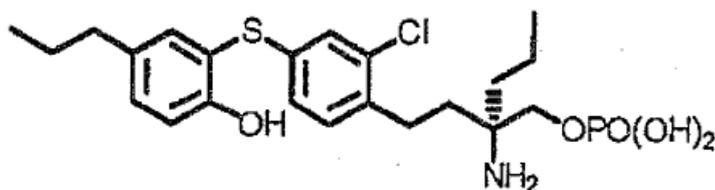
- 5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,93 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,27-1,40 (4H, m), 1,44 (9H, s), 1,54 (9H, s), 1,62-1,70 (2H, m), 1,77-1,84 (1H, m), 1,96-2,04 (1H, m), 2,64-2,74 (2H, m), 3,77 (3H, d, $J = 11,0$ Hz), 3,78 (3H, d, $J = 11,0$ Hz), 4,08-4,14 (1H, m), 4,20-4,27 (1H, m), 7,19 (2H, m), 7,30 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,39 (1H, s), 7,47 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,53 (1H, dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz).

ESIMS (+): 756 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 [Ejemplo 18]

Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-propilfeniltio)fenil]-2-propilbutilfosfórico

[Fórmula 170]



- 15 El compuesto del Ejemplo de referencia 86 (1,90 g) se disolvió en cloruro de hidrógeno - metanol al 10% (19 ml) para formar una primera solución de reacción. Esta primera solución de reacción se agitó a 40°C durante 3 horas. El disolvente en la primera solución de reacción se eliminó por destilación bajo presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (20 ml). Bajo una atmósfera de argón, se añadió yodotrimetilsilano (1,85 ml) en gotas bajo enfriamiento con hielo a la solución de acetonitrilo para formar una segunda solución de reacción. Esta segunda solución de reacción se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 minutos. Se añadió agua (80 ml) a la segunda solución de reacción, y la solución de reacción se agitó bajo enfriamiento con hielo durante otros 30 minutos. El producto aceitoso después se separó por decantación. El producto aceitoso obtenido se secó, y después se recristalizó en acetonitrilo-tetrahidrofurano. El sólido obtenido a partir de la recristalización se disolvió en una solución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 mol/l (10,0 ml), y después se añadió ácido clorhídrico 1,0 mol/l a la solución resultante para ajustar el pH hasta 3. el sólido precipitado se eliminó por filtración y después se secó para obtener el producto diana (1,00 g) como un polvo blanco.
- 20
- 25

Rotación óptica: $[\alpha]_{\text{D}26} -2,00$ (c 0,51, MeOH).

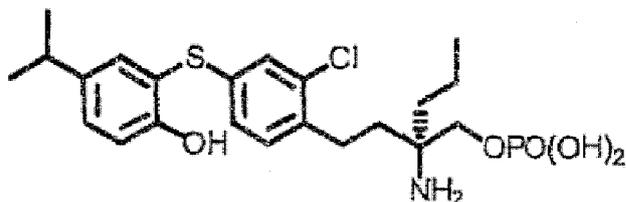
^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 0,82 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 0,88 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,20-1,35 (2H, m), 1,43-1,60 (4H, m), 1,64-1,76 (2H, m), 2,41 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,54-2,66 (2H, m), 3,65-3,85 (2H, m), 6,87 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,98-7,04 (2H, m), 7,05-7,09 (2H, m), 7,24 (1H, d, $J = 8,6$ Hz).

- 30 HRESIMS (+): 488,1430 (488,1427 calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{ClNO}_5\text{PS}$) Análisis elemental: medido C 52,49%, H 6,24%, N 2,79%, calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{ClNO}_5\text{PS} \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$ C 52,69%, H 6,53%, N 2,79%.

[Ejemplo 19]

Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-isopropilfeniltio)fenil]-2-propilbutilfosfórico

[Fórmula 171]



El producto diana (376 mg) se obtuvo como un polvo blanco haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 87 (640 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1.

5 Rotación óptica: $[\alpha]_D^{25}$ -2,08 (c 0,50, MeOH).

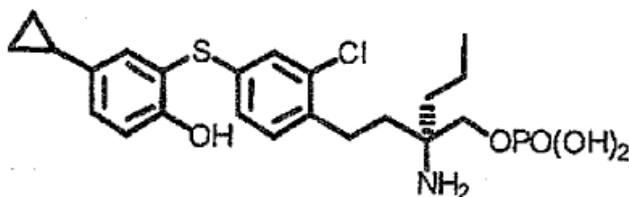
^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0,87 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,11 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,20-1,40 (2H, m), 1,45-1,60 (2H, m), 1,68 (2H, br), 2,59 (2H, br), 2,76 (1H, sept, J = 6,7 Hz), 3,70-3,82 (2H, m), 6,89 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,95-7,05 (2H, m), 7,10-7,15 (2H, m), 7,24 (1H, d, J = 8,4 Hz).

10 HRESIMS (+): 488,1433 (488,1427 calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{ClNO}_5\text{PS}$) Análisis elemental: medido C 51,93%, H 6,38%, N 2,69%, calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{ClNO}_5\text{PS}$. H_2O C 52,22%, H 6,18%, N 2,77%.

[Ejemplo 20]

Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[2-cloro-4-(5-ciclopropil-2-hidroxifeniltio)fenil]-2-propilbutilfosfórico

[Fórmula 172]



15 El producto diana (314 mg) se obtuvo como un polvo blanco haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 88 (622 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{26}$ -1,68 (c 0,50, MeOH).

