

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 482**

51 Int. Cl.:

C07C 229/60	(2006.01)	A61P 35/04	(2006.01)
A61K 31/196	(2006.01)	C07D 213/74	(2006.01)
A61K 31/44	(2006.01)	C07D 213/80	(2006.01)
A61K 31/505	(2006.01)	C07D 213/82	(2006.01)
A61K 45/00	(2006.01)	C07D 239/42	(2006.01)
A61P 3/02	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)
A61P 17/00	(2006.01)		
A61P 19/08	(2006.01)		
A61P 29/00	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2008 E 08711969 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015 EP 2116523**

54 Título: **Compuesto rexinoide que tiene un grupo alcoxi**

30 Prioridad:

27.02.2007 JP 2007048059
25.09.2007 JP 2007246591

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

31.08.2015

73 Titular/es:

**NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION
OKAYAMA UNIVERSITY (100.0%)
1-1, TSUSHIMA-NAKA 3-CHOME
OKAYAMA-SHI, OKAYAMA 700-8530, JP**

72 Inventor/es:

**KAKUTA, HIROKI;
SASAKI, KENJI;
TAKAMATSU, KAYO;
TAKANO, ATSUSHI;
YAKUSHIJI, NOBUMASA;
MOROHASHI, KAZUNORI y
MORISHITA, KENICHI**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 544 482 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

Compuesto rexinoide que tiene un grupo alcoxi

Campo técnico

5 La presente invención se relaciona con un compuesto novedoso que actúa como un agonista o antagonista del receptor X retinoide (RXR), el cual es un receptor nuclear, y tiene un grupo alcoxi (denominado de aquí en adelante "compuesto rexinoide"). La presente invención se relaciona además con su acción.

La presente invención reivindica prioridad de la Solicitud de Patente Japonesa Nos. 2007-048059 y 2007-246591.

Antecedentes de la técnica

10 Receptor X retinoide (de aquí en adelante abreviado como "RXR") es uno de los receptores nucleares, los cuales son factores de transcripción dependientes de ligando, y se cree que hace el ácido 9-cis retinoico y el ácido docosahexaenoico (DHA) en ligandos endógenos. Su función se ejerce como un homodímero o un heterodímero formado con diversos receptores nucleares (Documento no patente No. 1).

15 Como un asociado heterodímero del RXR, además del receptor de ácido retinoico (RAR) involucrado en la diferenciación y proliferación celular, el receptor de la vitamina D (VDR) igualmente involucrado en la diferenciación y proliferación celular y también el metabolismo óseo, receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR) involucrado en el metabolismo lipídico y el receptor de la hormona tiroidea (TR), hay un PXR asociado con la expresión de CYP3A4, que se conoce como una enzima de metabolización de fármaco. Por lo tanto, como la función del RXR está estrechamente conectada con la expresión activa de estos receptores nucleares, los agonistas o antagonistas que controlan la función del RXR pueden controlar las funciones de estos heterodímeros (Documento no patente N° 2).

20 Por ejemplo, mientras que el agonista Am80 del RAR (nombre genérico: tamibarotene; un agente terapéutico para leucemia promielocítica aguda recurrente o intratable: ácido 4-[(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftilo) carbamoilo] benzoico: documento no patente No. 3) muestra poca acción inductora de la diferenciación celular cuando está presente solo en una concentración de 3.3×10^{-10} M, el uso combinado de Am80 y el agonista del RXR permite que el agonista de RXR funcione como un sinergista de Am80, mostrando una significativa acción inductora de la diferenciación (Documento no patente N° 4).

25 Tales efectos sinérgicos ejercidos sobre los heterodímeros de los receptores nucleares por los agonistas del RXR se pueden observar no solamente en el RAR sino también en VDR, PPAR y similares que forman heterodímeros con el RXR. Es decir, con una molécula farmacéutica altamente soluble en lípidos con objetivos tales como un receptor nuclear, se pueden obtener efectos sinérgicos incluso con una dosis baja de ese fármaco.

30 Además, el antagonista del RXR puede inhibir selectivamente la función de un heterodímero que contiene RXR. Por ejemplo, el antagonista HX531 del RXR puede mejorar la resistencia a la insulina y la obesidad por inhibición de la función del heterodímero PPAR-RXR. Por lo tanto, es esperada su aplicación farmacéutica a la diabetes tipo II (Documento no patente N° 5).

35 Acciones del agonista del RXR no están limitadas a aquellas mediadas por un receptor nuclear heterodímero que contiene RXR. Por ejemplo, en relación con el tamoxifeno utilizado para tratar el cáncer de seno, mientras que su objetivo molecular es el receptor de estrógeno (ER), el cual no forma un heterodímero con RXR, se ha reportado que el agonista de RXR mejora la resistencia del cáncer de seno resistente al estrógeno (Documento no patente No. 6). También se ha reportado el efecto preventivo sobre la carcinogénesis por el agonista del RXR solo o en combinación con tamoxifeno (Documento no patente N° 7). Adicionalmente, se ha reportado de efectos del agonista del RXR sobre el cáncer resistente al Taxol (Documento no patente N° 8). Además, también se ha reportado de la acción del agonista del RXR para inhibir la angiogénesis (Documento no patente N° 9).

40 Adicionalmente, la administración del agonista del RXR incluso solo, muestra una actividad fisiológica interesante. Por ejemplo, cuando el agonista del RXR es administrado a modelos de ratón de diabetes tipo II, se ha reportado la resistencia mejorada a la insulina y el nivel reducido de glucosa en sangre (Documento no patente N° 10).

45 Además, el agonista de RXR actúa sobre ciclo de la raíz del cabello para mostrar el efecto de crecimiento del cabello, y así también se ha reportado su aplicación como un restaurador del cabello (Documento de patente No. 1).

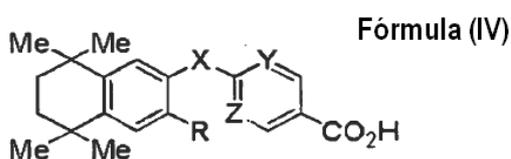
Agonistas y antagonistas de RXR se denominan generalmente como rexinoide. Compuestos rexinoide convencionalmente desarrollados son frecuentemente altamente solubles en lípidos ($\log P > 7$), de tal manera que sigue existiendo una ansiedad que teratogenicidad podría ser causada por su acumulación en el cuerpo o por su paso a través de la barrera placentaria.

5 Generalmente, el rexinoide es un compuesto que tiene en su estructura parcial un sitio hidrófobo caracterizado por un grupo tetrametiltetrahidronaftilo tal como es representado por la fórmula general III y un sitio ácido que consiste en ácido benzoico y similares (Documento no patentes Nos. 11 y 12, documento de patente No. 2). Por ejemplo, se ha conocido que el compuesto LGD1069, en donde X es C = CH₂; R es un grupo metilo; y Y y Z son CH, (Documento no patente No. 13), pero todos ellos son altamente solubles en lípidos.

Se ha sabido que el RXR tiene tres subtipos (α , β y γ) (Documento no patente No. 14). Sin embargo, hasta la fecha, los ligandos selectivos para aquellos subtipos no han sido sintetizados (Documento no patente N° 15).

Fórmula general IV:

[Compuesto 4]



Documento no patente No. 1: Science, 290, pp. 2140-2144, 2000

10 Documento no patente No. 2: Cell, 83, pp. 841-850, 1995

Documento no patente No. 3: Amnolake Tablet 2 mg, Tamibarotene Formulation, NIPPON SHINYAKU CO., LTD.

Prospecto (Hecho en Junio, 2005)

Documento no patente No. 4: Journal of Medicinal Chemistry, 37, pp. 1508-1517, 1994

Documento no patente No. 5: The Journal of Clinical Investigation, 108, pp. 1001-1013, 2001

15 Documento no patente No. 6: For example, Cancer Research, 58, pp. 479-484, 1998

Documento no patente No. 7: Cancer Letters, 201, pp. 17-24, 2003

Documento no patente No. 8: Clinical Cancer Research, 10, pp. 8656-8664, 2004

Documento no patente No. 9: British Journal of Cancer, 94, pp. 654-660, 2006

Documento no patente No. 10: Nature, 386, pp. 407-410, 1997

20 Documento no patente No. 11: Journal of Medicinal Chemistry, 48, pp. 5875-5882, 2005

Documento no patente No. 12: Journal of Medicinal Chemistry, 38, pp. 3368-3383, 1995

Documento no patente No. 13: Journal of Medicinal Chemistry, 37, pp. 2930-2941, 1994

Documento no patente No. 14: Cell, 83, pp. 835-839, 1995

Documento no patente No. 15: The Journal of Nutrition, 130, pp. 479S-482S, 2000

25 Documento no patente No. 16: Chemistry & Pharmaceutical Bulletin, 48, pp. 1504-1513, 2000

Documento no patente No. 17: Journal of Medicinal Chemistry, 42, pp. 742-750, 1999

Documento de patente No. 1: Patente de los Estados Unidos No. 5,962,508-A

Documento de patente No. 2: Folleto de la publicación de patente internacional WO00/66595 (Derivados de Ácidos Carboxílicos Heterocíclicos)

Documento de patente No. 3: Publicación de Patente Japonesa No. JP 10-338658 A (Regulador de la Acción Retinoide)

Descripción de la invención

Problemas para ser resueltos por la invención

5 El objeto de la presente invención es proveer un compuesto novedoso que tiene una acción reguladora transcripcional basada principalmente en la acción de retinoide. Más específicamente, el objeto es proveer un compuesto de retinoide novedoso y más seguro con la solubilidad en lípidos disminuida.

Medios para resolver los problemas

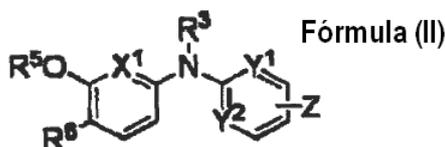
10 Por lo tanto, los presentes inventores han estudiado con intensidad cómo resolver los asuntos descritos anteriormente mediante la conversión de un sitio hidrófobo caracterizado por un grupo tetrametiltetrahidronaftilo, que es una característica estructural de los compuestos retinoides conocidos, a un anillo aromático que tiene un grupo alcoxi polar, y como resultado han encontrado un compuesto novedoso con la suficiente actividad retinoide, a la vez que tiene más solubilidad en lípidos más baja que los compuestos retinoides existentes.

Por lo tanto, la presente invención consiste de lo siguiente.

1. Un compuesto representado por la fórmula general II mostrada a continuación: o una sal del mismo.

Fórmula general II:

[Compuesto 2]



15

[en donde,

R⁵ es seleccionado del grupo que consiste de grupos alquilo, alqueno, alquino y arilo lineales o ramificados, o cíclicos,

R⁶ es seleccionado del grupo que consiste de grupos lineales alquilo y alqueno, ramificados, o cíclicos,

R³ es seleccionado de hidrógeno, grupos alquilo, alqueno y alquino lineales, ramificados, o cíclicos,

20 X¹ es seleccionado de CH o N,

Y¹ es seleccionado de CH o N,

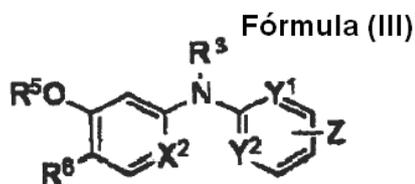
Y² es seleccionado de CH, o N,

Z es un ácido carboxílico, o un ácido hidroxámico, el cual está enlazado directamente o a través de alquilo saturado, o alqueno insaturado.

25 2. Un compuesto representado por la fórmula general III mostrada a continuación: o una sal del mismo

Fórmula General III:

[Compuesto 3]



[en donde,

R⁵ es seleccionado del grupo que consiste de grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo lineales, ramificados, o cíclicos insaturados,

5 R⁶ es seleccionado del grupo que consiste de un grupo alquilo y alquenilo lineal, ramificado, o cíclico ,

R³ es seleccionado de un hidrógeno, grupos alquilo, alquenilo y alquinilo lineales, ramificados, o cíclicos,

X² es seleccionado de CH, CR⁴ o N,

10 R⁴ es seleccionado de grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi lineales, ramificados, o cíclicos no sustituidos o sustituidos, un halógeno, un grupo nitro o un grupo amino, el cual está enlazado directamente o a través de un alquilo o un arilo saturado o insaturado

Y¹ es seleccionado de CH o N,

Y² es seleccionado de CH, o N,

Z es un ácido carboxílico, o un ácido hidroxámico, el cual está enlazado directamente o a través de alquilo saturado, o alquenilo insaturado.

15 3. Un compuesto de acuerdo con el aspecto precedente 1 o 2, en donde en la fórmula general II o III, R⁵ y R⁶ son ambos grupos isopropilo; Y¹ y Y² son ambos N; Z es un ácido carboxílico o sales del mismo y localizado en posición meta con respecto a Y¹ y Y²; y R³ es seleccionado de un grupo etilo y un grupo isopropilo.

20 4. Un compuesto de acuerdo con el aspecto precedente 1 o 2, en donde en la fórmula general II o III, R⁵ es un grupo isopropilo o un grupo isobutilo; R⁶ es un grupo isopropilo; Z es un ácido carboxílico o sales del mismo y localizado en posición meta con respecto a Y¹ y Y²; y R³ es un grupo etilo.

5. Un compuesto de acuerdo con el aspecto precedente 1 o 2, en donde en la fórmula general II o III, R⁶ es un grupo isopropilo o un grupo isobutilo; R⁵ es un grupo isopropilo; X¹ es CH; Y¹ es N; Y² es CH; Z es un ácido carboxílico y localizado en posición meta con respecto a Y¹ y Y²; y R³ es un grupo etilo.

25 6. Un compuesto de acuerdo con el aspecto precedente 1 o 2, en donde en la fórmula general II o III, R⁵ es un grupo isopropilo; R⁶ es un grupo isopropilo; X¹ es CH; Y¹ es N; Y² es CH; Z es un ácido hidroxámico o un ácido acrilhidroxámico y está localizado en posición meta con respecto a Y¹ y Y²; y R³ es un grupo etilo.

7. Un agente que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos precedentes 1 a 6 como un ingrediente activo.

8. Un agente de acuerdo con el aspecto precedente 7, para uso en el tratamiento del cáncer y/o inflamación

30 9. Un agente de acuerdo con el aspecto precedente 7 u 8, en donde el ingrediente activo es un regulador de la transcripción y regulador de la acción de ligando del receptor nuclear.

10. Un agente de acuerdo con el aspecto precedente 7 o 9, que comprende además un agente anticancerígeno como un ingrediente activo.

11. Un agente de acuerdo con el aspecto precedente 7 o 9, que comprende además un agente antiinflamatorio como un ingrediente activo.

12. Una composición farmacéutica que comprende un agente de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos precedentes 7 a 11 y un vehículo farmacéuticamente y farmacológicamente aceptable.

5 Efectos de la invención

Cuando actuó junto con tamibaroteno (Am80), el cual es un compuesto existente para la regulación de la inducción de la diferenciación celular, el compuesto de la presente invención exhibió una actividad sinérgica retinoide significativa a través de los efectos agonistas de RXR. Además, se encontró un compuesto que tiene adicionalmente, una actividad inhibidora contra la histona desacetilasa (HDAC).

10 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el esquema sintético de los compuestos de los Ejemplos 1 y 4.

La Figura 2 muestra el esquema sintético de los compuestos de los Ejemplos 2 y 5.

La Figura 3 muestra el esquema sintético del compuesto del Ejemplo3.

La Figura 4 muestra el esquema sintético del compuesto del Ejemplo6.

15 La Figura 5 muestra el esquema sintético del compuesto del Ejemplo7.

La Figura 6 muestra el esquema sintético del compuesto del Ejemplo8.

La Figura 7 muestra el esquema sintético de los compuestos de los Ejemplos 9 a 13.

La Figura 8 muestra los resultados de la actividad inhibidora contra la histona desacetilasa en el Ejemplo Experimental 3

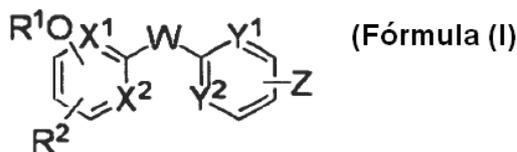
La Figura 9 muestra los resultados de las pruebas de edema carragenina en el Ejemplo Experimental 4

20 Descripción de la realización preferida

Compuestos divulgados en la presente solicitud está representado por la fórmula general I mostrada a continuación.

Fórmula general I:

[Compuesto 1]



[en donde,

25 R¹ es seleccionado del grupo que consiste de grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo lineales o ramificados, no sustituidos o sustituidos, saturados o insaturados,

R² es seleccionado del grupo que consiste de grupos alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo lineales o ramificados, no sustituidos o sustituidos, saturado o insaturados.

W es NR³ o CR³R³, y R³ y R³ son seleccionados de un hidrógeno, grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo lineales o ramificados, no sustituidos o sustituidos, saturados o insaturados,

30 X¹ y Y¹ CH o N,

X² y Y² son seleccionados de CH, CR⁴ o N,

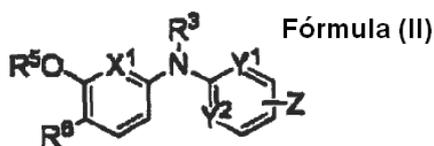
R⁴ es seleccionado de grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, lineales o ramificados, no sustituidos o sustituidos, saturados o insaturados, un halógeno, un grupo nitro y un grupo amino, y

5 Z es seleccionado de un ácido carboxílico, un éster de carboxilato o un ácido hidroxámico, el cual está enlazado directamente o a través de un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo saturado o insaturado.]

Compuestos de la presente invención están representados por la fórmula general II o III mostradas a continuación.

