

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 211**

51 Int. Cl.:

C07D 213/80 (2006.01)

C07D 309/32 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2010 E 10756205 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016 EP 2412709**

54 Título: **Proceso para producir derivados de pirona y de piridona**

30 Prioridad:

26.03.2009 JP 2009075290

15.06.2009 JP 2009142166

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

09.09.2016

73 Titular/es:

SHIONOGI & CO., LTD. (100.0%)
1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 5410045, JP

72 Inventor/es:

SUMINO, YUKIHITO;
OKAMOTO, KAZUYA;
MASUI, MORIYASU y
AKIYAMA, TOSHIYUKI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 582 211 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

Proceso para producir derivados de pirona y de piridona

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un derivado de pirona y a un derivado de piridona, que son nuevos intermedios para sintetizar un fármaco antigripal que muestran la actividad inhibidora de la endonucleasa dependiente de caperuza, y a un método de producción de los mismos.

10

Antecedentes de la técnica

La gripe es una enfermedad infecciosa respiratoria aguda causada por la infección con un virus de la gripe. En Japón, existe un informe de unos pocos millones de pacientes con cuadros gripales cada invierno y la gripe se acompaña de una morbilidad y una mortalidad altas. La gripe es una enfermedad particularmente importante en una población de alto riesgo tal como los bebés y los ancianos, la tasa de complicaciones por neumonía es alta en ancianos y en muchos casos en ancianos la muerte se produce por gripe.

15

Como fármacos antigripales, se conocen Symmetrel (nombre comercial: Amantadina) y Flumadine (nombre comercial: Rimantadina) que inhiben el proceso de desnucleación de un virus y Oseltamivir (nombre comercial: Tamiflu) y Zanamivir (nombre comercial: Relenza), que son inhibidores de la neuraminidasa que suprimen la gemación y la liberación del virus de una célula. Sin embargo, puesto que se temen los problemas de la aparición de cepas resistentes y efectos secundarios y de una epidemia mundial de un tipo nuevo de virus de la gripe que tenga una patogenicidad y una mortalidad altas, se desea el desarrollo de un fármaco antigripal que tenga un nuevo mecanismo.

20

25

Puesto que una endonucleasa dependiente de caperuza, que es una enzima derivada del virus de la gripe, es imprescindible para la proliferación del virus, y tiene la actividad enzimática específica del virus que un hospedador no posee, se cree que la endonucleasa es adecuada como diana de un fármaco antigripal. La endonucleasa dependiente de caperuza tiene un precursor de ARNm del hospedador como sustrato y tiene la actividad endonucleasa de producir un fragmento de 9 a 13 bases que incluye una estructura de caperuza (sin incluir el número de bases de la estructura de la caperuza). Este fragmento funciona como un cebador de una ARN polimerasa vírica y se usa para sintetizar ARNm que codifica una proteína vírica. Es decir, se cree que una sustancia que inhibe la endonucleasa dependiente de caperuza inhibe la síntesis de una proteína vírica mediante la inhibición de la síntesis del ARNm vírico y, como resultado, inhibe la proliferación vírica.

30

35

Como sustancias que inhiben la endonucleasa dependiente de caperuza, se han notificado la flutimida (Documento de Patente 1 y Documentos No de Patente 1 y 2) y el ácido 2,4-dioxobutanoico 4-sustituido (Documentos No de Patente 3 a 5), pero aún no han dado lugar a su uso clínico como fármacos antigripales. Además, los Documentos de Patente 2 a 11 y el Documento No de Patente 6 describen compuestos que tienen una estructura similar a la de un nuevo fármaco antigripal que muestra la actividad inhibidora de la endonucleasa dependiente de caperuza y un método de producción de los mismos. Además, se desvelan un derivado de pirona y un derivado de piridona en los Documentos No de Patente 7 a 9.

40

45 **[Documentos de la técnica anterior]**

[DOCUMENTOS DE PATENTE]

[Documento de Patente 1] memoria descriptiva GB N.º 2280435

50

[Documento de Patente 2] folleto de la Publicación Internacional N.º 2007/049675

[Documento de Patente 3] folleto de la Publicación Internacional N.º 2006/088173

[Documento de Patente 4] folleto de la Publicación Internacional N.º 2006/066414

[Documento de Patente 5] folleto de la Publicación Internacional N.º 2005/092099

[Documento de Patente 6] folleto de la Publicación Internacional N.º 2005/087766

55

[Documento de Patente 7] folleto de la Publicación Internacional N.º 2005/016927

[Documento de Patente 8] folleto de la Publicación Internacional N.º 2004/024078

[Documento de Patente 9] folleto de la Publicación Internacional N.º 2006/116764

[Documento de Patente 10] folleto de la Publicación Internacional N.º 2006/030807

[Documento de Patente 11] Publicación de Patente Japonesa abierta a inspección pública N.º 2006-342115

60

[Documento de Patente 12] el documento US 2005/0054645 describe compuestos de anillos condensados nitrogenados que supuestamente tienen actividad inhibidora de la integrasa del VIH.

[DOCUMENTOS NO DE PATENTE]

65

[Documento No de Patente 1] *Tetrahedron Lett* 1995, 36(12), 2005

[Documento No de Patente 2] *Tetrahedron Lett* 1995, 36(12), 2009

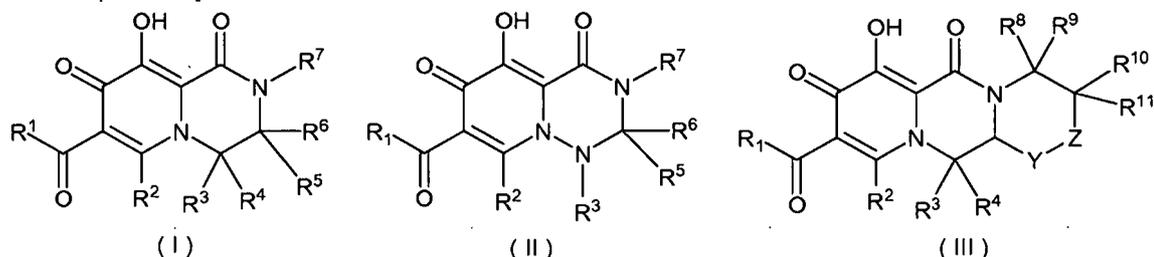
- [Documento No de Patente 3] *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, diciembre de 1994, págs. 2827-2837
 [Documento No de Patente 4] *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, mayo de 1996, págs.1304-1307
 [Documento No de Patente 5] *J. Med. Chem.* 2003, 46, 1153-1164
 [Documento No de Patente 6] *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 17 (2007) 5595-5599
 [Documento No de Patente 7] *Journal of Organic Chemistry* 1960, 25, págs. 1052-1053
 [Documento No de Patente 8] *Tetrahedron Lett* 1981, 22(23), 2207
 [Documento No de Patente 9] *Journal of Organic Chemistry* 1991, 56, págs. 4963-4967

Sumario de la invención

Problemas que se resuelven por la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo derivado de pirona y un nuevo derivado de piridona como se definen en las reivindicaciones, que son nuevos intermediarios para la síntesis de un fármaco antigripal, un método de producción de los mismos y ciertos cristales de compuestos como se definen en las reivindicaciones 13 a 18. En el presente documento también se describe un método de uso de los mismos. Éstos pueden ser útiles para producir eficientemente compuestos útiles como fármacos antigripales, que se ejemplifican por la fórmula (I), la fórmula (II) o la fórmula (III):

[Fórmula química 1]



(en las que R¹ es alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbociclil alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, heterociclil alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbociclil alquilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E o heterociclil alquilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, Z es CR¹²R¹³ o un enlace sencillo,

Y es CH₂, un átomo de oxígeno o N-R¹⁴,

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, alqueno inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, alquino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E o heterociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E,

R³ y R⁵ pueden tomarse juntos para formar un carbociclilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con sustituyente E o un heterociclilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con sustituyente E, o R⁷ y R⁵ pueden tomarse juntos para formar un heterociclilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con sustituyente E,

en las que cuando Z es un enlace sencillo, R¹⁴ y R¹⁰ pueden tomarse juntos para formar un heterociclilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con sustituyente E. Sustituyente E: halógeno, ciano, hidroxil, carboxil, formil, amino, oxo, nitro, alquilo inferior, halógeno alquilo inferior, alquiloxi inferior, carbociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente F, heterociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente F, carbociclil alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con sustituyente F, heterociclil alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con sustituyente F, carbociclil alquiltio inferior opcionalmente sustituido con sustituyente F, heterociclil alquiltio inferior opcionalmente sustituido con sustituyente F, carbociclil alquilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente F, heterociclil alquilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente F, carbocicliloxi opcionalmente sustituido con sustituyente F, heterocicliloxi opcionalmente sustituido con sustituyente F, carbociclilcarbonilo opcionalmente sustituido con sustituyente F, heterociclilcarbonilo opcionalmente sustituido con sustituyente F, carbociclilaminocarbonilo opcionalmente sustituido con sustituyente F, heterociclilaminocarbonilo opcionalmente sustituido con sustituyente F, halógeno alquiloxi inferior, alquiloxi inferior alquilo inferior, alquiloxi inferior alquilo inferior, alquilcarbonilo inferior, alquiloxicarbonilo inferior, alquiloxicarbonilamino inferior, alquilamino inferior, alquilcarbonilamino inferior, alquilaminocarbonilo inferior, alquil-sulfonilo inferior y alquilsulfonilamino inferior;

Sustituyente F: halógeno, hidroxil, carboxil, amino, oxo, nitro, alquilo inferior, halógeno alquilo inferior, alquiloxi inferior y grupo protector de amino).

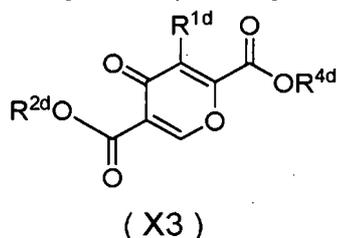
La invención es como se define en las reivindicaciones.

sustituyente E, heterociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E o heterociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E y el sustituyente E se ha definido anteriormente)

5

para obtener un compuesto mostrado por la fórmula (X3):

[Fórmula química 4]



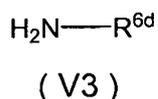
10

(en la que cada símbolo se ha definido anteriormente); y (Etapa C)

hacer reaccionar el compuesto mostrado por la fórmula (X3) con un compuesto mostrado por la fórmula (V3):

15

[Fórmula química 5]



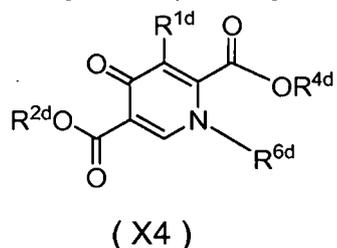
20

(en la que R^{6d} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, amino opcionalmente sustituido con sustituyente E, alquilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente E o heterociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente E y el sustituyente E se ha definido anteriormente)

para obtener un compuesto mostrado por la fórmula (X4):

25

[Fórmula química 6]



(en la que cada símbolo se ha definido anteriormente).

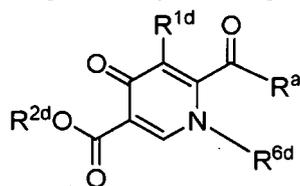
30 (Punto 2)

En el presente documento también se describe un método de acuerdo con el Punto 1, en el que la Etapa B y la Etapa C se realizan de forma continua.

35 (Punto 3)

En el presente documento también se describe un método de producción de un compuesto mostrado por la fórmula (XA4) o una sal del mismo:

[Fórmula química 10]

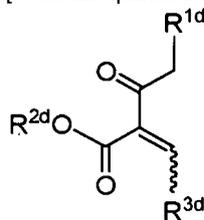


(XA4)

(en la que R^a es hidrógeno, hidroxilo, alquilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, alquenilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, alquililamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbocíclico alquilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E o heterocíclico alquilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E y cada símbolo se ha definido anteriormente) que comprende la etapa de:

hacer reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (X2):

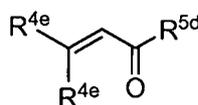
[Fórmula química 7]



(X2)

(en la que cada símbolo se ha definido anteriormente) con un compuesto mostrado por la fórmula (VA2):

[Fórmula química 8]

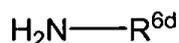


(VA2)

(en la que los R^{4e} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbocíclico opcionalmente sustituido con sustituyente E o heterocíclico opcionalmente sustituido con sustituyente E y R^{5d} y el sustituyente E se han definido anteriormente); y

hacerlos reaccionar con un compuesto mostrado por la fórmula (V3):

[Fórmula química 9]



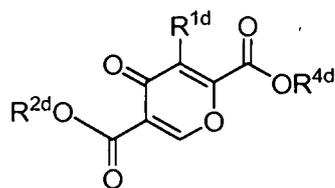
(V3)

(en la que R^{6d} se ha definido anteriormente).

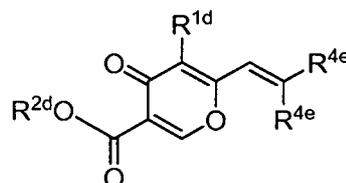
(Punto 4)

En el presente documento también se describe un método de producción de un compuesto mostrado por la fórmula (X3) o la fórmula (XA3) o una sal del mismo

[Fórmula química 13]



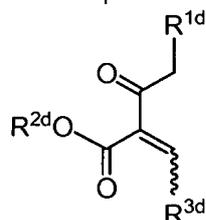
(X3)



(XA3)

- 5 (en las que cada símbolo se ha definido en el Punto 1)
que comprende hacer reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (X2):

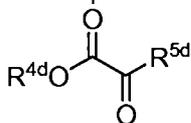
[Fórmula química 11]



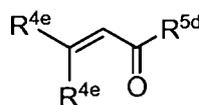
(X2)

- 10 (en la que cada símbolo se ha definido en el Punto 1)
con un compuesto mostrado por la fórmula (V2) o la fórmula (VA2):

[Fórmula química 12]



(V2)



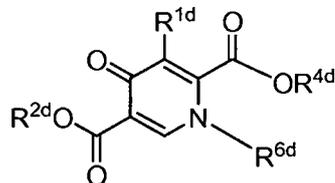
(VA2)

- 15 (en las que cada símbolo se ha definido en el Punto 1).

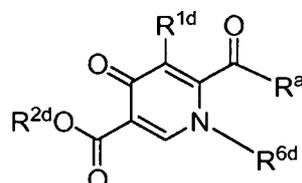
(Punto 5)

- 20 En el presente documento también se describe un método de producción de un compuesto mostrado por la fórmula (X4) o la fórmula (XA4) o una sal del mismo:

[Fórmula química 16]



(X4)



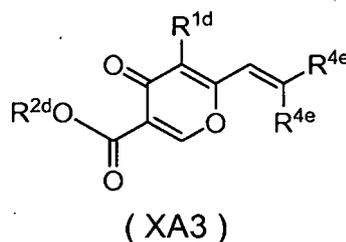
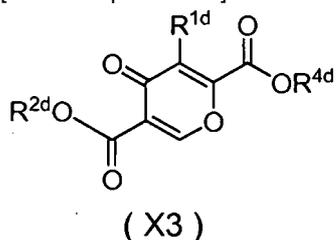
(XA4)

- 25 (en las que cada símbolo se ha definido en el Punto 1 y el Punto 3)
que comprende la etapa de

hacer reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (X3) o la fórmula (XA3):

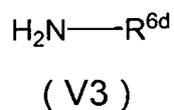
30

[Fórmula química 14]



- 5 (en las que cada símbolo se ha definido en el Punto 1)
o el derivado de fórmula (XA3) con un compuesto mostrado por la fórmula (V3):

[Fórmula química 15]

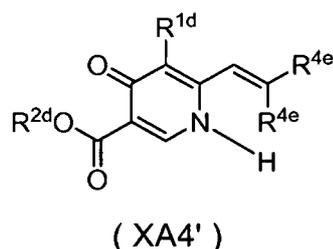
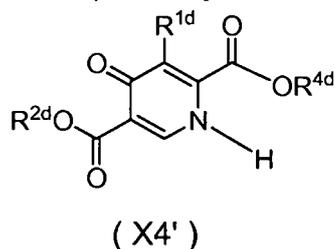


- 10 (en la que cada símbolo se ha definido en el Punto 1).

(Punto 6)

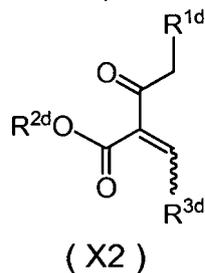
- 15 En el presente documento también se describe un método de producción de un compuesto mostrado por la fórmula (X4') o la fórmula (XA4') o una sal del mismo

[Fórmula química 20]



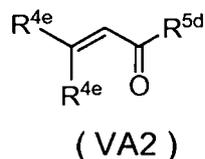
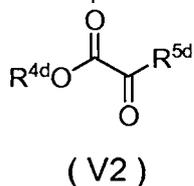
- 20 (en las que cada símbolo se ha definido en el Punto 1)
que comprende hacer reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (X2):

[Fórmula química 17]



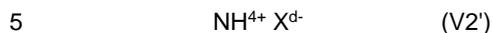
- 25 (en la que cada símbolo se ha definido en el Punto 1)
con un compuesto mostrado por la fórmula (V2) o la fórmula (VA2):

[Fórmula química 18]



30

(en las que cada símbolo se ha definido en el Punto 1) y un compuesto mostrado por la fórmula (V2'): [Fórmula química 19]

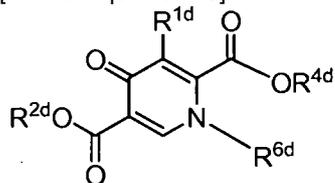


(en la que $\text{X}^{\text{d}-}$ es un contra-anión del catión amonio).

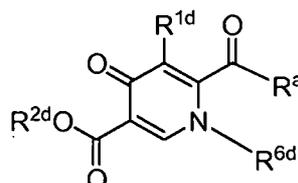
(Punto 7)

10 En el presente documento también se describe un método de producción de un compuesto mostrado por la fórmula (X4) o la fórmula (XA4) o una sal del mismo

[Fórmula química 23]



(X4)



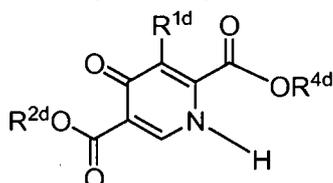
(XA4)

15

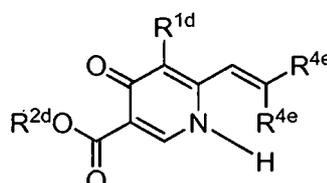
(en las que cada símbolo se ha definido en el Punto 1 o el Punto 3) que comprende la etapa de:

20 hacer reaccionar el compuesto mostrado por la fórmula (X4') o la fórmula (XA4'):

[Fórmula química 21]



(X4')



(XA4')

25 (en las que cada símbolo se ha definido en el Punto 1) obtenido en el método de producción como se ha definido en el Punto 6, o el derivado de fórmula (XA4') con un compuesto mostrado por la fórmula (V3):

[Fórmula química 22]



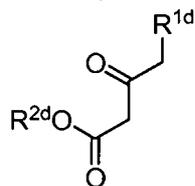
(en la que R^{6d} se ha definido en el Punto 1, L^{d} es un grupo saliente y Ph es un grupo fenilo).

35 (Punto 8)

En el presente documento también se describe un método de acuerdo con el Punto 1, 2, 3, 4 o el Punto 6, en el que el compuesto mostrado por la fórmula (X2) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (X1):

40

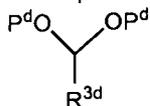
[Fórmula química 24]



(X1)

- 5 (en la que cada símbolo se ha definido en el Punto 1)
con un compuesto mostrado por la fórmula (V1):

[Fórmula química 25]



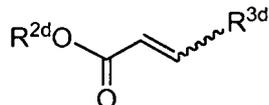
(V1)

- 10 (en la que P^d es alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E y R^{3d} y el sustituyente E se han definido en el Punto 1).

(Punto 9)

- 15 En el presente documento también se describe un método de acuerdo con el Punto 1, 2, 3, 4 o el Punto 6, en el que el compuesto mostrado por la fórmula (X2) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (Z1):

[Fórmula química 26]



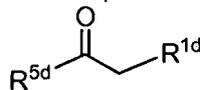
(Z1)

20

- (en la que cada símbolo se ha definido en el Punto 1)
con un compuesto mostrado por la fórmula (Z2):

25

[Fórmula química 27]



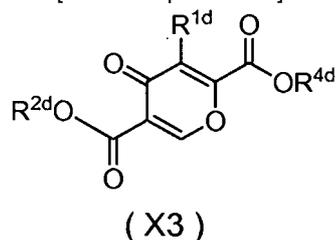
(Z2)

- (en la que cada símbolo se ha definido en el Punto 1)

30 (Punto 10)

- En el presente documento también se describe un compuesto mostrado por la fórmula (X3) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo:

[Fórmula química 28]



(en la que cada símbolo se ha definido en el Punto 1).

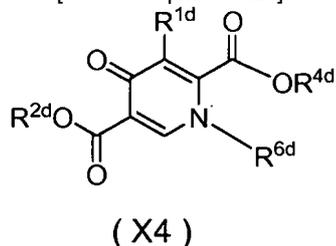
5

(Punto 11)

En el presente documento también se describe un compuesto mostrado por la fórmula (X4) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo:

10

[Fórmula química 29]



(en la que cada símbolo se ha definido en el Punto 1).

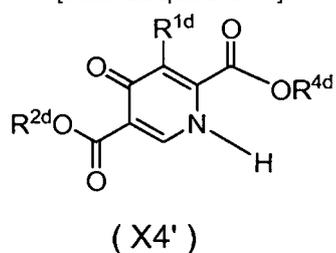
15

(Punto 12)

En el presente documento también se describe un compuesto mostrado por la fórmula (X4') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo:

20

[Fórmula química 30]



(en la que cada símbolo se ha definido en el Punto 1).

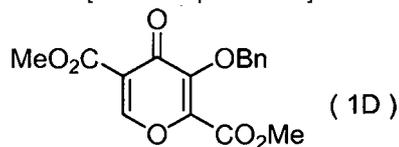
25

(Punto 13)

En un aspecto adicional, la invención proporciona un cristal de un compuesto mostrado por la fórmula (1D) o un solvato del mismo:

30

[Fórmula química 31]



(en la que Me es un grupo metilo y Bn es un grupo bencilo),

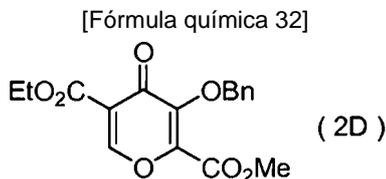
35

en el que el compuesto tiene un pico a un ángulo de difracción (2θ): 7,9° ± 0,2°, 10,0° ± 0,2°, 11,5° ± 0,2°, 20,0° ± 0,2°, 23,4° ± 0,2° y 34,0° ± 0,2° en un espectro de difracción de rayos X de polvo.

(Punto 14)

En un aspecto adicional, la invención proporciona un cristal de un compuesto mostrado por la fórmula (2D) o un solvato del mismo

5

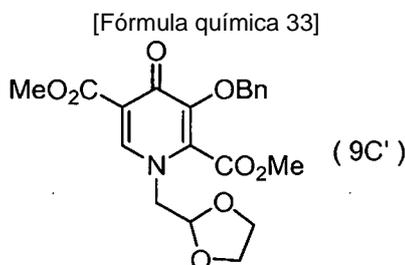


(en la que Me es un grupo metilo, Et es un grupo etilo y Bn es un grupo bencilo),

10 en el que el compuesto tiene un pico a un ángulo de difracción (2θ): $17,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $26,4^\circ \pm 0,2^\circ$ y $28,1^\circ \pm 0,2^\circ$ en un espectro de difracción de rayos X de polvo.

(Punto 15)

15 En un aspecto adicional, la invención proporciona un cristal de un compuesto mostrado por la fórmula (9C') o un solvato del mismo:



20

(en la que Me es un grupo metilo y Bn es un grupo bencilo),

en el que el compuesto tiene un pico a un ángulo de difracción (2θ): $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,4^\circ \pm 0,2^\circ$ y $25,9^\circ \pm 0,2^\circ$ en un espectro de difracción de rayos X de polvo.

25 (Punto 16)

En un aspecto adicional, la invención proporciona un cristal de acuerdo con el Punto 13, que se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X de polvo que es sustancialmente coherente con la Fig. 1.

30 (Punto 17)

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un cristal de acuerdo con el Punto 14, que se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo que es sustancialmente coherente con la Fig. 2.

35 (Punto 18)

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un cristal de acuerdo con el Punto 15, que se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X de polvo que es sustancialmente coherente con la Fig. 3.

40 Efecto de la invención

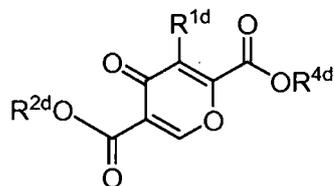
El método de producción que se describe en el presente documento es un método que puede producir compuestos incluidos en la fórmula (I), la fórmula (II) o la fórmula (III), que son nuevos fármacos antigripales, con un alto rendimiento, de forma eficiente y/o en una etapa corta. Además, mediante la realización del método de producción que se describe en el presente documento, existe una pluralidad de ventajas: que puede evitarse el uso de un reactivo de reacción acompañado de toxicidad, puede evitarse una reacción acompañada de un riesgo, puede evitarse el uso de un reactivo de reacción caro y puede evitarse el uso de un reactivo y un disolvente dañinos para el medio ambiente. El derivado de pirona (X3) y el derivado de piridona (X4) y/o (X4') como se describen en el presente documento tienen versatilidad y son útiles como productos intermedios comunes en la producción de los compuestos incluidos en la fórmula (I), la fórmula (II) o la fórmula (III). Además, el derivado de pirona (X3) y/o el derivado de piridona (X4) pueden obtenerse también en forma de un cristal. Puesto que estos cristales tienen una higrometría pequeña y presentan una alta estabilidad a la luz y al calor, tienen las ventajas de que el almacenamiento y la manipulación en la producción son excelentes. Por tanto, el método de producción, así como los intermedios y los cristales del mismo que se describen en el presente documento son útiles en la producción

45

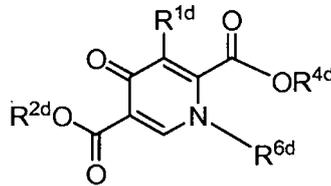
50

industrial de medicamentos (fármacos antigripales, fármacos anti-VIH, fármacos antiinflamatorios, tranquilizantes, fármacos antineoplásicos).

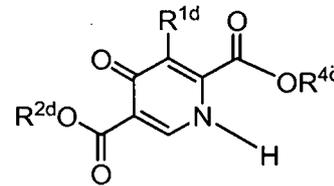
[Fórmula química 34]



(X3)



(X4)



(X4')

5

(en la que cada símbolo se ha definido anteriormente)

Breve descripción de los dibujos

10

La Fig. 1 es un patrón de rayos X de polvo del Compuesto 1D obtenido en el Ejemplo 1. Una ordenada indica una intensidad máxima y una abscisa indica un ángulo de difracción (2θ).

La Fig. 2 es un patrón de rayos X de polvo del Compuesto 2D obtenido en el Ejemplo 2. Una ordenada indica una intensidad máxima y una abscisa indica un ángulo de difracción (2θ).

15

La Fig. 3 es un patrón de rayos X de polvo del Compuesto 9C' obtenido en el Ejemplo 9. Una ordenada indica una intensidad máxima y una abscisa indica un ángulo de difracción (2θ).

En la presente memoria descriptiva, el "halógeno" contiene un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

20

En la presente memoria descriptiva, el "alquilo inferior" incluye un alquilo lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 1 a 15, preferentemente un número de carbonos de 1 a 10, más preferentemente un número de carbonos de 1 a 6, más preferentemente un número de carbonos de 1 a 4 y los ejemplos del mismo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, n-heptilo, isoheptilo, n-octilo, isooctilo, n-nonilo y n-decilo.

25

Los ejemplos de un aspecto de preferencia del "alquilo inferior" incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo y n-pentilo. Los ejemplos de un aspecto de preferencia adicional incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y terc-butilo.

30

En la presente memoria descriptiva, el "alquenilo inferior" incluye un alquenilo lineal o ramificado que tiene uno o más dobles enlaces en posiciones arbitrarias y que tiene de 2 a 15 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 10 átomos de carbono, más preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono, más preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, prenilo, butadienilo, pentenilo, isopentenilo, pentadienilo, hexenilo, isohexenilo, hexadienilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, undecenilo, dodecenilo, tridecenilo, tetradecenilo y pentadecenilo. Los ejemplos de un aspecto de preferencia del "alquenilo inferior" incluyen vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo y butenilo.

35

En la presente memoria descriptiva, el "alquinilo inferior" incluye un alquinilo lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 2 a 10, preferentemente un número de carbonos de 2 a 8, más preferentemente un número de carbonos de 3 a 6, que tiene uno o más triples enlaces en posiciones arbitrarias. Específicamente, los ejemplos del mismo incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo y decinilo. Estos pueden tener adicionalmente un doble enlace en una posición arbitraria. Los ejemplos de un aspecto de preferencia del "alquinilo inferior" incluyen etinilo, propinilo, butinilo y pentinilo.

40

En la presente memoria descriptiva, las partes de alquilo inferior del "alquiloxi inferior", el "alquilcarbonilo inferior", el "alquiloxycarbonilo inferior", el "carbociclil alquilo inferior", el "heterociclil alquilo inferior", el "carbocicliloxi alquilo inferior", el "heterocicliloxi alquilo inferior", el "halógeno alquilo inferior", el "carbociclil alquiloxi inferior", el "heterociclil alquiloxi inferior", el "carbociclil alquiltio inferior", el "heterociclil alquiltio inferior", el "carbociclil alquilamino inferior", el "heterociclil alquilamino inferior", el "halógeno alquiloxi inferior", el "alquiloxi inferior alquilo inferior", el "alquiloxi inferior alquiloxi inferior", el "alquilcarbonilo inferior", el "alquiloxycarbonilo inferior", el "alquilamino inferior", el "alquilcarbonilamino inferior", el "alquilaminocarbonilo inferior", el "alquiloxycarbonilamino inferior", el "alquilsulfonilo inferior" y el "alquilsulfonilamino inferior" también son iguales que el "alquilo inferior".

50

En la presente memoria descriptiva, una parte alquenilo inferior del "alquenilamino inferior" también es igual que el "alquenilo inferior".

55

En la presente memoria descriptiva, una parte alquinilo inferior del "alquinil amino inferior" también es igual que el "alquinilo inferior".

5 En la presente memoria descriptiva, las partes de halógeno del "halógeno alquilo inferior" y el "halógeno alquilo inferior" son iguales que el "halógeno" mencionado anteriormente. En el presente documento, posiciones arbitrarias en un grupo alquilo del "alquilo inferior" y el "alquilo inferior" puede estar sustituidas con el mismo átomo de halógeno o uno diferente o una pluralidad de átomos de halógeno, respectivamente.

10 En la presente memoria descriptiva, el "carbociclilo" significa un carbociclilo que tiene un número de carbonos de 3 a 20, preferentemente un número de carbonos de 3 a 16, más preferentemente un número de carbonos de 4 a 12, e incluye cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y un carbociclilo condensado no aromático.

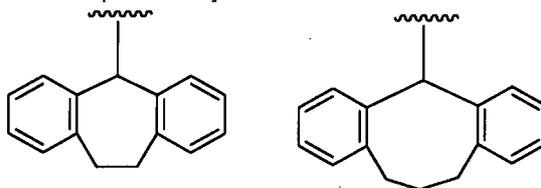
15 Específicamente, el "cicloalquilo" es un carbociclilo que tiene de 3 a 16 átomos de carbono, preferentemente de 3 a 12 átomos de carbono, más preferentemente de 4 a 8 átomos de carbono y los ejemplos del mismo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo y ciclodecilo.

20 Específicamente, el "cicloalquenilo" incluye un cicloalquenilo que tiene uno o más dobles enlaces en posiciones arbitrarias en un anillo del cicloalquilo y los ejemplos de los mismos incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo y ciclohexadienilo.

Específicamente, el "arilo" incluye fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo y, en particular, es de preferencia fenilo.

25 Específicamente, el "carbociclilo condensado no aromático" incluye un grupo en el que dos o más grupos cíclicos seleccionados entre el "cicloalquilo", el "cicloalquenilo" y el "arilo" se condensan y los ejemplos del mismo incluyen indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo, adamantilo y un grupo que se muestra a continuación.

[Fórmula química 35]



30 Los ejemplos de un aspecto de preferencia del "carbociclilo" incluyen cicloalquilo, arilo y un carbociclilo condensado no aromático y, específicamente, los ejemplos del mismo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y fenilo.

35 Las partes carbociclilo del "carbociclil alquilo inferior", el "carbociclil alquilo inferior", el "carbociclil alquilo inferior", el "carbociclil alquilamino inferior", el "carbocicliloxi", el "carbociclilcarbonilo" y el "carbociclilaminocarbonilo" son iguales que el "carbociclilo".

40 En la presente memoria descriptiva, el "heterociclilo" incluye un heterociclilo tal como heteroarilo, heterociclilo no aromático, heterociclilo condensado bicíclico y heterociclilo condensado tricíclico que tiene uno o más heteroátomos iguales o diferentes arbitrariamente seleccionados entre O, S y N en un anillo.