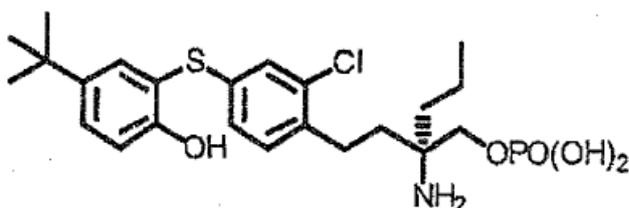
20 ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0,50-0,58 (2H, m), 0,80-0,87 (2H, m), 0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,28-1,40 (2H, m), 1,50-1,63 (2H, m), 1,68-1,76 (2H, m), 1,78-1,88 (1H, m), 2,58-2,70 (2H, m), 3,70-3,84 (2H, m), 6,87 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,00-7,07 (3H, m), 7,28 (1H, d, J = 8,0 Hz).

HRESIMS (+): 486,1276 (486,1271 calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{ClNO}_5\text{PS}$). Análisis elemental: medido C 52,06%, H 5,97%, N 2,64%, calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{ClNO}_5\text{PS}$. $1,2\text{H}_2\text{O}$ C 52,06%, H 5,76%, N 2,76%.

[Ejemplo 21]

Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[4-(5-t-butil-2-hidroxifeniltio)-2-clorofenil]-2-propilbutilfosfórico

25 [Fórmula 173]



El producto diana (157 mg) se obtuvo como un polvo blanco haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 89 (308 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{26}$ -1,94 (c 0,53, MeOH).

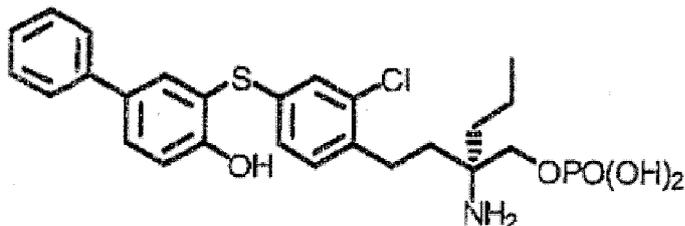
^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0,87 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,19 (9H, s), 1,20-1,35 (2H, m), 1,45-1,60 (2H, m), 1,62-1,74 (2H, m), 2,55-2,70 (2H, m), 3,60-3,85 (2H, m), 6,90 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,96-7,04 (2H, m), 7,22-7,30 (3H, m).

HRESIMS (+): 502,1582 (502,1584 calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{ClNO}_5\text{PS}$) Análisis elemental: medido C 53,85%, H 6,44%, N 2,55%, calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{ClNO}_5\text{PS} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ C 54,06%, H 6,71%, N 2,74%.

5 [Ejemplo 22]

Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-bifeniltio)fenil]-2-propilbutilfosfórico

[Fórmula 174]



10 El producto diana (219 mg) se obtuvo como un polvo blanco haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 90 (400 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Rotación óptica: $[\alpha]_{\text{D}26} -1,32$ (c 0,50, MeOH).

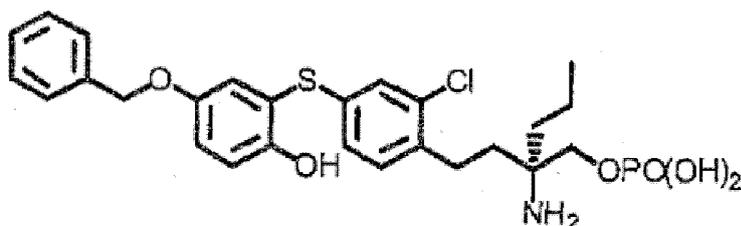
^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0,86 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,20-1,35 (2H, m), 1,45-1,62 (2H, m), 1,64-1,76 (2H, m), 2,58-2,68 (2H, m), 3,68-3,80 (2H, m), 7,03-7,10 (2H, m), 7,13 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,22-7,30 (2H, m), 7,38 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,48-7,58 (4H, m).

15 HRESIMS (+): 522,1275 (522,1271 calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClNO}_5\text{PS}$) Análisis elemental: medido C 56,58%, H 5,52%, N 2,38%, calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClNO}_5\text{PS} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ C 56,55%, H 5,69%, N 2,64%.

[Ejemplo 23]

Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[4-(5-benciloxi-2-hidroxifeniltio)-2-clorofenil]-2-propilbutilfosfórico

[Fórmula 175]



20 El producto diana (210 mg) se obtuvo como un polvo blanco haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 91 (430 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Rotación óptica: $[\alpha]_{\text{D}26} -2,15$ (c 0,50, MeOH).

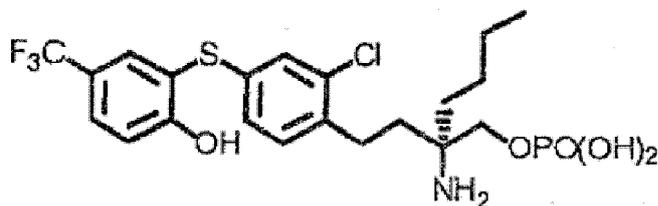
25 ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0,88 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,22-1,38 (2H, m), 1,46-1,62 (2H, m), 1,66-1,80 (2H, m), 2,56-2,70 (2H, m), 3,70-3,82 (2H, m), 4,96 (2H, s), 6,80 (1H, d, J = 3,1 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 8,6, 3,1 Hz), 7,07 (1H dd, J = 8,0, 1,8 Hz), 7,11 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,24-7,38 (6H, m).

HRESIMS (+): 552,1384 (552,1377 calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClNO}_6\text{PS}$) Análisis elemental: medido C 54,89%, H 5,53%, N 2,52%, calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClNO}_6\text{PS} \cdot \text{H}_2\text{O}$ C 54,78%, H 5,48%, N 2,46%.

