

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 653**

51 Int. Cl.:

C07D 215/20	(2006.01)	A61P 25/28	(2006.01)
A61K 9/08	(2006.01)	C07D 215/26	(2006.01)
A61K 31/47	(2006.01)	C07D 215/38	(2006.01)
A61K 31/4709	(2006.01)	C07D 215/40	(2006.01)
A61K 31/496	(2006.01)	C07D 401/04	(2006.01)
A61K 31/5383	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)
A61K 47/10	(2006.01)	C07D 498/04	(2006.01)
A61K 47/14	(2006.01)		
A61K 47/34	(2006.01)		
A61K 51/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2011 E 11836445 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016 EP 2634177**

54 Título: **Sonda para la obtención de imágenes de Tau**

30 Prioridad:

11.05.2011 JP 2011106569
29.10.2010 JP 2010243532

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

28.09.2016

73 Titular/es:

CLINO LTD. (100.0%)
8-17 Kaigamori 1-chome Aoba-ku
Sendai-shi, Miyagi 981-0942, JP

72 Inventor/es:

KUDO, YUKITSUKA;
FURUMOTO, SYOZO y
OKAMURA, NOBUYUKI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 584 653 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

Sonda para la obtención de imágenes de Tau**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a una sonda para la obtención de imágenes de una proteína con estructura de lámina β que se puede utilizar para el diagnóstico de enfermedades conformacionales, concretamente la enfermedad (tauopatía) que tienen un síntoma cardinal tal como la acumulación intracerebral de la proteína tau, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer.

Técnica anterior

En la enfermedad de Alzheimer, se sabe que la acumulación de placa senil que contiene proteína beta- amiloide (en lo sucesivo denominada colectivamente A β) como componente principal y de ovillos neurofibrilares que contienen proteína Tau hiperfosforilada (en lo sucesivo denominada colectivamente tau) como componente principal prosigue hasta el grado de que no puede ser tratada, cuando las personas del entorno del paciente o el médico notan los síntomas clínicos específicos de la enfermedad. En otras palabras, si el diagnóstico actual de la enfermedad de Alzheimer se compara con el del cáncer, ésta se detecta sólo cuando se ha alcanzado la etapa final.

Recientemente, se ha puesto de manifiesto que, incluso en el caso de la etapa muy temprana de la enfermedad de Alzheimer muy leve que se corresponde con el deterioro cognitivo leve (DCI), que se considera como el estado en parte precursor de la enfermedad de Alzheimer, las muestras de autopsias muestran la acumulación de muchas A β y tau, y el estado es patológicamente casi de enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, en la enfermedad de Alzheimer, la histopatología se manifiesta mucho antes de que aparezca el síntoma de la pérdida de memoria. En otras palabras, hay una diferencia bastante grande entre la histopatología y el cuadro clínico de la enfermedad de Alzheimer (denominada diferencia entre la enfermedad de Alzheimer patológica y la enfermedad de Alzheimer clínica).

Como se ilustra en la Fig. 1, se considera que la acumulación de A β comienza 10 o más años antes que la de tau en el cerebro de la enfermedad de Alzheimer. Como se desprende de la Fig. 1, ya que el rastreo de A β se consideró más apropiado con el fin de diagnosticar la enfermedad de Alzheimer en la etapa muy temprana o antes de su "desarrollo, casi todas las sondas de PET para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer fueron las denominadas sondas para la obtención de imágenes del amiloide para rastrear A β del siglo XX al XXI. Al principio, se utilizaron principalmente sondas marcadas con [^{11}C], pero después, se ha intentado el desarrollo de sondas marcadas con [^{18}F] que tienen una larga vida media y se utilizan fácilmente en el entorno clínico. La Fig. 2 ilustra los ejemplos de sondas para la obtención de imágenes del amiloide que se han desarrollado hasta ahora.

A principios de 2002, se introdujeron por primera vez en el mundo las imágenes que mostraban la administración de sondas de PET para obtener imágenes del amiloide en pacientes con enfermedad de Alzheimer (remitirse al Documento No de Patente 1). El equipo de Barrio et al., UCLA tiene el honor de esto, y las sondas utilizadas fueron [^{18}F] FDDNP. Después, sin embargo, [^{11}C] PIB desarrollada por General Electric, Universidad de Pittsburgh, que ha sido probablemente utilizado actualmente para más de 1.000 casos clínicos, se convirtió en la corriente principal de las sondas para la obtención de imágenes del amiloide (remitirse al Documento No de Patente 2).

Muchos investigadores supusieron que la obtención de imágenes del amiloide en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer sería un denominado método de diagnóstico versátil que permitiría el diagnóstico de la enfermedad con una alta sensibilidad y especificidad, así como el diagnóstico precoz, el diagnóstico diferencial, el diagnóstico (o progreso) de la gravedad y el diagnóstico preclínico (denominado detección de individuos de alto riesgo pre-sintomáticos).

Sin embargo, a medida que la investigación clínica progresa, los problemas fueron apareciendo gradualmente en la obtención de imágenes del amiloide, que se consideró como método de diagnóstico versátil. Estas cuestiones se explican mediante la adopción de [^{11}C] PIB como ejemplo, como sigue:

En primer lugar, el diagnóstico de la gravedad (o progreso) es imposible. En otras palabras, 2 años después de que un paciente sea diagnosticado de la enfermedad de Alzheimer mediante [^{11}C] PIB, no hubo ningún cambio en la acumulación de la sonda, independientemente del progreso de los síntomas clínicos (remitirse al Documento No de Patente 3). Se considera que la razón es que la acumulación de A β a la que se une [^{11}C] PIB alcanza una meseta mucho antes de que se observe DCL antes del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, la gravedad o el progreso de la enfermedad de Alzheimer no se pueden diagnosticar con [^{11}C] PIB.

En segundo lugar, existe el problema de que se observan considerables falsos positivos. Sorprendentemente, la ADNI (Iniciativa de Imagenología de la enfermedad de Alzheimer) celebrada antes de la Conferencia Internacional

sobre la Enfermedad de Alzheimer en Chicago en julio de 2008 informó de que 53% de las personas de edad avanzada sanas fueron positivas para [^{11}C] PIB (remitirse al Documento No de Patente 4). Aunque se considera que la tasa de incidencia de la enfermedad de Alzheimer es de 4 a 6% de la población de 65 o más años de edad, la ADNI informó de que 53% de las personas de edad avanzada, excepto para los pacientes con enfermedad de Alzheimer fueron positivas para [^{11}C] PIB. Aunque los autores de la presente invención creen que la cifra de 53% es una estimación excesiva, los propios desarrolladores de [^{11}C] PIB reconocen la posibilidad de falsos positivos considerables (remitirse al Documento No de Patente 5).

Se cree que la razón de estos muchos falsos positivos es que hay una gran dispersión en la acumulación de A β en todos los sujetos sanos normales, con DCL y con enfermedad Alzheimer.

Por otra parte, en junio a julio de 2008, se informó sucesivamente de que los efectos de grupos de fármacos terapéuticos (vacunas e inhibidores de secretasa), que se esperaba que proporcionan recursos básicos basados en la hipótesis de la enfermedad de Alzheimer/amiloide (o A β), estaban muy por debajo de las expectativas. El más impactante fue el informe de Holmes et al. en Lancet de que las vacunas de A β no pueden detener en absoluto el progreso de los síntomas clínicos a pesar de que A β se eliminó del cerebro de los pacientes con enfermedad de Alzheimer (remitirse al Documento 6 No de Patente).

Sin embargo, se proporcionó otra información importante en el informe en Lancet; toda la acumulación de tau en los pacientes en Lancet progresó a la etapa final. La Fig. 3 ilustra la etapa de Braak de acumulación de A β y tau en la enfermedad de Alzheimer. Para la etapa de Braak del Caso 7 y 8 post mortem del informe en Lancet, se consideró que A β no se acumulaba (o etapa A), mientras que el grado de acumulación de tau fue la etapa VI. Esto implica que en ambos casos la acumulación de A β era leve o menos, mientras que la acumulación de tau fue el nivel más alto de la etapa VI.

Hubo varios informes de que la histopatología correlacionada con los síntomas clínicos de la enfermedad de Alzheimer era tau en lugar de A β a principios de 1990 (Documento No de Patente 7). Esto fue reafirmado inesperadamente por el informe de Holmes et al.

Estos resultados sugieren fuertemente que las vacunas A β fueron menos eficaces como fármacos terapéuticos después del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, y que el grado de acumulación de A β no siempre refleja la gravedad de la enfermedad de Alzheimer, así como que es más razonable rastrear tau en lugar de A β para diagnosticar la gravedad de la enfermedad de Alzheimer.

Los autores de la presente invención consideran que teniendo en cuenta los resultados clínicos de las vacunas, otros medicamentos terapéuticos, y sondas para obtener imágenes de amiloide, la relación entre el amiloide (o A β) y tau en la enfermedad de Alzheimer debe revisarse con respecto a la Fig. 4. Como se ilustra en la Fig. 4, cuando hay baja acumulación de amiloide, el DCL y la enfermedad de Alzheimer se desarrollan cuando la acumulación de tau alcanza el umbral, y cuando la acumulación de amiloide es muy alta, el DCL y la enfermedad de Alzheimer no se desarrollan cuando la acumulación de tau no alcanza el límite. Es decir, la cantidad de acumulación de amiloide no está relacionada con el desarrollo de DCL y enfermedad de Alzheimer, mientras que la acumulación de tau define este desarrollo. Se propone decir que el "amiloide (o A β) no tiene umbral, pero tau si lo tiene".

Como se describió anteriormente, la obtención de imágenes tau es probablemente superior a la obtención de imágenes del amiloide, con el fin de diagnosticar la gravedad (o progreso) de la enfermedad de Alzheimer, o para detectar correctamente individuos con alto riesgo presintomático de enfermedad de Alzheimer.

Los autores de la presente invención consideran que es probable que "la obtención de imágenes de tau juegue el papel principal en el diagnóstico de una enfermedad de Alzheimer, complementada por la obtención de imágenes del amiloide en el futuro".

El documento en el campo técnico pertinente incluye, por ejemplo, (i) Okamura et al., J. Neurosci., 25 (4&), 10857-10862 (2005), (ii) EP1574500 A1, (iii) Siemens US 2010/0239496 A1, y (iv) Corea KR 2010-0112423 A.

Documento de la técnica anterior

Documento de Patente

Documento de Patente WO 2010 111303 A2, Siemens Medical Solutions USA, Inc. 30 de septiembre de 2010 que describe la obtención de imágenes, agentes y métodos para la detección de trastornos neurológicos.

Documento de Patente WO 2008 124703 A2, Siemens Medical Solutions USA Inc.; 16 de octubre de 2008 que describe el desarrollo de sondas de obtención de imágenes moleculares para la anhidrasa carbónica IX utilizando la química clic.

Documento No de Patente 1: Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, Kepe V, Ercoli LM, Siddarth P, Read S,

Satyamurthi N, Petric A, Huang SC, Barrio JR: Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 10, 24-35. 2002.

Documento No de Patente 2: Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, Bergstrom M, Savitcheva I, Huang GF, Estrada S, Ausen B, Debnath ML, Barletta J, Price JC, Sandell J, Lopresti BJ, Wall A, Kaivisto P, Antoni G, Mathis CA and Langstrom B.: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann. Neurol.* 55. 306-319 (2004).

Documento No de Patente 3: Engler H, Forsberg A, Almkvist O, Blomqvist G, Larsson E, Savitcheva I, Wall A, Ringheim A, Lahgström B, Nordberg A: Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain.* 129. 2856-2866. 2006.

Documento No de Patente 4: Weiner: International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD) meeting, Chicago, 2008. Jul 19.

Documento No de Patente 5: Aizenstein HJ, Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA, Price JC, Mathis CA, Tsopelas ND, Ziolk SK, James JA, Snitz BE, Houck PR, Bi W, Cohen AD, Lopresti BJ, DeKosky ST, Halligan EM, Klunk WE.: Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neural.* 65. 1509-1517. 2008.

Documento No de Patente 6: Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, Jones RW, Bullock R, Love S, Neal JW, Zotova E, Nicoll JA: Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet.* 372. 2132-2142. 2008.

Documento No de Patente 7: Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-White ET, Hyman BT: Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology.* 42. 631-639. 1992.

Documento No de Patente 8: Schirrmacher R. et al.: "Alpha selective epoxide opening with F: synthesis of 4-(3-[F]fluoro-2-hidroxypropoxy)benzaldehyd ([F]FPB) for peptide labeling", *Tetr. Letter.* 52(16), February 15, 2011, pages 1973-1976, XP028165626, disclosing epoxides as precursors for the introduction of fluorine-18 into small and larger biomolecules.

Descripción de la invención

Problemas a resolver por la invención

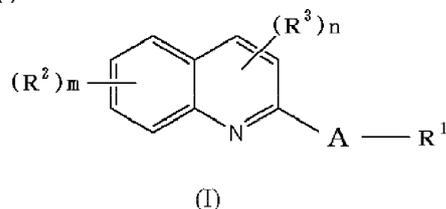
Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto que sea altamente específica para tau y pueda obtener imágenes de tau con una sensibilidad satisfactoria, y también tenga alta transición cerebral, propiedades de búsqueda ósea bajas o no reconocidas y toxicidad baja o no detectada.

Medios para resolver los problemas

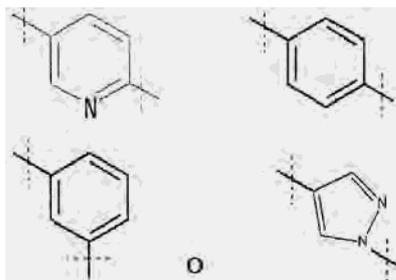
A la luz de los problemas anteriores, los autores de la presente invención han estudiado intensamente y han encontrado que el compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o un solvato del mismo es un compuesto que es altamente específico para tau y puede obtener la imagen de tau con sensibilidad satisfactoria, y también tiene alta transición cerebral, propiedades de búsqueda ósea bajas o no reconocidas y toxicidad baja o no reconocida. También han encontrado que el compuesto de la fórmula (I') puede ser utilizada como un precursor del compuesto de una fórmula (I), una sal del mismo o un solvato del mismo. Por lo tanto, los autores de la presente invención han completado la presente invención.

Es decir, la presente invención proporciona lo siguiente.

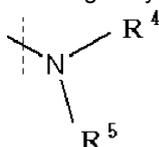
(1) Un compuesto de la fórmula (I):



en donde
A es



R^1 es halógeno, un grupo $-C(=O)$ -alquilo inferior (el grupo alquilo es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado y cada uno puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre NR^aR^b , halógeno y un grupo hidroxilo), un grupo alquilo inferior (el grupo alquilo es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado y cada uno puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno y un grupo hidroxilo), un grupo $-O$ -alquilo inferior (el grupo alquilo es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado y cada uno puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno y un grupo hidroxilo), o



en el que

R^4 y R^5 representan cada uno independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo, o R^4 , R^5 y el átomo de nitrógeno al que están anclados se toman juntos para formar un anillo alifático de 3 a 8 miembros que contiene nitrógeno (uno o más átomos de carbono que constituyen el anillo alifático que contiene nitrógeno pueden estar sustituidos con un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre o un átomo de oxígeno, y cuando un átomo de carbono está sustituido con un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno puede estar sustituido con un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado),

o R^4 y el átomo de nitrógeno al que está anclado se toman junto con el anillo A para formar un anillo bicíclico fusionado que contiene nitrógeno de 8 a 16 miembros (uno o más átomos de carbono que constituyen el anillo bicíclico fusionado que contiene nitrógeno pueden estar sustituidos con un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre o un átomo de oxígeno, y cuando un átomo de carbono está sustituido con un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno puede estar sustituido con un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado) y R^5 representa hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo, en el que la línea, que cruza la línea de puntos, significa un enlace de la fórmula general anterior hacia el otro radical estructural,

R^2 o R^3 representan cada uno independientemente halógeno, OH, COOH, SO₃H, NO₂, SH, NR^aR^b , un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado (cada grupo alquilo puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno y un grupo hidroxilo) o un grupo $-O$ -alquilo lineal o ramificado (cada grupo alquilo puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo $-O$ -alquil(inferior)- O -alquilo inferior (cada grupo alquilo puede estar sustituido independientemente con halógeno y es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado),

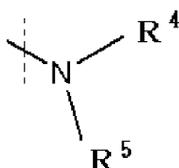
el anillo A no está sustituido o está sustituido con R^6 (en el que R^6 es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OH, COOH, SO₃H, NO₂, SH, NR^aR^b , un grupo alquilo inferior (el grupo alquilo es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado y puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno y un grupo hidroxilo) y un grupo $-O$ -alquilo inferior (el grupo alquilo es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado y cada uno puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno y un grupo hidroxilo),

R^a y R^b representan cada uno independientemente hidrógeno o un grupo alquilo inferior (el grupo alquilo es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado y cada uno puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno y un grupo hidroxilo),

m es un número entero de 0 a 4, y

n es un número entero de 0 a 4, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

(2) El compuesto de acuerdo con el apartado (1), en donde los grupos alquilo inferior son grupos alquilo C1-C6 lineales o ramificados y R^1 es halógeno, un grupo $-C(=O)$ alquilo inferior (cada grupo alquilo puede estar sustituido independientemente con NH₂), un grupo alquilo inferior (cada grupo alquilo puede estar sustituido independientemente con un grupo hidroxilo), un grupo $-O$ -alquilo inferior, o

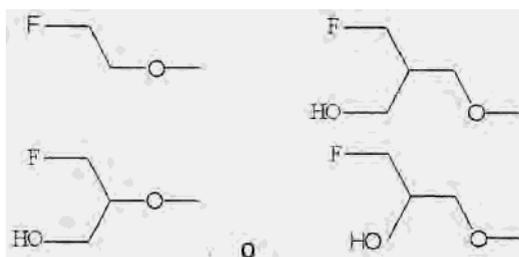


en el que

R^4 y R^5 representan cada uno independientemente hidrógeno o un grupo alquilo inferior, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

5 (3) El compuesto de acuerdo con el apartado (1) o (2), en donde al menos uno de R^2 , R^3 y R^6 es un grupo -O-alquilo lineal o ramificado sustituido con un grupo hidroxilo y un halógeno, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

(4) El compuesto de acuerdo con el apartado (3), en donde al menos uno de R^2 , R^3 y R^6 está representado por:



10

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

15 (5) El compuesto de acuerdo con el apartado (1) o (2), en donde al menos uno de R^2 , R^3 y R^6 es NR^aR^b , y R^a y R^b representan cada uno independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6 no sustituido, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

(6) El compuesto de acuerdo con el apartado (1), en donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

20

2-(4-aminofenil)-8-(1-fluorometil-2-hidroxiethoxi)quinolina,
 2-(4-dietilaminofenil)-6-(1-fluorometil-2-hidroxi)quinolina,
 2-(4-dietilaminofenil)-7-(2-fluorometil-2-hidroxiethoxi)quinolina,
 2-(4-dietilaminofenil)-8-(1-fluorometil-2-hidroxiethoxi)quinolina,
 2-(4-dietilaminofenil)-7-(1-fluorometil-2-hidroxiethoxi)quinolina,
 2-(4-dietilaminofenil)-4-(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]quinolina,
 25 2-(4-dietilaminofenil)-5-(1-fluorometil-2-hidroxiethoxi)quinolina,
 2-(4-dietilaminofenil)-3-(1-fluorometil-2-hidroxiethoxi)quinolina,
 2-(4-dietilaminofenil)-8-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]quinolina,
 2-(4-fluorometil-2-hidroxi)etoxi]-2-(4-dimetilaminofenil)quinolina,
 7-(1-fluorometil-2-hidroxi)etoxi]-2-(4-metilaminofenil)quinolina,
 30 2-(4-etilmetilaminofenil)-7-(1-fluorometil-2-hidroxi)etoxi]-quinolina
 6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(4-dimetilaminofenil)quinolina,
 7-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(4-metilaminofenil)quinolina,
 7-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(4-dimetilaminofenil)quinolina,
 2-(4-etilmetilaminofenil)-7-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]quinolina,
 35 2-(4-aminofenil)-6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]quinolina,
 6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(4-metilaminofenil)quinolina,
 6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(4-dietilaminofenil)quinolina,
 7-amino-2-(4-fluorofenil)quinolina,
 2-(4-fluorofenil)-7-dimetilaminoquinolina,
 40 5-amino-2-(4-fluorofenil)quinolina,
 oxalato de 2-(4-fluorofenil)-5-dimetilaminoquinolina,
 8-amino-2-(4-fluorofenil)quinolina,
 2-(4-fluorofenil)-8-dimetilaminoquinolina,
 6-amino-2-(4-fluorofenil)quinolina,
 45 2-(4-fluorofenil)-6-dimetilaminoquinolina,
 2-(2-aminopirid-5-il)-7-(1-fluorometil-2-hidroxi)etoxi]quinolina,
 6-etilmetilamino-2-(4-fluorofenil)quinolina,
 6-dietilamino-2-(2-fluoropirid-5-il)quinolina,
 8-etilmetilamino-2-(2-fluoropirid-5-il)quinolina,
 50 5-etilamino-2-(2-fluoropirid-5-il)quinolina,
 5-dietilamino-2-(2-fluoropirid-5-il)quinolina,

7-dietilamino-2-(2-fluoropirid-5-il)quinolina,
 7-etilmetilamino-2-(2-fluoropirid-5-il)quinolina,
 2-(4-etilaminofenil)-6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]quinolina,
 2-(2-aminopirid-5-il)-6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]quinolina,
 5 2-(2-metilaminopirid-5-il)-6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]quinolina,
 6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(2-dimetilaminopirid-5-il)quinolina,
 2-(2-dietilaminopirid-5-il)-6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]quinolina,
 2-(2-etilaminopirid-5-il)-6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]quinolina,
 1-fluoro-3-{2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]quinolin-6-iloxi}propan-2-ol,
 10 1-fluoro-3-{2-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]quinolin-6-iloxi}propan-2-ol, I,
 1-fluoro-3-{2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]quinolin-6-iloxi}propan-2-ol,
 6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)quinolina,
 6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)quinolina,
 6-[(3-fluoro-2-hidroxi)-1,1-dimetil]propoxi]-2-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)quinolina,
 15 2-(4-amino-3-fluorofenil)-6-dimetilaminoquinolina,
 2-[4-(amino)-3-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]fenil]-6-metilaminoquinolina,
 2-[3-(3-fluoro-2-hidroxi)-1,1-dimetil]propoxi]-4-(dimetilamino)-fenil]-6-dimetilaminoquinolina,
 6-amino-2-[4-(amino)-3-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]fenil]quinolina,
 2-[3-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-4-(dimetilamino)fenil]-6-dimetilaminoquinolina,
 20 2-[3-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-4-(metilamino)fenil]-6-metilaminoquinolina,
 2-[4-(amino)-3-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]fenil]-6-dimetilaminoquinolina,
 6-amino-2-[3-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-4-(dimetilamino)fenil]-quinolina,
 2-[3-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-4-(dimetilamino)fenil]-6-metilaminoquinolina,
 2-[3-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi]-4-(metilamino)fenil]-6-dimetilaminoquinolina,
 25 2-[3-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-4-(metilamino)fenil]-6-dimetilaminoquinolina,
 6-amino-2-[3-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-4-(metilamino)fenil]-quinolina,
 2-[3-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(dimetilamino)pirid-5-il]-6-dimetilaminoquinolina,
 2-[3-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(dimetilamino)pirid-5-il]quinolina,
 6-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-tosiloxi]propoxi]-2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-
 30 il)quinolina,
 6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(6-fluoropiridin-3-il)quinolina,
 6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(4-metoxifenil)quinolina,
 6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-[4-(hidroximetil)fenil]quinolina,
 6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(4-ethanonefenil)quinolina,
 35 6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(6-metoxipiridin-3-il)quinolina,
 6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(4-etoxifenil)quinolina,
 6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(4-amino-3-metoxifenil)quinolina,
 6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(benzamido-4-il)quinolina,
 6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(3-aminofenil)quinolina, y
 40 6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(1-metil-pirazol-4-il)quinolina, o una de sus sales o solvatos
 farmacéuticamente aceptables.

- (7) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (6), en donde el compuesto está marcado, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.
- 45 (8) El compuesto de acuerdo con el apartado (7), en donde la marca es un núclido radiactivo, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.
- (9) El compuesto de acuerdo con el apartado (8), en donde el núclido radiactivo es un núclido emisor de rayos γ , o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.
- (10) El compuesto de acuerdo con el apartado (7), en donde la marca es un núclido emisor de positrones, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.
- 50 (11) El compuesto de acuerdo con el apartado (10), en donde el núclido emisor de positrones se selecciona del grupo que consiste en ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{35}mCl , ^{76}Br , ^{45}Ti , ^{48}V , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{66}Ga , ^{89}Zr , $^{94\text{m}}\text{Tc}$ y ^{124}I , o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.
- (12) El compuesto de acuerdo con el apartado (11), en donde el núclido emisor de positrones es ^{11}C o ^{18}F , o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.
- 55 (13) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (12), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.
- (14) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (12), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y un agente solubilizante.
- 60 (15) La composición farmacéutica de acuerdo con el apartado (14), en donde el agente solubilizante se selecciona del grupo que consiste en Polysorbate 80, polietilenglicol, etanol, propilenglicol y una combinación de dos o más clases de los mismos.
- (16) La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (13) a (15), que es un inyectable.
- (17) Una composición para el diagnóstico de una enfermedad conformacional, que comprende el compuesto de

acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (12) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

(18) Una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad conformacional, que comprende el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (12) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

(19) Un kit para el diagnóstico de una enfermedad conformacional, que comprende el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (12) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables como ingrediente esencial.

(20) Una composición o kit para la detección o tinción de una proteína con estructura de lámina β , que comprende el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (12) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables como ingrediente esencial.

(21) El kit de acuerdo con los apartados (19) o (20) para el diagnóstico por medio de imágenes.

(22) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (12) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables para su uso en un método para tratar y/o prevenir una enfermedad conformacional en un sujeto, que comprende la administración del compuesto o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables al sujeto.

(23) Un método para diagnosticar una enfermedad conformacional en un sujeto, que comprende la administración del compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (12) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables al sujeto.

(24) El uso del compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (12) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables para la producción de una composición o kit para el diagnóstico de una enfermedad conformacional en un sujeto.

(25) El uso del compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (12) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad conformacional en un sujeto.

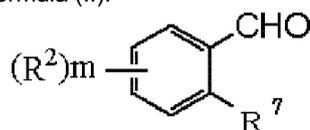
(26) Un método de detección o tinción de una proteína con estructura de lámina β en una muestra, que comprende teñir la muestra utilizando el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (12) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

(27) El uso del compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (12) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables para la producción de una composición o kit para la detección o tinción de una proteína con estructura de lámina β .

(28) La composición, kit, método o uso de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (17) a (27), en donde la enfermedad conformacional es una tauopatía, concretamente la enfermedad de Alzheimer, y la proteína con estructura de lámina β es la proteína tau.

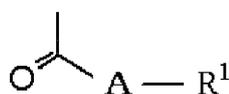
(29) Un método para producir el compuesto de fórmula (I), que comprende las siguientes etapas de:

(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



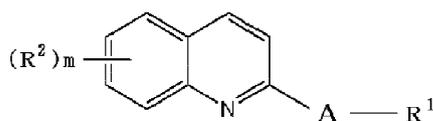
(II)

en el que, R^2 y m se definen como en la fórmula (I), y R^7 representa NH_2 o NO_2 , con un compuesto de fórmula (III):



(III)

en el que A y R^1 se definen como en la fórmula (I), para obtener un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

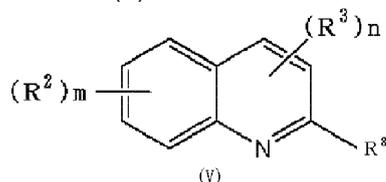
y aislar este compuesto como el compuesto de fórmula (I), o

(ii) convertir opcionalmente el compuesto de fórmula (IV) en otro compuesto de fórmula (I) y aislar el

compuesto.

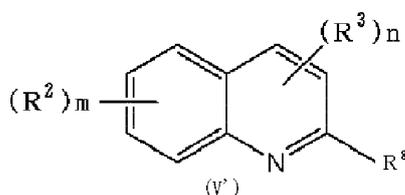
(30) Un método para producir el compuesto de fórmula (I), que comprende las siguientes etapas de:

5 (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V):



en el que R^2 , R^3 , m y n se definen como en la fórmula (I), y R^8 es un grupo hidroxilo o halógeno, siempre que al menos uno de R^2 o R^3 sea un grupo hidroxilo, con un compuesto de fórmula: OH-Ark (Ark representan cada uno independientemente un grupo alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y un grupo hidroxilo, para obtener un compuesto de fórmula (V')):

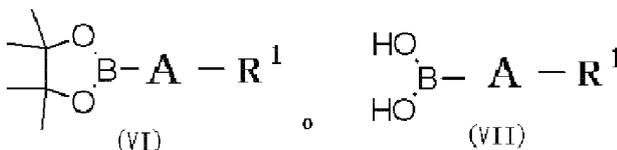
10



en el que R^2 , R^3 , m y n se definen como en la fórmula (I), y R^8 es un grupo hidroxilo o halógeno, siempre que al menos uno de R^2 o R^3 sea -O- Ark (Ark se define como antes), y

15

(ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V') con un compuesto de fórmula (VI) o (VII):



20

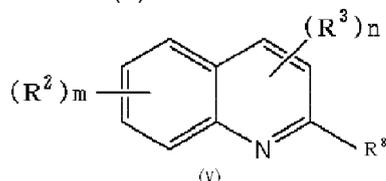
en el que A y R^1 se definen como en la fórmula (I), para obtener el compuesto de fórmula (I) en el que al menos uno de R^2 y R^3 es un grupo -O-alquilo inferior (cada grupo alquilo puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y un grupo hidroxilo), o aislar el compuesto, o

25

(iii) convertir opcionalmente el compuesto obtenido de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I), y aislar el compuesto.

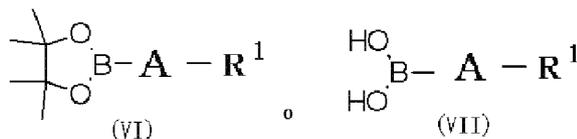
30

(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V):

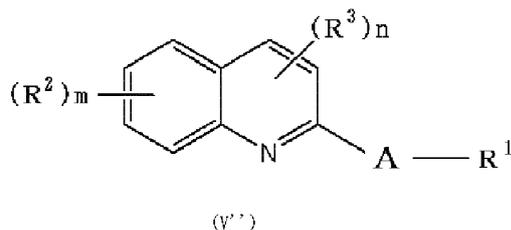


en el que R^2 , R^3 , m y n se definen como en la fórmula (I), y R^8 es un grupo hidroxilo o halógeno, siempre que al menos uno de R^2 o R^3 sea un grupo hidroxilo, con un compuesto de fórmula (VI) o (VII):

35



en el que A y R^1 se definen como en la fórmula (I), para obtener un compuesto de fórmula (V''):



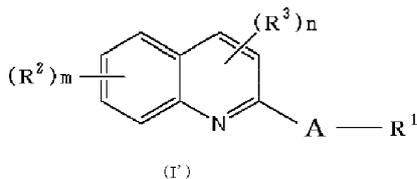
en el que R^1 , R^2 , R^3 , A, m y n se definen como en la fórmula (I), siempre que al menos uno de R^2 o R^3 es un grupo hidroxilo, y

- 5 (ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V') con un compuesto de fórmula: OH-Ark (los Ark representan cada uno independientemente un grupo alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y un grupo hidroxilo) para obtener un compuesto de fórmula (I) en el que al menos uno de R^2 y R^3 es un grupo -O-alquilo inferior (cada grupo alquilo puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y un grupo hidroxilo), y aislar el compuesto, o
- 10 (iii) convertir opcionalmente el compuesto obtenido de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I), y aislar el compuesto.

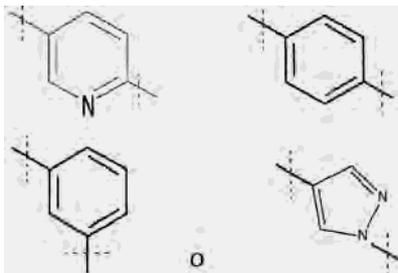
15 (32) El método de acuerdo con los apartados (31), en donde el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre:

6-[(3-fluoro-2-hidroxipropoxi)-2-(4-dimetilaminofenil)quinolina,
6-[(3-fluoro-2-hidroxipropoxi)-2-(4-metilaminofenil)quinolina, y
2-(4-etilaminofenil)-6-[(3-fluoro-2-hidroxipropoxi)quinolina

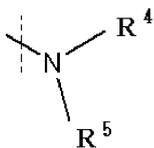
20 (33) Un compuesto de fórmula (I')



en el que
A es



25 R^1 es halógeno, un grupo -C(=O)-alquilo inferior (el grupo alquilo es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado y cada uno puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre NR^aR^b , halógeno y un grupo hidroxilo), un grupo alquilo inferior (el grupo alquilo es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado y cada uno puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno y un grupo hidroxilo), un grupo -O-alquilo inferior (el grupo alquilo es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado y cada uno puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno y un grupo hidroxilo), o



en el que

35 R^4 y R^5 representan cada uno independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo, o R^4 , R^5 y el átomo de nitrógeno al que están anclados se toman juntos para formar un anillo alifático que contiene nitrógeno de 3 a 8 miembros (uno o más átomos de carbono que constituyen

el anillo alifático que contiene nitrógeno pueden estar sustituidos con un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre o un átomo de oxígeno, y cuando un átomo de carbono está sustituido con un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno puede estar sustituido con un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado), o R⁴ y el átomo de nitrógeno al que está anclado junto con el anillo A para formar un anillo bicíclico fusionado que contiene nitrógeno de 8 a 16 miembros (uno o más átomos de carbono que constituyen el anillo bicíclico fusionado que contiene nitrógeno pueden estar sustituidos con un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre o un átomo de oxígeno, y cuando un átomo de carbono está sustituido con un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno puede estar sustituido con un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado), R⁵ es hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo,

en el que la línea, que corta la línea de puntos, significa un enlace de la fórmula general anterior hacia el otro radical estructural,

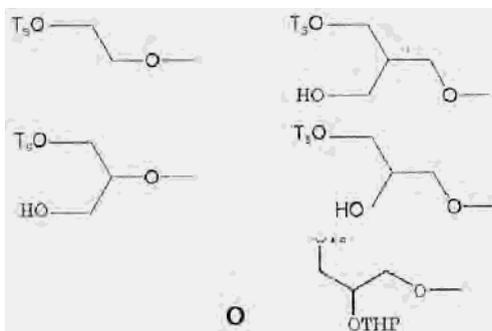
R² o R³ pueden estar sustituidos independientemente cada uno con halógeno, OH, COOH, SO₃H, NO₂, SH, NR^aR^b, un grupo alquilo inferior (el grupo alquilo inferior es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado y cada uno puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo p-toluenosulfoniloxi (grupo tosiloxi, TsO), un grupo metanosulfoniloxi, un grupo trifluorometanosulfoniloxi o un grupo 2-tetrahidropiraniloxi (OTHP), halógeno y un grupo hidroxilo) o un grupo -O-alquilo inferior (el grupo alquilo inferior es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado y está sustituido con un grupo p-toluenosulfoniloxi (grupo tosiloxi, TsO), un grupo metanosulfoniloxi, un grupo trifluorometanosulfoniloxi o un grupo 2-tetrahidropiraniloxi (OTHP), y también puede estar sustituido con un grupo hidroxilo),

el anillo A no está sustituido o está sustituido con R⁶ (en el que R⁶ es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OH, COOH, SO₃H, NO₂, SH, NR^aR^b, un grupo alquilo inferior (el grupo alquilo inferior es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado y cada uno puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo p-toluenosulfoniloxi (grupo tosiloxi, TsO), un grupo metanosulfoniloxi, un grupo trifluorometanosulfoniloxi o un grupo 2-tetrahidropiraniloxi (OTHP), halógeno y un grupo hidroxilo) y un grupo -O-alquilo inferior (el grupo alquilo es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado y cada uno puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo p-toluenosulfoniloxi (grupo tosiloxi, TsO), un grupo metanosulfoniloxi, un grupo trifluorometanosulfoniloxi o un grupo 2-tetrahidropiraniloxi (OTHP), halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo -O-alquilo inferior-grupo -O-alquilo inferior (el grupo alquilo es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado y cada uno puede estar sustituido independientemente con halógeno))),

R^a y R^b representan independientemente hidrógeno o un grupo alquilo inferior (el grupo alquilo y el grupo alquilo inferior pueden estar sustituidos independientemente cada uno con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo p-toluenosulfoniloxi (grupo tosiloxi, TsO), un grupo metanosulfoniloxi, un grupo trifluorometanosulfoniloxi o un grupo 2-tetrahidropiraniloxi (OTHP), halógeno y un grupo hidroxilo), m es un número entero de 0 a 4, y n es un número entero de 0 a 4,

siempre que al menos uno de R², R³ y R⁶ represente un grupo -O-alquilo inferior (el grupo alquilo inferior es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado y está sustituido con un grupo p-toluenosulfoniloxi (grupo tosiloxi, TsO), un grupo metanosulfoniloxi, un grupo trifluorometanosulfoniloxi o un grupo 2-tetrahidropiraniloxi (OTHP), y también puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno y un grupo hidroxilo), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

(34) El compuesto de acuerdo con el apartado (33), en donde al menos uno de R², R³ y R⁶ es un grupo de fórmula:



(35) El compuesto de acuerdo con el apartado (33), en donde el compuesto de fórmula (I') es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

2-(4-dietilaminofenil)-6-[(2-hidroxi-1-tosiloximetil)etoxi]quinolina,
2-(4-aminofenil)-8-(2-hidroxi-1-tosiloximetiletoxi)quinolina,

- 2-(4-dietilaminofenil)-8-(2-hidroxi-1-tosiloximetiletoxi)quinolina,
 2-(4-dietilaminofenil)-8-[[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina,
 2-(4-dietilaminofenil)-7-(2-hidroxi-1-tosiloximetiletoxi)quinolina,
 2-(4-dietilaminofenil)-7-[[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina,
 7-(2-hidroxi-1-tosiloximetiletoxi)-2-(4-dimetilaminofenil)quinolina,
 7-(2-hidroxi-1-tosiloximetiletoxi)-2-(4-metilaminofenil)quinolina,
 2-(4-etilmetilaminofenil)-7-(2-hidroxi-1-tosiloximetiletoxi)quinolina,
 2-(4-dietilaminofenil)-5-(2-hidroxi-1-tosiloximetiletoxi)quinolina,
 2-(4-etilmetilaminofenil)-7-[[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina,
 2-(4-metilaminofenil)-7-[[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina,
 2-(4-dimetilaminofenil)-7-[[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina,
 2-(4-metilaminofenil)-6-[[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina,
 2-(4-dietilaminofenil)-6-[[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina,
 2-(4-dimetilaminofenil)-6-[[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina,
 2-(4-aminofenil)-6-[[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina,
 2-(4-etilaminofenil)-6-[[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina,
 2-(2-aminopirid-5-il)-6-[[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina,
 2-(2-metilaminopirid-5-il)-6-[[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina,
 2-(2-dimetilaminopirid-5-il)-6-[[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina,
 2-(2-etilaminopirid-5-il)-6-[[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina,
 2-[4-(metilamino)-3-[[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]fenil]-6-dimetilaminoquinolina, y
 2-[4-(dimetilamino)-3-[[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]fenil]-6-dimetilaminoquinolina
- (36) Un kit para producir el compuesto marcado de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (33) a (35), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, que comprende:
- el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (33) a (35), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables,
 un agente de marcaje, y
 opcionalmente, instrucciones para llevar a cabo el marcaje.
- (37) El kit de acuerdo con el apartado (36), en donde el agente de marcaje es un núclido radiactivo.
 (38) El kit de acuerdo con el apartado (37), en donde el núclido radiactivo es un núclido que emite rayos γ .
 (39) El kit de acuerdo con el apartado (36), en donde el agente de marcaje es un núclido emisor de positrones.
 (40) El kit de acuerdo con el apartado (39), en donde el núclido emisor de positrones se selecciona del grupo que consiste en ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{35}mCl , ^{76}Br , ^{45}Ti , ^{48}V , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{66}Ga , ^{89}Zr , $^{94\text{m}}\text{Tc}$ y ^{124}I .
 (41) El kit de acuerdo con el apartado (40), en donde el núclido emisor de positrones es ^{11}C o ^{18}F .
 (42) Un método para producir el compuesto de acuerdo con el apartado (7), que comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de acuerdo con el apartado (34) con un agente de marcaje.
 (43) El método de acuerdo con el apartado (42), en donde el agente de marcaje es un núclido radiactivo.