45 Específicamente, los ejemplos del "heteroarilo" incluyen grupos cíclicos aromáticos de 5 a 6 miembros tales como pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo y tiadiazolilo.

50 Específicamente, los ejemplos del "heterociclilo no aromático" incluyen dioxanilo, tiiranilo, oxiranilo, oxetanilo, oxatolanilo, azetidino, tianilo, tiazolidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, tetrahydrofurilo, tetrahidropiranilo, dihidrotiazolilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroisotiazolilo, dihidrooxazinilo, hexahidroazepinilo, tetrahidroazepinilo, tetrahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo y dioxolanilo.

55 Los ejemplos específicos del "heterociclilo bicíclico condensado" incluyen indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizino, indolinilo, isoindolinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, purinilo, pteridinilo, benzopiranilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzisotiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, tienopiridilo, tienopirrolilo, tienopirazolilo, tienopirazinilo, furopirrolilo, tienotienilo, imidazopiridilo, pirazolopiridilo, tiazolopiridilo, pirazolopirimidinilo, pirazolotriazinilo, piridazolopiridilo, triazolopiridilo, imidazotiazolilo, pirazinopiridazinilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo, dihidrotiazolopirimidinilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzoxazinilo, dihidrobencimidazolilo, tetrahidrobenzotienilo, tetrahidrobenzofurilo, benzodioxolilo, benzodioxonilo, cromanilo, cromenilo, octahidrocromenilo,

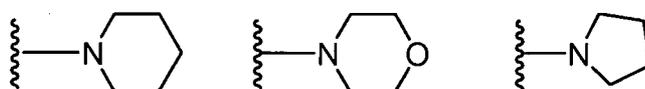
60

El "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente F" significa que la parte de "carbociclilo" está sin sustituir, o uno o una pluralidad de sustituyentes químicamente aceptables seleccionados entre el sustituyente F están unidos a la misma. Cuando está unida una pluralidad de sustituyentes, la pluralidad de sustituyentes puede ser igual o diferente. Los ejemplos de los mismos incluyen fluorobenciloxi, difluorobenciloxi y metoxifluorobenciloxi.

El "heterociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente F", el "heterociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente F", el "carbociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente F", el "heterociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente F", el "carbociclil alquilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente F", el "heterociclil alquilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente F", el "carbociciloxi opcionalmente sustituido con sustituyente F", el "heterociciloxi opcionalmente sustituido con sustituyente F", el "carbocicilcarbonilo opcionalmente sustituido con sustituyente F", el "heterocicilcarbonilo opcionalmente sustituido con sustituyente F", el "carbocicilaminocarbonilo opcionalmente sustituido con sustituyente F" y el "heterocicilaminocarbonilo opcionalmente sustituido con sustituyente F" tienen el mismo significado.

"Los R^{3e} de $-N(R^{3e})_2$ pueden tomarse juntos para formar un heterociclo" incluye, por ejemplo, las siguientes fórmulas.

[Fórmula química 38]



La definición del "heterociclo" en "los R^{3e} de $-N(R^{3e})_2$ pueden tomarse juntos para formar un heterociclo" es también el mismo que se ha descrito anteriormente.

Los "grupos protectores de amino" pueden ser grupos protectores generales para un grupo amino y se ejemplifican como grupos protectores de amino descritos, por ejemplo, en *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W Green (John Wiley & Sons). Son de preferencia un grupo terc-butiloxycarbonilo y un grupo benciloxycarbonilo.

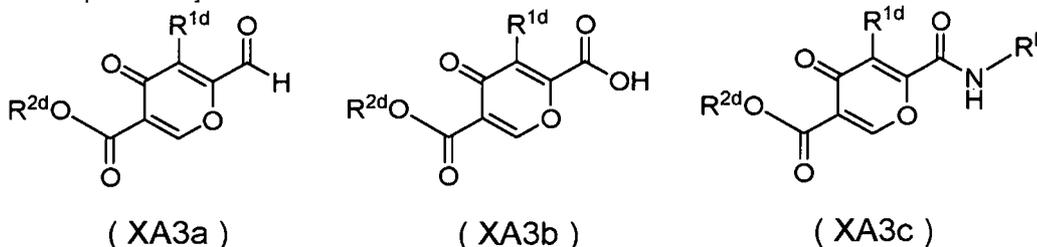
Los "grupos protectores de carboxilo" pueden ser grupos protectores generales para un grupo amino y se ejemplifican como grupos protectores de carboxilo descritos, por ejemplo, en *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W Green (John Wiley & Sons). Los ejemplos de preferencia de los mismos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo terc-butilo, un grupo metoximetilo, un grupo alilo, un grupo bencilo y un grupo p-metoxibencilo.

Los ejemplos del "contra-anión del catión amonio" en X^D incluyen halógeno⁻, CH_3COO^- , $HCOO^-$, NO_3^- , BF_4^- , PF_6^- , HO^- , $Ph-SO_3^-$, $CH_3-Ph-SO_3^-$, $CH_3-SO_3^-$, PO_4^{3-} , SO_4^{2-} y HSO_4^- . Son de preferencias halógeno⁻, CH_3COO^- , NO_3^- y SO_4^{2-} . Cuando el anión es divalente o trivalente, el catión NH_4^+ indica un estado no cargado mediante la unión de dos o tres moléculas, respectivamente. Los ejemplos específicos del $NH_4^+X^D$ incluyen $(NH_4^+)_2SO_4^{2-}$ y $(NH_4^+)_3PO_4^{3-}$.

El "grupo saliente" indica un sustituyente que es dejado mediante una reacción nucleófila y los ejemplos del mismo incluyen halógeno, $-O-SO_2-CH_3$, $-O-SO_2-CF_3$, $-O-SO_2-Ph$ y $-O-SO_2-Ph-CH_3$. Es de preferencia halógeno.

El "derivado de fórmula (XA3)" indica uno en el que un grupo aldehído o un grupo carboxilo se forma por escisión oxidativa de un sitio de olefina, o se forma una amida por reacción de condensación con un grupo carboxilo. Específicamente, se muestra en la siguiente fórmula (XA3a), la fórmula (XA3b) o la fórmula (XA3c):

[Fórmula química 39]



(en las que R^b es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, alqueno inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, alquino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E o heterociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E y cada uno de los otros símbolos se ha definido en el Punto 1 y el Punto 3). Cuando se hace reaccionar la fórmula (XA3a) con la fórmula (V3), se produce la fórmula (XA4) en la que R^a es hidrógeno. Cuando se hace reaccionar la fórmula (XA3b) con la fórmula (V3), se produce la fórmula (XA4) en la que R^a es hidroxilo. Cuando se hace reaccionar la fórmula (XA3c) con la fórmula (V3), se produce la fórmula (XA4) en la que R^a es hidroxilo.

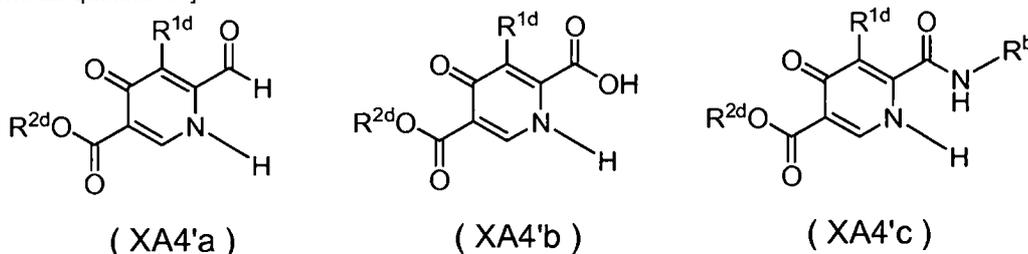
Cuando la fórmula (XA3c) se hace reaccionar con la fórmula (V3), se produce la fórmula (XA4) en la que R^a es alquilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, alquenilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, alquinilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbocicliil alquilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E o heterocicliil alquilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E.

La "escisión oxidativa" en "un grupo aldehído o un grupo carboxilo se forma por escisión oxidativa de un sitio de olefina de la fórmula (XA3), o se forma una amida por reacción de condensación con un grupo carboxilo" puede realizarse en condiciones de reacción de oxidación generalmente conocidas (por ejemplo, reacción de oxidación con ozono, reacción de oxidación con RuCl₃-NaIO₄). Cuando el producto de reacción es una forma de aldehído (XA3a), unas posteriores condiciones generales de reacción de oxidación (por ejemplo, Cr₃-piridina, oxidación con PCC, oxidación con SO₃-piridina, oxidación con NaClO₂) pueden derivatizar el sitio de olefina en un grupo carboxilo.

La "amidación mediante una reacción de condensación" puede realizarse mediante una reacción de condensación por deshidratación general (reacción de Mitsunobu, reacciones usando haluro de ácido carboxílico, anhídrido carboxílico o un agente de condensación (por ejemplo, WSC, carbonildiimidazol, diciclohexilcarbodiimida).

El "derivado de fórmula (XA4)" indica uno en el que un grupo aldehído o un grupo carboxilo se forma por escisión oxidativa de un sitio de olefina, o se forma una amida por reacción de condensación con un grupo carboxilo. Específicamente, se muestra en la siguiente fórmula (XA4'a), fórmula (XA4'b) o fórmula (XA4'c):

[Fórmula química 40]



(en las que cada símbolo se ha definido en el Punto 1 y el Punto 3). Cuando la fórmula (XA4'a) se hace reaccionar con la fórmula (V3'), se produce la fórmula (XA4) en la que R^a es hidrógeno. Cuando la fórmula (XA4'b) se hace reaccionar con la fórmula (V3'), se produce la fórmula (XA4) en la que R^a es hidroxilo. Cuando la fórmula (XA4'c) se hace reaccionar con la fórmula (V3'), se produce la fórmula (XA4) en la que R^a es alquilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, alquenilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, alquinilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbocicliil alquilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E o heterocicliil alquilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E.

"Un grupo aldehído o un grupo carboxilo se forma por escisión oxidativa de un sitio de olefina de fórmula (XA4'), o se forma una amida por reacción de condensación con un grupo carboxilo" es también el mismo que el del caso de la fórmula (XA3).

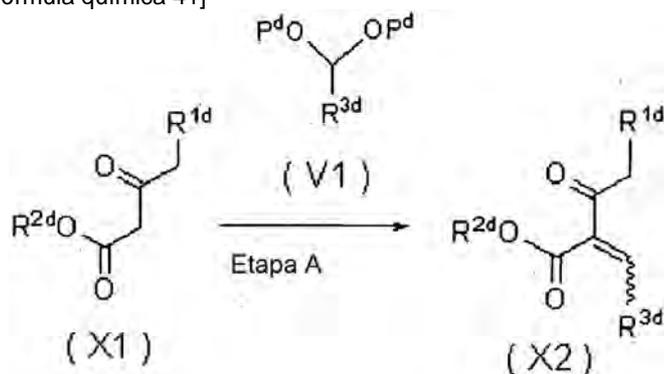
El método de producción que se describe en el presente documento se describirá a continuación.

(Etapa A)

La presente etapa es una etapa de hacer reaccionar el Compuesto (X1) y el Compuesto (V1) para obtener una solución que contiene el Compuesto (X2), como se muestra en la siguiente fórmula de reacción.

En el presente documento, la "solución" se refiere a un estado en el que el Compuesto (X2) está disuelto y también incluye una en un estado de suspensión en el que el Compuesto (X2) no está disuelto por completo, pero está disperso, y una en un estado de fluidización. En lo sucesivo en el presente documento, la "solución" en la presente memoria descriptiva incluye de forma similar una en el estado de suspensión o el estado de fluidización.

[Fórmula química 41]



(en la que cada símbolo se ha definido anteriormente).

5

El Compuesto (X1) es un reactivo disponible en el mercado o puede obtenerse mediante un método conocido.

10 Cuando R^{1d} es halógeno, el Compuesto (X1) en el que R^{1d} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbocicliil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, heterocicliil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, o $-\text{OSi}(R^{1e})_3$ también puede obtenerse mediante la adición de un reactivo alcohólico tal como un alcohol inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, alcohol de carbocicliil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, alcohol de heterocicliil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E o $(R^{1e})_3\text{Si-OH}$, y realizar una reacción de sustitución nucleófila, opcionalmente en presencia de una base, en un disolvente.

15

Los ejemplos del "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{1d} incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi, triclorometoxi y trifluorometoxi. Es de preferencia metoxi.

20 Los ejemplos del "carbocicliil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{1d} incluyen benciloxi, feniloxi, 2,4-trifluorobenciloxi y 4-metoxibenciloxi. Es de preferencia benciloxi.

20

Los ejemplos del "heterocicliil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{1d} incluyen piridilmetiloxi.

25 Por ejemplo R^{1d} puede ser hidrógeno, cloro, bromo, metoxi o benciloxi.

Los ejemplos del "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{2d} incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y terc-butilo.

30 Los ejemplos del "carbocicliil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{2d} incluyen bencilo y 4-metoxibencilo.

30

Los ejemplos del "heterocicliil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{2d} incluyen piridilmetilo.

35

Por ejemplo, R^{2d} puede ser metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, terc-butilo o bencilo.

Por ejemplo, R^{1e} puede ser metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo o terc-butilo.

40 Como disolvente de reacción de la reacción de sustitución nucleófila para obtener (X1), es de preferencia un disolvente aprótico. Los ejemplos del mismo incluyen acetonitrilo, tetrahydrofurano, dioxano, éter dietílico, diclorometano, cloroformo, tolueno, xileno, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y dimetilimidazolidinona.

45 La base anteriormente mencionada puede ser una base que pueda desprotonar un reactivo alcohólico y los ejemplos incluyen n-butil-litio, terc-butil-litio, terc-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio, terc-pentóxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidruro de sodio, diisopropilamida de litio y bistrimetilsililamido de litio.

50 Una cantidad de la base es de aproximadamente 1,0 a 3,0 equivalentes molares relativos al Compuesto (X1) en el que R^{1d} es halógeno.

Una cantidad del reactivo alcohólico es de aproximadamente 0,5 a 1,5 equivalentes molares relativos al Compuesto (X1) en el que R^{1d} es halógeno.

Una temperatura de reacción es por lo general de 0 °C a una temperatura de reflujo, preferentemente de la temperatura ambiente a 50 °C.

Un tiempo de reacción es por lo general de 10 minutos a 50 horas, preferentemente de 1 a 4 horas.

5 El compuesto (V1) pueden obtenerse como un reactivo disponible en el mercado o puede obtenerse mediante un método conocido.

10 Los ejemplos del "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en P^d incluyen metilo, etilo y trifluorometilo. Por ejemplo P^d puede ser metilo.

Los ejemplos del "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{3a} incluyen metilo, etilo y trifluorometilo.

15 Los ejemplos del "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{3e} incluyen metilo, etilo y trifluorometilo.

Un aspecto de preferencia de R^{3d} es -N(CH₃)₂, -OCH₃ o pirrolidinilo.

20 Los ejemplos de un disolvente de reacción de una reacción para obtener el Compuesto (X2) haciendo reaccionar el Compuesto (X1) y el Compuesto (V1) incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, diclorometano, cloroformo, tolueno, xileno, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y dimetilimidazolidinona.

25 Una cantidad del Compuesto (V1) utilizado es de aproximadamente 1,0 a 3,0 equivalentes molares relativos al Compuesto (X1), o puede usarse Compuesto (V1) como disolvente.

Una temperatura de reacción es por lo general de 0 °C a una temperatura de reflujo, preferentemente a temperatura ambiente.

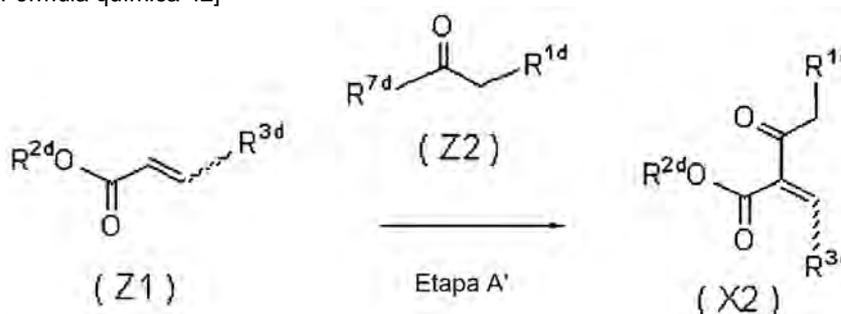
30 Un tiempo de reacción es por lo general de 30 minutos a 50 horas, preferentemente de 2 a 8 horas.

Por la presente etapa, se obtiene una solución que contiene el Compuesto (X2). El Compuesto (X2) puede aislarse mediante un método de purificación general (extracción, destilación, cromatografía en columna, cristalización) o puede usarse en una reacción posterior sin aislamiento.

35 (Etapa A')

Como alternativa, el Compuesto (X2) también puede obtenerse por la siguiente reacción.

40 [Fórmula química 42]



(en la que R^{7d} es halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E o -O-SO₂-R^{5e}, y cada uno de los otros símbolos se ha definido anteriormente)

45 El Compuesto (Z1) es un reactivo disponible en el comercio o puede obtenerse mediante un método conocido.

Los ejemplos del "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{2d} incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y terc-butilo.

50 Los ejemplos del "carbociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{2d} incluyen bencilo y 4-metoxibencilo.

55 Los ejemplos del "heterociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{2d} incluyen piridilmetilo.

Un aspecto de preferencia de R^{2d} es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, terc-butilo, bencilo.

Los ejemplos del "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{3d} incluyen metilo, etilo y trifluorometilo.

5 Los ejemplos del "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{3e} incluyen metilo, etilo y trifluorometilo.

Por ejemplo, R^{3d} puede ser -N(CH₃)₂, -OCH₃ o pirrolidinilo.

10 Los ejemplos del "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{1d} incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi, triclorometoxi y trifluorometoxi. Es de preferencia metoxi.

15 Los ejemplos del "carbociclilo alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{1d} incluyen benciloxi, feniloxi, 2,4-trifluorobenciloxi y 4-metoxibenciloxi. Es de preferencia benciloxi.

Ejemplo del "heterociclilo alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{1d} incluyen piridilmetiloxi.

Un aspecto de preferencia de R^{1d} es hidrógeno, cloro, bromo, metoxi o benciloxi.

20 El Compuesto (Z1) es un reactivo disponible en el mercado o puede obtenerse mediante un método conocido.

Los ejemplos de R^{7d} incluyen cloro, bromo, metoxi, etoxi, acetoxi, metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo y paratoluenosulfonilo.

25 Los ejemplos de un disolvente de reacción de una reacción para obtener el Compuesto (X2) haciendo reaccionar el Compuesto (Z1) y el Compuesto (Z2) incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, diclorometano, cloroformo, tolueno, xileno, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y dimetilimidazolidinona.

30 Una cantidad del Compuesto (Z2) utilizado es aproximadamente de 1,0 a 3,0 equivalentes molares relativos al Compuesto (Z1).

Una temperatura de reacción es por lo general de -10 °C a una temperatura de reflujo, preferentemente a temperatura ambiente.

35 Un tiempo de reacción es por lo general de 10 minutos a 10 horas, preferentemente de 1 a 4 horas.

Si es necesario, se añade una amina terciaria. Los ejemplos de la amina terciaria incluyen piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina y N-metilmorfolina.

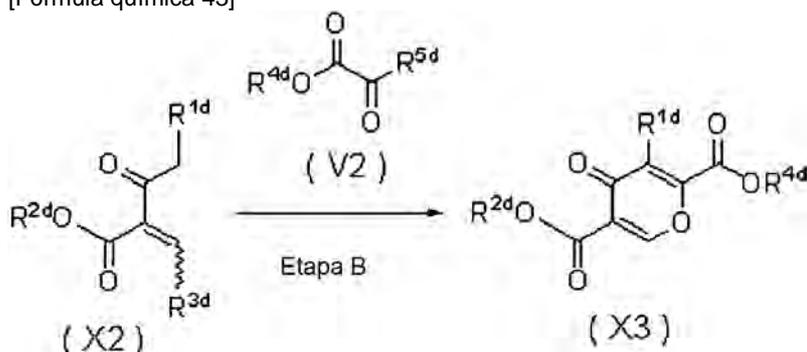
40 Por la presente etapa, se obtiene una solución que contiene el Compuesto (X2). El Compuesto (X2) puede aislarse mediante un método de purificación general (extracción, destilación, cromatografía en columna, cristalización) o puede usarse en una reacción posterior sin aislamiento.

45 (Etapa B)

La presente etapa es una etapa de obtención de una solución que contiene Compuesto (X3), haciendo reaccionar el Compuesto (X2) y el Compuesto (V2), opcionalmente en presencia de una base, como se muestra en la siguiente fórmula de reacción.

50

[Fórmula química 43]



(en la que cada símbolo se ha definido anteriormente)

ES 2 582 211 T3

- Los ejemplos del "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{1d} incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi, triclorometoxi y trifluorometoxi. Es de preferencia metoxi.
- 5 Los ejemplos del "carbociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{1d} incluyen benciloxi, fenetiloxi, 2,4-trifluorobenciloxi y 4-metoxibenciloxi. Es de preferencia benciloxi.
- Los ejemplos del "heterociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{1d} incluyen piridilmetiloxi.
- 10 Por ejemplo, R^{1d} puede ser hidrógeno, cloro, bromo, metoxi o benciloxi.
- Los ejemplos del "alquilo inferior opcionalmente sustituidos por sustituyente E" en R^{2d} incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y terc-butilo.
- 15 Los ejemplos del "carbociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{2d} incluyen bencilo y 4-metoxibencilo.
- Los ejemplos del "heterociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{2d} incluyen piridilmetilo.
- 20 Por ejemplo R^{2d} puede ser metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo o terc-butilo.
- Los ejemplos del "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{3d} incluyen metilo, etilo y trifluorometilo.
- 25 Los ejemplos del "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{3e} incluyen metilo, etilo y trifluorometilo.
- 30 Por ejemplo R^{3d} puede ser -N(CH₃)₂, -OCH₃ o pirrolidinilo.
- El Compuesto (V2) puede obtenerse como un reactivo disponible en el mercado o puede obtenerse mediante un método conocido.
- 35 Los ejemplos del "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{4d} incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y terc-butilo.
- Los ejemplos de "carbociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{4d} incluyen bencilo y 4-metoxibencilo.
- 40 Los ejemplos del "heterociclil alquilo inferior opcionalmente sustituidos por sustituyente E" en R^{4d} incluyen piridilmetilo.
- Los ejemplos de un aspecto de preferencia de R^{4d} incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, terc-butilo, bencilo y 4-metoxibencilo.
- 45 Los ejemplos de un aspecto de preferencia de R^{5d} incluyen cloro, bromo, metoxi, etoxi, acetoxi, metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo y paratoluenosulfonilo. En particular, son de preferencia cloro, metoxi y etoxi.
- 50 Los ejemplos de un disolvente de reacción incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, xileno, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilimidazolidinona, N-metilmorfolina y N-metilpirrolidinona.
- Los ejemplos de la base incluyen n-butil-litio, terc-butil-litio, terc-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio, terc-pentóxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidruro de sodio, diisopropilamida de litio y bistrimetilsililamida de litio.
- 55 Una cantidad de la base utilizada es aproximadamente de 1,0 a 5,0 equivalentes molares relativos al Compuesto (X2).
- 60 Una cantidad del Compuesto (V2) utilizado es de aproximadamente 1,5 a 5,0 equivalentes molares relativos al Compuesto (X2), o puede utilizarse Compuesto (V2) como disolvente.
- Una temperatura de reacción es por lo general de -80 °C a una temperatura de reflujo, preferentemente de -20 °C a 50 °C.
- 65 Un tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 50 horas, preferentemente de 2 a 12 horas.

Por la presente etapa, se obtiene una solución que contiene el Compuesto (X3). El Compuesto (X3) puede aislarse mediante un método general de purificación (extracción, destilación, cromatografía en columna, cristalización, etc.) o puede utilizarse en una reacción posterior sin aislamiento. Preferentemente, el compuesto se aísla en forma de un cristal del que se han retirado las impurezas por cristalización.

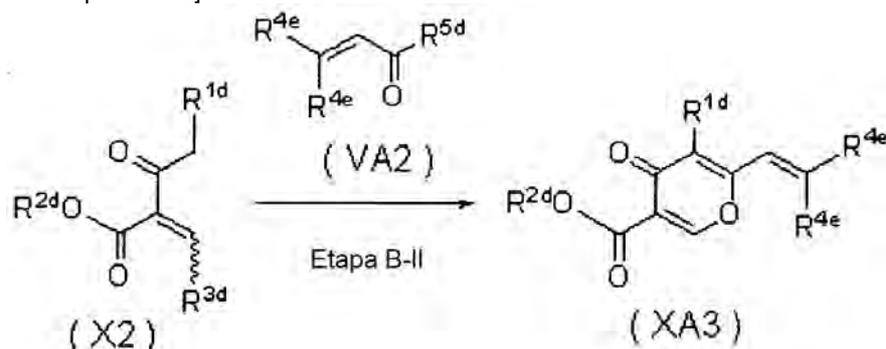
5

(Etapa B-II)

La presente etapa es una etapa de obtención de una solución que contiene el Compuesto (XA3) haciendo reaccionar el Compuesto (X2) y el Compuesto (VA2) opcionalmente en presencia de una base, como se muestra en la siguiente fórmula de reacción.

10

[Fórmula química 44]



15 (en la que cada símbolo se ha definido anteriormente)

Los ejemplos y aspectos de preferencia de R^{1d}, R^{2d}, R^{3d} y R^{5d} en las fórmulas (X2) y (VA2) son los mismos que los definidos anteriormente, respectivamente.

20 El compuesto (VA2) puede obtenerse como un reactivo disponible en el comercio o mediante un método conocido.

Los ejemplos del "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" de R^{4e} incluyen metilo y etilo.

Los ejemplos del "carbociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente E" de R^{4e} incluyen fenilo y ciclohexilo.

25

Los ejemplos del "heterociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente E" de R^{4e} incluyen piridilo y piperazilo.

R^{4e} es preferentemente de manera que uno sea hidrógeno y el otro sea fenilo.

30 Los ejemplos de un disolvente de reacción incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, xileno, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilimidazolidinona, N-metilmorfolina y N-metilpirrolidinona.

Los ejemplos de la base incluyen n-butil-litio, terc-butil-litio, terc-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio, terc-pentóxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidruro de sodio, diisopropilamida de litio y bistrimetilsililamida de litio.

35

Una cantidad de la base utilizada es aproximadamente de 1,0 a 5,0 equivalentes molares relativos al Compuesto (XA2).

40 Una cantidad del Compuesto (VA2) utilizado es aproximadamente de 1,0 a 2,0 equivalentes molares relativos al Compuesto (X2).

Una temperatura de reacción es por lo general de -80 °C a 20 °C, preferentemente de -80 °C a -40 °C.

45 Un tiempo de reacción es por lo general de 5 minutos a 6 horas, preferentemente de 15 minutos a 2 horas.

Por la presente etapa, se obtiene una solución que contiene el Compuesto (XA3). El Compuesto (XA3) puede aislarse mediante un método de purificación general (por ejemplo, extracción, destilación, cromatografía en columna, cristalización) o puede usarse en una reacción posterior sin aislamiento. Preferentemente, el compuesto se aísla en forma de un cristal del que se han retirado las impurezas por cristalización.

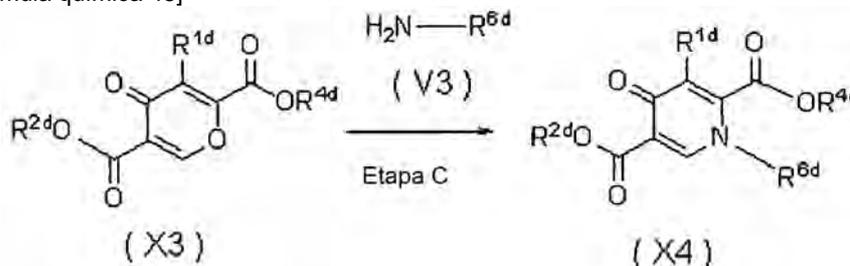
50

(Etapa C)

La presente etapa es una etapa de obtención del Compuesto (X4) haciendo reaccionar el Compuesto (X3) y el Compuesto (V3), como se muestra en la siguiente fórmula de reacción.

5

[Fórmula química 45]



(en la que cada símbolo se ha definido anteriormente)

10

Los ejemplos del "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{1d} incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi, triclorometoxi y trifluorometoxi. Es de preferencia metoxi.

15

Los ejemplos del "carbociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{1d} incluyen benciloxi, feniloxi, 2,4-trifluorobenciloxi y 4-metoxibenciloxi. Es de preferencia benciloxi.

Los ejemplos del "heterociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{1d} incluyen piridilmetiloxi.

20

Por ejemplo R^{1d} puede ser hidrógeno, cloro, bromo, metoxi o benciloxi.

Los ejemplos del "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{2d} incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y terc-butilo.

25

Los ejemplos del "carbociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{2d} incluyen bencilo y 4-metoxibencilo.

Los ejemplos del "heterociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{2d} incluyen piridilmetilo.

30

Por ejemplo R^{2d} puede ser metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo o terc-butilo.

Los ejemplos del "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{4d} incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y terc-butilo.

35

Los ejemplos del "carbociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{4d} incluyen bencilo y 4-metoxibencilo.

40

Los ejemplos del "heterociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{4d} incluyen piridilmetilo.

Los ejemplos de un aspecto de preferencia de R^{4d} incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, terc-butilo, bencilo y 4-metoxibencilo.

45

El Compuesto (V3) pueden obtenerse como un reactivo disponible en el mercado o pueden obtenerse mediante un método conocido

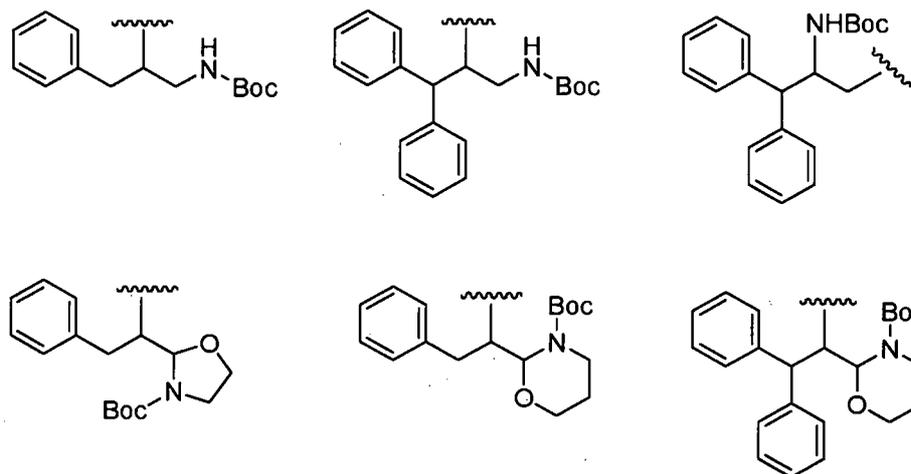
Los ejemplos del "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{6d} incluyen HC(=O)-CH_2 -, $\text{CH(OH)}_2\text{-CH}_2$ -, MeO-CH(OH)-CH_2 -, dimetoxietilo, dietoxietilo, $\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2$ -, $\text{HO-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2$ -,

50

[Fórmula química 46]



[Fórmula química 47]

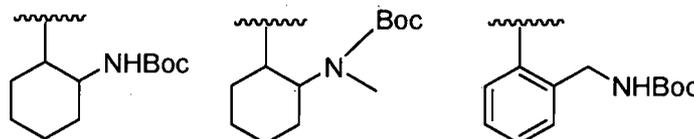


5

Los ejemplos del "amino opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{6d} incluyen metilamino, etilamino, benciloxycarbonilo y terc-butoxicarbonilamino.

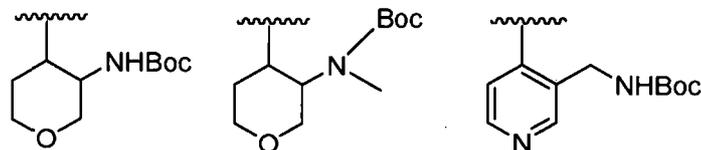
10 Los ejemplos del "carbociclilo sustituido opcionalmente con sustituyente E" en R^{6d} incluyen:

[Fórmula química 48]



15 Los ejemplos del "heterociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{6d} incluyen:

[Fórmula química 49]



20 Los ejemplos de un disolvente de reacción incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, xileno, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida; N,N-dimetilacetamida, dimetilimidazolidinona, N-metilmorfolina, N-metilpirrolidinona, metanol, etanol e isopropanol.

25 Una cantidad del Compuesto (V3) utilizado es aproximadamente de 1,0 a 2,0 equivalentes molares relativos al Compuesto (X3).

Una temperatura de reacción es por lo general de 0 °C a una temperatura de reflujo, preferentemente de 20 °C a 70 °C.