Fórmula general II:

[Compuesto 2]



(en donde,

10 R⁵ es seleccionado del grupo que consiste de grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, alquinilo y arilo lineales o ramificados, o cíclicos,

R⁶ es seleccionado del grupo que consiste de grupos alquilo y alquenilo, lineales, ramificados, o cíclicos,

R³ es seleccionado de hidrógeno, grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo lineales, ramificados o cíclicos,

X¹ es seleccionado de CH o N,

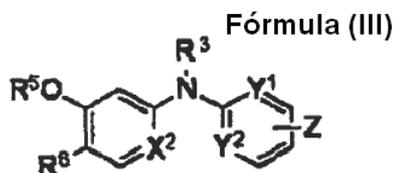
Y¹ es seleccionado de CH o N,

15 Y² es seleccionado de CH, o N,

Z es un ácido carboxílico, o un ácido hidroxámico, el cual está enlazado directamente o a través de alquilo saturado, o alquenilo insaturado.

Fórmula general III:

[Compuesto 3]



[en donde,

20 R⁵ es seleccionado del grupo que consiste de grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, alquinilo y arilo lineales o ramificados, o cíclicos,

R⁶ es seleccionado del grupo que consiste de grupos alquilo y alquenilo lineales, ramificados o cíclicos,

R³ es seleccionado de un hidrógeno, grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo lineales, ramificados o cíclicos,

X^2 es seleccionado de CH, CR^4 o N,

R^4 es seleccionado de grupos alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, lineales, ramificados o cíclicos no sustituidos o sustituidos, un halógeno, un grupo nitro y un grupo amino, el cual está enlazado directamente o a través de un alquilo o un arilo saturado o insaturado.

5 Y^1 es seleccionado de CH o N,

Y^2 es seleccionado de CH, o N, y

Z es seleccionado de un ácido carboxílico, o un ácido hidroxámico, el cual está enlazado directamente o a través de alquilo saturado, o alqueno insaturado.

10 En las fórmulas generales I a III, el grupo alquilo, grupo alqueno y alquino pueden ser cada uno un grupo cicloalquilo, grupo cicloalqueno y grupo cicloalquino respectivamente. El cicloalquilo utilizado aquí significa una cadena de carbono cíclico saturado, y cicloalqueno y cicloalquino significa cadena de carbono cíclico que contiene al menos un enlace doble o triple respectivamente. El grupo cicloalquilo, grupo cicloalqueno, grupo cicloalquino y grupo arilo pueden ser un grupo monocíclico, un policíclico o un cíclico condensado.

Ejemplos del compuesto preferido de la presente invención incluyen lo siguiente.

15 Pueden ser incluidos compuestos representados por la fórmula general II, en donde R^5 y R^6 son ambos grupos isopropilo; X^1 es CH o N; Y^1 y Y^2 son ambos N; Z es un ácido carboxílico o sales de los mismos y localizado en posición meta a Y^1 y Y^2 ; y R^3 es seleccionado de un grupo etilo y un grupo isopropilo. Más específicamente, pueden ser incluidos los compuestos representados por la fórmula V a continuación.

Otros compuestos preferidos de la presente invención incluyen lo siguiente.

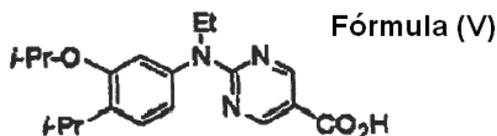
20 Pueden ser incluidos compuestos representados por la fórmula general III, en donde R^5 y R^6 son ambos grupos isopropilo; X^2 es CH; Y^1 es N; Y^2 es CH; Z es un ácido carboxílico o sales de los mismos y están localizados en posición meta a Y^1 y Y^2 ; y R^3 es seleccionado de un grupo etilo y un grupo isopropilo. Más específicamente, pueden ser incluidos los compuestos representados por la fórmula VI a continuación.

Otros compuestos preferidos de la presente invención incluyen lo siguiente.

25 Pueden ser incluidos compuestos representados por la fórmula general II, en donde R^5 es un grupo isopropilo o un grupo isobutilo; R^6 es un grupo isopropilo; X^1 es CH o N; Y^1 es CH o N; Y^2 es N; Z es un ácido carboxílico o sales de los mismos y localizado en posición meta a Y^1 y Y^2 ; y R^3 es un grupo etilo. Más específicamente, pueden ser incluidos compuestos representados por la fórmula VII general y que se muestran en la Tabla 1.

Fórmula V:

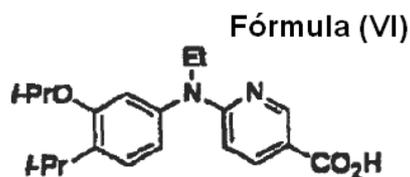
[Compuesto 5]



30

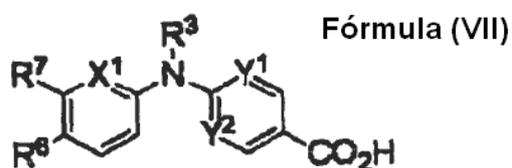
Fórmula VI:

[Compuesto 6]



Fórmula general VII:

[Compuesto VII]



[Tabla 1]

Compuesto	R ⁷	R ⁶	R ³	X ¹	Y ¹	Y ²
1a (NEt-3IP)	O-i-Pr	i-Pr	Et	CH	N	CH
1b	O-i-Pr	i-Pr	Ms	CH	N	CH
1c	O-i-Pr	i-Pr	H	CH	N	CH
2a	O-n-Pr	i-Pr	Et	CH	N	CH
2b	O-n-Pr	i-Pr	Ms	CH	N	CH
2c	O-n-Pr	i-Pr	H	CH	N	CH
3a (NEt-3IB)	O-i-Bn	i-Pr	Et	CH	N	CH
4a (NEt-4IP)	i-Pr	O-i-Pr	Et	CH	N	CH
4c	i-Pr	O-i-Pr	H	CH	N	CH
5c	i-Pr	O-n-Pr	H	CH	N	CH
6a (PEt-3IP)	O-i-Pr	i-Pr	Et	CH	N	N
7a (PEt-3IB)	O-i-Bn	i-Pr	Et	CH	N	N
A	O-i-Pr	i-Pr	i-Pr	CH	N	N
B	O-i-Pr	i-Pr	Et	N	N	N
C	O-i-Pr	i-Pr	Et	N	N	CH

En la presente invención, los compuestos representados por cualquiera de las fórmulas generales I a III pueden ser también sus sales farmacológicamente aceptables. Además, si los compuestos de la fórmula general I o las sales de los mismos tienen sus isómeros (por ejemplo, isómero óptico, isómero geométrico y tautómero), la presente invención comprende aquellos isómeros y también sus solvatos, hidratos y cristales en diversas formas.

- 5 Las sales farmacéuticamente aceptables en la presente invención pueden incluir sales generales farmacológicamente y farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de tales sales son las siguientes.

Las sales de adición básica incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y sales de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y sales de magnesio; sales de amonio; sales de trimetilamina y sales de trietilamina; sales de aminas alifáticas tales como sales de dicitohexilamina, sales de etanolamina, sales de dietanolamina, sales de trietanolamina y sales de brocaína; sales aralquilamina tal como N,N-dibenciletilendiamina; sales de aminas aromáticas heterocíclicas tales como sales de piridina, sales de picolina, sales de quinolina y sales de isoquinolina; sales de amonio cuaternario tales como sales de tetrametilamonio, sales de tetraetilamonio, sales de benciltrimetilamonio, sales de benciltrietilamonio, sales de benciltributilamonio, sales de metiltrioctilamonio y sales de tetrabutilamonio; sales de arginina; y sales de aminoácidos básicos tales como sales de lisina.

10

- 15 Sales de adición de ácido incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos, carbonatos, bicarbonatos, y percloratos; sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, propionatos, lactatos, maleatos, fumaratos, tartratos, malatos, citratos y ascorbatos; sulfonatos tales como metanosulfonatos, isetionatos, bencenosulfonatos y p-toluenosulfonatos; y aminoácidos ácidos tales como aspartatos y glutamatos.

- 20 En la presente divulgación, un compuesto representado por cualquiera de las fórmulas generales I a III tiene una acción agonista o antagonista sobre RXR. Puesto que RXR es un receptor nuclear asociado con la transcripción del ADN, el compuesto de la presente invención puede ser referido como un compuesto regulador de la transcripción. El término "acción reguladora" o los sinónimos del mismo aquí deben considerarse en el sentido más amplio, incluyendo la potenciación o inhibición de la acción. Cuya acción, potenciando o inhibiendo, el compuesto de la presente invención puede ser ensayado fácilmente de acuerdo con los métodos descritos específicamente aquí en los Ejemplos Experimentales.

- 25 En la presente divulgación, de compuestos representados por cualquiera de las fórmulas generales I a III, el agonista de RXR tiene una acción sinérgica la cual mejora significativamente acciones fisiológicas tales como acciones de diferenciación celular e inhibición celular de retinoide. Por lo tanto, los compuestos pueden ser utilizados como un potenciador de la acción en el tratamiento mediante el uso de una composición farmacéutica que comprende retinoide, la cual incluye ácido retinoico y compuestos que tienen una actividad biológica similar al ácido retinoide (por ejemplo, Am80). Actividades biológicas representativas de retinoide incluyen las acciones de la diferenciación celular, la inhibición celular y de soporte de vida. Además, el retinoide es considerado por ser útil para el tratamiento y la prevención de deficiencia de vitamina A, cornificación de los tejidos epiteliales, reumatismo, alergia retardada, enfermedad de los huesos, leucemia y ciertos cánceres. Además, incluso en el caso de no administrar retinoide, el compuesto de la presente invención en sí mismo puede ser administrado, puesto que puede potenciar la acción del ácido retinoico ya presente en el cuerpo.

30

- 35 El compuesto descrito anteriormente puede potenciar o inhibir las acciones de sustancias que se unen a los receptores pertenecientes a la superfamilia de receptores nucleares presentes en el núcleo de una célula y expresan la actividad biológica, por ejemplo, compuestos retinoides, incluyendo una forma activa de metabolito de vitamina A (Ácido Retinoico Todo trans: ATRA); eicosanoides; compuestos de vitamina D tales como la vitamina D3; o tiroxina o ligandos de receptores huérfanos en los que los ligandos son desconocidos.

- 40 Además, de los compuestos de la presente invención, los compuestos que tienen una acción antagonista de RXR pueden ser usados como un inhibidor de la acción retinoide. Por lo tanto, a saber, pueden inhibir las acciones de sustancias que pueden unirse a los receptores pertenecientes a la superfamilia de receptores nucleares presentes en el núcleo de una célula y expresar actividad biológica, por ejemplo, compuestos retinoides incluyendo ATRA; eicosanoides, compuestos de vitamina D tales como la vitamina D3; o tiroxina o ligandos de receptores huérfanos en los que los ligandos son desconocidos.

45

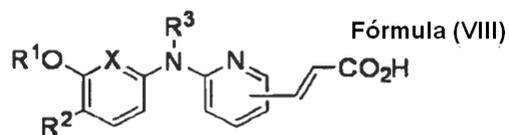
Por lo tanto, compuestos agonistas o inhibidores de RXR se pueden usar para regular la expresión de las acciones de estas sustancias biológicamente activas, siendo utilizadas por lo tanto para prevenir y/o tratar las enfermedades asociadas con acciones biológicas inusuales en las que están involucrados uno o más receptores nucleares que pertenecen a la superfamilia del receptor nuclear.

- 50 En la presente invención, los compuestos representados por las fórmulas generales VIII a XI tienen, además de acción agonista de RXR, una acción como un inhibidor de la histona desacetilasa (HDAC). Por lo tanto, además de la acción

agonista de RXR, se puede esperar las acciones de transcripción-activación, diferenciación celular y la apoptosis, que se basan en la inhibición de la HDAC.

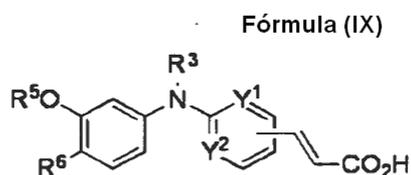
Fórmula general VIII:

[Compuesto 8]



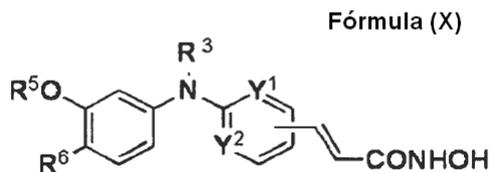
Fórmula general IX:

[Compuesto 9]



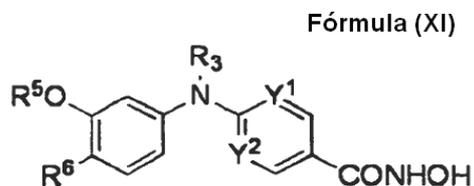
Fórmula general X:

[Compuesto 10]



Fórmula general XI:

[Compuesto 11]



También se incluyen en la presente invención agentes tales como reactivos o productos farmacéuticos que comprenden el compuesto de la presente invención como ingrediente activo. Cuando se usan como los productos farmacéuticos, pueden ser utilizados como, por ejemplo, agente anticanceroso, agente antiinflamatorio, agente de síndrome antimetabólico y/o para crecimiento del cabello y restaurador del cabello.

5 Cuando se utiliza el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo para los productos farmacéuticos, la cantidad de administración no está limitada en particular. Por ejemplo, cuando el compuesto de la presente invención se utiliza con un agente farmacéutico que comprende retinoides tales como ácido retinoico como un ingrediente activo para la regulación de la acción retinoide, o cuando el agente de la presente invención se administra sin un agente farmacéutico que comprende retinoide con el fin de regular la acción del ácido retinoico ya presente en el cuerpo, la cantidad apropiada de administración se puede seleccionar fácilmente en cualquier método de administración. Por ejemplo, para la administración oral, se puede utilizar para el adulto el ingrediente activo dentro del rango de 0.01 a 1000 mg por día. Cuando un agente farmacéutico que comprende retinoide como ingrediente activo y el agente de la presente invención se utilizan al mismo tiempo, el agente de la presente invención se puede administrar durante y/o antes o después de la administración de retinoide.

10 Adicionalmente, cuando se utiliza el agente de la presente invención como un agente contra el cáncer, además del compuesto de la presente invención descrito anteriormente utilizado como ingrediente activo, también puede estar contenido como un ingrediente activo un agente anticáncer bien conocido. Agentes anticáncer incluye agentes anticáncer de seno antagonistas de estrógeno y agentes anticáncer con base en taxano, específicamente tales como el tamoxifeno o Taxol.

15 Cuando se utiliza el agente de la presente invención como un agente antiinflamatorio, además del compuesto de la presente invención descrito anteriormente utilizado como un ingrediente activo, también puede estar contenido como un ingrediente activo un agente antiinflamatorio bien conocido. Los agentes antiinflamatorios pueden ser esteroidales o no esteroidales. Un agente antiinflamatorio no esteroide puede ser seleccionado a partir de derivados de ácido aminoarilcarboxílico, derivados de ácido arilacético, derivados de ácido arilbutírico, ácidos arilcarboxílicos, derivados de ácido arilpropiónico, pirazoles, pirazonas, derivados de ácido salicílico, tiazin carboxamidas, y aquellos que tienen otras estructuras.

20 Cuando se utiliza el agente de la presente invención como un agente de síndrome antimetabólico, además del compuesto de la presente invención descrita anteriormente utilizado como un ingrediente activo, también puede estar contenido como un ingrediente activo un agente de síndrome antimetabólico bien conocido.

25 El síndrome metabólico es un síndrome riesgo complejado el cual puede incrementar el riesgo de enfermedades ateroscleróticas (por ejemplo, infarto del miocardio y el infarto cerebral) caracterizado por exhibir dos o más de los siguientes: (1) lípidos en suero anormales (valor de triglicéridos de 150 mg/dL o más, o valor del colesterol HDL por debajo de 40 mg/dL), (2) alta presión arterial (presión arterial máxima de 130 mmHg o más, o presión arterial mínima de 83 mmHg o más) y (3) hiperglicemia (glucosa en plasma en ayunas de 110 mg/dL). En particular, la obesidad por la acumulación de grasa visceral está atrayendo la atención como un riesgo común de la hiperlipidemia, hipertensión e hiperglicemia.

30 Ha sido revelado y ha llamado la atención por estudios recientes el hecho de que el agonista de receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR) el cual está involucrado en el metabolismo de lípidos y conocido como el asociado del heterodímero del RXR tenga acción antimetabólica. El compuesto de la presente invención exhibe una acción sinérgica contra el PPAR el cual es un asociado heterodímero del RXR, siendo potenciado de esta forma el síndrome de acción antimetabólica de agonista de PPAR.

35 Aunque una o más sustancias seleccionadas a partir de compuestos representados por la fórmula general I mostrada anteriormente pueden ser administradas tal como son, como los agentes de la presente divulgación, son administradas preferiblemente como una composición farmacéutica oral o parenteral que comprende una o más sustancias indicadas anteriormente. La composición farmacéutica oral o parenteral puede ser producida utilizando aditivos de formulación disponibles para los expertos en la técnica, a saber, vehículos farmacológicamente y farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, una composición farmacéutica en la forma de la llamada combinación de fármacos puede ser utilizada mediante la mezcla de un agente farmacéutico que comprende como un ingrediente activo retinoides tales como ácido retinoico con una o más sustancias indicadas anteriormente.

40 Se pueden incluir como una composición farmacéutica adecuada para administración oral, por ejemplo, tableta, cápsula, dispersante, gránulo fino, gránulo, líquido, y jarabe y similares y pueden ser incluidos como una composición farmacéutica adecuada para administración parenteral, por ejemplo, inyección, infusión, supositorio, inhalante, gotas para los ojos, gotas nasales, ungüento, crema, parche para adhesivo la piel y similares. Vehículos farmacológicamente y farmacéuticamente aceptables utilizados en la producción de la composición farmacéutica descrita anteriormente incluyen, por ejemplo, excipiente, agente desintegrante o ayuda de desintegración, aglutinante, lubricante, agente de recubrimiento, pigmento, diluyente, base, agente solubilizador o agente solubilizante, agente isotónico, regulador del pH, estabilizador, propelente, y adhesivo pueden ser incluidos.