Efectos de la invención

- De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene seguridad muy alta, que es altamente específico para tau y puede obtener imágenes de tau con sensibilidad satisfactoria, y también tiene alta transición cerebral, propiedades de búsqueda ósea bajas o no detectadas y toxicidad baja o no detectada, y un precursor del mismo. De acuerdo con ello, el diagnóstico, el tratamiento y/o prevención de la tauopatía pueden llevarse a cabo utilizando el compuesto de la presente invención. Asimismo, de acuerdo con la presente invención, se hace posible llevar a cabo el diagnóstico por imagen de la tauopatía, en particular el diagnóstico por imagen de utilizando PET. Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se hace posible llevar a cabo el diagnóstico preciso, el tratamiento eficaz y la prevención en las primeras etapas de la tauopatía, en particular de la enfermedad de Alzheimer.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un diagrama que muestra la desviación entre un cuadro clínico y un cuadro histológico en la enfermedad de Alzheimer. Citado de Alzheimer's Disease (escrito por Yasuo IHARA, Hiroyuki ARAKI), compañía Asahi Shimbun Company, 2007, Tokyo, parcialmente revisado. En el inicio de la enfermedad de Alzheimer de pacientes de 80 años, la acumulación de A β comienza a la edad de 50 años y ya ha alcanzado una meseta a la edad de 60 años. Por otra parte, la acumulación de tau prosigue de manera dependiente de la edad a la edad de 70 años.

La Fig. 2 ilustra sondas de PET para obtención de imágenes de amiloide, que se han desarrollado hasta el momento.

La Fig. 3 es un diagrama que muestra las etapas de acumulación de A β y la acumulación de tau en la enfermedad

de Alzheimer. citado de Braak & Braak: Neurobiol aging. 18. 351-357. 1997, parcialmente revisado. Haciendo referencia a las etapas de Braak después de la muerte de los casos 7 y 8 en el Documento No de Patente 6, la acumulación de A β fue considerada como Casos carentes de amiloide (o etapa A), mientras que la acumulación de tau estaba en la etapa VI. Es decir, esto significa que, aunque la acumulación de A β es leve o globalmente leve en ambos casos, la acumulación de tau estaba en la etapa VI en la que el nivel de acumulación es el más alto.

La Fig. 4 es un gráfico que muestra una relación entre el amiloide (o A β) y tau en la enfermedad de Alzheimer (propuesta por los autores de la presente invención). Como se muestra en las columnas de la parte superior, media e inferior, cuando no se acumula mucho amiloide, el DCL y la enfermedad de Alzheimer se desarrollan cuando la acumulación de tau alcanza el umbral, y cuando amiloide se acumula fuertemente, el DCL y la enfermedad de Alzheimer no se desarrollan cuando la acumulación de tau no alcanza el umbral. Es decir, la cantidad de acumulación de amiloide no está relacionada con el desarrollo de DCL y enfermedad de Alzheimer, mientras que la acumulación tau define este desarrollo. En otras palabras, "el amiloide (o A β) no tiene umbral, pero tau si lo tiene.

El panel superior de la Fig. 5 es una imagen teñida de THK-5035 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares. El panel inferior de la Fig. 5 es una imagen teñida de THK-5038 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares.

El panel superior de la Fig. 6 es una imagen teñida de THK-5058 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares. El panel inferior de la Fig. 6 es una imagen teñida de THK-5064 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares.

El panel superior de la Fig. 7 es una imagen teñida de THK-5065 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares. El panel inferior de la Fig. 7 es una imagen teñida de THK-5066 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares.

El panel superior de la Fig. 8 es una imagen teñida de THK-5071 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares. El panel inferior de la Fig. 8 es una imagen teñida de THK-5077 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares.

El panel superior de la Fig. 9 es una imagen teñida de THK-5078 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares. El panel inferior de la Fig. 9 es una imagen teñida de THK-5079 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares.

El panel superior de la Fig. 10 es una imagen teñida de THK-5080 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares. El panel inferior de la Fig. 10 es el panel inferior es una imagen teñida de THK-5081 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares.

El panel superior de la Fig. 11 es una imagen teñida de THK-5082 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares. El panel inferior de la Fig. 11 es una imagen teñida de THK-5087 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares.

El panel superior de la Fig. 12 es una imagen teñida de THK-5088 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares. El panel inferior de la Fig. 12 es una imagen teñida de THK-5089 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares.

El panel superior de la Fig. 13 es una imagen teñida de THK-5091 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares. El panel inferior de la Fig. 13 es una imagen teñida de THK-5092 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares.

El panel superior de la Fig. 14 es una imagen teñida de THK-5097 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares. El panel inferior de la Fig. 14 es una imagen teñida de THK-5098 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares.

El panel superior de la Fig. 15 es una imagen teñida de THK-5059 en una sección del cerebro de pacientes con

enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares. El panel inferior de la Fig. 15 es una imagen teñida de THK-5075 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares.

5 El panel superior de la Fig. 16 es una imagen teñida de THK-5076 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares. El panel inferior de la Fig. 15 es una imagen teñida de THK-5086 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares.

10 El panel superior de la Fig. 17 es una imagen teñida de THK-5100 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares. El panel inferior de la Fig. 17 es una imagen teñida de THK-5105 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares.

15 El panel superior de la Fig. 18 es una imagen teñida de THK-5106 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares. El panel inferior de la Fig. 18 es una imagen teñida de THK-5107 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares.

20 El panel superior de la Fig. 19 es una imagen teñida de THK-5112 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares. El panel inferior de la Fig. 19 es una imagen teñida de THK-5116 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares.

25 El panel superior de la Fig. 20 es una imagen teñida de THK-5117 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares. El panel inferior de la Fig. 20 es una imagen teñida de THK-932 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares.

30 La Fig. 21 muestra una imagen de autorradiografía (superior izquierda y superior derecha, respectivamente) de [^{18}F] BF-227 y [^{18}F] THK-5035, una imagen teñida con tioflavina S (TF-S) (inferior izquierda) en una sección en serie y una imagen teñida de anticuerpo anti-Tau (Tau) (inferior derecha).

35 La Fig. 22 muestra una imagen de autorradiografía de [^{18}F] THK-5105 (superior izquierda) y una imagen de tinción de anticuerpo anti-tau fosforilado (pTau), de secciones del hipocampo de un paciente con enfermedad de Alzheimer (una mujer de 83 años de edad y con un peso del cerebro de 900 g). Los paneles inferiores muestran, de izquierda a derecha, imágenes a mayor aumento de autorradiografía de [^{18}F] THK-5105, de tinción de anticuerpo anti-tau fosforilado (pTau), y de tinción de THK-5105 no marcado, representando las inserciones un aumento mucho mayor de la tinción del anticuerpo anti-tau fosforilado (pTau) y de la tinción de THK-5105 no marcado.

40 La Fig. 23 muestra las imágenes de autorradiografía de [^{18}F] THK-5105, [^{18}F] THK-5117, y [^{18}F] THK-5125 de secciones de la corteza temporal lateral y de la corteza temporal medial de pacientes con enfermedad de Alzheimer (una mujer de 77 años de edad y con un peso del cerebro de 1.100 g).

45 La Fig. 24 muestra las afinidades (K_{is}) de varias sondas para una tau. Las tau utilizadas fueron productos agregados de tau mutada (K18- δ K280) y el ligando radiactivo utilizado fue [^{18}F] THK-5105.

50 El panel superior de la Fig. 25 es una imagen teñida de THK-5136 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares. El panel inferior de la Fig. 25 es una imagen teñida de THK-5153 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares.

55 El panel superior de la Fig. 26 es una imagen teñida de THK-5157 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares. El panel inferior de la Fig. 26 es una imagen teñida de THK-5128 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares.

60 El panel superior de la Fig. 27 es una imagen teñida de THK-5147 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares.

El panel superior de la Fig. 28 es una imagen teñida de THK-5155 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares. El panel inferior de la Fig. 28 es una imagen teñida de THK-5156 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares.

El panel superior de la Fig. 29 es una imagen teñida de THK-5164 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares. El panel inferior de la Fig. 29 es una imagen teñida de THK-5154 en una sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La punta de flecha perfilada marca los ovillos neurofibrilares.

5

Modo de llevar a cabo la invención

Los compuestos de la presente invención son compuestos de fórmulas (I) y (I') descritos a continuación, o sales o solvatos de los mismos. Según se utiliza en la presente memoria, el "compuesto de la presente invención" y el "compuesto de acuerdo con la presente invención" incluyen los compuestos de fórmulas (I) y (I') descritos a continuación, y sales y solvatos de los mismos, a menos que se especifique lo contrario.

En la presente memoria, "grupo alquilo inferior" significa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo isoamilo, un grupo neopentilo, un grupo isopentilo, un grupo 1,1-dimetilpropilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo 1,2-dimetilpropilo, un grupo hexilo, un grupo isohexilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo 1,2-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 1,3-dimetilbutilo, un grupo 2,3-dimetilbutilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 1-etilbutilo, un grupo 2-etilbutilo, un grupo 1,2,2-trimetilpropilo, un grupo 1-etil-2-metilpropilo y similares. El término "alcoxi inferior" significa -O-alquilo inferior.

Según se utiliza en la presente memoria, "grupo cicloalquilo" significa un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, y ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo y un grupo cicloheptilo.

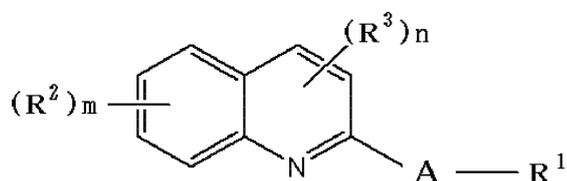
Según se utiliza en la presente memoria, "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Según se utiliza en la presente memoria, "proteína tau" y "tau" tienen el mismo significado. Según se utiliza en la presente memoria, "proteína beta amiloide", "proteína β amiloide", "proteína A β ", "beta amiloide", " β amiloide" y "A β " tienen el mismo significado.

En caso de que exista un átomo de carbono asimétrico en el compuesto de la presente invención, también se incluyen en el compuesto de la presente invención una mezcla de isómeros, y los isómeros individuales.

Por ejemplo, en caso de que exista un carbono asimétrico en el compuesto de la presente invención, cada compuesto ópticamente activo puede ser sintetizado por separado, o el isómero óptico individual se puede separar mediante cromatografía en columna. Por ejemplo, en caso de que el isómero óptico se separe mediante cromatografía en columna, la columna que se va a utilizar incluye, por ejemplo, Chiralpak AD (fabricada por Daicel Chemical Industries, LTD.) O similares. Además, el disolvente utilizado en la cromatografía de columna puede ser un disolvente que se utiliza normalmente para separar el isómero. Por ejemplo, el cloroformo, el acetonitrilo, el acetato de etilo, el metanol, el etanol, la acetona, el hexano, el agua y similares se utilizan solos, o también se pueden utilizar combinadas dos o más clases de estos disolventes.

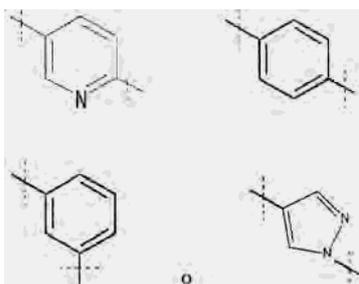
45 Con el fin de describir el compuesto de fórmula (I):



(I)

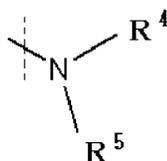
50 [en donde los símbolos respectivos se definen como antes] de acuerdo con la presente invención más específicamente, los diversos símbolos utilizados en la fórmula (I) se describirán por medio de ejemplos específicos.

El anillo A significa



5 en el que la línea, que corta la línea de puntos, significa un enlace de la fórmula general anterior hacia el otro radical estructural. Esto es, los enlaces que existen en las posiciones 2 y 5 del anillo de piridina están anclados respectivamente a R^1 y al anillo de quinolina de fórmula general (I). El anillo A no está sustituido o está sustituido con uno o a cuatro sustituyentes, y preferiblemente no está sustituido o está sustituido con un sustituyente seleccionado entre flúor, (3-fluoro-2-hidroxi)propoxi, (3-fluoro-2-hidroxi-1,1-dimetil)propoxi, 2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi y metoxi.

10 R^1 es halógeno, un grupo $-C(=O)$ -alquilo inferior (cada grupo alquilo puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre NR^aR^b , halógeno y un grupo hidroxilo), un grupo alquilo inferior (cada grupo alquilo puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno y un grupo hidroxilo), un grupo $-O$ -alquilo inferior (cada grupo alquilo puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno y un grupo hidroxilo), o

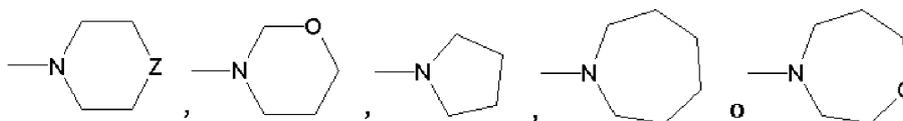


15 en el que R^4 y R^5 representan cada uno independientemente hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo cicloalquilo, o R^4 , R^5 y el átomo de nitrógeno al que están anclados se toman juntos para formar un anillo alifático que contiene nitrógeno de 3 a 8 miembros (uno o más átomos de carbono que constituyen el anillo alifático que contiene nitrógeno pueden estar sustituidos con un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre o un átomo de oxígeno, y cuando un átomo de carbono está sustituido con un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior), o R^4 y el átomo de nitrógeno al que está anclado junto con el anillo A para formar un anillo bicíclico fusionado que contiene nitrógeno de 8 a 16 miembros (uno o más átomos de carbono que constituyen el anillo bicíclico fusionado que contiene nitrógeno pueden estar sustituidos con un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre o un átomo de oxígeno, y cuando un átomo de carbono está sustituido con un átomo de nitrógeno el átomo de carbono está sustituido con un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior), R^5 es hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo cicloalquilo.

30 El "grupo alquilo inferior" representado por R^4 y R^5 significa los mismos grupos que los del grupo alquilo inferior definido anteriormente. Entre estos grupos, son preferibles un grupo metilo, un grupo etilo, y un grupo propilo, y es más preferible un grupo metilo.

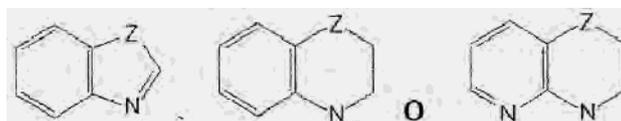
35 El "grupo cicloalquilo" representado por R^4 y R^5 significa los mismos grupos que los del grupo cicloalquilo definido anteriormente.

40 Los ejemplos específicos del anillo alifático que contiene nitrógeno de 3 a 8 miembros formado tomando R^4 , R^5 y el átomo de nitrógeno al que están anclados juntos (los átomos de carbono que constituyen el anillo alifático que contiene nitrógeno pueden estar sustituidos con un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre o un átomo de oxígeno y, en el caso en el que los átomos de carbono están sustituidos con un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior) incluyen los grupos de fórmula:

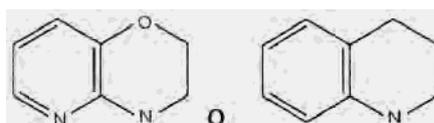


45 en donde Z es O, S, CH_2 o NR^e , y R^e representa hidrógeno o un grupo alquilo C_1 - C_4 . Entre estos grupos, son preferibles un grupo morfolino, un grupo piperazina y un grupo 4-metil-piperazina.

Los ejemplos específicos del anillo bicíclico fusionado que contiene nitrógeno de 8 a 16 miembros formado tomando R^4 y el átomo de nitrógeno al que están anclado junto con el anillo A (uno o más átomos de carbono que constituyen el anillo bicíclico fusionado que contiene nitrógeno pueden estar sustituidos con un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre o un átomo de oxígeno y, en el caso en el que los átomos de carbono están sustituidos con un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior) incluyen los grupos de fórmula:



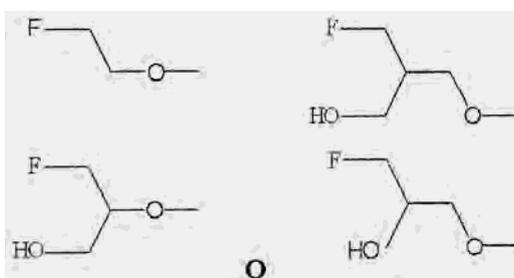
en donde Z es O, S, CH_2 o NR^e , y R^e representa hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4. Entre estos grupos,



es concretamente preferible.

R^2 , R^3 y R^6 representan cada uno independientemente halógeno, OH, COOH, SO_3H , NO_2 , SH, NR^aR^b o un grupo alquilo inferior (el grupo alquilo es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado y está sustituido con un átomo de halógeno, y también puede estar sustituido con un grupo hidroxilo) o un grupo -O-alquilo inferior (el grupo alquilo es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado y cada uno puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo -O-alquilo inferior-grupo -O-alquilo inferior (el grupo alquilo es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado y cada uno puede estar sustituido independientemente con halógeno)).

Al menos uno de R^2 , R^3 y R^6 es preferiblemente un grupo -O-alquilo inferior (el grupo alquilo es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado y está sustituido con un átomo de halógeno, y también puede estar sustituido con un grupo hidroxilo). Entre estos grupos, es preferible un grupo -O-alquilo inferior sustituido con un átomo de halógeno o un grupo -O-alquilo inferior sustituido con un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, y un grupo de fórmula:



es más preferible.

R^a y R^b representan independientemente hidrógeno o un grupo alquilo inferior (el grupo alquilo es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado y está sustituido con un átomo de halógeno, y también puede estar sustituido con un grupo hidroxilo). Los R^a y R^b preferidos son hidrógenos.

m es un número entero de 0 a 4, y preferiblemente 1.

n es un número entero de 0 a 4. Preferiblemente, todos los R^4 son hidrógenos.

Los ejemplos de los compuestos preferidos de fórmula (I) incluyen:

- 2-(4-aminofenil)-8-(1-fluorometil-2-hidroxietoxi)quinolina (THK-5004),
- 2-(4-dietilaminofenil)-6-(1-fluorometil-2-hidroxietoxi)quinolina (THK-5035),
- 2-(4-dietilaminofenil)-7-(2-fluorometil-2-hidroxietoxi)quinolina (THK-5038),
- 2-(4-dietilaminofenil)-8-(1-fluorometil-2-hidroxietoxi)quinolina (THK-5051),
- 2-(4-dietilaminofenil)-7-(1-fluorometil-2-hidroxietoxi)quinolina (THK-5058),
- 2-(4-dietilaminofenil)-4-(3-fluoro-2-hidroxipropoxi)quinolina (THK-5059),
- 2-(4-dietilaminofenil)-5-(1-fluorometil-2-hidroxietoxi)quinolina (THK-5064),

2-(4-dietilaminofenil)-3-(1-fluorometil-2-hidroxietoxi)quinolina (THK-5065),
 2-(4-dietilaminofenil)-8-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]quinolina (THK-5066),
 2-(4-fluorometil-2-hidroxietoxi)-2-(4-dimetilaminofenil)quinolina (THK-5071),
 7-(1-fluorometil-2-hidroxietoxi)-2-(4-metilaminofenil)quinolina (THK-5077),
 5 2-(4-etilmetilaminofenil)-7-(1-fluorometil-2-hidroxietoxi)-quinolina (THK-5078),
 6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(4-dimetilaminofenil)quinolina (THK-5105),
 7-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(4-metilaminofenil)quinolina (THK-5106),
 7-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(4-dimetilaminofenil)quinolina (THK5107),
 2-(4-etilmetilaminofenil)-7-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]quinolina (THK-5112),
 10 2-(4-aminofenil)-6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]quinolina (THK-5116),
 6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(4-metilaminofenil)quinolina (THK-5117),
 6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(4-dietilaminofenil)quinolina (THK-5122),
 7-amino-2-(4-fluorofenil)quinolina (THK-5075),
 2-(4-fluorofenil)-7-dimetilaminoquinolina (THK-5076),
 15 5-amino-2-(4-fluorofenil)quinolina (THK-5079),
 oxalato de 2-(4-fluorofenil)-5-dimetilaminoquinolina (THK-5080),
 8-amino-2-(4-fluorofenil)quinolina (THK-5081),
 2-(4-fluorofenil)-8-dimetilaminoquinolina (THK-5082),
 6-amino-2-(4-fluorofenil)quinolina (THK-5086),
 20 2-(4-fluorofenil)-6-dimetilaminoquinolina (THK-5087),
 2-(2-aminopirid-5-il)-7-(1-fluorometil-2-hidroxietoxi)quinolina (THK-932),
 6-etilmetilamino-2-(4-fluorofenil)quinolina (THK-5100),
 6-dietilamino-2-(2-fluoropirid-5-il)quinolina (THK-5088),
 8-etilmetilamino-2-(2-fluoropirid-5-il)quinolina (THK-5089),
 25 5-etilamino-2-(2-fluoropirid-5-il)quinolina (THK-5091),
 5-dietilamino-2-(2-fluoropirid-5-il)quinolina (THK-5092),
 7-dietilamino-2-(2-fluoropirid-5-il)quinolina (THK-5097),
 7-etilmetilamino-2-(2-fluoropirid-5-il)quinolina (THK-5098),
 2-(4-etilaminofenil)-6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]quinolina (THK-5125),
 30 2-(2-aminopirid-5-il)-6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]quinolina (THK-5127),
 6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(2-dimetilaminopirid-5-il)quinolina (THK-5129),
 2-(2-dietilaminopirid-5-il)-6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]quinolina (THK-5130),
 2-(2-etilaminopirid-5-il)-6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]quinolina (THK-5142),
 2-(2-metilaminopirid-5-il)-6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]quinolina (THK-5151),
 35 1-fluoro-3-(2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]quinolin-6-iloxi)propan-2-ol (THK-5177),
 1-fluoro-3-[2-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]quinolin-6-iloxi]propan-2-ol (THK-5178),
 1-fluoro-3-[2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]quinolin-6-iloxi]propan-2-ol (THK-5180),
 6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)quinolina (THK-5136),
 6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)quinolina (THK-5153),
 40 6-[(3-fluoro-2-hidroxi-1,1-dimetil)propoxi]-2-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)quinolina (THK-5157),
 2-(4-amino-3-fluorofenil)-6-dimetilaminoquinolina (THK-5128),
 2-[4(amino)-3-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]fenil]-6-metilaminoquinolina (THK-5147),
 2-[3-3-fluoro-2-hidroxi-1,1-dimetil]propoxi]-4-(dimetilamino)-fenil]-6-dimetilaminoquinolina (THK-5148),
 6-amino-2-[4(amino)-3-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]fenil]quinolina (THK-5155),
 45 2-[3-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-4-(dimetilamino)fenil]-6-dimetilaminoquinolina (THK-5156),
 2-[3-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-4-(metilamino)fenil]-6-metilaminoquinolina (THK-5158),
 2-[4(amino)-3-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]fenil]-6-dimetilaminoquinolina (THK-5159),
 6-amino-2-[3-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-4-(dimetilamino)fenil]-quinolina (THK-5160),
 2-[3-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-4-(dimetilamino)fenil]-6-metilaminoquinolina (THK-5161),
 50 2-[3-2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi-4-(metilamino)fenil]-6-dimetilaminoquinolina (THK-5162),
 2-[3-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-4-(metilamino)fenil]-6-dimetilaminoquinolina (THK-5164),
 6-amino-2-[3-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-4-(metilamino)fenil]-quinolina (THK-5165),
 2-[3-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(dimetilamino)pirid-5-il]-6-dimetilaminoquinolina (THK-5154),
 2-[3-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(dimetilamino)pirid-5-il]quinolina (THK-5166),
 55 6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(6-fluoropiridin-3-il)quinolina (THK-5170),
 6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(4-metoxifenil)quinolina (THK-5171),
 6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-[4-(hidroximetil)fenil]quinolina (THK-5172),
 6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(4-ethanonefenil)quinolina (THK-5173),
 6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(6-metoxipiridin-3-il)quinolina (THK-5174),
 60 6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(4-etoxifenil)quinolina (THK-5175),
 6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(4-amino-3-metoxifenil)quinolina (THK-5176),
 6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(benzamido-4-il)quinolina (THK-5179),
 6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(3-aminofenil)quinolina (THK-5181), y
 6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(1-metil-pirazol-4-il)quinolina (THK-5182).

Los ejemplos del compuesto más preferido de fórmula (I) incluyen:

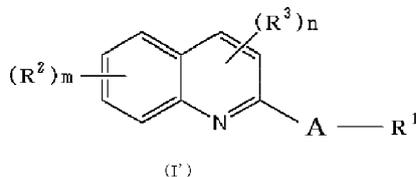
6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(4-dimetilaminofenil)quinolina (THK-5105),
 6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(4-metilaminofenil)quinolina (THK-5117), y
 2-(4-etilaminofenil)-6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]quinolina (THK-5125).

Como se muestra en los Ejemplos, el compuesto de fórmula (I) es altamente específicos para tau, y también tiene alta absorción en el cerebro. Asimismo, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto que tiene muy alta seguridad, que tiene propiedades de búsqueda ósea bajas o no detectadas y toxicidad baja o no detectada. Por lo tanto, el diagnóstico de la tauopatía se puede llevar a cabo utilizando el compuesto de fórmula (I) como una sonda contra tau, y también se puede llevar a cabo el tratamiento y/o la prevención de la tauopatía utilizando el compuesto de fórmula (I). Concretamente, el compuesto de fórmula (I) es adecuado para el diagnóstico por medio de imágenes de la tauopatía, concretamente el diagnóstico por imagen utilizando PET. Por lo tanto, se hace posible llevar a cabo un diagnóstico preciso, tratamiento y prevención eficaces en las primeras etapas de la tauopatía, concretamente de la enfermedad de Alzheimer, utilizando el compuesto de fórmula (I).

La enfermedad conformacional es la enfermedad en la que se acumula una proteína que tiene una estructura de lámina β específica, y existen varias enfermedades caracterizadas por el depósito de una proteína fibrillas insoluble en diversos órganos y tejidos internos. Estas enfermedades incluyen la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad priónica, la demencia por cuerpos de Lewy, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la atrofia espinal y bulbar, la atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana, la Degeneración Espinocerebelar, la enfermedad de Machado-Joseph, la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS), el síndrome de Down, la enfermedad de Pick, FTDP-17 (Demencia Frontotemporal y Parkinsonismo ligado al Cromosoma 17), LNTD (Demencia con ovillos Neurofibrilares Límbicos), Leucodistrofia Sudanófila, amiloidosis y similares.

En la presente invención, la enfermedad conformacional preferiblemente significa enfermedad (tauopatía) que tiene un síntoma cardinal tal como la acumulación intracerebral de proteína tau. La tauopatía incluye la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Pick, la parálisis supranuclear progresiva (PSP) y similares.

Con el fin de describir el compuesto de una fórmula (I):

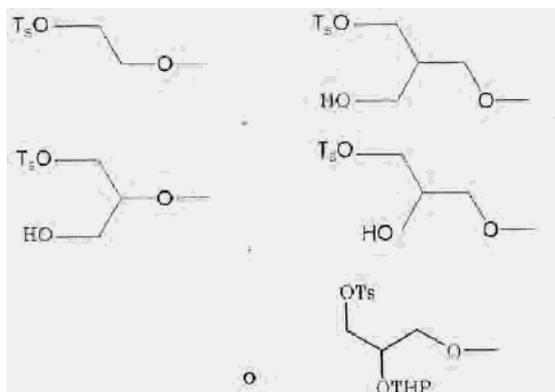


[en donde los símbolos respectivos se definen como antes] que es un precursor del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención más específicamente, los diversos símbolos utilizados en la fórmula (I) se describirán por medio de ejemplos específicos.

A y R^1 son los mismos que se han definido en la fórmula (I), como se ha descrito anteriormente. R^a y R^b también son los mismos que se han definido en la fórmula (I), como se ha descrito anteriormente.

R^2 , R^3 y R^6 representan cada uno independientemente halógeno, -OH, -COOH, -SO₃H, -NO₂, -SH, -NR^aR^b (R^a y R^b representan independientemente hidrógeno o un grupo alquilo inferior (el grupo alquilo es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado y cada uno puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno y un grupo hidroxilo)), un grupo alquilo inferior (el grupo alquilo inferior es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado y cada uno puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo p-toluenosulfoniloxi (grupo tosiloxi, TsO), un grupo metanosulfoniloxi, un grupo trifluorometanosulfoniloxi o un grupo 2-tetrahidropiraniloxi (OTHP), halógeno y un grupo hidroxilo), un grupo -O-alquilo inferior (el grupo alquilo inferior es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado y cada uno puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo p-toluenosulfoniloxi (grupo tosiloxi, TsO), un grupo metanosulfoniloxi, un grupo trifluorometanosulfoniloxi o un grupo 2-tetrahidropiraniloxi (OTHP), halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo -O-alquilo inferior-grupo -O-alquilo inferior (el grupo alquilo es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado y cada uno puede estar sustituido independientemente con halógeno)), en el que al menos uno de R^2 , R^3 y R^6 es un grupo -O-alquilo inferior (el grupo alquilo inferior es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado y está sustituido con un grupo p-toluenosulfoniloxi (grupo tosiloxi, TsO), un grupo metanosulfoniloxi, un grupo trifluorometanosulfoniloxi o un grupo 2-tetrahidropiraniloxi (OTHP), y también puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo -O-alquilo inferior-grupo -O-alquilo inferior (el grupo alquilo es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado y cada uno puede estar sustituido independientemente con halógeno)).

Al menos uno de R^2 , R^3 y R^6 es preferiblemente un grupo de fórmula:



5 m es un número entero de 0 a 4. Preferiblemente, m es 0.

n es un número entero de 0 a 4. Preferiblemente, n es 0.

Los ejemplos de compuesto preferido de fórmula (I') incluyen:

- 10 2-(4-dietilaminofenil)-6-[[2-hidroxi-1-tosiloximetil]etoxi]quinolina (THK-5039),
 2-(4-aminofenil)-8-(2-hidroxi-1-tosiloximetiletoxi)quinolina (THK-5041),
 2-(4-dietilaminofenil)-8-(2-hidroxi-1-tosiloximetiletoxi)quinolina (THK-5050),
 2-(4-dietilaminofenil)-8-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina (THK-5070),
 15 2-(4-dietilaminofenil)-7-(2-hidroxi-1-tosiloximetiletoxi)quinolina (THK-5072),
 2-(4-dietilaminofenil)-7-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina (THK-5073),
 7-(2-hidroxi-1-tosiloximetiletoxi)-2-(4-dimetilaminofenil)quinolina (THK-5090),
 7-(2-hidroxi-1-tosiloximetiletoxi)-2-(4-metilaminofenil)quinolina (THK-5095),
 2-(4-etilmetilaminofenil)-7-(2-hidroxi-1-tosiloximetiletoxi)quinolina (THK-5096),
 20 2-(4-dietilaminofenil)-5-(2-hidroxi-1-tosiloximetiletoxi)quinolina (THK-5099),
 2-(4-etilmetilaminofenil)-7-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina (THK-5111),
 2-(4-metilaminofenil)-7-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina (THK-5113),
 2-(4-dimetilaminofenil)-7-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina (THK-5115),
 2-(4-metilaminofenil)-6-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina (THK-5119),
 25 2-(4-dietilaminofenil)-6-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina (THK-5120),
 2-(4-dimetilaminofenil)-6-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina (THK-5121),
 2-(4-aminofenil)-6-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina (THK-5123),
 2-(4-etilaminofenil)-6-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina (THK-5131),
 2-(2-aminopirid-5-il)-6-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina (THK-5150),
 30 2-(2-metilaminopirid-5-il)-6-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina (THK-5152),
 2-(2-dimetilaminopirid-5-il)-6-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina (THK-5135),
 2-(2-dietilaminopirid-5-il)-6-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina (THK-5138),
 2-(2-etilaminopirid-5-il)-6-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina (THK-5143),
 2-[4-(metilamino)-3-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]fenil]-6-dimetilaminoquinolina (THK-
 35 5163),
 6-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-tosiloxi]propoxi]-2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-
 il)quinolina (THK-5167), y
 2-[4-(dimetilamino)-3-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]fenil]-6-dimetilaminoquinolina (THK-
 40 5168).

El compuesto de la fórmula (I') puede ser utilizado como un precursor sintético del compuesto de fórmula (I). El método de conversión en el compuesto de fórmula (I) a partir del compuesto de la fórmula (I') es bien conocido por un experto normal en la técnica, y el compuesto de la fórmula (I) se puede obtener fácilmente.

45 Las sales del compuesto de la presente invención también se incluyen en la presente invención. La sal se puede producir de acuerdo con un método convencional utilizando el compuesto de la fórmula (I) o (I') proporcionado por la presente invención.

50 Específicamente, cuando el compuesto de la fórmula (I) o (I') tiene, por ejemplo, un grupo alcalino derivado de un grupo amino, un grupo piridilo y similares, en la molécula, el compuesto se puede convertir en una sal correspondiente por tratamiento con un ácido.

5 Los ejemplos de la sal de adición de ácido incluyen sales hidroháluro tales como hidrocloreuro, hidrófluro, hidrobromuro e hidroyoduro; sales de ácidos inorgánicos tales como nitrato, perclorato, sulfato, fosfato y carbonato; sales de ácidos alquil(inferior)sulfónico tales como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato y etanosulfonato; sales de ácidos arilsulfónicos, tales como bencenosulfonato y p-toluenosulfonato; sales de ácidos orgánicos tales como fumarato, succinato, citrato, tartrato, oxalato y maleato; y sales de adición de ácido de aminoácidos, tales como glutamato y aspartato.

10 Asimismo, cuando el compuesto de la presente invención tiene un grupo ácido tal como un grupo carboxilo en la molécula, el compuesto también puede ser convertido en una correspondiente sal farmacéuticamente aceptable mediante tratamiento con una base. Los ejemplos de la sal de adición de base incluyen sales de metales alcalinos tales como sodio y potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; y sales de bases orgánicas, tales como sales de amonio, guanidina, trietilamina y dicitlohexilamina.

15 Además, el compuesto de la presente invención puede estar presente en forma de un compuesto libre, o arbitrariamente hidrato o solvato de una sal del mismo.

20 Dependiendo de la selección de las sustancias de partida y los métodos, los compuestos de la presente invención pueden existir como una forma en posibles isómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, isómeros geométricos sustancialmente puros (cis o trans), isómeros ópticos (enantiómeros, antípodos), formas racémicas o mezclas de los mismos. Los isómeros posibles o mezclas de los mismos mencionados anteriormente están dentro del alcance de la presente invención.

25 Todas las mezclas de isómeros obtenibles se pueden separar en isómeros geométricos u ópticos puros, diastereoisómeros o formas racémicas basándose en una diferencia fisicoquímica de componente, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

30 Todas las formas racémicas obtenidas del producto final o intermedio se pueden resolver ópticamente en antípodos ópticos por medio de un método conocido, por ejemplo, una sal de diastereoisómero obtenida a partir de un compuesto ácido o alcalino ópticamente activo se separa y cada compuesto ácido o alcalino ópticamente activo se aísla. Los productos de las formas racémicas pueden resolverse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta resolución utilizando un adsorbente quiral.

35 En los compuestos de partida y precursores que se convierten en los compuestos de la presente invención por medio del método en la presente descripción, grupos funcionales tales como los grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo existentes se pueden proteger opcionalmente con un grupo protector convencional común en la química orgánica preparativa. Los grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo protegidos se pueden convertir en grupos amino, tiol, carboxilo y grupos hidroxilo en condiciones suaves sin causar la rotura del marco molecular u otra reacción secundaria no deseable.

40 El grupo protector se introduce con el fin de proteger el grupo funcional de una reacción no deseable con un componente de reacción en las condiciones utilizadas para llevar a cabo una conversión química deseada. La necesidad y la selección del grupo protector para una reacción específica son conocidos por los expertos en la técnica, y dependen de las propiedades del grupo funcional que se vaya a proteger (grupo hidroxilo, grupo amino, etc.), la estructura y estabilidad de la molécula con el sustituyentes que constituye una parte del mismo, y las condiciones de reacción. Los ejemplos del grupo protector incluyen OTs, OTHP, metoximetilo y OAc. El grupo protector es preferiblemente un grupo protector que se elimina en condiciones ácidas.