[Ejemplo 24]

30 Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-butylbutilfosfórico

[Fórmula 176]



El producto diana (90 mg) se obtuvo como un polvo blanco haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 92 (250 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1.

5 Rotación óptica: $[\alpha]_{D26} -1,76$ (c 0,50, MeOH).

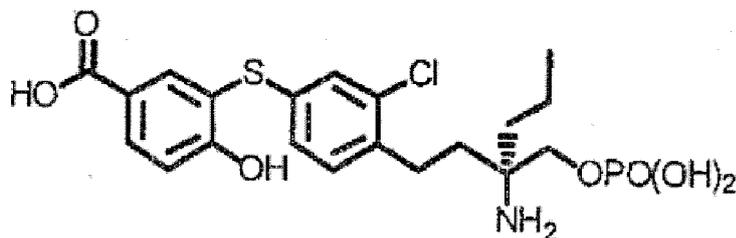
^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0,86 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,20-1,32 (4H, m), 1,50-1,64 (2H, m), 1,68-1,80 (2H, m), 2,60-2,70 (2H, m), 3,70-3,80 (2H, m), 7,11 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,30 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,40 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 8,6, 1,8Hz).

10 HRESIMS (+): 528,0985 (528,0988 calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClF}_3\text{NO}_5\text{PS}$). Análisis elemental: medido C 47,06%, H 4,92%, N 2,22%, calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClF}_3\text{NO}_5\text{PS}$. $1/2\text{H}_2\text{O}$ C 46,98%, H 5,07%, N 2,61%.

[Ejemplo 25]

Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-carboxifeniltio)fenil]-2-propilbutilfosfórico

[Fórmula 177]



15 Se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 1 mol/l (2,00 ml) al compuesto del Ejemplo 13 (100 mg), y la solución resultante se agitó a 50°C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadió ácido clorhídrico 3 mol/l para ajustar el pH hasta 6, por lo que precipitó un sólido. El sólido precipitado se eliminó por filtración para obtener el producto diana (75,0 mg) como un polvo blanco.

Rotación óptica: $[\alpha]_{D25} -5,00$ (c 0,10, DMSO).

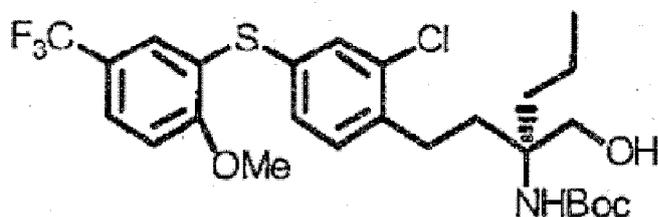
20 ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0,87 (3H, t, J = 6,7 Hz), 1,30 (2H, br), 1,53 (2H, br), 1,68 (2H, br), 2,62 (2H, br), 3,70-3,75 (2H, m), 6,90 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,02-7,06 (1H, m), 7,15 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,65-7,72 (2H, m).

HRESIMS (+): 490,0857 (490,0856 calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClNO}_7\text{PS}$). Análisis elemental: medido C 44,94%, H 4,89%, N 2,51%, calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClNO}_7\text{PS}$. 0,7NaCl C 45,25%, H 4,75%, N 2,64%.

25 <Ejemplo de referencia 93>

(S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(2-metoxi-5-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-propilbutan-1-ol

[Fórmula 178]



El producto diana (19,2 g) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 19 (11,0 g) y el compuesto del Ejemplo de referencia 74 (18,5 g) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 20.

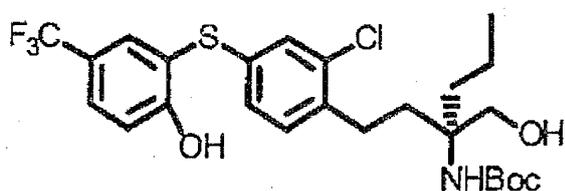
- 5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,96 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,29-1,43 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,59 (2H, dd, $J = 7,3, 1,8$ Hz), 1,83 (1H, ddd, $J = 13,9, 12,1, 5,4$ Hz), 1,96 (1H, ddd, $J = 13,9, 12,1, 5,4$ Hz), 2,63-2,78 (2H, m), 3,75 (2H, d, $J = 6,7$ Hz), 3,92 (3H, s), 4,17 (1H, br s), 4,64 (1H, s), 6,96 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,17 (1H, dd, $J = 8,5, 1,8$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,32-7,35 (2H, m), 7,51 (1H, dd, $J = 8,5, 1,8$ Hz).

ESIMS (+): 548 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 94>

- 10 (S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-propilbutan-1-ol

[Fórmula 179]



El producto diana (3,34 g) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 93 (3,69 g) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 33.

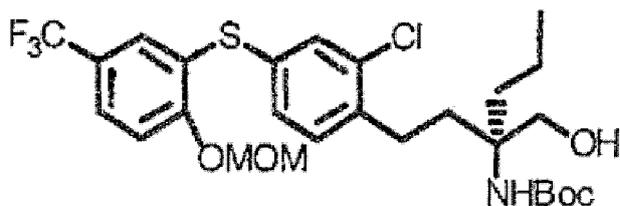
- 15 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,95 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,28-1,41 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,59 (2H, dd, $J = 7,3, 1,8$ Hz), 1,79 (1H, ddd, $J = 13,9, 11,6, 5,5$ Hz), 1,90 (1H, ddd, $J = 13,9, 11,6, 5,5$ Hz), 2,57-2,72 (2H, m), 3,72 (2H, d, $J = 6,7$ Hz), 4,16 (1H, br s), 4,61 (1H, br s), 6,77 (1H, s), 6,91 (1H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,16 (1H, $J = 7,9$ Hz), 7,63 (1H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,80 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).