45 Métodos para producir un compuesto preferido de la presente divulgación representado por la fórmula I se explicará específicamente en los Ejemplos aquí. Cualesquiera compuestos dentro del alcance de la presente invención pueden ser producidos mediante la modificación o el cambio de materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción utilizados en

estos métodos de producción, según sea apropiado. Los métodos para producir el compuesto de la presente invención no están limitados a aquellos explicados específicamente en los Ejemplos.

Ejemplos

5 La presente invención será explicada en más detalle a continuación con referencia a los Ejemplos, pero no está limitada dentro de los ejemplos descritos a continuación.

Ejemplo 1

Síntesis del compuesto objetivo 1a (NEt-3IP)

El esquema del método de producción en este Ejemplo se muestra en la Figura 1.

1) Síntesis del intermediario A

10 Se mezclaron 2-isopropil anilina (2.7 g, 20.0 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (5 mL) bajo enfriamiento en un baño de hielo, y luego se agregó ácido mixto (ácido nítrico concentrado: ácido sulfúrico concentrado = 2: 5, 7 mL) mientras que no se permitía que la temperatura se incrementara más allá de 0 °C. Entonces, se confirmó la finalización de la reacción en placas de TLC (cromatografía en capa fina) (acetato de etilo: n-hexano = 1: 2). Después de que se realizó la neutralización utilizando hidróxido de sodio acuoso 2 N, la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (70 mL x 3). La capa orgánica se lavó con agua (100 mL x 2) y solución salina saturada (50 mL). Después de que se obtuvo la capa orgánica, se secó usando sulfato de magnesio, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida para producir aceite de color naranja oscuro del Intermediario A (2.9 g, 81%).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (dd, 1 H, J = 8.5 Hz y 2.5 Hz, Ar-H), 7.50 (d, 1 H, J = 2.5 Hz, Ar-H), 7.24 (d, 1 H, J = 8.5 Hz, Ar-H), 3.95 (br s, 2 H, NH₂), 2.90 (sept, 1 H, J = 7.0 Hz, CH(CH₃)₂), 1.29 (d, 6 H, J = 7.0 Hz, CH(CH₃)₂).

20 2) Síntesis del intermediario B

El intermedio A (2.9 g, 16.0 mmol) se mezcló con agua (20.0 mL) y ácido sulfúrico concentrado (4.0 mL) bajo agitación, luego se enfrió hasta una temperatura entre 0 y 5 °C, y se agregó al mismo gota a gota nitrito de sodio acuoso 4.5 M (4.0 mL) y se agitó, mientras que no se permitió que la temperatura se incrementara hasta 5 °C o más. Después de confirmar el grado de progreso de la reacción con los papeles de yoduro de potasio-almidón, la solución se agregó gota a gota a un baño caliente (ácido sulfúrico concentrado: agua = 4: 3, 7 mL) a 120 °C. Después de que se confirmó la finalización de la reacción en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 5), la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2). La capa orgánica se lavó con agua (70 mL x 2) y solución salina saturada (50 mL). Después de que se obtuvo la capa orgánica, se secó usando sulfato de magnesio, el solvente se destiló bajo presión reducida para producir residuo de aceite negro (2.7 g). La cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo: n-hexano = 1: 5) produjo el aceite de color naranja del Intermediario B (2.2 g, 75%).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (dd, 1 H, J = 8.5 Hz y 2.0 Hz, Ar-H), 7.63 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, Ar-H), 7.33 (d, 1 H, J = 8.5 Hz, Ar-H), 5.35 (s, 1 H, OH), 3.31 (sept, 1 H, J = 7.0 Hz, CH(CH₃)₂), 1.28 (d, 6 H, J = 7.0 Hz, CH(CH₃)₂).

3) Síntesis del intermediario C

35 El intermediario B (2.2 g, 12.0 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida anhidra (6.0 mL), la solución resultante se mezcló con carbonato de potasio (3.3 g, 24.0 mmol), 2-bromopropano (1.7 mL, 18.0 mmol) y una cantidad apropiada de yoduro de potasio bajo agitación, y la solución resultante se calentó con agitación durante 1.5 horas. Después de que se confirmó la finalización de la reacción en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 10), la solución se vertió en agua (70 mL) y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2). La capa orgánica se lavó usando agua (50 mL x 2) y solución salina saturada (40 mL). Después de que se obtuvo la capa orgánica, se secó usando sulfato de magnesio, el solvente se destiló bajo presión para producir el producto crudo en aceite de color naranja (2.3 g). La cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo: n-hexano = 1: 10) produjo el aceite amarillo claro del intermediario C (2.2 g, 83%).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (dd, 1 H, J = 8.5 Hz y 2.0 Hz, Ar-H), 7.63 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, Ar-H), 7.33 (d, 1 H, J = 8.5 Hz, Ar-H), 5.35 (s, 1 H, OH), 3.31 (sept, 1 H, J = 7.0 Hz, CH(CH₃)₂), 1.28 (d, 6 H, J = 7.0 Hz, CH(CH₃)₂).

4) Síntesis del intermediario D

45 El intermediario C (2.2 g, 10 mmol) se disolvió en metanol (20 mL), luego se agregaron ácido clorhídrico concentrado (0.5 mL) y una cantidad apropiada de paladio sobre carbono, y la solución resultante se agitó entonces durante 1.5 horas a

temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 10), se llevó a cabo la filtración con celita, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida para producir el intermediario D en un cristal similar a placas de color marrón claro (1.6 g, 82%).

5 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.84 (br s, 2 H, NH_2), 7.24 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz, Ar-H), 6.97 (s, 1 H, Ar-H), 6.85 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz, Ar-H), 4.53 (sept, 1 H, $J = 6.0$ Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.20 (sept, 1 H, $J = 7.0$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.31 (d, 6 H, $J = 6.0$ Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.15 (d, 6 H, $J = 7.0$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

5) Síntesis del intermediario E

10 Se disolvieron el intermediario D (4.9 mmol) y ácido 6-cloronicotínico (788 mg, 5.0 mmol) en ácido acético (4.0 mL), y la solución resultante se calentó hasta 80 °C con agitación durante 8 horas. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 4), el solvente se destiló bajo presión reducida para producir residuo de aceite negro. Al residuo obtenido, se agregaron metanol anhidro (5.0 mL) y ácido sulfúrico concentrado (0.2 mL) bajo agitación y sometieron a reflujo durante 18 horas a 90 °C. Después de que la finalización de la reacción se confirmó por
15 TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 4), se agregó solución acuosa de bicarbonato de sodio para neutralizar la solución, y luego se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo (50 mL x 3). Después la capa orgánica se lavó con agua (50 mL x 2) y solución salina saturada (50 mL), la capa lavada se secó entonces usando sulfato de magnesio. El solvente se destiló bajo presión reducida para producir cristal bruto (1,22 g). La cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo: n-hexano = 1: 10 \rightarrow 1: 5) produjo cristal granular de color púrpura (702 mg). Este se recrystalizó adicionalmente (metanol) para producir cristal incoloro granular del intermediario E (393 mg, 56%).

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (d, 1 H, $J = 2.5$ Hz, Ar-H), 8.08 (dd, 1 H, $J = 9.0$ Hz y 2.5 Hz, Ar-H), 7.69 (s, 1 H, NH), 7.19 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz, Ar-H), 6.83 (d, 1 H, $J = 9.0$ Hz, Ar-H), 6.82 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz, Ar-H), 6.81 (dd, 1 H, $J = 8.0$ Hz y 2.0 Hz, Ar-H), 4.51 (sept, 1 H, $J = 6.0$ Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.90 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.32 (sept, 1 H, $J = 7.0$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.35 (d, 6 H, $J = 6.0$ Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.21 (d, 6 H, $J = 7.0$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

6) Síntesis del intermediario F

25 Después de que el hidruro de sodio (60%, en aceite) (16 mg, 0.40 mmol) se lavó con n-hexano, se agregó para suspensión N,N-dimetilformamida anhidra (1 mL), luego se agregó a la misma el intermediario E (115 mg, 0.35 mmol), y la solución resultante se agitó durante 5 minutos. Entonces, se agregó yodoetano (32 μL , 0.4 mmol) y se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. La reacción fue seguida en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 4). Como el progreso de la reacción fue malo, se agregó 1-yodoetano (20 mL), y la solución resultante se agitó durante otras 2 horas. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 4), la solución se vertió en agua
30 (20 μL) y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). Después de obtenida la capa orgánica, se lavó con agua (10 mL x 2) y solución salina saturada (10 mL), la capa lavada se secó entonces con sulfato de magnesio. El solvente se destiló bajo presión reducida para producir aceite de color amarillo del intermediario F (117 mg, 93%).

35 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (d, 1 H, $J = 2.5$ Hz, Ar-H), 7.79 (dd, 1 H, $J = 9.0$ Hz y 2.5 Hz, Ar-H), 7.25 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz, Ar-H), 6.75 (dd, 1 H, $J = 8.0$ Hz y 2.0 Hz, Ar-H), 6.66 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz, Ar-H), 6.25 (d, 1 H, $J = 9.0$ Hz, Ar-H), 4.48 (sept, 1 H, $J = 6.0$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 4.03 (q, 2 H, $J = 7.0$ Hz, NCH_2CH_3), 3.86 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.32 (sept, 1 H, $J = 7.0$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.33 (d, 6 H, $J = 6.0$ Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.24 (d, 6 H, $J = 7.0$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.24 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz, NCH_2CH_3)

7) Síntesis del compuesto objetivo 1a

40 El intermediario F (116 mg, 0.33 mmol) se disolvió en metanol (2 mL), entonces se agregó al mismo hidróxido de sodio acuoso 2 N (0.5 mL), y la solución resultante se agitó durante 40 minutos en baño de agua a 60 °C. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 1), la solución se vertió en solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 mL), y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). Después de obtenida la capa orgánica, se lavó con agua (10 mL x 2) y solución salina saturada (10 mL), la capa lavada se secó entonces usando sulfato de magnesio. El disolvente se destiló bajo presión reducida para producir residuo incoloro (105 mg, 88%) el objetivo. La recrystalización (metanol) produjo un cristal en agujas incoloro del compuesto objetivo 1a (48 mg, 43%).

45 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.91 (d, 1 H, $J = 2.5$ Hz, Ar-H), 7.83 (dd, 1 H, $J = 9.0$ Hz y 2.5 Hz, Ar-H), 7.26 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz, Ar-H), 6.74 (dd, 1 H, $J = 8.0$ Hz y 2.0 Hz, Ar-H), 6.65 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz, Ar-H), 6.26 (d, 1 H, $J = 9.0$ Hz, Ar-H), 4.49 (sept, 1 H, $J = 6.0$ Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 4.06 (q, 2 H, $J = 7.0$ Hz, NCH_2CH_3), 3.32 (sept, 1 H, $J = 7.0$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.34 (d, 6 H, $J = 6.0$ Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.25 (d, 6 H, $J = 7.0$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.24 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz, NCH_2CH_3).

Punto de fusión 212.0-214.0 °C

IR (KBr) cm^{-1} : 1698 (CO)

FAB-MS m/e: 343 [M+H]⁺

Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 70.15; H, 7.65; N, 8.18. Encontrado: C, 70.18; H, 7.71; N, 8.46.

Ejemplo 2

5 Síntesis del compuesto objetivo 6a

El esquema del método de producción en este Ejemplo será mostrado en la Figura 2.

1) Síntesis del intermediario G

10 A la mezcla de intermediario D (148 mg, 0.6 mmol), carbonato de potasio (622 mg, 4.5 mmol) y etil éster del ácido 2-cloropirimidin-5-carboxílico (120 mg, 0.6 mmol), se agregó una gota de N,N-dimetilformamida anhidra, y la solución resultante se calentó hasta 110 °C durante 15 horas con agitación. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas (acetato de etilo: n-hexano = 1: 5), se agregó acetato de etilo (30 mL) para disolver la mezcla de reacción. Después de que la capa de acetato de etilo se lavó con agua (20 mL x 2) y solución salina saturada (10 mL), la capa lavada se secó entonces con sulfato de magnesio. El solvente se destiló bajo presión reducida para producir cristal crudo (185 mg). La cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo: n-hexano = 1: 6) produjo cristal en forma de placa color amarillo del intermediario G (152 mg, 69%).

15 ¹H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.95 (s, 2 H, Ar-H), 7.39 (br s, 1 H, NH), 7.34 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, Ar-H), 7.16 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 6.99 (dd, 1 H, J = 8.0 Hz y 2.0 Hz, Ar-H), 4.56 (sept, 1 H, J = 6.0 Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 4.37 (q, 2 H, J = 7.0 Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.28 (sept, 1 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.39 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.37 (d, 6 H, J = 6.0 Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.20 (d, 6 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

20 2) Síntesis del intermediario H

25 Después de que el hidruro de sodio (60%, en aceite) (40 mg, 1.0 mmol) se lavó con n-hexano, se agregó N,N-dimetilformamida anhidra (4 mL) para la suspensión y, luego se agregó el intermediario G (137 mg, 0.4 mmol), y la solución resultante se agitó durante 10 minutos. Luego, se agregó 1-yodoetano (32 μL , 0.4 mmol), y además la solución resultante se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La reacción se siguió hasta en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 5). La solución de reacción se vertió en agua (50 mL), y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La capa orgánica obtenida se lavó con agua (30 mL x 2) y solución salina saturada (30 mL) y se secó usando sulfato de magnesio. El solvente se destiló bajo presión reducida para producir cristal incoloro del intermediario H (78 mg, 86%).

30 ¹H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (s, 2 H, Ar-H), 7.23 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 6.76 (dd, 1 H, J = 8.0 Hz y 2.0 Hz, Ar-H), 6.68 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, Ar-H), 4.46 (sept, 1 H, J = 6.0 Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 4.33 (q, 2 H, J = 7.0 Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.05 (q, 2 H, J = 7.0 Hz, NCH_2CH_3), 3.30 (sept, 1 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.35 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.34 (d, 6 H, J = 6.0 Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.25 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, NCH_2CH_3), 1.23 (d, 6 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

3) Síntesis del compuesto objetivo 6a

35 El intermediario H (75 mg, 0.2 mmol) se disolvió en etanol (2 mL), se agregó hidróxido de sodio acuoso 2 N (2 mL), y la solución resultante se agitó en baño de agua a 60 °C durante 10 minutos. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 5), la solución se vertió en solución de ácido clorhídrico 2 N (20 mL), y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (15 mL x 2). Después de que la capa orgánica obtenida se lavó con agua (20 mL x 2) y solución salina saturada (10 mL), la capa lavada se secó usando sulfato de magnesio. El solvente se destiló bajo presión reducida para producir residuo incoloro del objetivo (67 mg, 97%).

40 ¹H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (s, 2 H, Ar-H), 7.17 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 6.70 (dd, 1 H, J = 8.0 Hz y 2.0 Hz, Ar-H), 6.51 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, Ar-H), 4.40 (sept, 1 H, J = 6.0 Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.96 (q, 2 H, J = 7.0 Hz, NCH_2CH_3), 3.26 (sept, 1 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.28 (d, 6 H, J = 6.0 Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.19 (d, 6 H, J = 7.0, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.11 (t, 3 H, J = 7.0, NCH_2CH_3).

Punto de fusión 196.5-198.0 °C

FAB-MS m/e: 343 [M]⁺, 344 [M+H]⁺

45 Ejemplo 3

Síntesis del compuesto objetivo 8

El esquema del método de producción en este ejemplo se muestra en la Figura 3.

1) Síntesis del intermediario I

5 El intermediario D (181 mg, 0.7 mmol) y 5-bromo-2-cloropiridina (135 mg, 0.7 mmol) se disolvieron en ácido acético (2,0 mL) y se calentaron a 80 °C durante 20 horas con agitación. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 4), se agregó solución acuosa de bicarbonato de sodio para neutralizar la solución, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (50 mL x 2) y solución salina saturada (50 mL) y se secó usando sulfato de magnesio. El solvente se destiló bajo presión reducida para producir cristal crudo (244 mg). La cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo: n-hexano = 1: 6) produjo cristal incoloro del intermediario I (45 mg, 18%).

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (d, 1 H, J = 2.5 Hz, Ar-H), 7.52 (dd, 1 H, J = 9.0 Hz y 2.5 Hz, Ar-H), 7.14 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 6.83 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, Ar-H), 6.77 (dd, 1 H, J = 8.0 Hz y 2.0 Hz, Ar-H), 6.73 (d, 1 H, J = 9.0 Hz, Ar-H), 6.43 (s, 1 H, NH), 4.49 (sept, 1 H, J = 6.0 Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.27 (sept, 1 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.35 (d, 6 H, J = 6.0 Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.20 (d, 6 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

15 2) Síntesis del intermediario J

20 El intermediario I (106 mg, 0.30 mmol), tris (dibencilidenoacetona) dipaladio (14 mg, 0.015 mmol), tritolilfosfina (18 mg, 0.060 mmol) y trietilamina (0.205 mL, 1.5 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida anhidra (1.0 mL) bajo atmósfera de argón, y luego se agrega a la misma gota a gota acrilato de t-butilo (0.066 mL, 0.45 mmol). Esta mezcla se calentó hasta 120 °C con agitación durante 8 horas. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 6), la solución de reacción se filtró a través de celita, luego el filtrado obtenido se lavó con agua (30 mL x 2) y solución salina saturada (30 mL) y se secó usando sulfato de magnesio. El solvente se destiló bajo presión reducida para producir cristal crudo (190 mg). La cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo: n-hexano = 1: 4) produjo cristal de color amarillo del intermediario J (95 mg, 80%).