50 En el diagnóstico de la tauopatía, el compuesto de la presente invención se puede utilizar como una sonda sin marcaje. Por ejemplo, se puede examinar la presencia o ausencia de la porción que se va a teñir poniendo en contacto compuesto de la presente invención con una muestra de tejido de biopsia. Sin embargo, es común utilizar el compuesto marcado de la presente invención como una sonda para el diagnóstico de la tauopatía. Los ejemplos de la marca incluyen una sustancia fluorescente, una sustancia de afinidad, un sustrato enzimático, un nucleido radiactivo y similares. Se utiliza generalmente una sonda marcada con un nucleido radiactivo en el diagnóstico por imágenes de la tauopatía. Es posible marcar el compuesto de la presente invención con varios nucleidos radiactivos por medio de los métodos que son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{131}I y similares son nucleidos radiactivos que se han utilizado durante mucho tiempo, y con frecuencia se utiliza in vivo. Los requisitos generales para las sondas de diagnóstico por imágenes y los medios para su detección son para permitir la realización de un diagnóstico in vivo, para causar menos daño a los pacientes (en particular, para que sean no invasivos), que tienen una alta sensibilidad de detección, que tienen una vida apropiada (para disponer de un período de tiempo adecuado para la preparación de las sondas marcadas y para el diagnóstico) y similares. De acuerdo con ello, se ha tendido recientemente emplear la tomografía por emisión de positrones (PET) utilizando rayos γ que manifiesta una alta sensibilidad y permeabilidad de los materiales o tomografía computarizada (SPECT) con nucleidos emisores de rayos γ . Entre ellas, la PET, que detecta dos rayos gamma que emiten en direcciones

opuestas desde un núclido emisor de positrones por medio de conteo simultáneo con un par de detectores, proporciona información que tiene resolución y cuantificación excelentes y por lo tanto es preferible. Para la SPECT, el compuesto de la presente invención puede marcarse con un núclido emisor de rayos γ y tal como ^{99m}Tc , ^{111}In , ^{67}Ga , ^{201}Tl , ^{123}I , ^{133}Xe y similares. El ^{99m}Tc y ^{123}I son usados a menudo para la SPECT. Para la PET, el compuesto de la presente invención puede marcarse con un núclido emisor de positrones tal como ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{76}Br y similares. Entre los núclidos que emiten positrones, son preferibles ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O y ^{18}F , son más preferibles ^{18}F y ^{11}C , es particularmente preferible ^{18}F , desde el punto de vista de tener una vida media apropiada, facilidad de marcaje y similares. Si bien la posición de marcaje del compuesto de la presente invención con un núclido emisor de radiación tal como un núclido emisor de positrones o un núclido emisor de rayos γ puede estar cualquier posición, el marcaje se puede llevar a cabo preferiblemente en un grupo alquilo y en el anillo de fenilo en el compuesto. Tales compuestos marcados de la presente invención también se incluyen en la presente invención. Por ejemplo, cuando el compuesto de la presente invención se marca con ^{18}F , cualquier posición de la cadena lateral puede estar marcada con ^{18}F , o el hidrógeno en el anillo puede ser sustituido por ^{18}F . Por ejemplo, el hidrógeno contenido en uno cualquiera de los sustituyentes alquilo puede estar sustituido con ^{18}F . Asimismo, cuando el compuesto de la presente invención se marca con ^{11}C , el carbono contenido en uno cualquiera de los sustituyentes alquilo en la cadena lateral puede ser sustituido por ^{11}C . Aunque resulta evidente para un experto normal en la técnica, m de ^{99m}Tc indica un isómero nuclear en un estado cuasi-estable.

Los radionúclidos utilizados en los compuestos de acuerdo con la presente invención se generan en un aparato denominado ciclotrón o generador. Un experto normal en la técnica puede seleccionar los métodos e aparatos para la producción dependiendo de los núclidos que se vayan a producir. Los núclidos producidos de este modo se pueden utilizar para marcar los compuestos de la presente invención.

Los métodos de producción de compuestos marcados, que han sido marcados con estos radionúclidos, son bien conocidos en la técnica. Los métodos típicos incluyen síntesis química, intercambio de isótopos, y procedimientos de biosíntesis. Los procedimientos de síntesis química se han empleado tradicionalmente y ampliamente, y son esencialmente los mismos que los procedimientos de síntesis química habituales, excepto que se utilizan materiales de partida radiactivos. Mediante estos procedimientos químicos se introducen varios núclidos en compuestos. Los procedimientos de intercambio de isótopos son procedimientos por medio de los cuales se transfiere ^3H , ^{35}S , ^{125}I o similares contenidos en un compuesto de una estructura simple a compuesto que tiene una estructura compleja, obteniendo de este modo un compuesto que tiene una estructura compleja que se ha marcado con estos núclidos. Los procedimientos de biosíntesis son procedimientos por medio de los cuales un compuesto marcado con ^{14}C , ^{35}S o similar se proporciona a células tales como microorganismos para la obtención de sus metabolitos que tienen estos núclidos introducidos en el mismo.

Con respecto a la posición de marcaje, de manera similar a la síntesis de costumbre, se pueden diseñar esquemas de síntesis, dependiendo del propósito, de manera que se puede introducir una marca en una posición deseada. Tal diseño es bien conocido para una persona con un conocimiento práctico normal de la técnica.

Cuando se utilizan núclidos emisores de positrones tales como ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O y ^{18}F , que tienen vida media relativamente corta, por ejemplo, también es posible generar un núclido deseado a partir de un ciclotrón de tamaño (sumamente) pequeño colocado en una instalación tal como un hospital, que a su vez se utiliza para marcar un compuesto deseado en su posición deseada por medio de cualquiera de los métodos descritos anteriormente, llevando a cabo inmediatamente a continuación el diagnóstico, el examen, el tratamiento o similar.

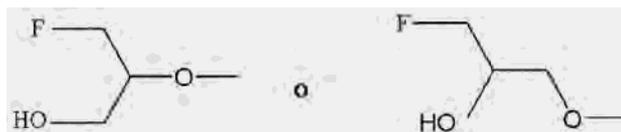
Estos métodos son bien conocidos por una persona con conocimiento práctico normal de la técnica, y permiten que se lleve a cabo el marcaje mediante la introducción de un núclido deseado en el compuesto de la presente invención en su posición deseada.

El compuesto de la presente invención, que ha sido marcado, se puede administrar a los sujetos de forma local o sistémica. Las rutas de administración incluyen inyecciones o infusiones intradérmicas, intraperitoneales, intravenosas, intra-arteriales en el fluido espinal y similares, y se pueden seleccionar dependiendo de factores tales como el tipo de enfermedad, el núclido utilizado, el compuesto utilizado, el estado del sujeto, el sitio que vaya a ser examinado. El sitio que vaya a ser examinado se puede investigar con medios tales como PET, SPECT mediante la administración de la sonda de la presente invención, seguido del transcurso de un tiempo suficiente para permitir su unión a la proteína tau y descomposición. Estos procedimientos se pueden seleccionar según sea apropiado dependiendo de factores tales como el tipo de enfermedad, el núclido utilizado, el compuesto utilizado, el estado del sujeto, el sitio que vaya a ser examinado.

La dosis del compuesto de la presente invención, que se ha marcado con un radionúclido, varía dependiendo del tipo de enfermedad, el núclido utilizado, el compuesto utilizado, la edad, las condiciones físicas, y el género del sujeto, el grado de la enfermedad, el sitio que vaya a ser examinado y similares. En particular, se debe tener suficiente cuidado con las dosis de exposición para el sujeto. Por ejemplo, la cantidad de radioactividad del compuesto marcado con un núclido emisor de positrones tal como ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O y ^{18}F de la presente invención, se

encuentra por lo general dentro de un intervalo de 3,7 megabequerelios a 3,7 gigabequerelios, y preferiblemente de 18 megabequerelios a 740 megabequerelios.

5 El compuesto de la presente invención o una sal o solvato del mismo son adecuados para su uso en un método de tratamiento de la tauopatía, un método de diagnóstico, una composición para el tratamiento, una composición para el diagnóstico, un kit para diagnóstico, el uso para la producción de estas composiciones y kits, y otros usos, que se describen a continuación. Son preferibles los compuestos o sales o solvatos de los mismos ilustrados en la descripción anterior acerca de los compuestos de fórmulas (I) a (VI), y son particularmente preferibles los incluidos en el compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo. Entre los compuestos de la presente invención, los
10 compuestos que tienen, como R^2 , R^3 o R^6 en la fórmula (I),



15 son adecuados para la administración al cuerpo humano debido a la considerablemente menor o escasa acumulación en el hueso.

La presente invención proporciona una composición para el diagnóstico por imagen de la tauopatía, que contiene el compuesto de la presente invención. La composición de la presente invención contiene el compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable. Se prefiere que el compuesto de la presente invención en la
20 composición esté marcado. Aunque son posibles diversos métodos de marcaje tal como se ha descrito anteriormente, es deseable el marcaje con radionúclidos (en particular, núclidos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O y ^{18}F para PET) para aplicaciones de diagnóstico mediante imágenes in vivo. Es preferible a partir de sus finalidades que la forma de la composición de la presente invención sea una que permita la inyección o la infusión. De acuerdo con ello, el portador farmacéuticamente aceptable es preferiblemente líquido y sus ejemplos
25 incluyen, pero no se limitan a, disolventes acuosos tales como tampón de fosfato de potasio, solución salina fisiológica, solución de Ringer y agua destilada; y disolventes no acuosos tales como polietilenglicol, aceite vegetal, etanol, glicerina, dimetilsulfóxido y propilenglicol. Una proporción de mezcla del portador con respecto al compuesto de la presente invención se puede seleccionar apropiadamente dependiendo del lugar de aplicación, los medios de detección y similares, y es por lo general de 100.000:1 a 2:1, y preferiblemente de 10.000:1 a 10:1. La composición
30 de la presente invención puede contener adicionalmente agentes antimicrobianos conocidos (por ejemplo, medicamentos antimicrobianos, etc.), anestésicos locales (por ejemplo, hidrocloreuro de procaína, etc.), tampones (por ejemplo, tampón Tris-hidrocloreuro, tampón HEPES, etc.), osmolitos (por ejemplo, glucosa, sorbitol, cloruro de sodio, etc.) y similares.

35 Además, la presente invención proporciona un kit para el diagnóstico por imagen de la tauopatía, que contiene el compuesto de la presente invención como ingrediente esencial. Por lo general, el kit es un embalaje en el que cada uno de los componentes, tales como el compuesto de la presente invención, un disolvente para disolver el compuesto, un tampón, un agente osmorregulador, un antimicrobiano, un anestésico local se envasan por separado en recipientes respectivos, o algunos de los componentes se empaquetan juntos en recipientes respectivos. El
40 compuesto de la presente invención puede estar sin marcar o marcado. Cuando no está marcado, el compuesto de la presente invención se puede marcar, antes de su uso, por medio de métodos habituales como se ha descrito anteriormente. Además, el compuesto de la presente invención puede presentarse en forma de un sólido, tal en forma de un polvo liofilizado, o en solución en disolventes apropiados. Los disolventes pueden ser similares a los portadores utilizados en la composición anterior de la presente invención. Cada uno de los componentes tales como
45 un tampón, un agente osmorregulador, un antimicrobiano, un anestésico local, también puede ser similar a los utilizados en la composición anterior de la presente invención. Si bien se pueden seleccionar diversos recipientes según sea apropiado, estos pueden tener las formas adecuadas para llevar a cabo la introducción de una marca en el compuesto de la presente invención, o de materiales fotoprotectores, dependiendo de la naturaleza de los compuestos, o adopta formas tales como viales o jeringas, a fin de que sean convenientes para la administración a
50 los pacientes. El kit puede contener también, según se apropiado, las herramientas necesarias para el diagnóstico, por ejemplo, jeringas, un equipo de infusión, o dispositivo para su uso en un aparato de PET o SPECT. El kit por lo general tiene sus instrucciones adjuntas.

55 Además, los compuestos de la presente invención se unen específicamente a la proteína tau, y por lo tanto los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar, por ejemplo, para la detección y cuantificación de proteína tau con o sin marcaje, al ponerse en contacto con los especímenes de la muestra in vitro. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para la tinción de la proteína tau en muestras microscópicas, para la determinación colorimétrica de la proteína tau en muestras, o para la cuantificación de la proteína tau
60 utilizando un contador de centelleo. La preparación de una muestra de microscopio y la tinción utilizando el compuesto de la presente invención se pueden llevar a cabo mediante un método convencional conocido por una

persona con un conocimiento práctico normal de la técnica.

Como se describió anteriormente, los compuestos de la presente invención son altamente específicos para la proteína tau. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles, por ejemplo, para estudios de la enfermedad con acumulación de proteína tau o en su diagnóstico antes y después de la muerte, y podrían ser útiles, por ejemplo, como agentes para la tinción de ovillos neurofibrilares en las secciones del cerebro de pacientes con la enfermedad de Alzheimer. La tinción de muestras, por ejemplo, secciones del cerebro utilizando los compuestos de la presente invención se pueden llevar a cabo en un método convencional conocido por una persona con un conocimiento práctico normal de la técnica.

Como se describió anteriormente, entre los compuestos de la presente invención, los compuestos que tienen, como R^2 , R^3 o R^6 en la fórmula (I):



pueden causar considerablemente menor o escasa acumulación en el hueso. Por consiguiente, estos compuestos de la presente invención no sólo son sondas considerablemente seguras para el diagnóstico de la tauopatía, sino también exhiben una alta seguridad incluso cuando se utilizan como remedios o agentes preventivos descritos más adelante.

En consecuencia, la presente invención se refiere a una composición para la tinción de la proteína β amiloide, particularmente tau en una muestra, que contiene el compuesto de la presente invención o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, y un kit para la tinción de la proteína β amiloide, en particular tau en una muestra, que contiene el compuesto de la presente invención o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables como ingredientes esenciales. Además, la presente invención se refiere a un método de tinción de la proteína β amiloide, particularmente tau en una muestra, comprendiendo el método el uso del compuesto de la presente invención o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables. Las muestras adecuadas para la tinción anteriores son secciones de cerebro.

Como se describió anteriormente, se ha encontrado que la neurotoxicidad está presente en la proteína β amiloide o tau de una estructura de lámina β . Se considera que el compuesto de la presente invención se une específicamente a la proteína β amiloide de una estructura de lámina β , en particular tau, y por lo tanto se inhibe la neurotoxicidad. En consecuencia, se considera que el compuesto de la presente invención sirve como remedios o agentes preventivos por causa de una enfermedad, en particular una tauopatía, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer ya que la propia proteína en tiene una estructura de lámina β .

En consecuencia, la presente invención proporciona:

un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo para su uso en un método de tratamiento y/o prevención de enfermedades con acumulación de proteína β amiloide, en particular tauopatía;
un método de diagnóstico de enfermedades con acumulación de proteína β amiloide, en particular tauopatía, comprendiendo el método el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo; y
el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo para la producción de una composición o kit para el tratamiento, prevención o diagnóstico de enfermedades con acumulación de proteína β amiloide, en particular tauopatía.

Las formas de tales composiciones farmacéuticas no están limitadas en particular, pero son preferibles las formulaciones líquidas, en particular las formulaciones para inyectables. Tales formulaciones para inyectables se pueden infundir directamente en el cerebro, o como alternativa, las composiciones farmacéuticas anteriores se pueden formular para inyección intravenosa o por goteo y administrar, ya que los compuestos de la presente invención tienen una alta permeabilidad a través de la barrera hemato-encefálica, tal como se muestra en los Ejemplos. Dichas formulaciones líquidas se pueden preparar por medio de métodos bien conocidos en la técnica. Las soluciones se pueden preparar, por ejemplo, disolviendo el compuesto de la presente invención en un portador apropiado, agua para inyectables, solución salina fisiológica, solución de Ringer o similares, esterilizando la solución a través de un filtro o similares, y a continuación cargando la solución esterilizada en recipientes apropiados, por ejemplo, viales o ampollas. Las soluciones también se pueden liofilizar y cuando se utilizan, reconstituir con un portador apropiado. Las suspensiones se pueden preparar, por ejemplo, esterilizando el compuesto de la presente invención, por ejemplo, mediante exposición a óxido de etileno, y a continuación suspendiéndolo en un portador líquido esterilizado.

Cuando se utiliza una composición farmacéutica de este tipo en una formulación líquida, en particular una formulación para inyectables, se puede preparar un inyectable añadiendo un agente solubilizante a un derivado de quinolina de acuerdo con la presente invención.

5 Es posible utilizar, como agente solubilizante, tensioactivos no iónicos, tensioactivos catiónicos, tensioactivos anfóteros y similares utilizados en la técnica. Entre estos agentes solubilizantes, es preferible polisorbato 80, polietilenglicol, etanol o propilenglicol, y es más preferible polisorbato 80.

10 La cantidad de los compuestos de la presente invención que se va a administrar a un sujeto humano en el método de tratamiento, método de prevención y el uso anteriores varía dependiendo del estado, el sexo, la edad, el peso del paciente y similares, y se encuentra generalmente dentro de un intervalo de 0,1 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 100 mg, y más preferiblemente de 5 mg a 50 mg, por día para los seres humanos adultos con un peso de 70 kg. Es posible llevar a cabo un tratamiento con tal dosis durante un período de tiempo especificado, seguido del aumento o la reducción de la dosis de acuerdo con el resultado.

15 Además, el compuesto de la presente invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo también se pueden utilizar como una sonda para el diagnóstico de la enfermedad conformacional, en particular tauopatía, preferiblemente una sonda de diagnóstico por imagen marcada con un núclido radiactivo. Además, los compuestos de la presente invención tienen efecto para el tratamiento y/o prevención de la enfermedad conformacional, en particular tauopatía.

De acuerdo con ello, la presente invención también se refiere a:

25 un compuesto de la presente invención utilizado como una sonda de diagnóstico por imagen de la enfermedad conformacional, en particular tauopatía, o una sal o solvato del mismo;
 una composición o kit para el diagnóstico por imagen de la enfermedad conformacional, en particular tauopatía, que comprende el compuesto de la presente invención o una sal o solvato del mismo;
 una composición farmacéutica para la prevención y/o tratamiento de la enfermedad conformacional, en particular tauopatía, que comprende un compuesto de la presente invención o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, y un portador farmacéuticamente aceptable;
 30 un método para diagnosticar la enfermedad conformacional, en particular tauopatía, comprendiendo el método el uso de un compuesto de la presente invención o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables;
 el uso de un compuesto de la presente invención o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables para el diagnóstico de la enfermedad conformacional, en particular tauopatía;
 35 el uso de un compuesto de la presente invención o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables para la prevención y/o tratamiento de la enfermedad conformacional, en particular tauopatía; y
 el uso de un compuesto de la presente invención en la producción de una composición farmacéutica para la prevención y/o tratamiento de la enfermedad conformacional, en particular tauopatía.

40 La dosis de los compuestos de la presente invención que se va a administrar a un sujeto humano en los métodos de tratamiento y métodos de prevención anteriores es la descrita anteriormente.

45 Los compuestos de la presente invención reconocen ovillos neurofibrilares que contienen proteína tau fosforilada en exceso como ingrediente constitutivo, y por lo tanto los compuestos se pueden utilizar como una sonda para la detección de los ovillos neurofibrilares, o como agente para la tinción de los ovillos neurofibrilares. En consecuencia, la presente invención también se refiere al uso del compuesto de la presente invención o una sal o solvato del mismo como una sonda para la detección de los ovillos neurofibrilares, en particular una sonda para la diagnosis de imágenes. Los ejemplos de los compuestos de la presente invención que son preferibles para la tinción de los ovillos neurofibrilares incluyen THK-5004, THK-5035, THK-5038, THK-5051, THK-5058, THK-5064, THK-5065, THK-5066, THK- 5071, THK-5077, THK-5078, THK-5105, THK-5106, THK-5107, THK-5112, THK-5116, THK-5117, THK-5122 y similares.

55 De acuerdo con ello, la presente invención proporciona una composición para la detección o la tinción de los ovillos neurofibrilares, que contiene el compuesto de la presente invención o una sal o solvato del mismo;
 un kit para detectar o la tinción de los ovillos neurofibrilares, que contiene el compuesto de la presente invención o una sal o solvato del mismo;
 un método de detección o la tinción de los ovillos neurofibrilares, que comprende la utilización del compuesto de la presente invención o una sal o solvato del mismo; y
 60 el uso del compuesto de la presente invención o una sal o solvato del mismo para la producción de una composición para la detección o la tinción de los ovillos neurofibrilares.

Los métodos conocidos por una persona con un conocimiento práctico normal de la técnica se pueden aplicar a los métodos de preparación y tinción de un espécimen de muestra en la detección o tinción de los ovillos neurofibrilares

anteriores.

Adicionalmente, la presente invención proporciona un kit para preparar un compuesto de la presente invención o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, comprendiendo el kit un compuesto de la presente invención o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, un agente de marcaje, y opcionalmente instrucciones para etiquetar el compuesto. El agente de marcaje es, por ejemplo, un núclido radiactivo o un núclido emisor de positrones. El núclido radiactivo es, por ejemplo, un núclido emisor de rayos γ . El núclido emisor de positrones se selecciona entre, por ejemplo, del grupo que consiste en ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{35}mCl , ^{76}Br , ^{45}Ti , ^4V , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{66}Ge , ^{89}Zr , $^{94\text{m}}\text{Tc}$, y ^{124}I . Preferiblemente, el núclido emisor de positrones es ^{11}C o ^{18}F . El agente de marcaje es un agente que es adecuado para marcar el compuesto, y es conocido para los expertos en la técnica.

Los ejemplos típicos del compuesto de la fórmula (I) que se utiliza preferiblemente en la presente invención se muestran a continuación.

Tabla 1-1

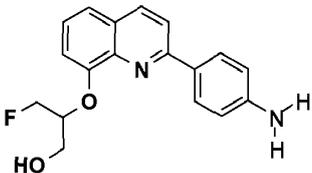
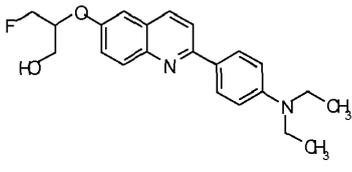
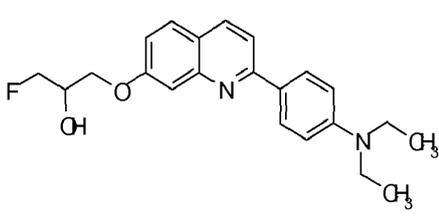
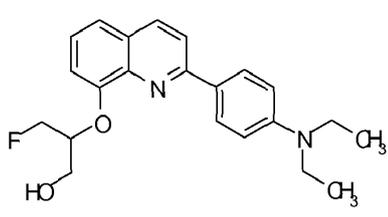
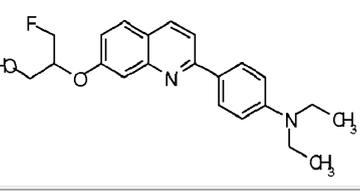
THK-5004		2-(4-aminofenil)-8-(1-fluorometil-2-hidroxi)quinolina
THK-5035		2-(4-dietilaminofenil)-6-(1-fluorometil-2-hidroxi)quinolina
THK-5038		2-(4-dietilaminofenil)-7-(2-fluorometil-2-hidroxi)quinolina
THK-5051		2-(4-dietilaminofenil)-8-(1-fluorometil-2-hidroxi)quinolina

Tabla 1-2

THK-5058		2-(4-dietilaminofenil)-7-(1-fluorometil-2-hidroxi)quinolina
----------	-------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------

THK-5059		2-(4-dietilaminofenil)-4-(3-fluoro-2-hidroxiopropoxi)quinolina
THK-5064		2-(4-dietilaminofenil)-5-(1-fluorometil-2-hidroxi-etoxi)quinolina
THK-5065		2-(4-dietilaminofenil)-3-(1-fluorometil-2-hidroxi-etoxi)quinolina

Tabla 1-3

THK-5066		2-(4-dietilaminofenil)-8-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]quinolina
THK-5071		2-(4-fluorometil-2-hidroxi-etoxi)-2-(4-dimetilaminofenil)quinolina
THK-5077		7-(1-fluorometil-2-hidroxi-etoxi)-2-(4-metilaminofenil)quinolina
THK-5078		2-(4-etilmetilaminofenil)-7-(1-fluorometil-2-hidroxi-etoxi)quinolina

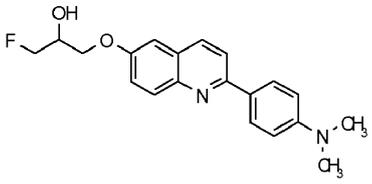
THK-5105		6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(4-dimetilaminofenil)quinolina
----------	-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------

Tabla 1-4

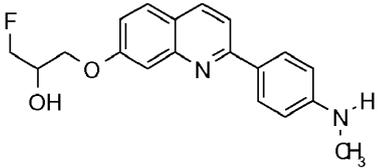
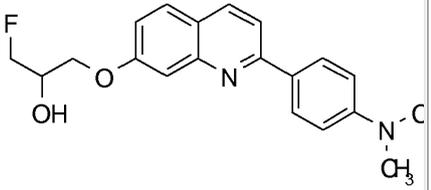
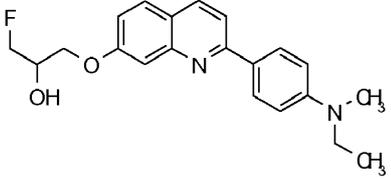
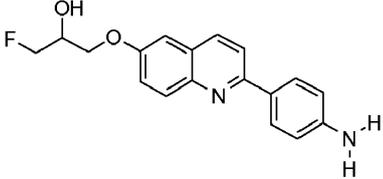
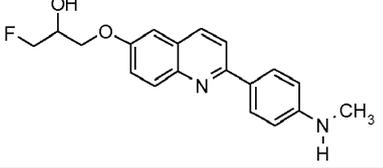
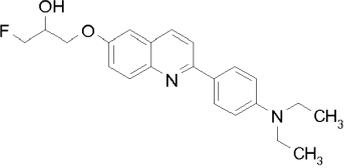
THK-5106		7-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(4-metilaminofenil)quinolina
THK5107		7-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(4-dimetilaminofenil)quinolina
THK-5112		2-(4-etilmetilaminofenil)-7-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]quinolina
THK-5116		2-(4-aminofenil)-6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]quinolina
THK-5117		6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(4-metilaminofenil)quinolina

Tabla 1-5

THK-5122		6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(4-dietilaminofenil)quinolina
----------	-------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------

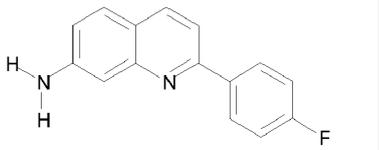
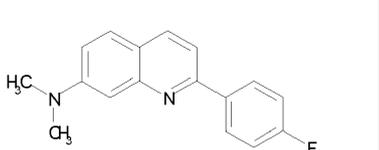
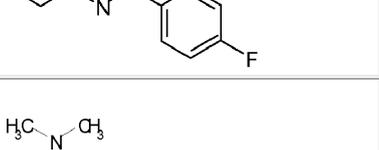
THK-5075		7-amino-2-(4-fluorofenil)quinolina
THK-5076		2-(4-fluorofenil)-7-dimetilaminoquinolina
THK-5079		5-amino-2-(4-fluorofenil)quinolina
THK-5080		oxalato de 2-(4-fluorofenil)-5-dimetilaminoquinolina

Tabla 1-6

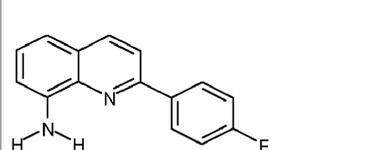
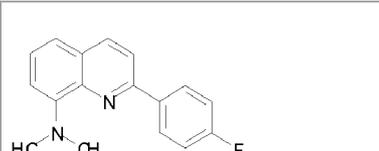
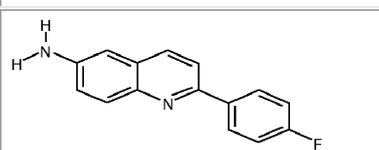
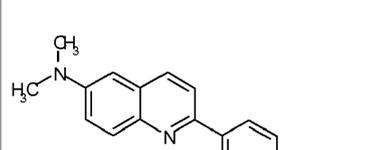
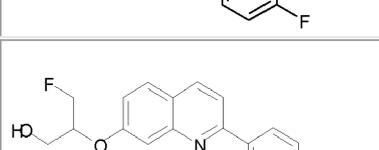
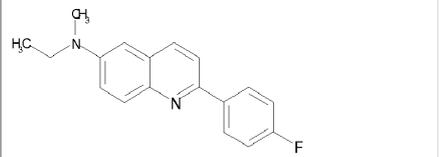
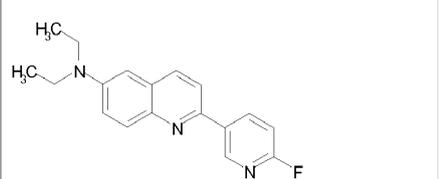
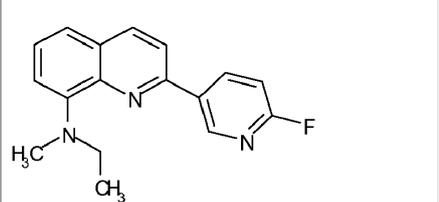
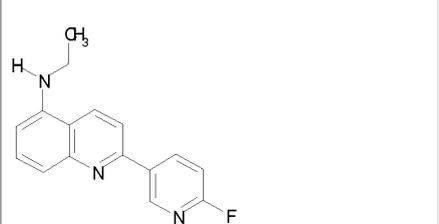
THK-5081		8-amino-2-(4-fluorofenil)quinolina
THK-5082		2-(4-fluorofenil)-8-dimetilaminoquinolina
THK-5086		6-amino-2-(4-fluorofenil)quinolina
THK-5087		2-(4-fluorofenil)-6-dimetilaminoquinolina
THK-932		2-(2-aminopirid-5-il)-7-(1-fluorometil-2-hidroxietoxi)quinolina

Tabla 1-7

THK-5100		6-etilmetilamino-2-(4-fluorofenil)quinolina
THK-5088		6-dietilamino-2-(2-fluoropirid-5-il)quinolina
THK-5089		8-etilmetilamino-2-(2-fluoropirid-5-il)quinolina
THK-5091		5-etilamino-2-(2-fluoropirid-5-il)quinolina

[Tabla 1-8]

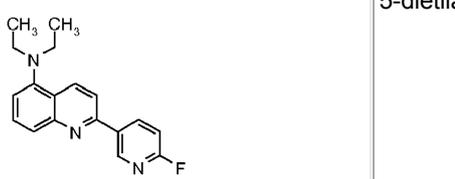
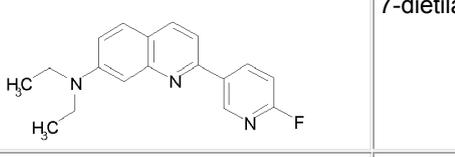
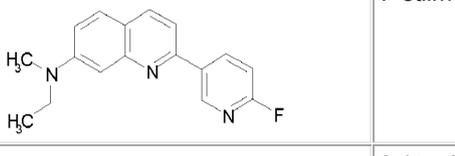
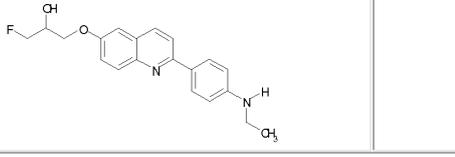
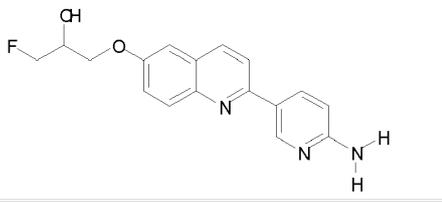
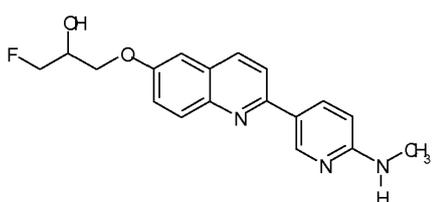
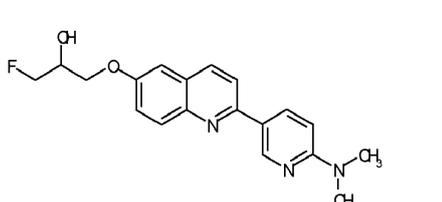
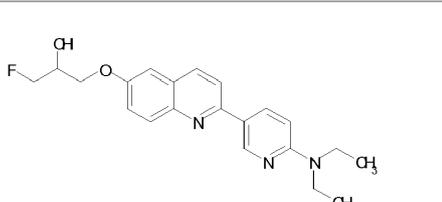
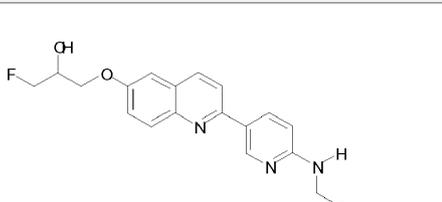
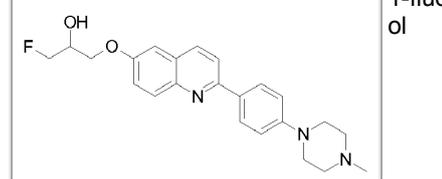
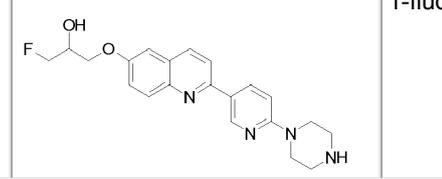
THK-5092		5-dietilamino-2-(2-fluoropirid-5-il)quinolina
THK-5097		7-dietilamino-2-(2-fluoropirid-5-il)quinolina
THK-5098		7-etilmetilamino-2-(2-fluoropirid-5-il)quinolina
THK-5125		2-(4-etilaminofenil)-6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]quinolina

Tabla 1-9

THK-5127		2-(2-aminopirid-5-il)-6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]quinolina
THK-5151		2-(2-metilaminopirid-5-il)-6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]quinolina
THK-5129		6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(2-dimetilaminopirid-5-il)quinolina
THK-5130		2-(2-dietilaminopirid-5-il)-6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]quinolina
THK-5142		2-(2-etilaminopirid-5-il)-6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]quinolina

[Tabla 1-10]

THK-5177		1-fluoro-3-(2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]quinolin-6-iloxi)propan-2-ol
THK-5178		1-fluoro-3-{2-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]quinolin-6-iloxi}propan-2-ol

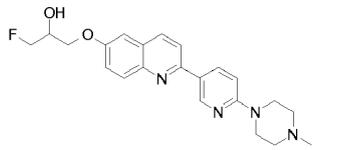
THK-5180		1-fluoro-3-{2-[6-(4-metil-piperazin-1-il)piridin-3-il]quinolin-6-iloksi}propan-2-ol
----------	-----------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

Tabla 1-11

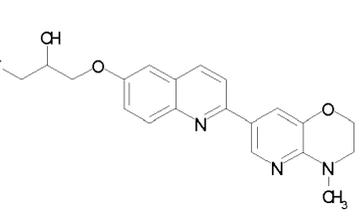
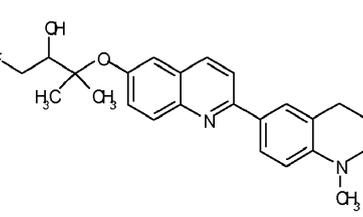
THK-5136		6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)quinolina
THK-5153		6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)quinolina
THK-5157		6-[(3-fluoro-2-hidroxi-1,1-dimetil)propoxi]-2-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)quinolina

Tabla 1-12

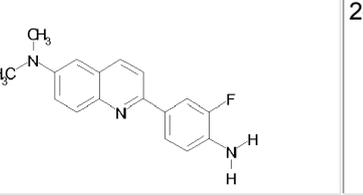
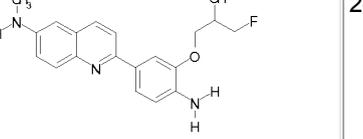
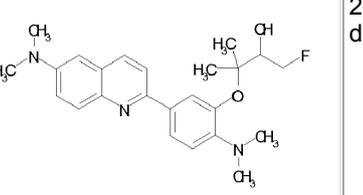
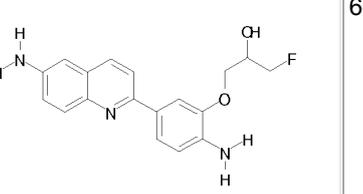
THK-5128		2-(4-amino-3-fluorofenil)-6-dimetilaminoquinolina
THK-5147		2-[4-(amino)-3-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]fenil]-6-metilaminoquinolina
THK-5148		2-[3-(3-fluoro-2-hidroxi-1,1-dimetil)propoxi]-4-(dimetilamino)fenil]-6-dimetilaminoquinolina
THK-5155		6-amino-2-[4-(amino)-3-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]fenil]quinolina

Tabla 1-13

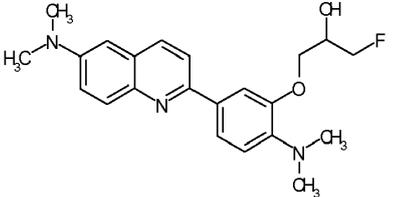
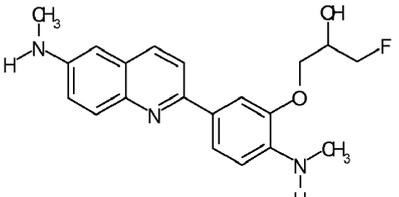
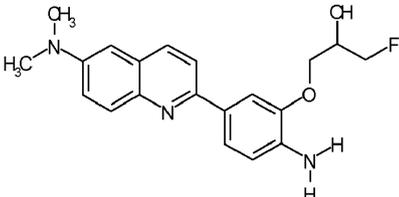
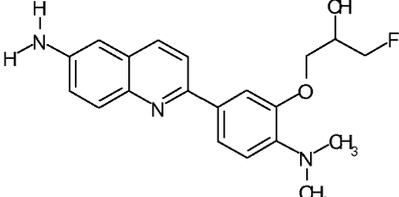
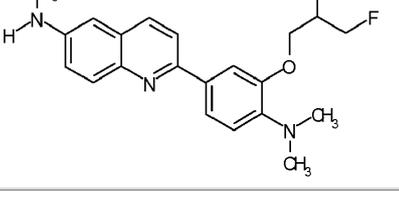
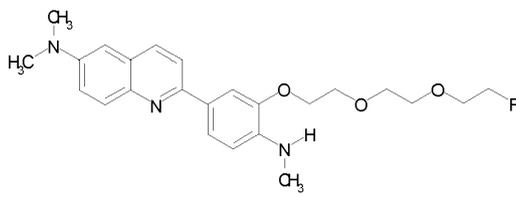
<p>THK-5156</p>		<p>2-[3-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-4-(dimetilamino)fenil]-6-dimetilaminoquinolina</p>
<p>THK-5158</p>		<p>2-[3-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-4-(metilamino)fenil]-6-metilaminoquinolina</p>
<p>THK-5159</p>		<p>2-[4-(amino)-3-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]fenil]-6-dimetilaminoquinolina</p>
<p>THK-5160</p>		<p>6-amino-2-[3-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-4-(dimetilamino)fenil]-quinolina</p>
<p>THK-5161</p>		<p>2-[3-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-4-(dimetilamino)fenil]-6-metilaminoquinolina</p>

Tabla 1-14

<p>THK-5162</p>		<p>2-[3-[2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi]-4-(metilamino)fenil]-6- dimetilaminoquinolina</p>
-----------------	-------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------