ESIMS (+): 534 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 20 <Ejemplo de referencia 95>

(S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(2-metoximetoxi-5-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-propilbutan-1-ol

[Fórmula 180]



- 25 El producto diana (1,05 g) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 94 (1,00 g) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 58.

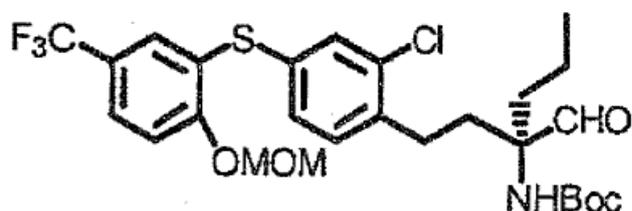
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,96 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,30-1,43 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,54-1,60 (2H, m), 1,82 (1H, ddd, $J = 13,9, 12,1, 5,4$ Hz), 1,94 (1H, ddd, $J = 13,9, 12,1, 5,4$ Hz), 2,63-2,78 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,74 (2H, d, $J = 3,0$ Hz), 4,16 (1H, br s), 4,63 (1H, s), 5,25 (2H, s), 7,16-7,23 (3H, m), 7,36 (2H, dd, $J = 8,5, 1,8$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 8,5, 1,8$ Hz).

- 30 ESIMS (+): 578 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 96>

(S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(2-metoximetoxi-5-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-propilbutan-1-ol

[Fórmula 181]



El producto diana (940 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 95 (1,05 g) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 67.

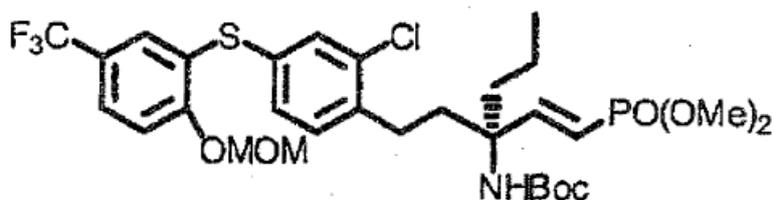
- 5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0,96 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,30-1,43 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,53-1,64 (2H, m), 1,89-2,30 (2H, m), 2,56 (1H, ddd, $J = 13,4, 12,2, 4,9$ Hz), 2,65 (1H, ddd, $J = 13,4, 12,2, 4,9$ Hz), 3,41 (3H, s), 5,23 (1H, br s), 5,25 (2H, s), 7,12 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,19 (1H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,22 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,31 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,38 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,48 (1H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 9,34 (1H, s).

ESIMS (+): 576 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 10 <Ejemplo de referencia 97>

(S)-3-t-butoxycarbonylamino-5-[2-cloro-4-(2-metoximetoxi-5-trifluorometilfeniltio)fenil]-3-propil-1-pentenilfosfonato de dimetilo

[Fórmula 182]



- 15 El producto diana (662 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 96 (940 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 68.

- ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,95 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,30-1,44 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,52-1,65 (2H, m), 1,92 (1H, td, $J = 12,2, 4,9$ Hz), 2,02-2,16 (1H, m), 2,62-2,80 (2H, m), 3,41 (3H, s), 3,72 (6H, d, $J = 11,0$ Hz), 4,63 (1H, br s), 5,22 (2H, s), 5,73 (1H, t, $J = 17,7$ Hz), 6,81 (1H, dd, $J = 22,6, 17,7$ Hz), 7,16-7,19 (2H, m), 7,22 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,35 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,36 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,50 (1H, dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz).

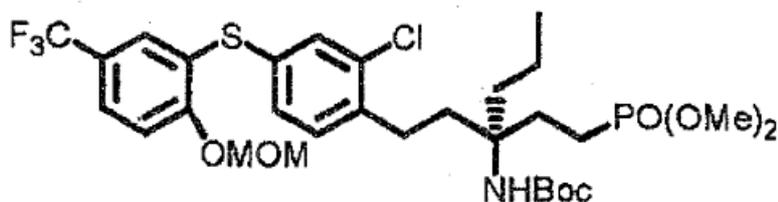
- 20

ESIMS (+): 682 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Ejemplo de referencia 98>

(S)-3-t-butoxycarbonylamino-5-[2-cloro-4-(2-metoximetoxi-5-trifluorometilfeniltio)fenil]-3-propilpentilfosfonato de dimetilo

[Fórmula 183]



- 25 El producto diana (290 mg) se obtuvo como un aceite incoloro haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 97 (662 mg) de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 69.

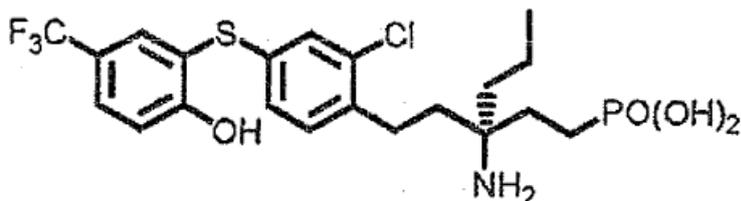
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,26-1,40 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,52-1,65 (2H, m), 1,65-1,86 (4H, m), 2,04-2,28 (2H, m), 2,60-2,72 (2H, m), 3,41 (3H, s), 3,74 (6H, d, J = 11,0 Hz), 4,27 (1H, br s), 5,25 (2H, s), 7,10-7,28 (3H, m), 7,38-7,42 (2H, m), 7,52 (1H, dd, J = 7,9, 2,4 Hz).