25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, 1 H, J = 2.5 Hz, Ar-H), 7.65 (dd, 1 H, J = 9.0 Hz y 2.5 Hz, Ar-H), 7.50 (d, 1 H, J = 16.0 Hz, Ar-H), 7.16 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 6.87 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, Ar-H), 6.82 (dd, 1 H, J = 8.0 Hz y 2.0 Hz, Ar-H), 6.83 (d, 1 H, J = 9.0 Hz, Ar-H), 6.70 (s, 1 H, NH), 6.21 (d, 1 H, J = 16.0 Hz, Ar-H), 4.53 (sept, 1 H, J = 6.0 Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.28 (sept, 1 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.53 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.35 (d, 6 H, J = 6.0 Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.21 (d, 6 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

30 3) Síntesis del intermediario K

30 Después de que el hidruro de sodio (60%, en aceite) (8 mg, 0.20 mmol) se lavó con n-hexano, se agregó N,N-dimetilformamida anhidra (2 mL) para suspensión, y luego se agregó el intermediario J (55 mg, 0.13 mmol), y la solución resultante se agitó durante 5 minutos. Entonces, se agregó 1-yodoetano (20 μL , 0.25 mmol), y además la solución resultante se agitó durante 2.5 horas a temperatura ambiente. La reacción se siguió hasta en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 6). La solución de reacción se vertió en agua (50 mL), y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (15 mL x 3). Después de que la capa orgánica obtenida se lavó con agua (30 mL x 2) y solución salina saturada (30 mL), la capa lavada se secó entonces usando sulfato de magnesio. El solvente se destiló bajo presión reducida para producir residuo (62 mg). La cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo: n-hexano = 1: 6) produjo cristal de color amarillo del intermediario K (59 mg, q.y.).

35 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.26 (d, 1 H, J = 2.5 Hz, Ar-H), 7.49 (d, 1 H, J = 16.0 Hz, Ar-H), 7.44 (dd, 1 H, J = 9.0 Hz y 2.5 Hz, Ar-H), 7.24 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 6.75 (dd, 1 H, J = 8.0 Hz y 2.0 Hz, Ar-H), 6.66 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, Ar-H), 6.30 (d, 1 H, J = 9.0 Hz, Ar-H), 6.11 (d, 1 H, J = 16.0 Hz, Ar-H), 4.48 (sept, 1 H, J = 6.0 Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 4.00 (q, 2 H, J = 7.0 Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.32 (sept, 1 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.52 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.33 (d, 6 H, J = 6.0 Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.24 (d, 6 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.23 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

40 4) Síntesis del compuesto objetivo 8

45 El intermediario K (56 mg, 0.14 mmol) se disolvió en diclorometano (1 mL), luego se agregó ácido trifluoroacético (0.25 mL), y la solución resultante se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 1), el solvente se destiló de la solución de reacción bajo presión reducida. La recristalización (diclorometano/n-hexano) produjo cristal granular blanco del compuesto objetivo 8 (30 mg, 58%).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (d, 1 H, J = 2.5 Hz, Ar-H), 7.47 (d, 1 H, J = 16.0 Hz, Ar-H), 7.76 (dd, 1 H, J = 9.0 Hz y 2.5 Hz, Ar-H), 7.33 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 6.74 (dd, 1 H, J = 8.0 Hz y 2.0 Hz, Ar-H), 6.64 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, Ar-H), 6.57 (d, 1 H, J = 9.0 Hz, Ar-H), 6.34 (d, 1 H, J = 16.0 Hz, Ar-H), 4.51 (sept, 1 H, J = 6.0 Hz, OCH(CH₃)₂), 4.07 (q, 2 H, J = 7.0 Hz, CO₂CH₂CH₃), 3.34 (sept, 1 H, J = 7.0 Hz, CH(CH₃)₂), 1.36 (d, 6 H, J = 6.0 Hz, OCH(CH₃)₂), 1.34 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, CO₂CH₂CH₃), 1.24 (d, 6 H, J = 7.0 Hz, CH(CH₃)₂).

Punto de fusión 137.5-139.2 °C

FAB-MS m/e: 369 [M+H]⁺

Ejemplo 4

Síntesis del compuesto objetivo 3a

10 El esquema de producción en este Ejemplo será mostrado en la Figura 1.

1) Síntesis del intermediario L

15 El intermediario B (906 mg, 5 mmol) se disolvió en N, N-dimetilformamida anhidra (5.0 mL), y la solución resultante se mezcló con carbonato de potasio (1.4 g, 10 mmol), 1-bromo-2-metilpropano (863 µL, 8 mmol) y yoduro de potasio (166 mg) bajo agitación, la cual se calentó entonces durante 12 horas con agitación. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 5), la solución se vertió en agua (70 mL), y la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo (40 mL x 2). Después la capa orgánica se lavó con agua (50 mL x 2) y solución salina saturada (40 mL) y entonces se secó usando sulfato de magnesio, el solvente se destiló bajo presión reducida para producir residuo de aceite color naranja. La cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo: n-hexano = 1: 10) produjo aceite color amarillo del intermediario L (882 mg, 74%).

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (dd, 1 H, J = 8.5 y 2.5 Hz, Ar-H), 7.65 (d, 1 H, J = 2.5 Hz, Ar-H), 7.32 (d, 1 H, J = 8.5 Hz, Ar-H), 3.82 (d, 2 H, J = 6.5 Hz, OCH₂CH(CH₃)₂), 3.40 (sep, 1 H, J = 7.0 Hz, CH(CH₃)₂), 2.17 (m, 1 H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.25 (d, 6H, J = 7.0 Hz, CH(CH₃)₂), 1.08 (d, 6 H, J = 6.5 Hz, OCH₂CH₂(CH₃)₂).

2) Síntesis del intermediario M

25 El intermediario L (880 mg, 3.7 mmol) se disolvió en metanol (10 mL), luego se agregó una cantidad apropiada de paladio sobre carbono, y la solución resultante se agitó vigorosamente durante una hora a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 5), se llevó a cabo la filtración con celita y la concentración se llevó a cabo bajo presión reducida. Se agregó acetato de etilo (30 mL) a la misma, y el cristal depositado se filtró para producir cristal en agujas incoloro del intermediario M (808 mg, 89%).

30 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6.98 (br s, 2H, NH₂), 7.23 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 6.81 (s, 1 H, Ar-H), 6.80 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 3.73 (d, 2 H, J = 6.5 Hz, OCH₂CH(CH₃)₂), 3.22 (sep, 1 H, J = 6.5 Hz, CH(CH₃)₂), 2.08 (m, 1 H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.16 (d, 6 H, J = 6.5 Hz, CH(CH₃)₂), 1.02 (d, 6 H, J = 6.5 Hz, OCH₂CH₂(CH₃)₂).

3) Síntesis del intermediario N

35 El intermediario M (390 mg, 1.6 mmol) y metil éster del ácido 6-cloronicotínico (275 mg, 1.6 mmol) se disolvieron en ácido acético (10 mL), y luego la solución resultante se calentó bajo reflujo durante 3 horas a 120 °C. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 5), la solución de reacción se vertió en solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (40 mL), y luego la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 2). Después de que capa orgánica se lavó con agua (50 mL x 2) y se secó usando sulfato de magnesio, el solvente se destiló bajo a presión reducida para producir residuo de aceite marrón. La cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo: n-hexano = 1: 5) produjo sólido incoloro del intermediario N (363 mg, 66%).

40 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, Ar-H), 8.03 (dd, 1 H, J = 9.0 y 2.0 Hz, Ar-H), 6.96 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 6.78 (d, 1 H, J = 9.0 Hz, Ar-H), 6.25 (dd, 1 H, J = 8.0 y 2.0 Hz, Ar-H), 6.20 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, Ar-H), 3.89 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.67 (d, 2 H, J = 6.5 Hz, OCH₂CH(CH₃)₂), 3.53 (br s, 1 H, NH), 3.22 (sep, 1 H, J = 6.5 Hz, CH(CH₃)₂), 2.09 (m, 1 H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.18 (d, 6 H, J = 6.5 Hz, CH(CH₃)₂), 1.04 (d, 6 H, J = 6.5 Hz, OCH₂CH₂(CH₃)₂).

4) Síntesis del compuesto objetivo 3a

45 Después de que el hidruro de sodio (60%, en aceite) (40 mg, 1.0 mmol) se lavó con n-hexano y se suspendió en N,N-dimetilformamida anhidra (5 mL), se agregó el intermediario (198 mg, 0.58 mmol) y luego la solución resultante se agitó

5 durante 10 minutos. Entonces, se agregó yodoetano (50 μ L, 0.60 mmol) y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 5), la solución se vertió en ácido clorhídrico 2 N (30 mL), y luego se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo (20 mL x 2). Después de que la capa orgánica obtenida se lavó con agua (30 mL x 2), la capa lavada se secó usando sulfato de magnesio y después el solvente se destiló bajo presión reducida para producir residuo de aceite color amarillo.

10 El residuo obtenido se disolvió en metanol (4 mL), se agregó hidróxido de sodio acuoso 2 N (2 mL), y la solución resultante se agitó durante 5 minutos en baño de agua a 60 °C. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 5), la solución se vertió en ácido clorhídrico 2 N (30 mL), y luego se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo (20 mL x 2). La capa orgánica obtenida se lavó con agua (20 mL x 2) y solución salina saturada (20 mL), se secó usando sulfato de magnesio, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida para producir residuo amarillo. La cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo: n-hexano = 1: 3) produjo sólido incoloro del compuesto objetivo 3a (147 mg, 73%).

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.91 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, Ar-H), 7.83 (dd, 1 H, J = 9.0 y 2.0 Hz, Ar-H), 7.26 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 6.77 (dd, 1 H, J = 8.0 y 2.0 Hz, Ar-H), 6.64 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, Ar-H), 6.25 (d, 1 H, J = 9.0 Hz, Ar-H), 4.04 (q, 2 H, J = 7.0 Hz, NCH_2CH_3), 3.68 (d, 2 H, J = 6.5 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.36 (sep, 1 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.12 (m, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.26 (d, 6 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.25 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, NCH_2CH_3), 1.06 (d, 6 H, J = 6.5 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

Punto de fusión 191.5-193.0 °C

Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: C, 69.98; H, 8.33; N, 7.59.

20 Encontrado: C, 70.01; H, 8.56; N, 7.46.

Ejemplo 5

Síntesis del compuesto objetivo 7a

El esquema de producción en este Ejemplo será mostrado en la Figura 1

1) Síntesis del intermediario P

25 A la mezcla de etil éster del ácido 2-cloro-pirimidina-5-carboxílico (200 mg, 1.1 mmol), intermediario M (253 mg, 1.1 mmol) y carbonato de potasio (912 mg, 6.6 mmol), se agregó N,N-dimetilformamida (5 gotas), y luego la solución resultante se calentó hasta 120 °C durante 17 horas con agitación. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 20), la solución se vertió en ácido clorhídrico 2 N (40 mL) y la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo (40 mL x 3). Después de que la capa orgánica se lavó con agua (50 mL x 2) y solución salina saturada (50 mL), la capa lavada se secó con sulfato de magnesio y el solvente destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se aplicó para cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo: n-hexano = 1: 20) para producir sólido incoloro del intermediario P (129 mg, 33%).

35 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.95 (s, 2 H, Ar-H), 7.46 (s, 1 H, NH), 7.26 (d, 1 H, J = 2.5 Hz, Ar-H), 7.17 (d, 1 H, J = 8.5 Hz, Ar-H), 7.03 (dd, 1 H, J = 8.5 y 2.5 Hz, Ar-H), 4.38 (q, 2 H, J = 7.0 Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.76 (d, 2 H, J = 6.5 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.31 (m, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.44 (sep, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.39 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.22 (d, 6 H, J = 7.0 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.07 (d, 6 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

2) Síntesis del compuesto objetivo 7a

40 Después de que se lavó el hidruro de sodio (60%, en aceite) (28 mg, 0.7 mmol) con n-hexano anhidro y se suspendió en N,N-dimetilformamida anhidra (1 mL), se agregó una solución del intermediario G (125 mg, 0.35 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (3 mL), y luego la solución resultante se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Entonces, se agregó yodoetano (56 μ L, 0.7 mmol), y luego la solución resultante se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 10), la solución se vertió en agua (50 mL), y luego la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (40 mL x 3). Después de que la capa orgánica se lavó con agua (40 mL x 2) y solución salina saturada (40 mL), la capa lavada se secó con sulfato de magnesio y luego el solvente se destiló bajo presión reducida para producir sólido incoloro del intermediario Q (114 mg, 76%).

El intermedio Q obtenido (110 mg, 0.29 mmol) se disolvió en etanol (6 mL), luego se agregó hidróxido de sodio acuoso 2 N (6 mL), y la solución resultante se agitó durante una hora en baño de agua a 60 °C. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 3), la neutralización se realizó con ácido clorhídrico 2 N, y luego la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (40 mL x 3). Después de que la capa orgánica se lavó con agua (40 mL x 2) y solución salina saturada (40 mL) y luego se secó usando sulfato de magnesio, el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se aplicó sobre cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo: n-hexano = 1: 1) para dar el compuesto 7a objetivo sólido incoloro (86 mg, 69%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (s, 2 H, Ar-H), 7.26 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 6.79 (dd, 1 H, J = 8.0 y 2.0 Hz, Ar-H), 6.66 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, Ar-H), 4.06 (q, 2 H, J = 7.0 Hz, NCH₂CH₃), 3.69 (d, 2 H, J = 6.5 Hz, OCH₂CH(CH₃)₂), 3.34 (m, 1 H, OCH₂CH(CH₃)₂), 2.11 (sep, 1 H, CH(CH₃)₂), 1.28 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, NCH₂CH₃), 1.25 (d, 6 H, J = 7.0 Hz, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.05 (d, 6 H, J = 6.5 Hz, CH(CH₃)₂).

Punto de fusión 180.5 - 182.0 °C

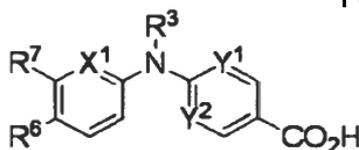
Análisis calculado para C₂₀H₂₇N₃O₃: C, 67.20; H, 7.61; N, 11.76.

Encontrado: C, 67.01; H, 7.25; N, 11.60.

Fórmula general XII:

[Compuesto 12]

Fórmula (XII)



[Tabla 2]

Compuesto	R ⁷	R ⁶	R ³	X ¹	Y ¹	Y ²	ClogP
1a (NEt-3IP)	O- <i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	Et	CH	N	CH	5.61
1b	O- <i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	Ms	CH	N	CH	4.28
1c	O- <i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	H	CH	N	CH	5.11
2a	O- <i>n</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	Et	CH	N	CH	5.83
2b	O- <i>n</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	Ms	CH	N	CH	4.50
2c	O- <i>n</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	H	CH	N	CH	5.33
3a (NEt-3IB)	O- <i>i</i> -Bn	<i>i</i> -Pr	Et	CH	N	CH	6.23
4a (NEt-4IP)	<i>i</i> -Pr	O- <i>i</i> -Pr	Et	CH	N	CH	5.61
4c	<i>i</i> -Pr	O- <i>i</i> -Pr	H	CH	N	CH	5.11
5c	<i>i</i> -Pr	O- <i>n</i> -Pr	H	CH	N	CH	5.33
6a (PEt-3IP)	O- <i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	Et	CH	N	N	4.89
7a (PEt-3IB)	O- <i>i</i> -Bn	<i>i</i> -Pr	Et	CH	N	N	5.50

Ejemplo 6

Síntesis del compuesto objetivo 9 (BEt-3IP)

El esquema del método de producción en este Ejemplo será mostrado en la Figura 4.

1) Síntesis del intermediario A1

5 Después de que se disolvieron metil éster del ácido 4-yodobenzoico (524 mg, 2.0 mmol) y el intermediario D (460 mg, 2.0 mmol) en tolueno anhidro (20 mL), y se agregaron a la misma tris (dibencilidenoacetona)dipaladio (92 mg, 5.0 mol%), (±)-BINAP (93 mg, 7.5% molar) y carbonato de cesio (1.56 g, 4.8 mmol), la mezcla se calentó durante la noche bajo reflujo a 110 °C bajo atmósfera de Ar. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 3), el precipitado se filtró a través de celita. El filtrado se destiló bajo presión reducida y se aplicó a cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo: n-hexano = 1: 5) para dar aceite marrón del intermediario A1 (234 mg, 36%).

10 ^1H RMN (500MHz, CDCl_3) δ 7.89 (dd, 2 H, J = 7.0 y 2.0 Hz, Ar-H), 7.14 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 6.94 (dd, 2 H, J = 7.0 y 2.0 Hz, Ar-H), 6.70 (dd, 1 H, J = 8.0 y 2.0 Hz, Ar-H), 6.68 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, Ar-H), 5.92 (s, 1 H, NH), 4.47 (sept, 1 H, J = 6.0 Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.87 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.27 (sept, 1 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.34 (d, 6 H, J = 6.0 Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.21 (d, 6 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

15 2) Intermediario B1

Después de que se suspendió hidruro de sodio (40 mg, 1.0 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (5 mL), se agregó el intermediario A1 (234 mg, 0.7 mmol) a la misma y la solución resultante se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente bajo atmósfera de Ar. Entonces, se agregó yodoetano (80 μL , 1.0 mmol) a la solución de reacción y se agitó durante otros 5 minutos a temperatura ambiente bajo atmósfera de Ar. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 5), la solución de reacción se vertió en ácido clorhídrico 2 N (30 mL), y luego se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo (25 mL x 2). Después de que la capa orgánica obtenida se lavó con agua (30 mL) y solución salina saturada (20 mL), la capa lavada se secó entonces usando sulfato de magnesio. El solvente se destiló bajo presión reducida para producir residuo de color amarillo (246 mg). El residuo obtenido se aplicó a cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo: n-hexano = 1: 5) produciendo aceite incoloro del intermediario B1 (212 mg, 83%).