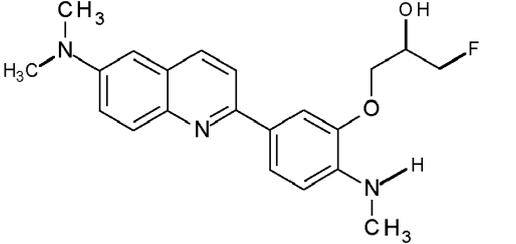
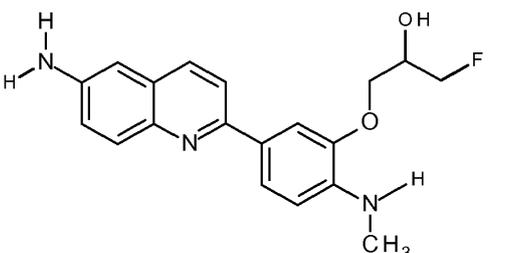
THK-5164		2-[3-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-4-(metilamino)fenil]-6-dimetilaminoquinolina
THK-5165		6-amino-2-[3-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-4-(metilamino)fenil]quinolina

Tabla 1-15

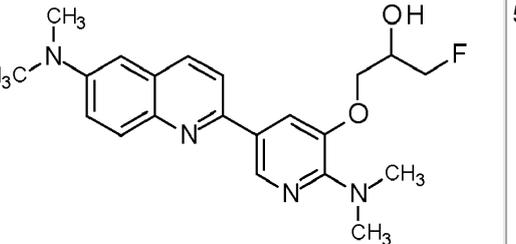
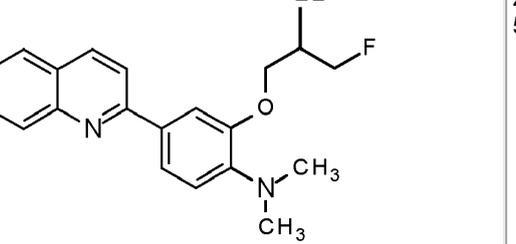
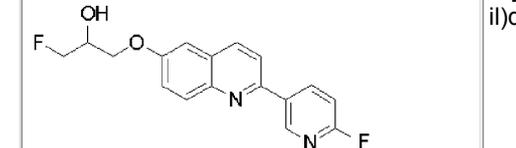
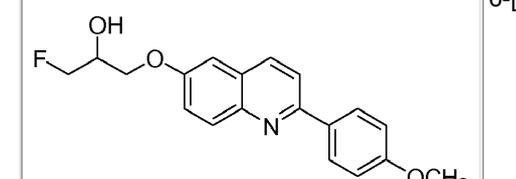
THK-5154		2-[3-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(dimetilamino)pirid-5-il]-6-dimetilaminoquinolina
THK-5166		2-[3-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(dimetilamino)pirid-5-il]quinolina

Tabla 1-16

THK-5170		6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(6-fluoropiridin-3-il)quinolina
THK-5171		6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(4-metoxifenil)quinolina

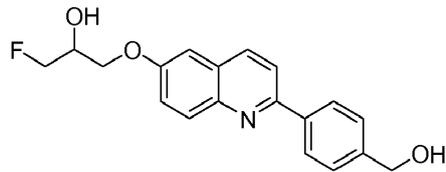
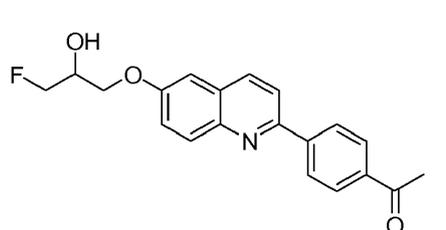
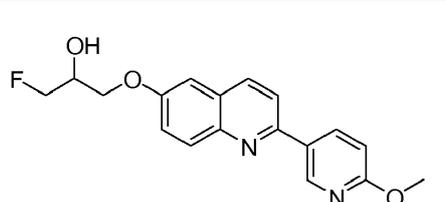
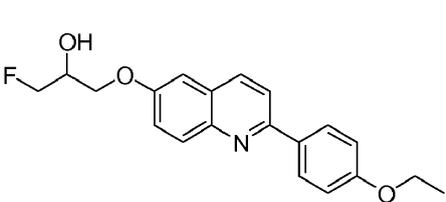
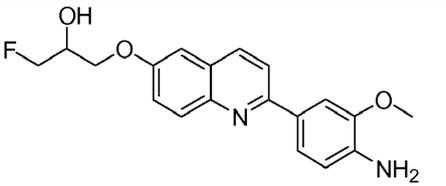
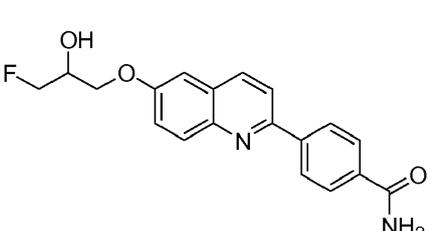
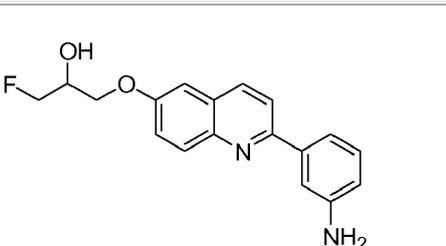
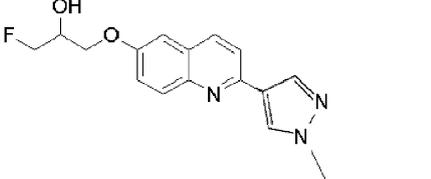
THK-5172		6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-[4-(hidroximetil)fenil]quinolina
THK-5173		6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(4-etanonafenil)quinolina
THK-5174		6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(6-metoxipiridin-3-il)quinolina

Tabla 1-17

THK-5175		6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(4-etoxifenil)quinolina
THK-5176		6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(4-amino-3-metoxifenil)quinolina
THK-5179		6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(benzamido-4-il)quinolina
THK-5181		6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(3-aminofenil)quinolina

THK-5182		6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(1-metil-pirazol-4-il)quinolina
----------	-----------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------

Los ejemplos típicos del compuesto de fórmula (I') utilizado preferiblemente en la presente invención se muestran a continuación. Entre estos compuestos, THK-5039 puede ser utilizado como un precursor sintético de THK-5035, THK-5041 puede ser utilizado como un precursor sintético de THK-5004, THK-5050 puede ser utilizado como un precursor sintético de THK-5051, THK-5070 puede ser utilizado como un precursor sintético de THK-5066, THK-5072 puede ser utilizado como un precursor sintético de THK-5058, THK-5073 puede ser utilizado como un precursor sintético de THK-5038, THK-5090 se puede utilizar como un precursor sintético de THK-5071, THK-5095 puede ser utilizado como un precursor sintético de THK-5077, THK-5096 puede ser utilizado como un precursor sintético de THK-5078, THK-5099 puede ser utilizado como un precursor sintético de THK-5064, THK-5111 puede ser utilizado como un precursor sintético de THK-5112, THK-5113 puede ser utilizado como un precursor sintético de THK-5106, THK-5115 puede ser utilizado como un precursor sintético de THK-5107, THK-5119 puede ser utilizado como un precursor sintético de THK-5117, THK-5120 puede ser utilizado como un precursor sintético de THK-5122, THK-5121 puede ser utilizado como un precursor sintético de THK-5105, THK-5123 se puede utilizar como un precursor sintético de THK-5116, THK-5131 puede ser utilizado como un precursor sintético de THK-5125, THK-5150 puede ser utilizado como un precursor sintético de THK-5127, THK-5152 puede ser utilizado como un precursor sintético de THK-5151, THK-5135 puede ser utilizado como un precursor sintético de THK-5129, THK-5138 puede ser utilizado como un precursor sintético de THK-5130, THK-5143 puede ser utilizado como un precursor sintético de THK-5142, THK -5163 puede ser utilizado como un precursor sintético de THK-5164, THK-5167 puede ser utilizado como un precursor sintético de THK-5136, y THK-5168 puede ser utilizado como un precursor sintético de THK-5156.

Tabla 2-1

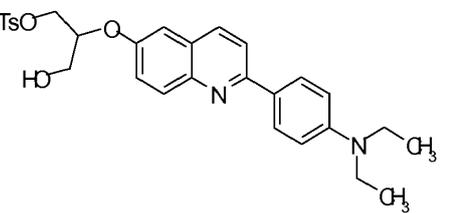
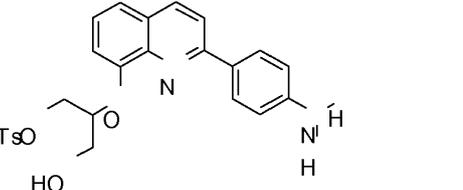
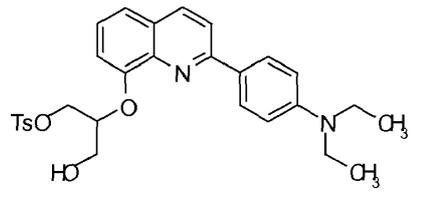
THK-5039		2-(4-dietilaminofenil)-6-[(2-hidroxi-1-toxiloximetil)etoxi]quinolina
THK-5041		2-(4-aminofenil)-8-(2-hidroxi-1-tosiloximetiletoxi)-2-quinolina

Tabla 2-2

THK-5050		2-(4-dietilaminofenil)-8-(2-hidroxi-1-tosiloximetiletoxi)quinolina
----------	-------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------

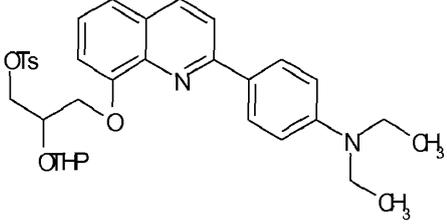
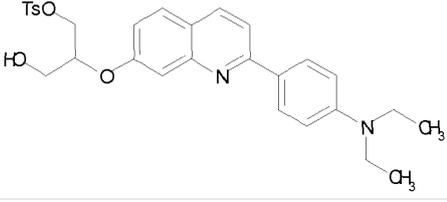
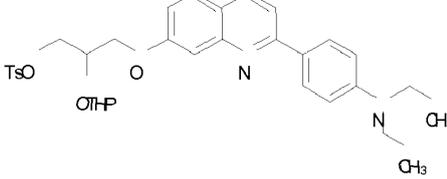
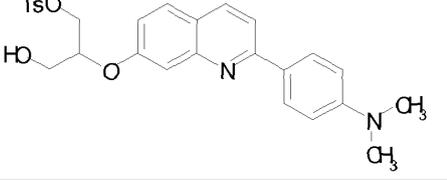
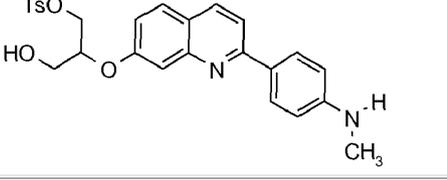
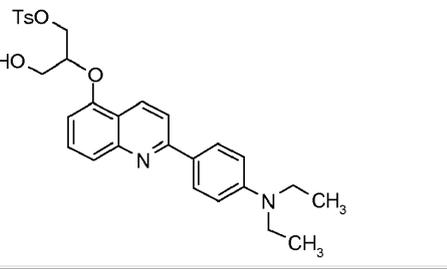
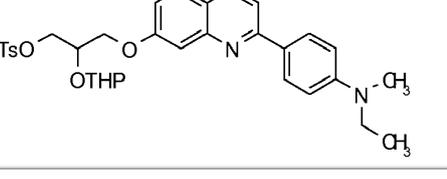
THK-5070		2-(4-diethylaminofenil)-8-[[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina
THK-5072		2-(4-diethylaminofenil)-7-(2-hidroxi-1-tosiloximetiletoxi)quinolina
THK-5073		2-(4-diethylaminofenil)-7-[[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina
THK-5090		7-(2-hidroxi-1-tosiloximetiletoxi)-2-(4-dimetilaminofenil)quinolina
THK-5095		7-(2-hidroxi-1-tosiloximetiletoxi)-2-(4-metilaminofenil)quinolina
THK-5096	--	2-(4-etilmetilaminofenil)-7-(2-hidroxi-1-tosiloximetiletoxi)quinolina

Tabla 2-3

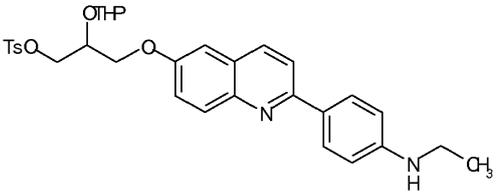
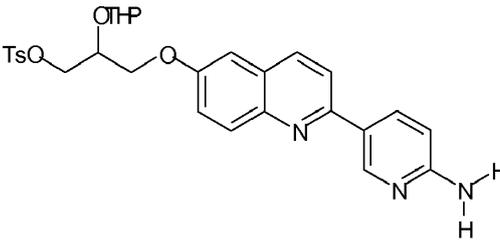
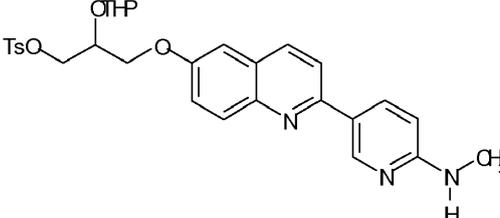
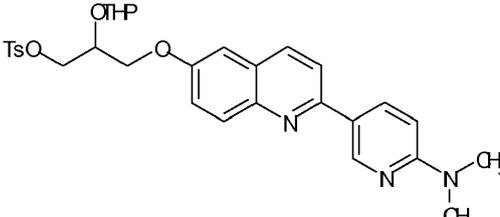
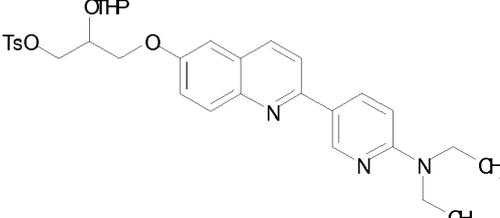
THK-5099		2-(4-diethylaminofenil)-5-(2-hidroxi-1-tosiloximetiletoxi)quinolina
THK-5111		2-(4-etilmetilaminofenil)-7-[[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina

THK-5113		2-(4-metilaminofenil)-7-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina
THK-5115		2-(4-dimetilaminofenil)-7-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina
THK-5119		2-(4-metilaminofenil)-6-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina
THK-5120		2-(4-dietilaminofenil)-6-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina

Tabla 2-4

THK-5121		2-(4-dimetilaminofenil)-6-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina
THK-5123		2-(4-aminofenil)-6-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina

Tabla 2-5

THK-5131		2-(4-etilaminofenil)-6-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina
THK-5150		2-(2-aminopirid-5-il)-6-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina
THK-5152		2-(2-metilaminopirid-5-il)-6-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina
THK-5135		2-(2-dimetilaminopirid-5-il)-6-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina
THK-5138		2-(2-dietilaminopirid-5-il)-6-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina

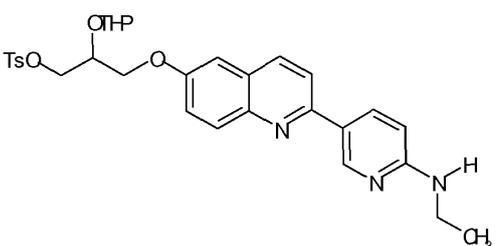
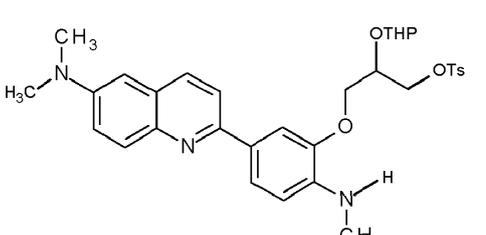
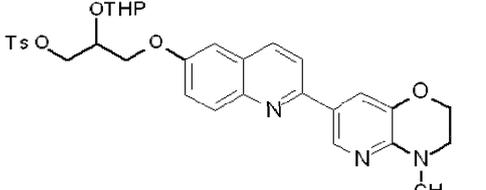
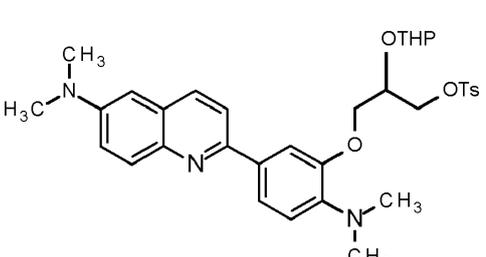
THK-5143		2-(2-etilaminopirid-5-il)-6-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]quinolina
----------	-----------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------

Tabla 2-6

THK-5163		2-[4-(metilamino)-3-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]fenil]-6-dimetilaminoquinolina
THK-5167		6-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-tosiloxi]propoxi]-2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)quinolina
THK-5168		2-[4-(dimetilamino)-3-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3-tosiloxi]propoxi]fenil]-6-dimetilaminoquinolina

5 La presente invención se describirá con más detalle y específicamente a continuación por medio de Ejemplos, pero la presente invención no se limita a los Ejemplos.

[Ejemplo 1]

Síntesis de los compuestos de la presente invención

10 Se utilizó gel de sílice BW300 fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd. en la cromatografía en columna de gel de sílice de los ejemplos. Se utilizó Chromatorex NH-DM1020 fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd. en la cromatografía en columna de gel de sílice alcalina utilizando un gel de sílice de tipo unido a un grupo amino.

15 El RMN H^1 se midió utilizando UNITY INOVA500 (500 MHz), fabricado por Varian, JNM-LA400 (400 MHz) fabricado por JEOL, Ltd. y tetrametilsilano Gemini 2000 (300 MHz) fabricado por VARIAN como sustancias patrón, y todos los valores δ se midieron en ppm.

20 Espectro de masas se midió mediante ionización química a presión atmosférica (APCI) usando LCQ-Advantage fabricado por Thermoquest o SSQ-7000C fabricado por FinniganMAT.

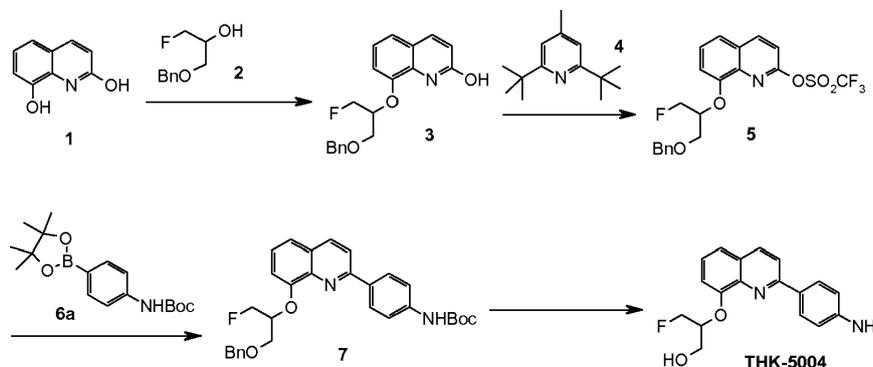
Los espectros infrarrojos se midió utilizando Paragon1000 FT-IR fabricado por Perkin-Elmer, y se utilizó B-545 fabricado por BUCHI para la medición de un punto de fusión.

25 Los significados de las abreviaturas en la medición de RMN se muestran a continuación.

s: singlete
 d: doblete
 dd: doblete doble
 ddd: doblete doble de dobletes
 t: triplete
 dt: triplete doble
 q: cuarteto
 m: multiplete
 br: ancho
 J: constante de acoplamiento
 Hz: hercio
 CDCl₃: cloroformo deuterado
 DMSO-d₆: dimetilsulfóxido deuterado

15 Los Ejemplos de síntesis y el Ejemplo de marcaje de los compuestos de la presente invención se muestran a continuación.

Método de síntesis de THK-5004



20

Síntesis de 3

25 A una mezcla de 1 (1,29 g, 8,0 mmoles), 2 (1,66 g, 9,0 mmoles), trifenilfosfina (2,36 g, 9,0 mmoles) y tetrahidrofurano (20 ml), se le añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano (10 ml) de azodicarboxilato de diisopropilo (1,82 g, 9,0 mmoles) enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 2/3) para obtener 3 (2,62 g, 100%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

30

Síntesis de 5

35 A un solución en cloruro de metileno (20 ml) de 3 (2,62 g, 8,0 mmoles) y 4 (2,2 g, 10,4 mmoles), se añadió gota a gota una solución en cloruro de metileno (10 ml) de anhídrido trifluorometanosulfónico (2,7 g, 9,6 mmoles) enfriando con hielo y agitando, y la mezcla disolvente se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron 4 (2,2 g, 10,4 mmoles) y anhídrido trifluorometanosulfónico (2,7 g, 9,6 mmoles), seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo y la solución se extrajo con cloroformo. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 20/1) para obtener 5 (1,47 g, 40%) en forma de una sustancia oleosa incolora. APCI-MS m/z 460 [M + H]⁺

40

Síntesis de 7

45 A una mezcla de 5 (1,45 g, 3,15 mmoles), 6a (1,00 g, 3,15 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (20 ml), se le añadieron una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (3,5 ml, 7,0 mmoles) y tetraaquitrifenilfosfina paladio (146 mg, 0,126 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas bajo una atmósfera de argón. Se dejó que la solución de reacción recobrar la temperatura ambiente y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y después se añadió agua al residuo y la solución se extrajo con cloroformo. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 9/1) para obtener 7 (1,55 g, 98%) en forma de una sustancia parecida a una espuma de color amarillo pálido.

50

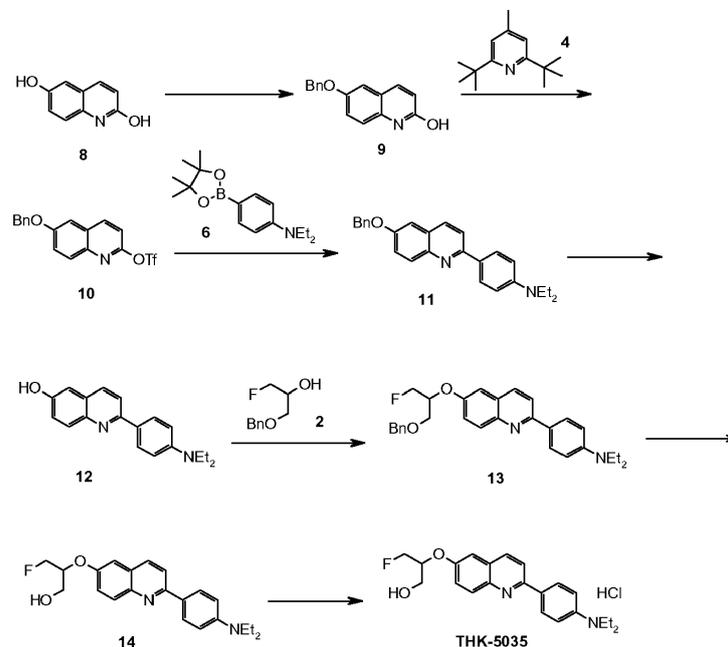
APCI-MS m/z 503 [M + H]⁺**Síntesis de THK-5004**

5 A una mezcla de 7 (1,54 g, 3,0 mmoles) y anisol (0,98 ml), se le añadió ácido metanosulfónico (4,9 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo y la solución se alcalinizó con una solución acuosa de carbonato de potasio y después se extrajo con cloroformo. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 2/1 → 3/2 →

10 1/4) y después se lavó con éter diisopropílico para obtener THK-5004 (593 mg, 62%) en forma de un sólido de color amarillo.

pf 97-100°C, RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 3,70-3,80 (2H, m), 3,80-3,90 (2H, s ancho), 4,40-4,50 (1H, m), 4,70-5,00 (2H, m), 6,29 (1H, t, J = 6,4 Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 7,49 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,59 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,8 Hz)

15 IR (Nujol) 1600 cm⁻¹

APCI-MS m/z 313 [M + H]⁺**Método de síntesis de THK-5035**

20 Síntesis de 9

25 A una suspensión en N,N-dimetilformamida (50 ml) de 8 (3,00 g, 18,6 mmoles), se le añadieron carbonato de potasio (2,83 g, 20,5 mmoles) y cloruro de bencilo (2,25 ml, 19,6 mmoles) y la mezcla se agitó a 105°C durante 1 hora. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y se añadió agua, y después la solución se extrajo con acetato de etilo caliente. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se concentró hasta aproximadamente 100 ml a presión reducida. Después de dejar enfriar, el cristal precipitado se recogió mediante filtración y después se secó para obtener 9 (2,66 g, 57%) en forma de cristales incoloros.

30 pf 220-221°C, IR (Nujol) 1661, 1623 cm⁻¹

APCI-MS m/z 252 [M + H]⁺**Síntesis de 10**

35 A una suspensión en cloruro de metileno (70 ml) de 9 (2,66 g, 10,6 mmoles) y 4 (3,04 g, 14,8 mmoles), se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (2,14 ml, 12,7 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron 4 (1,52 g, 7,41 mmoles) y anhídrido trifluorometanosulfónico (1,07 ml, 6,35 mmoles), seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió agua a la solución de reacción y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 20/1, 9/1) y después se recrystalizó en acetato de etilo-n-hexano para obtener 10 (3,75 g, 92%) en forma de cristales

40

incoloros.

pf 109,5-110°C, APCI-MS m/z 384 [M + H]⁺

Síntesis de 11

5 A una mezcla de 10 (2,19 g, 5,7 mmoles), 6 (1,65 g, 6,0 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (20 ml), se le añadieron una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (5,5 ml, 11 mmoles) y tetraquistrifenilfosfina paladio (277 mg, 0,240 mmoles) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a 90°C durante 16 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrar la temperatura ambiente y la materia insoluble se eliminó mediante filtración y después se lavó con cloroformo. El producto filtrado y el lavado se combinaron y la mezcla se extrajo con cloroformo. El líquido de extracción se lavó con solución salina saturada y después se secó, y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo) para obtener 11 (1,86 g, 85%) en forma de un sólido de color naranja.

APCI-MS m/z 383 [M + H]⁺

Síntesis de 12

20 A una mezcla de 11 (1,85 g, 4,84 mmoles) y anisol (1 ml), se le añadió ácido metanosulfónico (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo y la solución se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se alcalinizó con hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo-tetrahidrofurano. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y a continuación el residuo se lavó con n-hexano para obtener 12 (1,25 g, 88%) en forma de un sólido de color naranja.

APCI-MS m/z 293 [M + H]⁺

Síntesis de 13

30 A una mezcla de 12 (468 mg, 1,6 mmoles), 2 (354 mg, 1,9 mmoles), trifenilfosfina (504 mg, 1,9 mmoles) y tetrahidrofurano (20 ml), se le añadió una solución en tetrahidrofurano (10 ml) de azodicarboxilato de diisopropilo (388 mg, 1,9 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron trifenilfosfina (150 mg, 0,57 mmoles) y azodicarboxilato de diisopropilo (120 mg, 0,59 mmoles), seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo) para obtener 13 (733 mg, 100%) en forma de un sólido de color naranja.

Síntesis de 14

40 A una mezcla de 13 (733 mg, 1,6 mmoles) y anisol (1 ml), se le añadió ácido metanosulfónico (5 ml) enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo (40 ml) y la solución se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se alcalinizó con carbonato de potasio y se extrajo con cloroformo. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 99/1) y después se lavó con éter diisopropílico para obtener 14 (400 mg, 68%) en forma de un sólido de color amarillo.

APCI-MS m/z 369 [M + H]⁺

Síntesis de THK-5035

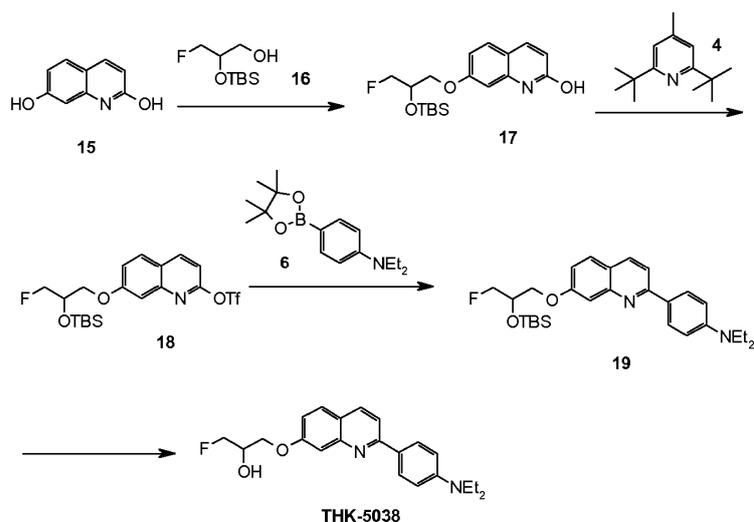
50 A una solución en etanol (10 ml) de 14 (400 mg, 1,09 mmoles), se le añadió HCl 4 M/acetato de etilo (1 ml, 4 mmoles) y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se lavó con éter dietílico y después se recrystalizó en isopropanol-acetona para obtener THK-5035 (368 mg, 84%) en forma de cristales de color naranja.

55 pf 207-209°C, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 2,53 (6H, t, J = 7,0 Hz), 3,52 (4H, q, J = 7,0 Hz), 4,6 - 4,9 (3H, m), 6,99 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,7 - 7,8 (2H, m), 8,13 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,27 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,71 (1H, d, J = 9,1 Hz)

IR (Nujol) 1595, 1460, 1216 cm⁻¹

APCI-MS m/z 369 [M + H]⁺

60 Método de síntesis de THK-5038



Síntesis de 17

5
 A una mezcla de 15 (1,00 g, 6,21 mmoles), 16 (1,55 g, 7,45 mmoles), trifetilfosfina (1,95 g, 7,45 mmoles) y tetrahidrofurano (80 ml), se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,48 ml, 7,45 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/2) para obtener 17 (1,80 g, 82%) en forma de un sólido de color rosa pálido.
 10 pf 132-135°C, APCI-MS m/z 352 [M + H]⁺

Síntesis de 18

15
 A una solución en cloruro de metileno (25 ml) de 17 (1,80 g, 5,12 mmoles) y 4 (1,47 g, 7,17 mmoles), se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1,03 ml, 6,14 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 70 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano → n-hexano/acetato de etilo = 50/1 → 30/1) para obtener 18 (2,09 g, 84%) en forma de una sustancia oleosa de color rosa pálido.
 20 APCI-MS m/z 484 [M + H]⁺

Síntesis de 19

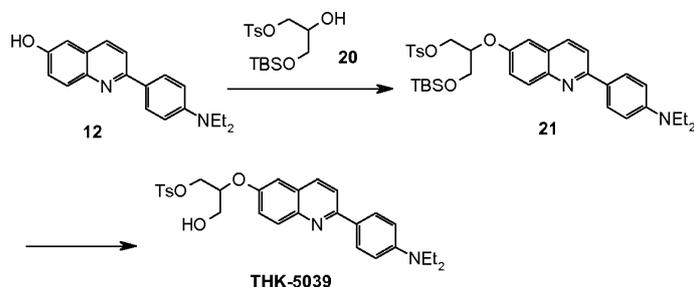
25
 A una mezcla de 18 (1,20 g, 2,48 mmoles), 6 (680 mg, 2,48 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (30 ml), se le añadieron carbonato de potasio (1,03 g, 7,44 mmoles) y agua (0,62 ml), y se añadió tetraquitrifenilfosfina paladio (124 mg, 0,124 mmoles) bajo una atmósfera de argón, seguido de agitación a 80°C durante 2,5 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente, se le añadió agua y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 20/1) y después se recristalizó en n-hexano para obtener 19 (700 mg, 59%) en forma de cristales de color amarillo pálido.
 30 pf 102-102,5°C, APCI-MS m/z 483 [M + H]⁺

Síntesis de THK-5038

40
 A una solución en tetrahidrofurano (10 ml) de 19 (700 mg, 1,45 mmoles), se le añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio/tetrahidrofurano 1 M (1,45 ml, 1,45 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 2/1) y después se recristalizó en acetato de etilo-n-hexano para obtener THK-5038 (482 mg, 90%).
 45 pf 110-110,5°C, RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,14 (6H, t, J = 7,0 Hz), 3,42 (4H, q, J = 7,0 Hz), 4,10 - 4,19 (3H, m), 4,45-4,64 (2H, m), 5,55 (1H, d, J = 4,8 Hz), 6,78 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz), 7,35 (1H, d, J =

2,6 Hz), 7,81 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,85 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,10 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,21 (1H, d, J = 9,0 Hz)
 IR (Nujol) 1622, 1596 cm^{-1}
 APCI-MS m/z 369 $[\text{M} + \text{H}]^+$

5 Método de síntesis de THK-5039



Síntesis de 21

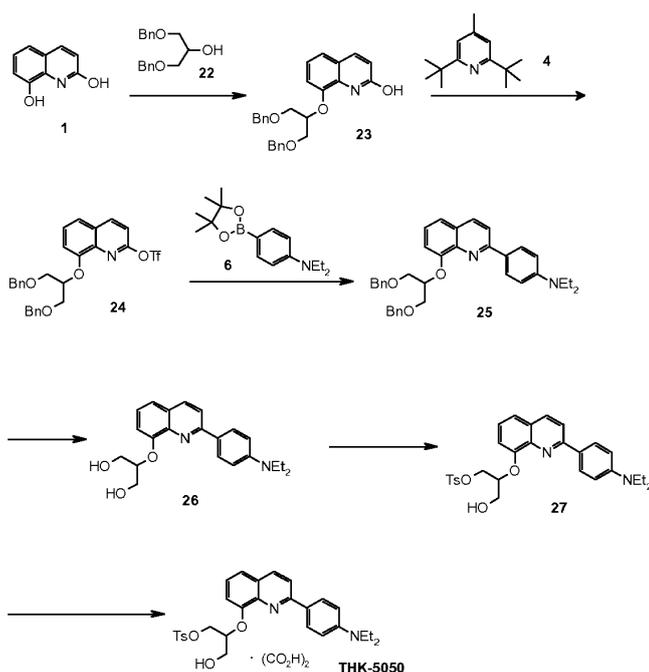
10 A una mezcla de 12 (400 mg, 1,37 mmoles), 20 (592 mg, 1,64 mmoles), trifenilfosfina (431 mg, 1,64 mmoles) y tetrahidrofurano (20 ml), se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,325 ml, 1,64 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron 20 (592 mg, 1,64 mmoles), trifenilfosfina (431 mg, 1,64 mmoles) y tetrahidrofurano (10 ml), seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/9) para obtener 21 (870 mg, 100%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.
 15 APCI-MS m/z 635 $[\text{M} + \text{H}]^+$

20 Síntesis de THK-5039

A una solución en cloroformo (12 ml) de 21 (870 mg, 1,37 mmoles), se le añadieron ácido trifluoroacético (8 ml) y después agua (2 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la solución de reacción, se le añadieron agua con hielo y acetato de etilo, y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 9 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 4/1, 2/1) y después se recristalizó en acetato de etilo-n-hexano para obtener THK-5039 (219 mg, 31%).
 25 pf 119-120°C, RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,14 (6H, t, J = 7,0 Hz), 2,33 (3H, s), 3,42 (4H, q, J = 7,0 Hz), 4,07 (5H, m), 5,62 (1H, d, J = 4,8 Hz), 6,78 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,21 (2H, m), 7,40 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,78 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,07 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,7 Hz)
 30 APCI-MS m/z 521 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Método de síntesis de THK-5050

35



Síntesis de 23

- 5 A una mezcla de 1 (2,00 g, 12,4 mmoles), 22 (4,06 g, 14,9 mmoles), trifenilfosfina (3,91 g, 14,9 mmoles) y tetrahidrofurano (40 ml), se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (2,95 ml, 14,9 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/4, 2/3) para obtener 23 (3,45 g, 67%)
- 10 APCI-MS m/z 416 [M + H]⁺

Síntesis de 24

- 15 A una solución en cloruro de metileno (40 ml) de 23 (3,44 g, 8,28 mmoles) y 4 (2,38 g, 11,6 mmoles), se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1,67 ml, 9,94 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano → n-hexano/acetato de etilo = 9/1) para obtener 24 (4,16 g, 92%) en forma de una sustancia oleosa incolora.
- 20 APCI-MS m/z 548 [M + H]⁺

Síntesis de 25

- 25 A una mezcla de 24 (2,00 g, 3,65 mmoles), 6 (1,01 g, 3,65 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (30 ml), se le añadieron carbonato de potasio (1,51 g, 11 mmoles) y agua (0,63 ml), y se añadió tetraquitrifenilfosfina paladio (210 mg, 0,183 mmoles) bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y se añadió agua, y a continuación la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 9/1) para obtener 25 (1,95 g, 98%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.
- 30 APCI-MS m/z 547 [M + H]⁺

35 Síntesis de 26

- 40 A una mezcla de 25 (1,94 g, 3,55 mmoles) y anisol (3 ml), se le añadió ácido metanosulfónico (9 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la solución de reacción, se le añadieron agua con hielo y después acetato de etilo, y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 9 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se lavó con solución salina saturada y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión

reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 4/1 → 1/2 → 1/3) para obtener 26 (1,22 g, 94%) en forma de un polvo de color amarillo. APCI-MS m/z 367 [M + H]⁺

5 Síntesis de 27

A una solución en 1,2-dimetoxietano (120 ml) de 26 (1,36 g, 3,71 mmoles), se le añadieron anhídrido paratoluenosulfónico (1,21 g, 3,71 mmoles) y trietilamina (0,78 ml, 5,57 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se lavó con solución salina saturada y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 3/1) para obtener 27 (500 mg, 26%) en forma de una sustancia parecida a una espuma de color naranja.

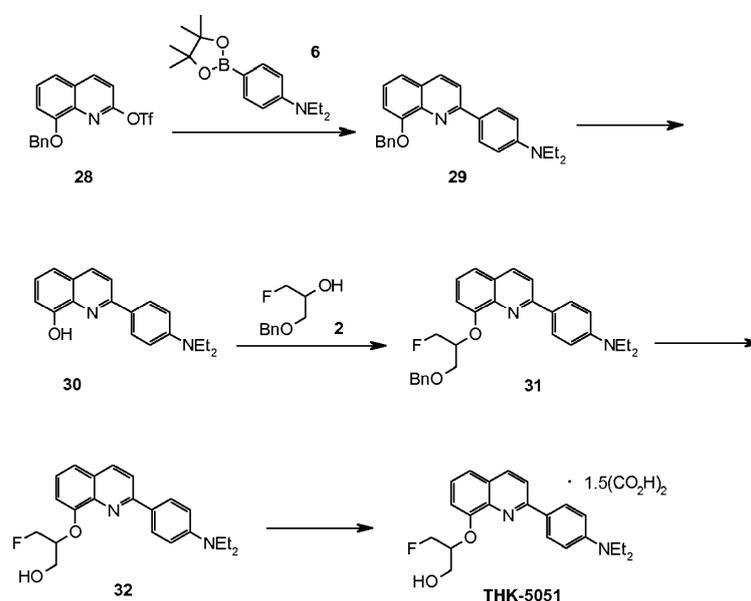
15 Síntesis de THK-5050

Se disolvió 27 (638 mg, 1,23 mmoles) en acetato de etilo y la solución se sometió a cromatografía en columna corta de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo) para eliminar una sustancia de origen. Después de disolver mediante la adición de ácido oxálico (221 mg, 2,45 mmoles) al eluato, el disolvente se concentró hasta aproximadamente 100 ml a presión reducida. Después de disolver el precipitado mediante la adición de etanol (100 ml), el disolvente se concentró hasta aproximadamente 100 ml a presión reducida. La materia insoluble se eliminó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a aproximadamente 50 ml a presión reducida. Se añadió isopropanol (50 ml) y el disolvente se concentró bajo presión reducida para precipitar cristales. Después de reposar a 5°C durante 16 horas, los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se secaron para obtener THK-5050 (520 mg, 69%) en forma de cristales de color naranja.