ESIMS (+): 684 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 [Ejemplo 26]

Ácido (S)-3-amino-5-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-trifluorometilfeniltio)fenil]-3-propilpentilfosfónico

[Fórmula 184]



10 El producto diana (30 mg) se obtuvo como un polvo blanco haciendo reaccionar el compuesto del Ejemplo de referencia 98 (250 mg) de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Rotación óptica: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -17,81 (c 0,10, MeOH).

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) : δ 0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,22-1,58 (6H, m), 1,64-1,86 (4H, m), 2,52-2,78 (2H, m), 7,09 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (1H, s), 7,25-7,33 (1H, m), 7,41 (1H, s), 7,49 (1H, d, J = 8,6 Hz).

ESIMS (+): 512 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Ahora se muestran los resultados que respaldan la eficacia de los compuestos ilustrados como ejemplos en los Ejemplos Experimentales 1, 2, 3 y 4.

<Ejemplo experimental 1> Efecto de supresión del compuesto de prueba contra la movilización de calcio celular de la célula de expresión del receptor S1P3 humano por S1P (ácido esfingosina 1-fosfórico)

20 Se subcultivaron células CHO de expresión del receptor S1P3 humano en medio de cultivo F-12 de Ham que contenía suero bovino fetal al 10%, y 300 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de geneticina. Las células CHO de expresión del receptor S1P3 humano se sometieron a tripsinización 0,25%, luego se recuperaron de la placa, y se hicieron flotar en medio de cultivo F-12 de Ham que contenía suero bovino fetal al 10%, y 300 mg/ml de geneticina. Después de eso, las células CHO de expresión del receptor S1P3 humano se diseminaron en una placa de fondo transparente negro de 96 pocillos (BD Falcon Biocoat), de modo que $7 \times 10^4 / 100 \mu\text{l}$ pocillo de las células CHO de expresión del receptor S1P3 humano se diseminaran, y entonces, las células CHO de expresión del receptor S1P3 humano se cultivaron durante una noche a 37 °C bajo CO_2 al 5%. El día siguiente, se lavaron los pocillos 3 veces con 100 μl de PBS que contenía albúmina de suero bovino libre de ácidos grasos al 0,1% (BSA). Se cambió el medio de cultivo con un medio de cultivo F-12 de Ham que contenía BSA al 0,1% y luego se privaron de suero durante 6 horas en una incubadora de CO_2 a 37 °C..

30 El medio de cultivo se desechó después de las 6 horas. Después, se añadió 50 μl / pocillo de un tampón de carga Fluo3, y los cultivos se cultivaron durante 1 hora adicional. El tampón de carga Fluo3 se preparó de la siguiente manera. Primero, se mezcló la misma cantidad de Fluo3-AM (Dojindo) and pluronic F-127 (solución de DMSO al 20%, Invitrogen). A continuación, se añadió la mezcla de Fluo3-AM y Pluronic F-127 a un tampón de Hanks-HEPES (solución salina equilibrada que contenía HEPES 20 mM (pH 7,4), BSA al 0,1% (libre de ácidos grasos), y probenecid 2,5 mM) para formar un tampón de carga Fluo3 que tuviera una concentración final Fluo3-AM de 4 μM .

35 Después de incubar durante 1 hora, los cultivos se lavaron 3 veces con 100 μl del tampón de Hanks-HEPES. Después, se añadieron 100 μl del mismo tampón en el que se había disuelto un compuesto de ensayo (125 nM, 1,25 μM , 12,5 μM) o DMSO a los cultivos, y luego se incubaron durante 30 minutos a 37 °C en un espectrofotofluorómetro de microplaca (FLEX Station) (Molecular Device Co., Ltd.). Después, se añadieron 25 μl de S1P preparado 5 veces la concentración de la concentración final mediante dilución en serie (concentración final de 0,1 nM, 1 nM, 10 nM, 100 nM, y 1 μM), y se detectó la fluorescencia en base a Fluo3 debido a la movilización de calcio y se midió en una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de detección de 525 nm utilizando el mismo aparato. En base a los datos de medición, el aumento de fluorescencia se calculó restando la intensidad mínima de fluorescencia de la intensidad de fluorescencia máxima. Se usó el aumento medido en la fluorescencia para realizar una aproximación de curva de la relación entre la concentración de S1P y el aumento de fluorescencia utilizando software PRISM 4 (GraphPad). Basándose en los resultados, se calculó el valor de EC_{50} de aquel no tratado con el compuesto y el valor EC_{50} de aquel tratado con el compuesto en cada concentración. Se realizó un análisis de

Schild Plot en base a estos valores para determinar el valor constante de disociación Kd. Los resultados se muestran en la Tabla 1. En la Tabla 1, 1000 nmol/l > valor Kd ≥ 100 nmol/l se indica como "+", 100 nmol/l > valor Kd ≥ 10 nmol/l se indica como "++", 10 nmol / l > valor Kd ≥ 1 nmol / l se indica como "+++" y 1 nmol/l > valor de Kd se indica como "++++".