30 Un tiempo de reacción es por lo general de 30 minutos a 50 horas, preferentemente de 2 a 12 horas.

5 Cuando R^{6d} del Compuesto (X4) producido no es un grupo que tiene un aldehído grupo tal como HC(=O)-CH₂-, MeO-CH(-OH)-CH₂- o CH(-OH)₂-CH₂- o el equivalente del mismo, el grupo puede derivatizarse tal como en HC(=O)-CH₂-, MeO-CH(-OH)-CH₂- o CH(-OH)₂-CH₂-, que es un grupo que tiene un grupo aldehído o el equivalente del mismo, mediante un método de desprotección de un grupo protector para un grupo aldehído descrito en *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W Green (John Wiley & Sons) o un método conocido mostrado en el folleto de Publicación Internacional N.º 2006/116764 o en el folleto de Publicación Internacional N.º 2006/088173.

10 Por ejemplo, cuando R^{6d} del Compuesto (X4) es dimetoxietilo, puede derivatizarse en HC(=O)-CH₂- mediante la adición de un ácido a una solución que contiene el Compuesto (X4). El ácido no está particularmente limitado y los ejemplos del mismo incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico y ácido oxálico.

15 Una cantidad del ácido utilizado es de 2,0 a 10,0 equivalentes molares relativos al Compuesto (X4). Puede usarse ácido acético o ácido fórmico como disolvente o pueden usarse mediante la mezcla con el ácido mencionado anteriormente.

20 Una temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 0 °C a 80 °C, preferentemente de 10 °C a 40 °C.

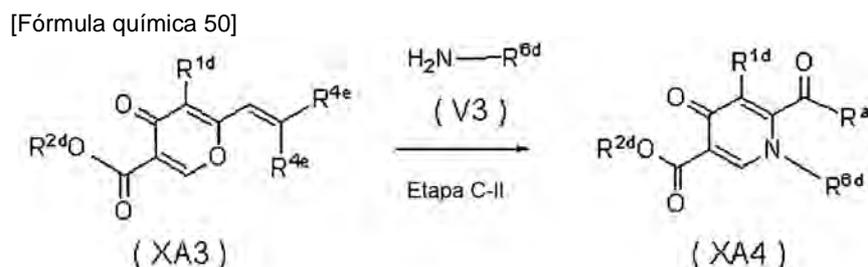
Un tiempo de reacción es por lo general de 30 minutos a 50 horas, preferentemente de 2 a 12 horas.

25 Cuando un grupo amino está protegido con un grupo protector de amino, puede obtenerse un compuesto desprotegido mediante un método de desprotección de un grupo protector para un grupo amino descrito en *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W Green (John Wiley and Sons) o un método conocido. El orden de realización de una reacción de desprotección puede cambiarse arbitrariamente.

30 Por la presente etapa, se obtiene una solución que contiene el Compuesto (X4). El Compuesto (X4) puede aislarse mediante un método de purificación general (por ejemplo, extracción, destilación, cromatografía en columna, cristalización) o puede usarse en una reacción posterior sin aislamiento. Preferentemente, el compuesto se aísla en forma de un cristal del que se han retirado las impurezas mediante cristalización.

(Etapa C-II)

35 La presente etapa es una etapa de obtención de una solución que contiene el Compuesto (XA4) haciendo reaccionar el Compuesto (XA3) y el Compuesto (V3) opcionalmente en presencia de una base, como se muestra en la siguiente fórmula de reacción.



40

(en la que cada símbolo se ha definido anteriormente)

45 Los ejemplos de R^{1d}, R^{2e} y R^{4e} en las fórmulas (XA3) y (VA4) son las mismas que los definidos anteriormente, respectivamente.

50 Los ejemplos del "alquilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" de R^a en la fórmula (XA4) incluyen metilamino, etilamino, isopropilamino, terc-butilamino, metoximetilamino, metoxietilamino, etoxietilamino, metoxipropilamino, hidroxietilamino, piperazinilcarboniletilamino, morfolinilcarboniletilamino, metilaminoetilamino, metilsulfoniletilamino, terc-butilcarbonilaminoetilamino, isopropiloxicarbonilaminoetilamino, metilcarbonilaminoetilamino, aminoetilamino y terc-butiloxicarbonilaminoetilamino.

55 Los ejemplos del "alquenilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" de R^a incluyen etilenilamino y propenilamino.

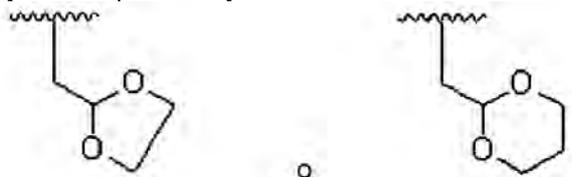
Los ejemplos del "alquinilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" de R^a incluyen propenilamino.

Los ejemplos del "carbociclil alquilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" de R^a incluyen bencilamino, difluorobencilamino, clorofluorobencilamino, ciclopropilmetilamino, 4-fluorobencilamino, ciclohexilmetilamino, ciclopropilamino, etiloxycarboniletamino, carboxietilamino, dimetilaminocarbonilo, 4-metoxibencilamino y 4-metilbencilamino.

5 Los ejemplos del "heterociclil alquilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" de R^a incluyen metilaminopiridilo, tetrahidropiranimetilenilamino y metilisoazolilmetilenilamino.

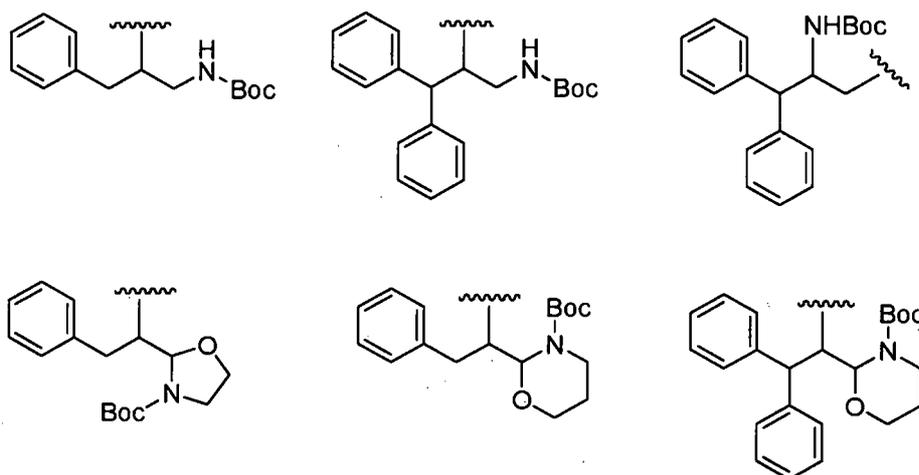
10 Los ejemplos del "alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{6d} incluyen HC(=O)-CH₂-, CH(-OH)₂-CH₂-, MeO-CH(-OH)-CH₂-, dimetoximetilo, dietoxietilo, CH₂=CH-CH₂-, HO-CH₂-CH(-OH)-CH₂-,

[Fórmula química 51]



15 o, cuando R^a es hidroxilo, los ejemplos de R^{6d} incluyen:

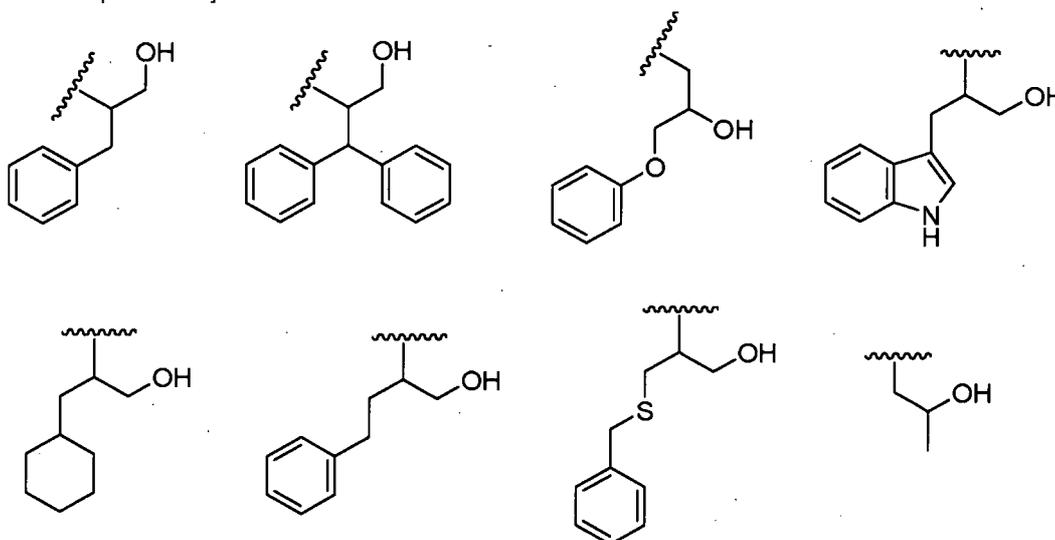
[Fórmula química 52]



20 o cuando R^a es el "alquilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E", el "alquenilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E", el "alquilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E", el "carbociclil alquilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" o el "heterociclil alquilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E", los ejemplos de R^{6d} incluyen:

25

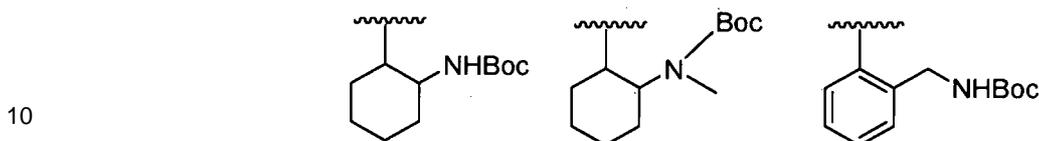
[Fórmula química 53]



5 Los ejemplos del "amino opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{6d} incluyen metilamino, etilamino, benciloxycarbonilamino y terc-butoxicarbonilamino.

Los ejemplos del "heterociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{6d} incluyen:

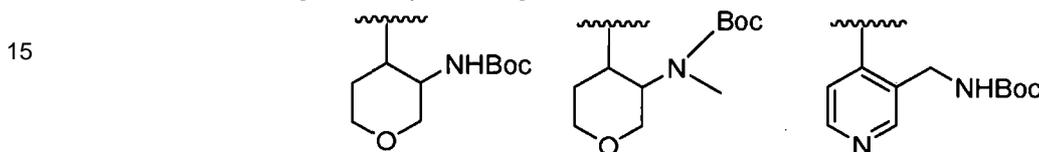
[Fórmula química 54]



10

Los ejemplos del "heterociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente E" en R^{6d} incluyen:

[Fórmula química 55]



15

20 La conversión de una forma de olefina ($-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{4e})_2$) en $-\text{CO}-\text{R}^a$, cuando R^a es hidroxilo, puede realizarse en un aldehído (R^a es hidrógeno), obtenido en condiciones de reacción de oxidación generalmente conocidas (por ejemplo, reacción de oxidación con ozono, reacción de oxidación con RuCl₃-NaIO₄) en posteriores condiciones de reacción de oxidación general (por ejemplo, Cr₃-piridina, oxidación con PCC, oxidación con SO₃-piridina, oxidación con NaClO₂).

25 Cuando R^a es el "alquilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E", el "alquenilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E", el "alquilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E", el "carbociclil alquilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E" o el "heterociclil alquilamino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E", la conversión puede realizarse en un grupo carboxilo (R^a es hidroxilo) mediante una reacción de condensación por deshidratación general (reacción de Mitsunobu, reacciones usando haluro de ácido carboxílico, anhídrido carboxílico o un agente de condensación (por ejemplo, WSC, carbonildiimidazol, dicitohexilcarbodiimida).

30 Los ejemplos de un disolvente de reacción incluye acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, xileno, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilimidazolidinona, N-metilmorfolina, N-metilpirrolidinona, metanol, etanol e isopropanol.

35 Una cantidad del compuesto (V3) utilizado es aproximadamente de 1,0 a 3,0 equivalentes molares relativos al Compuesto (XA3).

Una temperatura de reacción es por lo general de 0 °C a una temperatura de reflujo, preferentemente de 20 °C a 70 °C.

Un tiempo de reacción es por lo general de 10 minutos a 50 horas, preferentemente de 1 a 12 horas.

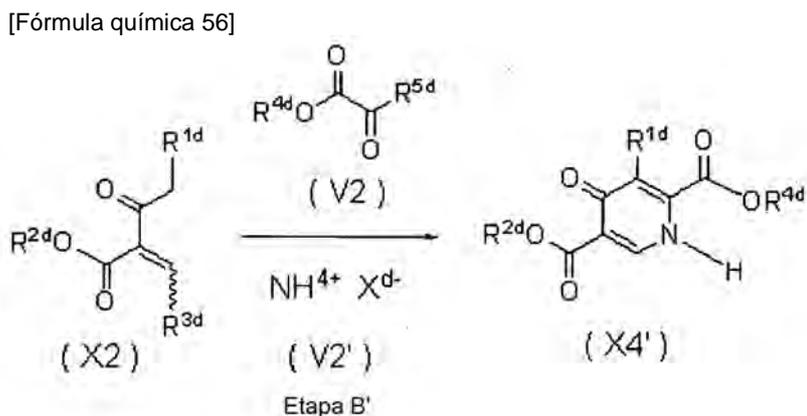
5 Cuando R^{6d} del Compuesto (X4) producido no es un grupo que tiene un aldehído grupo tal como HC(=O)-CH₂-, MeO-CH(-OH)-CH₂- o CH(-OH₂)-CH₂- o el equivalente del mismo, el grupo puede derivatizarse tal como en HC(=O)-CH₂-, MeO-CH(-OH)-CH₂- o CH(-OH)₂-CH₂-, que es un grupo que tiene un grupo aldehído o el equivalente del mismo, mediante el método mencionado anteriormente.

10 Cuando un grupo amino está protegido con un grupo protector de amino, puede obtenerse un compuesto desprotegido mediante un método de desprotección de un grupo protector para un grupo amino descrito en *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W Green (John Wiley and Sons) o un método conocido. El orden de realización de una reacción de desprotección puede cambiarse arbitrariamente.

15 Por la presente etapa, se obtiene una solución que contiene el Compuesto (XA4). El Compuesto (XA4) puede aislarse mediante un método de purificación general (por ejemplo, extracción, destilación, cromatografía en columna, cristalización) o puede usarse en una reacción posterior sin aislamiento. Preferentemente, el compuesto se aísla en forma de un cristal del que se han retirado las impurezas mediante cristalización.

20 (Etapa B')

25 La presente etapa es una etapa de obtención del Compuesto (X4') haciendo reaccionar el Compuesto (X2) con el Compuesto (V2) y el Compuesto (V2'), opcionalmente en presencia de una base, como se muestra en la siguiente fórmula.



30 (en la que cada símbolo se ha definido anteriormente)

Los ejemplos y aspectos de preferencia de R^{1d}, R^{2d}, R^{3d}, R^{4d} y R^{5d} en las fórmulas (X2) y (V2) son los mismos que los descritos anteriormente, respectivamente.

35 Los ejemplos de un disolvente de reacción incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, xileno, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilimidazolidinona, N-metilmorfolina y N-metilpirrolidinona.

40 Los ejemplos de la base incluyen n-butil-litio, terc-butil-litio, terc-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio, terc-pentóxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidruro de sodio, diisopropilamida de litio y bistrimetilsililamida de litio.

Una cantidad de la base utilizada es aproximadamente de 1,0 a 5,0 equivalentes molares relativos al Compuesto (X2).

45 Una cantidad del Compuesto (V2) utilizado es aproximadamente de 1,0 a 3,0 equivalentes molares relativos al Compuesto (X2) o puede utilizarse el Compuesto (V2) como disolvente.

Una temperatura de reacción es por lo general de -80 °C a una temperatura de reflujo, preferentemente de -20 °C a 30 °C.

50 Un tiempo de reacción es por lo general de 10 minutos a 10 horas, preferentemente de 30 minutos a 4 horas.

Posteriormente, el Compuesto (V2') se añade a la solución de reacción para permitir la reacción.

Los ejemplos del Compuesto (V2') incluyen acetato de amonio, cloruro de amonio, bromuro de amonio, sulfato de amonio, sulfato de hidrógeno de amonio, formiato de amonio, nitrato de amonio, hidróxido de amonio, fosfato de amonio, $\text{NH}_4^+\text{BF}_4^-$, $\text{NH}_4^+\text{PF}_6^-$, $\text{NH}_4^+\text{Ph-SO}_3^-$, $\text{NH}_4^+\text{CH}_3\text{-Ph-SO}_3^-$ y $\text{NH}_4^+\text{CH}_3\text{-SO}_3^-$. Son de preferencia acetato de amonio, cloruro de amonio, sulfato de amonio, sulfato de hidrógeno de amonio y formiato de amonio.

Una cantidad del compuesto (V2') utilizado es aproximadamente de 1,0 a 3,0 equivalentes molares relativos al compuesto (X2).

Una temperatura de reacción es por lo general de 0 °C a una temperatura de reflujo, preferentemente de 20 °C a 80 °C.

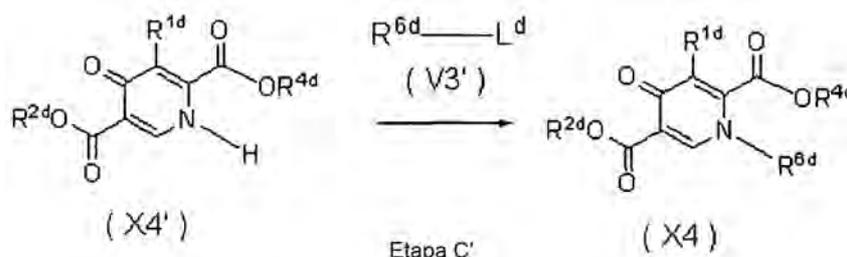
Un tiempo de reacción es por lo general de 10 minutos a 10 horas, preferentemente de 30 minutos a 4 horas.

Por la presente etapa, se obtiene una solución que contiene el Compuesto (X4'). El Compuesto (X4') puede aislarse mediante un método de purificación general (por ejemplo, extracción, destilación, cromatografía en columna, cristalización) o puede usarse en una reacción posterior sin aislamiento. Preferentemente, el compuesto se aísla en forma de un cristal del que se han retirado las impurezas mediante cristalización.

(Etapa C')

La presente etapa es una etapa de obtención del Compuesto (X4) haciendo reaccionar el Compuesto (X4') y el Compuesto (V3') opcionalmente en presencia de una base, como se muestra en siguiente fórmula de reacción.

[Fórmula química 57]



(en la que cada símbolo se ha definido anteriormente)

Los ejemplos y aspectos de preferencias de R^{1d} , R^{2d} , R^{4d} y R^{6d} en las fórmulas (X4') y (V3') son los mismos que los definidos anteriormente, respectivamente.

Los ejemplos de un "grupo saliente" en L^d incluyen halógeno, $-\text{O-SO}_2\text{-CH}_3$, $-\text{O-SO}_2\text{-CF}_3$, $-\text{O-SO}_2\text{-Ph}$ o $-\text{O-SO}_2\text{-Ph-CH}_3$. Es de preferencia halógeno.

Un método de derivatización en un grupo aldehído o el equivalente del mismo cuando R^{6d} del Compuesto (X4) producido no tiene un grupo aldehído tal como HC(=O)-CH_2- , MeO-CH(-OH)-CH_2- o $\text{CH(-OH)}_2\text{-CH}_2-$ o el equivalente del mismo, es el mismo que se ha descrito anteriormente.

Los ejemplos de un disolvente de reacción incluyen acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilimidazolidinona, N-metilmorfolina y N-metilpirrolidinona.

Los ejemplos de la base incluyen carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, n-butil-litio, butil-litio terc, terc-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio, terc-pentóxido de sodio, metóxido de sodio, trietilamina, 4-dimetilaminopiridina, diisopropiletamina y DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno).

Una cantidad de la base utilizada es aproximadamente de 1,0 a 5,0 equivalentes molares relativos al Compuesto (X4').

Una cantidad del Compuesto (V3') utilizado es de aproximadamente de 1,0 a 4,0 equivalentes molares relativos al Compuesto (X4') o puede utilizarse el Compuesto (V3') como disolvente.

La temperatura de reacción es por lo general de 0 °C a una temperatura de reflujo, preferentemente de 20 °C a 80 °C.

Un tiempo de reacción es por lo general de 30 minutos a 24 horas, preferentemente de 1 a 8 horas.

Por la presente etapa, se obtiene una solución que contiene el Compuesto (X4). El Compuesto (X4) puede aislarse mediante un método de purificación general (por ejemplo, extracción, destilación, cromatografía en columna, cristalización) o puede usarse en una reacción posterior sin aislamiento. Preferentemente, el compuesto se aísla en forma de un cristal del que se han retirado las impurezas mediante cristalización.

5 Cuando R^{6d} en el Compuesto (X4) es -NH₂, el Compuesto (X4) también puede obtenerse haciendo reaccionar un reactivo de O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina con el Compuesto (X4'), opcionalmente en presencia de una base.

10 Los ejemplos de un disolvente de reacción incluyen N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilimidazolidinona, N-metilmorfolina y N-metilpirrolidinona.

Los ejemplos de la base incluyen carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de sodio y carbonato de litio.

15 Una cantidad de la base utilizada es aproximadamente de 1,0 a 5,0 equivalentes molares relativos al Compuesto (X4').

Una cantidad del reactivo utilizado es aproximadamente de 1,0 a 4,0 equivalentes molares relativos al Compuesto (X4').

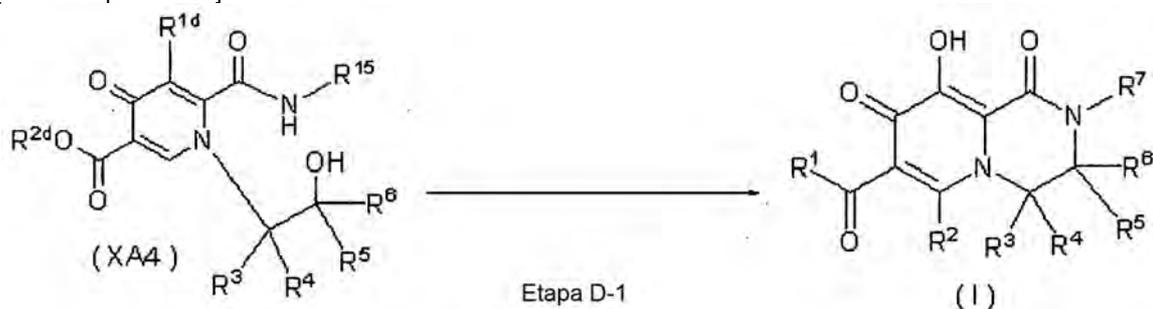
20 Una temperatura de reacción es por lo general de 0 °C a una temperatura de reflujo, preferentemente de 20 °C a 60 °C.

Un tiempo de reacción es por lo general de 30 minutos a 24 horas, preferentemente de 1 a 8 horas.

25 (Etapa D-1)

La presente etapa es una etapa de obtención del Compuesto (I), cuando el Compuesto (XA4) tiene la siguiente estructura.

30 [Fórmula química 58]



35 (en la que R¹⁵ es un grupo protector de amino, hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, alqueno inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, alquino inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbocicliil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E o heterocicliil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E y cada símbolo se ha definido anteriormente)

40 Puede obtenerse una forma de anillo cerrado mediante la generación de una reacción de condensación por deshidratación intramolecular (por ejemplo, la reacción de Mitsunobu) entre el sitio amido (-CONH-R¹⁵) y el grupo hidroxil del Compuesto (XA4). Cuando R¹⁵ es un grupo protector de amino, la reacción de condensación por deshidratación intramolecular puede realizarse después de que el grupo se someta a una reacción de desprotección conocida.

45 Cuando R⁷ no es hidrógeno, mediante la realización de una reacción de sustitución nucleófila conocida en un grupo amino, pueden obtenerse el R⁷ objetivo.

50 Cuando R^{2d} no es hidrógeno, un sitio -COOR^{2d} puede derivatizarse en -COR¹ mediante la realización de una reacción conocida (por ejemplo, la reacción de hidrólisis de éster, la reacción de desprotección del grupo protector de carboxilo) para convertir R^{2d} en hidrógeno, y la realización de una reacción conocida (por ejemplo, la reacción de condensación por deshidratación) con carbocicliil alquilamina inferior opcionalmente sustituida con sustituyente E, alcohol alquílico inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E. Además, cuando R^{2d} es un grupo alquilo inferior tal como un grupo metilo o un grupo etilo, el sitio también puede derivatizarse directamente en -COR¹ mediante una reacción de aminolisis.

55

Cuando R^{1d} es alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbocicliil alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, heterocicliil alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E o $-OSi(R^{1e})_3$, puede derivatizarse en un grupo hidroxilo, sometiéndolo a una reacción de desprotección de hidroxilo conocida.

5 Cuando R^{1d} es halógeno, puede derivatizarse en un grupo hidroxilo mediante la reacción con trimetilsilanolato de potasio o trimetilsilanolato de litio y la adición de una solución acuosa de un ácido inorgánico. Como alternativa, también se ejemplifican hidruro de sodio/agua (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 1713, 2007), hidróxido de potasio/tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (Pd_2dba_3)/di-terc-butilarilfosfina (*Journal of the American Chemical Society*, 128, 10694, 2006), hidrato de fosfato de potasio ($K_3PO_4 \cdot H_2O$)/tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (Pd_2dba_3)/tri-terc-butilfosfina (*Tetrahedron Letters*, 48, 473, 2007) como una reacción de conversión de halógeno en un grupo hidroxilo. Como se ha descrito anteriormente, cuando R^{1d} de una materia prima es halógeno, puesto que se hace posible derivatizarlo tal cual, se reduce el número de etapas de reacción y esto puede constituir un método de producción industrial más ventajosa, en comparación con un método de realización de una reacción de protección y/o desprotección de un alcohol.

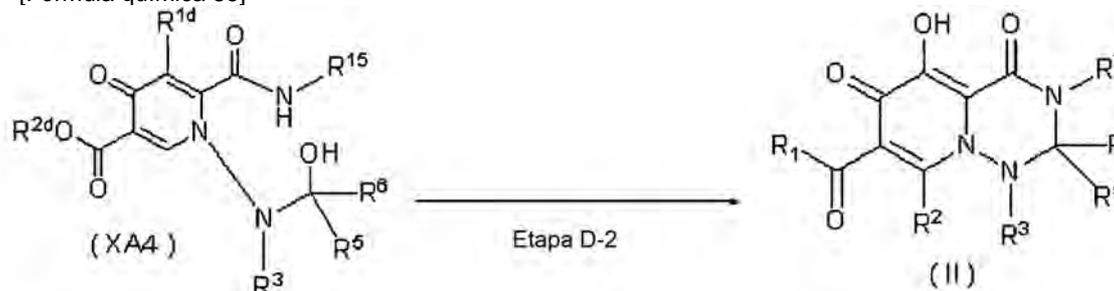
20 Cuando R^{1d} es hidrógeno, también puede derivatizarse en un grupo hidroxilo mediante la conversión de R^{1d} en halógeno mediante la reacción con un agente de halogenación tal como N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, cloruro de sulfurilo, la reacción de forma similar con trimetilsilanolato de potasio o trimetilsilanolato de litio y la adición de una solución acuosa de un ácido inorgánico. Por tanto, dependiendo de la reactividad de los sustratos de reacción, puede seleccionarse R^{1d} apropiadamente.

Además, en la etapa anterior, el orden de cada reacción puede cambiarse apropiadamente.

25 (Etapa D-2)

La presente etapa es una etapa de obtención del Compuesto (II), cuando el Compuesto (XA4) tiene la siguiente estructura.

30 [Fórmula química 59]



(en la que cada símbolo se ha definido anteriormente)

35 Puede obtenerse una forma de anillo cerrado mediante la generación de una reacción de condensación por deshidratación intramolecular (por ejemplo, la reacción de Mitsunobu) entre el sitio amido ($-CONH-R^{15}$) y el grupo hidroxilo del Compuesto (XA4). Cuando R^{15} es un grupo protector de amino, la reacción de condensación por deshidratación intramolecular puede realizarse después de que el grupo se someta a una reacción de desprotección conocida.

40 Cuando R^7 no es hidrógeno, mediante la realización de una reacción de sustitución nucleófila conocida en un grupo amino, pueden obtenerse el R^7 objetivo.

45 Cuando R^{2d} no es hidrógeno, un sitio $-COOR^{2d}$ puede derivatizarse en $-COR^1$ mediante la realización de una reacción conocida (por ejemplo, la reacción de hidrólisis de éster, la reacción de desprotección del grupo protector de carboxilo) para convertir R^{2d} en hidrógeno, y la realización de una reacción conocida (por ejemplo, la reacción de condensación por deshidratación) con carbocicliil alquilamina inferior opcionalmente sustituida con sustituyente E, alcohol alquílico inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, etc. Además, cuando R^{2d} es un grupo alquilo inferior tal como un grupo metilo o un grupo etilo, el sitio también puede derivatizarse directamente en $-COR^1$ mediante una reacción de aminólisis.

50 Cuando R^{1d} es alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbocicliil alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, heterocicliil alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E o $-OSi(R^{1e})_3$, puede derivatizarse en un grupo hidroxilo, sometiéndolo a una reacción de desprotección de hidroxilo conocida.

55

5 Cuando R^{1d} es halógeno, puede derivatizarse en un grupo hidroxilo mediante la reacción con trimetilsilanolato de potasio o trimetilsilanolato de litio y la adición de una solución acuosa de un ácido inorgánico. Como alternativa, también se ejemplifican hidruro de sodio/agua (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 1713, 2007), hidróxido de potasio/tris(dibencilidenacetona)dipaladio (Pd_2dba_3)/di-terc-butilarilfosfina (*Journal of the American Chemical Society*, 128, 10694, 2006), hidrato de fosfato de potasio ($K_3PO_4 \cdot H_2O$)/tris(dibencilidenacetona)dipaladio (Pd_2dba_3)/tri-terc-butilfosfina (*Tetrahedron Letters*, 48, 473, 2007) como una reacción de conversión de halógeno en un grupo hidroxilo. Como se ha descrito anteriormente, cuando R^{1d} de una materia prima es halógeno, puesto que se hace posible derivatizarlo tal cual, se reduce el número de etapas de reacción y esto puede constituir un método de producción industrial más ventajosa, en comparación con un método de realización de una reacción de protección y/o desprotección de un alcohol.

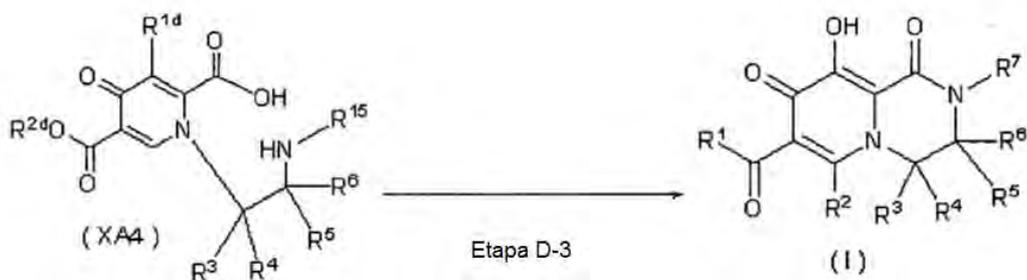
15 Cuando R^{1d} es hidrógeno, también puede derivatizarse en un grupo hidroxilo mediante la conversión de R^{1d} en halógeno mediante la reacción con un agente de halogenación tal como N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, cloruro de sulfurilo, la reacción de forma similar con trimetilsilanolato de potasio o trimetilsilanolato de litio y la adición de una solución acuosa de un ácido inorgánico. Por tanto, dependiendo de la reactividad de los sustratos de reacción, puede seleccionarse R^{1d} apropiadamente.

Además, en la etapa anterior, el orden de cada reacción puede cambiarse apropiadamente.

20 (Etapas D-3)

La presente etapa es una etapa de obtención del Compuesto (I), cuando el Compuesto (XA4) tiene la siguiente estructura.

25 [Fórmula química 60]



(en la que cada símbolo se ha definido anteriormente)

30 Puede obtenerse una forma de anillo cerrado mediante la generación de una reacción de condensación por deshidratación intramolecular (por ejemplo, la reacción de Mitsunobu, la reacción de amidación usando un agente de condensación) entre el grupo carboxilo (-COOH) y el grupo amino del Compuesto (XA4). Cuando R^{15} es un grupo protector de amino, la reacción de condensación por deshidratación intramolecular puede realizarse después de que el grupo se someta a una reacción de desprotección conocida.

35 Cuando R^7 no es hidrógeno, mediante la realización de una reacción de sustitución nucleófila conocida en un grupo amino, pueden obtenerse el R^7 objetivo.

40 Cuando R^{2d} no es hidrógeno, un sitio $-COOR^{2d}$ puede derivatizarse en $-COR^1$ mediante la realización de una reacción conocida (por ejemplo, la reacción de hidrólisis de éster, la reacción de desprotección del grupo protector de carboxilo) para convertir R^{2d} en hidrógeno, y la realización de una reacción conocida (por ejemplo, la reacción de condensación por deshidratación) con carbocicilil alquilamina inferior opcionalmente sustituida con sustituyente E, alcohol alquílico inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, etc. Además, cuando R^{2d} es un grupo alquilo inferior tal como un grupo metilo o un grupo etilo, el sitio también puede derivatizarse directamente en $-COR^1$ mediante una reacción de aminólisis.