20 pf 124-125°C, RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (6H, t, J = 7,0 Hz), 2,30 (3H, s), 3,50 (4H, q, J = 7,0 Hz), 3,82-3,88 (2H, m), 4,42-4,49 (1H, m), 4,85 (1H, dd, J = 14, 3,0Hz), 4,92 (1H, dd, J = 14, 9,4Hz), 6,93 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,15 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,46 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,66-7,70 (3H, m), 7,85 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 8,2, 1,2 Hz), 8,06 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,95 (1H, d, J = 9,0 Hz)

30 IR (Nujol) 1633, 1590 cm⁻¹
APCI-MS m/z 521 [M + H]⁺

Método de síntesis de THK-5051



35 Síntesis de 29

A una mezcla de 28 (894 mg, 2,30 mmoles), 6 (706 mg, 2,57 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (10 ml), se le añadieron una solución de carbonato de sodio 2 M acuoso (2,5 ml, 5,0 mmoles) y tetraquitrifenilfosfina paladio (119 mg, 0,10 mmoles) bajo una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a 90°C durante 2 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y la materia insoluble se separó mediante filtración, y después la solución se lavó con cloroformo. El producto filtrado y el lavado se combinaron y la mezcla se extrajo con cloroformo. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se

purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 9/1 → 4/1) para obtener 29 (880 mg, 100%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.
APCI-MS m/z 383 [M + H]⁺

5 Síntesis de 30

A una mezcla de 29 (880 mg, 2,30 mmoles) y anisol (1 ml), se le añadió ácido metanosulfónico (5 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo y la solución se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con cloroformo después de ajustar el pH a 9 utilizando una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida para obtener 30 (670 mg, 100%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.
APCI-MS m/z 293 [M + H]⁺

15 Síntesis de 31

A una mezcla de 30 (670 mg, 2,3 mmoles), 2 (516 mg, 2,8 mmoles), trifetilfosfina (918 mg, 3,5 mmoles) y tetrahidrofurano (10 ml), se le añadió una solución en tetrahidrofurano (10 ml) de azodicarboxilato de diisopropilo (708 mg, 3,5 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/19 → 1/9) para obtener 31 (780 mg, 73%) en forma de una sustancia oleosa de color verde pálido.
APCI-MS m/z 459 [M + H]⁺

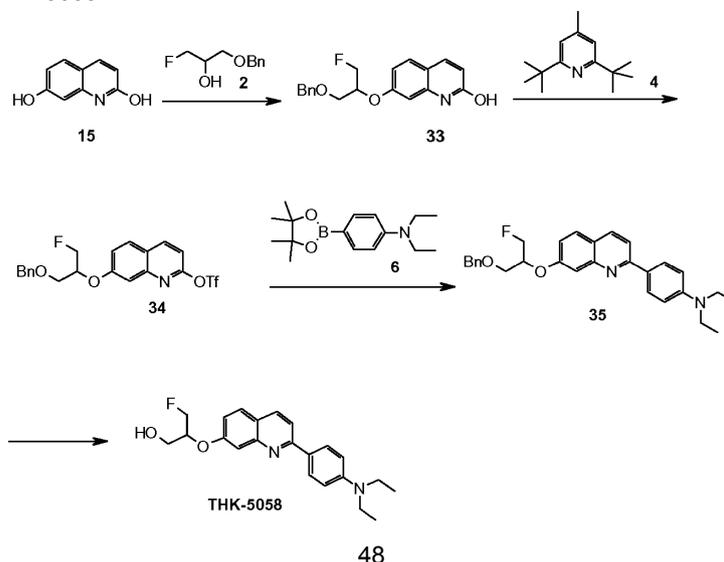
25 Síntesis de 32

A una mezcla de 31 (775 mg, 1,69 mmoles) y anisol (1 ml), se le añadió ácido metanosulfónico (5 ml) enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo y la solución se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se alcalinizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/4) para obtener 32 (608 mg, 97%) en forma de una sustancia oleosa de color naranja.
APCI-MS m/z 369 [M + H]⁺

35 Síntesis de THK-5051

A una solución en acetona de 32 (576 mg, 1,56 mmoles), se le añadió ácido oxálico (281 mg, 3,12 mmoles) para formar un oxalato, que se recrystalizó en metanol-éter dietílico para obtener THK-5051 (414 mg, 53%) en forma de cristales de color naranja. pf 126-128°C, RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 1,15 (6H, t, J = 7,0 Hz), 3,44 (4H, q, J = 7,0 Hz), 3,6 - 3,8 (1H, m), 4,7 - 4,9 (3H, m), 6,84 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,39 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,44 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,60 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,05 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,12 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,35 (1H, d, J = 9,0 Hz)
APCI-MS m/z 369 [M + H]⁺

45 Método de síntesis de THK-5058



Síntesis de 33

5 A una mezcla de 15 (1,00 g, 6,2 mmoles), 2 (1,37 g, 7,45 mmoles), trifenilfosfina (1,95 g, 7,45 mmoles) y tetrahidrofurano (50 ml), se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,48 ml, 7,45 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadieron 2 (0,67 g, 3,73 mmoles), trifenilfosfina (0,98 g, 3,73 mmoles), tetrahidrofurano (10 ml) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,74 ml, 3,73 mmoles), seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo, cloroformo/metanol/agua amoniacal concentrada = 50/1/0,1) para obtener 33 (1,66 g, 82 %) en forma de una sustancia oleosa de color pardo pálido.

10 APCI-MS m/z 328 [M + H]⁺

Síntesis de 34

15 A una solución en cloruro de metileno (25 ml) de 33 (1,65 g, 5,0 mmoles) y 4 (1,45 g, 7,06 mmoles), se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1,02 ml, 6,05 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron 4 (0,21 g, 1,01 mmoles) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,17 ml, 1,01 mmoles), seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano, n-hexano/acetato de etilo = 4/1) para obtener 34 (1,94 g, 84%) en forma de un sólido incoloro.

20 pf 81-82°C, APCI-MS m/z 460 [M + H]⁺

Síntesis de 35

25 A una mezcla de 34 (1,00 g, 2,18 mmoles), 6 (0,6 g, 2,18 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (18 ml), se le añadieron carbonato de potasio (0,90 g, 6,54 mmoles), agua (0,38 ml) y tetraquitrifenilfosfina paladio (130 mg, 0,109 mmoles) en atmósfera de argón y la mezcla se agitó a 80°C durante 1,5 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y se añadió agua, y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 9/1, 6/1) para obtener 35 (1,00 g, 100%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

30 APCI-MS m/z 459 [M + H]⁺

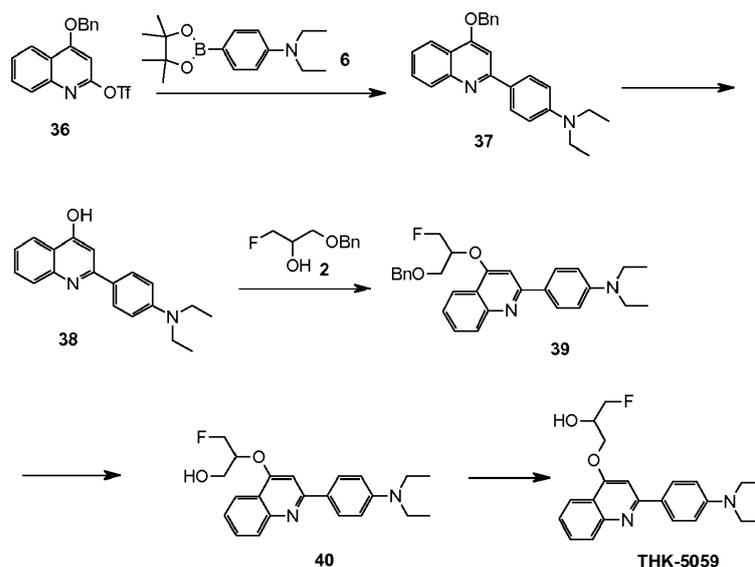
Síntesis de THK-5058

40 A una mezcla de 35 (0,99 g, 2,16 mmoles) y anisol (3 ml), se le añadió ácido metanosulfónico (9 ml) enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadieron agua con hielo y después acetato de etilo. La solución se alcalinizó con una solución acuosa de carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 4/1, 2/1) y después se lavó con n-hexano/acetato de etilo (4/1) para obtener THK-5058 (636 mg, 80%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

45 pf 89-90°C, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,14 (6H, t, J = 7,0 Hz), 3,42 (4H, q, J = 7,0 Hz), 3,65-3,77 (2H, m), 4,65-4,87 (3H, m), 5,14 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,78 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,47 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,10 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,8 Hz)

50 IR (Nujol) 1598 cm⁻¹
APCI-MS m/z 369 [M + H]⁺

Método de síntesis de THK-5059



Síntesis de 37

5 A una mezcla de 36 (1,68 g, 4,38 mmoles), 6 (1,21 g, 4,38 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (36 ml), se le añadieron carbonato de potasio (1,82 g, 13,2 mmoles), agua (0,76 ml) y tetraquitrifenilfosfina paladio (250 mg, 0,22 mmoles) en atmósfera de argón y la mezcla se agitó a 80°C durante 1,5 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrar la temperatura ambiente y se añadió agua, y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 20/1, 9/1) para obtener 37 (1,73 g) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido. APCI-MS m/z 383 [M + H]⁺

Síntesis de 38

15 A una mezcla de 37 (1,73 g) y anisol (4 ml), se le añadió ácido metanosulfónico (12 ml) enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la solución de reacción, se le añadieron agua con hielo y después acetato de etilo. La solución se alcalinizó con una solución acuosa de carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y a continuación el residuo se lavó con n-hexano/acetato de etilo (1/1) y a continuación se secó para obtener 38 (1,20 g, 94% a partir de 36) en forma de cristales de color amarillo pálido. pf 290-291°C, APCI-MS m/z 293 [M + H]⁺

Síntesis de 39

25 A una mezcla de 38 (600 mg, 2,05 mmoles), 2 (454 mg, 2,46 mmoles), trifenilfosfina (646 mg, 2,46 mmoles) y tetrahidrofurano (20 ml), se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,49 ml, 2,46 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 9/1) para obtener 39 (940 mg, 100%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido. APCI-MS m/z 459 [M + H]⁺

Síntesis de 40

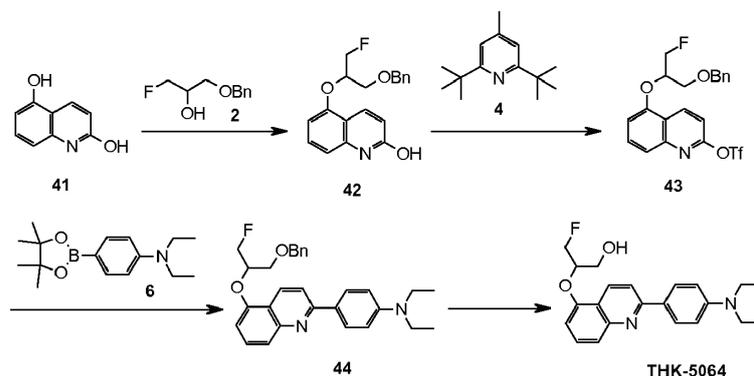
35 A una mezcla de 39 (940 mg, 2,05 mmoles) y anisol (2 ml), se le añadió ácido metanosulfónico (6 ml) enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la solución de reacción, se le añadieron agua con hielo y después acetato de etilo. La solución se alcalinizó con una solución acuosa de carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 4/1, 2/1) y después se recrystalizó en acetato de etilo para obtener 40 (627 mg, 83%) en forma de cristales de color amarillo pálido. pf 146-147°C, APCI-MS m/z 369 [M + H]⁺

Síntesis de THK-5059

A una mezcla en acetato de etilo (100 ml) de 40 (700 mg, 1,90 mmoles), se le añadió una suspensión en acetato de etilo (10 g/20 ml) de gel de sílice y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El gel de sílice se separó mediante filtración y la solución se lavó con acetato de etilo. El producto filtrado y el lavado se combinaron y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se recrystalizó en n-hexano/acetato de etilo (1/1) para obtener THK-5059 (484 mg, 69%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

pf 155-155,5°C, RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (6H, t, J = 7,0 Hz), 3,42 (4H, q, J = 7,0 Hz), 4,19-4,41 (3H, m), 4,61 (1H, ddd, J = 48, 9,7, 5,0Hz), 4,65 (1H, ddd, J = 48,10, 4,5Hz), 5,64 (1H, d, J = 5,4 Hz), 6,77 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,42 (1H, s), 7,42-7,47 (1H, m), 7,66-7,71 (1H, m), 7,89 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,10 - 8,13 3H, m)
 IR (Nujol) 3150, 1610 cm⁻¹
 APCI-MS m/z 369 [M + H]⁺

Método de síntesis de THK-5064



Síntesis de 42

A una mezcla de 41 (520 mg, 3,23 mmoles), 2 (710 mg, 3,87 mmoles), trifetilfosfina (1,02 g, 3,87 mmoles) y tetrahidrofurano (30 ml), se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,77 ml, 3,87 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadieron 2 (360 mg, 1,94 mmoles), trifetilfosfina (0,51 g, 1,94 mmoles), azodicarboxilato de diisopropilo (0,38 ml, 1,94 mmoles) y tetrahidrofurano (10 ml), seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 2/1, 1/1) para obtener 42 (600 mg, 57%) en forma de un sólido de color pardo pálido.
 APCI-MS m/z 328 [M + H]⁺

Síntesis de 43

A una solución en cloruro de metileno (15 ml) de 42 (590 mg, 1,80 mmoles) y 4 (520 mg, 2,52 mmoles), se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,36 ml, 2,16 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron 4 (74 mg, 0,36 mmoles) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,061 ml, 0,37 mmoles), seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano, n-hexano/acetato de etilo = 9/1) para obtener 43 (560 mg, 68%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

APCI-MS m/z 460 [M + H]⁺

Síntesis de 44

A una mezcla de 43 (550 mg, 1,20 mmoles), 6 (330 mg, 1,20 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (20 ml), se le añadieron carbonato de potasio (500 mg, 3,59 mmoles), agua (0,21 ml) y tetraquitrifenilfosfina paladio (69 mg, 0,06 mmoles) en atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 80°C durante 1,5 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrar la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 4/1) para obtener 44 (550 mg, 100%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

APCI-MS m/z 459 [M + H]⁺

Síntesis de THK-5064

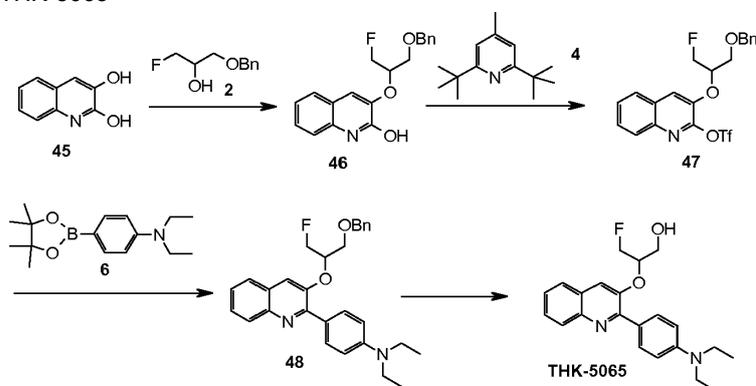
5 A una mezcla de 44 (540 mg, 1,18 mmoles) y anisol (1,0 ml), se le añadió ácido metanosulfónico (3,0 ml) enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la solución de reacción, se le añadieron agua con hielo y después acetato de etilo. La solución se alcalinizó con una solución acuosa de carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante

10 cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 4/1) para obtener THK-5064 (403 mg, 93%) en forma de un polvo de color naranja.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,14 (6H, t, J = 7,0 Hz), 3,42 (4H, q, J = 7,0 Hz), 3,73-3,78 (2H, m), 4,70-4,88 (3H, m), 5,14 (1H, t, J = 5,3 Hz), 6,79 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,10 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,61 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,98 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,11 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,51 (1H, d, J = 9,0 Hz)

15 IR (Nujol) 3400, 1610 cm⁻¹
APCI-MS m/z 369 [M + H]⁺

Método de síntesis de THK-5065



20

Síntesis de 46

25 A una mezcla de 45 (3,0 g, 18,6 mmoles), 2 (3,5 g, 19,0 mmoles), trifenilfosfina (5,77 g, 22,0 mmoles) y tetrahidrofurano (60 ml), se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (4,45 g, 22,0 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 2/1, 1/1) para obtener 46 (3,0 g, 49%) en forma de un sólido incoloro.

30 pf 124-125°C

Síntesis de 47

35 A una solución en cloruro de metileno (20 ml) de 46 (2,62 g, 8,0 mmoles) y 4 (2,2 g, 10,4 mmoles), se le añadió una solución en cloruro de metileno (10 ml) de anhídrido trifluorometanosulfónico (2,7 g, 9,6 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron 4 (2,2 g, 10,4 mmoles) y anhídrido trifluorometanosulfónico (2,7 g, 9,6 mmoles), seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo y la solución se extrajo con cloroformo. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 20/1) para obtener 47 (1,47 g, 40%) en forma de una sustancia oleosa incolora.

40 APCI-MS m/z 460 [M + H]⁺

Síntesis de 48

45 A una mezcla de 47 (1,20 g, 2,61 mmoles), 6 (0,72 g, 2,61 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (30 ml), se le añadieron carbonato de sodio (560 mg, 5,28 mmoles), agua (3 ml) y tetraquitrifenilfosfina paladio (150 mg, 0,13 mmoles) en atmósfera de argón, y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada y después se secó. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante

50 cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 8/1, 6/1) para obtener 48 (1,06 g, 88%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

APCI-MS m/z 459 [M + H]⁺

Síntesis de THK-5065

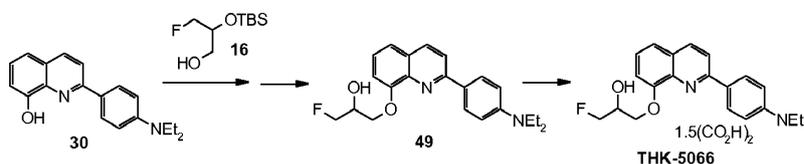
5 A una mezcla de 48 (1,27 g, 2,77 mmoles) y anisol (1,0 ml), se le añadió ácido metanosulfónico (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se vertió en agua con hielo, seguido de separación de líquidos. La capa acuosa se alcalinizó con amoníaco acuoso concentrado y se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó a su vez con agua y solución salina saturada y después se secó. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se
10 recristalizó en éter diisopropílico para obtener THK-5065 (758 mg, 74%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

pf 135-136°C, RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 1,20 (6H, t, J = 7,1 Hz), 1,95 (1H, ancho), 3,42 (4H, q, J = 7,1 Hz), 3,77-3,88 (2H, m), 4,56-4,65 (1H, m), 4,65-4,69 (1H, m), 4,77-4,81 (1H, m), 6,75 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,47 (1H, m), 7,57 (1H, m), 7,61 (1H, s), 7,68 (1H, dd, J = 8,2, 1,5 Hz), 7,93 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,5 Hz)

15 IR (Nujol) 3200, 1617, 1606 cm⁻¹

APCI-MS m/z 369 [M + H]⁺

Método de síntesis de THK-5066



20

Síntesis de 49

25 A una mezcla de 30 (648 mg, 2,2 mmoles), 16 (559 mg, 2,7 mmoles), trifenilfosfina (880 mg, 3,36 mmoles) y tetrahidrofurano (10 ml), se le añadió una solución en tetrahidrofurano (5 ml) de azodicarboxilato de diisopropilo (678 mg, 3,36 mmoles) gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron 16 (447 mg, 2,15 mmoles), trifenilfosfina (700 mg, 2,67 mmoles) y azodicarboxilato de diisopropilo (542 mg, 2,68 mmoles), seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/9) para obtener un producto oleoso
30 (1,24 g). Al producto oleoso obtenido, se añadieron tetrahidrofurano (8 ml) y fluoruro de tetrabutilamonio (2,2 ml/solución 1 M de tetrahidrofurano), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se disolvió en cloroformo. La solución se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico acuosa y se secó. El disolvente de la capa orgánica se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/19 → 1/9 → 1/4 → 1/2) para obtener 49 (497 mg, 61%) en forma de una sustancia parecida a una espuma de color amarillo pálido.
35 APCI-MS m/z 369 [M + H]⁺

40 Síntesis de THK-5066

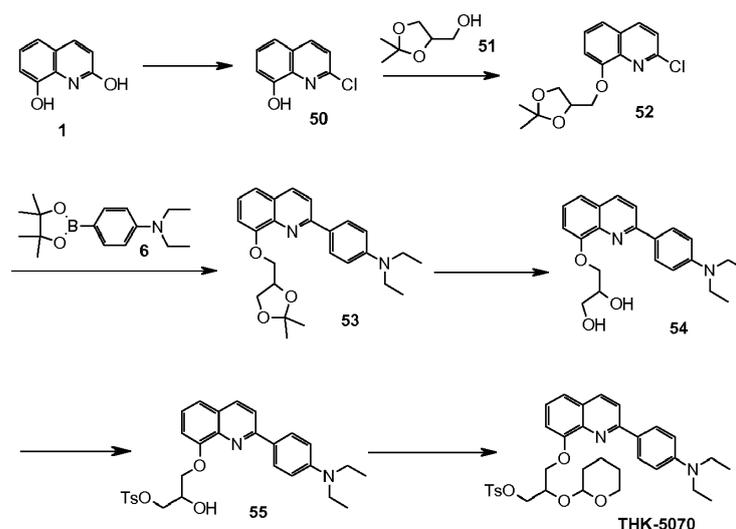
A una solución en acetona (10 ml) de 49 (494 mg, 1,30 mmoles), se añadió ácido oxálico (181 mg, 2,01 mmoles) para formar un oxalato. La acetona se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se cristalizó en éter dietílico para obtener THK-5066 (584 mg, 87%) en forma de un sólido de color naranja oscuro.

45 RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) → 1,15 (6H, q, J = 7,0 Hz), 3,43 (4H, q, J = 7,0 Hz), 4,15 - 4,30 (3H, m), 4,6 - 4,8 (2H, m), 6,81 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,24 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,40 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,49 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,03 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,14 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,27 (1H, d, J = 8,6 Hz)

IR (Nujol) 1592, 1461 cm⁻¹

50 APCI-MS m/z 369 [M + H]⁺

Método de síntesis de THK-5070



Síntesis de 50

5 A una suspensión en N,N-dimetilformamida (20 ml) de 1 (2,00 g, 12,4 mmoles), se le añadió cloruro de tionilo (3,56 ml, 49,6 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hora y, a continuación se añadió cloruro de tionilo (3,56 ml, 49,6 mmoles), seguido de agitación adicional a 50°C durante 3,5 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente, se vertió en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/20) para obtener 50 (1,72 g, 77%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

10 pf 79-80°C, APCI-MS m/z 180/182 [M + H]⁺

Síntesis de 52

15 A una mezcla de 50 (1,71 g, 9,52 mmoles), 51 (1,51 g, 11,4 mmoles), trifetilfosfina (3,00 g, 11,4 mmoles) y tetrahidrofurano (50 ml), se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (2,27 ml, 11,4 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/19, 1/9) para obtener 52 (2,05 g, 73%) en forma de un sólido incoloro.

20 pf 94-95°C, APCI-MS m/z 294/296 [M + H]⁺

Síntesis de 53

25 A una mezcla de 52 (600 mg, 2,04 mmoles), 6 (560 mg, 2,04 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (20 ml), se le añadieron carbonato de potasio (850 mg, 6,12 mmoles), agua (0,36 ml), tetraquitrifenilfosfina paladio (120 mg, 0,102 mmoles) en atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente, y se añadieron agua y acetato de etilo y la materia insoluble se eliminó mediante filtración con Celite, seguido de separación de líquidos del producto filtrado. La capa orgánica se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/9) para obtener 53 (820 mg, 98%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

30 pf 87-89°C

Síntesis de 54

35 Una mezcla de 53 (820 mg, 2,02 mmoles), metanol (50 ml) y ácido clorhídrico 1 N (2,02 ml) se agitó a 70°C durante 1 hora. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y se neutralizó con hidrogenocarbonato de sodio, y después se añadieron acetato de etilo y sulfato de sodio, seguido de agitación a temperatura ambiente. La materia insoluble se eliminó mediante filtración y el disolvente del producto filtrado se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/1, acetato de etilo) para obtener 54 (720 mg, 97%) en forma de una sustancia parecida a una espuma de color amarillo pálido.

40

45

Síntesis de 55

Para una solución en piridina (5 ml)-tetrahidrofurano (5 ml) de 54 (480 mg, 1,31 mmoles), se le añadió una solución en tetrahidrofurano (5 ml) de anhídrido paratoluenosulfónico (641 mg, 1,97 mmoles) gota a gota durante 20 minutos enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. A la solución de reacción, se le añadió metanol y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y después se añadió tolueno que contenía trietilamina y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/2, 1/1) para obtener 55 (340 mg, 50%) en forma de una sustancia parecida a una espuma de color amarillo.

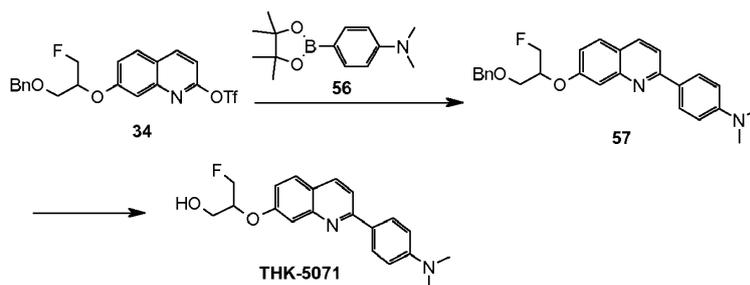
Síntesis de THK-5070

A una solución en tetrahidrofurano (20 ml) de 55 (390 mg, 0,749 mmoles), se le añadieron 3,4-dihidro-2H-pirano (0,204 ml, 2,25 mmoles) y monohidrato de ácido paratoluenosulfónico (168 mg, 0,976 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y después se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (0,475 ml, 5,24 mmoles), seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución de reacción se neutralizó con trietilamina y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/2) y después se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/1) y se cristalizó a partir de metanol (15 ml) para obtener THK-5070 (96 mg, 21%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

pf 80-81°C

IR (Nujol) 1597 cm⁻¹, APCI-MS m/z 605 [M + H]⁺

Método de síntesis de THK-5071



Síntesis de 57

A una mezcla de 34 (735 mg, 1,6 mmoles), 56 (435 mg, 1,76 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (8 ml), se le añadieron una solución de carbonato de sodio 2 M acuoso (1,6 ml, 3,2 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (92 mg, 0,08 mmoles) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 90°C durante 16 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y la materia insoluble se separó mediante filtración, y la solución se lavó con cloroformo. El producto filtrado y el lavado se combinaron y la mezcla se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/5, 1/2) para obtener 57 (678 mg, 98%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

APCI-MS m/z 431 [M + H]⁺

Síntesis de THK-5071

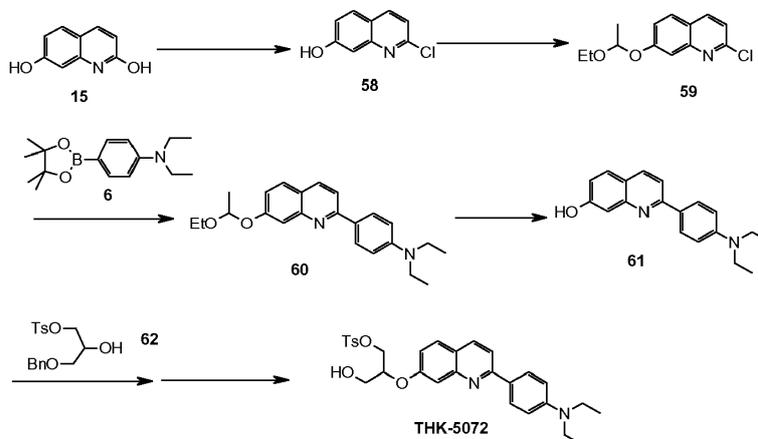
A una mezcla de 57 (638 mg, 1,48 mmoles) y anisol (5 ml), se le añadió ácido metanosulfónico (1 ml) enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo y la solución se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se alcalinizó con carbonato de potasio y se extrajo con cloroformo. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/4) y después se lavó con éter diisopropílico-cloroformo para obtener THK-5071 (394 mg, 78%) en forma de un sólido de color amarillo.

pf 134-135,5°C, RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,01 (6H, s), 3,7 - 3,8 (2H, m), 4,7 - 4,9 (3H, m), 6,84 (2H, d, J = 9 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,7, 2,3Hz), 7,48 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,83 (1H, d, J = 9 Hz), 7,88 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,13 (2H, d, J = 9 Hz), 8,23 (1H, d, J = 8,4Hz)

IR (Nujol) 1597, 1505, 1202 cm⁻¹,

APCI-MS m/z 341 [M + H]⁺

Método de síntesis de THK-5072



5 Síntesis de 58

A una suspensión en N,N-dimetilformamida (30 ml) de 15 (2,87 g, 17,81 mmoles), se le añadió cloruro de tionilo (5,11 ml, 71,23 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de agitación a 70°C durante 30 minutos. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente, se vertió en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/1, acetato de etilo) para obtener 58 (3,04 g, 95%) en forma de un sólido de color parduzco.

APCI-MS m/z 180/182 [M + H]⁺

Síntesis de 59

A una solución en tetrahidrofurano (30 ml) de 58 (1,50 g, 8,35 mmoles) y etil vinil éter (1,21 g, 16,7 mmoles), se le añadió una sal de piridina de ácido paratoluenosulfónico (210 mg, 0,84 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de que el pH de la solución de reacción se ajustó a 8 usando trietilamina, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/20, 1/3) para obtener 59 (1,91 g, 91%) en forma de una sustancia oleosa de color rosa.

APCI-MS m/z 252 [M + H]⁺

Síntesis de 60

A una solución en 1,2-dimetoxietano (62 ml) de 59 (1,90 g, 7,55 mmoles) y 6 (2,08 g, 7,55 mmoles), se le añadieron carbonato de potasio (3,13 g, 22,65 mmoles), agua (1,31 ml) y tetraquitrifenilfosfina paladio (436 mg, 0,38 mmoles) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 80°C durante 27 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y se añadió agua, y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/19) y después se recrystalizó en acetato de etilo-n-hexano (1/9) para obtener 60 (1,50 g, 54%) en forma de cristales de color amarillo.

pf 86-87°C

APCI-MS m/z 365 [M + H]⁺

Síntesis de 61

A una solución en cloruro de metileno (12 ml) de 60 (1,50 g, 4,12 mmoles), se le añadió ácido trifluoroacético (8 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la solución de reacción, se le añadieron agua con hielo y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 9 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo-n-hexano para obtener 61 (1,13 g, 94%) en forma de cristales de color amarillo.

pf 223-224°C

APCI-MS m/z 293 [M + H]⁺

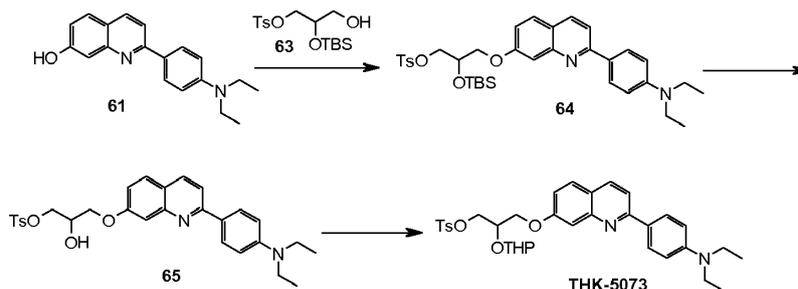
Síntesis de THK-5072

A una mezcla de 61 (500 mg, 1,71 mmoles), 62 (690 mg, 2,05 mmoles), trifenilfosfina (540 mg, 2,05 mmoles) y tetrahidrofurano (25 ml), se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,41 ml, 2,05 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadieron 62 (690 mg, 2,05 mmoles), trifenilfosfina (540 mg, 2,05 mmoles) y tetrahidrofurano (5 ml) enfriando con hielo y agitando, y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,41 ml, 2,05 mmoles), seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/4) para obtener una sustancia oleosa de color amarillo pálido (1,47 g). A una solución en anisol (4 ml) del presente producto, se le añadió ácido metanosulfónico (12 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. La solución de reacción se vertió en agua con hielo y se añadió acetato de etilo, y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 9 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/9, 1/1) para obtener THK-5072 (620 mg, 69%) en forma de una sustancia parecida a una espuma de color amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,15 (6H, t, J = 7,3 Hz), 2,33 (3H, s), 3,43 (4H, q, J = 7,3 Hz), 3,57-3,71 (2H, m), 4,30 (1H, dd, J = 11, 5,7 Hz), 4,38 (1H, dd, J = 11, 3,0 Hz), 4,71-4,77 (1H, m), 5,11 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,79 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,75 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,10 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,8 Hz)

IR (Nujol) 1619, 1593 cm^{-1} ,
APCI-MS m/z 521 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Método de síntesis de THK-5073



Síntesis de 64

A una solución en tetrahidrofurano (45 ml) de 61 (630 mg, 2,16 mmoles), 63 (932 mg, 2,59 mmoles) y trifenilfosfina (678 mg, 2,59 mmoles), se le añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,513 ml, 2,59 mmoles) enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadieron 63 (788 mg, 2,18 mmoles), trifenilfosfina (573 mg, 2,18 mmoles) y tetrahidrofurano (5 ml) enfriando con hielo y agitando, y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,433 ml, 2,18 mmoles), seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/9) para obtener 64 (720 mg, 53%) en forma de sustancia parecida a una espuma de color amarillo pálido.

APCI-MS m/z 635 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Síntesis de 65

A una solución en cloruro de metileno (12 ml) de 64 (710 mg, 1,12 mmoles), se le añadió ácido trifluoroacético (8 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y se añadió agua (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 horas. A la solución de reacción, se le añadieron agua con hielo y acetato de etilo y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 8 utilizando una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/4, 1/2) para obtener 65 (520 mg, 85%) en forma de una sustancia parecida a una espuma de color amarillo.

APCI-MS m/z 221 $[\text{M} + \text{H}]^+$

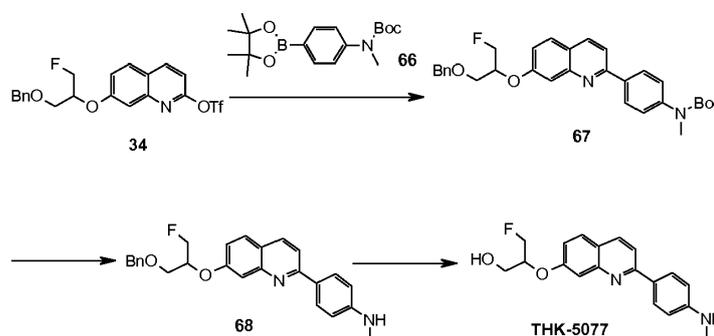
Síntesis de THK-5073

A una solución en cloruro de metileno (60 ml) de 65 (290 mg, 0,557 mmoles), se le añadieron 3,4-dihidro-2H-pirano (0,51 ml, 5,6 mmoles) y una sal de piridina de ácido paratoluenosulfónico (182 mg, 0,724 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la solución de reacción, se le añadieron monohidrato de ácido paratoluenosulfónico (125 mg, 0,724 mmoles) y 3,4-dihidro-2H-pirano (0,51 ml, 5,66 mmoles), seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se neutralizó con trietilamina y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/3, 1/2) para obtener THK-5073 (336 mg, 100%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,15 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,36-1,74 (7H, m), 2,34 (3H, s), 3,43 (4H, q, J = 7,2 Hz), 3,69-3,75, 3,84-3,90 (1H, m), 4,13-4,37 (5H, m), 4,71-4,76, 4,86-4,88 (1H, m), 6,79 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 9,0, 1,9 Hz), 7,25 - 7,29 (1H, m), 7,39-7,44 (2H, m), 7,77-7,82 (3H, m), 7,86 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,11 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,19 - 8,25 (1H, m)

APCI-MS m/z 605 [M + H] $^+$

Método de síntesis de THK-5077



Síntesis de 67

A una mezcla de 34 (1,50 g, 3,3 mmoles), 66 (1,2 g, 3,6 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (15 ml), se le añadieron una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (3,3 ml, 6,6 mmoles) y tetraquitrifenilfosfina paladio (189 mg, 0,16 mmoles) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 90°C durante 1,5 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y la materia insoluble se separó mediante filtración, y la solución se lavó con cloroformo. El producto filtrado y el lavado se combinaron y la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/9, 1/4, 1/2) para obtener 67 (1,70 g, 100%) en forma de una sustancia oleosa incolora.