25 ^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 7.82 (dd, 2 H, J = 7.0 y 2.0 Hz, Ar-H), 7.21 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 6.72 (dd, 1 H, J = 8.0 y 2.0 Hz, Ar-H), 6.66 (dd, 2 H, J = 7.0 y 2.0 Hz, Ar-H), 6.64 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, Ar-H), 4.45 (sept, 1 H, J = 6.0 Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.85 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.77 (q, 2 H, J = 7.0 Hz, NCH_2CH_3), 3.31 (sept, 1 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.31 (d, 6 H, J = 6.0 Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.24 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, NCH_2CH_3), 1.23 (d, 6 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

7) Síntesis del compuesto objetivo 9 (BEt-3IP)

30 El intermediario B1 (212 mg, 0.6 mmol) se disolvió en metanol (15 mL), entonces se agregó hidróxido de sodio acuoso 2 N (10 mL), y la solución resultante se agitó durante una hora en baño de agua a 60 °C. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 2), la neutralización se realizó con ácido clorhídrico 2 N (10 mL). La solución de reacción neutralizada se vertió en agua (40 mL), y luego la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 2). Después de que la capa orgánica obtenida se lavó con agua (50 mL) y solución salina saturada (30 mL), la capa lavada se secó entonces usando sulfato de magnesio. El solvente se destiló bajo presión reducida para producir residuo incoloro (229 mg) del objetivo. La recristalización (diclorometano/n-hexano) produjo aguja de cristal incoloro del compuesto objetivo 9 (133 mg, 65%).

40 ^1H RMN (300MHz, DMSO-d_6) δ 7.70 (d, 2 H, J = 9.0 Hz, Ar-H), 7.24 (d, 1 H, J = 8.5 Hz, Ar-H), 6.75 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, Ar-H), 6.72 (dd, 1 H, J = 8.5 y 2.0 Hz, Ar-H), 6.67 (d, 2 H, J = 9.0 Hz, Ar-H), 4.55 (sept, 1 H, J = 6.0 Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.75 (q, 2 H, J = 7.0 Hz, NCH_2CH_3), 3.22 (sept, 1 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.25 (d, 6 H, J = 6.0 Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.18 (d, 6 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.15 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, NCH_2CH_3).

Ejemplo 7

Síntesis del compuesto objetivo 10

El esquema del método de producción en este Ejemplo será mostrado en la Figura 5.

45 1) Síntesis del intermediario C1

Después de que el compuesto 1a (182 mg, 0.5 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida anhidra (2.0 mL), entonces se agregaron O-bencilhidroxilamina (65 mg, 0.5 mmol), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (90 mg, 0.6 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (123 mg, 0.6 mmol) y trietilamina anhidra (74 μ L, 0.5 mmol), y luego la solución resultante se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 2), la solución se vertió en agua (20 mL), y luego la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2). La capa orgánica se lavó con agua (20 mL) y solución salina saturada (20 mL). Después de que la capa orgánica obtenida se secó usando sulfato de magnesio, el solvente se destiló bajo presión reducida para producir el producto crudo (366 mg). La cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo: n-hexano = 1: 2 \rightarrow 1: 1) produjo un cristal en agujas incoloro del intermediario C1 (277 mg, q.y.).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, Ar-H), 8.22 (s, 1 H, NH), 7.60 (dd, 1 H, J = 9.0 y 2.0 Hz, Ar-H), 7.44 (dd, 2 H, J = 7.5 y 2.0 Hz, Ar-H), 7.41-7.36 (m, 3 H, Ar-H), 7.24 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 6.72 (dd, 1 H, J = 8.0 y 2.0 Hz, Ar-H), 6.63 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, Ar-H) 6.27 (d, 1 H, J = 9.0 Hz, Ar-H), 5.00 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.46 (sept, 1 H, J = 6.0 Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.98 (q, 2 H, J = 7.0 Hz, NCH_2CH_3), 3.31 (sept, 1 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.33 (d, 6 H, J = 6.0 Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.23 (d, 6 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.22 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, NCH_2CH_3).

2) Síntesis del compuesto objetivo 10

Se disolvió el intermediario C1 (185 mg, 0.4 mmol) en acetato de etilo (5.0 mL), entonces se agregó una cantidad apropiada de paladio sobre carbono, y la solución resultante se agitó durante una hora a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 2), la filtración se llevó a cabo con celita y el solvente se destiló bajo presión reducida para producir residuo (212 mg). La recrystalización (acetato de etilo/n-hexano) produjo cristal esférico de color blanco del compuesto objetivo 10 (146 mg, 99%).

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (br s, 1 H, OH), 8.85 (br s, 1 H, NH), 8.51 (d, 1 H, J = 2.5 Hz, Ar-H), 7.69 (dd, 1 H, J = 9.0 y 2.5 Hz, Ar-H), 7.27 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 6.80 (s, 1 H, Ar-H), 6.78 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 6.23 (d, 1 H, J = 9.0 Hz, Ar-H), 4.60 (1 H, sept, J = 6.0 Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.97 (sept, 1 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.32 (q, 2 H, J = 7.0 Hz, NCH_2CH_3), 1.27 (d, 6 H, J = 6.0 Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.20 (d, 6 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.16 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, NCH_2CH_3).

Punto de fusión 153.0-155.5 $^\circ\text{C}$

FAB-MS m/e: 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 8

Síntesis del compuesto objetivo 11

El esquema del método de producción en este Ejemplo será mostrado en la Figura 6.

1) Síntesis del intermediario D1

El intermediario D (230 mg, 1.0 mmol) y t-butil éster del ácido 6-cloronicotínico (214 mg, 1.0 mmol) se disolvieron en dioxano anhidro (5 mL), entonces se agregó monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (19 mg, 0.1 mmol), y la solución resultante se calentó bajo reflujo a 100 $^\circ\text{C}$ durante 22 horas. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 5), la solución se vertió en solución saturada de bicarbonato de sodio (40 mL), y luego la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Después de que la capa orgánica se lavó con agua (70 mL) y solución salina saturada (30 mL), la capa lavada se secó entonces usando sulfato de magnesio, y entonces el solvente se destiló bajo presión reducida. La cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo: n-hexano = 1: 6 \rightarrow 1: 5) produjo sólido de color blanco del intermediario D1 (158 mg, 43%).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.76 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 7.98 (dd, 1 H, J = 9.0 y 2.0 Hz), 7.16 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 6.87 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 6.81 (dd, 1 H, J = 8.0 y 2.0 Hz), 6.80 (br s, 1 H), 6.76 (d, 1 H, J = 9.0 Hz), 4.51 (sept, 1 H, J = 6.0 Hz), 3.28 (sept, 1 H, J = 7.0 Hz), 1.58 (s, 9 H), 1.35 (d, 6 H, J = 6.0 Hz), 1.21 (d, 6 H, J = 7.0 Hz).

2) Síntesis del intermediario E1

Después de que el hidruro de sodio (60%, en aceite) (28 mg, 0.7 mmol) se lavó con n-hexano, se agregó la solución del intermediario D1 (125 mg, 0,35 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (5 mL), y luego la solución resultante se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente bajo atmósfera de Ar. Entonces, se agregó yodoetano (45 μ L, 0.56 mmol), y luego la solución resultante se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 5), la solución se vertió en agua (90 mL), y luego la

solución resultante se extrajo con acetato de etilo (40 mL x 3). Después de que capa orgánica se lavó con agua (40 mL x 2) y solución salina saturada (30 mL), la capa lavada se secó entonces usando sulfato de magnesio, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. La cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo: n-hexano = 1: 8) produjo aceite incoloro del intermedio E1 (121 mg, 87%).

- 5 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 7.76 (dd, 1 H, J = 9.0 y 2.0 Hz), 7.24 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 6.74 (dd, 1 H, J = 8.0 y 2.0 Hz), 6.65 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 6.24 (d, 1 H, J = 9.0 Hz), 4.47 (sept, 1 H, J = 6.0 Hz), 4.02 (q, 2 H, J = 7.0 Hz), 3.31 (sept, 1 H, J = 7.0 Hz), 1.55 (s, 9 H), 1.33 (d, 6 H, J = 6.0 Hz), 1.23 (d, 6 H, J = 7.0 Hz), 1.23 (t, 3 H, J = 7.0 Hz).

3) Síntesis del intermediario F1

- 10 El intermediario E1 (744 mg, 1.9 mmol) se disolvió en metanol (50 mL), y se agregó carbonato de calcio (281 mg, 2.8 mmol) y se suspendió en H_2O (20 mL). Se agregó gota a gota la solución de ICl (103 μL , 2.1 mmol) en metanol (50 mL) y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 10), la solución de reacción se vertió en agua (80 mL), y luego la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La capa orgánica se lavó con agua (100 mL) y solución salina saturada (30 mL). Después de que la capa orgánica obtenida se secó usando sulfato de magnesio, el solvente se destiló bajo presión reducida. La cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo: n-hexano = 1: 10) produjo aceite color marrón del intermediario F1 (818 mg).

- 15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (d, 1 H, J = 2.5 Hz), 7.81 (dd, 1 H, J = 9.0 y 2.5 Hz), 7.68 (s, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 5.96 (d, 1 H, J = 9.0 Hz), 4.49-4.43 (m, 1 H), 4.36-4.32 (m, 1 H), 3.60-3.56 (m, 1 H), 3.26 (sept, 1 H, J = 7.0 Hz), 1.55 (s, 9 H), 1.33-1.30 (m, 6 H), 1.28-1.21 (m, 9 H).

- 20 4) Síntesis del intermediario G1

- 25 Se disolvieron ácido acrílico (220 μL , 3.2 mmol) y trietilamina (446 μL , 3.2 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (5.0 mL), y luego se agregaron el intermediario F1 (337 mg, 0.64 mmol), tritoluifosfina (40 mg, 20% molar) y tris (dibencilidenoacetona)dipaladio (27 mg, 5% molar) y se calentaron a 120 $^\circ\text{C}$ durante 10 horas con agitación bajo atmósfera de Ar. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 1), se llevó a cabo la filtración con celita, y la solución se vertió en agua (80 mL), y luego la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La capa orgánica se lavó con agua (50 mL) y solución salina saturada (30 mL). Después de que la capa orgánica obtenida se secó usando sulfato de magnesio, el solvente se destiló bajo presión reducida. La cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo: n-hexano = 1: 2) produjo aceite incoloro del intermediario G1 (125 mg, 35% para 2 etapas).

- 30 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.83 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 7.79 (dd, 1 H, J = 8.9 y 2.4 Hz), 7.64 (d, 1 H, J = 16.0 Hz), 7.59 (s, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 6.31 (d, 1 H, J = 16.0 Hz), 6.01 (d, 1 H, J = 9.0 Hz), 4.52 (sept, 1 H, J = 6.0 Hz), 4.22 (br s, 1 H), 3.71 (br s, 1 H), 3.30 (sept, 1 H, J = 7.0 Hz), 1.55 (s, 9 H), 1.33 (br s, 6 H), 1.27 (d, 6 H, J = 7.0 Hz), 1.22 (t, 3 H, J = 7.0 Hz).

5) Síntesis del compuesto objetivo 11

- 35 El intermediario G1 se disolvió en ácido clorhídrico-1,4-dioxano 4 N (3 mL), y luego la solución resultante se calentó hasta 40 $^\circ\text{C}$ durante 15 horas con agitación. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 2: 1), la solución se vertió en agua (40 mL), y luego la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (25 mL x 3). La capa orgánica se lavó con agua (40 mL) y solución salina saturada (20 mL). Después de que la capa orgánica obtenida se secó usando sulfato de magnesio, el solvente se destiló bajo presión reducida. La cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo: n-hexano = 2: 1) produjo sólido blanco del compuesto 11 objetivo (23 mg, 21%).

- 40 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 12.37 (br s, 1 H), 8.70 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 7.82 (dd, 1 H, J = 9.0, 2.0 Hz), 7.77 (s, 1 H), 7.33 (d, 1 H, J = 16.0 Hz), 6.87 (s, 1 H), 6.45 (d, 1 H, J = 16.0 Hz), 6.02 (d, 1 H, J = 9.0 Hz), 4.69 (sept, 1 H, J = 6.0 Hz), 4.09 (br s, 1 H), 3.78 (br s, 1 H), 1.27-1.23 (m, 12 H), 1.14 (t, 3 H, J = 7.0 Hz).

6) Síntesis del intermediario H1

- 45 Se disolvieron N-(4-aminobutil)acrilamida (53 mg, 0.84 mmol) y trietilamina (58 μL , 0.42 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (2.0 mL), entonces se agregaron el intermediario F1 (102 mg, 0.42 mmol), tritoluifosfina (5 mg, 20% molar) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (4 mg, 5% molar), y luego la solución resultante se calentó hasta 120 $^\circ\text{C}$ durante 19 horas con agitación bajo atmósfera de Ar. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 1), se llevó a cabo la filtración con celita, entonces, la solución se vertió en agua (60 mL), y luego la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 2). La capa orgánica se lavó con agua (30 mL x 2) y

solución salina saturada (20 mL). Después de que la capa orgánica obtenida se secó usando sulfato de magnesio, el solvente se destiló bajo presión reducida. La cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo: n-hexano = 1: 1 → 2: 1 → 4: 1) produjo sólido de color blanco del intermediario H1 (44 mg, 57% para 2 etapas).

5 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.82 (d, 1 H, J = 1.5 Hz), 7.76 (dd, 1 H, J = 9.0 y 1.5 Hz), 7.52 (s, 1H), 7.46 (d, 1 H, J = 16.0 Hz), 6.55 (s, 1 H), 6.27 (d, 1 H, J = 16.0 Hz), 6.02 (d, 1 H, J = 9.0 Hz), 5.80 (br s, 1H), 4.60 (br s, 1H), 4.48 (m, 1 H), 4.30 (m, 1 H), 3.64 (m, 1H), 3.34-3.33 (m, 2H), 3.33 (sept, 1 H J = 7.0 Hz), 3.13 (m, 2H), 1.54 (s, 9 H), 1.44 (s, 9H), 1.32 (m, 6H), 1.27-1.24 (m, 6H), 1.23 (t, 3H, J = 7.0 Hz).

Ejemplo 9 Síntesis del compuesto objetivo 12

El esquema del método de producción en este Ejemplo será mostrado en la Figura 7.

10 1) Síntesis del intermediario I1

El intermediario F (350 mg, 1.0 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (5.0 mL), entonces se agregó tricloruro de aluminio (400 mg, 3.0 mmol), y la solución resultante se agitó durante 7 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 5), la solución se vertió en ácido clorhídrico 1 N (40 mL), y luego la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 2).
15 La capa orgánica se lavó con agua (40 mL) y solución salina saturada (30 mL). Después de que la capa orgánica obtenida se secó usando sulfato de magnesio, el solvente se destiló bajo presión reducida para producir residuo de aceite marrón. La cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo: n-hexano = 1: 3) produjo aceite incoloro del intermedio I1 (314 mg, q.y.).

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (d, 1 H, J = 2.5 Hz, Ar-H), 7.79 (dd, 1 H, J = 9.0 y 2.5 Hz, Ar-H), 7.24 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 6.76 (dd, 1 H, J = 8.0 y 2.0 Hz, Ar-H), 6.61 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, Ar-H), 6.27 (d, 1 H, J = 9.0 Hz, Ar-H), 5.31 (s, 1 H, OH), 4.00 (q, 2 H, J = 7.0 Hz, NCH_2CH_3), 3.86 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.23 (sept, 1 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.29 (d, 6 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.22 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, NCH_2CH_3).

2) Síntesis del compuesto objetivo 12

25 El intermediario I1 (315 mg, 1.0 mmol) se disolvió en metanol (15 mL), entonces se agregó hidróxido de sodio acuoso 2 N (10 mL), y la solución resultante se agitó durante 5 minutos en baño de agua a 60 °C. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 2), la neutralización se realizó con ácido clorhídrico 2 N (10 mL). La solución de reacción neutralizada se vertió en agua (40 mL), y luego la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 2). La capa orgánica obtenida se lavó con agua (50 mL) y solución salina saturada (30 mL), y después se secó usando sulfato de magnesio. El solvente se destiló bajo presión reducida para producir residuo incoloro
30 (322 mg) del objetivo. La recristalización (etanol/n-hexano) produjo agujas de cristal incoloro del compuesto objetivo 12 (214 mg, 71%).

35 ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.46 (br s, 1 H, CO_2H), 9.57 (br s, 1 H, OH), 8.66 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, Ar-H), 7.79 (dd, 1 H, J = 9.0 y 2.0 Hz, Ar-H), 7.22 (d, 1 H, J = 7.5 Hz, Ar-H), 6.68 (dd, 1 H, J = 7.5 y 2.0 Hz, Ar-H), 6.66 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, Ar-H), 6.25 (d, 1 H, J = 9.0 Hz, Ar-H), 3.93 (q, 2 H, J = 7.0 Hz, NCH_2CH_3), 3.21 (sept, 1 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.19 (d, 6 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.13 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, NCH_2CH_3).

Ejemplo 10

Síntesis del compuesto objetivo 13a

El esquema del método de producción en este Ejemplo será mostrado en la Figura 7.

1) Síntesis del intermediario J1

40 Después de que el intermedio I1 (75 mg, 0.2 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida anhidro (3.0 mL), entonces se agregaron carbonato de potasio (69 mg, 0.5 mmol), una cantidad apropiada de yoduro de potasio y bromuro de bencilo (59 μL , 0.5 mmol), y luego la solución resultante se calentó a 60 °C durante 2 horas con agitación bajo atmósfera de argón. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 5), la solución se vertió en agua (30 mL), y luego la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La capa orgánica se
45 lavó con agua (30 mL x 2) y solución salina saturada (30 mL). Después de que la capa orgánica obtenida se secó usando sulfato de magnesio, el solvente se destiló bajo presión reducida para producir residuo de aceite incoloro (70 mg). La

cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo: n-hexano = 1: 5) produjo aceite incoloro del intermediario J1 (67 mg, 71%).

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (d, 1 H, J = 2.5 Hz, Ar-H), 7.77 (dd, 1 H, J = 9.0 y 2.5 Hz, Ar-H), 7.43 (m, 5 H, Ar-H), 7.29 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 6.80 (dd, 1 H, J = 8.0 y 2.0 Hz, Ar-H), 6.73 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, Ar-H), 6.20 (d, 1 H, J = 9.0 Hz, Ar-H), 5.05 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.01 (q, 2 H, J = 7.0 Hz, NCH_2CH_3), 3.85 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.43 (sept, 1 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.28 (d, 6 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.20 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, NCH_2CH_3).