50 Cuando R^{1d} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbocicilil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, heterocicilil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E o $-OSi(R^{1e})_3$, puede derivatizarse en un grupo hidroxilo, sometiéndolo a una reacción de desprotección de hidroxilo conocida.

55 Cuando R^{1d} es halógeno, puede derivatizarse en un grupo hidroxilo mediante la reacción con trimetilsilanolato de potasio o trimetilsilanolato de litio y la adición de una solución acuosa de un ácido inorgánico. Como alternativa, también se ejemplifican hidruro de sodio/agua (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 1713, 2007), hidróxido de potasio/tris(dibencilidenacetona)dipaladio (Pd_2dba_3)/di-terc-butilarilfosfina (*Journal of the American Chemical*

Society, 128, 10694, 2006), hidrato de fosfato de potasio ($K_3PO_4 \cdot H_2O$)/tris(dibencilidenacetona)dipaladio (Pd_2dba_3)/tri-terc-butilfosfina (*Tetrahedron Letters*, 48, 473, 2007) como una reacción de conversión de halógeno en un grupo hidroxilo. Como se ha descrito anteriormente, cuando R^{1d} de una materia prima es halógeno, puesto que se hace posible derivatizarlo tal cual, se reduce el número de etapas de reacción y esto puede constituir un método de producción industrial más ventajosa, en comparación con un método de realización de una reacción de protección y/o desprotección de un alcohol.

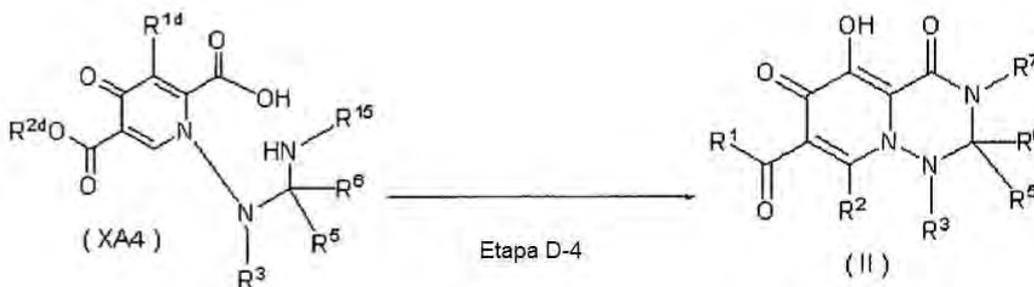
Cuando R^{1d} es hidrógeno, también puede derivatizarse en un grupo hidroxilo mediante la conversión de R^{1d} en halógeno mediante la reacción con un agente de halogenación tal como N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, cloruro de sulfurilo, la reacción de forma similar con trimetilsilanolato de potasio o trimetilsilanolato de litio y la adición de una solución acuosa de un ácido inorgánico. Por tanto, dependiendo de la reactividad de los sustratos de reacción, puede seleccionarse R^{1d} apropiadamente.

Además, en la etapa anterior, el orden de cada reacción puede cambiarse apropiadamente.

(Etapas D-4)

La presente etapa es una etapa de obtención del Compuesto (II), cuando el Compuesto (XA4) tiene la siguiente estructura.

[Fórmula química 61]



(en la que cada símbolo se ha definido anteriormente)

Puede obtenerse una forma de anillo cerrado mediante la generación de una reacción de condensación por deshidratación intramolecular (por ejemplo, la reacción de Mitsunobu, la reacción de amidación usando un agente de condensación) entre el grupo carboxilo (-COOH) y el grupo amino del Compuesto (XA4). Cuando R^{15} es un grupo protector de amino, la reacción de condensación por deshidratación intramolecular puede realizarse después de que el grupo se someta a una reacción de desprotección conocida.

Cuando R^7 no es hidrógeno, mediante la realización de una reacción de sustitución nucleófila conocida en un grupo amino, pueden obtenerse el R^7 objetivo.

Cuando R^{2d} no es hidrógeno, un sitio $-COOR^{2d}$ puede derivatizarse en $-COR^1$ mediante la realización de una reacción conocida (por ejemplo, la reacción de hidrólisis de éster, la reacción de desprotección del grupo protector de carboxilo) para convertir R^{2d} en hidrógeno, y la realización de una reacción conocida (por ejemplo, la reacción de condensación por deshidratación) con carbocicilil alquilamina inferior opcionalmente sustituida con sustituyente E, alcohol alquílico inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, etc. Además, cuando R^{2d} es un grupo alquilo inferior tal como un grupo metilo o un grupo etilo, el sitio también puede derivatizarse directamente en $-COR^1$ mediante una reacción de aminólisis.

Cuando R^{1d} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbocicilil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, heterocicilil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E o $-OSi(R^{1e})_3$, puede derivatizarse en un grupo hidroxilo, sometiéndolo a una reacción de desprotección de hidroxilo conocida.

Cuando R^{1d} es halógeno, puede derivatizarse en un grupo hidroxilo mediante la reacción con trimetilsilanolato de potasio o trimetilsilanolato de litio y la adición de una solución acuosa de un ácido inorgánico. Como alternativa, también se ejemplifican hidruro de sodio/agua (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 1713, 2007), hidróxido de potasio/tris(dibencilidenacetona)dipaladio (Pd_2dba_3)/di-terc-butilarilfosfina (*Journal of the American Chemical Society*, 128, 10694, 2006), hidrato de fosfato de potasio ($K_3PO_4 \cdot H_2O$)/tris(dibencilidenacetona)dipaladio (Pd_2dba_3)/tri-terc-butilfosfina (*Tetrahedron Letters*, 48, 473, 2007) como una reacción de conversión de halógeno en un grupo hidroxilo. Como se ha descrito anteriormente, cuando R^{1d} de una materia prima es halógeno, puesto que se hace posible derivatizarlo tal cual, se reduce el número de etapas de reacción y esto puede constituir un método de

producción industrial más ventajosa, en comparación con un método de realización de una reacción de protección y/o desprotección de un alcohol.

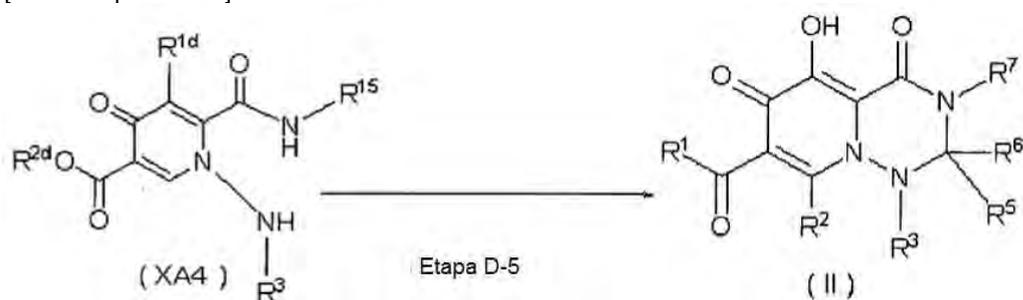
5 Cuando R^{1d} es hidrógeno, también puede derivatizarse en un grupo hidroxilo mediante la conversión de R^{1d} en halógeno mediante la reacción con un agente de halogenación tal como N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, cloruro de sulfurilo, la reacción de forma similar con trimetilsilanolato de potasio o trimetilsilanolato de litio y la adición de una solución acuosa de un ácido inorgánico. Por tanto, dependiendo de la reactividad de los sustratos de reacción, puede seleccionarse R^{1d} apropiadamente.

10 Además, en la etapa anterior, el orden de cada reacción puede cambiarse apropiadamente.

(Etapa D-5)

15 La presente etapa es una etapa de obtención del Compuesto (II), cuando el Compuesto (XA4) tiene la siguiente estructura.

[Fórmula química 62]



20 (en la que cada símbolo se ha definido anteriormente)

Puede obtenerse una forma de anillo cerrado mediante la generación de una reacción de condensación entre el sitio amido (-CONH-R¹⁵) y el grupo amino (-NH-R³) del compuesto (X4) con un compuesto que tiene un grupo carboxilo (R⁵-CO-R⁶). Los ejemplos del R⁵-CO-R⁶ incluyen paraformaldehído y, en este caso, R⁵ y R⁶ son hidrógeno. Cuando se realiza la reacción de condensación, se añade un ácido, si es necesario. Los ejemplos del ácido incluyen el ácido acético, el ácido fórmico y el ácido sulfúrico.

30 Cuando R¹⁵ es un grupo protector de amino, la reacción de condensación puede realizarse después de que el grupo se someta a una reacción de desprotección conocida.

35 Cuando R⁷ no es hidrógeno, mediante la realización de una reacción de sustitución nucleófila conocida en un grupo amino, pueden obtenerse el R⁷ objetivo.

40 Cuando R^{2d} no es hidrógeno, un sitio -COOR^{2d} puede derivatizarse en -COR¹ mediante la realización de una reacción conocida (por ejemplo, la reacción de hidrólisis de éster, la reacción de desprotección del grupo protector de carboxilo) para convertir R^{2d} en hidrógeno, y la realización de una reacción conocida (por ejemplo, la reacción de condensación por deshidratación) con carbocicilil alquilamina inferior opcionalmente sustituida con sustituyente E, alcohol alquílico inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E. Además, cuando R^{2d} es un grupo alquilo inferior tal como un grupo metilo o un grupo etilo, el sitio también puede derivatizarse directamente en -COR¹ mediante una reacción de aminólisis.

45 Cuando R^{1d} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbocicilil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, heterocicilil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E o -OSi(R^{1e})₃, puede derivatizarse en un grupo hidroxilo, sometiéndolo a una reacción de desprotección de hidroxilo conocida.

50 Cuando R^{1d} es halógeno, puede derivatizarse en un grupo hidroxilo mediante la reacción con trimetilsilanolato de potasio o trimetilsilanolato de litio y la adición de una solución acuosa de un ácido inorgánico. Como alternativa, también se ejemplifican hidruro de sodio/agua (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 1713, 2007), hidróxido de potasio/tris(dibencilidenacetona)dipaladio (Pd₂dba₃)/di-terc-butilarilfosfina (*Journal of the American Chemical Society*, 128, 10694, 2006), hidrato de fosfato de potasio (K₃PO₄•H₂O)/tris(dibencilidenacetona)dipaladio (Pd₂dba₃)/tri-terc-butilfosfina (*Tetrahedron Letters*, 48, 473, 2007) como una reacción de conversión de halógeno en un grupo hidroxilo. Como se ha descrito anteriormente, cuando R^{1d} de una materia prima es halógeno, puesto que se hace posible derivatizarlo tal cual, se reduce el número de etapas de reacción y esto puede constituir un método de producción industrial más ventajosa, en comparación con un método de realización de una reacción de protección

y/o desprotección de un alcohol.

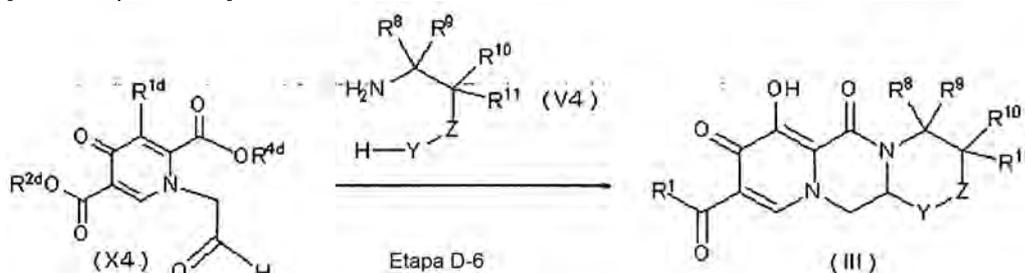
Cuando R^{1d} es hidrógeno, también puede derivatizarse en un grupo hidroxilo mediante la conversión de R^{1d} en halógeno mediante la reacción con un agente de halogenación tal como N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, cloruro de sulfurilo, la reacción de forma similar con trimetilsilanolato de potasio o trimetilsilanolato de litio y la adición de una solución acuosa de un ácido inorgánico. Por tanto, dependiendo de la reactividad de los sustratos de reacción, puede seleccionarse R^{1d} apropiadamente.

Además, en la etapa anterior, el orden de cada reacción puede cambiarse apropiadamente.

(Etapa D-6)

La presente etapa es una etapa de obtención del Compuesto (III), cuando el Compuesto (X4) tiene la siguiente estructura.

[Formula química 63]



(en la que cada símbolo se ha definido anteriormente)

Puede obtenerse un compuesto tricíclico mediante la reacción de un sitio de aldehído del Compuesto (X4) con un grupo amino y -Y-H del compuesto (V4). Cuando Z es un enlace sencillo, R¹⁴ y R¹⁰ pueden tomarse juntos para formar un heterociclilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con sustituyente E y, en este caso, el Compuesto (III) se convierte en un compuesto tetracíclico.

Los ejemplos del Compuesto (V4) incluyen 3-aminobutanol.

Cuando R^{2d} no es hidrógeno, un sitio -COOR^{2d} puede derivatizarse en -COR¹ mediante la realización de una reacción conocida (por ejemplo, la reacción de hidrólisis de éster, la reacción de desprotección del grupo protector de carboxilo) para convertir R^{2d} en hidrógeno, y la realización de una reacción conocida (por ejemplo, la reacción de condensación por deshidratación) con carbociclil alquilamina inferior opcionalmente sustituida con sustituyente E, alcohol alquílico inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E. Además, cuando R^{2d} es un grupo alquilo inferior tal como un grupo metilo o un grupo etilo, el sitio también puede derivatizarse directamente en -COR¹ mediante una reacción de aminolisis.

Cuando R^{1d} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E, heterociclil alquilo inferior opcionalmente sustituido con sustituyente E o -OSi(R^{1e})₃, puede derivatizarse en un grupo hidroxilo, sometándolo a una reacción de desprotección de hidroxilo conocida.

Cuando R^{1d} es halógeno, puede derivatizarse en un grupo hidroxilo mediante la reacción con trimetilsilanolato de potasio o trimetilsilanolato de litio y la adición de una solución acuosa de un ácido inorgánico. Como alternativa, también se ejemplifican hidruro de sodio/agua (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 1713, 2007), hidróxido de potasio/tris(dibencilidenacetona)dipaladio (Pd₂dba₃)/di-terc-butilarilfosfina (*Journal of the American Chemical Society*, 128, 10694, 2006), hidrato de fosfato de potasio (K₃PO₄•H₂O)/tris(dibencilidenacetona)dipaladio (Pd₂dba₃)/tri-terc-butilfosfina (*Tetrahedron Letters*, 48, 473, 2007) como una reacción de conversión de halógeno en un grupo hidroxilo. Como se ha descrito anteriormente, cuando R^{1d} de una materia prima es halógeno, puesto que se hace posible derivatizarlo tal cual, se reduce el número de etapas de reacción y esto puede constituir un método de producción industrial más ventajosa, en comparación con un método de realización de una reacción de protección y/o desprotección de un alcohol.

Cuando R^{1d} es hidrógeno, también puede derivatizarse en un grupo hidroxilo mediante la conversión de R^{1d} en halógeno mediante la reacción con un agente de halogenación tal como N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, cloruro de sulfurilo, la reacción de forma similar con trimetilsilanolato de potasio o trimetilsilanolato de litio y la adición de una solución acuosa de un ácido inorgánico. Por tanto, dependiendo de la reactividad de los sustratos de reacción, puede seleccionarse R^{1d} apropiadamente.

Además, en la etapa anterior, el orden de cada reacción puede cambiarse apropiadamente.

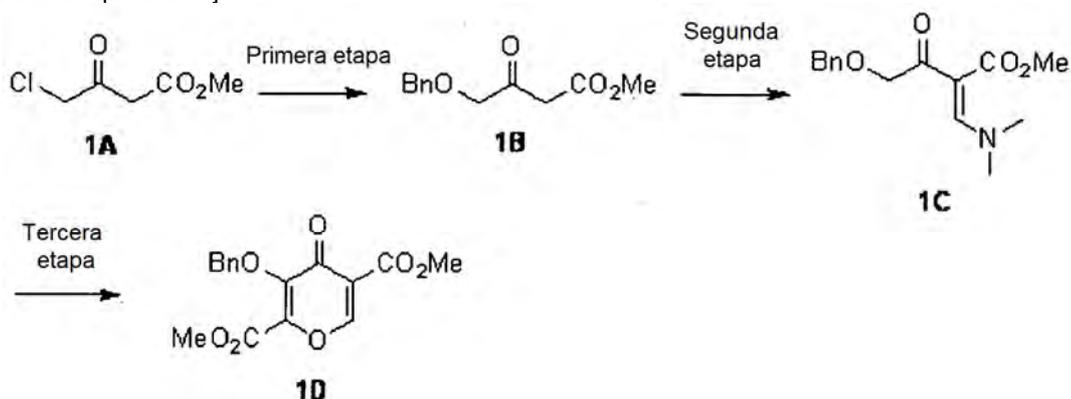
La presente divulgación se describirá en más detalle a continuación en el presente documento por medio de los siguientes Ejemplos y Ejemplos de Ensayo. Los respectivos símbolos utilizados en los Ejemplos tienen los siguientes significados.

- 5
10
15
20
25
30
- DMF: N,N-dimetilformamida
 - DMA: N,N-dimetilacetamida
 - NMP: N-metilpirrolidona
 - DML: dimetilimidazolidinona
 - THF: tetrahidrofurano
 - MS: metanosulfonilo
 - Ts: Paratoluenosulfonilo
 - Boc: terc-Butoxicarbonilo
 - DIBALH: Hidruro de diisobutilaluminio
 - WSC: N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
 - HOBt: 1-Hidroxibenzotriazol
 - HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
 - NBS: N-bromosuccinimida
 - NCS: N-clorosuccinimida
 - TEMPO: Radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo
 - PDC: Dicromato de piridinio
 - DEAD: Azodicarboxilato de dietilo
 - DIAD: Azodicarboxilato de diisopropilo
 - DMAP: 4-Dimetilaminopiridina
 - mCPBA: Ácido m-cloroperbenzoico
 - DBU: 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno

El método de síntesis de la presente divulgación se muestra a continuación como Ejemplos.

Ejemplo 1

[Fórmula química 64]



35 Primera etapa

Una solución de alcohol bencílico (1,00 g, 9,25^ommol) en THF (3 ml) se añadió a una suspensión de terc-pentóxido sodio (2,55 g, 23,2^ommol) en THF (4 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas. Esta solución de reacción se enfrió en un baño de hielo, y una solución del Compuesto 1 A (1,53 g, 10,2 mmol) en THF (3 ml) se añadió gota a gota a 0 a 10 °C. Después de que la solución de reacción se agitara a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió ácido clorhídrico 2 N (15 ml), seguido de extracción con acetato de etilo dos veces. Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con agua, agua saturada de bicarbonato de sodio, agua y agua saturada de cloruro de sodio y después se secaron con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 4:1, v/v) para obtener 1,89 g (rendimiento del 92 %) del Compuesto 1B en forma de un producto oleoso.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,56 (2H, s), 3,71 (3H, s), 4,14 (2H, s), 4,59 (2H, s), 7,27-7,42 (5H, m).

50

Segunda etapa

Se disolvió Compuesto 1B (1,80 g, 8,1^ommol) en 1,4-dioxano (18 ml), se añadió dimetil acetal de N,N-dimetilformamida (1,45 g, 12,2^ommol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 1:4, v/v) para obtener 1,77 g (rendimiento del 79 %) del Compuesto 1C en forma de un producto oleoso.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,90 (3H, a), 3,25 (3H, a), 3,69 (3H, s), 4,45 (2H, s), 4,59 (2H, s), 7,24-7,40 (5H, m), 7,73 (s, 1H).

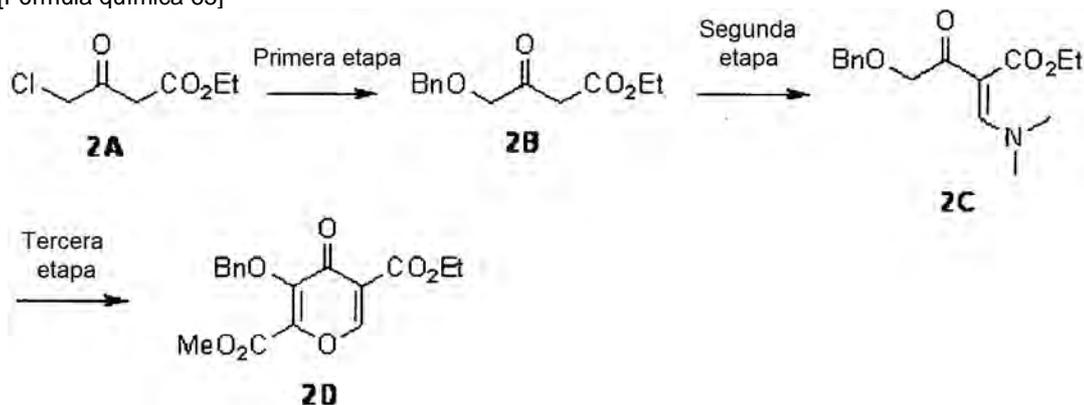
10 Tercera etapa

Se añadieron terc-butóxido de sodio (2,55 g, 23,2^ommol), oxalato de dimetilo (639 mg, 5,41^ommol) y DMI (3 ml) a un matraz de tres bocas en atmósfera de nitrógeno y una solución del Compuesto 1C (0,50 g, 1,80^ommol) en DMI (2 ml) se añadió gota a gota al mismo a 25 a 30 °C. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 7 horas, se añadió ácido clorhídrico 2 N (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo dos veces y los extractos combinados se lavaron secuencialmente con agua, agua saturada de bicarbonato de sodio, agua y agua saturada de cloruro de sodio y después se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (n-hexano-acetato de etilo 2:1 a 1:1, v/v) para obtener 488 mg (rendimiento del 85 %) del Compuesto 1D en forma de un cristal de color blanco.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,89 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,34 (2H, s), 7,32-7,40 (3H, m), 7,45-7,49 (2H, m), 8,50 (1H, s).

Ejemplo 2

25 [Fórmula química 65]



Primera etapa

30 Una solución de alcohol bencílico (0,66 g, 6,1^ommol) en DMI (3 ml) se añadió a una suspensión de terc-pentóxido de sodio (1,67 g, 15,2^ommol) en DMI (4 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas. Esta solución de reacción se enfrió en un baño de hielo y una solución del Compuesto 2A (1,10 g, 6,68^ommol) en DMI (3 ml) se añadió gota a gota a 0 a 10 °C. La solución de reacción se agitó a 0 a 5 °C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 3 horas y se añadió ácido clorhídrico 2 N (15 ml), seguido de extracción con acetato de etilo dos veces. Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con agua, agua saturada de bicarbonato de sodio, agua y agua saturada de cloruro de sodio y después se secaron con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el producto oleoso resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 4:1, v/v) para obtener 1,29 g (rendimiento del 90 %) del Compuesto 2B en forma de un producto oleoso.

40 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,54 (2H, s), 4,14 (2H, s), 4,17 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,59 (2H, s), 7,28-7,40 (5H, m).

Segunda etapa

45 Se disolvió Compuesto 2B (9,73 g, 41,2^ommol) en tolueno (45 ml), se añadió dimetil acetal de N,N-dimetilformamida (7,36 g, 61,8^ommol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguida de la extracción con acetato de etilo dos veces. Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con agua y agua saturada de cloruro de sodio y después se secaron con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el producto oleoso resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 1:1 a 3:7, v/v) para obtener 7,90 g (rendimiento del 66 %) del Compuesto 2C en forma de un producto oleoso.

50 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,95 (3H, a), 3,22 (3H, a), 4,15 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,45 (2H, s), 4,59 (2H,

s), 7,22-7,40 (5H, m), 7,73 (1H, s).

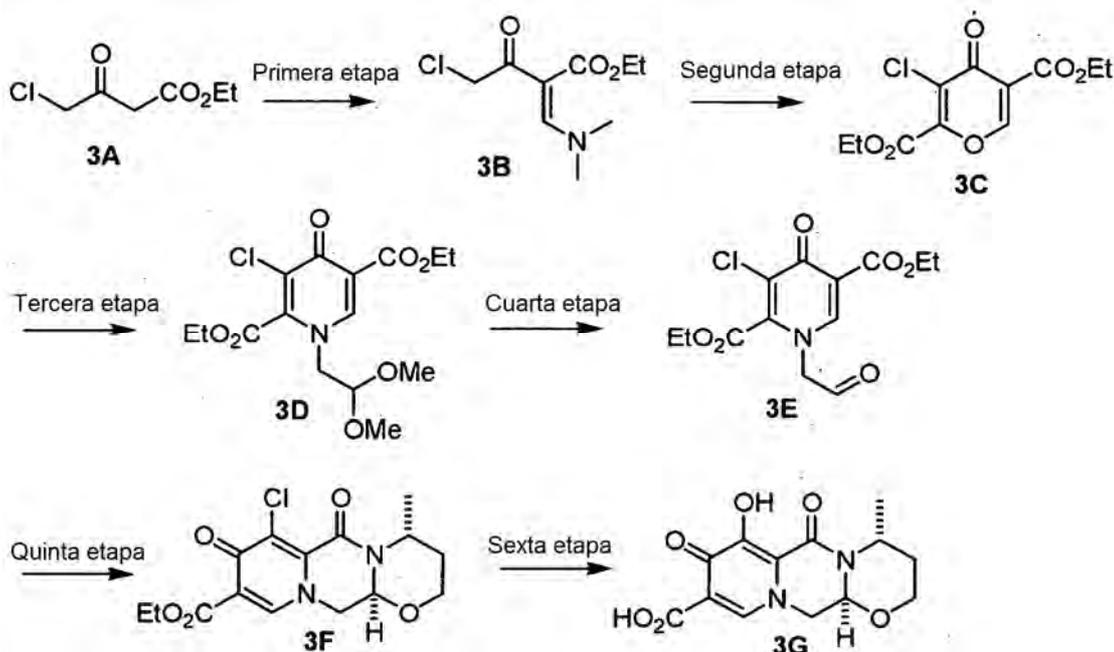
Tercera etapa

5 Se añadieron terc-butóxido de sodio (495 mg, 5,15^ommol) y DMI (2 ml) a un matraz de tres bocas en atmósfera de nitrógeno y oxalato de dimetilo (608 mg, 5,15^ommol) y una solución de Compuesto 2C (0,50 g, 1,72^ommol) en DMI (3 ml) se añadió gota a gota a 25 a 30 °C. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 4 horas, se añadió ácido clorhídrico 2 N (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se extrajo con tolueno dos veces y los extractos combinados se lavaron secuencialmente con agua, agua saturada de bicarbonato de sodio, agua y agua saturada de cloruro de sodio y después se secaron con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 2:1, v/v) para obtener 420 mg (rendimiento del 74 %) del Compuesto 2D en forma de un cristal de color blanco.

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,39 (3H, t, *J* = 7,2 Hz), 3,88 (3H, s), 4,39 (2H, c, *J* = 7,2 Hz), 5,34 (2H, s), 7,30-7,41 (3H, m), 7,45-7,50 (2H, m), 8,48 (1H, s).

Ejemplo 3

[Fórmula química 66]



20

Primera etapa

25 Se añadió dimetil acetal de N,N-dimetilformamida (4,9 ml, 36,5^ommol) gota a gota al compuesto 3A (5,0 g, 30,4^ommol) a 0 °C con enfriamiento. Después de agitarse a 0 °C durante 1 hora, se añadieron 100 ml de acetato de etilo a la solución de reacción, seguidos de lavado con ácido clorhídrico 0,5 N (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua saturada de bicarbonato de sodio y agua saturada de cloruro de sodio y después se secaron con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 1:1 (v/v) → acetato de etilo) para obtener 4,49 g (rendimiento del 67 %) de Compuesto 3B en forma de un producto oleoso.

30 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,32 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 2,90 (3H, s a), 3,29 (3H, s a), 4,23 (2H, c, *J* = 7,1 Hz), 4,54 (2H, s), 7,81 (1H, s).

35 Segunda etapa

40 Se diluyó hexametildisilazida de litio (solución 1,0 M en tolueno, 49 ml, 49,0^ommol) con tetrahidrofurano (44 ml), una solución de Compuesto 3B (4,49 g, 20,4^ommol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió gota a gota a -78 °C con enfriamiento y una solución de cloruro de etil oxalilo (3,35 g, 24,5^ommol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió gota a gota. Después de agitarse a -78 °C durante 2 horas, la temperatura se elevó a 0 °C. Después se añadió ácido clorhídrico 2 N a la solución de reacción y la mezcla se agitó durante 20 minutos, la solución se extrajo con acetato de etilo (200 ml, 2 veces) y la capa orgánica se lavó con agua saturada de bicarbonato de sodio y agua saturada de

cloruro de sodio y después se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 7:3 → 5:5 → 0:10 (v/v)) para obtener 1,77 g (rendimiento del 31 %) del Compuesto 3C en forma de un sólido de color blanco. RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,36-1,46 (6H, m), 4,35-4,52 (8H, m), 8,53 (1H, s).

5

Tercera etapa

Se añadió dimetil acetal de aminoacetaldehído (0,13 ml, 1,20°mmol) a una solución de Compuesto 3C (300 mg, 1,09°mmol) en etanol (6 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y 30 minutos, a temperatura ambiente durante 18 horas y, después, a 60 °C durante 4 horas. Después de que el disolvente se retirara por destilación del disolvente de reacción a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 5:5 → 0:10 (v/v)) para obtener 252 mg (rendimiento del 64 %) del Compuesto 3D en forma de un producto oleoso.

10

15

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,36-1,47 (6H, m), 3,42 (6H, s), 3,90 (2H, d, *J* = 5,2 Hz), 4,37 (3H, c, *J* = 7,2 Hz), 4,50 (2H, c, *J* = 7,2 Hz), 8,16 (1H, s).

Cuarta etapa

A una solución de Compuesto 3D (1,02 g, 2,82°mmol) en ácido fórmico (10 ml), se le añadió H₂SO₄ al 62 % (892 mg, 5,64°mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El ácido fórmico se retiró por destilación a presión reducida, se añadió cloruro de metileno al residuo y se añadió agua saturada de cloruro de sodio para ajustar el pH a 6,6. La capa de cloruro de metileno se separó y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las capas de cloruro de metileno se combinaron y se secaron con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación para obtener 531,8 mg de Compuesto 3E en forma de un producto oleoso de color amarillo.

20

25

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,28-1,49 (6H, m), 4,27-4,56 (4H, m), 4,84 (2H, s), 8,10 (1H, s), 9,72 (1H, s).

Quinta etapa

Se añadieron metanol (0,20 ml, 5,0°mmol), (R)-3-amino-butan-1-ol (179 mg, 2,0°mmol) y ácido acético (0,096 ml, 1,70°mmol) a una solución de Compuesto 3E (531 mg, 1,68°mmol) en tolueno (5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con cloroformo y después se lavó con agua saturada de bicarbonato de sodio y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. Las capas de cloroformo se combinaron, se lavaron con agua saturada de cloruro de sodio y después se secaron con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol 100:0 → 90:10) para obtener 309,4 mg del Compuesto 3F en forma de un producto oleoso de color marrón.

30

35

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,40 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 1,40 (3H, d, *J* = 7,1 Hz), 1,55-1,61 (1H, m), 2,19-2,27 (1H, m), 4,00 (1H, d, *J* = 1,5 Hz), 4,03 (1H, d, *J* = 2,5 Hz), 4,10 (1H, dd, *J* = 13,2, 6,3 Hz), 4,26 (1H, dd, *J* = 13,2, 3,8 Hz), 4,38 (2H, c, *J* = 7,1 Hz), 5,00-5,05 (1H, m), 5,31 (1H, dd, *J* = 6,4, 3,9 Hz), 8,10 (1H, s).

40

Sexta etapa

Se añadió trimetilsilanolato de potasio (333 mg, 2,34°mmol) a una solución de Compuesto 3F (159 mg, 0,47°mmol) en 1,2-dimetoxietano (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Se añadieron ácido 1N-clorhídrico y agua saturada de cloruro de sodio a la solución de reacción, seguidos de extracción con cloroformo. Las capas de cloroformo se combinaron y se secaron con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación para obtener 34,4 mg (rendimiento del 25 %) del Compuesto 3G en forma de un polvo de color naranja.