APCI-MS m/z 517 [M + H] $^+$

Síntesis de 68

A una solución en cloruro de metileno (8 ml) de 67 (1,70 g, 3,29 mmoles), se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida y se añadió cloroformo. La solución se alcalinizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y carbonato de potasio y se extrajo con cloroformo. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice NH (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 3/1) para obtener 68 (1,34 g, 97%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

APCI-MS m/z 417 [M + H] $^+$

Síntesis de THK-5077

A una mezcla de 68 (101 mg, 0,243 mmoles) y tioanisol (2 ml), se le añadió ácido metanosulfónico (0,4 ml) enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo y la solución se lavó con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se extrajo con agua, y la capa de extracto y la capa acuosa anterior se combinaron. La mezcla se alcalinizó con carbonato de potasio y se extrajo con cloroformo. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice NH (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 2/1, 1/1, 1/2) y después se recristalizó en metanol-éter

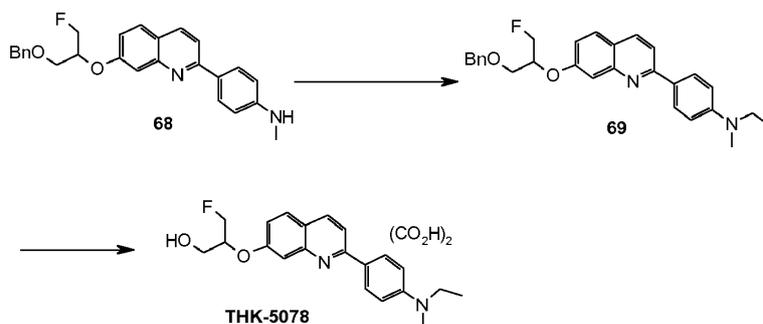
diisopropílico para obtener THK-5077 (54 mg, 68%) en forma de un sólido de color amarillo. pf 143,5-145,5°C, RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,75 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,6 - 3,8 (2H, m), 4,6 - 4,9 (3H, m), 5,10 - 5,13 (1H, m), 5,12 (1H, q, J = 4,9 Hz), 6,10 (1H, s ancho), 6,66 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,07 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,20

(1H, d, J = 7,5 Hz)

IR (Nujol) 2854, 1612, 1461 cm^{-1}

APCI-MS m/z 327 [M + H] $^+$

Método de síntesis de THK-5078



Síntesis de 69

Una mezcla de 68 (637 mg, 1,50 mmoles), acetaldehído (115 mg, 2,60 mmoles), un complejo de picolina y borano (279 mg, 2,60 mmoles) y metanol (10 ml) y ácido acético (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron acetaldehído (1,15 g, 26 mmoles) y un complejo de picolina y borano (279 mg, 2,60 mmoles), seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida y se añadió al residuo ácido clorhídrico acuoso al 10% (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la solución se alcalinizó mediante la adición de carbonato de potasio. La solución de reacción se extrajo con cloroformo y se secó el líquido de extracción, y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 4/1) para obtener 69 (640 mg, 94%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

APCI-MS m/z 445 [M + H] $^+$

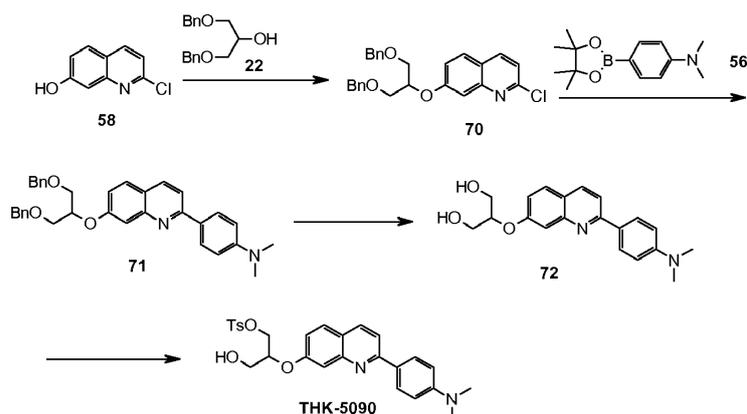
Síntesis de THK-5078

A una mezcla de 69 (639 mg, 1,44 mmoles) y tioanisol (5 ml), se añadió ácido metanosulfónico (1 ml) enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo y la solución se lavó con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se extrajo con agua, y la capa de la extracción y la capa acuosa anterior se combinaron. La mezcla se alcalinizó con carbonato de potasio y se extrajo con cloroformo. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice NH (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 2/1, 1/1) y a continuación se formó un oxalato en acetona para obtener THK-5078 (460 mg, 71%) en forma de cristales de color naranja. pf 134-136°C, RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,10 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,49 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,7 - 3,8 (2H, m), 4,6 - 4,9 (3H, m), 6,83 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,49 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,85 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,89 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,11 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,26 (1H, d, J = 9,0 Hz)

IR (Nujol) 1603, 1458, 1214 cm^{-1}

APCI-MS m/z 355 [M + H] $^+$

Método de síntesis de THK-5090



Síntesis de 70

5 A una solución en tetrahidrofurano (60 ml) de 58 (1,36 g, 7,57 mmoles), 22 (2,48 g, 9,09 mmoles) y trifetilfosfina (2,38 g, 9,09 mmoles), se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,8 ml, 9,09 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadieron 22 (1,24 g, 4,55 mmoles), trifetilfosfina (1,19 g, 4,55 mmoles) y tetrahidrofurano (10 ml) enfriando con hielo y agitando, y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,9 ml, 4,55 mmoles), seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante

10 destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/9) para obtener 70 (3,04 g, 93%) en forma de una sustancia oleosa de color rosa pálido.

APCI-MS m/z 434 [M + H]⁺

15 Síntesis de 71

A una solución en 1,2-dimetoxietano (40 ml) de 70 (2,00 g, 4,61 mmoles) y 56 (1,14 g, 4,61 mmoles), se añadieron carbonato de potasio (1,91 g, 13,83 mmoles), agua (0,8 ml) y tetraquitrifenilfosfina paladio (270 mg, 0,23 mmoles) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 días. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y se añadió agua, y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/9) para obtener 71 (1,22 g, 51%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

25 APCI-MS m/z 519 [M + H]⁺

30 Síntesis de 72 A una mezcla de 71 (1,21 g, 2,33 mmoles) y anisol (3 ml), se añadió ácido metanosulfónico (9 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se vertió en agua con hielo y la solución se extrajo con acetato de etilo-tetrahidrofurano. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y a continuación el residuo se lavó con acetato de etilo-n-hexano (1/2) para obtener 72 (680 mg, 86%) en forma de cristales de color amarillo.

pf 193-194°C

35 APCI-MS m/z 339 [M + H]⁺

Síntesis de THK-5090

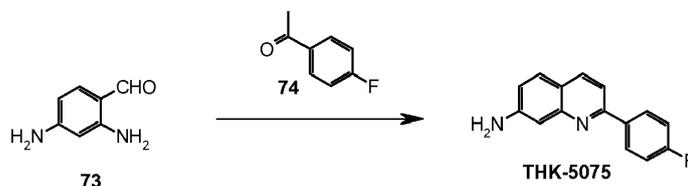
40 A una solución en piridina (15 ml) de 72 (690 mg, 2,04 mmoles), se le añadió una solución en tetrahidrofurano (15 ml) de anhídrido paratoluenosulfónico (1,00 g, 3,06 mmoles) gota a gota durante 35 minutos enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 9 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida (azeotropo de tolueno). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/2, 1/1) y después se recristalizó en acetato de etilo-n-hexano para obtener THK-5090 (459 mg, 46%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

45 pf 100-102°C, RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,33 (3H, s), 3,03 (6H, s), 3,56-3,71 (2H, m), 4,30 (1H, dd, J = 11, 6,0Hz), 4,39 (1H, dd, J = 11, 2,7 Hz), 4,72-4,78 (1H, m), 5,12 (1H, t, J = 5,4 Hz), 6,84 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 9,1, 2,4Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,39 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,75 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,79 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,88 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,13 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,23 (1H, d, J = 7,9 Hz)

50 IR (Nujol) 1731, 1609, 1597 cm⁻¹

APCI-MS m/z 493 [M + H]⁺

Método de síntesis de THK-5075



5

Síntesis de THK-5075

Una mezcla de 73 (1,19 g, 8,74 mmoles), 74 (1,06 ml, 8,74 mmoles), hidróxido de potasio (590 mg, 10,5 mmoles) y tolueno (40 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente, y se añadieron agua y una solución acuosa saturada de cloruro amónico y la solución se extrajo con acetato de etilo. La materia insoluble se eliminó mediante filtración con Celite. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 9/1, 2/1) y después se recristalizó en acetato de etilo-n-hexano para obtener THK-5075 (737 mg, 35%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

10

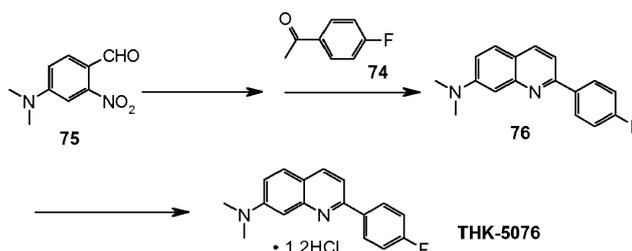
15

pf 160-161°C, RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 5,80 (2H, s), 6,96-7,00 (2H, m), 7,33 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,63 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,11 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,24 (2H, dd, J = 9,0, 5,5 Hz)

IR (Nujol) 3388, 1619, 1600 cm⁻¹APCI-MS m/z 239 [M + H]⁺

20

Método de síntesis de THK-5076



25 Síntesis de 76

A una suspensión en etanol (20 ml) de 75 (1,00 g, 5,15 mmoles), se le añadieron polvo de hierro (1,15 g) y ácido clorhídrico 0,1 N (2,58 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas, y a continuación se añadió ácido clorhídrico 0,1 N (7,72 ml), seguido de calentamiento adicional a reflujo durante 6 horas. A la solución de reacción, se le añadieron 74 (0,625 ml, 5,15 mmoles) e hidróxido de potasio (0,347 g, 6,18 mmoles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 días. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y la materia insoluble se separó mediante filtración, y la solución se lavó con metanol. El producto filtrado y el lavado se combinaron y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se extrajo con ácido clorhídrico acuoso al 10%, y el líquido de extracción de ácido clorhídrico se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 9 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 9/1, 4/1) para obtener 76 (225 mg, 16%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

30

35

40

APCI-MS m/z 267 [M + H]⁺

Síntesis de THK-5076

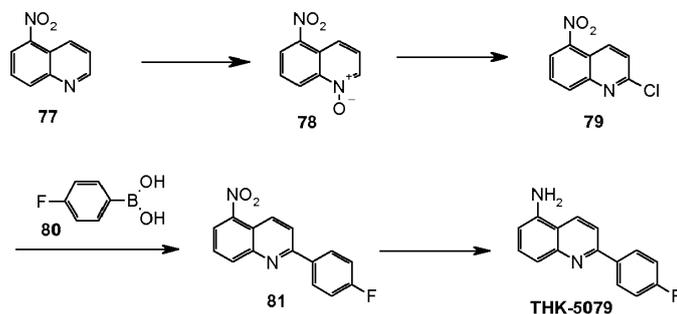
A una solución en metanol (20 ml) de 76 (540 mg, 2,03 mmoles), se le añadió ácido clorhídrico 4M/acetato de etilo (1,02 ml) gota a gota y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se recristalizó en acetato de etilo-isopropanol para obtener THK-5076 (478 mg) en forma de cristales de color naranja. pf 250-251°C, RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,26 (6H, s), 7,46-7,57 (4H, m), 7,85 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,06 (1H, d, J = 9,4 Hz), 8,23 - 8,29 (2H, m), 8,77 (1H, d, J = 8,2 Hz), 15,0 (1H, ancho)

45

50

APCI-MS m/z 267 [M + H]⁺

Método de síntesis de THK-5079



5 Síntesis de 78

A una solución en cloroformo (65 ml) de 77 (5,00 g, 28,71 mmoles), se le añadió una solución en cloroformo (27 ml)-metanol (7 ml) de ácido metaclorobenzoico (10,9 g, 63,16 mmoles) gota a gota a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa de tiosulfato de sodio, y la mezcla disolvente se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se extrajo con cloroformo. El líquido de extracción se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio, se purificó tal cual mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo) y después se lavó con acetato de n-hexano-acetato de (2/1) para obtener 78 (4,96 g, 91 %) en forma de cristales de color amarillo. pf 164-165°C

15 APCI-MS m/z 191 [M + H]⁺

Síntesis de 79

A 78 (4,94 g, 26 mmoles), se añadió oxiclورو de fósforo (22 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió con hielo y se añadió agua con hielo, y después la solución se alcalinizó con amoníaco acuoso y se extrajo con cloroformo. El líquido de extracción se lavó con solución salina saturada y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/cloruro de metileno = 2/1, 1/1, 1/2) y después se lavó con n-hexano para obtener 79 (2,25 g, 42%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

25 APCI-MS m/z 209/211 [M + H]⁺

Síntesis de 81

A una mezcla de 79 (1,04 g, 5 mmoles), 80 (770 mg, 5,5 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (25 ml), se añadieron una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (5 ml, 10 mmoles) y tetraquistrifenilfosfina paladio (289 mg, 0,25 mmoles) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 90°C durante 3 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadió cloroformo y la materia insoluble se eliminó mediante filtración, y la solución se lavó con cloroformo. El producto filtrado y el lavado se combinaron y la mezcla se lavó con solución salina saturada y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: cloruro de metileno/n-hexano = 1/1) y después se lavó con n-hexano para obtener 81 (1,30 g, 97%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

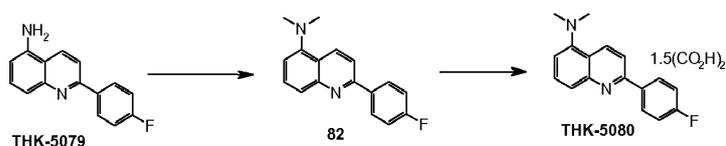
40 APCI-MS m/z 269 [M + H]⁺

Síntesis de THK-5079

Una mezcla de 81 (1,29 g, 4,81 mmoles), Pd-C al 10% (130 mg) y etanol (30 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración y el disolvente del producto filtrado se separó mediante destilación a presión reducida, y a continuación el residuo se lavó con n-hexano para obtener THK-5079 (1,087 g, 95%) en forma de un sólido de color naranja amarillento. pf 105-108°C, RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,9 a 6,3 (2H, s ancho), 6,70 (1H, dd, J = 8,1Hz), 7,23 (1H, d, J = 8 Hz), 7,36 (2H, t, J = 9 Hz), 7,44 (1H, t, J = 8 Hz), 7,98 (1H, d, J = 9 Hz), 8,31 (2H, dd, J = 9,5Hz), 8,63 (1H, d, J = 9 Hz)

50 IR (Nujol) 1614, 1592 cm⁻¹
APCI-MS m/z 239 [M + H]⁺

Método de síntesis de THK-5080



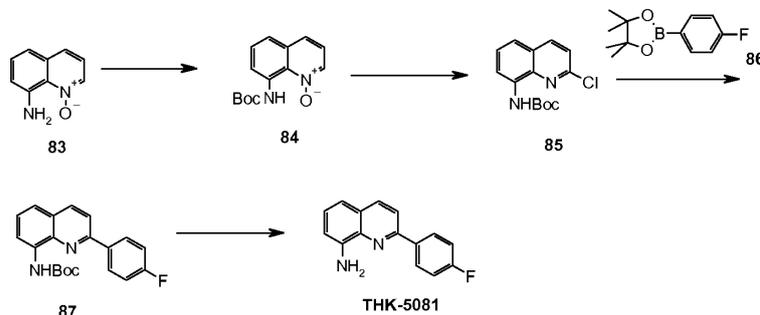
Síntesis de 82

- 5 Una mezcla de THK-5079 (450 mg, 1,9 mmoles), una solución acuosa de formalina al 35% (0,81 g, 9,4 mmoles), un complejo de picolina y borano (303 mg, 2,8 mmoles) y metanol (10 ml)-ácido acético (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió un complejo de picolina y borano (100 mg, 0,93 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida y se añadió al residuo ácido clorhídrico acuoso al 10% (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la solución se alcalinizó mediante la adición de carbonato de potasio. La solución de reacción se extrajo con cloroformo, y el líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 49/1, 19/1) para obtener 82 (465 mg, 92%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo verdoso.
- 10
- 15 APCI-MS m/z 267 [M + H]⁺

Síntesis de THK-5080

- 20 Después de disolver mediante la adición de ácido oxálico (312 mg, 3,47 mmoles) a una solución en acetona (10 ml) de 82 (462 mg, 1,73 mmoles), el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para obtener THK-5080 (620 mg, 89%) en forma de un sólido de color naranja.
 pf 118-120°C, RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,87 (2H, s), 7,15 (1H, dd, J = 6, 1,5Hz), 7,39 (2H, t, J = 9Hz), 7,6 - 7,7 (2H, m), 8,11 (H, d, J = 9Hz), 8,33 (2H, dd, J = 9,5Hz), 8,59 (1H, d, J = 9Hz)
- 25 IR (Nujol) 1638, 1603 cm⁻¹
 APCI-MS m/z 267 [M + H]⁺

Método de síntesis de THK-5081



30 Síntesis de 84

- Una mezcla de 83 (4,78 g, 29,84 mmoles) y Boc₂O (10,28 ml, 44,8 mmoles) se agitó a 80°C durante 2 horas, a 100°C durante 1 hora, seguido de agitación a 120°C durante 30 minutos. La solución de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 4/1, 1/1) para obtener 84 (6,54 g, 84%) en forma de un sólido de color amarillo.
- 35 pf 126-128°C
 APCI-MS m/z 261 [M + H]⁺

Síntesis de 85

- 40 A una solución en cloroformo (120 ml) de 84 (6,62 g, 25,43 mmoles), se le añadieron cloruro de paratoluenosulfonilo (5,82 g, 30,5 mmoles) y carbonato de potasio (4,22 g, 30,5 mmoles) a temperatura ambiente agitando, y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y se añadió agua, y la solución se extrajo con cloroformo. El líquido de extracción se purificó tal cual mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (disolvente de elución: cloroformo) y después cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 100/1 a acetato de etilo) para obtener 85 (3,70 g, 52%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
- 45 pf 99-100°C
 APCI-MS m/z 279 [M + H]⁺

Síntesis de 87

5 A una solución en 1,2-dimetoxietano (44 ml) de 85 (1,50 g, 5,38 mmoles) y 86 (1,20 g, 5,38 mmoles), se le añadieron carbonato de potasio (2,23 g, 16,13 mmoles), agua (0,94 ml) y tetraquistrifenilfosfina paladio (310 mg, 0,27 mmoles) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y se añadió agua, y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/500, 1/100) para obtener 87 (1,68 g, 92%) en forma de un sólido incoloro.

10 APCI-MS m/z 339 [M + H]⁺

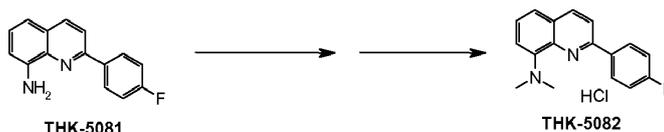
Síntesis de THK-5081

15 A una solución en cloroformo (12 ml) de 87 (1,50 g, 4,43 mmoles), se le añadió ácido trifluoroacético (8 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 9 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/9) y después se recristalizó en n-hexano para obtener THK-5081 (404 mg, 38%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

20 pf 87,5-88°C, RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,25 (2H, ancho), 6,91 (1H, d, J = 7,7Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,29 (1H, t, J = 8,0Hz), 7,35 (2H, t, J = 9,0Hz), 8,08 (1H, d, J = 8,7Hz), 8,26 (1H, d, J = 8,7Hz), 8,43 (2H, dd, J = 8,7, 5,5Hz)

25 IR (Nujol) 3433, 1616, 1600 cm⁻¹
APCI-MS m/z 239 [M + H]⁺

Método de síntesis de THK-5082



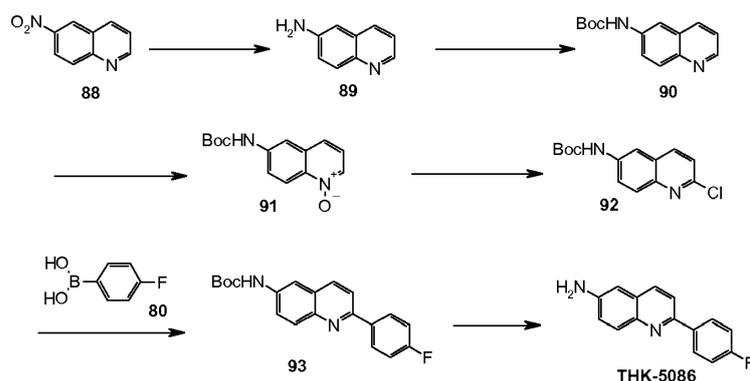
30 Síntesis de THK-5082

35 A una solución en metanol (21 ml)-ácido acético (2,1 ml) de THK-5081 (450 mg, 1,9 mmoles) y una solución acuosa de formalina al 35% (1,51 ml, 18,9 mmoles), se añadió un complejo de picolina y borano (605 mg, 5,67 mmoles) enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa de carbonato de potasio ajustando de ese modo el pH a 8, y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 50/1) y después se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 100/1) para obtener una forma libre (430 mg) de THK-5082 en forma de una sustancia oleosa de color amarillo. El presente producto se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se añadieron gota a gota ácido clorhídrico 4 M/acetato de etilo (0,4 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó para obtener THK-5082 (430 mg, 75%) en forma de cristales incoloros.

40 pf 216-216,5°C, RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,57 (6H, s), 7,41-7,48 (2H, m), 7,76 (1H, t, J = 7,9Hz), 8,15 (1H, d, J = 7,9Hz), 8,24 (1H, d, J = 7,6Hz), 8,38 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,56-8,62 (2H, m), 8,66 (1H, d, J = 8,8Hz), 12,2 (1H, ancho)

45 IR (Nujol) 2252, 1602 cm⁻¹
APCI-MS m/z 267 [M + H]⁺

50 Método de síntesis de THK-5086



Síntesis de 89

- 5 A una suspensión en metanol (50 ml)-tetrahidrofurano (50 ml) de 88 (5,00 g, 28,71 mmoles), se le añadió Pd-C al 10% (humedad de aproximadamente 50%; 1,00 g) bajo atmósfera de hidrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración y el disolvente del producto filtrado se separó mediante destilación a presión reducida para obtener 89 (4,14 g, 100%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
- 10 pf 116-117°C
APCI-MS m/z 145 [M + H]⁺

Síntesis de 90

- 15 Una mezcla de 89 (4,14 g, 28,71 mmoles) y Boc₂O (9,9 ml, 43,1 mmoles) se agitó a 120°C durante 30 minutos. A la solución de reacción, se le añadieron gel de sílice (30 ml) y tolueno (100 ml), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y se purificó tal cual mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 2/1, acetato de etilo) para obtener 90 (5,92 g, 84%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
- 20 pf 132-133°C
APCI-MS m/z 245 [M + H]⁺

Síntesis de 91

- 25 A una solución en cloroformo (55 ml) de 90 (5,91 g, 24,19 mmoles), se le añadió una solución en cloroformo (22 ml)-metanol (6 ml) de ácido metaclorobenzoico (9,19 g, 53,2 mmoles) gota a gota a temperatura ambiente, y la mezcla disolvente se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa de tiosulfato de sodio, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos y extracción adicional con cloroformo. El líquido de extracción se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio, se purificó tal cual mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo) y después se lavó con acetato de n-hexano-acetato de (2/1) para obtener 91 (5,25 g, 83 %) de cristales incoloros.
- 30 pf 212-213°C
APCI-MS m/z 261 [M + H]⁺

Síntesis de 92

- 35 A una solución en cloroformo (200 ml) de 91 (5,25 g, 20,17 mmoles), se le añadieron cloruro de paratoluenosulfonilo (4,61 g, 24,2 mmoles) y carbonato de potasio (3,35 g, 24,2 mmoles) a temperatura ambiente agitando, y la mezcla se calentó a reflujo durante 3,5 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y se añadió agua, y la solución se extrajo con cloroformo. El líquido de extracción se purificó tal cual mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (disolvente de elución: cloroformo) y después se cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 9/1, 4/1) para obtener 92 (1,87 g, 33%) en forma de un sólido incoloro.
- 40 pf 152-153°C
45 APCI-MS m/z 279/281 [M + H]⁺

Síntesis de 93

- 50 A una solución en 1,2-dimetoxietano (30 ml) de 92 (1,00 g, 3,59 mmoles) y 80 (0,60 g, 4,31 mmoles), se le añadieron carbonato de potasio (1,50 g, 10,8 mmoles), agua (0,62 ml) y tetraquitrifenilfosfina paladio (210 mg, 0,18 mmoles) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 80°C durante 5,5 horas. Se dejó que la solución de reacción

recobrar la temperatura ambiente y se añadió agua, y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/4) y después se

5
 pf 194-195°C
 APCI-MS m/z 339 [M + H]⁺

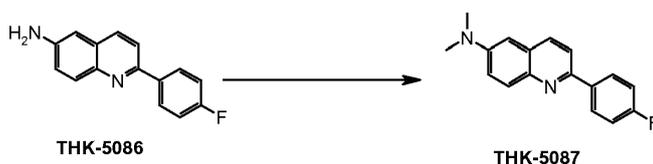
Síntesis de THK-5086

10 A una suspensión en cloroformo (12 ml) de 93 (980 mg, 2,90 mmoles), se le añadió ácido trifluoroacético (8 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 9 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/2) y después se recristalizó en acetato de etilo-n-hexano para obtener THK-5086 (635 mg, 92%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

15
 pf 145,5-146°C, RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 5,71 (2H, s), 6,82 (1H, d, J = 2,6Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,0, 2,6Hz), 7,29-7,35 (2H, m), 7,75 (1H, d, J = 9,0Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,7Hz), 8,03 (1H, d, J = 8,7Hz), 8,19 - 8,24 (2H, m)

20
 IR (Nujol) 3342, 1628 cm⁻¹
 APCI-MS m/z 239 [M + H]⁺

Método de síntesis de THK-5087



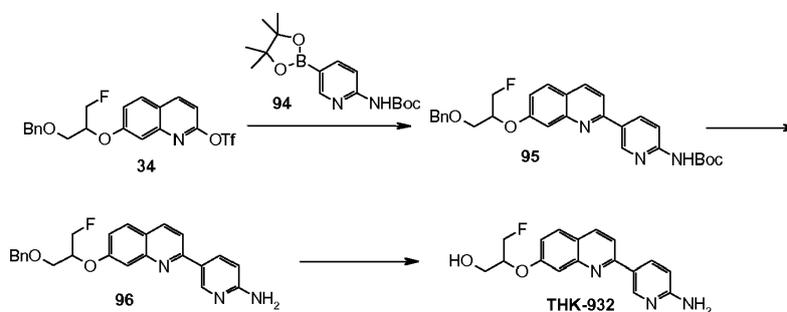
25
 Síntesis de THK-5087

30 A una solución en metanol (21 ml)-ácido acético (2,1 ml) de THK-5086 (440 mg, 1,85 mmoles) y una solución acuosa de formalina al 37% (1,48 ml, 18,5 mmoles), se le añadió un complejo de picolina y borano (590 mg, 5,55 mmoles) enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Después de ajustar el pH de la solución de reacción a 9 mediante la adición de una solución acuosa de carbonato de potasio, se extrajo la solución con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 9/1, 4/1) y después se recristalizó en n-hexano-acetato de etilo para obtener THK-5087 (415 mg, 84%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

35
 pf 172-173°C, RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,06 (6H, s), 6,96 (1H, d, J = 2,7Hz), 7,30-7,37 (2H, m), 7,47 (1H, dd, J = 9,4, 3,0Hz), 7,88 (1H, d, J = 9,4Hz), 7,96 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,17 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,22 - 8,28 (2H, m)

40
 IR (Nujol) 1618 cm⁻¹
 APCI-MS m/z 267 [M + H]⁺

Método de síntesis de THK-932



45 Síntesis de 95

A una solución en 1,2-dimetoxietano (27 ml) de 34 (1,05 g, 2,28 mmoles) y 94 (720 mg, 2,28 mmoles), se le añadieron carbonato de potasio (940 mg, 6,83 mmoles), agua (0,57 ml) y tetraquitrifenilfosfina paladio (131 mg, 0,114 mmoles) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 80°C durante 1,5 horas. Se dejó que la solución

de reacción recobrar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y después se secó. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 4/1 → 3/1) para obtener 95 (900 mg, 78%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

5 pf 150-152°C, APCI-MS m/z 504 [M + H]⁺

Síntesis de 96

10 A una solución en cloroformo (12 ml) de 95 (900 mg, 1,79 mmoles), se le añadió ácido trifluoroacético (8 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió con hielo, se neutralizó con una solución acuosa de carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se concentró a presión reducida para obtener 96 (720 mg, 99%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

15 APCI-MS m/z 404 [M + H]⁺

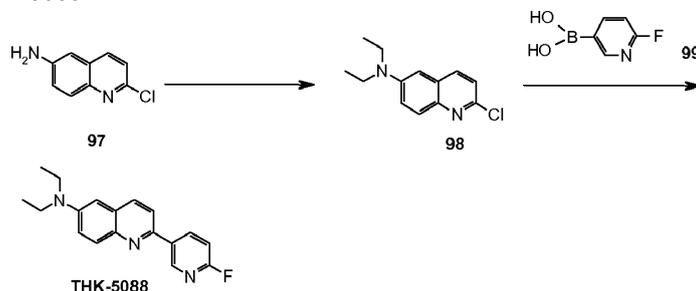
Síntesis de THK-932

20 A una solución en anisol (5 ml) de 96 (720 mg, 1,78 mmoles), se le añadió ácido metanosulfónico (20 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió con hielo y se añadió gota a gota agua helada, y la solución se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 9 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. La capa orgánica se lavó con agua y se secó, y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 → acetato de etilo) y después se recrystalizó en acetato de etilo para obtener THK-932 (390 mg, 69%) en forma de cristales incoloros.

25 pf 160-161°C, RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,66-3,77 (2H, m), 4,65-4,86 (3H, m), 5,14 (1H, t, J = 5,8Hz), 6,41 (2H, s), 6,57 (1H, d, J = 9,0Hz), 7,20 (1H, dd, J = 8,8, 2,4Hz), 7,48 (1H, d, J = 2,4Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,87 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,18-8,38 (2H, m), 8,83 (1H, d, J = 2,4Hz)

30 IR (Nujol) 3335, 1638, 1613 cm⁻¹

Método de síntesis de THK-5088



35 Síntesis de 98

40 A una mezcla de 97 (387 mg, 2,17 mmoles), acetaldehído (2,39 g, 54,3 mmoles) y metanol (10 ml)-ácido acético (1 ml), se le añadió un complejo de picolina y borano (1,16 g, 10,8 mmoles) enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida y se añadió al residuo ácido clorhídrico acuoso al 10% (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la solución se alcalinizó mediante la adición de carbonato de potasio. La solución de reacción se extrajo con cloroformo y se secó el líquido de extracción, y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 19/1) para obtener 98 (353 mg, 69%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

45 APCI-MS m/z 235/237 [M + H]⁺

Síntesis de THK-5088

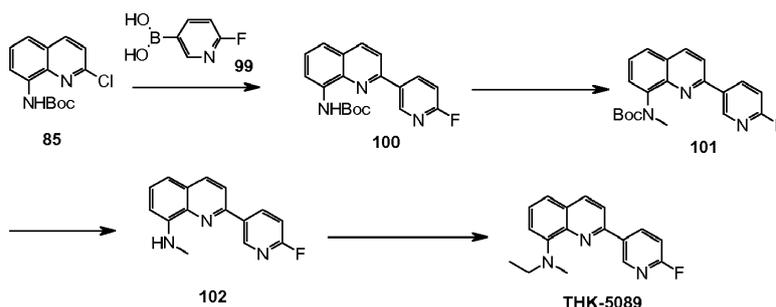
50 A una mezcla de 98 (348 mg, 1,48 mmoles), 99 (230 mg, 1,6 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (7,5 ml), se le añadieron una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (1,5 ml, 3,0 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (86 mg, 0,074 mmoles) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 90°C durante 6 horas. Se añadieron a la solución de reacción, 99 (115 mg, 0,816 mmoles), una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (0,75 ml, 1,5 mmoles) y tetraquitrifenilfosfina paladio (43 mg, 0,037 mmoles) bajo una atmósfera de argón, seguido de agitación adicional a

90°C durante 6 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida y la solución se extrajo con cloroformo. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 9/1) y a continuación cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice NH (disolvente de elución: n-hexano, n-hexano/acetato de etilo = 49/1, 19/1) y después se lavó con n-hexano frío para obtener THK-5088 (380 mg, 87%) en forma de un sólido de color pardo amarillento.

pf 118-120°C, RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,18 (6H, t, J = 7,0Hz), 3,50 (4H, q, J = 7,0Hz), 6,94 (1H, s), 7,32 (1H, dd, J = 6,1, 1,5Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,89 (1H, d, J = 9Hz), 8,01 (1H, d, J = 9Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,3Hz), 8,74 (1H, dt, J = 8,3, 2,6Hz), 9,01 (1H, d, J = 2,6Hz)

IR (Nujol) 1465, 1376 cm^{-1}
APCI-MS m/z 296 [M + H] $^+$

Método de síntesis de THK-5089



Síntesis de 100

A una mezcla de 85 (1,00 g, 3,59 mmoles), 99 (0,61 g, 4,31 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (30 ml), se le añadieron carbonato de potasio (1,49 g, 10,76 mmoles), agua (0,62 ml) y tetraquistrifenilfosfina paladio (210 mg, 0,18 mmoles) en atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 80°C durante 2,5 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y se añadió agua, y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/9, 1/4) y después se recristalizó en acetato de etilo-n-hexano para obtener 100 (1,01 g, 83%) en forma de cristales incoloros.

pf 189,5-190°C
APCI-MS m/z 340 [M + H] $^+$

Síntesis de 101

A una solución en N,N-dimetilformamida (33 ml) de 100 (1,00 g, 2,95 mmoles), se le añadió hidruro de sodio 60% (131 mg, 3,28 mmoles) enfriando con hielo y agitando bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos y se añadió gota a gota yoduro de metilo (0,22 ml, 3,54 mmoles) a la misma temperatura, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo, y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/9, 1/4) para obtener 101 (1,03 g, 98%) en forma de un sólido incoloro.

pf 147-148°C
APCI-MS m/z 354 [M + H] $^+$

Síntesis de 102

A una solución en cloroformo (12 ml) de 101 (1,02 g, 2,89 mmoles), se le añadió ácido trifluoroacético (8 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 9 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/9) para obtener 102 (732 mg, 100%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

APCI-MS m/z 254 [M + H] $^+$

Síntesis de THK-5089

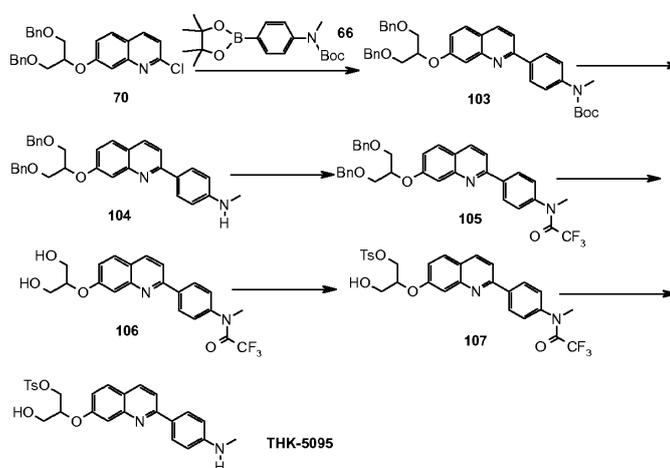
A una solución en metanol (32 ml)-ácido acético (3,2 ml), de 102 (730 mg, 2,88 mmoles) y acetaldehído (1,63 ml, 28,8 mmoles), se le añadió poco a poco un complejo de picolina y borano (930 mg, 8,64 mmoles) enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadieron agua y una solución acuosa de carbonato de potasio ajustando de ese modo el pH a 9, y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 9/1, 4/1) y después se recrystalizó en n-hexano para obtener THK-5089 (680 mg, 84%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

pf 71-72°C, RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,20 (3H, t, J = 7,1Hz), 3,04 (3H, s), 3,72 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,7 - 7,12 (1H, ancho), 7,39 (1H, dd, J = 8,5, 2,7Hz), 7,42-7,49 (2H, m), 8,16 (1H, d, J = 8,5Hz), 8,40 (1H, d, J = 8,5Hz), 8,79 (1H, td, J = 8,3, 2,7Hz), 9,09 (1H, d, J = 2,7Hz)

IR (Nujol) 1598 cm^{-1}

APCI-MS m/z 282 [M + H] $^+$

15 Método de síntesis de THK-5095



Síntesis de 103

A una solución en 1,2-dimetoxietano (38 ml) de 70 (2,02 g, 4,66 mmoles) y 66 (1,55 g, 4,66 mmoles), se le añadieron carbonato de potasio (1,93 g, 13,97 mmoles), agua (0,81 ml) y tetraquitrifenilfosfina paladio (540 mg, 0,47 mmoles) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y se añadió agua, y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/4) para obtener 103 (2,82 g, 100%) en forma de una sustancia oleosa de color rosa pálido.

APCI-MS m/z 605 [M + H] $^+$

Síntesis de 104

A una solución en cloroformo (24 ml) de 103 (2,81 g, 4,65 mmoles), se le añadió ácido trifluoroacético (16 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadieron agua y acetato de etilo, y la solución se alcalinizó con una solución acuosa de carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 3/1, 2/1) para obtener 104 (2,28 g, 97%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

APCI-MS m/z 505 [M + H] $^+$

Síntesis de 105

A una solución en cloroformo (20 ml) de 104 (1,14 g, 2,26 mmoles), se le añadieron trietilamina (0,473 ml, 3,39 mmoles) y a continuación anhídrido trifluoroacético (0,383 ml, 2,71 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/4) para obtener 105 (1,36 g, 100%) en

forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

APCI-MS m/z 601 [M + H]⁺

Síntesis de 106

5 A una mezcla de 105 (1,36 g, 2,26 mmoles) y anisol (2 ml), se le añadió ácido metanosulfónico (6 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La solución de reacción se enfrió con hielo y se añadió agua con hielo, y la solución se alcalinizó con una solución acuosa de carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/1, acetato de etilo) para obtener 106 (890 mg, 94%) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo pálido.

APCI-MS m/z 421 [M + H]⁺

15 Síntesis de 107

A una solución en piridina (10 ml) de 106 (880 mg, 2,09 mmoles), se le añadió una solución en tetrahidrofurano (15 ml) de anhídrido paratoluenosulfónico (1,03 g, 3,14 mmoles) gota a gota durante 20 minutos enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo, y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 9 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida (azeótropo de tolueno). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/2, 1/1, acetato de etilo) para obtener 107 (750 mg, 63%) en forma de una sustancia amorfa incolora.

25 APCI-MS m/z 575 [M + H]⁺

Síntesis de THK-5095

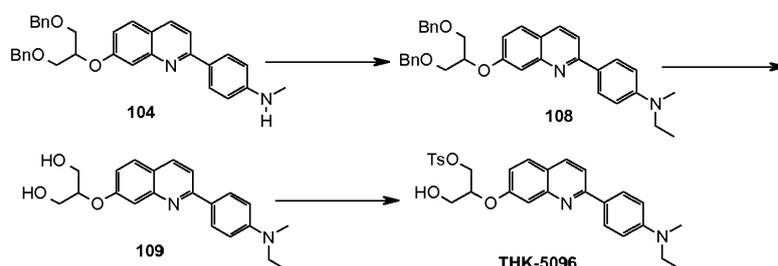
30 A una solución en tetrahidrofurano (10 ml)-agua (1 ml) de 107 (750 mg, 1,31 mmoles), se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (82 mg, 1,97 mmoles) enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/1, 2/1) y después se

35 recristalizó en acetato de etilo-n-hexano para obtener THK-5095 (563 mg, 90%) en forma de cristales incoloros. pf 109-111°C, RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,33 (3H, s), 2,76 (3H, d, J = 4,5Hz), 3,56-3,71 (2H, m), 4,30 (1H, dd, J = 11, 5,7Hz), 4,38 (1H, dd, J = 11, 3,0Hz), 4,71-4,76 (1H, m), 5,11 (1H, t, J = 5,6Hz) 6,14 (1H, ancho), 6,66 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,01 (1H, dd, J = 8,8, 2,4Hz), 7,31 (1H, d, J = 2,1Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,5Hz), 7,75 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,78 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,06 (2H, d, J = 8,8Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,5Hz)

40 IR (Nujol) 3359, 1741, 1608 cm⁻¹

APCI-MS m/z 479 [M + H]⁺

Método de síntesis de THK-5096



45

Síntesis de 108

50 A una solución en metanol (25 ml)-ácido acético (2,5 ml) de 104 (1,13 g, 2,24 mmoles) y acetaldehído (1,26 ml, 22,4 mmoles), se le añadió un complejo de picolina y borano (720 mg, 6,72 mmoles) enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo, y la solución se extrajo con acetato de etilo, ajustando el pH a 9 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 9/1, 4/1) para obtener 108 (1,08 g, 91%) en forma de una sustancia oleosa de color

55

amarillo pálido.