5 [Tabla 1]

Ejemplo número	S1P3	Ejemplo número	S1P3	Ejemplo número	S1P3
1	++	10	++	18	+++
2	++	11	+++	19	+++
3	++	12	++++	20	+++
4	+++	13	++++	21	++++
5	+++	14	++	22	++++
6	+	15	+	23	+++
7	++	16	++		
8	++	17	+		
9	+++				

< Ejemplo Experimental 2> Prueba del derivado de movilización de calcio intracelular del compuesto de ensayo contra la célula de expresión del receptor S1P1 humano

10 Las células CHO de expresión el receptor SIP humano (células CHO de expresión del receptor hS1P₁, células CHO de expresión del receptor hS1P₃, y células CHO de expresión del receptor hS1P₄) subcultivadas en medio de cultivo F-12 de Ham que contenía suero bovino fetal al 10%, y 200 µg/ml de geneticina se diseminaron en una placa de base transparente negra de 96 pocillos (coaster) de modo que 4 × 10⁴ células / pocillo de las células CHO de expresión el receptor SIP humano sean diseminadas. Las células CHO de expresión el receptor S1P₃ humano se cultivaron durante una noche a 37 °C bajo CO₂ al 5%. Se añadió un reactivo de Kit de Detección de calcio (Dojindo) como indicador de fluorescencia de unión a C^{a2+}, y entonces los cultivos se cultivaron durante 60 minutos a 37 °C bajo CO₂ al 5%. Después del cultivo, se midió la intensidad de fluorescencia en una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de detección de 525 nm utilizando un espectrofotofluorómetro de microplacas (FLEX Station) (Molecular Device Co., Ltd.). Se añadió S1P preparado en un medio de cultivo de manera que la concentración fuera 10 veces la concentración final de compuesto de ensayo, o un compuesto de ensayo (concentración final de DMSO 0,1%) 18 segundos después del inicio de la medición de fluorescencia, y la intensidad de fluorescencia se midió continuamente cada 1,5 segundos hasta 100 segundos después de la adición. En base a los datos de medición, se calculó el aumento de fluorescencia restando la intensidad mínima de fluorescencia de la intensidad de fluorescencia máxima. El porcentaje de aumento en la fluorescencia (%) del compuesto de ensayo se calculó en base a una diferencia de 100% entre el aumento de la fluorescencia cuando se añadió el disolvente y el aumento de la fluorescencia cuando es accionado por 10⁻⁶ M de S1P. El valor EC₅₀ se determinó utilizando el software PRISM (GraphPad) como la acción del derivado de movilización de calcio intracelular del compuesto de ensayo.

Los valores EC₅₀ de los compuestos del Ejemplo 13 y Ejemplo 15 fueron mayores de 10 mmol/l. Además, una evaluación de la acción antagonista del receptor S1P1 utilizando el procedimiento del Ejemplo Experimental 1 mostró que los valores K_d de los compuestos del Ejemplo 13 y Ejemplo 15 fueron mayores que 100 mmol/l.

30 <Ejemplo Experimental 3> modelo de sepsis inducida por LPS

El experimento se llevó a cabo con referencia al procedimiento descrito en la Literatura no Patente 5 (F. Nissen et al., Nature, 452, 654 (2008)). Una Solución de 1 mg/ml de LPS (lipopolisacárido) en solución salina fisiológica se administró por vía intraperitoneal (10 ml/kg) a un ratón C57BL/6J (Charles River, macho, de 7 a 8 semanas). El compuesto de ensayo en una cantidad de 10 mg/kg se administró por vía intravenosa dos veces, 15 minutos antes de la administración de LPS y 2 horas después de la administración de LPS. El ratón se diseccionó 18 horas después de la administración de LPS, y los nodos linfáticos mesentéricos y pulmones fueron extirpados. Los nodos linfáticos mesentéricos se disolvieron en 200 µl y los pulmones en 1 ml de un tampón de disolución (30 mM Tris (pH7,4), 150 mM NaCl, 0,1% TritonX-100, 2 mM CaCl₂, y 2 mM MgCl₂). Se eliminó la materia no disuelta por separación centrífuga. IL-1β en las soluciones de tejido se midió utilizando un kit ELISA IL-1β (Thermo Co., Ltd.). Los resultados se muestran en la Tabla 2. En la Tabla 2, los compuestos que tenían una tasa de supresión de 50% o más se indican como "+++",

los compuestos que tenían una tasa de supresión de 50% > tasa de supresión ≥30% se indican como "++", y los compuestos que tenían una tasa de supresión 30% > tasa de supresión ≥ 20% se indican como "+".

La tasa de supresión se calculó utilizando la siguiente ecuación de cálculo

[Ecuación 1]

5

$$a = (1 - X/Y) \times 100$$

X: IL-1β Volumen de producción cuando se administraron 10 mg/kg del compuesto de ensayo al tejido respectivo

Y: IL-1β Volumen de producción cuando no se administró el compuesto de ensayo al tejido respectivo

a: Tasa de supresión (%)

[Tabla 2]

Ejemplo Número	Tasa de supresión para pulmón	Tasa de supresión para Nodos linfáticos mesentéricos
11	++	++
12	++	+
13	+++	+++

10

<Ejemplo Experimenta 4> modelo de sepsis de ligadura cecal y punción

15

Este modelo se usa ampliamente como un modelo para la sepsis polimicrobiana abdominal causada por la fuga de las bacterias intestinales. El experimento se llevó a cabo con referencia al procedimiento descrito en la Literatura no Patente 9 (D. Rittirsch et al., Nature Protocols, 4, 31 (2009)). Se utilizaron ratas Long-Evans (Nihon SLC, macho de 9 semanas). La parte abdominal de las ratas fue abierta bajo anestesia con isoflurano, y se eliminó el intestino ciego. El intestino ciego se ligó con hilo de seda, y se abrieron 3 agujeros en la parte de la punta del intestino ciego utilizando una aguja de jeringa 18 G. Después del tratamiento, el intestino ciego se regresó al cuerpo, y se suturó la herida. Las ratas fueron devueltas a sus jaulas, y fueron observadas durante 4 días para determinar la tasa de supervivencia. El compuesto de ensayo (0,1 mg/kg/h), se administró continuamente desde una cánula pegada en la vena femoral a partir de las 2 horas después del tratamiento CLP.