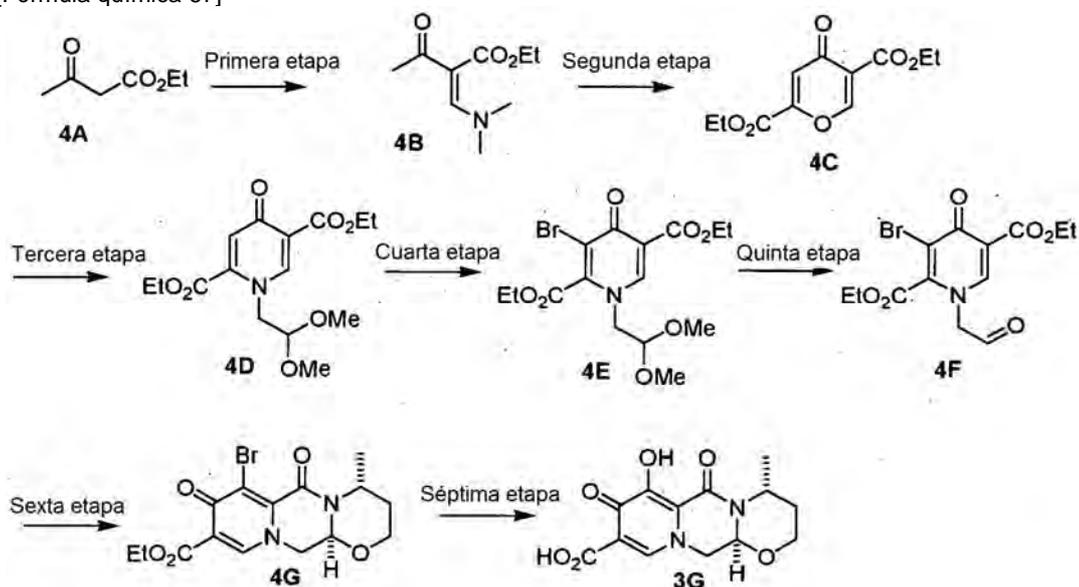
45

50

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,46 (3H, d, *J* = 3,5 Hz), 1,58-1,65 (1H, m), 2,26-2,30 (1H, m), 4,06-4,10 (2H, m), 4,31 (1H, dd, *J* = 13,8, 5,6 Hz), 4,48 (1H, dd, *J* = 13,6, 3,9 Hz), 5,03 (1H, t, *J* = 6,4 Hz), 5,36 (1H, dd, *J* = 5,5, 4,0 Hz), 8,44 (1H, s), 12,80 (1H, s), 14,90 (1H, s).

Ejemplo 4

[Fórmula química 67]



5

Primera etapa

Se añadió dimetil acetal N,N-dimetilformamida (12,2 ml, 92,2^ommol) gota a gota al Compuesto 4A (10,0 g, 76,8 mmol) a 0 °C con enfriamiento. Después de agitarse a 0 °C durante 1 hora y 30 minutos y, después, a temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos, se añadieron 100 ml de acetato de etilo a la solución de reacción y el disolvente se retiró por destilación. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 5:5 → 0:10 (v/v)) para obtener 12,45 g (rendimiento del 88 %) del Compuesto 4B en forma de un producto oleoso.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,32 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,33 (3H, s), 3,04 (6H, s a), 4,23 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,68 (1H, s).

15

Segunda etapa

Se diluyó hexametildisilazida de litio (1,0 M solución en tolueno, 24 ml, 24,0^ommol) con tetrahidrofurano (20 ml), una solución de Compuesto 4B (1,85 g, 10,0^ommol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió gota a gota al mismo a -78 °C con enfriamiento, y una solución de cloruro de etil oxalilo (1,34 ml, 12,0^ommol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió gota a gota. Después de agitarse a -78 °C durante 2 horas, se añadió ácido clorhídrico 2 N a la solución de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La solución se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua saturada de bicarbonato de sodio y agua saturada de cloruro de sodio y después se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo de 75:25 → 455:5 (v/v)) para obtener 1,03 g (rendimiento del 43 %) del Compuesto 4C en forma de un producto oleoso de color marrón.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,4 Hz), 4,33-4,47 (4H, m), 7,19 (1H, s), 8,54 (1H, s).

Tercera etapa

Se añadió dimetil acetal de aminoacetaldehído (0,34 ml, 3,11^ommol) a una solución de Compuesto 4C (680 mg, 2,83^ommol) en etanol (6,8 ml) a 0 °C, y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de que el disolvente se retirara por destilación de la solución de reacción a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 90:10 (v/v)) para obtener 875 mg (rendimiento del 94 %) del Compuesto 4D en forma de un producto oleoso.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,39 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,40 (6H, s), 4,33 (2H, d, J = 4,7 Hz), 4,37 (4H, c, J = 7,1 Hz), 4,49 (1H, t, J = 4,7 Hz), 7,06 (1H, s), 8,17 (1H, s).

Cuarta etapa

Se añadió N-bromosuccinimida (1,46 g, 8,18^ommol) a una solución de Compuesto 4D (2,68 g, 8,18^ommol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Después se añadió agua saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, la solución se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y agua saturada de cloruro de sodio y después se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en

45

columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 90:10 (v/v)) para obtener 2,83 g (rendimiento del 85 %) del Compuesto 4E en forma de un producto oleoso.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,48 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,42 (6H, s), 3,90 (2H, d, J = 5,0 Hz), 4,39 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,53 (3H, c, J = 14,3 Hz), 4,54 (3H, s), 4,57 (3H, t, J = 5,4 Hz), 8,19 (1H, s).

5

Quinta etapa

A una solución de Compuesto 4E (2,23 g, 5,49^ommol) en ácido fórmico (15 ml), se añadió H₂SO₄ al 62 % (1,74 g, 10,98^ommol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso 0,5 N (120 ml), seguida de extracción con cloruro de metileno. Las capas de cloruro de metileno se combinaron, se lavaron con agua saturada de cloruro de sodio y después se secaron con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación para obtener 1,31 g del Compuesto 4F en forma de un polvo de color blanco.

10

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,31-1,46 (6H, m), 4,33-4,48 (4H, m), 4,82 (2H, s), 8,11 (1H, s), 9,71 (1H, s).

15 Sexta etapa

Se añadieron metanol (0,44 ml, 10,9^ommol), (R)-3-amino-butano-1-ol (389 mg, 4,36^ommol) y ácido acético (0,21 ml, 3,64^ommol) a una solución de Compuesto 4F (1,31 g, 3,64^ommol) en tolueno (13 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con cloroformo y después se lavó con agua saturada de bicarbonato de sodio y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. Las capas de cloroformo se combinaron, se lavaron con agua saturada de cloruro de sodio y después se secaron con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol 100:0 → 90:10) para obtener 1,58 g del Compuesto 4G en forma de un producto oleoso.

20

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,40 (3H, d, J = 5,7 Hz), 1,56-1,60 (1H, m), 2,19-2,24 (1H, m), 3,99 (1H, d, J = 2,0 Hz), 4,02 (1H, d, J = 2,4 Hz), 4,11 (1H, dd, J = 13,3, 6,7 Hz), 4,28 (1H, dd, J = 13,3, 3,9 Hz), 4,36 (3H, c, J = 7,1 Hz), 4,49-4,56 (1H, m), 4,98-5,03 (1H, m), 5,34 (1H, dd, J = 6,6, 3,8 Hz), 8,07 (1H, s).

25

Séptima etapa

30

Se añadió trimetilsilanolato de potasio (249 mg, 1,95^ommol) a una solución del Compuesto 4G (300 mg, 0,78^ommol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió adicionalmente trimetilsilanolato de potasio (249 mg, 1,95^ommol) y la mezcla se agitó adicionalmente a 60 °C durante 1 hora. Se añadieron ácido 1N-clorhídrico y agua saturada de cloruro de sodio a la solución de reacción, seguidos de extracción con cloroformo. Las capas de cloroformo se combinaron y se secaron con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación para obtener 100,3 mg (rendimiento del 43 %) del Compuesto 3G en forma de un polvo amarillo.

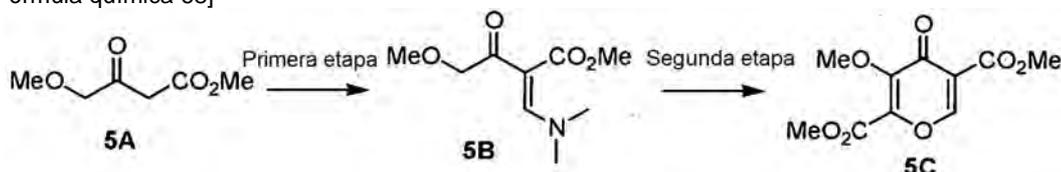
35

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,46 (3H, d, J = 3,5 Hz), 1,58-1,65 (1H, m), 2,26-2,30 (1H, m), 4,06-4,10 (2H, m), 4,31 (1H, dd, J = 13,8, 5,6 Hz), 4,48 (1H, dd, J = 13,6, 3,9 Hz), 5,03 (1H, t, J = 6,4 Hz), 5,36 (1H, dd, J = 5,5, 4,0 Hz), 8,44 (1H, s), 12,80 (1H, s), 14,90 (1H, s).

40

Ejemplo 5

[Fórmula química 68]



45

Primera etapa

Se disolvieron Compuesto 5A (598 mg, 4,09^ommol) y dimetil acetal de N,N-dimetilformamida (488 mg, 4,09^ommol) en tolueno (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 11 horas. El disolvente se retiró por destilación de la solución de reacción a presión reducida y el residuo resultante (que contenía Compuesto 5B) se usó en la segunda etapa sin purificación.

50

Segunda etapa

Se suspendió terc-butóxido de sodio (400 mg, 4,16^ommol) en imidazolidinona de dimetilo (5 ml), una solución del producto en bruto obtenido en la Primera etapa en dimetilimidazolidinona (5 ml) se añadió a los mismos, una solución de oxalato de dimetilo (983 mg, 8,32^ommol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La solución de reacción se vertió en ácido clorhídrico 2 N-metanol (20 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Se añadió agua, la solución se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua, agua saturada de bicarbonato de sodio y agua saturada de cloruro de

60

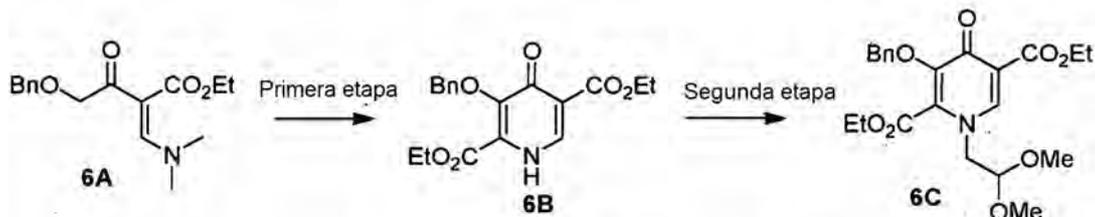
sodio y se secó con un sulfato de sodio hidratado. Después el disolvente se retiró por destilación, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 222 mg (rendimiento: 22 % a partir de 5 A) de Compuesto 5C.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,91 (3H, s), 3,97 (3H, s), 4,05 (3H, s), 8,50 (1H, s).

5

Ejemplo 6

[Fórmula química 69]



10

Primera etapa

Se diluyó hexametildisilazida de litio (solución 1,0 M en tolueno, 12 ml, 12,0^ommol) con tetrahidrofurano (11 ml), una solución de Compuesto 6A (1,46 g, 5,0^ommol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió gota a gota a -78 °C con enfriamiento y una solución de cloruro de etil oxalilo (0,67 ml, 6,0^ommol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió gota a gota. Después de agitarse a -78 °C durante 2 horas, se añadieron acetato de amonio (500 mg) y ácido acético (10 ml) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a 65 °C durante 1 hora y 30 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción, el disolvente se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y agua saturada de bicarbonato de sodio y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 55:45 → 45:55 (v/v)) para obtener 505,1 mg de Compuesto 6B en forma de un sólido de color amarillo. Se lavó con éter isopropílico-hexano (1:2) y se secó a presión reducida para obtener 416,8 mg (rendimiento del 24 %) de Compuesto 6B en forma de un cristal de color amarillo.

15

20

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,46 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,40 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,50 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,20 (2H, s), 7,33-7,41 (3H, m), 7,49-7,52 (2H, m), 8,76 (1H, s), 11,61 (1H, s a).

25

Segunda etapa

Se añadieron carbonato de cesio (73,3 mg, 0,23^ommol) y dimetil acetal de bromoacetaldehído (38,0 mg, 0,23^ommol) a una solución de Compuesto 6B (51,8 mg, 0,15^ommol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron más carbonato de cesio (73,3 mg, 0,23^ommol) y dimetal acetal de bromoacetaldehído (38,0 mg, 0,23^ommol) y la mezcla se agitó adicionalmente a 100 °C durante 20 minutos. Después se añadió agua a la solución de reacción, la solución se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y agua saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 50:50 → 30:70 (v/v)) para obtener 35,3 mg (rendimiento del 54 %) de Compuesto 6C en forma de un producto oleoso incoloro.

30

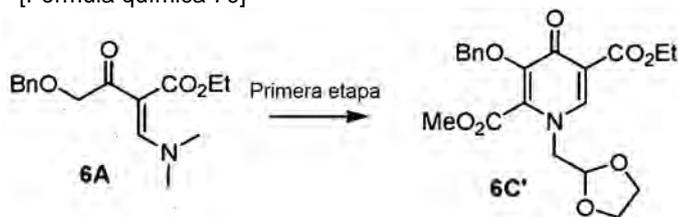
35

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,39 (6H, s), 3,91 (2H, d, J = 5,0 Hz), 4,29 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,40 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,50 (1H, t, J = 5,0 Hz), 5,30 (2H, s), 7,31-7,37 (3H, m), 7,43-7,46 (2H, m), 8,12 (1H, s).

40

Ejemplo 7

[Fórmula química 70]



45

Primera etapa

Se disolvieron Compuesto 6A (291 mg, 1,0^ommol) y oxalato de dimetilo (354 mg, 3,0^ommol) en dimetilimidazolidinona (1,4 ml), se añadió metóxido de sodio (solución al 28 % en metanol, 0,30 ml, 1,5^ommol) a los mismos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron 1,3-dioxolan-2-il-metilamina

50

(154 mg, 1,5°mmol) y ácido acético (0,29 ml, 5,0°mmol) a la misma y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 38 horas. Se añadió agua saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, seguida de extracción con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y agua saturada de cloruro de sodio y después se secaron con sulfato de sodio anhidro. Después el disolvente se retiró por

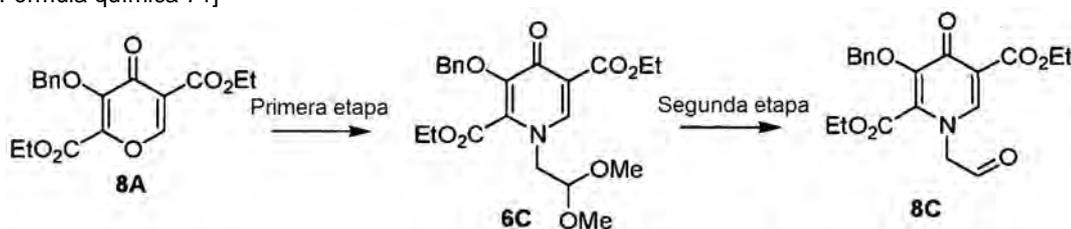
5 destilación, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 33:67 → 15:85) para obtener 294,8 mg (rendimiento del 70 %) del Compuesto 6C' en forma de un producto oleoso de color amarillo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,43 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 3,73-3,75 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,82-3,85 (2H, m), 4,21 (2H, d, *J* = 2,2 Hz); 4,42 (2H, c, *J* = 7,1 Hz), 5,14 (1H, t, *J* = 2,3 Hz), 5,32 (2H, s), 7,34-7,37 (3H, m), 7,44-7,46 (2H, m), 8,14 (1H, s).

10 s).

Ejemplo 8

[Fórmula química 71]



15

Primera etapa

Se añadió dimetil acetal de aminoacetaldehído (7,80°mmol) a una solución de Compuesto 8A (900 mg, 2,60°mmol) en etanol (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml) a la solución de reacción, seguidos de extracción con acetato de etilo (5 ml). Después de que la capa orgánica se lavara con agua (10 ml), el disolvente se retiró por destilación y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 2:1) para obtener 0,37 g (rendimiento del 33 %) de Compuesto 6C en forma de un producto oleoso incoloro.

20 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 7,90 (1H, s), 7,45-7,43 (5H, m), 5,30 (2H, s), 4,51 (1H, t, *J* = 5,1 Hz), 4,40 (2H, c, *J* = 7,1 Hz), 4,30 (2H, c, *J* = 7,1 Hz), 3,91 (2H, d, *J* = 5,1 Hz), 3,46 (6H, s), 1,40 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 1,26 (3H, t, *J* = 7,1 Hz).

25

Segunda etapa

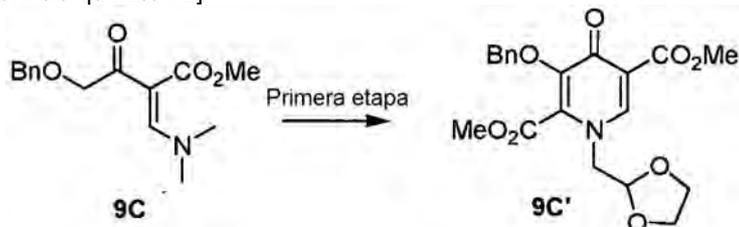
A una solución de Compuesto 6C (433,5 mg, 1,0°mmol) en ácido fórmico (4 ml), se le añadió H₂SO₄ al 62 % (316 mg, 2,0°mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió cloruro de metileno a la solución de reacción, la solución se lavó con una solución de hidróxido de sodio acuoso 0,5 N (12 ml) y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las capas de cloruro de metileno se combinaron, se lavaron con agua saturada de cloruro de sodio y después se secaron con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por

30 destilación para obtener 207,6 mg (rendimiento del 51 %) de Compuesto 8C en forma de un producto de espuma de color amarillo.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,23 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 1,42 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 4,25 (2H, c, *J* = 7,2 Hz), 4,42 (2H, c, *J* = 7,1 Hz), 4,79 (2H, s), 5,34 (2H, s), 7,31-7,53 (5H, m), 8,05 (1H, s), 9,67 (1H, s).

Ejemplo 9

[Fórmula química 72]



Primera etapa

Se disolvió Compuesto 9C (291,3 mg, 10°mmol) en DMI (1,4 ml) en un matraz de dos bocas en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron oxalato de dimetilo (354,3 mg, 3,0°mmol) y metóxido de sodio (solución al 28 % en metanol, 0,3 ml, 1,5°mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron 2-(aminometil)-1,3-dioxano (154,7 mg, 1,5°mmol) y ácido acético (0,29 ml, 5,0°mmol) a la misma y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la solución de reacción y la solución se lavó

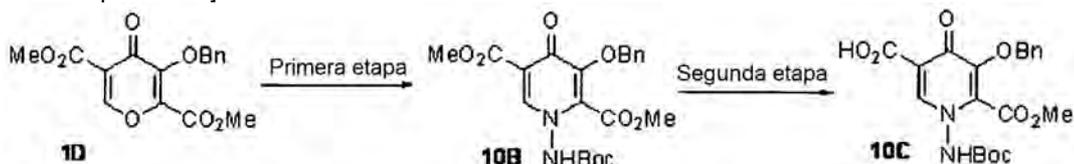
50

secuencialmente con agua (20 ml), una solución de cloruro de amonio acuoso al 10 % (20 ml), agua (20 ml) y agua saturada de cloruro de sodio (20 ml) y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo de 1:1 → 1:3, v/v) para obtener 99,0 mg (rendimiento del 25 %) de Compuesto 9C' en forma de un cristal de color blanco.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 8,14 (1H, s), 7,44-7,42 (5H, m), 5,29 (2H, s), 5,12 (1H, s), 4,19 (2H, s), 3,93 (3H, s), 3,83-3,70 (2H, m), 3,83 (2H, s).

Ejemplo 10

[Fórmula química 73]



Primera etapa

Se disolvieron Compuesto 1D (318,3 mg, 1,0^ommol) y ácido acético (0,023 ml, 0,4^ommol) en tolueno (2 ml), una solución de terc-butilcarbazato (132,3 mg, 1,0^ommol) en tolueno (2 ml) se añadió gota a gota a 65 °C y la mezcla se agitó a 65 °C durante 5 horas. Se añadió agua saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, seguida de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:50 → 33:67) para obtener 315,3 mg (rendimiento del 72,9 %) del Compuesto 10B.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,36 (9H, s), 3,84 (6H, s), 5,11 (2H, s), 7,34-7,38 (5H, m), 8,33 (1H, s), 11,11 (1H, s a).

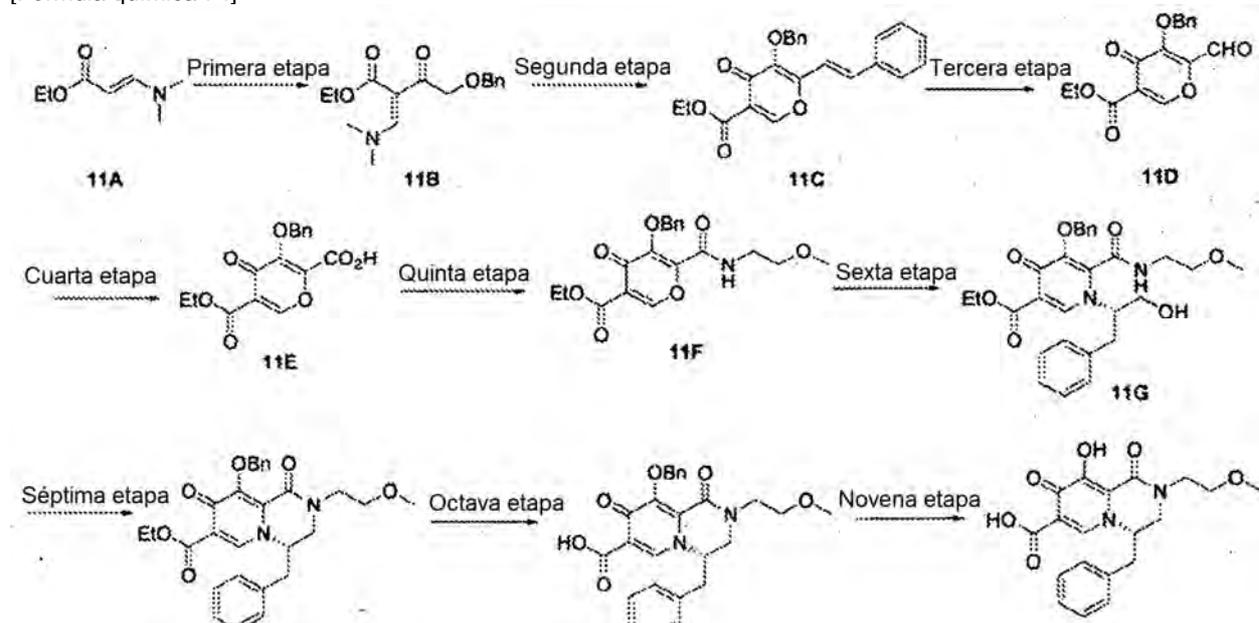
Segunda etapa

Se añadió Compuesto 10B (310,3 mg, 0,72^ommol) a tetrahidrofurano-metanol (2 ml-1 ml), se añadió una solución de hidróxido de litio acuoso 1 N (1,44 ml, 1,44^ommol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Esta se enfrió en un baño de agua con hielo, se añadió ácido clorhídrico 2 N y se añadieron acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con agua saturada de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación para obtener 284,1 mg (rendimiento del 94,3 %) de Compuesto 10C.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,43 (9H, s), 3,98 (3H, s), 5,34 (2H, s), 7,36 -7,37 (5H, m), 8,44 (1H, s), 14,53 (1H, s a).

Ejemplo 11

[Fórmula química 74]



Primera etapa

Una solución de Compuesto 11A (12,8 g, 89,4 μ mol) y piridina (8,50 g, 107 μ mol) en diclorometano (90 ml) se enfrió a 1 a 3 $^{\circ}$ C y una solución de cloruro de benciloacetato (19,8 g, 107 μ mol) en diclorometano (90 ml) se añadió gota a gota durante 50 minutos mientras se mantuvo la misma temperatura. Después de que la solución de reacción se agitara a la misma temperatura durante 30 minutos, la temperatura se elevó gradualmente a 15 $^{\circ}$ C durante 60 minutos y se añadió agua con hielo. La capa de diclorometano se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano una vez. Los extractos combinados se lavaron con agua tres veces, se lavaron con agua saturada de cloruro de sodio y después se secaron. El disolvente se retiró por destilación y el producto oleoso resultante se purificó sometiéndolo a cromatografía en columna de gel de sílice. En primer lugar, el producto oleoso se eluyó primero con n-hexano y, después, con n-hexano-acetato de etilo (1:1, v/v). La fracción objetivo se concentró para obtener 22,2 g de Compuesto 11B en forma de un producto oleoso.

RMN- 1 H (CDCl $_3$) δ : 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,90 (3H, s a), 3,24 (3H, s ancho), 4,15 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,45 (2H, s), 4,58 (2H, s), 7,25-7,38 (5H, m), 7,72 (1H, s).

Segunda etapa

Una solución en THF de hexametildisilazano de litio 1 N (4,29 ml, 4,29 mmol) se enfrió a -78 $^{\circ}$ C y se añadió gota a gota una solución de Compuesto 11B (500 mg, 1,72 μ mol) y cloruro de cinamoilo (343,2 mg, 2,06 μ mol) en THF (4 ml) durante 3 minutos mientras se mantuvo la misma temperatura. Después la solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 25 minutos, se añadió ácido clorhídrico 2 N (10 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Los extractos combinados se secaron con sulfato de sodio. El disolvente se retiró por destilación y el producto oleoso resultante se purificó sometiéndolo a cromatografía en columna de gel de sílice. A partir de una fracción eluyendo con n-hexano-acetato de etilo (1:1, v/v), se obtuvieron 364,3 mg (rendimiento del 56 %) del Compuesto 11C en forma de un sólido.

RMN- 1 H (CDCl $_3$) δ : 1,40 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,39 (2H, c, J = 7,2 Hz), 5,27 (2H, s), 6,99 (1H, d, J = 16,2 Hz), 7,23 (1H, d, J = 16,2), 7,26-7,48 (10H, m), 8,45 (1H, s).

Tercera etapa

En una atmósfera de nitrógeno, una solución de peryodato de sodio (625,8 mg, 2,93 μ mol) y ácido sulfúrico al 96 % (287,4 mg, 2,93 μ mol) en agua (8 ml) se añadió gota a gota a una solución de Compuesto 11C y cloruro de rutenio (2,76 mg, 0,0133 μ mol) en MeCN (5 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de que la solución de reacción se agitara a la misma temperatura durante 5 minutos, se añadió acetato de etilo, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos combinados se secaron con sulfato de sodio. El disolvente se retiró por destilación y el producto oleoso resultante se purificó sometiéndolo a cromatografía en columna de gel de sílice. A partir de una fracción eluyendo con n-hexano-acetato de etilo (1:1, v/v), se obtuvieron 303,2 mg (rendimiento del 75 %) del Compuesto 11D en forma de un producto oleoso.

RMN- 1 H (CDCl $_3$) δ : 1,39 (3H, t, J = 6,9 Hz), 4,40 (2H, c, J = 6,9 Hz), 5,54 (2H, s), 7,37 (5H, s), 8,48 (1H, s), 9,85 (1H, s).

Cuarta etapa

Una solución de ácido sulfúrico al 96 % (421,7 mg, 4,30 μ mol) y ácido amidosulfúrico (642,7 mg, 6,62 μ mol) en agua (10 ml) se añadió a una solución de Compuesto 11D (1,00 g, 3,31 μ mol) en MeCN (15 ml) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó y una solución de clorito de sodio (388,9 mg, 4,30 μ mol) en agua (10 ml) se añadió gota a gota durante 5 minutos mientras se mantuvo la misma temperatura. La solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos y se añadió agua saturada de cloruro de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo tres veces. Los extractos combinados se secaron con sulfato de sodio. El disolvente se retiró por destilación y el producto oleoso resultante se purificó sometiéndolo a cromatografía en columna de gel de sílice. La columna se eluyó inicialmente con cloroformo y, después, cloroformo-MeOH (7:3, v/v). Cuando se concentró la fracción objetivo, se obtuvieron 748,8 mg (rendimiento del 71 %) de Compuesto 11E en forma de un producto oleoso.

RMN- 1 H (CDCl $_3$) δ : 1,40 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,93 (1H, s a), 4,40 (2H, c, J = 7,2 Hz), 5,61 (2H, s), 7,38-7,44 (10 H, m), 8,52 (1H, s).

Quinta etapa

Se añadieron WSC HCl (1,20 g, 6,28 μ mol) y HOBt (551,6 mg, 4,08 μ mol) a una solución de Compuesto 11E (1,00 g, 3,14 μ mol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 90 minutos. La solución de reacción se enfrió a 0 $^{\circ}$ C y una solución de 2-metoxietanamina (236,0 mg, 3,14 μ mol) en DMF (2 ml) se añadió gota a gota durante 3 minutos. La solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y se añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo tres veces. El extracto se lavó con agua tres veces y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se retiró por destilación y el producto oleoso resultante se sometió a cromatografía en gel de sílice para purificar el producto oleoso. La columna se eluyó inicialmente con n-

hexano-acetato de etilo (1:1, v/v) y, después, n-hexano-acetato de etilo (1:9, v/v). Cuando se concentró la fracción objetivo, se obtuvieron 928,5 mg (rendimiento del 79 %) del Compuesto 11F en forma de un producto oleoso.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,39 (3H, t, *J* = 7,2 Hz), 3,29 (3H, s), 3,41 (2H, t, *J* = 5,4 Hz), 3,47-3,53 (2H, m), 4,39 (2H, c, *J* = 7,2 Hz), 5,44 (2H, s), 7,36 (3H, m), 7,44 -7,47 (2H, m), 8,07 (1H, s a), 8,54 (1H, s).

5

Sexta etapa

Una solución de Compuesto 11F (500 mg, 1,33^ommol) y (S)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (604,2 mg, 4,0^ommol) en xileno (2 ml) se calentó a 120 °C y la solución se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se retiró por destilación y el producto oleoso resultante se sometió a cromatografía en gel de sílice para purificar el producto oleoso. La columna se eluyó inicialmente con cloroformo y, después, cloroformo-MeOH (9:1, v/v). Cuando la fracción objetivo se concentró, se obtuvieron 487 mg (rendimiento del 72 %) de Compuesto 11G en forma de un producto oleoso.

10

15

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,41 (3H, t, *J* = 6,9 Hz), 2,24-2,34 (1H, m), 2,24-3,00 (1H, m), 3,03-3,16 (1H, m), 3,05 (3H, m), 3,25-3,32 (2H, m), 4,13-4,19 (1H, m), 4,17-4,30 (1H, m), 4,36-4,47 (1H, m), 4,51-4,54 (1H, m), 4,55 (1H, d, *J* = 10,5 Hz), 5,78 (1H, t, *J* = 6,9 Hz), 7,17-7,26 (4H, m), 7,28-7,35 (5H, m), 7,49 (1H, t, *J* = 5,4 Hz), 6,32 (1H, s).

Séptima etapa

20

Una solución de DEAD al 40 % en tolueno (3,68 g, 8,45^ommol) se añadió gota a gota a una solución de Compuesto 11G (2,86 g, 5,63^ommol) y trifetilfosfina (2,21 g, 8,45^ommol) en THF (6 ml) a temperatura ambiente durante 3 minutos. La solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, el disolvente se retiró por destilación y el producto oleoso resultante se sometió a cromatografía en gel de sílice para purificar el producto oleoso. A partir de una fracción eluyendo con acetato de etilo-MeOH (9:1, v/v), se obtuvieron 1,37 g (rendimiento del 50 %) del Compuesto 11H en forma de un producto oleoso.

25

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,31 (3H, t, *J* = 7,2 Hz), 3,07 (2H, d, *J* = 6,9 Hz), 3,33 (3H, s), 3,57-3,80 (4H, m), 3,95 (1H, dd, *J* = 3,0 Hz, 6,6 Hz), 4,01-4,14 (1H, m), 4,16-4,34 (2H, m), 5,24 (1H, d, *J* = 9,9 Hz), 5,51 (1H, d, *J* = 9,9 Hz), 7,01-7,03 (2H, m), 7,21-7,37 (5H, m), 7,41-7,58 (1H, m), 7,64-7,69 (2H, m).

30

Octava etapa

Una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (6 ml) se añadió a una solución de Compuesto 11H (1,0 g, 2,04^ommol) en EtOH (6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N y el sólido precipitado se retiró por filtración y se secó para obtener 754 mg (rendimiento del 80 %) del Compuesto 11I.

35

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,10 (2H, d, *J* = 7,8 Hz), 3,33 (3H, s), 3,57-3,69 (4H, m), 3,82-3,90 (1H, m), 3,95 (1H, dd, *J* = 3,3 Hz, 13,8 Hz), 4,36 (1H, dd, *J* = 6,3 Hz, 7,5 Hz), 5,36 (1H, d, *J* = 10,2 Hz), 5,45 (1H, d, *J* = 10,2 Hz), 6,98-7,01 (2H, m), 7,28-7,39 (6H, m), 7,59 (2H, dd, *J* = 1,8 Hz, 8,1 Hz), 7,87 (1H, s).