APCI-MS m/z 533 [M + H]⁺

Síntesis de 109

5

A una mezcla de 108 (1,15 g, 2,16 mmoles) y anisol (3 ml), se le añadió ácido metanosulfónico (9 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La solución de reacción se enfrió con hielo y se añadió agua con hielo, y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 9 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo-n-hexano (1/1) para obtener 109 (640 mg, 84%) en forma de cristales de color amarillo.

10

pf 136-137°C

APCI-MS m/z 353 [M + H]⁺

15 Síntesis de THK-5096

A una solución en piridina (10 ml) de 109 (630 mg, 1,79 mmoles), se le añadió una solución en tetrahidrofurano (10 ml) de anhídrido paratoluenosulfónico (875 mg, 2,68 mmoles) gota a gota durante 30 minutos enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo, y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 9 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida (azeótropo de tolueno). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/2, acetato de etilo) y después se recrystalizó en acetato de etilo-n-hexano para obtener THK-5096 (450 mg, 50%) en forma de cristales de color amarillo.

20

25

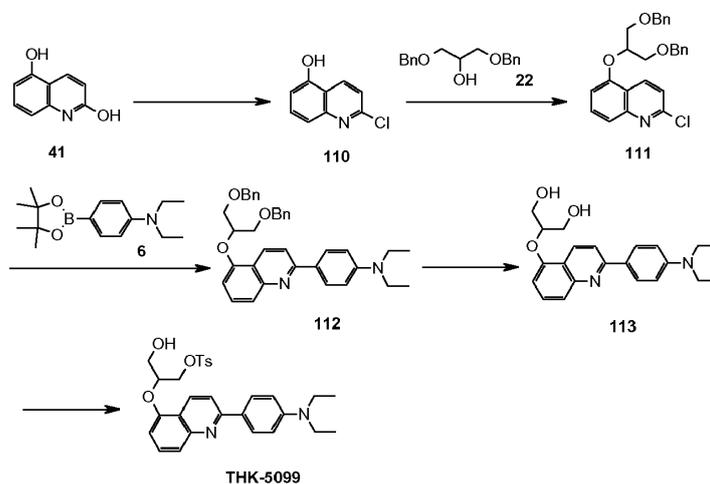
pf 89-90°C, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,10 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,33 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,48 (2H, q, J = 7,0Hz), 3,37-3,71 (2H, m), 4,30 (1H, dd, J = 11, 5,7Hz), 4,38 (1H, dd, J = 11, 2,7Hz), 4,71-4,78 (1H, m), 5,11 (1H, t, J = 5,4Hz), 6,83 (2H, d, J = 9,1Hz), 7,02 (1H, dd, J = 8,9, 2,3Hz), 7,33 (1H, d, J = 1,8Hz), 7,39 (2H, d, J = 7,9Hz), 7,75 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,87 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,11 (2H, d, J = 9,1Hz), 8,21 (1H, d, J = 9,1Hz)

30

IR (Nujol) 1620, 1597 cm⁻¹

APCI-MS m/z 507 [M + H]⁺

Método de síntesis de THK-5099



35

Síntesis de 110

A una suspensión en N,N-dimetilformamida (30 ml) de 41 (5,84 g, 36,24 mmoles), se le añadió cloruro de tionilo (10,39 ml, 145 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se enfrió con hielo y se añadió agua con hielo, y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 7 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se lavó con agua, se secó, se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/9, 1/4) y después se recrystalizó en acetato de etilo-n-hexano para obtener 110 (3,88 g, 60%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

40

45

pf 176-177°C

APCI-MS m/z 180 [M + H]⁺

Síntesis de 111

5 A una solución en tetrahidrofurano (30 ml) de 110 (700 mg, 3,90 mmoles), 22 (1,27 g, 4,68 mmoles) y trifenilfosfina (1,23 g, 4,68 mmoles), se le añadió una solución en tetrahidrofurano de azodicarboxilato de diisopropilo (5 ml) (0,93 ml, 4,68 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la solución de reacción, se le añadieron una solución en tetrahidrofurano (5 ml) de 22 (1,27 g, 4,68 mmoles) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,93 ml, 4,68 mmoles), seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/20, 1/15) para obtener 111 (1,18 g, 70%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

10 APCI-MS m/z 434 [M + H]⁺

Síntesis de 112

15 A una solución en 1,2-dimetoxietano (25 ml) de 111 (1,17 g, 2,70 mmoles) y 6 (740 mg, 2,70 mmoles), se le añadieron carbonato de potasio (1,12 g, 8,09 mmoles), agua (0,5 ml) y tetraquitrifenilfosfina paladio (310 mg, 0,27 mmoles) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 80°C durante 7 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y se añadió agua, y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/9, 1/4) para obtener 112 (1,48 g, 100%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

20 APCI-MS m/z 547 [M + H]⁺

Síntesis de 113

25 A una mezcla de 112 (1,47 g, 2,69 mmoles) y anisol (4 ml), se le añadió ácido metanosulfónico (12 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se vertió en agua con hielo, y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 8 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se lavó con hexano para obtener 113 (900 mg, 91%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

30 pf 165-166°C
APCI-MS m/z 367 [M + H]⁺

35 Síntesis de THK-5099

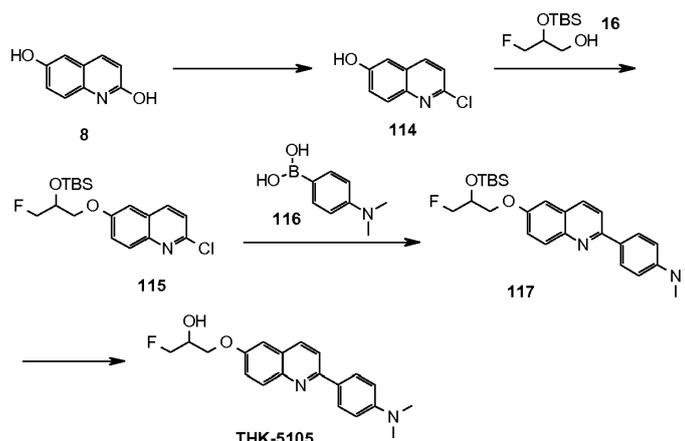
A una solución en piridina (15 ml) de 113 (890 mg, 2,43 mmoles), se le añadió una solución en tetrahidrofurano (15 ml) de anhídrido paratoluenosulfónico (1,19 g, 3,64 mmoles) gota a gota durante 30 minutos enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo, y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 9 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida (azeótropo de tolueno). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/4) y después se recristalizó en acetato de etilo para obtener THK-5099 (658 mg, 52%) en forma de cristales de color amarillo.

40 pf 143-143,5°C, RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (6H, t, J = 7,0Hz), 2,31 (3H, s), 3,43 (4H, q, J = 7,0Hz), 3,67-3,72 (2H, m), 4,37 (1H, dd, J = 11, 5,7Hz), 4,42 (1H, dd, J = 11, 3,0Hz), 4,71-4,77 (1H, m), 5,13 (1H, t, J = 5,6Hz), 6,80 (2H, d, J = 9,1Hz), 6,94 (1H, dd, J = 5,6, 3,2Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,51-7,54 (2H, m), 7,68 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,93 (1H, d, J = 9,1Hz), 8,12 (2H, d, J = 9,1Hz), 8,25 (1H, d, J = 8,8Hz)

45 IR (Nujol) 1593 cm⁻¹

50 APCI-MS m/z 521 [M + H]⁺

Método de síntesis de THK-5105



Síntesis de 114

5 A una suspensión en N,N-dimetilformamida (20 ml) de 8 (1,16 g, 10 mmoles), se le añadió cloruro de tionilo (5 g, 42 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/4) para obtener 114 (1,12 g, 62%) en forma de un sólido incoloro.

10 pf 190-191°C

Síntesis de 115

15 A una solución en tetrahidrofurano (20 ml) de 114 (1,0 g, 5,57 mmoles), 16 (1,2 g, 5,76 mmoles) y trifenilfosfina (1,9 g, 7,24 mmoles), se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,46 g, 7,22 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/7) para obtener 115 (1,78 g, 86%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

20 pf 50 a 52°C

Síntesis de 117

25 A una solución en 1,2-dimetoxietano (14 ml) de 115 (600 mg, 1,62 mmoles) y 116 (294 mg, 1,78 mmoles), se le añadieron carbonato de potasio (670 mg, 4,87 mmoles), agua (0,28 ml) y tetraquitrifenilfosfina paladio (190 mg, 0,16 mmoles) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y se añadió agua, y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/19, 1/9) para obtener 117 (690 mg, 94%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

30 pf 131-133°C
APCI-MS m/z 455 [M + H]⁺

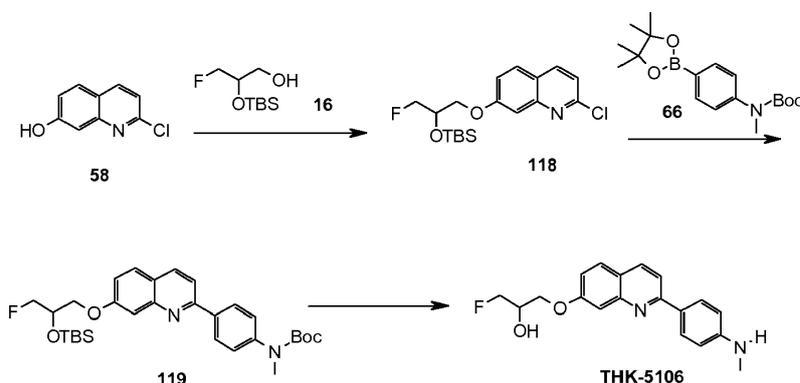
35 Síntesis de THK-5105

A una solución en tetrahidrofurano (20 ml) de 117 (690 mg, 1,52 mmoles), se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,52 ml/solución 1M en tetrahidrofurano), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/4, 1/1) y después se recristalizó a partir de acetato de etilo para obtener THK-5105 (437 mg, 85%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

40 pf 178-179°C, RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,7 - 4,18 (3H, m), 4,44-4,65 (2H, m), 5,52 (1H, ancho), 6,84 (2H, d, J = 9,1Hz), 7,36-7,41 (2H, m), 7,90 (1H, d, J = 10Hz), 7,99 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,10 (2H, d, J = 9,1Hz), 8,23 (1H, d, J = 8,8Hz)

45 IR (Nujol) 3406, 1616 cm⁻¹
APCI-MS m/z 341 [M + H]⁺

Método de síntesis de THK-5106



Síntesis de 118

5 A una solución en tetrahidrofurano (40 ml) de 58 (2,00 g, 10,6 mmoles), 16 (2,64 g, 12,7 mmoles) y trifetilfosfina (3,32 g, 12,7 mmoles), se le añadió una solución en tetrahidrofurano de azodicarboxilato de diisopropilo (10 ml) (2,51 ml, 12,7 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/20) para obtener 118 (3,90 g, 100%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillado pálido.

10 APCI-MS m/z 370/372 [M + H]⁺

15 Síntesis de 119

Una mezcla de 118 (1,83 g, 4,9 mmoles), 66 (1,73 g, 5,2 mmoles), carbonato de potasio (1,37 g, 9,9 mmoles), tetraquitrifenilfosfina paladio (300 mg, 0,26 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (45 ml)-agua (5 ml) se agitó bajo una atmósfera de argón a 85°C durante 2 horas y se añadieron tetraquitrifenilfosfina paladio (283 mg, 0,245 mmoles) y carbonato de potasio (678 mg, 4,9 mmoles), seguido de agitación a la misma temperatura durante 4 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y se añadió agua, y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida y a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano, acetato de etilo/n-hexano = 1/9) para obtener 119 (2,28 g, 85%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

20 APCI-MS m/z 541 [M + H]⁺

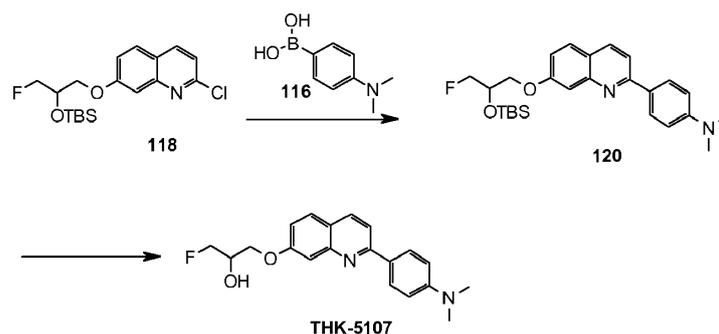
Síntesis de THK-5106

30 A una solución en cloroformo (21 ml) de 119 (2,25 g, 3,33 mmoles), se le añadió ácido trifluoroacético (14 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadió gota a gota agua (7 ml), seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida y se añadió cloroformo, y la solución se alcalinizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo/metanol (19/1). El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo, cloroformo/metanol = 19/1) y después se lavó con n-hexano y éter diisopropílico para obtener THK-5106 (1,0 g, 92%) en forma de un sólido de color amarillo.

35 pf 137-139°C, RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,76 (3H, d, J = 4,4Hz), 4,1-4,2 (3H, m), 4,4-4,7 (2H, m), 5,53 (1H, d, J = 4,8Hz), 6,13 (1H, s ancho) 6,66 (2H, d, J = 8,7Hz), 7,15 (1H, dd, J = 9,0, 2,6Hz), 7,35 (1H, d, J = 2,6Hz), 7,80 (1H, d, J = 9,0Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,7Hz), 8,06 (2H, d, J = 9,0Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,3Hz)

40 IR (Nujol) 1612, 1598 cm⁻¹
APCI-MS m/z 327 [M + H]⁺

45 Método de síntesis de THK-5107



Síntesis de 120

5 A una solución en 1,2-dimetoxietano (20 ml) de 118 (800 mg, 2,16 mmoles) y 116 (390 mg, 2,38 mmoles), se le añadieron carbonato de potasio (900 mg, 6,49 mmoles), agua (0,38 ml) y tetraquitrifenilfosfina paladio (380 mg, 0,22 mmoles) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó 80°C durante 3,5 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrar la temperatura ambiente y se añadió agua, y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/19) para obtener 120 (860 mg, 88%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

10 pf 102-106°C
APCI-MS m/z 455 [M + H]⁺

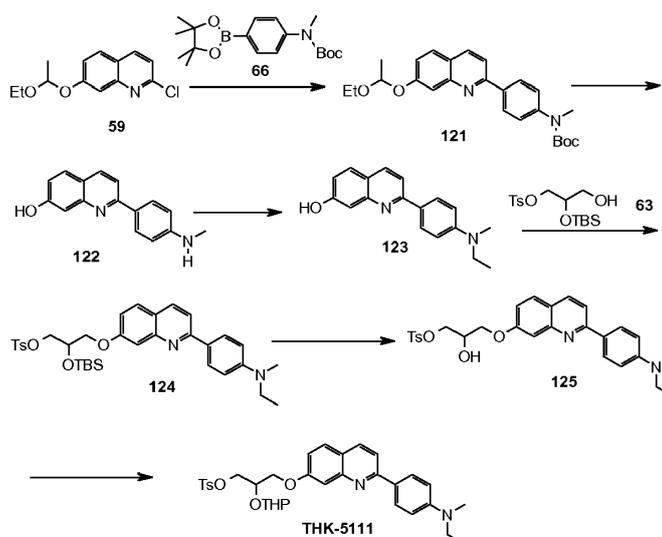
15 Síntesis de THK-5107

A una solución en tetrahidrofurano (10 ml) de 120 (850 mg, 1,87 mmoles), se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,87 ml/solución 1M en tetrahidrofurano), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/4, 1/2) para obtener THK-5107 (352 mg, 55%) en forma de cristales de color amarillo.

20 pf 163,5-164°C, RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,01 (6H, s), 4,9 - 4,22 (3H, m), 4,44-4,65 (2H, m), 5,53 (1H, ancho), 6,84 (2H, d, J = 9,1Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,8, 2,4Hz), 7,38 (1H, d, J = 2,4Hz), 7,83 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,5Hz), 8,13 (2H, d, J = 9,1Hz), 8,25 (1H, d, J = 8,8Hz)

25 IR (Nujol) 1619, 1608, 1595 cm⁻¹
APCI-MS m/z 341 [M + H]⁺

30 Método de síntesis de THK-5111



Síntesis de 121

A una solución en 1,2-dimetoxietano (65 ml) de 59 (2,01 g, 7,99 mmoles) y 66 (2,66 g, 7,99 mmoles), se le añadieron carbonato de potasio (3,31 g, 24,0 mmoles), agua (1,39 ml) y tetraquitrifenilfosfina paladio (920 mg, 0,80 mmoles) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 80°C durante 8 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrar la temperatura ambiente y se añadió agua, y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/19, 1/9, 1/4) para obtener 121 (3,38 g, 100%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

5

Síntesis de 122

10

A una solución en cloroformo (12 ml) de 121 (3,37 g, 7,98 mmoles), se le añadió ácido trifluoroacético (8 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua, y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 9 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo para obtener 122 (1,71 g, 86%) en forma de cristales de color amarillo.

15

pf 262-265°C

APCI-MS m/z 251 [M + H]⁺

20

Síntesis de 123

A una solución en metanol (35 ml)-ácido acético (3,5 ml) de 122 (800 mg, 3,20 mmoles) y acetaldehído (1,80 ml, 32,0 mmoles), se le añadió un complejo de picolina y borano (1,03 g, 9,59 mmoles) enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo, y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 9 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo para obtener 123 (840 mg, 94%) en forma de cristales de color amarillo.

25

pf 212-213°C

APCI-MS m/z 279 [M + H]⁺

30

Síntesis de 124

A una solución en tetrahidrofurano (30 ml) de 123 (830 mg, 2,98 mmoles), 63 (1,29 g, 3,58 mmoles) y trifenilfosfina (940 mg, 3,58 mmoles), se le añadió una solución en tetrahidrofurano (10 ml) de azodicarboxilato de diisopropilo (0,71 ml, 3,58 mmoles) gota a gota durante 1 hora enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a la misma temperatura 1 hora, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadieron 63 (540 mg, 1,49 mmoles) y trifenilfosfina (390 mg, 1,49 mmoles) enfriando con hielo y agitando, y se añadieron azodicarboxilato de diisopropilo (0,3 ml, 1,49 mmoles) y tetrahidrofurano (10 ml), seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/9) para obtener 124 (2,21 g) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

35

40

45

APCI-MS m/z 621 [M + H]⁺

Síntesis de 125

A una solución en cloroformo (12 ml) de 124 (2,21 g), se le añadió ácido trifluoroacético (8 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando y se añadió agua (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadieron agua con hielo y acetato de etilo, y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 9 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/2, 1/1) para obtener 125 (1,27 g, 84% a partir de 123) en forma de una sustancia parecida a una espuma de color amarillo.

50

55

APCI-MS m/z 507 [M + H]⁺

Síntesis de THK-5111

60

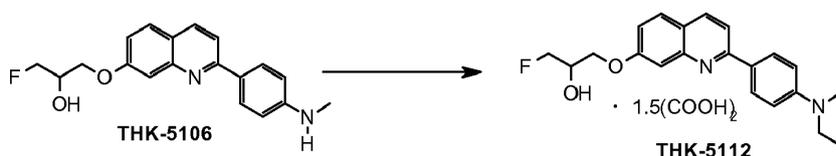
A una solución en cloruro de metileno (30 ml) de 125 (940 mg, 1,86 mmoles), se le añadieron 3,4-dihidro-2H-pirano (3,36 ml, 37,2 mmoles) y monohidrato de ácido paratoluenosulfónico (415 mg, 2,42 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La solución de reacción se neutralizó con trietilamina y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de

silíce (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/4) para obtener THK-5111 (1,05 g, 96%) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo.

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,10 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,36-1,70 (6H, m), 2,34 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,37-3,45 (1H, m), 3,49 (2H, q, J = 7,2Hz), 3,68-3,74, 3,84-3,90 (1H, m), 4,13-4,37 (5H, m), 4,71-4,74, 4,86-4,88 (1H, m), 6,84 (2H, d, J = 8,7Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,7Hz), 7,31 (1H, ancho), 7,39-7,44 (2H, m), 7,78-7,84 (3H, m), 7,90 (1H, d, J = 9,0Hz), 8,12 (2H, d, J = 9,0Hz), 8,27 (1H, ancho)

APCI-MS m/z 591 [M + H] $^+$

Método de síntesis de THK-5112



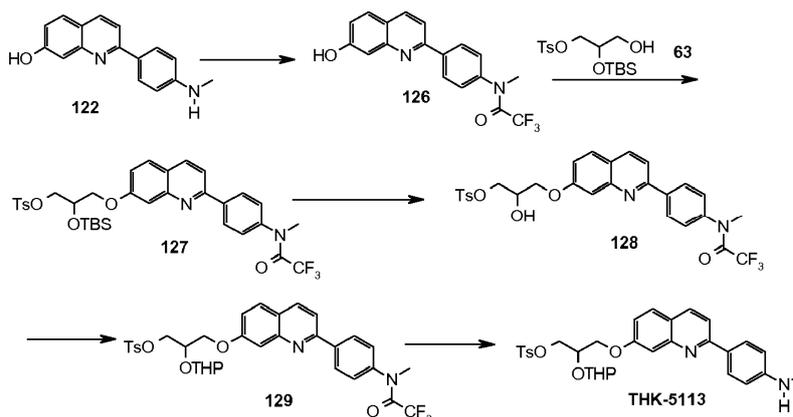
Síntesis de THK-5112

A una solución en metanol (10 ml)-ácido acético (1 ml) de THK-5106 (478 mg, 1,46 mmoles) y acetaldehído (323 mg, 7,3 mmoles), se le añadió un complejo de picolina y borano (204 mg, 1,9 mmoles) enfriando con hielo y agitando y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se añadieron acetaldehído (323 mg, 7,3 mmoles) y un complejo de picolina y borano (204 mg, 1,9 mmoles), seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida y se añadió al residuo ácido clorhídrico acuoso al 10% (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la solución se alcalinizó mediante la adición de carbonato de potasio. La solución de reacción se extrajo con cloroformo y el líquido de extracción se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice NH (disolvente de elución: n-hexano, n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para obtener en forma de una sustancia oleosa de color amarillo. Después de disolver mediante la adición de ácido oxálico (292 mg, 2,9 mmoles) a una solución en acetona del presente producto (10 ml), el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico y éter dietílico para obtener THK-5112 (660 mg, 91%) en forma de un sólido de color naranja.

pf 193-194,5°C (desc.), RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,10 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,97 (3H, s), 3,49 (2H, q, J = 7,0Hz), 4,0-4,2 (3H, m), 4,4 - 4,7 (2H, m), 6,83 (2H, d, J = 9,1Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,7, 2,4Hz), 7,38 (1H, d, J = 2,4Hz), 7,84 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,7Hz), 8,12 (2H, d, J = 9,0Hz), 8,27 (1H, d, J = 8,8Hz)

IR (Nujol) 2922, 2852 cm^{-1}
APCI-MS m/z 355 [M + H] $^+$

Método de síntesis de THK-5113



Síntesis de 126

A una suspensión en cloruro de metileno (20 ml) de 122 (900 mg, 3,60 mmoles) y trietilamina (1,51 ml, 10,79 mmoles), se le añadió trifluoro anhídrido de ácido (1,22 ml, 8,63 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo y la solución se extrajo con cloroformo/metanol. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y a continuación el residuo se recrystalizó en acetato de etilo-n-hexano para obtener 126 (1,24 g, 99%) en forma de cristales de color naranja.

pf 176-178°C
APCI-MS m/z 347 [M + H]⁺

Síntesis de 127

5
A una suspensión en tetrahidrofurano (30 ml) de 126 (1,23 g, 3,55 mmoles), 63 (1,54 g, 4,26 mmoles) y trifenilfosfina (1,12 g, 4,26 mmoles), se le añadió una solución en tetrahidrofurano (10 ml) de azodicarboxilato de diisopropilo (0,84 ml, 4,26 mmoles) gota a gota durante 20 minutos enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a la misma temperatura 2 horas, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadieron 63 (640 mg, 1,78 mmoles), trifenilfosfina (470 mg, 1,78 mmoles) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,35 ml, 1,78 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Además, se añadieron 63 (640 mg, 1,78 mmoles), trifenilfosfina (470 mg, 1,78 mmoles) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,35 ml, 1,78 mmoles) a la solución de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/4) para obtener 127 (3,28 g) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido .
APCI-MS m/z 347 [M + H]⁺

Síntesis de 128

20
A una solución en cloroformo (12 ml) de 127 (3,27 g), se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético (8 ml) y se añadió agua (2 ml) enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. A la solución de reacción, se le añadieron agua con hielo y acetato de etilo, y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 7 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/2, 1/1) para obtener 128 (1,85 g, 91% a partir de 126) en forma de una sustancia parecida a una espuma de color amarillo pálido.
APCI-MS m/z 575 [M + H]⁺

Síntesis de 129

35
A una solución en tetrahidrofurano (60 ml) de 128 (1,84 g, 3,20 mmoles) y 3,4-dihidro-2H-pirano (5,81 ml, 64,1 mmoles), se le añadió monohidrato de ácido paratoluenosulfónico (720 mg, 4,16 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se neutralizó con trietilamina y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/9, 1/4, 1/2) para obtener 129 (2,10 g, 99%) en forma de una sustancia parecida a una espuma de color amarillo pálido.
APCI-MS m/z 659 [M + H]⁺

Síntesis de THK-5113

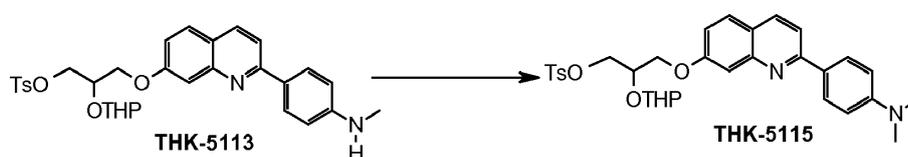
45
A una solución en tetrahidrofurano (25 ml)-agua (10 ml) de 129 (2,09 g, 3,17 mmoles), se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (200 mg, 4,76 mmoles) enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo, y el líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/2) para obtener THK-5113 (1,70 g, 95%) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo pálido.

50
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,36-1,72 (6H, m), 2,34 (3H, s), 2,76 (3H, d, J = 4,2Hz), 3,35-3,48, 3,67-3,76, 3,83-3,91 (2H, m), 4,11-4,37 (5H, m), 4,70-4,74, 4,85-4,88 (1H, m), 6,14 (1H, ancho), 6,66 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,8, 2,4Hz), 7,24 - 7,28 (1H, m), 7,39-7,44 (2H, m), 7,76-7,87 (4H, m), 8,07 (2H, d, J = 8,8Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,8Hz)

IR (Nujol) 3422, 1609, 1596 cm⁻¹

APCI-MS m/z 563 [M + H]⁺

Método de síntesis de THK-5115



Síntesis de THK-5115

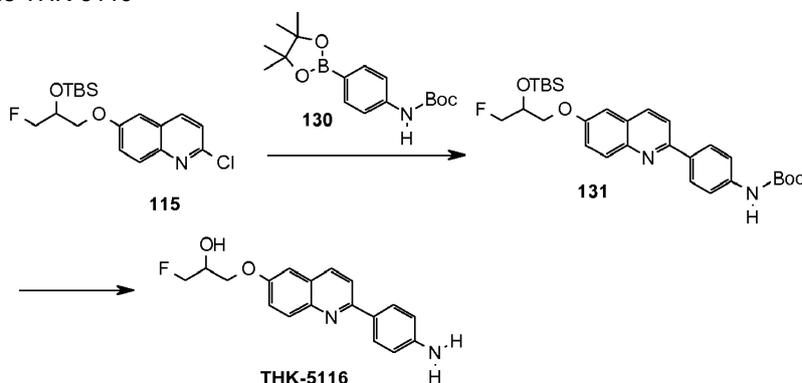
A una solución en metanol (20 ml)-ácido acético (2 ml) de THK-5113 (1,02 g, 1,81 mmoles) y una solución acuosa de formalina al 37% (1,45 ml, 18,1 mmoles), se le añadió un complejo de picolina y borano (580 mg, 5,44 mmoles) enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo, y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 9 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 4/1) para obtener THK-5115 (980 mg, 93%) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo.

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,36-1,71 (6H, m), 2,34 (3H, s), 3,01 (6H, s), 3,37-3,47 (1H, m), 3,69-3,74, 3,84-3,90 (1H, m), 4,13-4,37 (5H, m), 4,71-4,74, 4,85-4,88 (1H, m), 6,85 (2H, d, J = 9,0Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,7Hz), 7,30 (1H, ancho), 7,40-7,44 (2H, m), 7,78-7,84 (3H, m), 7,90 (1H, d, J = 9,3Hz), 8,14 (2H, d, J = 8,7Hz), 8,25 (1H, ancho)

IR (Nujol) 1731, 1620, 1595 cm^{-1}

APCI-MS m/z 577 [M + H] $^+$

Método de síntesis de THK-5116



Síntesis de 131

Una mezcla de 115 (625 mg, 1,69 mmoles), 130 (593 mg, 1,86 mmoles), carbonato de potasio (467 mg, 3,40 mmoles), tetraquitrifenilfosfina paladio (195 mg, 0,169 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (4,5 ml)-agua (0,5 ml) se agitó bajo una atmósfera de argón a 85°C durante 16 horas, y se añadió tetraquitrifenilfosfina paladio (98 mg, 0,085 mmoles), seguido de nuevo de agitación a la misma temperatura durante 8 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y se añadió cloroformo, y después la materia insoluble se eliminó mediante filtración y la solución se lavó con cloroformo. Las capas de cloroformo se combinaron y se secaron, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/19, 1/9, 1/6) para obtener 131 (799 mg, 90%) en forma de un sólido de color pardo pálido.

APCI-MS m/z 527 [M + H] $^+$

Síntesis de THK-5116

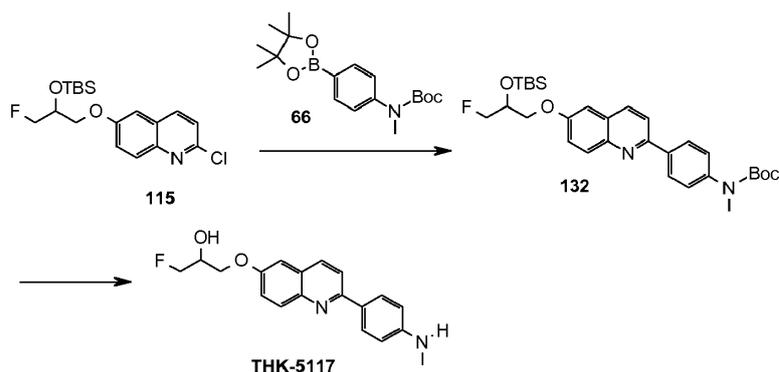
A una solución en cloroformo (10 ml) de 131 (790 mg, 1,50 mmoles), se le añadió ácido trifluoroacético (5 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadió gota a gota agua (5 ml), seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de destilar a presión reducida el disolvente orgánico, la solución de reacción se alcalinizó enfriando con hielo utilizando una solución acuosa saturada de carbonato potásico. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y después se secó. El sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice NH (disolvente de elución: cloroformo, cloroformo/metanol = 9/1, 1/1) y después se lavó con metanol para obtener THK-5116 (396 mg, 84%) en forma de un sólido de color amarillo.

pf 219-221°C, RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 4,0-4,2 (3H, m), 4,4-4,7 (2H, m), 5,53 (3H, s ancho), 6,67 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,3-7,4 (2H, m), 7,87 (1H, d, J = 7,3Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,95 (2H, d, J = 8,7Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,6Hz)

IR (Nujol) 1623, 1600 cm^{-1}

APCI-MS m/z 313 [M + H] $^+$

Método de síntesis de THK-5117



Síntesis de 132

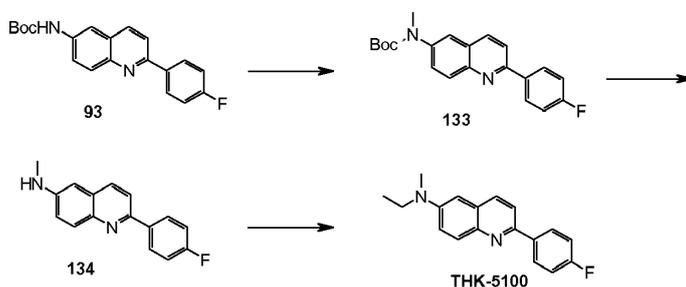
- 5 Una mezcla de 115 (625 mg, 1,69 mmoles), 66 (619 mg, 1,86 mmoles), carbonato de potasio (467 mg, 3,4 mmoles), tetraquistrifenilfosfina paladio (195 mg, 0,169 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (4,5 ml)-agua (0,5 ml) se agitó bajo una atmósfera de argón a 85°C durante 16 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y se añadió agua, y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano, acetato de etilo/n-hexano = 1/19, 1/9, 1/6) para obtener 132 (920 mg, 100%) en forma de una sustancia oleosa incolora.
- 10 APCI-MS m/z 541 [M + H]⁺

Síntesis de THK-5117

- 15 A una solución en cloroformo (10 ml) de 132 (912 mg, 1,69 mmoles), se le añadió ácido trifluoroacético (5 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadió gota a gota agua (5 ml), seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de destilar a presión reducida el disolvente orgánico, la solución de reacción se alcalinizó enfriando con hielo utilizando una solución acuosa saturada de carbonato potásico, y la solución se extrajo con cloroformo-metanol. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y a continuación el residuo se lavó con éter diisopropílico para obtener THK-5117 (468 mg, 85%) en forma de un sólido de color amarillo.
- 20 pf 158-159°C, RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,75 (3H, d, J = 1,8Hz), 4,0-4,2 (3H, m), 4,4-4,7 (2H, m), 5,53 (1H, d, J = 4,8Hz), 6,09 (1H, s ancho), 6,65 (2H, d, J = 8,9Hz), 7,3-7,4 (2H, m), 7,87 (1H, d, J = 8,7Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,7Hz), 8,03 (2H, d, J = 8,6Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,7Hz)
- 25 IR (Nujol) 1600 cm⁻¹
APCI-MS m/z 327 [M + H]⁺

Método de síntesis de THK-5100

30



Síntesis de 133

- 35 A una solución en N,N-dimetilformamida (10 ml) de 93 (790 mg, 2,34 mmoles), se le añadió hidruro de sodio 60% (112 mg, 2,81 mmoles) enfriando con hielo y agitando bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos y se añadió gota a gota yoduro de metilo (0,22 ml, 3,5 mmoles), seguido de agitación a la misma temperatura durante 10 minutos. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo, y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/9, 1/4) para obtener 133 (800 mg, 97%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
- 40

pf 144-145°C
APCI-MS m/z 353 [M + H]⁺

Síntesis de 134

5 A una solución en cloroformo (12 ml) de 133 (790 mg, 2,24 mmoles), se le añadió ácido trifluoroacético (8 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo, y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 9 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/4) para obtener 134 (568 mg, 100%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

10 pf 134-134,5°C
APCI-MS m/z 253 [M + H]⁺

Síntesis de THK-5100

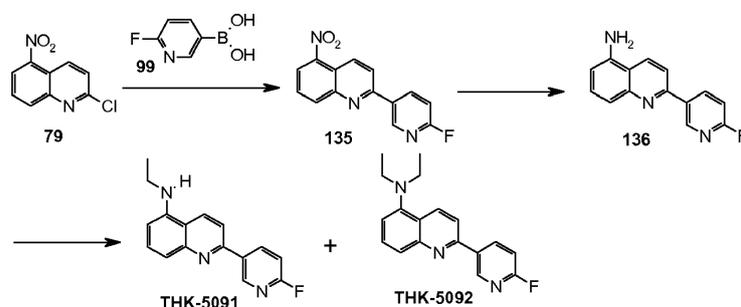
20 A una solución en metanol (24 ml)-ácido acético (2,4 ml) de 134 (560 mg, 2,22 mmoles) y acetaldehído (1,25 ml, 22,2 mmoles), se le añadió poco a poco un complejo de picolina y borano (710 mg, 6,66 mmoles) enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadió acetato de etilo, y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 9 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 9/1) y después se lavó con n-hexano para obtener THK-5100 (475 mg, 76%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

25 pf 137-138°C, RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,11 (3H, t, J = 7,1Hz), 3,01 (3H, s), 3,55 (2H, q, J = 7,1Hz), 6,93 (1H, d, J = 2,7Hz), 7,33 (2H, t, J = 8,9Hz), 7,46 (1H, dd, J = 9,4, 3,0Hz), 7,87 (1H, d, J = 9,4Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,24 (2H, dd, J = 9,1, 5,7Hz)

IR (Nujol) 1618 cm⁻¹

30 APCI-MS m/z 281 [M + H]⁺

Método de síntesis de THK-5091 y 5092-THK



Síntesis de 135

40 A una mezcla de 79 (627 mg, 3,0 mmoles), 99 (465 mg, 3,3 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (20 ml), se le añadieron una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (3 ml, 6,0 mmoles) y tetraquitrifenilfosfina paladio (173 mg, 0,15 mmoles) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y después se lavó a su vez con agua y solución salina saturada. La capa orgánica se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 4/1, 3/1) para obtener 135 (700 mg, 87%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

45 pf 159-161°C
APCI-MS m/z 270 [M + H]⁺

Síntesis de 136

50 Una mezcla de 135 (260 mg, 0,96 mmoles), Pd-C al 10% (100 mg), etanol (30 ml) y acetato de etilo (10 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración y el disolvente del producto filtrado se separó mediante destilación a presión reducida, y a continuación el

residuo se lavó con éter diisopropílico para obtener 136 (178 mg, 77%) en forma de un sólido.
 pf 156-157°C
 APCI-MS m/z 240 [M + H]⁺

5 Síntesis de THK-5091, THK-5092

A una solución en metanol (20 ml)-ácido acético (1 ml) de 136 (170 mg, 0,71 mmoles) y acetaldehído (300 mg, 7 mmoles), se le añadió poco a poco un complejo de picolina y borano (230 mg, 2,14 mmoles) enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. A la solución de reacción, se le añadió solución salina saturada y se extrajo la solución con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con solución salina saturada y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 10/1) para obtener THK-5092 (120 mg, 57%) y THK-5091 (70 mg, 41%) en el orden de elución.