20

25

Se descubrió que el grupo al que se le administró el compuesto del Ejemplo 22 tenía una curva de supervivencia que se había desplazado a la derecha en comparación con el grupo de administración del medio (acción de alargamiento de supervivencia). Además, si bien la tasa de supervivencia después de 4 días fue del 40% para el grupo de medio, se encontró una mejora en la tasa de supervivencia hasta 70% para el compuesto del ejemplo 22. Estos resultados sugieren que el compuesto del Ejemplo 22 es eficaz contra la sepsis.

30

En base a los resultados anteriores, es evidente que a pesar de presentar una excelente acción antagonista contra el receptor S2P3 humano, el compuesto de la presente invención exhibe una débil o ninguna acción antagonista o acción agonista contra el receptor S1P1. Además, también se confirmó que el compuesto de la presente invención presenta un excelente efecto supresor contra la sepsis.

30 APLICABILIDAD INDUSTRIAL

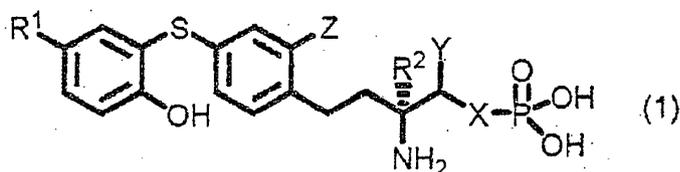
35

De acuerdo a la presente invención, se puede proporcionar un derivado de sulfuro de difenilo que tenga una excelente actividad antagonista de S1P3. El compuesto de la invención es eficaz como un medicamento terapéutico o preventiva para la contracción de las vías respiratorias, asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema pulmonar, estenosis traqueal, panbronquiolitis difusa, bronquitis resultante de infección, enfermedad del tejido conectivo, o trasplante, hamartangiomiomatosis pulmonar difusa, síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), neumonitis intersticial, cáncer de pulmón, neumonía por hipersensibilidad, neumonía intersticial idiopática, fibrosis del pulmón, o tormenta de citoquinas causada por una infección por el virus RS o virus de la gripe, esclerosis arterial, hipertrofia íntima de los vasos sanguíneos, tumores sólidos, retinopatía diabética, artritis reumatoide, paro cardíaco, trastornos de isquemia-reperfusión, espasmos de vasos sanguíneos cerebrales después de una hemorragia subaracnoidea, angina de pecho o infarto de miocardio causado por espasmos de vasos coronarios, glomerulonefritis, trombosis, enfermedad pulmonar causada por edema pulmonar tal como SDRA, arritmia cardíaca, enfermedad ocular, hipertensión ocular, glaucoma, retinopatía glaucomatosa, neuropatía óptica, y degeneración de la mácula-lútea.

40

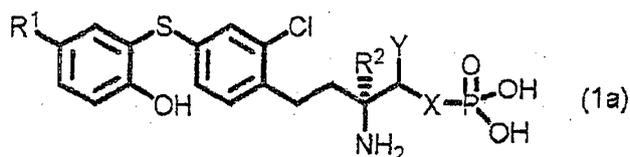
REIVINDICACIONES

1. Un derivado de sulfuro de difenilo, o una sal aceptable para uso farmacéutico o hidrato del mismo, representado por la fórmula general (1),



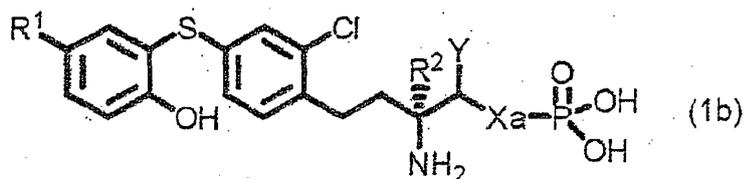
5 en el que en la fórmula (1), R¹ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene 3 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo opcionalmente sustituido que tiene 6 a 10 átomos de carbono, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo benciloxi
10 opcionalmente sustituido, un grupo acilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo ciano, o un grupo carboxilo; R² representa un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquenilo opcionalmente sustituido que tiene 2 a 6 átomos de carbono; X representa un grupo metileno que puede sustituirse con 1 o 2 átomos de flúor o representa un átomo de oxígeno; Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 6 átomos de carbono; y Z representa un átomo de halógeno; y en el que los sustituyentes opcionales del " grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono,"
15 el " grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono, " el "grupo arilo que tiene 6 a 10 átomos de carbono, " el "grupo alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono," el "grupo benciloxi, el "grupo acilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono," y el "grupo alquenilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono" cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene 6 a 10 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo benciloxi, un grupo acilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo ciano, un grupo alquenilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, y un grupo amino.

2. El derivado de sulfuro de difenilo de acuerdo a la reivindicación 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico o hidrato del mismo, en el que el compuesto representado por la fórmula general (1) está representado por la fórmula general (1a),



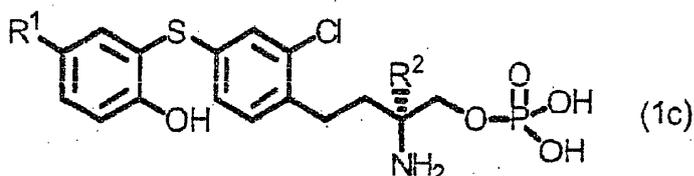
en el que en la fórmula (1a), R¹, R², X, y Y son como se define más arriba.

3. El derivado de sulfuro de difenilo de acuerdo a la reivindicación 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico o hidrato del mismo, en el que el compuesto representado por la fórmula general (1) está representado por la fórmula general (1b),



en el que en la fórmula (1b), Xa representa un átomo de oxígeno o -CH₂-, y R¹, R², y Y son como se define más arriba.