40

Novena etapa

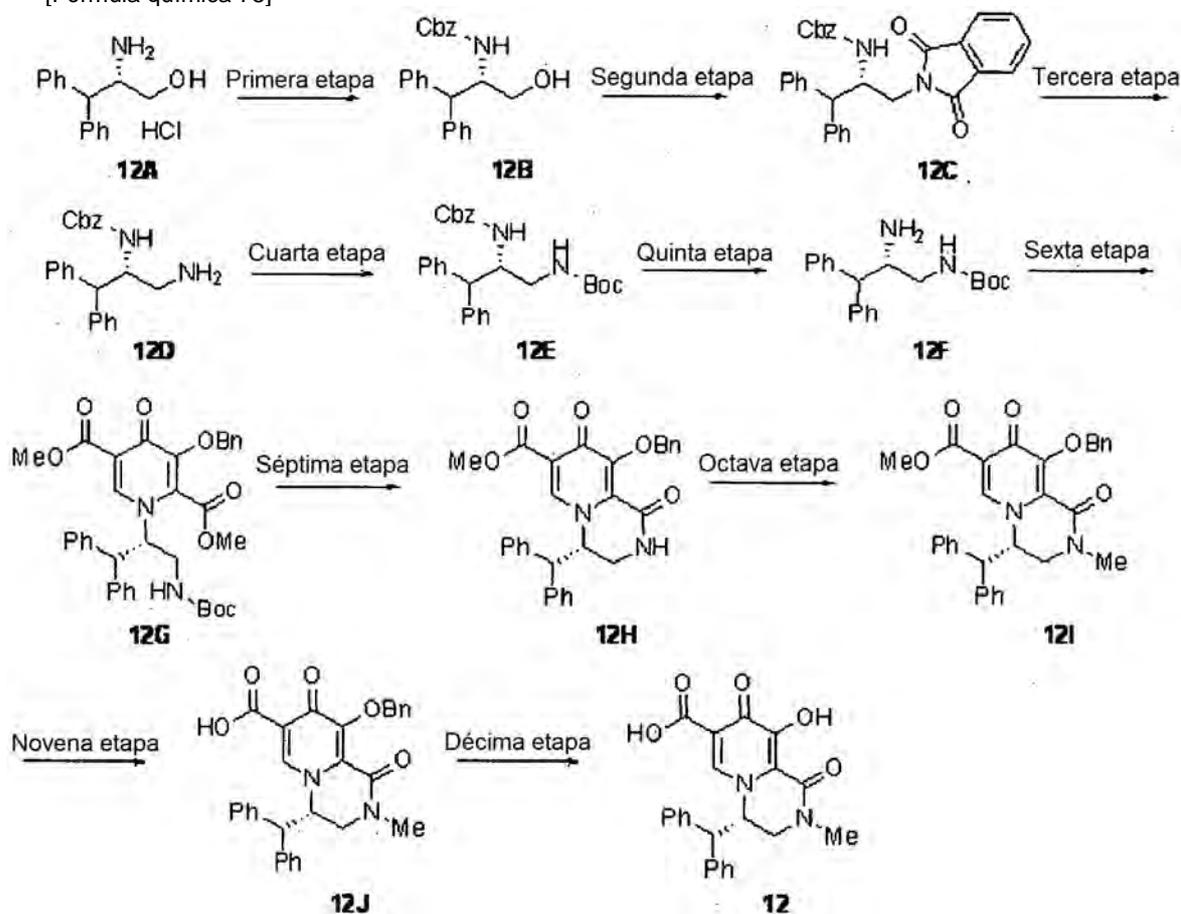
Se disolvió Compuesto 11I (1,0 g, 2,16^ommol) en THF (10 ml), se añadió Pd-C al 10 % (200 mg) y la mezcla se sometió a una reacción de reducción catalítica en una corriente de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo resultante se lavó con éter para obtener 512 mg (rendimiento del 64 %) del Compuesto 11.

45

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 6,24 (2H, d, *J* = 6,3 Hz), 3,36 (3H, s), 3,60-3,86 (5H, m), 4,14 (1H, d, *J* = 12,9 Hz), 4,47 (1H, s), 7,03-7,05 (2H, m), 7,30-7,35 (3H, m), 7,88 (1H, s), 12,68 (1H, s), 14,83 (1H, s).

Ejemplo 12

[Fórmula química 75]



5

Primera etapa

Se disolvió Compuesto 12A (1,53 g, 5,80^ommol) en THF (6 ml) y agua (6 ml), se añadió carbonato de potasio (2,41 g, 17,4^ommol), la mezcla se agitó y se añadió cloroformiato de bencilo (1,09 g, 6,38^ommol) gota a gota a 0 °C. Después de agitarse a 0 °C durante 10 minutos, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con ácido clorhídrico 1 N y agua saturada de cloruro de sodio, y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se retiró por destilación para obtener 2,32 g del Compuesto 12B en forma de una sustancia gomosa incolora.

10

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,98 (1H, s a), 3,55 (1H, m), 3,75 (1H, m), 4,20 (1H, d, J = 10,5 Hz), 4,58 (1H, m), 4,83 (1H, s a), 5,07 (2H, s), 7,16-7,39 (15H, m).

15

Segunda etapa

Se añadieron Compuesto 12B (1,94 g, 5,37^ommol), trifenilfosfina (2,11 g, 8,05^ommol) y ftalimida (948 mg, 6,44^ommol) a THF (20 ml) y se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (2,2 M en tolueno, 3,66 ml, 8,05^ommol) gota a gota a temperatura ambiente. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 4 horas, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo, 1:1, v/v) para obtener 2,39 g de Compuesto 12C en forma de un sólido incoloro.

20

25

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,73 (2H, m), 4,05 (1H, d, J = 10,1 Hz), 4,70 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,77 (2H, d, J = 7,2 Hz) 5,02 (1H, m), 7,03-7,42 (15H, m), 7,68 (2H, dd, J = 5,7, 2,1 Hz), 7,78 (2H, dd, J = 5,7, 2,1 Hz).

Tercera etapa

Se añadió Compuesto 12C (2,39 g, 4,87^ommol) a THF (20 ml) y metanol (20 ml), se añadió hidrato de hidrazina (4,88 g, 97,4^ommol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 horas. El precipitado de color blanco se retiró por filtración, seguido de lavado con metanol. El filtrado se retiró por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de amino (cloroformo-metanol, 99:1, v/v) para obtener

30

1,41 g de Compuesto 12D en forma de un sólido incoloro.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,63 (1H, dd, *J* = 13,2, 5,8 Hz), 2,86 (1H, d, *J* = 9,9 Hz), 4,07 (1H, d, *J* = 10,4 Hz), 4,53 (1H, m), 4,81 (1H, m), 5,00 (2H, d, 8,4 Hz), 7,20-7,36 (10H, m).

5 Cuarta etapa

Se disolvió Compuesto 12D (1,41 g, 3,91^ommol) en THF (15 ml) y se añadió Boc₂O (896 mg, 4,11^ommol) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 1,5 horas, el disolvente se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo, 1,1, v/v) para obtener 1,77 g de Compuesto 12E en forma de un sólido incoloro.

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,41 (9H, s), 3,23 (2H, m a), 3,97 (1H, d, *J* = 9,8 Hz), 4,58-4,80 (3H, m), 5,00 (2H, d, *J* = 9,8 Hz), 7,15-7,29 (10H, m).

15 Quinta etapa

Se añadieron Compuesto 12E (1,73 g, 3,76^ommol) y paladio sobre carbono activo (al 10 %, húmedo, 200 mg) a metanol (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en una atmósfera de hidrógeno. Después de la filtración con Celite, el disolvente se concentró a presión reducida para obtener 1,01 g de una sustancia oleosa incolora 12F.

20 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,44 (9H, s), 2,82 (1H, m), 3,31 (1H, m), 3,73 (2H, d, *J* = 6,9 Hz), 4,98 (1H, s), 7,18-7,39 (10H, m).

Sexta etapa

25 Se añadieron 3-(benciloxi)-4-oxo-4H-piran-2,5-dicarboxilato de dimetilo (974 mg, 3,06^ommol) y 12F (999 mg, 3,06^ommol) a tolueno (10 ml) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 5 horas. Después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol, 98:2, v/v) para obtener 1,51 g del Compuesto 12G en forma de un sólido de color amarillo pálido.

30 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,36 (9H, s), 3,40 (1H, m), 3,53 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,29 (1H, d, *J* = 11,3 Hz), 4,78 (1H, m), 4,82 (1H, m), 5,11 (1,9H, d, *J* = 7,5 Hz), 7,10-7,38 (10H, m), 8,27 (1H, s).

Etapa siete

35 Al Compuesto 12G (1,45 g, 2,31^ommol) se le añadió HCl 4 N (solución en acetato de etilo, 20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de que el disolvente se retirara por destilación a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Esta se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato de sodio. Después de que el disolvente se destilara a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol, 95,5, v/v) para obtener 1,01 g de Compuesto 12H en forma de un sólido incoloro.

40 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,40 (1H, dd, *J* = 13,6, 6,6 Hz), 3,78 (3H, s), 3,80 (1H, m), 4,37 (1H, d, *J* = 11,6 Hz), 4,59 (1H, d, *J* = 11,0 Hz), 5,43 (2H, d, *J* = 10,2 Hz), 5,93 (1H, d, *J* = 5,8 Hz), 7,03-7,21 (5H, m), 7,37 (9H, m), 7,63 (2H, m).

45 Octava etapa

Se disolvió Compuesto 12H (50 mg, 0,10^ommol) en DMF (1 ml) y se añadió carbonato de cesio (165 mg, 0,50^ommol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió yodometano (0,032 ml, 0,50^ommol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La solución de reacción se vertió en agua y esta se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato de sodio. Después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol, 95: 5, v/v) para obtener 49 mg del Compuesto 12I en forma de un sólido incoloro.

55 Novena etapa

Se disolvió Compuesto 12I (49 mg, 0,096^ommol) en THF (0,5 ml) y metanol (0,5 ml), una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (0,24 ml, 0,48^ommol) se añadió a temperatura ambiente, y esto se agitó como estaba durante 1,5 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 N y esto se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato de sodio. Después de que el disolvente se retirara por destilación a presión reducida, se obtuvieron 54 mg de Compuesto 12J en forma de un sólido incoloro.

60 EM: m/z = 481 [M+H]⁺.

Décima etapa

65 Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) al Compuesto 12J obtenido en la Novena etapa y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la concentración a presión reducida, se usaron una solución

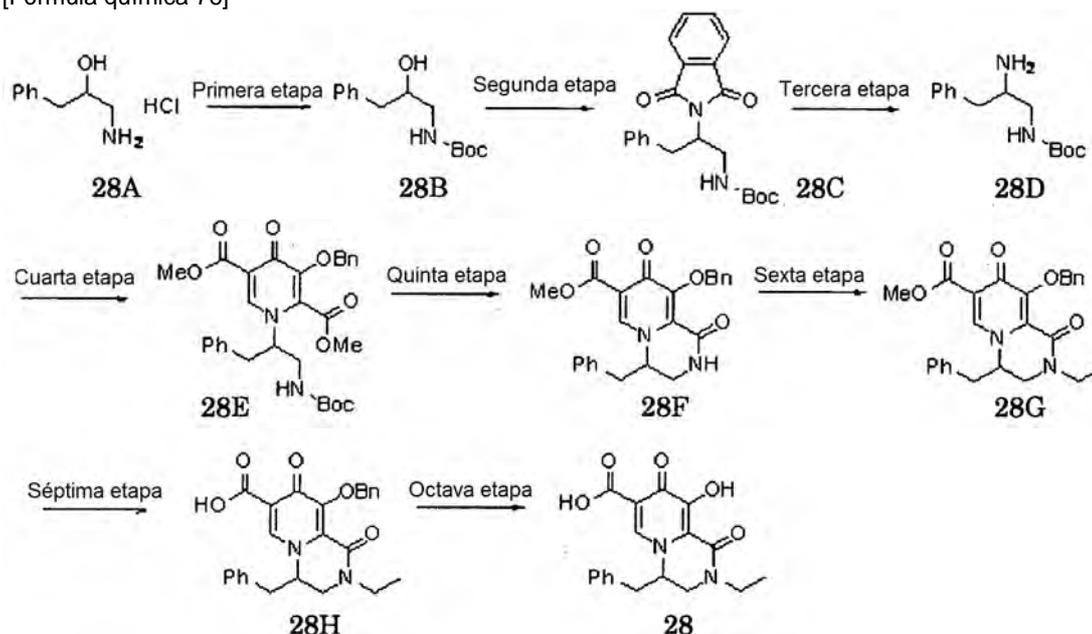
acuosa de bicarbonato de sodio y ácido clorhídrico 2 N para ajustar el pH a 3 y esto se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato de sodio. Después de que el disolvente se retirara por destilación a presión reducida, se añadieron cloroformo-metanol-éter etílico y el sólido precipitado se retiró por filtración para obtener 26 mg del compuesto 12 en forma de un sólido incoloro.

- 5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 3,01 (3H, s), 3,26 (1H, t, *J* = 14,4 Hz), 4,23 (1H, dd, *J* = 13,5, 3,8 Hz), 4,57 (1H, d, *J* = 11,6 Hz), 5,78 (1H, d, *J* = 11,3 Hz), 7,16-7,70 (10H, m), 8,00 (1H, s), 13,00 (1H, s), 15,10 (1H, s).
EM: *m/z* = 405 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

10

[Fórmula química 76]



Primera etapa

15

Se añadió Compuesto 28A (3,20 g, 17,1^ommol) a THF (20 ml), se añadió trietilamina (2,60 ml, 18,8^ommol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió Boc₂O (4,09 g, 18,8^ommol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó como estaba durante 2 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y se añadió agua, seguida de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener 5,17 g

20

de Compuesto 28b en forma de un sólido incoloro.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,52 (9H, s), 2,77 (2H, m), 3,03-3,12 (1H, m), 3,38 (1H, m), 3,90-3,98 (1H, m), 4,93 (1H, s a), 7,20-7,35 (5H, m).

Segunda etapa

25

Se añadieron Compuesto 28B (4,29 g, 17,1^ommol), trifetilfosfina (5,37 g, 20,5^ommol) y ftalimida (2,76 g, 18,8^ommol) a THF (60 ml) y se añadió azodicarboxilato de dietilo (2,2 M en tolueno, 11,6 ml, 25,6^ommol) gota a gota a temperatura ambiente. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 hora, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo, 2:1, v/v) para obtener 6,13 g de Compuesto 28C en forma de un sólido incoloro.

30

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,30 (9H, s), 3,14 (1H, dd, *J* = 13,8, 6,2 Hz), 3,39 (2H, m), 3,87 (1H, m), 4,67 (1H, m), 4,81 (1H, s a), 7,16-7,19 (5H, m), 7,66 (2H, dd, *J* = 5,3, 3,1 Hz), 7,75 (2H, dd, *J* = 5,7, 3,0 Hz).

Tercera etapa

35

Se añadió Compuesto 28C (1,00 g, 2,63^ommol) a THF (7 ml) y metanol (7 ml), se añadió hidrato de hidrazina (2,63 g, 52,6 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. El precipitado de color blanco se retiró por filtración, seguido de lavado con metanol. Después de que el filtrado se retirara por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de amino (cloroformo-metanol, 99:1, v/v) para obtener 249 mg de Compuesto 28D en forma de un sólido incoloro.

40

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,44 (9H, s), 1,95 (2H, s a), 2,55-3,31 (5H, m), 5,06 (1H, s a), 7,18-7,33 (5H, m).

Cuarta etapa

Se añadieron 3-(benciloxi)-4-oxo-4H-piran-2,5-dicarboxilato de dimetilo (313 mg, 0,983^ommol) y 28D (246 mg, 0,983^ommol) a tolueno (3 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2,5 horas. Después de que el disolvente se retirara por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol, 98,2, v/v) para obtener 320 mg de Compuesto 28E en forma de una sustancia gomosa de color amarillo pálido.

5 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,42 (9H, s), 3,07 (2H, m), 3,56 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,95 (3H, s), 4,26 (1H, s), 4,86 (1H, s), 5,18 (1H, d, *J* = 10,8 Hz), 5,22 (1H, d, *J* = 10,8 Hz), 7,01 (2H, m), 7,24-7,38 (8H, m), 8,22 (1H, s).

10 EM: *m/z* = 551 [M+H]⁺.

Quinta etapa

15 Al Compuesto 28E (315 mg, 0,572^ommol) se le añadió a HCl 4 N (solución en acetato de etilo, 5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y esto se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato de sodio. Después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol, 95:5, v/v) para obtener 210 mg del Compuesto 28F en forma de un sólido incoloro.

20 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,07-3,15 (2H, m), 3,34 (1H, dd, *J* = 13,2, 6,0 Hz), 3,74 (2H, m), 3,86 (3H, s), 4,12 (1H, m), 5,27 (1H, d, *J* = 10,1 Hz), 5,47 (1H, d, *J* = 10,1 Hz), 6,76 (1H, d, *J* = 6,4 Hz), 7,04 (2H, m), 7,32 (6H, m), 7,62 (2H, dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz), 7,70 (1H, s).

EM: *m/z* = 419 [M+H]⁺.

25 Sexta etapa

Se disolvió Compuesto 28F (50 mg, 0,12^ommol) en DMF (1 ml) y se añadió carbonato de cesio (195 mg, 0,597^ommol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió yodoetano (0,048 ml, 0,60^ommol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La solución de reacción se vertió en agua y esto se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato de sodio. Después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol, 95:5, v/v) para obtener 47 mg del Compuesto 28G en forma de un sólido incoloro.

30 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,22 (3H, t, *J* = 7,2 Hz), 3,00-3,15 (2H, m), 3,28 (1H, dd, *J* = 13,6, 1,6 Hz), 3,48 (1H, m), 3,75 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,88 (1H, dd, *J* = 13,3, 3,2 Hz), 4,15 (1H, m), 5,25 (1H, d, *J* = 9,9 Hz), 5,50 (1H, d, *J* = 9,9 Hz), 7,04 (2H, m), 7,29-7,38 (6H, m), 7,60 (1H, s), 7,68 (2H, m)

35 EM: *m/z* = 447 [M+H]⁺.

Séptima etapa

40 Se disolvió Compuesto 28G (47 mg, 0,11^ommol) en THF (0,5 ml) y metanol (0,5 ml), una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (0,26 ml, 0,53^ommol) a se añadió temperatura ambiente y la mezcla se agitó como estaba durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico 1 N y esto se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener 40 mg de Compuesto 28H en forma de un sólido incoloro.

45 EM: *m/z* = 433 [M+H]⁺.

Octava etapa

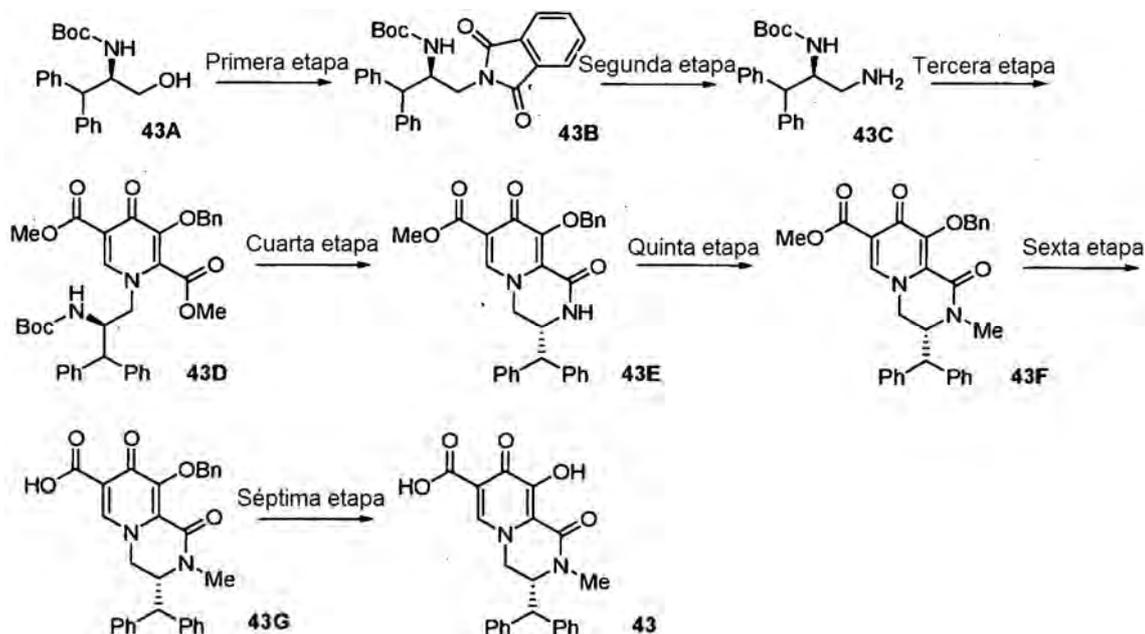
50 Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) al Compuesto 28H obtenido en la Séptima etapa y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 3 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y ácido clorhídrico 2 N y esto se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato de sodio. Después de que el disolvente se retirara por destilación a presión reducida, se añadieron cloroformo-metanol-éter etílico y el sólido precipitado se retiró por filtración para obtener 17 mg de Compuesto 28 en forma de un sólido incoloro.

55 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,17 (3H, t, *J* = 7,2 Hz), 3,08 (2H, m), 3,51-3,63 (3H, m), 4,08 (1H, dd, *J* = 13,6, 3,9 Hz), 5,03 (1H, s a), 7,21 (5H, m), 8,07 (1H, s), 12,98 (1H, s), 15,07 (1H, s a).

EM: *m/z* = 343 [M+H]⁺.

Ejemplo 14

[Fórmula química 77]



5

Primera etapa

Se añadieron Compuesto 43A (2,00 g, 6,11^ommol), trifenilfosfina (2,40 g, 9,16^ommol) y ftalimida (1,08 g, 7,33^ommol) a THF (20 ml), se añadió azodicarboxilato de dietilo (2,2 M en tolueno, 4,16 ml, 9,16^ommol) gota a gota a temperatura ambiente. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 3 horas, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo, 1:1, v/v) para obtener 2,39 g de Compuesto 43B en forma de un sólido incoloro. RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,00 (9H, s), 3,30 (1H, m), 3,61 (1H, dd, *J* = 13,4, 10,2 Hz), 4,15 (1H, d, *J* = 12,2 Hz), 4,75 (1H, m), 6,79 (1H, d, *J* = 9,5 Hz), 7,25 (15H, m), 7,76-7,89 (4H, m).

15

Segunda etapa

Se añadió Compuesto 43B (2,06 g, 4,51^ommol) a THF (20 ml) y metanol (20 ml), se añadió hidrato de hidrazina (4,52 g, 90,2^ommol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 5 horas. El precipitado de color blanco se retiró por filtración, seguido de lavado con metanol. Después el filtrado se retiró por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de amino (cloroformo-metanol, 99:1, v/v), se añadió n-hexano y el sólido precipitado se retiró por filtración para obtener 1,25 g de Compuesto 43C en forma de un sólido incoloro.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,32 (9H, s), 2,55 (1H, dd, *J* = 13,3, 6,0 Hz), 2,80 (1H, dd, *J* = 13,3, 3,5 Hz), 3,99 (1H, d, *J* = 10,1 Hz), 4,47 (2H, m), 7,13-7,33 (10H, m).

Tercera etapa

Se añadieron 3-(benciloxi)-4-oxo-4H-piran-2,5-dicarboxilato de dimetilo (488 mg, 1,53^ommol) y 43C (500 mg, 1,53^ommol) a tolueno (8 ml) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 1 hora. Después de que el disolvente se retirara por destilación, el producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol, 97:3 → 96:4 → 94:6, v/v) para obtener 667 mg del Compuesto 43D en forma de una sustancia gomosa de color amarillo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,28 (9H, s), 3,63 (3H, s), 3,80 (1H, m), 3,87 (3H, s), 4,02 (1H, dd, *J* = 14,5, 10,1 Hz), 4,21 (1H, d, *J* = 10,4 Hz), 4,47 (2H, m), 5,20 (1H, d, *J* = 10,8 Hz), 5,26 (1H, d, *J* = 10,7 Hz), 7,30 (15H, m), 8,05 (1H, s).
EM: *m/z* = 627 [M+H]⁺.

Cuarta etapa

Al compuesto 43D (664 mg, 1,06^ommol) se le añadió HCl 4 N (solución en acetato de etilo, 10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, se añadieron THF y una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y la mezcla se agitó durante 2,5 horas. Esta se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato de sodio. Después el disolvente se retiró por destilación a presión

40

reducida, se añadieron cloruro de metileno-éter etílico y el sólido precipitado se retiró por filtración para obtener 458 mg de Compuesto 43E en forma de un sólido incoloro.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,86 (3H, m), 3,92 (3H, s), 4,41-4,48 (1H, m), 5,32 (1H, d, *J* = 10,8 Hz), 5,42 (1H, d, *J* = 10,1 Hz), 5,92 (1H, s), 7,21-7,39 (13H, m), 7,59 (2H, m), 7,89 (1H, s).

5 EM: *m/z* = 495 [M+H]⁺.

Quinta etapa

10 Se disolvió Compuesto 43E (50 mg, 0,10^ommol) en DMF (1 ml) y se añadió carbonato de cesio (165 mg, 0,51^ommol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió yodometano (0,025 ml, 0,40^ommol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se vertió en agua y esto se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato de sodio. Después de que el disolvente se retirara por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol, 97:3 → 95:5, v/v) para obtener 60 mg de Compuesto 43F en forma de un sólido incoloro.

15 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,57 (3H, s), 3,75 (2H, d, *J* = 11,3 Hz), 3,93 (3H, s), 4,20 a 4,29 (2H, m), 5,25 (1H, d, *J* = 9,9 Hz), 5,57 (1H, d, *J* = 9,9 Hz), 7,15-7,41 (13H, m), 7,63 (1H, s), 7,72-7,76 (2H, m).

Sexta etapa

20 Se disolvió el Compuesto 43F obtenido en la Quinta etapa en THF (0,5 ml) y metanol (0,5 ml), una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (0,25 ml, 0,50^ommol) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó como estaba durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico 1 N y esto se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato de sodio. Después de que el disolvente se retirara por destilación a presión reducida, se obtuvo Compuesto 43G en forma de una sustancia gomosa incolora.

Séptima etapa

30 Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) al Compuesto 43G obtenido en la Sexta etapa y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 3 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y ácido clorhídrico 2 N y esto se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato de sodio. Después de que el disolvente se retirara por destilación a presión reducida, se añadieron cloroformo-éter etílico y el sólido precipitado se retiró por filtración para obtener 27 mg de Compuesto 43 en forma de un sólido incoloro.

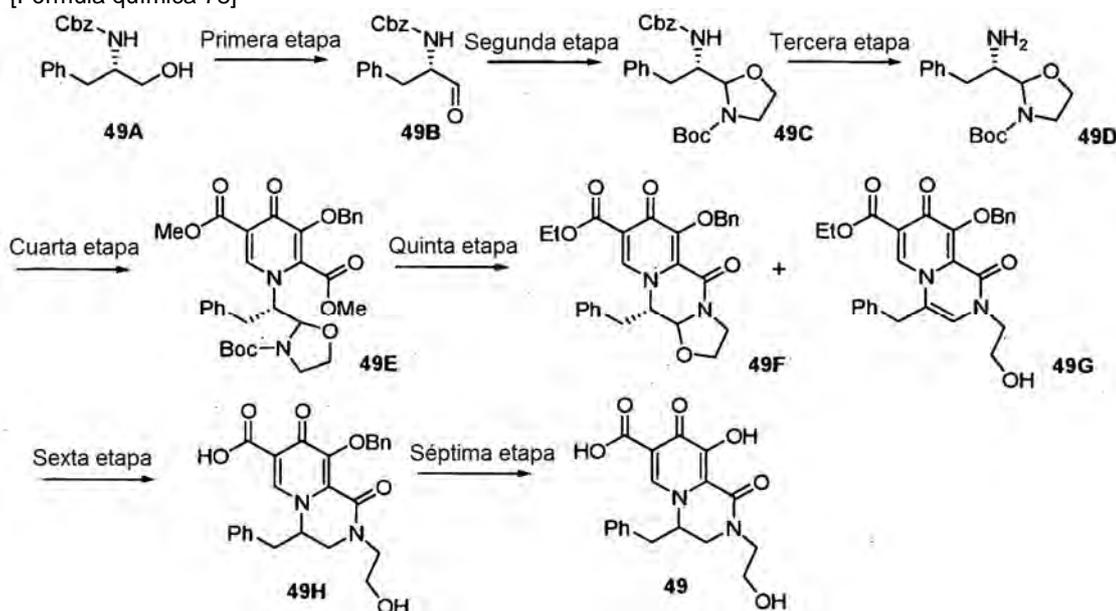
35 RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ: 2,53 (3H, s), 4,26 (1H, d, *J* = 10,9 Hz), 4,35 (1H, d, *J* = 13,3 Hz), 4,58 (1H, dd, *J* = 13,8, 3,5 Hz), 5,06 (1H, d, *J* = 10,9 Hz), 7,36 (10H, m), 8,36 (1H, s), 12,58 (1H, s), 15,62 (1H, s).

EM: *m/z* = 405 [M+H]⁺.

Ejemplo 15

40

[Fórmula química 78]



Primera etapa

Una solución de Compuesto 49A (2,97 g, 10,4^ommol) en cloruro de metileno (20 ml) se añadió gota a gota a Peryodinano de Dess-Martin (0,3 M, solución de cloruro de metileno, 52,0 ml, 15,6^ommol) a 0 °C. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 3 horas, esto se vertió en una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio, seguido de extracción con éter etílico. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y agua saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio. Después de que el disolvente se retirara por destilación a presión reducida, se obtuvieron 2,08 g de Compuesto 49B en forma de un sólido de color blanco.
 5 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,13 (2H, d, *J* = 6,6 Hz), 4,53 (1H, c, *J* = 6,7 Hz), 5,12 (2H, s), 5,28 (1H, s a), 7,26 (10H, m), 9,64 (1H, s).
 10

Segunda etapa

Se añadieron Compuesto 49B (700 mg, 2,47^ommol), 2-aminoetanol (166 mg, 2,72^ommol) y sulfato de sodio (1,76 g, 12,4^ommol) a tolueno (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió Boc₂O (0,631 ml, 2,72 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó como estaba durante 18 horas. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo, 1:1, v/v) para obtener 893 mg de 49C en forma de una sustancia gomosa incolora.
 15
 20

Tercera etapa

Se añadieron Compuesto 49C (890 mg, 2,09^ommol) y paladio-carbón activo (al 10 %, húmedo, 200 mg) a etanol (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la filtración con Celite, el disolvente se concentró a presión reducida para obtener 656 mg de 49D en forma de una sustancia oleosa incolora.
 25 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,40 (9H, s), 2,65-2,86 (2H, m), 3,32 (2H, m), 3,80 (2H, m), 4,03-4,12 (1H, m), 4,86 (1H, s a), 7,22 (5H, m).
 30

Cuarta etapa

Se añadieron 3-(benciloxi)-4-oxo-4H-piran-2,5-dicarboxilato de dimetilo (610 mg, 2,09^ommol) y 49D (664 mg, 2,09^ommol) a tolueno (6 ml), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 horas. Después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo, 1:1, v/v) para obtener 884 mg de Compuesto 49E en forma de una sustancia gomosa de color amarillo pálido.
 35 EM: m/z = 593 [M+H]⁺.
 40

Quinta etapa

Al Compuesto 49E (860 mg, 1,45^ommol) se le añadió HCl 4 N (solución en acetato de etilo, 10 ml). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 30 minutos, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Posteriormente, se añadieron tolueno (10 ml) y 2-aminoetanol (0,175 ml, 2,90^ommol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 minutos. Después de que el disolvente se retirara por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol, 99:1 → 95:5 → 90:10, v/v) para obtener 157 mg de Compuesto 49F en forma de una sustancia gomosa incolora y 217 mg de Compuesto 49G en forma de un sólido de color amarillo.
 45 49F: RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,48 (1H, dd, *J* = 14,0, 11,4 Hz), 3,22 (1H, dd, *J* = 14,1, 3,3 Hz), 3,69 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,83-3,95 (1H, m), 4,08 (1H, m), 4,29 (1H, m), 4,41 (1H, m), 5,34 (2H, m), 5,48 (1H, d, *J* = 10,1 Hz), 6,86 (2H, m), 7,20-7,39 (7H, m), 7,64 (2H, m).
 50 49G: RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 3,70 (2H, t, *J* = 5,3 Hz), 3,73 (3H, s), 3,86 (2H, t, *J* = 5,3 Hz), 4,14 (2H, s), 4,98 (1H, t, *J* = 5,0 Hz), 5,06 (2H, s), 6,98 (1H, s), 7,35 (8H, m), 7,62 (2H, d, *J* = 7,1 Hz), 8,34 (1H, d, *J* = 0,8 Hz).
 55

Sexta etapa

Se disolvió Compuesto 49G (214 mg, 0,465^ommol) en THF (4 ml), etanol (2 ml) y cloruro de metileno (2 ml), una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (1,16 ml, 2,32^ommol) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó como estaba durante 2,5 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 N y esto se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener 158 mg de Compuesto 49H en forma de un sólido de color amarillo.
 60 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 3,70 (2H, c, *J* = 5,2 Hz), 3,89 (2H, t, *J* = 5,3 Hz), 4,22 (2H, s), 4,97 (1H, t, *J* = 5,6 Hz), 5,12 (2H, s), 7,23-7,41 (9H, m), 7,60 (2H, m), 8,54 (1H, s).
 65

Séptima etapa

Se añadieron Compuesto 49H (50,0 mg, 0,112^ommol) y paladio-carbón activo (al 10 %, húmedo, 12 mg) a metanol (1 ml) y DMF (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas en una atmósfera de hidrógeno.