2) Síntesis del compuesto objetivo 13a

10 El intermediario J1 (67 mg, 0,17 mmol) se disolvió en metanol (3,0 mL), entonces se agregó hidróxido de sodio acuoso 2 N (3.0 mL), y la solución resultante se agitó durante 3 horas en baño de agua a 60 °C. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 3), la solución se vertió en solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL), y luego la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). Después de que la capa orgánica obtenida se lavó con agua (30 mL x 2) y solución salina saturada (30 mL), la capa lavada se secó entonces con sulfato de magnesio. El solvente se destiló bajo presión reducida para producir residuo incoloro del compuesto objetivo 13a (55 mg, 83%).

15 ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 12.51 (br s, 1 H, CO_2H), 8.67 (d, 1 H, J = 2.5 Hz, Ar-H), 7.76 (dd, 1 H, J = 9.0 y 2.5 Hz, Ar-H), 7.46-7.33 (m, 5 H, Ar-H), 7.32 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 6.95 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, Ar-H), 6.85 (dd, 1 H, J = 8.0 y 2.0 Hz, Ar-H), 6.21 (d, 1 H, J = 9.0 Hz, Ar-H), 5.13 (s, 2 H, CH_2Ph), 3.97 (q, 2 H, J = 7.0 Hz, NCH_2CH_3), 3.32 (sept, 1 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.22 (d, 6 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.12 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, NCH_2CH_3).

Ejemplo 11

20 Síntesis del compuesto objetivo 13b

El esquema del método de producción en este Ejemplo será mostrado en la Figura 7.

1) Síntesis del intermediario K1

25 El intermediario I1 (59 mg, 0.2 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida anhidra (3.0 mL), entonces se agregaron carbonato de potasio (69 mg, 0.5 mmol), una cantidad apropiada de yoduro de potasio y (2-bromoetil) benceno (68 μL , 0.5 mmol), y la solución resultante se calentó hasta 60 °C durante 17 horas con agitación bajo atmósfera de argón. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 6), la solución se vertió en agua (30 mL), y luego la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La capa orgánica se lavó con agua (30 mL x 2) y solución salina saturada (30 mL). Después de que la capa orgánica obtenida se secó usando sulfato de magnesio, el solvente se destiló bajo presión reducida para producir residuo de aceite incoloro (87 mg). La cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo: n-hexano = 1: 15 \rightarrow 1: 6) produjo aceite incoloro del intermediario K1 (27 mg, 35%).

30 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.83 (d, 1 H, J = 2.5 Hz, Ar-H), 7.78 (dd, 1 H, J = 9.0 y 2.5 Hz, Ar-H), 7.32-7.22 (m, 6 H, Ar-H), 6.76 (dd, 1 H, J = 8.0 y 2.0 Hz, Ar-H), 6.63 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, Ar-H), 6.22 (d, 1 H, J = 9.0 Hz, Ar-H), 4.12 (t, 2 H, J = 6.5 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 4.00 (q, 2 H, J = 7.0 Hz, NCH_2CH_3), 3.85 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.31 (sept, 1 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.11 (t, 2 H, J = 6.5 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 1.21 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, NCH_2CH_3), 1.21 (d, 6 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

35 2) Síntesis del compuesto objetivo 13b

40 El intermediario K1 (27 mg, 0.07 mmol) se disolvió en metanol (3.0 mL), entonces se agregó hidróxido de sodio acuoso 2 N (3.0 mL), y la solución resultante se agitó durante 2 horas en baño de agua a 60 °C. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 3), la solución se vertió en solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL), y luego la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). Después de que la capa orgánica obtenida se lavó con agua (20 mL x 2) y solución salina saturada (20 mL), la capa lavada se secó entonces con sulfato de magnesio. El solvente se destiló bajo presión reducida para dar residuo incoloro (25 mg, 89%) del objetivo. La recristalización (metanol) produjo aguja de cristal incoloro del compuesto objetivo 13b (6 mg, 21%).

45 ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 12.47 (br s, 1 H, CO_2H), 8.66 (d, 1 H, J = 2.5 Hz, Ar-H), 7.77 (dd, 1 H, J = 9.0 y 2.5 Hz, Ar-H), 7.31-7.21 (m, 5 H, Ar-H), 7.26 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 6.85 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, Ar-H), 6.80 (dd, 1 H, J = 8.0 y 2.0 Hz, Ar-H), 6.23 (d, 1 H, J = 9.0 Hz, Ar-H), 4.17 (t, 2 H, J = 6.5 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.97 (q, 2 H, J = 7.0 Hz, NCH_2CH_3), 3.19 (sept, 1 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.04 (t, 2 H, J = 6.5 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 1.13 (d, 6 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.13 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, NCH_2CH_3).

Ejemplo 12

Síntesis del compuesto objetivo 13c

El esquema del método de producción en este Ejemplo será mostrado en la Figura 7.

1) Síntesis del intermediario L1

5 El intermediario I1 (77 mg, 0.2 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida anhidra (3.0 mL), entonces se agregaron carbonato de potasio (69 mg, 0.5 mmol), una cantidad apropiada de yoduro de potasio y 3-bromo-2-metil propeno (50 μ L, 0.5 mmol), y la solución resultante se calentó hasta 60 °C durante 4 horas con agitación bajo atmósfera de argón. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 5), la solución se vertió en agua (60 mL), y luego la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La capa orgánica se lavó con agua (40 mL) y solución salina saturada (40 mL). Después de que la capa orgánica obtenida se secó usando sulfato de magnesio, el solvente se destiló bajo presión reducida para producir residuo de aceite color marrón (92 mg). La cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo: n-hexano = 1: 6) produjo aceite incoloro del intermediario L1 (60 mg, 71%).

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (d, 1 H, J = 2.5 Hz, Ar-H), 7.80 (dd, 1 H, J = 9.0 y 2.5 Hz, Ar-H), 7.27 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 6.79 (dd, 1 H, J = 8.0 y 2.0 Hz, Ar-H), 6.66 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, Ar-H), 6.25 (d, 1 H, J = 9.0 Hz, Ar-H), 5.10 (s, 1 H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2)\text{CH}_3$), 4.99 (s, 1 H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2)\text{CH}_3$), 4.39 (s, 2 H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2)\text{CH}_3$), 4.03 (q, 2 H, J = 7.0 Hz, NCH_2CH_3), 3.86 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.39 (sept, 1 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.84 (s, 3 H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2)\text{CH}_3$), 1.27 (d, 6 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.23 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, NCH_2CH_3).

2) Síntesis del compuesto objetivo 13c

20 El intermediario L1 (60 mg, 0,17 mmol) se disolvió en metanol (3.0 mL), entonces se agregó hidróxido de sodio acuoso 2 N (3.0 mL), y la solución resultante se agitó durante 3 horas en baño de agua a 60 °C. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 3), la solución se vertió en solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL), y luego la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). Después de que la capa orgánica obtenida se lavó con agua (20 mL x 2) y solución salina saturada (30 mL), la capa lavada se secó entonces con sulfato de magnesio. El solvente se destiló bajo presión reducida para producir residuo incoloro (60 mg, 95%) del objetivo. La recristalización (metanol) produjo aguja de cristal incoloro del compuesto objetivo 13c (32 mg, 51%).

25 ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (br s, 1 H, CO_2H), 8.67 (d, 1 H, J = 2.5 Hz, Ar-H), 7.78 (dd, 1 H, J = 9.0 y 2.5 Hz, Ar-H), 7.51 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 6.84-6.81 (m, 2 H, Ar-H), 6.25 (d, 1 H, J = 9.0 Hz, Ar-H), 5.08 (s, 1 H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2)\text{CH}_3$), 4.96 (s, 1 H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2)\text{CH}_3$), 4.47 (s, 2 H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2)\text{CH}_3$), 3.98 (q, 2 H, J = 7.0 Hz, NCH_2CH_3), 3.30 (sept, 1 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.78 (s, 3 H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2)\text{CH}_3$), 1.22 (d, 6 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.14 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, NCH_2CH_3).

30 Ejemplo 13

Síntesis del compuesto objetivo 13d

El esquema del método de producción en este Ejemplo será mostrado en la Figura 7.

1) Síntesis del intermediario M1

35 El intermediario I1 (89 mg, 0,3 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida anhidra (3.0 mL), entonces se agregaron carbonato de potasio (69 mg, 0.5 mmol), una cantidad apropiada de yoduro de potasio y 1-bromo-3-metil-2-buteno (59 μ L, 0.5 mmol), y la solución resultante se calentó hasta 60 °C durante 17 horas con agitación bajo atmósfera de argón. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 6), la solución se vertió en agua (30 mL), y luego la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La capa orgánica se lavó con agua (30 mL x 2) y solución salina saturada (30 mL). Después de que la capa orgánica obtenida se secó usando sulfato de magnesio, el solvente se destiló bajo presión reducida para producir residuo de aceite incoloro (76 mg). La cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo: n-hexano = 1: 7) produjo aceite incoloro del intermediario M1 (50 mg, 50%).

40 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (d, 1 H, J = 2.5 Hz, Ar-H), 7.79 (dd, 1 H, J = 9.0 y 2.5 Hz, Ar-H), 7.25 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 6.77 (dd, 1 H, J = 8.0 y 2.0 Hz, Ar-H), 6.66 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, Ar-H), 6.25 (d, 1 H, J = 9.0 Hz, Ar-H), 5.45 (m, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 4.48 (d, 2 H, J = 6.5 Hz, $\text{OCH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 4.03 (q, 2 H, J = 7.0 Hz, NCH_2CH_3), 3.86 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.35 (sept, 1 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.77 (s, 3 H, $\text{OCH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 1.69 (s, 3 H, $\text{OCH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 1.24 (d, 6 H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

2) Síntesis del compuesto objetivo 13d

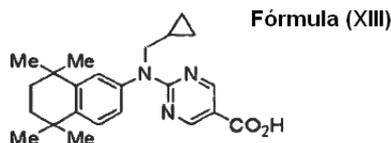
El intermediario M1 (50 mg, 0.14 mmol) se disolvió en metanol (3.0 mL), entonces se agregó hidróxido de sodio acuoso 2 N (3.0 mL), y la solución resultante se agitó durante 3 horas en baño de agua a 60 ° C. Después de que la finalización de la reacción se confirmó en placas de TLC (acetato de etilo: n-hexano = 1: 3), la solución se vertió en solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL), y luego la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). Después de que la capa orgánica obtenida se lavó con agua (30 mL x 2) y solución salina saturada (30 mL), la capa lavada se secó entonces con sulfato de magnesio. El solvente se destiló bajo presión reducida para producir residuo incoloro (50 mg, q.y.) del objetivo. La recristalización (metanol) produjo aguja de cristal incoloro del compuesto objetivo 13d (13 mg, 25%).

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.46 (br s, 1 H, CO₂H), 8.67 (d, 1 H, J = 2.5 Hz, Ar-H), 7.78 (dd, 1 H, J = 9.0 y 2.5 Hz, Ar-H), 7.28 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, Ar-H), 6.85 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, Ar-H), 6.81 (dd, 1 H, J = 8.0 y 2.0 Hz, Ar-H), 6.25 (d, 1 H, J = 9.0 Hz, Ar-H), 5.41 (t, 1 H, J = 6.5 Hz, OCH₂CHC(CH₃)₂), 4.53 (d, 2 H, J = 6.5 Hz, OCH₂CHC(CH₃)₂), 3.98 (q, 2 H, J = 7.0 Hz, NCH₂CH₃), 3.25 (sept, 1 H, J = 7.0 Hz, CH(CH₃)₂), 1.73 (s, 3 H, OCH₂CHC(CH₃)₂), 1.66 (s, 3 H, OCH₂CHC(CH₃)₂), 1.19 (d, 6 H, J = 7.0 Hz, CH(CH₃)₂), 1.14 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, NCH₂CH₃).

Ejemplo comparativo

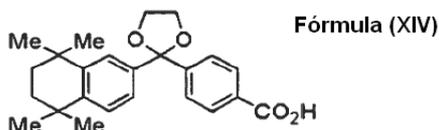
Fórmula XIII (PA024) :

[Compuesto 13]



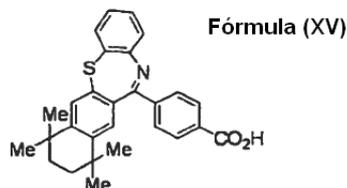
Fórmula XIV (SR11237) :

[Compuesto 14]



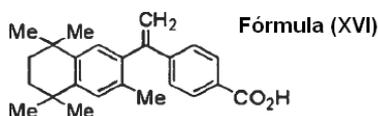
Fórmula XV (HX630) :

[Compuesto 15]



Fórmula XVI (LGD1069) :

[Compuesto 16]



[Tabla 3]

Compuesto	CLogP
PA024	7.18
SR11237	6.40
HX630	9.18
LGD1069	8.19

Ejemplo experimental 1

Método 1 de evaluación de actividad

5 La cepa de células de leucemia humana HL-60 se diferencia en granulocitos (neutrófilos) para llegar a tener una capacidad para expresar oxígeno activo. Cuando la estimulación del TPA (12-O-tetradecanoil-forbol-13-acetato) provoca que el oxígeno activo sea producido en esta célula y reduzca el NBT (Tetrazolio Nitro azul), las células son teñidas de azul. Un método para medir la capacidad de inducción de diferenciación de células en granulocitos mediante el uso de este principio es denominado como método de reducción de NBT. Por lo tanto, la capacidad de inducción de diferenciación del compuesto sintetizado fue medida por el método de reducción de NBT.

10 Se agregó suero bovino fetal (FBS) a los medios RPMI-1640 en 10% de v/v y se agregaron antibióticos adicionales (penicilina y estreptomina), y eso fue utilizado como un medio de crecimiento para cultivo de la cepa celular de leucemia humana HL-60. El subcultivo celular se llevó a cabo utilizando un matraz de cultivo mediante el mantenimiento y el subcultivo de células en un incubador que contenía CO₂ al 5% a fin de no permitir que la densidad celular excediera 100 células/mL, y se utilizó para el experimento (Documento no patente No. 16).

1) Agentes y compuestos

15 Para el compuesto sintetizado del presente Ejemplo Experimental representado por la fórmula general XII y el compuesto (PA024) del Ejemplo Comparativo representado por la fórmula XIII, sus CLogPs que indican solubilidad en lípidos se calcularon mediante ChemDraw™, el cual es un programa para ilustrar la estructura química, y sus valores se dieron en las Tablas 2 y 3. Como resultado, se confirmó que el compuesto de la presente invención tiene una menor solubilidad en lípidos que la de cada compuesto representado por los Ejemplos Comparativos.

20 Cada compuesto se disolvió en dimetilsulfóxido (DMSO) en 20 mM para preparar una solución de reserva. El NBT se preparó en 0.2% p/v mediante el uso de PBS (-) 2 horas antes de su uso y se incubó a 37 °C. El TPA se disolvió en etanol (EtOH) en 2 mg/mL para preparar una solución de reserva. Esta solución de TPA se preparó en 20 µg/mL mediante el uso de PBS (-) en el momento del uso.

2) Método

25 A una solución de células en la que se suspendieron células de leucemia humana cepa HL-60 (8 x 10⁴ células/mL) en 2 mL de medio de crecimiento, PA024 y cada compuesto se agregó a concentraciones finales de 10 µM y 1 µM, respectivamente, y fueron cultivadas luego en la incubadora con contenido de CO₂ al 5% durante cuatro días.

30 La acción del agonista de RXR es potenciado por el uso combinado de eso y el agonista del RAR. Por lo tanto, cuando se evaluó la actividad sinérgica, Am80, el agonista de RAR conocido, se agregó a una concentración final de 0.33 nM y se cultivó de la misma forma (Documento no patente No. 16). Después de cuatro días de cultivo, las células se recolectaron por centrifugación (4 °C, 1500 rpm, 5 minutos). Después de que estas células fueron sembradas en 1 mL de un medio de crecimiento fresco, entonces se agregaron 1 mL de de 0.2% p/v de solución de NBT y 20 µL de 20 µg/ml de solución de TPA, y la incubación se llevó a cabo en el incubador que contenía CO₂ al 5% a 37 °C durante 30 minutos. Entonces, se contaron el número de células teñidas y el número total de células en un contador de células. Entre tanto, la medición se llevó a cabo tres veces contando 200 células o más a la vez y se calculó una rata de inducción de la diferenciación a partir de un valor medio obtenido promediándolos.

40 El resultado de la prueba descrita anteriormente se muestra en la Tabla 4 a continuación. En la Tabla 4, a) la EC₅₀ de la actividad retinoide mostró una concentración que da la mitad de la rata que induce la diferenciación máxima en la inducción de diferenciación de HL-60 bajo solo el compuesto de prueba. Mientras tanto, "inerte" significa que la capacidad de inducción de la diferenciación no puede ser observada incluso en 10 µM. Del mismo modo, b) BA (bioactividad) (%) se

refiere a la rata que induce la diferenciación máxima con respecto al número total de células en esta prueba. Del mismo modo, c) SEC₅₀ es una actividad sinérgica retinoide y es denominada como una concentración que da la mitad de la rata que induce la diferenciación máxima en la inducción de diferenciación de HL-60 del compuesto de prueba cuando Am80, el cual es ampliamente conocido como un agonista de retinoides, está presente en 3.3×10^{-10} M. Mientras tanto, la rata que induce la diferenciación de HL-60 está entre 2 y 4% cuando Am80 está presente solo en esta concentración.