4. El derivado de sulfuro de difenilo de acuerdo a la reivindicación 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico o hidrato del mismo, en el que el compuesto representado por la fórmula general (1) está representado por la fórmula general (1c),



en el que en la fórmula (1c), R¹ y R² son como se define más arriba.

5. El derivado de sulfuro de difenilo de acuerdo a la reivindicación 4, o una sal aceptable para uso farmacéutico o hidrato del mismo, en el que R¹ representa un grupo trifluorometilo, un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene 6 a 10 átomos de carbono, o un grupo benciloxi.

6. El derivado de sulfuro de difenilo de acuerdo a la reivindicación 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico o hidrato del mismo, en el que el compuesto representado por la fórmula general (1) es

- Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-propilbutilfosfórico,
- 10 Monoéster de ácido (-R)-2-alil-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-trifluorometilfeniltio)fenil]butilfosfórico,
- Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilbutilfosfórico,
- Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-isopropilfeniltio)fenil]-2-metilbutilfosfórico,
- Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[2-cloro-4-(5-ciclopropil-2-hidroxifeniltio)fenil]-2-metilbutilfosfórico,
- Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[4-(5-benciloxi-2-hidroxifeniltio)-2-clorofenil]-2-metilbutilfosfórico,
- 15 Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-propilfeniltio)fenil]-2-propilbutilfosfórico,
- Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-isopropilfeniltio)fenil]-2-propilbutilfosfórico,
- Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[2-cloro-4-(5-ciclopropil-2-hidroxifeniltio)fenil]-2-propilbutilfosfórico,
- Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[4-(5-t-butil-2-hidroxifeniltio)-2-clorofenil]-2-propilbutilfosfórico,
- Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-bifeniltio)fenil]-2-propilbutilfosfórico, o
- 20 Monoéster de ácido (S)-2-amino-4-[4-(5-benciloxi-2-hidroxifeniltio)-2-clorofenil]-2-propilbutilfosfórico.

7. El derivado de sulfuro de difenilo de acuerdo a la reivindicación 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico o hidrato del mismo, en el que el compuesto representado por la fórmula general (1) es

- Monoéster de ácido (-)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-propilbutilfosfórico,
- Monoéster de ácido (-)-2-alil-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-trifluorometil feniltio)fenil]butilfosfórico,
- 25 Monoéster de ácido (-)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilbutilfosfórico,
- Monoéster de ácido (-)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-isopropilfeniltio)fenil]-2-metilbutilfosfórico,
- Monoéster de ácido (-)-2-amino-4-[2-cloro-4-(5-ciclopropil-2-hidroxifeniltio)fenil]-2-metilbutilfosfórico,
- Monoéster de ácido (-)-2-amino-4-[4-(5-benciloxi-2-hidroxifeniltio)-2-clorofenil]-2-metilbutilfosfórico,
- Monoéster de ácido (-)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-propilfeniltio)fenil]-2-propilbutilfosfórico,
- 30 Monoéster de ácido (-)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-isopropilfeniltio)fenil]-2-propilbutilfosfórico,
- Monoéster de ácido (-)-2-amino-4-[2-cloro-4-(5-ciclopropil-2-hidroxifeniltio)fenil]-2-propilbutilfosfórico,
- Monoéster de ácido (-)-2-amino-4-[4-(5-t-butil-2-hidroxifeniltio)-2-clorofenil]-2-propilbutilfosfórico,
- Monoéster de ácido (-)-2-amino-4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-5-bifeniltio)fenil]-2-propilbutilfosfórico, o
- Monoéster de ácido (-)-2-amino-4-[4-(5-benciloxi-2-hidroxifeniltio)-2-clorofenil]-2-propilbutilfosfórico.

8. Un medicamento que se basa en una acción antagonista del receptor esfingosina-1-fosfato 3 (S1P3), comprendiendo el medicamento como principio activo el derivado de sulfuro de difenilo de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal aceptable para uso farmacéutico o hidrato del mismo.
- 5 9. El medicamento de acuerdo a la reivindicación 8, en el que el medicamento es un medicamento terapéutico o preventivo para la contracción de las vías respiratorias, asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema pulmonar, estenosis traqueal, panbronquiolitis difusa, bronquitis resultante de infección, enfermedad del tejido conectivo, o trasplante, hamartoangiomiomatosis pulmonar difusa, síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), neumonitis intersticial, cáncer de pulmón, neumonía por hipersensibilidad, neumonía intersticial idiopática, fibrosis del pulmón, sepsis, o tormenta de citoquinas causada por una infección por el virus RS
- 10 o virus de la influenza.
10. El medicamento de acuerdo a la reivindicación 8, en el que el medicamento es un medicamento terapéutico para la esclerosis arterial, hipertrofia íntima de vasos sanguíneos, tumores sólidos, retinopatía diabética, artritis reumatoide, paro cardíaco, trastornos de isquemia-reperfusión, espasmos de los vasos sanguíneos cerebrales después de hemorragia subaracnoidea, angina de pecho o infarto de miocardio causada por espasmos de vasos
- 15 coronarios, glomerulonefritis, trombosis, enfermedad pulmonar causada por edema pulmonar, arritmia cardíaca, enfermedad ocular, hipertensión ocular, glaucoma, retinopatía glaucomatosa, neuropatía óptica, o degeneración de mácula-lítea.
11. El medicamento de acuerdo a la reivindicación 8, en el que el medicamento es un medicamento terapéutico o preventivo para sepsis.
- 20 12. Una composición farmacéutica que comprende el derivado de sulfuro de difenilo de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1a 7, o una sal aceptable para uso farmacéutico o hidrato del mismo, y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.