Después de la filtración con Celite, el disolvente se concentró a presión reducida. Se añadieron cloroformo-metanol-éter etílico y el sólido precipitado se retiró por filtración para obtener 9,0 mg de Compuesto 49 en forma de un sólido. RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 3,10 (2H, m), 3,51-3,69 (4H, m), 4,10 (1H, d, *J* = 10,7 Hz), 4,94 (2H, m), 7,11-7,26 (5H, m), 8,03 (1H, s), 12,94 (1H, s a), 15,30 (1H, s a).

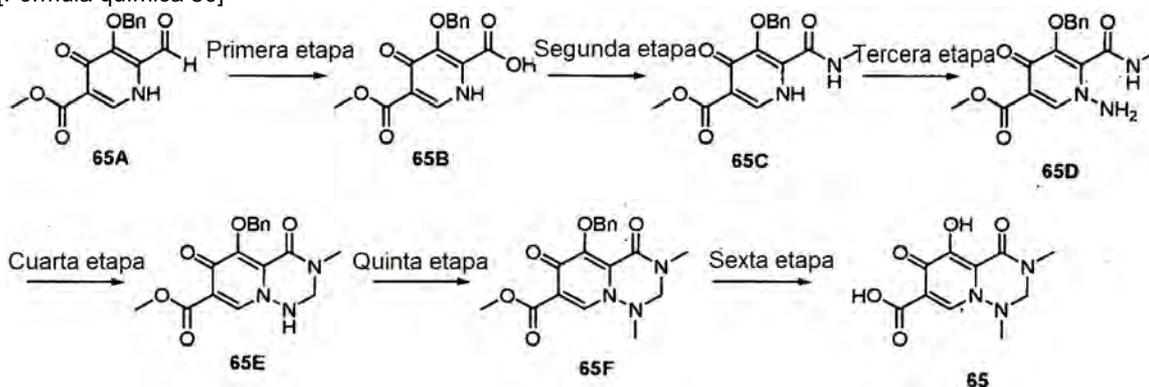
5 EM: *m/z* = 359 [M+H]⁺.

Ejemplo 16

Ejemplo 17

10

[Fórmula química 80]



Primera etapa

15

Una solución de Compuesto 65A (documento WO 2006/088173, 20,0 g, 69,6^ommol) en THF (1,1 l) se mantuvo a 25 °C en un baño de agua y una solución de clorito de sodio (25,2 g, 278^ommol) y ácido amidosulfúrico (27,0 g, 278^ommol) en agua (378 ml) se añadió gota a gota durante 30 minutos. La solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron agua con hielo (100 ml) y éter dietílico (100 ml) y el sólido precipitado se filtró. El producto purificado en bruto resultante se lavó con agua y éter dietílico para obtener 20,3 g de Compuesto 65B en forma de un sólido blanco.

20

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 3,74 (3H, s), 5,11 (2H, s), 7,31-7,38 (3H, m), 7,48 (2H, d, *J* = 7,2 Hz), 8,11 (1H, s), 12,07 (1H, s a).

25 Segunda etapa

Se disolvió Compuesto 65B (2,0 g, 6,59^ommol) en DMF (340 ml) y se añadieron HATU (2,76 g, 7,25^ommol), metilamina (solución en THF 2 mol/l, 3,63 ml, 7,25 mmol) y trietilamina (9,89^ommol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se distribuyó entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo una vez. Los extractos combinados se lavaron con agua y agua saturada de cloruro de sodio y se secaron. El disolvente se retiró por destilación para obtener 1,66 g de un producto purificado en bruto de Compuesto 65C en forma de un sólido de color blanco.

30

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 3,38 (3H, s a), 3,75 (3H, s), 5,37 (2H, s), 7,34-7,44 (5H, m), 8,10 (1H, s), 8,38 (1H, s), 11,84 (1H, s a).

35

Tercera etapa

Se añadieron carbonato de potasio (1,04 g, 7,59^ommol) y O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (831 mg, 4,17^ommol) a una solución de Compuesto 65C (1,2 g, 3,79^ommol) en DMF (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la solución de reacción y el sólido precipitado se retiró por filtración y se lavó con agua para obtener 1,0 g de un producto purificado en bruto del Compuesto 65D.

40

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 3,74 (3H, s), 3,83 (3H, s a), 5,05 (2H, s), 6,46 (2H, s a), 7,31-7,38 (5H, m), 8,20 (1H, s), 8,52 (1H, s a).

45 Cuarta etapa

Se añadieron paraformaldehído (109 mg, 3,62^ommol) y ácido acético (0,017 ml, 0,302^ommol) a una solución de Compuesto 65D (1,0 g, 3,02^ommol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 105 °C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió carbonato de cesio (3,44 g, 10,6^ommol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción y esta se distribuyó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua saturada de cloruro de sodio y se secó. El disolvente se retiró por destilación para obtener 120 mg de Compuesto 65E.

50

EM: *m/z* = 344 [M+H]⁺.

Quinta etapa

Se añadieron carbonato de cesio (81,4 mg, 0,25^ommol) y metilamina (solución en THF 2 mol/l, 0,125 ml, 0,25^ommol) a una solución de Compuesto 65E (17,0 mg, 0,05^ommol) en DMF (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se filtró y el filtrado se recogió y se purificó mediante CLEM para obtener el Compuesto 65F.

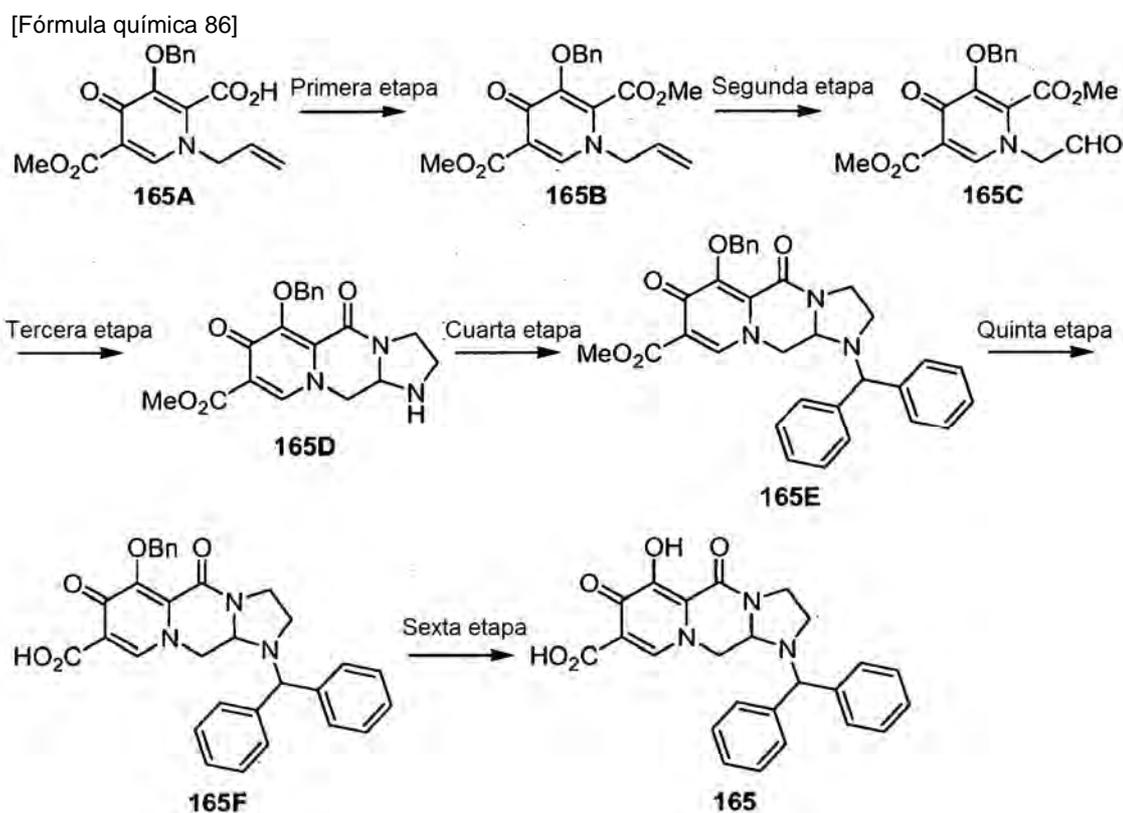
EM: m/z = 358 [M+H]⁺.

Sexta etapa

Una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (0,2 ml) se añadió a una solución de Compuesto 65F en DMF (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió resina de intercambio iónico DOWEX (50W-X8) a la solución de reacción y esto se filtró, y se lavó con DMF. Después de que el filtrado se concentrara, se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas. Después de que la solución de reacción se concentrara, se añadieron agua y cloroformo y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se concentró y se recogió y se purificó mediante CLEM para obtener 6,47 mg de Compuesto 65.

EM: m/z = 254 [M+H]⁺.

Ejemplo 23



Primera etapa

Se añadieron secuencialmente carbonato de potasio (17,9 g, 129^ommol) y yoduro de metilo (8,03 ml, 129^ommol) a una solución de Compuesto 165A (documento WO 2006/088173, 37,0 g, 108^ommol) en DMF (370 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. La solución de reacción se añadió a una solución de cloruro de amonio (20,8 g, 390^ommol) en agua (1110 ml) con enfriamiento con hielo y el sólido precipitado se retiró por filtración y se lavó con agua para obtener un producto en bruto (33 g). Se precipitaron las proteínas de la capa acuosa con cloruro de sodio, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y un producto en bruto (9 g) se obtuvo a partir del residuo resultante. Los productos en bruto se combinaron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 50 % → 100 %) para obtener el Compuesto 165B (36,5 g, 95 %) en forma de un sólido de color blanco.

Segunda etapa

Se añadieron secuencialmente dihidrato de osmiato de potasio (1,13 g, 3,06^ommol), peryodato de sodio (87,3 g, 408^ommol) y agua (365^ommol) a una solución de Compuesto 165B (36,5 g, 102^ommol) en 1,4-dioxano (548 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 6 horas. La solución de reacción se extrajo con cloruro de metileno y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 50 % → 100 %) para obtener el Compuesto 165C (33,0 g, 90 %) en forma de una espuma de color marrón.

10 Tercera etapa

Se añadieron secuencialmente etilendiamina (0,247 ml, 3,66^ommol) y ácido acético (0,0210 ml, 0,366^ommol) a una suspensión de Compuesto 165C (1,38 g, 3,66^ommol) en tolueno (25 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora y se agitó adicionalmente a 50 °C durante 17 horas. El sólido precipitado se retiró por filtración y se lavó con éter para obtener el Compuesto 165D (1,11 g, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 3,05 (2H, m), 3,26 (1H, m), 3,63 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,87 (1H, m), 4,52 (1H, dd, J = 3,3, 12,6 Hz), 4,69 (1H, m), 4,99 (1H, d, J = 10,4 Hz), 5,15 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,35 (3H, m), 7,54 (2H, m), 8,41 (1H, s).

20 Cuarta etapa

Se añadió bromodifenilmetano (2,26 g, 9,14^ommol) a una suspensión de Compuesto 165D (2,77 g, 7,50^ommol), carbonato de potasio (2,23 g, 16,1^ommol) y yoduro de sodio (102 mg, 0,680^ommol) en acetonitrilo (30 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 90 °C durante 7 horas. La solución de reacción se vertió en ácido clorhídrico (2 N, 10 ml) y hielo (20 g) y esto se extrajo con cloroformo (100 ml, 2 veces) y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 0 % → 5 %) para obtener el Compuesto 165E (2,72 g, 68 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

30 Quinta etapa

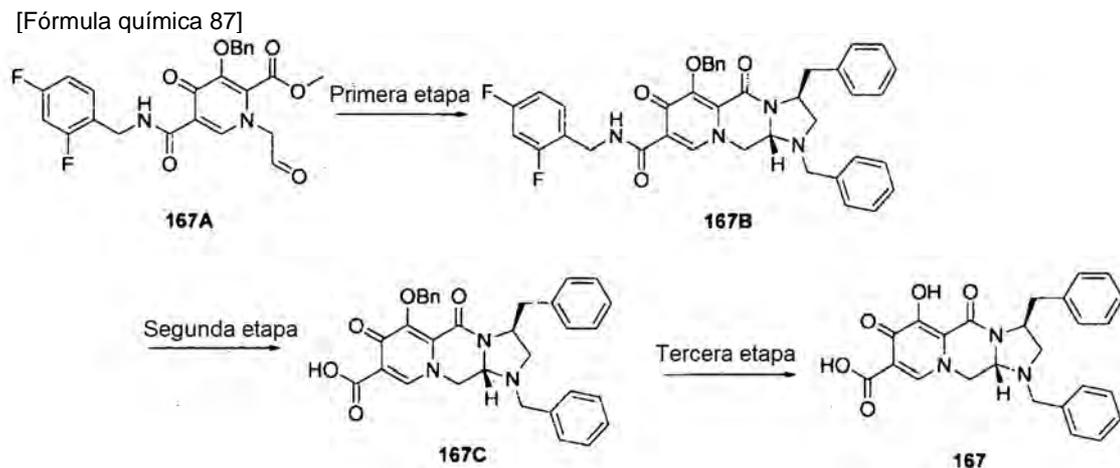
Una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 N, 10 ml) se añadió a una solución de Compuesto 165E (2,72 g, 5,08^ommol) en etanol (30 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 días. Se añadió ácido clorhídrico (1 N, 20 ml) a la solución de reacción a temperatura ambiente (pH = 1) y esto se extrajo con cloroformo (100 ml, 2 veces) y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 0 % → 10 %) para obtener el Compuesto 165F (1,77 g, 67 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,63 (1H, m), 3,16 (1H, m), 3,49 (1H, m), 3,73 (1H, m), 4,12 (2H, m), 4,56 (1H, m), 5,04 (1H, s), 5,09 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,19 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,28-7,53 (15H, m), 8,32 (1H, s), 8,39 (1H, s).

40 Sexta etapa

Una solución de Compuesto 165F (1,77 g, 3,39^ommol) y cloruro de litio (0,515 g, 12,2^ommol) en N,N'-dimetilimidazolidinona (20 ml) se agitó a 90 °C durante 1 hora. Se añadieron secuencialmente agua (10 ml), ácido clorhídrico (2 N, 10 ml) y agua (10 ml) a la solución de reacción a temperatura ambiente. El sólido precipitado se retiró por filtración y se lavó con éter, se añadió DMF-agua y el sólido precipitado se retiró por filtración para obtener el Compuesto 165 (599 mg, 41 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,60 (1H, m), 3,20 (1H, m), 3,64 (2H, m), 4,00 (2H, m), 4,55 (1H, m), 5,01 (1H, s), 7,28-7,47 (10H, m), 8,16 (1H, s), 11,97 (1H, s a). EM: m/z = 432 [M+H]⁺.

50

Ejemplo 24



5

Primera etapa

Se añadieron (S)-N1-bencil-3-fenilpropan-1,2-diamina (*Journal of the American Chemical Society*; Inglés; 127; 30; 2005; 10504, 1,83 g, 7,61^ommol) y ácido acético (0,5 ml) a una solución de Compuesto 167A (documento WO 2006/11674, 3,58 g, 7,61^ommol) en xileno (30 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el disolvente se retiró por destilación y el producto oleoso resultante se purificó sometiéndolo a cromatografía en gel de sílice. La columna se eluyó inicialmente con n-hexano-acetato de etilo (9:1, v/v) y, después, n-hexano-acetato de etilo (1:1, v/v). La fracción objetivo se concentró para obtener 349 mg (rendimiento del 7 %) de Compuesto 167B.

15 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,54 (1H, t, *J* = 9,6 Hz), 2,77 (1H, dd, *J* = 9,0 Hz, 13,2 Hz), 3,31 (1H, dd, *J* = 6,9 Hz, 9,6 Hz), 3,43-3,78 (5H, m), 4,04-4,15 (1H, m), 4,42-4,48 (1H, m), 4,62 (2H, d, *J* = 6,0 Hz), 5,29 (1H, d, *J* = 10,5 Hz), 5,43 (1H, d, *J* = 10,5 Hz), 6,77-6,85 (2H, m), 7,19-7,39 (14H, m), 7,60 (2H, d, *J* = 6,3 Hz), 8,05 (1H, s).

Segunda etapa

20

Se añadieron Boc₂O (3 ml) y DMAP (180 mg, 1,47^ommol) a una solución de Compuesto 167B (968 mg, 1,47^ommol) en MeCN (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio se añadió a la solución de reacción para detener la reacción y esta se neutralizó usando ácido clorhídrico 2 N, seguido de extracción con acetato de etilo tres veces. Después de que el extracto se lavara con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, el disolvente se retiró por destilación y el producto oleoso resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. La columna se eluyó inicialmente con n-hexano-acetato de etilo (6:4, v/v) y, después, solamente acetato de etilo. La fracción objetivo se concentró para obtener 349 mg (rendimiento del 45 %) de Compuesto 167C en forma de un sólido.

30 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,54 (1H, t, *J* = 9,0 Hz), 2,76 (1H, dd, *J* = 9,3 Hz, 16,5 Hz), 3,31 (1H, dd, *J* = 6,9 Hz, 9,6 Hz), 3,45 (1H, dd, *J* = 3,3 Hz, 12,6 Hz), 3,51-3,78 (4H, m), 4,04-4,13 (1H, m), 4,42-4,52 (1H, m), 4,61 (2H, d, *J* = 6,0 Hz), 2,79 (1H, d, *J* = 10,2 Hz), 5,29 (1H, d, *J* = 10,2 Hz), 5,43 (1H, d, *J* = 10,2 Hz), 6,76-7,39 (11H, m), 7,60 (2H, d, *J* = 6,6 Hz), 8,05 (1H, s), 10,42 (1H, t, *J* = 5,7 Hz).

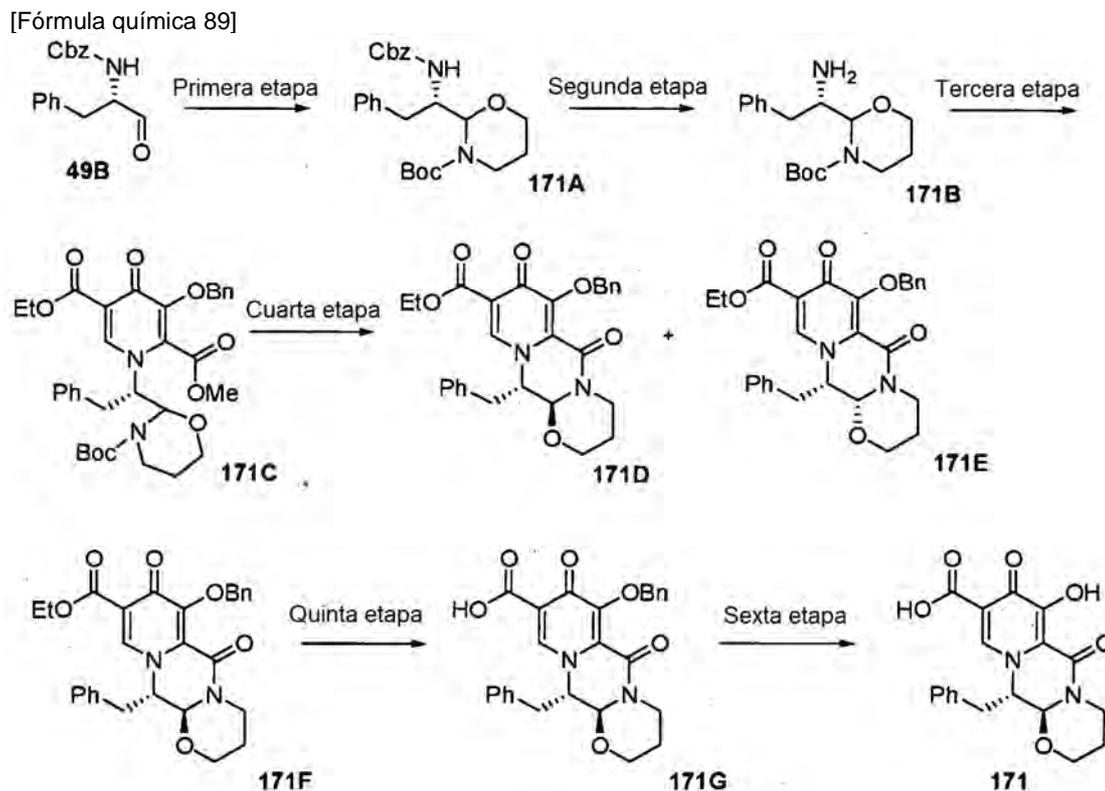
Tercera etapa

35

Se disolvió Compuesto 167C (150 mg, 0,280^ommol) en ácido trifluoroacético (2 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró por destilación, el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y la solución se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La solución resultante se hizo ácida con una solución acuosa de ácido cítrico y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano una vez, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron con sulfato de sodio. El disolvente se retiró por destilación y el sólido resultante se lavó con éter diisopropílico para obtener 71 mg (rendimiento del 57 %) de Compuesto 167.

45 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,65 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 9,6 Hz), 2,97 (1H, dd, *J* = 9 Hz, 13,5 Hz), 3,43 (1H, dd, *J* = 7,2 Hz, 9,6 Hz), 3,55 (1H, dd, *J* = 3,0 Hz, 13,2 Hz), 3,61-3,80 (4H, m), 4,15 (1H, dd, *J* = 4,2 Hz, 9,9 Hz), 4,51-4,60 (1H, m), 7,15-7,18 (2H, m), 7,28-7,38 (8H, m), 8,02 (1H, s), 12,04 (1H, s).

Ejemplo 26



5

Primera etapa

Se añadieron Compuesto 49B (950 mg, 3,35^ommol), 3-aminopropan-1-ol (277 mg, 3,69^ommol) y sulfato de sodio (1,91 g, 13,4^ommol) a tolueno (25 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió Boc₂O (0,856 ml, 3,69^ommol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó como estaba durante 18 horas. Se añadió Boc₂O (0,400 ml, 1,72 mmol) adicionalmente a temperatura ambiente y la mezcla se agitó como estaba durante 60 horas. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo, 1:1, v/v) para obtener 1,02 g de Compuesto 171A en forma de una sustancia gomosa incolora.

10

Segunda etapa

Se añadieron Compuesto 171A (1,01 g, 2,29^ommol) y paladio-carbón activo (al 10 %, húmedo, 200 mg) a etanol (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después de la filtración con Celite, el disolvente se concentró a presión reducida para obtener 755 mg de Compuesto 171B en forma de una sustancia oleosa incolora.

20

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,42 (5H, s), 1,49 (4H, s), 1,56-1,92 (2H, m), 2,49 (0,4H, dd, *J* = 13,6, 9,8 Hz), 2,62 (0,6H, dd, *J* = 13,6, 8,5 Hz), 2,81 (0,4H, dd, *J* = 13,5, 3,6 Hz), 3,16 (1,6H, m), 3,60-4,14 (4H, m), 5,13 (0,6H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,19 (0,4H, d, *J* = 8,5 Hz), 7,22-7,37 (5H, m).

25

Tercera etapa

Se añadieron 3-(benciloxi)-4-oxo-4H-piran-2,5-dicarboxilato de dimetilo (660 mg, 1,99^ommol) y Compuesto 171B (609 mg, 1,99^ommol) a tolueno (8 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1,5 horas. Después de que el disolvente se retirara por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol, 99:1, v/v) para obtener 1,02 g de Compuesto 171C en forma de una sustancia gomosa de color amarillo pálido.

30

Cuarta etapa

Al Compuesto 171C (991 mg, 1,60^ommol) se le añadió HCl 4 N (solución en acetato de etilo, 12 ml). Después de que la mezcla se agitara a temperatura ambiente durante 1 hora, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Posteriormente, se añadieron tolueno (12 ml) y 3-aminopropan-1-ol (0,244 ml, 3,19^ommol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 minutos. Después de que el disolvente se retirara por destilación a presión reducida, el

35

producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol, 99:1 → 95:5 → 90:10, v/v) para obtener 341 mg de Compuesto 171D en forma de una sustancia gomosa de color amarillo y 338 mg de Compuesto 171E en forma de un sólido incoloro.

171D: RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,29 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 1,51 (1H, d, *J* = 13,7 Hz), 1,97 (1H, m), 2,91 (1H, dd, *J* = 13,8, 9,8 Hz), 2,99-3,10 (2H, m), 3,90 (1H, td, *J* = 12,1, 2,5 Hz), 4,12 (2H, m), 4,25 (2H, m), 4,83 (2H, m), 5,33 (1H, d, *J* = 10,1 Hz), 5,51 (1H, d, *J* = 10,1 Hz), 6,88 (2H, m), 7,23-7,40 (7H, m), 7,68 (2H, m)

171E: RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,19 (3H, t, *J* = 7,2 Hz), 1,82-1,99 (2H, m), 2,73 (1H, dd, *J* = 14,0, 11,3 Hz), 3,13 (1H, m), 3,35 (1H, dd, *J* = 14,0, 3,4 Hz), 3,63 (1H, m), 3,90-4,26 (4H, m), 4,43 (1H, d, *J* = 13,6 Hz), 5,27 (1H, t, *J* = 3,5 Hz), 5,31 (2H, s), 6,78 (2H, dd, *J* = 6,3, 3,2 Hz), 7,01 (1H, d, *J* = 7,0 Hz), 7,18 (3H, t, *J* = 3,1 Hz), 7,28-7,39 (3H, m), 7,67 (2H, m).

Quinta etapa

Se disolvió Compuesto 171D (329 mg, 0,673^ommol) en etanol (2 ml) y THF (4 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (1,69 ml, 3,38^ommol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 N y esto se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se concentró a presión reducida para obtener 215 mg del Compuesto 171F en forma de sólido incoloro. EM: *m/z* = 461 [M+H]⁺.

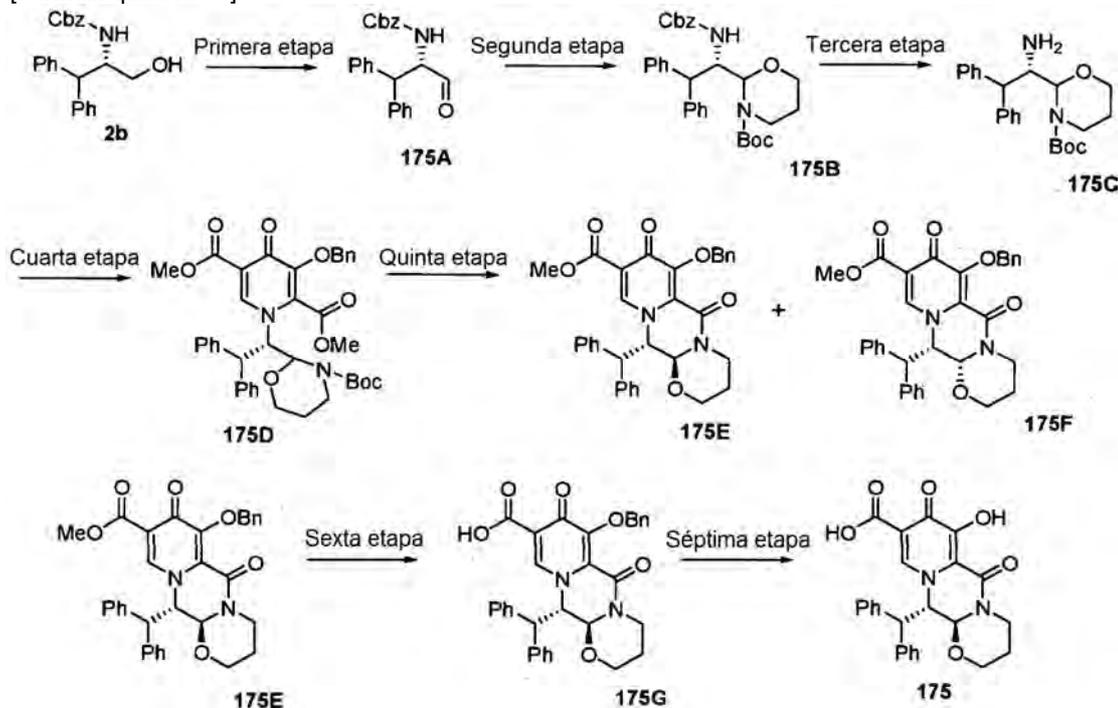
Sexta etapa

Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) al Compuesto 171F (50 mg, 0,11^ommol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 6 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y ácido clorhídrico 2 N y esto se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato de sodio. Después de que el disolvente se retirara por destilación a presión reducida, se añadió cloroformo-metanol-éter etílico y el sólido precipitado se retiró por filtración para obtener 24 mg de Compuesto 171 en forma de un sólido incoloro.

RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ: 1,63 (1H, d, *J* = 12,6 Hz), 1,83 (1H, m), 2,96-3,29 (3H, m), 4,05 (2H, m), 4,55 (1H, dd, *J* = 13,2, 4,4 Hz), 5,08 (1H, dd, *J* = 9,2, 5,4 Hz), 5,30 (1H, s), 7,19 (5H, m), 8,09 (1H, s), 12,84 (1H, s ancho)

Ejemplo 27

[Fórmula química 90]



Primera etapa

Una solución de Compuesto 2b (1,98 g, 5,48^ommol) en cloruro de metileno (10 ml) se añadió gota a gota a Peryodinano de Dess-Martin (0,3 M, solución en cloruro de metileno, 25,0 ml, 7,50^ommol) a 0 °C. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla se vertió en una solución acuosa 1 N de hidróxido de

sodio y esto se extrajo con éter etílico. La capa orgánica se lavó con solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y agua saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio. Después de que el disolvente se retirara por destilación a presión reducida, esto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo, 2:1, v/v) para obtener 1,73 g de Compuesto 175^a.

5 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 4,55 (1H, d, *J* = 7,3 Hz), 5,09 (2H, s), 5,14 (2H, m), 7,22-7,35 (15H, m), 9,62 (1H, s).

Segunda etapa

10 Se añadieron Compuesto 175A (1,30 g, 4,59^ommol), 3-aminopropan-1-ol (379 mg, 5,05^ommol) y sulfato de sodio (3,26 g, 22,4^ommol) a tolueno (40 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió Boc₂O (1,17 ml, 5,05 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó como estaba durante 18 horas. Se añadieron Boc₂O (1,17 ml, 5,05^ommol) y sulfato de sodio (3,26 g, 22,4^ommol) y la mezcla se agitó durante 60 horas. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo, 1:1, v/v) para obtener 635 mg de Compuesto 175B en forma de un sólido incoloro.

Tercera etapa

20 Se añadieron Compuesto 175B (632 mg, 1,22^ommol) y paladio-carbón activo (al 10 %, húmedo, 100 mg) a etanol (10 ml) y THF (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la filtración con Celite, el disolvente se concentró a presión reducida para obtener 502 mg de Compuesto 175C en forma de una sustancia oleosa incolora.

25 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (9H, s), 1,77 (2H, m), 3,18- 3,27 (1H, m), 3,43-3,51 (1H, m); 4,04 (4H, m), 4,92 (1H, d, *J* = 4,7 Hz), 7,28 (10H, m).

Cuarta etapa

30 Se añadieron 3-(benciloxi)-4-oxo-4H-piran-2,5-dicarboxilato de dimetilo (390 mg, 1,22^ommol) y Compuesto 175C (468 mg, 1,22^ommol) a tolueno (5 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de que el disolvente se retirara por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo, 1:1, v/v) para obtener 391 mg de Compuesto 175D en forma de una sustancia gomosa de color amarillo pálido.

Quinta etapa

35 Al Compuesto 175D (388 mg, 0,568^ommol) se le añadió HCl 4 N (solución en acetato de etilo, 4 ml). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 hora, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Posteriormente, se añadieron tolueno (4 ml) y 3-aminopropan-1-ol (0,0870 ml, 1,14^ommol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas. Después de que el disolvente se retirara por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol, 98:2, v/v) para obtener 57 mg de Compuesto 175E en forma de una sustancia gomosa de color amarillo y 44 mg de Compuesto 175F en forma de una sustancia gomosa de color marrón.

40 175E: RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,91-2,00 (2H, m), 2,87 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,87-4,15 (3H, m), 4,61 (1H, d, *J* = 12,1 Hz), 4,78 (2H, m), 5,33 (1H, d, *J* = 10,2 Hz), 5,63 (1H, d, *J* = 10,2 Hz), 6,95 (2H, m), 7,13-7,53 (12H, m), 7,76 (2H, m)

45 175F: RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,83-1,97 (2H, m), 3,12-3,22 (1H, m), 3,50 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,90 (1H, m), 4,34-4,40 (1H, m), 4,74 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 4,84-4,89 (1H, m), 5,09 (1H, d, *J* = 3,3 Hz), 5,15 (1H, d, *J* = 9,9 Hz), 5,26 (1H, d, *J* = 9,6 Hz), 7,08-7,50 (13H, m), 7,65-7,77 (3H, m).

Sexta etapa

50 Se disolvió Compuesto 175E (57 mg, 0,10^ommol) en THF (0,5 ml) y etanol (0,5 ml), una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (0,25 ml, 0,50^ommol) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó como estaba durante 1 hora. A la mezcla se le añadió ácido clorhídrico 1 N y esto se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol, 98:2, v/v) para obtener el Compuesto 175G.