[Tabla 4]

Compuesto	R ⁷	R ⁶	R ⁵	X ⁴	X ³	Y ²	Actividad retinoide		Actividad sinérgica retinoide	
							EC ₅₀ (nM) ^{a)}	BA(%) ^{b)}	SEC ₅₀ (nM) ^{c)}	BA(%) ^{b)}
PA024							Inerte ^{a)}	-	3	80
1a(NEt-3IP)	<i>O-t</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	Et	CH	N	CH	>10000	4	10	80
1b	<i>O-i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	Ms	CH	N	CH	>10000	44	900	63
1c	<i>O-i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	H	CH	N	CH	>10000	24	4500	63
2a	<i>O-n</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	Et	CH	N	CH	>10000	4	23	74
2b	<i>O-n</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	Ms	CH	N	CH	>10000	50	800	63
2c	<i>O-n</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	H	CH	N	CH	>10000	50	4300	60
3a(NEt-3IB)	<i>O-i</i> -Ba	<i>i</i> -Pr	Et	CH	N	CH	>10000	-	22	81
4a(NEt-4IP)	<i>i</i> -Pr	<i>O-i</i> -Pr	Et	CH	N	CH	>10000	-	23	64
4c	<i>i</i> -Pr	<i>O-i</i> -Pr	H	CH	N	CH	>10000	24	>10000	29
5c	<i>i</i> -Pr	<i>O-n</i> -Pr	H	CH	N	CH	>10000	3	>10000	15
6a(PEt-3IP)	<i>O-i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	Et	CH	N	N	>10000	3	12	87

De los resultados anteriores, el compuesto de la presente invención no mostró menos actividad sinérgica (promoción de la acción para diferenciación-inducción de Am80) para células HL-60 que PA024, que es un compuesto existente para regular la inducción de la diferenciación celular. Además, se confirmó que el efecto de activación sinérgica retinoide obtenido de actuar junto con Am80 es extremadamente alto.

Ejemplo Experimental 2

Método 2 de evaluación de actividad

La mayoría de los receptores nucleares son factores de transcripción asociados con la regulación de la transcripción, de tal manera que el ensayo del gen informador es llevado a cabo como un medio para la medición de su actividad de transcripción. Un plásmido de expresión para la proteína del receptor de RXR y un plásmido informador se introdujeron en células tales como las células COS-1 y células HeLa para causar sobreexpresión. Y, cuando el agonista del RXR es unido al receptor, la transcripción es inducida en una manera dependiente de ligando, y una proteína que es denominada proteína de fusión se produce en dirección 3'. La unión de esta proteína de fusión al sitio de unión en el plásmido informador inicia la transcripción para producir la luciferasa en dirección 3'. La actividad del agonista de RXR fue medida mediante la medición de esta actividad de luciferasa.

Se utilizó medio de Eagle MEM Modificado de Dulbecco (DMEM) como medio de crecimiento. Primero, el medio se preparó disolviendo 9.5 g de polvo de DMEM en 1 L de agua Milli-Q, aplicándolo a autoclave (121 °C, durante 15 minutos), entonces se enfrió a temperatura ambiente, agregando un suero bovino fetal inactivado (FBS) en 10% (v/v), agregando adicionalmente 10 mL de NaHCO₃ al 10%, el cual se aplicó previamente a autoclave, y luego agregando al mismo 10 mL de L-glutamina esterilizada por filtración.

El paso se llevó a cabo mediante la eliminación de sobrenadante de cultivo del cultivo de células cultivadas en una placa de cultivo de 100 mm, la recolectando las células por tripsinización, centrifugando a 1000 rpm a 4 °C durante 3 minutos, entonces dispersando las células mediante la adición de medio de crecimiento y cultivándolas en una placa de cultivo de 100 mm (15 mL de medio de crecimiento) a 37 °C en presencia de CO₂ al 5%.

- 5 La transformación se llevó a cabo utilizando reactivo de transfección Effectene™ (QIAGEN). Además, se utilizó el Sistema de Ensayo de Luciferasa para evaluar la actividad de luciferasa. Se utilizó Am80 para el control positivo del RAR, y se utilizó el ácido 9-*cis* retinoico para el control positivo del RXR. Se disolvieron en DMSO para usar como una solución de reserva y se midieron en cada placa a ensayar. Además, se utilizó ATRA (1 μM) para el control interno del RAR, y se utilizó PA024 (1 μM) para la del RXR.

10 Método

En el día 1: se sembraron células COS-1 junto con 15 mL de medio de crecimiento en una placa de cultivo de 60 mm a 50 x 10⁴ células y se cultivaron durante la noche.

En el día 2: se llevó a cabo la transformación mediante lipofección usando Reactivo de Transfección Effectene™.

- 15 En el día 3: 16 a 18 horas más tarde, se eliminó el sobrenadante de cultivo, las células se recogieron por tripsinización, se llevó a cabo la centrifugación a 1000 rpm a 4 °C durante 3 minutos, a continuación, entonces las células se dispersaron mediante la adición de medio de crecimiento, y luego las células fueron sembradas en una placa blanca de 96 pozos a 2.0 x 10⁴ células/pozo. Entonces, se agregó cada compuesto a una concentración de DMSO de 1% o inferior.

En el día 4: 24 horas más tarde, se utilizaron 25 μL del sobrenadante para la medición SEAP, y la solución que contenía las células restantes se utilizó para medir la actividad de luciferasa.

- 20 De los resultados de las pruebas descritas anteriormente, los resultados relacionados con RXR se muestran en la Tabla 5 a continuación. En la Tabla 5, a) EC₅₀ indicó una concentración que da la mitad del potencial máximo de activación transcripcional. Igualmente, b) BA (bioactividad) (%) indica potencial relativo de activación transcripcional máximo cuando PA024 (1 μM) es 100%. Del mismo modo, c) LGD1069 se refiere al Documento no patente No. 17.

Resultado

[Tabla 5]

Compuesto.	OR ⁷	Y ²	RXRα		RXRβ		RXRγ		CLogP
			EC ₅₀ (nM)	E=(%)	EC ₅₀ (aM)	E=(%)	EC ₅₀ (nM)	E=(%)	
NEt-3IP(1a)	3'-O <i>i</i> -Pr	CH	27	130	35	110	>380	>88	5.61
NEt-3IB(3a)	3'-O <i>i</i> -Bn	CH	0.77	110	18	140	3.0	100	6.23
NEt-4IP(4a)	4'-O <i>i</i> -Pr	CH	>660	>110	>1300	>80	>350	>81	5.61
PEt-3IP (6a)	3'-O <i>i</i> -Pr	N	6.0	110	18	100	>58	105	4.89
PEt-3IB (7a)	3'-O <i>i</i> -Bn	N	2.9	110	73	140	4.9	105	5.50
PA024	-	-	3.0	100	24	100	11	100	7.23
LGD1069	-	-	3.3	100	4.3	110	2.8	100	8.23

EC₅₀ se determinó mediante curvas de volumen/reacción. Actividad del RXR fue estandarizada por PA024 (1 μM).

25

De los resultados anteriores, el compuesto de la presente invención mostró más excelente actividad de regulación de la transcripción (es decir, la expresión de proteína informadora a través de un subtipo del RXR) que LGD1069 (también conocido como bexaroteno), el cual es un agonista del RXR existente. Además, se observó que la selectividad del compuesto 1a (Net-3IP) para RXR/β fue 10 veces o más que la del RXRγ (agonista dual de RXR/β).

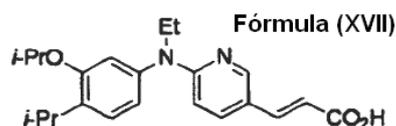
Ejemplo Experimental 3

Método 3 de evaluación de la actividad: actividad inhibidora de la histona desacetilasa (HDAC)

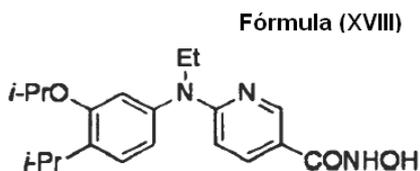
Método

- 5 La actividad inhibidora de la HDAC se evaluó para los compuestos representados por las fórmulas XVII y XVIII, a través del uso del Kit de Ensayo de Selección Actividad/Inhibidor de la HDAC suministrada por Cayman y de acuerdo con ese protocolo.

[Compuesto 17]



[Compuesto 18]



Resultados

- 10 En cuanto a la actividad inhibidora de HDAC del compuesto XVII, la rata de inhibición de la actividad fue de 78% a 100 μ M. Además, el IC₅₀ de la actividad inhibidora de la HDAC del compuesto XVIII fue 2.5 μ Md. Mientras tanto, la actividad del RXR de este compuesto fue como se muestra en la Figura 8.

Ejemplo Experimental 4

Acción antiinflamatoria (prueba de edema por carragenina)

- 15 La prueba de edema por carragenina se utilizó para la prueba de antiinflamatoria mediante el uso de ratas. 10 mg/kg del compuesto 1a (Net-3IP) se administró oralmente a cinco ratas en un grupo, y luego 3 horas más tarde, la solución de carragenina al 1%, que es una sustancia que se induce como edema, se administró por vía subcutánea a las almohadillas de las patas traseras (0.1 mL/rata). Entonces, 1, 2, 3 y 4 horas después de eso, se midió el espesor del edema de las almohadillas de las patas traseras. Como resultado, tal como se muestra en la Figura 9, se reveló que la administración del compuesto 1a (NEt-3IP) inhibió la aparición de edema inducido por carragenina. La tasa de inhibición del edema fue de 27%
- 20 3 horas después de la administración de carragenina.

Aplicabilidad industrial

- 25 Como se describió en detalle anteriormente, este compuesto se une al receptor X retinoide (RXR), el cual es uno de los receptores nucleares, y ejerce su acción. Mientras que la solubilidad en lípidos del compuesto de la presente invención se redujo significativamente en comparación con el ligando de RXR existente, se confirmó la excelente acción agonista del RXR y, además, una acción de potenciar la capacidad de inducción de diferenciación retinoide a través de esa acción agonista del RXR. Además, también se encontró un compuesto que tiene más selectividad para RXR que para RXR γ . Puesto que el RXR forma heterodímeros con diversos receptores nucleares y participa en la regulación de la transcripción del ADN, el RXR ejerce una acción sinérgica o antagonista contra receptores nucleares tales como el receptor de ácido retinoico (RAR), receptor de la vitamina D (VDR), y el PPAR que llama la atención como un objetivo en el desarrollo de
- 30 agentes terapéuticos para la diabetes y la obesidad. Además, puesto que se puede esperar que los compuestos de la presente invención tengan acción anticáncer, y también acciones como agentes terapéuticos para la diabetes, restauradores

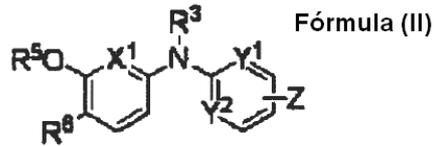
de cabello y agentes antiinflamatorios o potenciadores de acción para agentes que tienen este tipo de acciones, pueden ser utilizados para tales medicamentos. Además, pueden ser utilizados como reactivos para pruebas bioquímicas.

Reivindicaciones

1. Un compuesto representado por la fórmula general II mostrada a continuación o una sal del mismo

Fórmula general II:

[Compuesto 2]



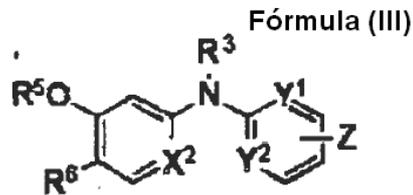
en donde,

- 5 R⁵ es seleccionado del grupo que consiste de grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo lineales, ramificados o cíclicos, ,
 R⁶ es seleccionado del grupo que consiste de grupos alquilo y alquenilo lineales, ramificados o cíclicos,
 R³ es seleccionado de un hidrógeno, grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo, lineales, ramificados o cíclicos,
 X¹ es seleccionado de CH o N,
 Y¹ es seleccionado de CH o N,
 10 Y² es seleccionado de CH o N,
 y
 Z es seleccionado de -COOH, o -CONHOH, el cual está enlazado directamente o a través de un alquilo saturado o alquenilo insaturado.

2. Un compuesto representado por la fórmula general III mostrada a continuación o una sal del mismo

Fórmula general III:

[Compuesto 3]



- 15 en donde,
- R⁵ es seleccionado del grupo que consiste de grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, alquinilo y arilo, lineales, ramificados o cíclicos,
 R⁶ es seleccionado del grupo que consiste de grupos alquilo y alquenilo, lineales, ramificados o cíclicos,
 20 R³ es seleccionado de hidrógeno, grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo lineales, ramificados o cíclicos,

X² es seleccionado de CH, CR⁴ o N,

R⁴ es seleccionado de alquilo, alqueno, alquino, alquilo, alcoxi lineales, ramificados o cíclicos, no sustituidos o sustituidos, un halógeno, un grupo nitro o un grupo amino, el cual está enlazado directamente o a través de un alquilo saturado o insaturado o un arilo,

5 Y¹ es seleccionado de CH o N,

Y² es seleccionado de CH o N,

y

Z es seleccionado de COOH, o -CONHOH, el cual está enlazado directamente o a través de un alquilo saturado o alqueno insaturado.

10 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o una sal del mismo, en donde en la fórmula general II o III, R⁵ y R⁶ son ambos grupos isopropilo; Y¹ y Y² son ambos N; Z es COOH y situado en posición meta con respecto a Y¹ y Y²; y R³ es seleccionado de un grupo etilo y un grupo isopropilo.

15 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o una sal del mismo, en donde en la fórmula general II o III, R⁵ es un grupo isopropilo o un grupo isobutilo; R⁶ es un grupo isopropilo; Z es COOH y situado en posición meta con respecto a Y¹ y Y²; y R³ es un grupo etilo.

5. Un producto farmacéutico que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones I a 4 como un ingrediente activo.

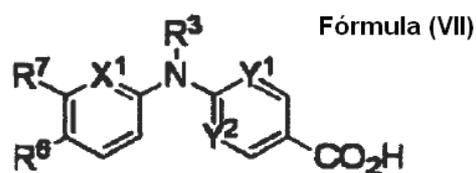
6. El producto farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 5, para uso en el tratamiento del cáncer y/o la inflamación.

20 7. Un regulador de la transcripción y un regulador de acción de ligando del receptor nuclear que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 como un ingrediente activo.

8. Un compuesto representado por la fórmula general VII mostrada a continuación o una sal del mismo

Fórmula general VII:

[Compuesto 7]



en donde,

R⁷ es i-Pr,

25 X¹ es CH,

Y¹ es N,

Y² es CH y

en donde R³ es Et o H cuando R⁶ es O-*i*-Pr, o en donde R³ es H cuando R⁶ es O-*n*-Pr

Fig.1

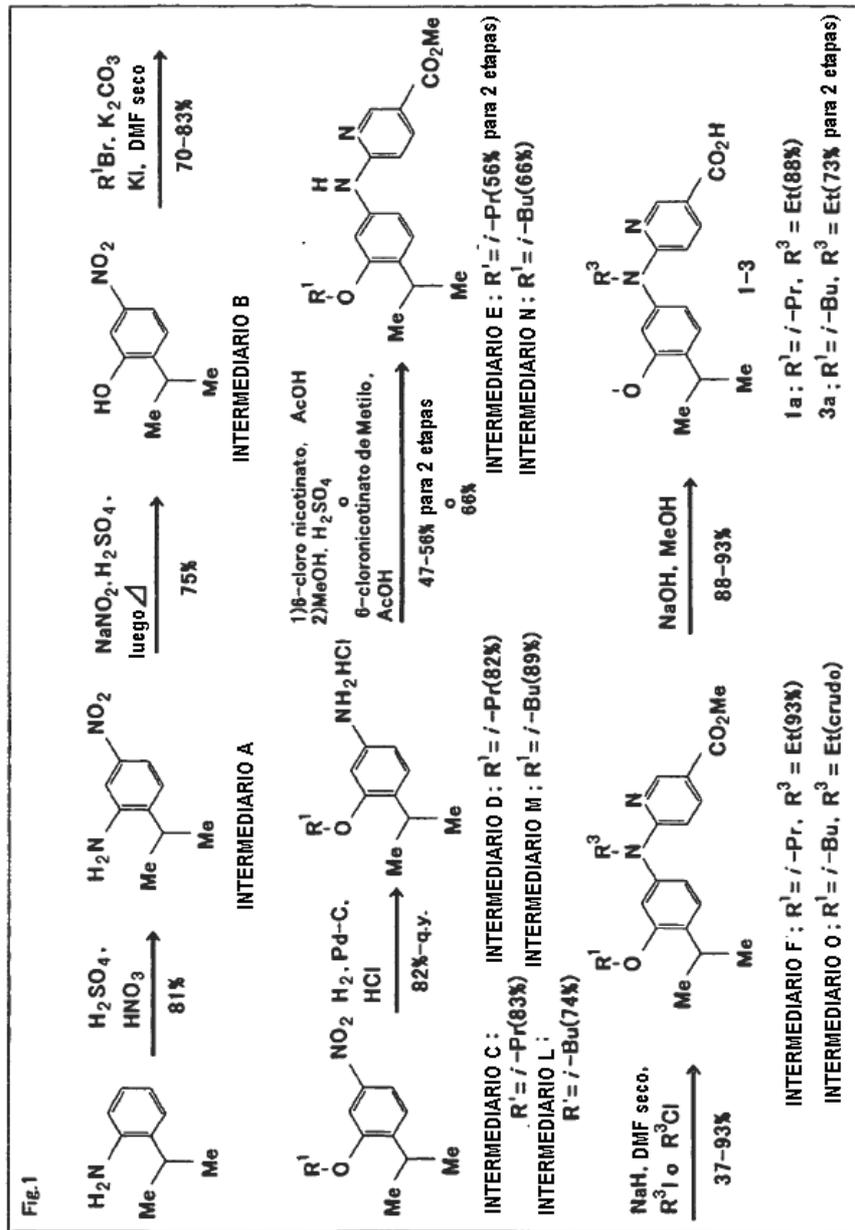


Fig.2

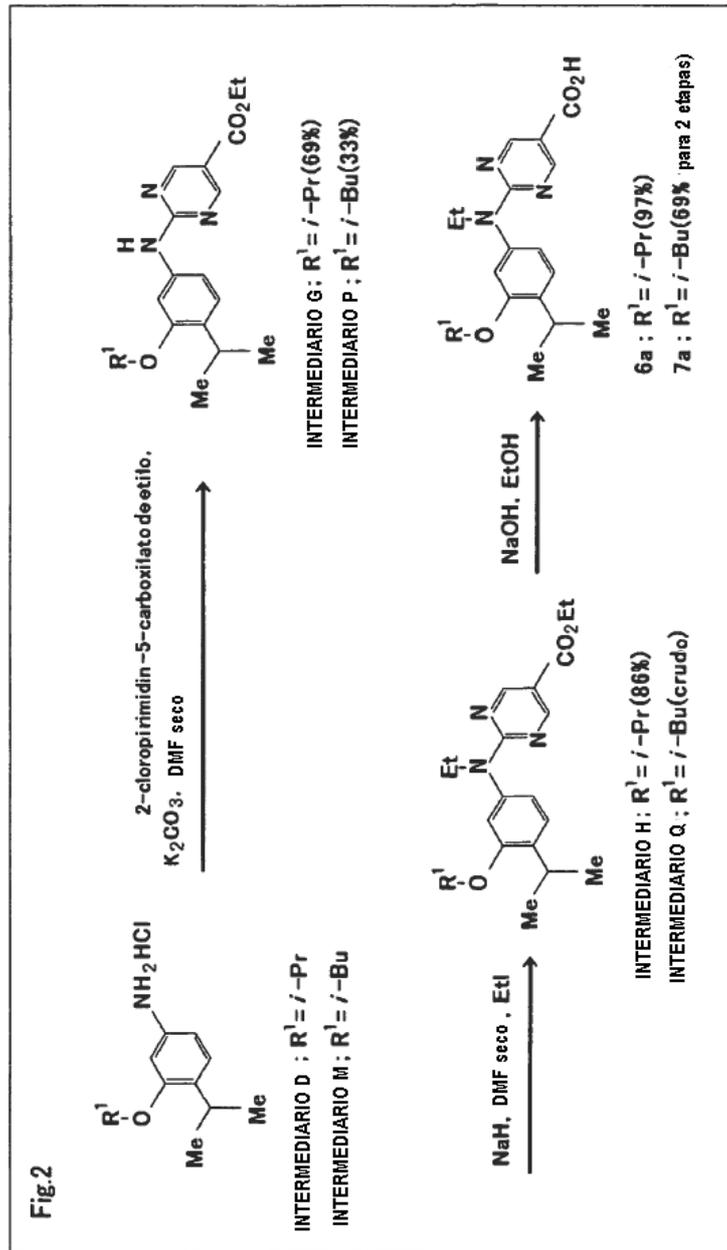


Fig.3

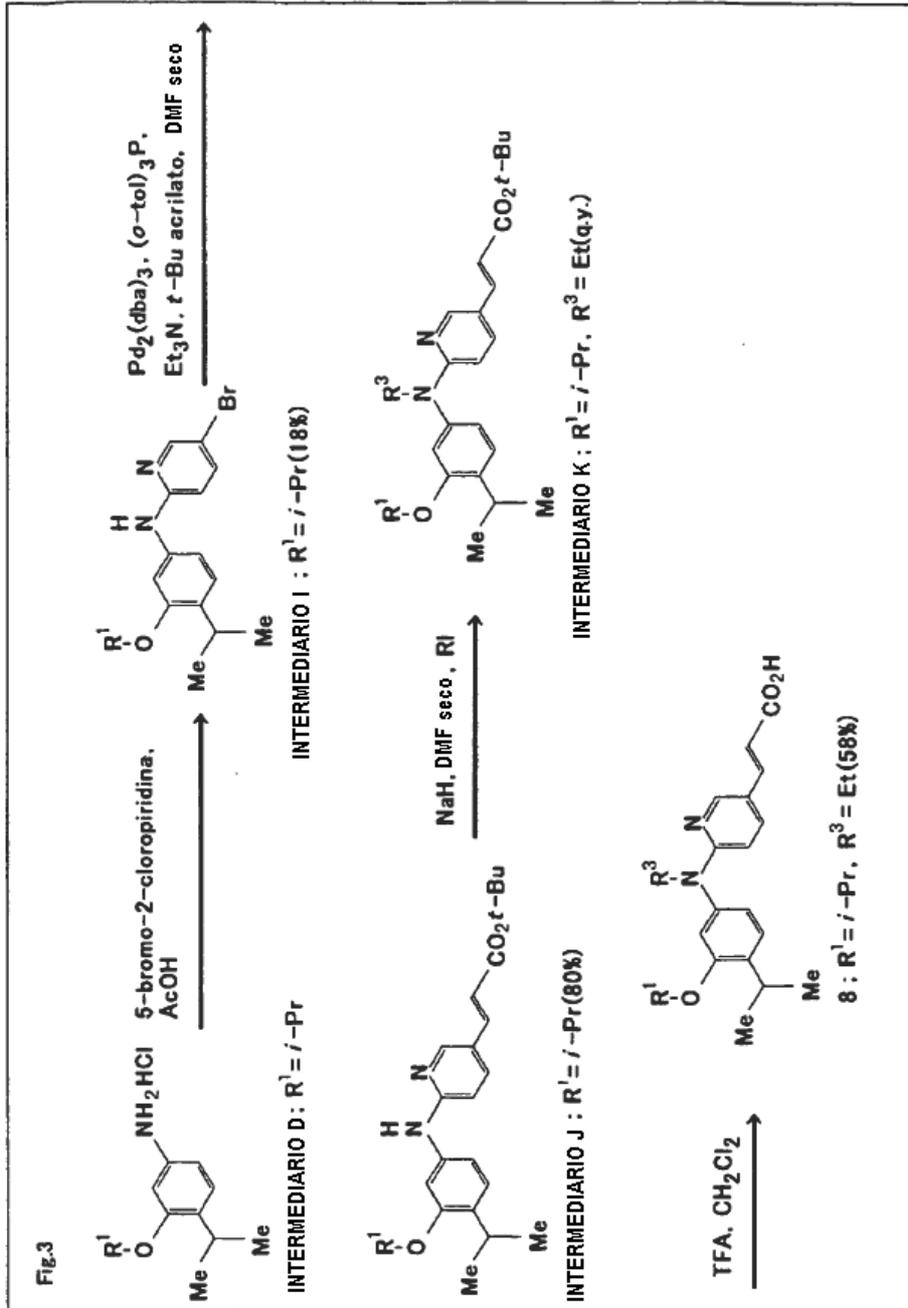


Fig.4

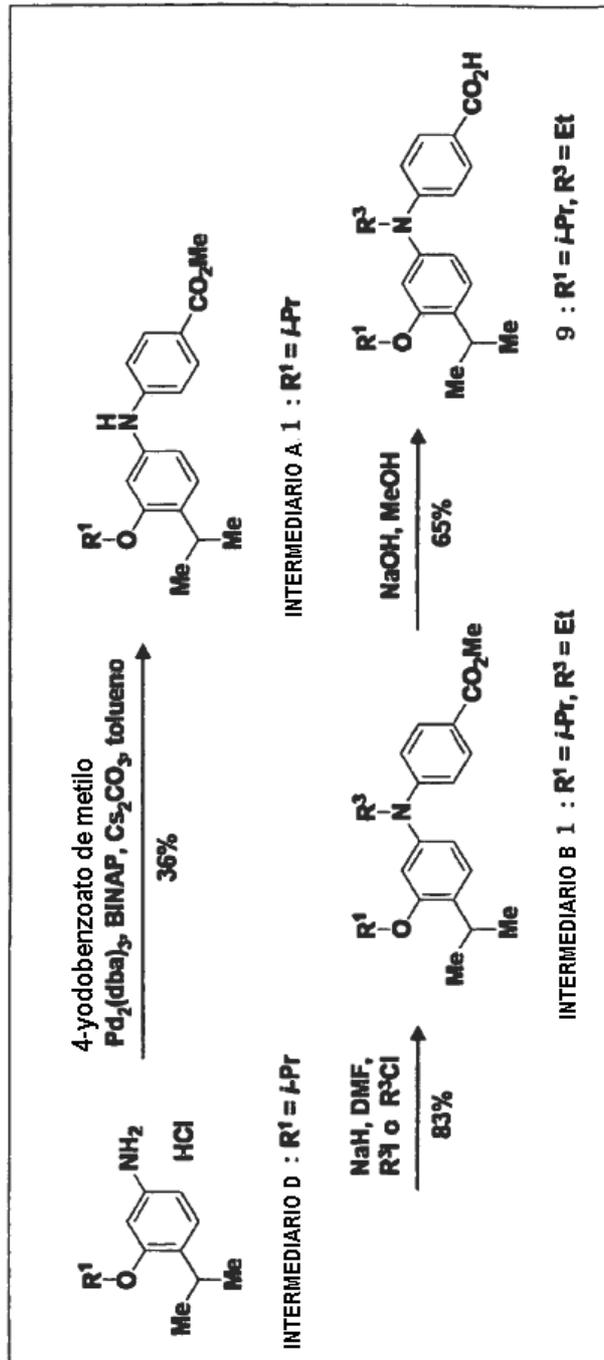


Fig.5

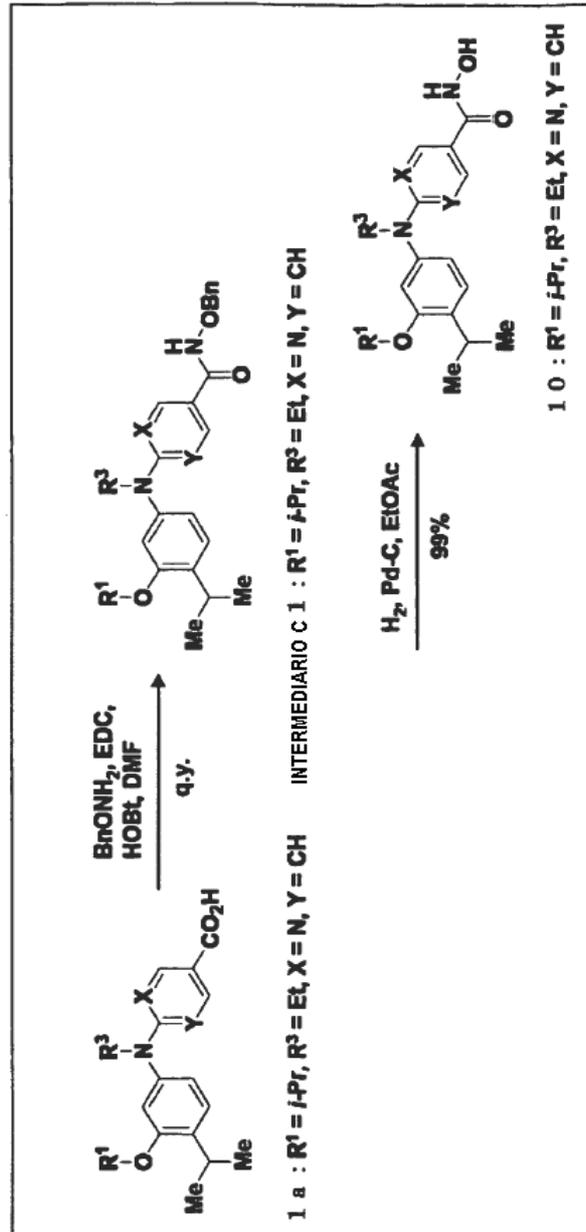


Fig.6

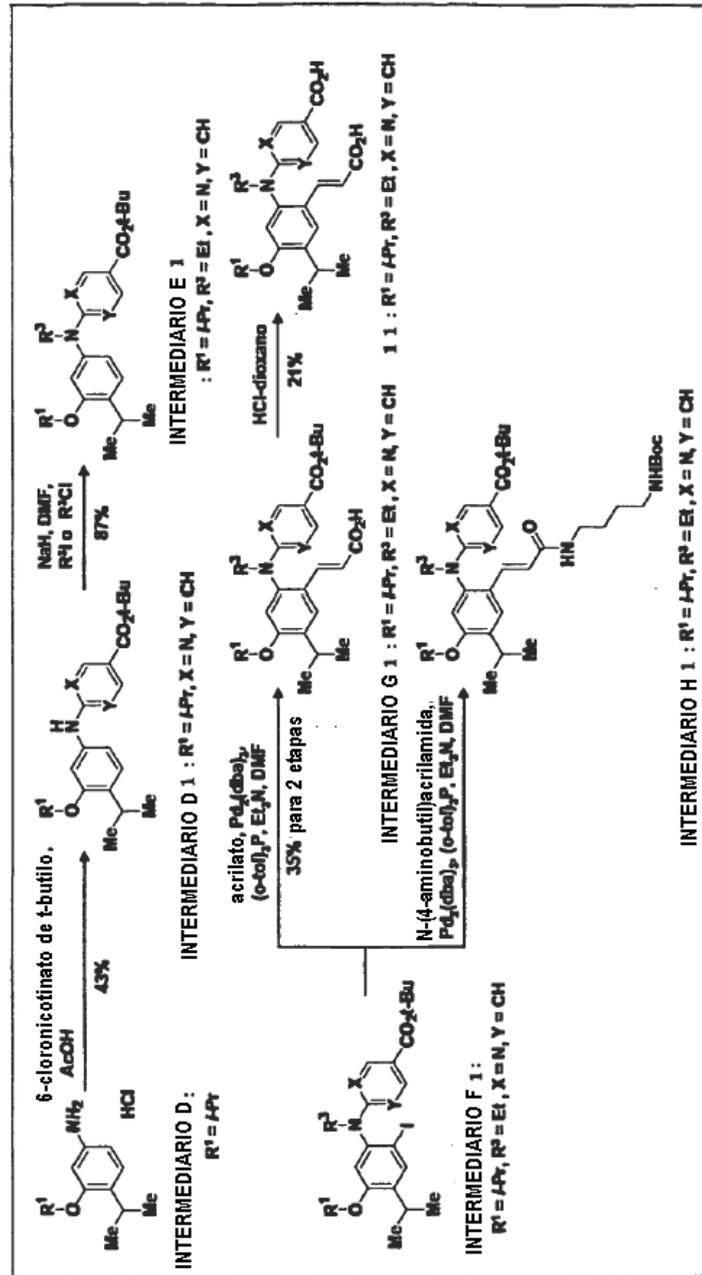


Fig.7

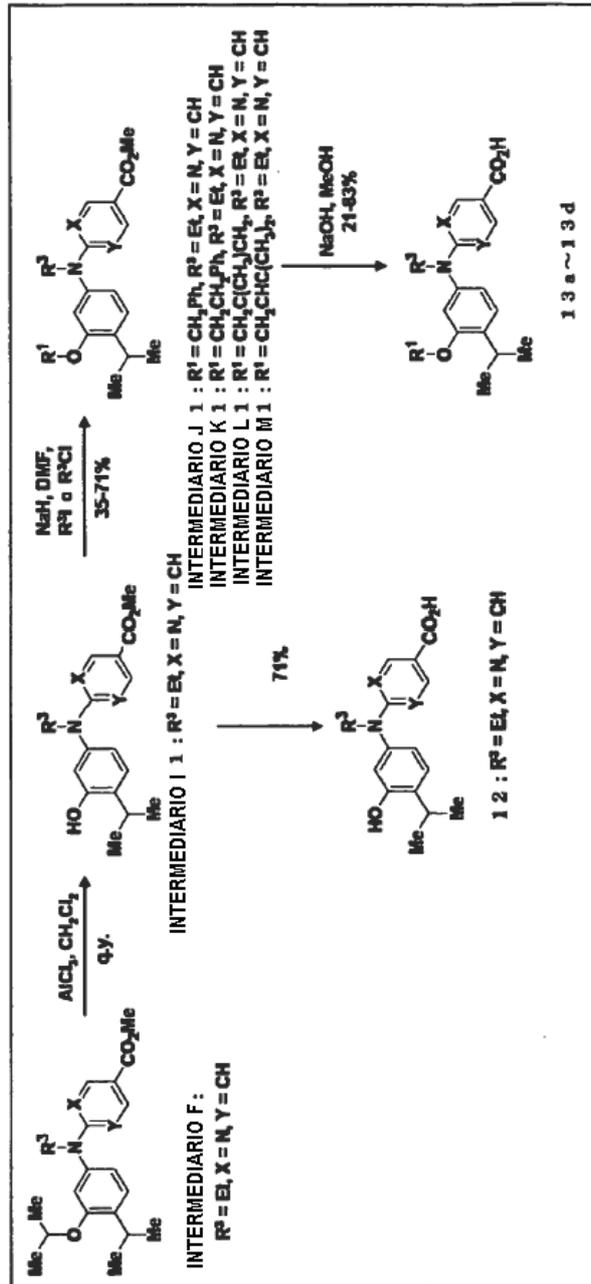


Fig.8

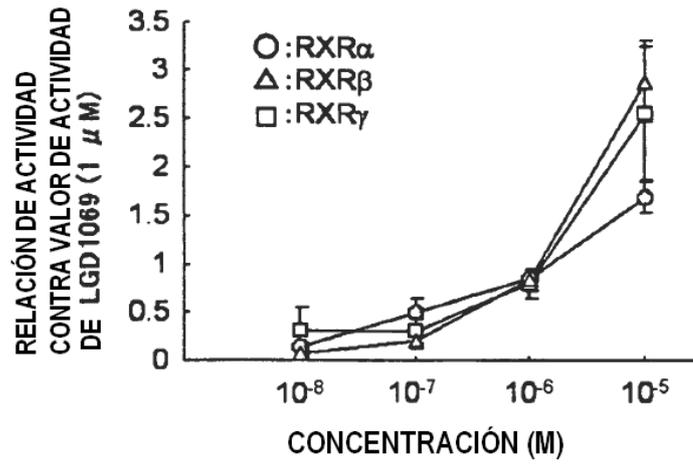


Fig.9