Séptima etapa

60 Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) al Compuesto 175G obtenido en la Sexta etapa y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 3 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y ácido clorhídrico 2 N y esto se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato de sodio. Después de que el disolvente se retirara por destilación a presión reducida, se añadió cloroformo-metanol-éter etílico y el sólido precipitado se retiró por filtración para obtener 11 mg de Compuesto 175 en forma de un sólido incoloro.

65 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,50 (1H, d, *J* = 13,1 Hz), 1,79 (1H, m), 3,17 (1H, m), 3,86 (1H, t, *J* = 11,0 Hz), 4,03 (1H, dd, *J* = 10,8, 4,1 Hz), 4,46 (1H, d, *J* = 12,0 Hz), 4,53 (1H, dd, *J* = 12,7, 4,2 Hz), 4,84 (1H, s), 5,85 (1H, d, *J* = 11,7 Hz), 7,22

(7H, m), 7,44 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,65 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,14 (1H, s), 12,75 (1H, s), 15,33 (1H, s a).
EM: $m/z = 447$ [M+H]⁺.

Ejemplo 28

5

Medición del patrón de difracción de rayos X de polvo

La medición de difracción de rayos X de polvo del cristal obtenido en cada ejemplo se realizó en las siguientes condiciones de medición de acuerdo con un método de medición de difracción de rayos X de polvo descrito en un método de ensayo general de la Farmacopea Japonesa.

10

(Aparato)

D-8 Discover fabricado por Bruker

15

(Método de funcionamiento)

Una muestra se midió en las siguientes condiciones.

20

Método de medición: método de reflexión

Tipo de fuente de luz: tubo de Cu

Longitud de onda utilizada: rayo de $\text{CuK}\alpha$

Corriente del tubo: 40 mA

Voltaje del tubo: 40 kV

25

Placa de muestra: cristal

Ángulo de incidencia de rayos X: 3° y 12°

Ejemplo de Ensayo 1: Medición de la actividad inhibidora de la endonucleasa dependiente de caperuza (CEN)

30

1) Preparación del sustrato

Se adquirió 30-mero de ARN(5'-pp-[m2'-0]GAA UAU (-Cy3) GCA UCA CUA GUA AGC GCU UUU CUA-BHQ2-3': fabricado por Japan Bioservice) en el que G en el extremo 5' está modificado con difosfato, un grupo hidroxilo en posición 2' está modificado por metoxilación, el sexto U desde el extremo 5' está marcado con Cy3 y el extremo 3' está marcado con BHQ2, y se añadió una estructura de caperuza usando el sistema ScriptCap fabricado por EPICENTRE (un producto fue m7G [5']-ppp-[5'] [m2'-O]GAA UAU (-Cy3) GCA UCA CUA GUA AGC UUU GCU CUA(-BHQ2)3'). Esto se separó y se purificó mediante electroforesis en gel de poliacrilamida desnaturalizado y se usó como sustrato.

35

40

2) Preparación de la enzima

Se preparó RNP a partir de una partícula de virus usando un método convencional (Documento de Referencia: *VIROLOGY* (1976) 73, págs. 327-338 OLGA M. ROCHOVANSKY). Específicamente, se inoculó virus A/WSN/33 (1×10^3 PFU/ml, 200 μl) en un huevo de gallina embrionado de 10 días de edad. Después de la incubación a 37°C durante 2 días, se recuperó el líquido alantoideo de los huevos de gallina. Una partícula de virus se purificó mediante ultracentrifugación usando sacarosa al 20 %, se solubilizó usando Triton X-100 y lisolecitina y una fracción de RNP (fracción de glicerol al 50-70 %) se recogió por ultracentrifugación usando un gradiente de densidad de glicerol del 30-70 % y se usó como solución enzimática (que contenía aproximadamente complejo PB1•PB2•PA 1 nM).

45

50

3) Reacción enzimática

Una solución de reacción enzimática (2,5 μl) (composición: Tris-clorhidrato 53 mM (pH 7,8), MgCl_2 1 mM, ditiotreitolo 1,25 mM, NaCl 80 mM, glicerol al 12,5 %, 0,15 μl de solución de enzima) se distribuyó en una placa de 384 pocillos de polipropileno. Después, se añadieron a la placa 0,5 μl de una solución de sustancia de ensayo que se había diluido en serie con sulfóxido de dimetilo (DMSO). Como control positivo (CP) o un control negativo (CN), se añadieron 0,5 μl de DMSO a la placa respectivamente. Cada placa se mezcló bien. Después, se añadieron 2 μl de una solución de sustrato (ARN sustrato 1,4 nM, Tween 20 al 0,05 %) para iniciar la reacción. Después de la incubación a temperatura ambiente durante 60 minutos, se recogió 1 μl de la solución de reacción y se añadió a 10 μl de una solución de formamida Hi-Di (que contenía Patrón GeneScan 120 Liz Size como marcador de tamaño: fabricado por Applied Biosystem (ABI)) con el fin de detener la reacción. Para el CN, la reacción se detuvo por adelantado mediante la adición de EDTA (4,5 mM) antes del inicio de la reacción (todas las concentraciones descritas anteriormente son concentraciones finales).

55

60

3) Medición de la relación de inhibición (valor de CI_{50})

La solución en la que la reacción se detuvo se calentó a 85 °C durante 5 minutos, se enfrió rápidamente en hielo durante 2 minutos y se analizó con un analizador genético ABI PRIZM 3730. Un pico del producto de endonucleasa dependiente de caperuza se cuantificó mediante el software de análisis ABI Genemapper, la relación de inhibición de la reacción por CEN (%) de un compuesto de ensayo se obtuvo estableciendo las intensidades de fluorescencia del CP y del CN para que fueran del 0 % para la inhibición y del 100 % para la inhibición, respectivamente, se obtuvo un valor de CI_{50} usando un software de ajuste de curvas (XLfit2.0: Modelo 205 (fabricado por IDBS). Los valores de CI_{50} de las sustancias de ensayo se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo de ensayo 2. Ensayo de confirmación del efecto inhibidor de CPE

<Material>

FCS E-MEM al 2 % (preparado mediante la adición de kanamicina y FCS a MEM (medio esencial mínimo) (Invitrogen))
BSA E-MEM al 0,5 % (preparado mediante la adición de kanamicina y BSA a MEM (medio esencial mínimo) (Invitrogen))

HBSS (Solución salina equilibrada de Hank)

Células MDBK

Las células se ajustaron al número de células adecuado ($3 \times 10^5/ml$) con FCS E-MEM al 2 %.

Células MDCK

Después de lavar con HBSS dos veces, las células se ajustaron al número de células adecuado ($5 \times 10^5/ml$) con BSA E-MEM al 0,5 %.

Solución de tripsina

Se disolvió tripsina de páncreas porcino (SIGMA) en PBS(-) y se filtró con un filtro de $0,45\mu m$.

EnVision (Perkin Elmer)
Kit WST-8 (Kishida Chemical Co, Ltd.)
Solución de SDS al 10 %

<Procedimiento de funcionamiento>

Dilución y distribución de la muestra de ensayo

Como medio de cultivo, se usó FCS E-MEM al 2 % en el uso de las células MDBK y se usó BSA E-MEM al 0,5 % en el uso de las células MDCK. En lo sucesivo en el presente documento, para la dilución de virus, células y una muestra de ensayo, se utilizó el mismo medio de cultivo.

Una muestra de ensayo se diluyó con un medio de cultivo a una concentración adecuada por adelantado y después, se preparó una dilución en serie con factor de dilución de 2 a 5 en una placa de 96 pocillos (50 μl /pocillo). Se prepararon dos placas, una para medir la actividad antigripal y la otra para medir la citotoxicidad. Cada ensayo se realizó por triplicado para cada fármaco.

En el uso de células MDCK, se añadió tripsina a las células a una concentración final de 3 $\mu g/ml$, solo para medir la actividad antigripal.

Dilución y distribución del virus de la gripe

Un virus de la gripe se diluyó con un medio de cultivo a una concentración adecuada por adelantado y se distribuyeron 50 μl /pocillo en una placa de 96 pocillos que contenía una sustancia de ensayo. Se distribuyeron 50 μl /pocillo de un medio de cultivo en una placa que contenía una sustancia de ensayo para medir la citotoxicidad.

Dilución y distribución de células

Se dispensaron 100 μl /pocillo de células que se habían ajustado para conseguir el número de células apropiado en una placa de 96 pocillos que contenía una sustancia de ensayo. Esto se mezcló con un mezclador de placa y se incubó en una incubadora de CO_2 durante 3 días para medir la actividad antigripal y mediar la citotoxicidad.

Distribución de WST 8

5 Las células en la placa de 96 pocillos que se habían incubado durante 3 días se observaron visualmente en un microscopio y se comprobaron el aspecto de las células y la presencia o ausencia de un cristal de la sustancia de ensayo. El sobrenadante se retiró de forma que las células no se absorbieran del plato.

Se diluyó el Kit WST-8 10 veces con un medio de cultivo y se distribuyeron 100 µl en cada pocillo. Después de mezclarse con un mezclador de placas, las células se incubaron en una incubadora de CO₂ durante 1 a 3 horas.

10 Después de la incubación, con respecto a la placa para medir la actividad antigripal, se distribuyeron 10 µl/pocillo de una solución al 10 % de SDS con el fin de inactivar el virus.

Medición de la absorbancia

15 Después de que la placa de 96 pocillos se mezclara, se midió la absorbancia con EnVision a dos longitudes de onda de 450 nm/620 nm.

<Cálculo de cada valor de punto de medición>

20 El valor se calculó usando Microsoft Excel o un programa que tuviera una capacidad de cálculo y procesamiento equivalente, basándose en la siguiente ecuación de cálculo.

Cálculo de la concentración eficaz para conseguir una inhibición de CPE del 50 % (CE₅₀)

$$CE_{50} = 10^Z$$

25

$$Z = (50 \% - \% \text{ Alto}) / (\% \text{ Alto} - \% \text{ Bajo}) \times \{\log(\text{Conc. Alta}) - \log(\text{Con. Baja})\} + \log(\text{Conc. Alta})$$

Los valores de CI₅₀ de las sustancias de ensayo se muestran en la Tabla 1.

30

[Tabla 1]

Ejemplo N.º	Compuesto CN	CI ₅₀ de CEN (mM)	CI ₅₀ de CPE (mM)
14	43	0,078	1,41
21	128	0,063	0,416
27	175	0,132	0,102

35

Las sustancias de ensayo mostraron una alta actividad inhibidora de la endonucleasa dependiente de caperuza (CEN) y mostraron un alto efecto inhibidor de CPE. Estas sustancias pueden ser medicamentos útiles como agentes terapéuticos y/o agentes profilácticos de un síntoma y/o una enfermedad inducida por la infección con el virus de la gripe.

40

Por tanto, puede decirse que la sustancia y el método de producción de la presente invención son una sustancia intermedia y un método de producción útiles para producir eficientemente sustancias que pueden usarse como medicamentos.

REIVINDICACIONES

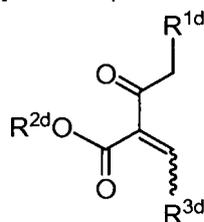
1. Un método de producción de un compuesto mostrado por la fórmula (X4) o una sal del mismo, que comprende las etapas de:

5

(Etapa B)

hacer reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (X2):

[Fórmula química 1]



(X2)

10

(en la que R^{1d} es hidrógeno, halógeno, alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbociclil alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E, heterociclil alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E, o -OSi(R^{1e})₃,

15

los R^{1e} son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente E, heterociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbociclil alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E o heterociclil alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E,

20

R^{2d} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbociclil alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E o heterociclil alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E,

25

R^{3d} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E, -N(R^{3e})₂ o -OR^{3e}, los R^{3e} son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E o pueden tomarse juntos para formar un heterociclo y la línea ondulada es la forma E y/o la forma Z o de la mezcla de las mismas.

Sustituyente E: halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, formilo, amino, oxo, nitro, alquilo C₁₋₆, halógeno alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, carbociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente F, heterociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente F, carbociclil alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente F, heterociclil alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente F, carbociclil alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente F, heterociclil alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente F, carbociclil alquilamino C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente F, heterociclil alquilamino C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente F, carbociciloxi opcionalmente sustituido con sustituyente F, heterociciloxi opcionalmente sustituido con sustituyente F, carbocicilcarbonilo opcionalmente sustituido con sustituyente F, heterocicilcarbonilo opcionalmente sustituido con sustituyente F, carbocicilaminocarbonilo opcionalmente sustituido con sustituyente F, heterocicilaminocarbonilo opcionalmente sustituido con sustituyente F, halógeno alquiloxi C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, alquiloxicarbonilamino C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆ y alquilsulfonilamino C₁₋₆; Sustituyente F: halógeno, hidroxilo, carboxi, amino, oxo, nitro, alquilo C₁₋₆, halógeno alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆ y grupo protector de amino).

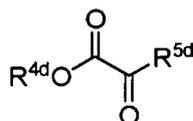
30

35

40

con un compuesto mostrado por la fórmula (V2):

[Fórmula química 2]



(V2)

45

(en la que R^{4d} es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbociclil alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E o heterociclil alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E,

50

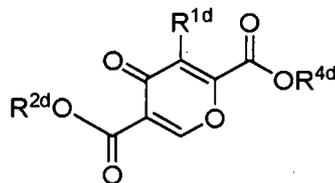
R^{5d} es hidrógeno, halógeno, alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E, o -O-SO₂-R^{5e}, R^{5e} es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente E, heterociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbociclil alquilo C₁₋₆ opcionalmente

sustituido con sustituyente E o heterociclil alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E y el sustituyente E se ha definido anteriormente)

para obtener un compuesto mostrado por la fórmula (X3):

5

[Fórmula química 3]



(X3)

(en la que cada símbolo se ha definido anteriormente); y

10

(Etapa C)

hacer reaccionar el compuesto mostrado por la fórmula (X3) con un compuesto mostrado por la fórmula (V3):

[Fórmula química 4]



15

(V3)

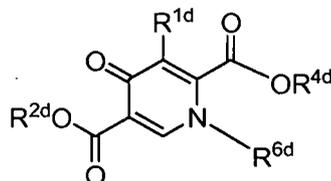
(en la que R^{6d} es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E, alqueno C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E, amino opcionalmente sustituido con sustituyente E, alquilamino C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbocicilo opcionalmente sustituido con sustituyente E o heterocicilo opcionalmente sustituido con sustituyente E y

20

el sustituyente E se ha definido anteriormente)

para obtener un compuesto mostrado por la fórmula (X4):

[Fórmula química 5]



(X4)

25

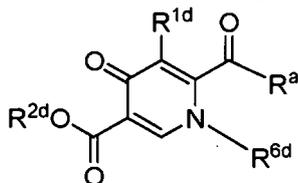
(en la que cada símbolo se ha definido anteriormente).

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la Etapa B y la Etapa C se realizan de forma continua.

30

3. Un método de producción de un compuesto mostrado por la fórmula (XA4) o una sal del mismo

[Fórmula química 9]



(XA4)

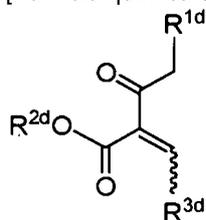
35

(en la que R^a es hidrógeno, hidroxil, alquilamino C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E, alquilamino C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E, alquilamino C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbocicil alquilamino C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E o heterociclil alquilamino C₁₋₆ opcionalmente

sustituido con sustituyente E y cada símbolo es como se ha definido en la reivindicación 1) que comprende la etapa de:

- 5 hacer reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (X2):

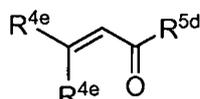
[Fórmula química 6]



(X2)

- 10 (en la que cada símbolo es como se ha definido en la reivindicación 1) con un compuesto mostrado por la fórmula (VA2):

[Fórmula química 7]

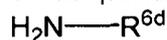


(VA2)

- 15 (en la que los R^{4e} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente E o heterociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente E y R^{5d} y el sustituyente E son como se han definido en la reivindicación 1); y

- 20 hacerlos reaccionar con un compuesto mostrado por la fórmula (V3):

[Fórmula química 8]

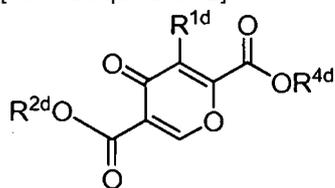


(V3)

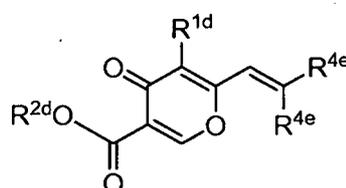
- 25 (en la que R^{6d} es como se ha definido en la reivindicación 1).

4. Un método de producción de un compuesto mostrado por la fórmula (X3) o la fórmula (XA3) o una sal del mismo:

- 30 [Fórmula química 12]



(X3)



(XA3)

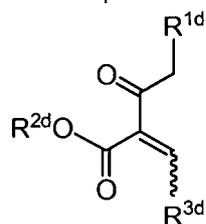
- 35 (en la que R^{1d} es halógeno, alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbociclil alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E, o -OSi(R^{1e})₃;

los R^{4e} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente E o heterociclilo opcionalmente sustituido con sustituyente E; y

- 40 cada uno de los otros símbolos es como se ha definido en la reivindicación 1)

que comprende hacer reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (X2):

[Fórmula química 10]

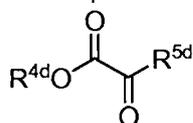


(X2)

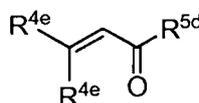
- 5 (en la que R^{1d} es halógeno, alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbocicilil alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E, heterocicilil alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E, o -OSi(R^{1e})₃; y cada uno de los otros símbolos es como se ha definido en la reivindicación 1) con un compuesto mostrado por la fórmula (V2) o la fórmula (VA2):

10

[Fórmula química 11]



(V2)

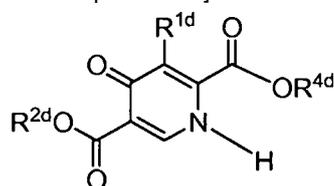


(VA2)

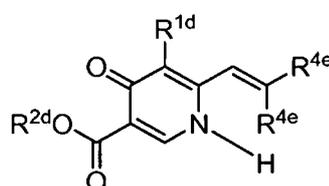
(en las que cada símbolo es como se ha definido en la reivindicación 1).

- 15 5. Un método de producción de un compuesto mostrado por la fórmula (X4') o la fórmula (XA4') o una sal del mismo:

[Fórmula química 19]



(X4')



(XA4')

- 20 (en la que R^{1d} es halógeno, alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbocicilil alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E, heterocicilil alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E, o -OSi(R^{1e})₃;

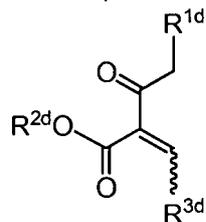
- 25 los R^{4e} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbocicililo opcionalmente sustituido con sustituyente E o heterocicililo opcionalmente sustituido con sustituyente E; y

cada uno de los otros símbolos es como se ha definido en la reivindicación 1)

que comprende hacer reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (X2):

30

[Fórmula química 16]



(X2)

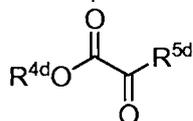
(en la que R^{1d} es halógeno, alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E, carbocicilil alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E, heterocicilil alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E, o

-OSi(R^{1e})₃; y

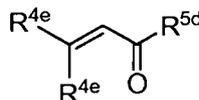
cada uno de los otros símbolos es como se ha definido en la reivindicación 1) con un compuesto mostrado por la fórmula (V2) o la fórmula (VA2):

5

[Fórmula química 17]



(V2)



(VA2)

(en las que cada símbolo es como se ha definido en la reivindicación 1)

y un compuesto mostrado por la fórmula (V2')

10 [Fórmula química 1]

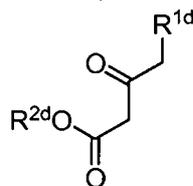


(en la que X^{d-} es un contra-anión del catión amonio).

15

6. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4 o 5, en el que el compuesto mostrado por la fórmula (X2) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (X1):

[Fórmula química 23]

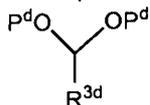


(X1)

20

con un compuesto mostrado por la fórmula (V1):

[Fórmula química 24]



(V1)

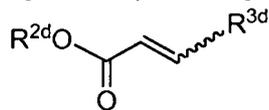
25

(en la que P^d es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con sustituyente E).

7. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4 o 5, en el que el compuesto mostrado por la fórmula (X2) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto mostrado por la fórmula (Z1):

30

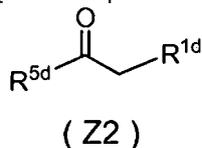
[Fórmula química 25]



(Z1)

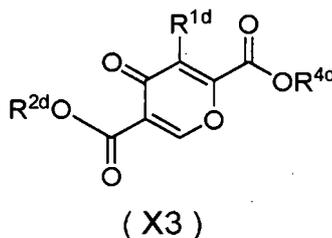
35 con un compuesto mostrado por la fórmula (Z2):

[Fórmula química 26]



5 8. Un compuesto mostrado por la fórmula (X3) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo

[Fórmula química 27]

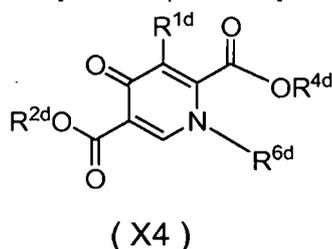


10 (en la que R^{1d} es carbociclil alquiloxi C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆ o halógeno;
R^{2d} es hidrógeno, metilo o etilo;
R^{4d} es metilo o etilo; y
cada uno de los otros símbolos es como se ha definido en la reivindicación 1, y en la que, cuando F sea un grupo protector de amino éste sea un grupo seleccionado entre terc-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo).

15 9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que R^{1d} es cloro, bromo, metoxi o benciloxi, R^{2d} es metilo o etilo y R^{4a} es metilo o etilo.

20 10. Un compuesto mostrado por la fórmula (X4) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo:

[Fórmula química 28]

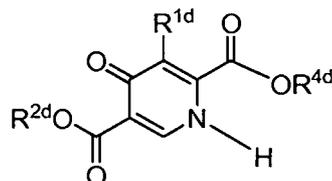


25 (en la que R^{1d} es carbociclil alquiloxi C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆ o halógeno;
R^{2d} es hidrógeno, metilo o etilo;
R^{4d} es metilo o etilo; y
cada uno de los otros símbolos es como se ha definido en la reivindicación 1, y en la que, cuando F sea un grupo protector de amino éste sea un grupo seleccionado entre terc-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo).

30 11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que R^{1d} es cloro, bromo, metoxi o benciloxi, R^{2d} es metilo o etilo y R^{4d} es metilo o etilo.

35 12. Un compuesto mostrado por la fórmula (X4') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo:

[Fórmula química 29]

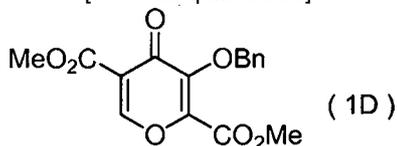


(X4')

- 5 (en la que R^{1d} es carbociclicil alquiloxi C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆ o halógeno; R^{2d} es hidrógeno, metilo o etilo; R^{4d} es metilo o etilo; y cada uno de los otros símbolos es como se ha definido en la reivindicación 1, y en la que, cuando F sea un grupo protector de amino éste sea un grupo seleccionado entre terc-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo).

- 10 13. Un cristal de un compuesto mostrado por la fórmula (1D) o un solvato del mismo

[Fórmula química 30]

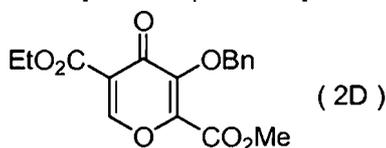


(1D)

- 15 (en la que Me es un grupo metilo y Bn es un grupo bencilo), en donde el compuesto tiene un pico a un ángulo de difracción (2θ): 7,9° ± 0,2°, 10,0° ± 0,2°, 11,5° ± 0,2°, 20,0° ± 0,2°, 23,4° ± 0,2° y 34,0° ± 0,2° en un espectro de difracción de rayos X de polvo.

- 20 14. Un cristal de un compuesto representado por la fórmula (2D) o un solvato del mismo:

[Fórmula química 31]

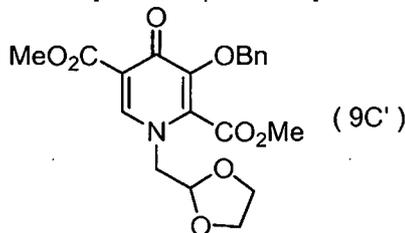


(2D)

- 25 (en la que Me es un grupo metilo, Et es un grupo etilo y Bn es un grupo bencilo), en donde el compuesto tiene un pico a un ángulo de difracción (2θ): 17,6° ± 0,2°, 25,2° ± 0,2°, 26,4° ± 0,2° y 28,1° ± 0,2° en un espectro de difracción de rayos X de polvo.

- 30 15. Un cristal de un compuesto mostrado por la fórmula (9C') o un solvato del mismo:

[Fórmula química 32]



(9C')

- 35 (en la que Me es un grupo metilo y Bn es un grupo bencilo), en donde el compuesto tiene un pico a un ángulo de difracción (2θ): 14,2° ± 0,2°, 16,0° ± 0,2°, 22,0° ± 0,2°, 22,2° ± 0,2°, 24,4° ± 0,2° y 25,9° ± 0,2° en un espectro de difracción de rayos X de polvo.

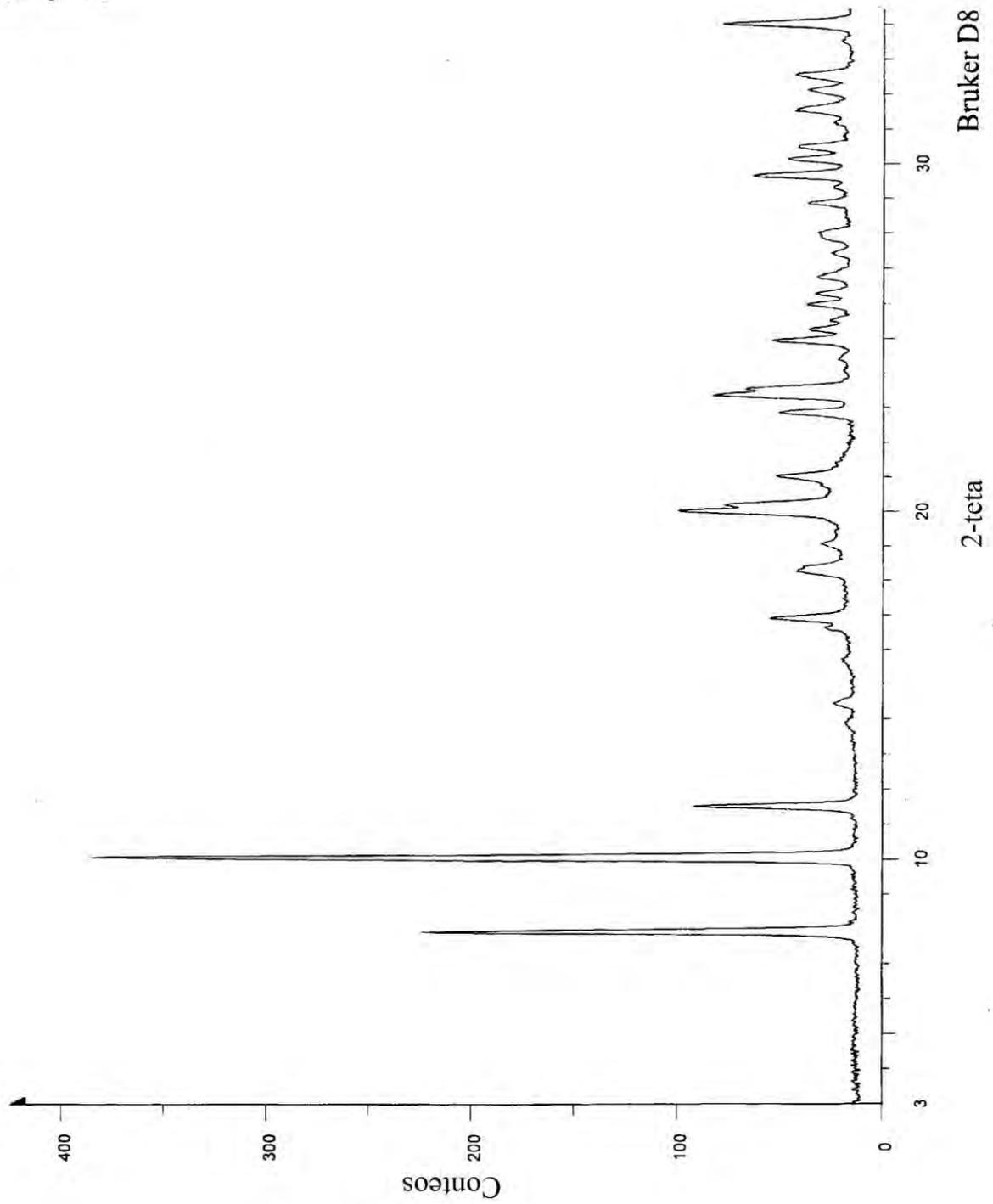
16. Un cristal de acuerdo con la reivindicación 13, que se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X de polvo que es sustancialmente coherente con la Fig. 1.

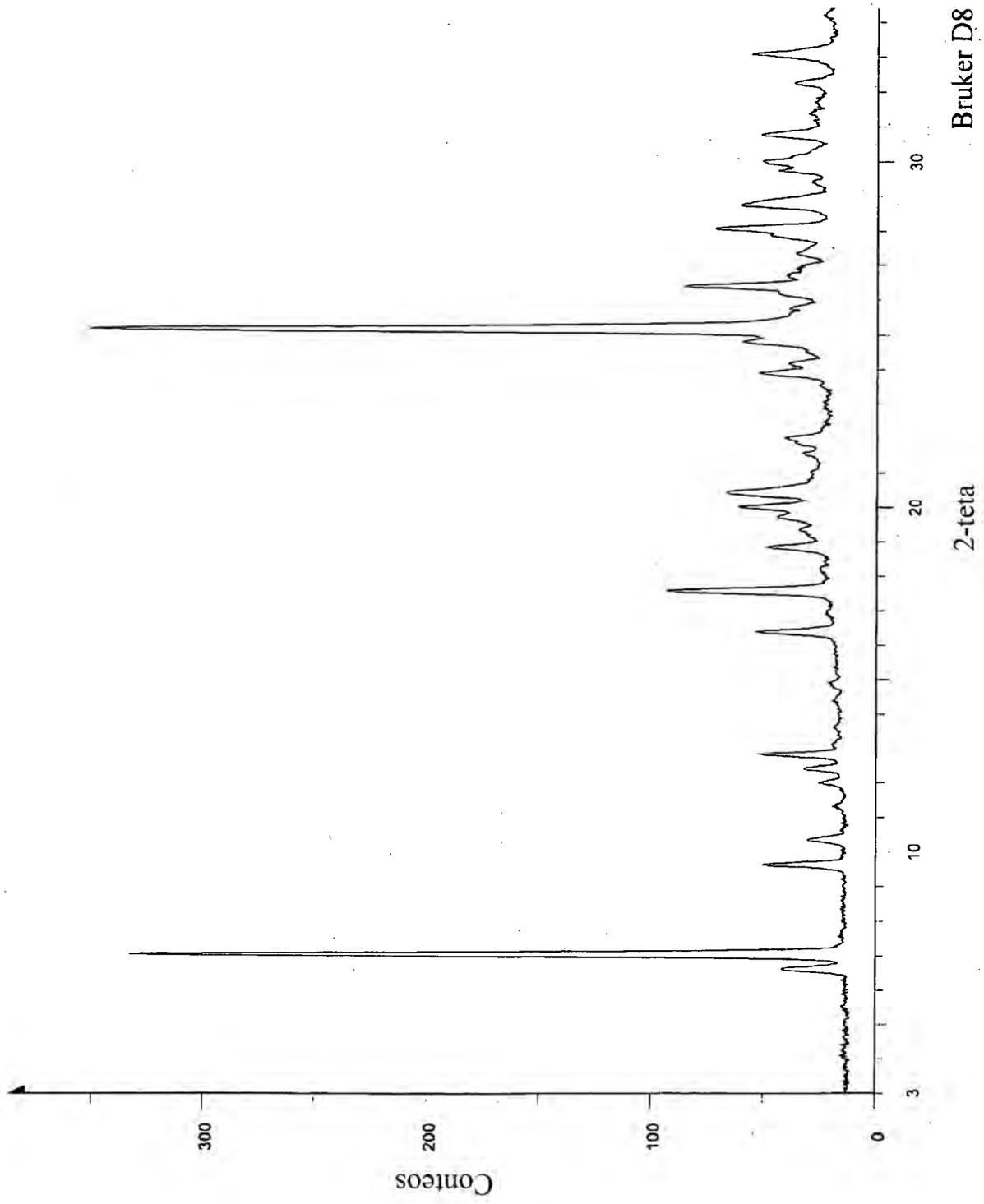
- 40 17. Un cristal de acuerdo con la reivindicación 14, que se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X de polvo que es sustancialmente coherente con la Fig. 2.

18. Un cristal de acuerdo con la reivindicación 15, que se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X de polvo que es sustancialmente coherente con la Fig. 3.

[Figura]

[Fig. 1]





[Fig. 2]

[Fig. 3]