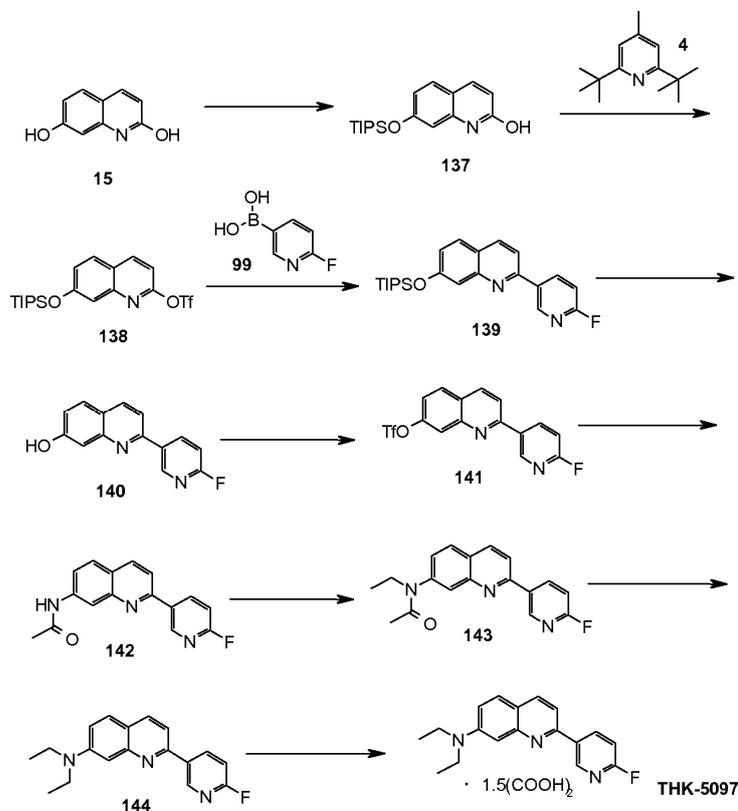
15 THK-5092

sustancia oleosa de color amarillo, RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 1,07 (6H, t, J = 7,2Hz), 3,22 (4H, q, J = 7,2Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,2, 2,4Hz), 7,20 (1H, dd, J = 7,3, 0,9Hz), 7,67 (1H, dd, J = 9,6, 8,6Hz), 7,80 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,5Hz), 8,66 (1H, m), 8,72 (1H, dd, J = 8,8, 0,9Hz), 8,94 (1H, d, J = 2,7Hz)
 20 IR (Nujol) 1586 cm⁻¹
 APCI-MS m/z 296 [M + H]⁺

THK-5091

25 pf 175-176°C, RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 1,48 (3H, t, J = 7,3Hz), 3,35 (2H, q, J = 7,3Hz), 4,27 (1H, s ancho 6,66 (1H, d, J = 7,0Hz), 7,08 (1H, dd, J = 7,9, 2,1Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,61 (1H, t), 7,75 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,27 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,66 (1H, m), 8,93 (1H, d, J = 2,7Hz)
 IR (Nujol) 3332, 1610 cm⁻¹
 APCI-MS m/z 268 [M + H]⁺

30 Método de síntesis de THK-5097



35 Síntesis de 137

Una mezcla de 15 (3,73 g, 23 mmoles), cloruro de triisopropilsilano (5,0 g, 26 mmoles), imidazol (2,07 g, 26 mmoles) y N,N-dimetilformamida (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano, n-hexano/acetato de etilo = 3/1, 1/1) y después se lavó con n-hexano para obtener 137 (6,52 g, 89%) en forma de un sólido de color pardo pálido.

Síntesis de 138

A una solución en cloruro de metileno (40 ml) de 137 (6,36 g, 20 mmoles) y 4 (5,76 g, 28 mmoles), se le añadió una solución en cloruro de metileno (10 ml) de anhídrido trifluorometanosulfónico (4,3 ml, 26 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo y la materia insoluble se separó mediante filtración, seguido de lavado con cloroformo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano, n-hexano/acetato de etilo = 19/1, 9/1) para obtener 138 (8,60 g, 95%) en forma de una sustancia oleosa de color pardo.

Síntesis de 139

A una mezcla de 138 (4,24 g, 9,4 mmoles), 99 (1,54 g, 10,9 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (80 ml), se le añadieron fosfato tripotásico (3,98 g) y tetraquistrifenilfosfina paladio (575 mg, 0,498 mmoles) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y la materia insoluble se separó mediante filtración, seguido de lavado con cloroformo. Las capas orgánicas se combinaron y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadió cloroformo-agua y la solución se extrajo con cloroformo. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano, n-hexano/acetato de etilo = 50/1, 20/1) para obtener 139 (3,31 g, 88%) en forma de una sustancia oleosa de color pardo pálido.

Síntesis de 140

A 139 (3,31 g, 8,35 mmoles), se le añadieron tetrahidrofurano (4 ml) y después fluoruro de tetrabutilamonio (8,5 ml/solución 1 M de tetrahidrofurano), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se disolvió en cloroformo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo, cloroformo/metanol = 50/1, 20/1, 10/1) y después se lavó con n-hexano y éter diisopropílico para obtener 140 (1,87 g, 93%) en forma de un sólido de color pardo pálido.

Síntesis de 141

A una solución en cloruro de metileno (20 ml) de 140 (1,87 g, 7,8 mmoles) y etildiisopropilamina (2,6 ml, 15,3 mmoles), se le añadió una solución en cloruro de metileno (10 ml) de anhídrido trifluorometanosulfónico (2,35 ml, 14,3 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La solución de reacción se vertió en agua con hielo y la solución se extrajo con cloroformo. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano, n-hexano/acetato de etilo = 50/1, 20/1, 10/1) para obtener 141 (1,81 g, 62%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Síntesis de 142

A una mezcla de 141 (2,03 g, 5,3 mmoles), acetoamida (393 mg, 6,65 mmoles) y 1,4-dioxano (50 ml), se le añadieron carbonato de cesio (2,49 g), Pd₂(Dba)₃ (251 mg) y Xantphos (316 mg) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y la materia insoluble se separó mediante filtración, seguido de lavado con cloroformo. Las capas orgánicas se combinaron y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadió cloroformo-agua y la solución se extrajo con cloroformo. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo, cloroformo/metanol = 50/1, 20/1) para obtener 142 (1,35 g, 88%) en forma de un sólido de color pardo pálido.

Síntesis de 143

A una solución en N,N-dimetilformamida (8 ml) de 142 (650 mg, 2,3 mmoles), se le añadió hidruro de sodio al 60% (111 mg, 2,7 mmoles) enfriando con hielo y agitando bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos y se añadió una solución en N,N-dimetilformamida (4 ml) de yoduro de etilo (396 mg, 2,5 mmoles) gota a gota a la misma temperatura, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/2, 1/1, 2/1) y después se lavó con n-hexano para obtener 143 (575 mg, 80%) en forma de un sólido de color pardo pálido.
APCI-MS m/z 310 [M + H]⁺

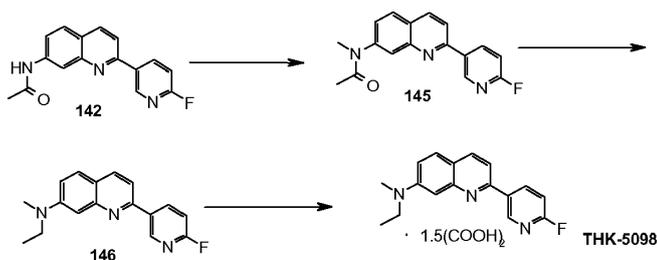
Síntesis de 144

A una solución en tetrahidrofurano (2 ml) de 143 (531 mg, 1,7 mmoles), se le añadió Zr(BH₄)₂ (14 ml/solución 0,24 M en tetrahidrofurano) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la solución de reacción, se le añadió metanol y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadió una solución de hidrogenocarbonato de sodio-cloroformo saturado acuoso y la materia insoluble se eliminó mediante filtración, y después la capa acuosa se extrajo con cloroformo. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/20, 1/10) para obtener 144 (249 mg, 49%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.
APCI-MS m/z 296 [M + H]⁺

Síntesis de THK-5097

Después de disolver mediante la adición de ácido oxálico (150 mg, 1,7 mmoles) a una solución de 144 (246 mg, 0,83 mmoles) en acetona (10 ml), el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para obtener THK-5097 (305 mg, 84%) en forma de un sólido de color naranja.
pf 127-129°C, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,19 (6H, t, J = 7,0Hz), 3,52 (4H, q, J = 7,0Hz), 7,01 (1H, d, J = 2,5Hz), 7,27 (1H, d, J = 2,5Hz), 7,34 (1H, dd, J = 8,6, 2,5Hz), 7,7-7,8 (2H, m), 8,24 (1H, d, J = 8,5Hz), 8,7-8,8 (1H, m), 9,02 (1H, d, J = 9,7Hz)
IR (Nujol) 1659 cm⁻¹
APCI-MS m/z 296 [M + H]⁺

Síntesis de THK-5098



40

Síntesis de 145

A una solución en N,N-dimetilformamida (6 ml) de 142 (650 mg, 2,3 mmoles), se le añadió hidruro de sodio al 60% (111 mg, 2,7 mmoles) enfriando con hielo y agitando bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos y se añadió una solución en N,N-dimetilformamida (4 ml) de yoduro de etilo (360 mg, 2,5 mmoles) gota a gota a la misma temperatura, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/2, 1/1, 2/1) y después se lavó con n-hexano para obtener 145 (518 mg, 76%) en forma de un sólido de color pardo pálido.

Síntesis de 146

A una solución en tetrahidrofurano (4 ml) de 145 (517 mg, 1,75 mmoles), se le añadió Zr(BH₄)₂ (14 ml/solución 0,24 M en tetrahidrofurano) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió con hielo y se añadió metanol, y el disolvente se separó

mediante destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadió metanol y el metanol se separó mediante destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio-acetato de etilo y la materia insoluble se separó mediante filtración, y después la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/20, 1/10) para obtener 146 (258 mg, 52%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

Síntesis de THK-5098

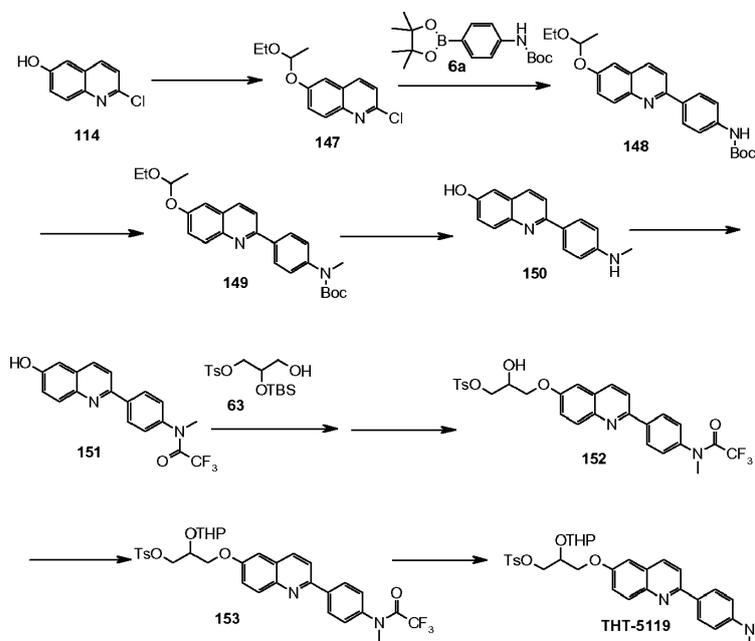
Después de disolver mediante la adición de ácido oxálico (164 mg, 1,8 mmoles) a una solución de 146 (257 mg, 0,91 mmoles) en acetona (10 ml), el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para obtener THK-5098 (333 mg, 88%) en forma de un sólido de color naranja.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,13 (3H, t, J = 7,0Hz), 3,05 (3H, s), 3,58 (2H, q, J = 7,0Hz), 7,03 (1H, d, J = 2,5Hz), 7,3-7,4 (2H, m), 7,8-7,9 (2H, m), 8,25 (1H, d, J = 8,1Hz), 8,7-8,8 (1H, m), 9,03 (1H, d, J = 2,5Hz)

IR (Nujol) 1646 cm^{-1}

APCI-MS m/z 282 [M + H] $^+$

Método de Síntesis de THK-5119



Síntesis de 147

A una solución en tetrahidrofurano (15 ml) de 114 (840 mg, 4,68 mmoles) y etil vinil éter (1,35 ml, 10,0 mmoles), se le añadió sal de piridina de ácido paratoluenosulfónico (120 mg, 0,47 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después de ajustar el pH de la solución de reacción a 9 mediante la adición de la trietilamina, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/9) para obtener 147 (970 mg, 82%) en forma de una sustancia oleosa incolora.

APCI-MS m/z 252/254 [M + H] $^+$

Síntesis de 148

A una solución en 1,2-dimetoxietano (70 ml) de 147 (2,08 g, 8,26 mmoles) y 6a (2,90 g, 9,09 mmoles), se le añadieron carbonato de potasio (3,43 g, 24,8 mmoles), agua (1,44 ml) y tetraquitrifenilfosfina paladio (960 mg, 0,83 mmoles) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 80°C durante 9 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y se añadió agua, y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato

de etilo/n-hexano = 1/9) para obtener 148 (3,00 g, 89%) en forma de un sólido incoloro.

pf 115-117°C

APCI-MS m/z 409 [M + H]⁺

5 Síntesis de 149

A una solución en N,N-dimetilformamida (25 ml) de 148 (1,79 g, 4,38 mmoles), se le añadió hidruro de sodio 60% (210 mg, 5,25 mmoles) enfriando con hielo y agitando y en una atmósfera de argón a la misma temperatura. Después de agitar a la misma temperatura durante 10 minutos, se añadió yoduro de metilo (0,41 ml, 6,57 mmoles) gota a gota y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/4) para obtener 149 (1,85 g, 100%) en forma de una sustancia resinosa incolora.

15 APCI-MS m/z 423 [M + H]⁺

Síntesis de 150

A una solución en cloroformo (12 ml) de 149 (1,85 g, 4,38 mmoles), se le añadió ácido trifluoroacético (8 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se trituró y a continuación se lavó con acetato de etilo/n-hexano (1/4) para obtener 150 (1,04 g, 95%) en forma de cristales de color naranja.

25 pf 273-275°C

APCI-MS m/z 251 [M + H]⁺

Síntesis de 151

A una suspensión en cloruro de metileno (40 ml) de 150 (1,03 g, 4,12 mmoles) y trietilamina (1,72 ml, 12,36 mmoles), se le añadió anhídrido trifluoroacético (1,40 ml, 9,89 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/2) y después se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/1, acetato de etilo) para obtener 151 (1,40 g, 98%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

35 pf 214-216°C

APCI-MS m/z 347 [M + H]⁺

40

Síntesis de 152

A una suspensión en tetrahidrofurano (40 ml) de 151 (1,39 g, 4,01 mmoles), 63 (1,74 g, 4,82 mmoles) y trifetilfosfina (1,26 g, 4,82 mmoles), se le añadió una solución en tetrahidrofurano de azodicarboxilato de diisopropilo (10 ml) (0,95 ml, 4,82 mmoles) gota a gota durante 30 minutos enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadieron 63 (1,45 g, 4,01 mmoles), trifetilfosfina (1,05 g, 4,01 mmoles) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,80 ml, 4,01 mmoles), seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/4) para obtener una sustancia oleosa incolora (5,65 g). A una solución en cloroformo (24 ml) del presente producto (5,65 g), se le añadió ácido trifluoroacético (16 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando y se añadió agua (16 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 9 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/4, 2/3) para obtener 152 (2,15 g, 93%) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo.

50 APCI-MS m/z 575 [M + H]⁺

60 Síntesis de 153

A una solución en cloruro de metileno (60 ml) de 152 (2,14 g, 3,72 mmoles) y 3,4-dihidro-2H-pirano (6,75 ml, 74 mmoles), se le añadió monohidrato de ácido paratoluenosulfónico (830 mg, 4,84 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de ajustar el pH de la solución de reacción a 9 utilizando trietilamina,

el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/9, 1/2) para obtener 153 (2,36 g, 96%) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo pálido.

APCI-MS m/z 659 [M + H]⁺

5

Síntesis de THK-5119

A una solución en tetrahidrofurano (28 ml)-agua (11 ml) de 153 (2,35 g, 3,57 mmoles), se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (225 mg, 5,35 mmoles) enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 2/3) para obtener THK-5119 (1,78 g, 89%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

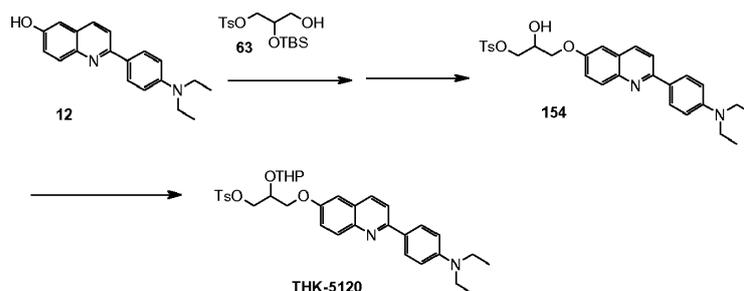
pf 126-126,5°C

15 RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,35-1,71 (6H, m), 2,34, 2,34 (3H, s), 2,75 (3H, ancho), 3,38-3,46 (1H, m), 3,66-3,72, 3,81-3,88 (1H, m), 4,08-4,37 (5H, m), 4,69-4,72, 4,85-4,87 (1H, m), 6,10 (1H, ancho), 6,66 (2H, d, J = 9,0Hz), 7,22-7,25 (1H, m), 7,27-7,29 (1H, m), 7,39-7,43 (2H, m), 7,77-7,81 (2H, m), 7,85 (1H, d, J = 9,0Hz), 7,96 (1H, d, J = 8,7Hz), 8,03 (2H, d, J = 8,7Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,7Hz)

IR (Nujol) 3377, 1621, 1610 cm⁻¹

20 APCI-MS m/z 563 [M + H]⁺

Método de Síntesis de THK-5120



25

Síntesis de 154

A una suspensión en tetrahidrofurano (25 ml) de 12 (340 mg, 1,16 mmoles), 63 (500 mg, 1,39 mmoles) y trifenilfosfina (370 mg, 1,39 mmoles), se le añadió una solución en tetrahidrofurano (5 ml) de azodicarboxilato de diisopropilo (0,28 ml, 1,39 mmoles) gota a gota durante 20 minutos enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadieron 63 (500 mg, 1,39 mmoles), trifenilfosfina (370 mg, 1,39 mmoles) y se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,28 ml, 1,39 mmoles) enfriando con hielo y agitando, seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 3 días. A la solución de reacción, se le añadieron 63 (170 mg, 0,46 mmoles), trifenilfosfina (120 mg, 0,46 mmoles) y se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,09 ml, 0,46 mmoles) enfriando con hielo y agitando, seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 1 día. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/9). A la solución de cloroformo (12 ml) de la fracción principal obtenida, se le añadió ácido trifluoroacético (8 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y se añadió agua (2 ml), seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 8 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/3, 1/1) y después se lavó con acetato de etilo/n-hexano (1/2) para obtener 154 (410 mg, 68%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

pf 167-168°C

APCI-MS m/z 521 [M + H]⁺

Síntesis de THK-5120

50

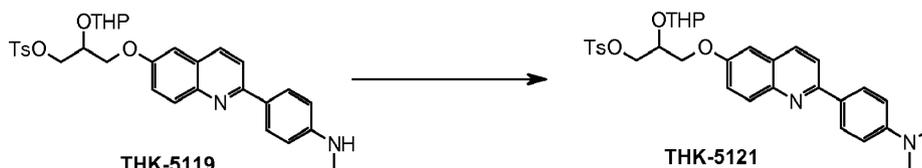
A una solución en cloruro de metileno (10 ml) de 154 (400 mg, 0,77 mmoles), se le añadieron 3,4-dihidro-2H-pirano (1,39 ml, 15,4 mmoles) y monohidrato de ácido paratoluenosulfónico (172 mg, 1,00 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de ajustar el pH de la solución de reacción a 9 con trietilamina, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en

columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/4) para obtener THK-5120 (466 mg, 100%) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo pálido.

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,14 (6H, t, J = 6,9Hz), 1,34-1,69 (6H, m), 2,33, 2,34 (3H, s), 3,22-3,32 (1H, m), 3,42 (4H, q, J = 7,3Hz), 3,66-3,72, 3,82-3,87 (1H, m), 4,09-4,37 (5H, m), 4,69-4,72, 4,85-4,87 (1H, m), 6,78 (2H, d, J = 9,0Hz), 7,22-7,26 (1H, m), 7,28-7,31 (1H, m), 7,38-7,43 (2H, m), 7,77-7,82 (2H, m), 7,86 (1H, d, J = 9,0Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,7Hz), 8,07 (2H, d, J = 9,0Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,3Hz)

APCI-MS m/z 605 [M + H] $^+$

Método de Síntesis de THK-5121



Síntesis de THK-5121

A una solución en etanol (12 ml)-ácido acético (1,2 ml)-cloroformo (10 ml) de THK-5119 (600 mg, 1,07 mmoles) y una solución acuosa de formaldehído al 20% (1,60 ml, 10,7 mmoles), se le añadió poco a poco complejo de picolina y borano (342 mg, 3,21 mmoles) enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 8 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 4/1) y después se recristalizó en n-hexano/acetato de etilo para obtener THK-5121 (566 mg, 92%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

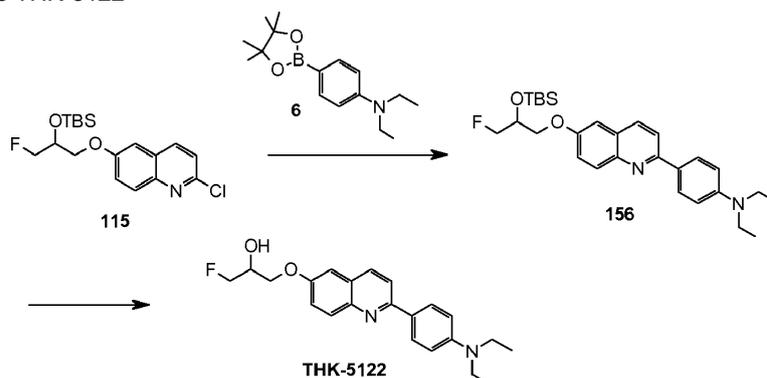
pf 152-154°C

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,34-1,68 (6H, m), 2,34 (3H, s), 3,01 (6H, s), 3,41-3,47 (1H, m), 3,65-3,72, 3,81-3,87 (1H, m), 4,10-4,37 (5H, m), 4,68-4,72, 4,85-4,87 (1H, m), 6,85 (2H, d, J = 7,4Hz), 7,25-7,37 (2H, m), 7,39-7,43 (2H, m), 7,77-7,81 (2H, m), 7,88-7,96 (1H, m), 8,1-8,7 (1H, m), 8,11 (2H, d, J = 8,7Hz), 8,23-8,32 (1H, m)

IR (Nujol) 1622 cm^{-1}

APCI-MS m/z 577 [M + H] $^+$

Método de Síntesis de THK-5122



Síntesis de 156

A una mezcla de 115 (650 mg, 1,76 mmoles), 6 (580 mg, 2,11 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (20 ml), se le añadieron carbonato de sodio (372 mg, 3,50 mmoles) y agua (2 ml) y se añadió tetraquistrifenilfosfina paladio (102 mg, 0,088 mmoles) bajo una atmósfera de argón y la mezcla se calentó a reflujo durante 48 horas. A la solución de reacción, se le añadió tetraquistrifenilfosfina paladio (102 mg, 0,088 mmoles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas bajo una atmósfera de argón. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y se añadió gel de sílice, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 10/1) para obtener 156 (750 mg, 89%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

pf 104-105°C

Síntesis de THK-5122

A una mezcla de 156 (740 mg, 1,55 mmoles) y tetrahidrofurano (20 ml), se le añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio 1 M/tetrahidrofurano (2,0 ml, 2,00 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se vertió en agua, y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con solución salina saturada y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 3/1, 2/1) y después se recrystalizó en acetato de etilo/n-hexano (1/1) para obtener THK-5122 (448 mg, 78%) en forma de cristales.

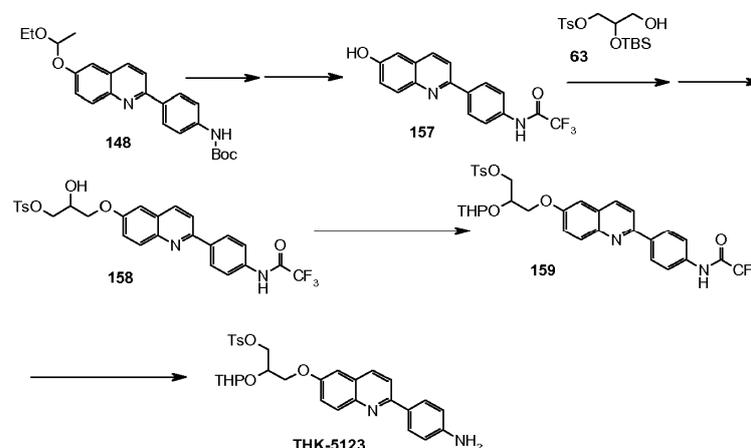
pf 126-127°C

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,21 (6H, t, J = 7,0Hz), 2,60 (1H, s ancho), 3,43 (4H, q, J = 7,0Hz), 4,14-4,23 (2H, m), 4,26-4,37 (1H, m), 4,53-4,62 (1H, m), 4,66-4,74 (1H, m), 6,78 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,06 (1H, d, J = 2,7Hz), 7,32 (1H, dd, J = 9,0, 2,7Hz), 7,78 (1H, d, J = 9,0Hz), 7,99 (1H, d, J = 7,0Hz), 8,01 (1H, d, J = 7,0Hz), 8,03 (2H, d, J = 8,8Hz)

IR (Nujol) 3378, 1620, 1596 cm^{-1}

APCI-MS m/z 369 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Método de Síntesis de THK-5123



20 Síntesis de 157

A una solución en cloroformo (12 ml) de 148 (1,20 g, 2,94 mmoles), se le añadió ácido trifluoroacético (8 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo, y la solución se extrajo con cloroformo/metanol, después de ajustar el pH a 9 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se secó el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/1, acetato de etilo). A una suspensión en cloruro de metileno (20 ml) del sólido de color naranja obtenido (650 mg) y trietilamina (1,13 ml, 8,13 mmoles), se le añadió anhídrido trifluoroacético (0,92 ml, 6,5 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo y la solución se extrajo con cloroformo/metanol. El líquido de extracción se secó el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/1) y después se lavó con acetato de etilo/n-hexano (1/4) para obtener 157 (360 mg, 37%) en forma de cristales de color pardo pálido.

pf 253-254°C

APCI-MS m/z 333 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Síntesis de 158

A una suspensión en tetrahidrofurano (25 ml) de 157 (350 mg, 1,05 mmoles), 63 (911 mg, 2,53 mmoles) y trifetilfosfina (664 mg, 2,53 mmoles), se añadió una solución en tetrahidrofurano (8 ml) de azodicarboxilato de diisopropilo (0,5 ml, 2,52 mmoles) gota a gota durante 20 minutos enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/4). A una solución en cloroformo (16 ml) de la fracción principal obtenida, se le añadió ácido trifluoroacético (11 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y se añadió agua (2,5 ml), seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se diluyó con cloroformo y se extrajo con cloroformo después de ajustar el pH a 8 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se secó y se purificó

mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo, acetato de etilo/n-hexano = 1/2, 1/1) para obtener 158 (490 mg, 83%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

pf 186-188°C

APCI-MS m/z 561 [M + H]⁺

5

Síntesis de 159

A una suspensión en cloruro de metileno (20 ml) de 158 (480 mg, 0,86 mmoles) y 3,4-dihidro-2H-pirano (1,55 ml, 17,2 mmoles), se le añadió monohidrato de ácido paratoluenosulfónico (192 mg, 1,12 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de ajustar el pH de la solución de reacción a 8 mediante la adición de la trietilamina, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/4, 1/2) para obtener 159 (480 mg, 87%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

pf 112-115°C

APCI-MS m/z 645 [M + H]⁺

15

Síntesis de THK-5123

A una solución en tetrahidrofurano (9 ml)-agua (3 ml) de 159 (470 mg, 0,73 mmoles), se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (46 mg, 1,09 mmoles) enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron hidróxido de litio monohidrato (46 mg, 1,09 mmoles) y metanol (2 ml), seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó, y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 2/3, 1/1) para obtener THK-5123 (380 mg, 95%) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo pálido.

20

25

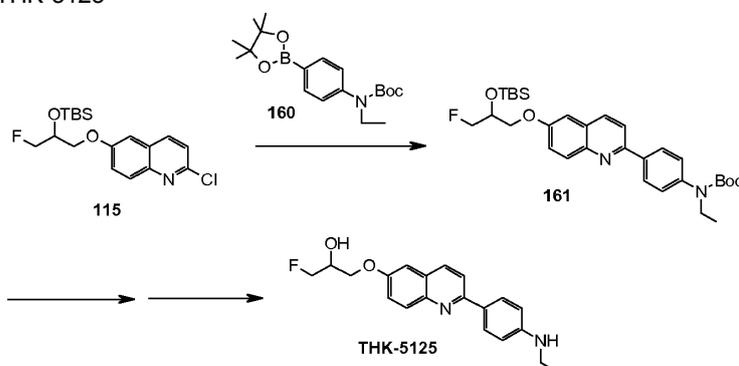
30

RMN H1 (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,34-1,71 (6H, m), 2,33, 2,34 (3H, s), 3,37-3,46 (1H, m), 3,66-3,72, 3,82-3,87 (1H, m), 4,08-4,36 (5H, m), 4,69-4,72, 4,84-4,87 (1H, m), 5,52 (2H, ancho), 6,68 (2H, d, J = 8,7Hz), 7,21-7,25 (1H, m), 7,26-7,29 (1H, m), 7,38-7,43 (2H, m), 7,77-7,81 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 9,3Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,7Hz), 7,96 (1H, d, J = 8,7Hz), 8,17 (1H, d, J = 8,7Hz)

IR (Nujol) 3452, 1728, 1622 cm⁻¹

APCI-MS m/z 549 [M + H]⁺

Método de Síntesis de THK-5125



35

Síntesis de 161

A una mezcla de 115 (650 mg, 1,76 mmoles), 160 (733 mg, 2,11 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (20 ml), se le añadieron carbonato de sodio (372 mg, 3,50 mmoles) y agua (2 ml), y se añadió tetraquitrifenilfosfina paladio (102 mg, 0,088 mmoles) bajo atmósfera de argón, y después la mezcla se calentó a reflujo durante 33 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrarla la temperatura ambiente, se filtró con Celite y después se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 10/1) para obtener 161 (900 mg, 93%) en forma de una sustancia oleosa viscosa.

40

45

Síntesis de THK-5125

A una mezcla de 161 (900 mg, 1,62 mmoles) y tetrahidrofurano (20 ml), se le añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio 1 M/tetrahidrofurano (2,0 ml, 2,00 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se vertió en agua, y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con solución salina saturada y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. A una solución en cloruro de metileno (20 ml) del residuo, se le añadió ácido trifluoroacético (4 ml) gota a gota, seguido de

50

agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y la solución se alcalinizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo para obtener THK-5125 (350 mg, 63%) en forma de cristales de color pardo pálido.

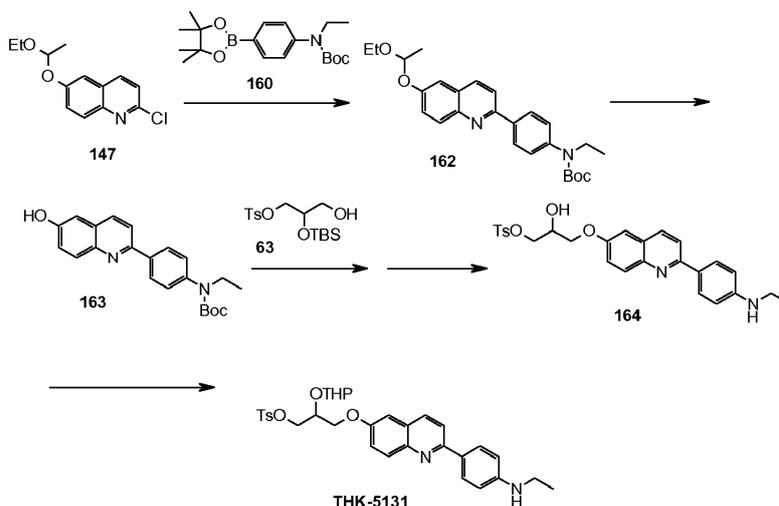
pf 146-147°C

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,29 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,61 (1H, ancho), 3,24 (2H, q, J = 7,1Hz), 3,80 (1H, ancho), 4,14-4,23 (2H, m), 4,32 (1H, d ancho, J = 18Hz), 4,54-4,62 (1H, m), 4,65-4,74 (1H, m), 6,71 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,07 (1H, d, J = 2,7Hz), 7,33 (1H, dd, J = 9,0, 2,7Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,01 (2H, d, J = 8,8Hz), 8,02 (1H, d, J = 9,0Hz), 7,90-8,20 (1H, ancho)

IR (Nujol) 3432, 3356, 1621, 1598 cm^{-1}

APCI-MS m/z 341 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Método de Síntesis de THK-5131



Síntesis de 162

A una solución en 1,2-dimetoxietano (20 ml) de 147 (600 mg, 2,38 mmoles) y 160 (830 mg, 2,38 mmoles), se le añadieron carbonato de potasio (990 mg, 7,14 mmoles), agua (0,41 ml) y tetraquitrifenilfosfina paladio (275 mg, 0,24 mmoles) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y se añadió agua, y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/9) para obtener 162 (1,02 g, 98%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido viscoso. APCI-MS m/z 437 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Síntesis de 163

A una solución en cloroformo (10 ml) de 162 (1,01 g, 2,31 mmoles), se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml), seguido de agitación a la misma temperatura durante 10 minutos. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo-acetato de etilo, y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 9 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 4/1, 2/1) para obtener 163 (740 mg, 88%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
pf 205-206°C
APCI-MS m/z 365 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Síntesis de 164

A una solución en tetrahidrofurano (30 ml) de 163 (730 mg, 2,00 mmoles), 63 (1,74 g, 4,81 mmoles) y trifenilfosfina (1,26 g, 4,81 mmoles), se le añadió una solución en tetrahidrofurano de azodicarboxilato de diisopropilo (10 ml) (0,95 ml, 4,81 mmoles) gota a gota durante 20 minutos enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 días. El disolvente de la

solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/9). A una solución en cloroformo (24 ml) de la sustancia incolora oleosa obtenida (2,53 g), se le añadió ácido trifluoroacético (16 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando y agua (4 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadieron agua con hielo y acetato de etilo y la solución se extrajo con acetato de etilo, ajustando el pH a 8 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/2, acetato de etilo) y después se lavó con acetato de etilo/n-hexano (1/2) para obtener 164 (880 mg, 89 %) en forma de cristales de color amarillo.

pf 162-164°C

APCI-MS m/z 493 [M + H]⁺

Síntesis de THK-5131

A una suspensión en cloruro de metileno (20 ml) de 164 (440 mg, 0,893 mmoles), se le añadieron 3,4-dihidro-2H-pirano (1,62 ml, 17,9 mmoles) y monohidrato de ácido paratoluenosulfónico (200 mg, 1,16 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de ajustar el pH de la solución de reacción a 8 utilizando trietilamina, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/2) y después se recristalizó en acetato de etilo/n-hexano para obtener THK-5131 (389 mg, 76%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

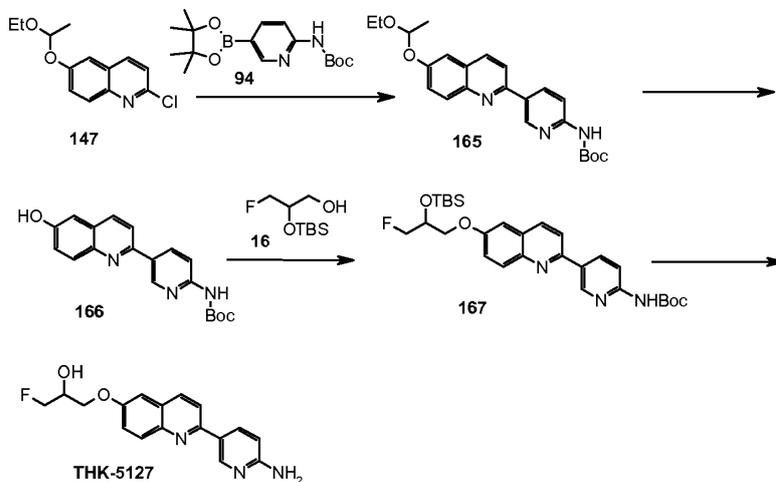
pf 103-105°C

RMN H1 (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,20 (3H, t, J = 7,1Hz), 1,34-1,69 (6H, m), 2,33, 2,34 (3H, s), 3,9-3,15 (2H, m), 3,37-3,46 (1H, m), 3,66-3,72, 3,80-3,88 (1H, m), 4,09-4,37 (5H, m), 4,69-4,72, 4,84-4,87 (1H, m), 6,01 (1H, ancho), 6,67 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,23 (1H, d, J = 9,0Hz), 7,26-7,29 (1H, m), 7,38-7,43 (2H, m), 7,77-7,81 (2H, m), 7,85 (1H, d, J = 9,0Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,7Hz), 8,01 (2H, d, J = 8,7Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,0Hz)

IR (Nujol) 3360, 1619, 1608 cm⁻¹

APCI-MS m/z 577 [M + H]⁺

Método de síntesis de THK-5127



Síntesis de 165

A una suspensión en 1,2-dimetoxietano (63 ml) de 147 (1,94 g, 7,71 mmoles) y 94 (2,72 g, 8,48 mmoles), se le añadieron carbonato de potasio (3,20 g, 23,1 mmoles), agua (1,34 ml) y tetraquitrifenilfosfina paladio (890 mg, 0,77 mmoles) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y se añadió agua, y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/4) y después se recristalizó en acetato de etilo/n-hexano para obtener 165 (2,78 g, 88%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

pf 182-183°C

APCI-MS m/z 410 [M + H]⁺

Síntesis de 166

A una solución en cloroformo (40 ml) de 165 (2,77 g, 6,76 mmoles), se añadió ácido trifluoroacético (4 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo y la solución se extrajo con acetato de etilo-tetrahidrofurano, después de ajustar el pH a 9 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y a continuación el residuo se recrystalizó en acetato de etilo para obtener 166 (2,00 g, 88%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

pf 325-326°C

APCI-MS m/z 338 [M + H]⁺

10 Síntesis de 167

A una solución en tetrahidrofurano (40 ml) de 166 (1,50 g, 4,45 mmoles), 16 (1,11 g, 5,35 mmoles) y trifetilfosfina (1,40 g, 5,35 mmoles), se le añadió una solución en tetrahidrofurano de azodicarboxilato de diisopropilo (10 ml) (1,06 ml, 5,35 mmoles) gota a gota durante 30 minutos enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. A la solución de reacción, se le añadieron adicionalmente 16 (830 mg, 4,00 mmoles) y trifetilfosfina (1,05 g, 4,00 mmoles), y se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,79 ml, 4,00 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/9, 1/4) y después se recrystalizó en acetato de etilo/n hexano para obtener 167 (1,51 g, 64%) en forma de cristales incoloros.

pf 188-189°C

APCI-MS m/z 528 [M + H]⁺

25 Síntesis de THK-5127

A una solución en cloroformo (24 ml) de 167 (1,50 g, 2,84 mmoles), se le añadió ácido trifluoroacético (16 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y agua (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadieron agua con hielo y después acetato de etilo, y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 9 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo) y después se recrystalizó en acetato de etilo para obtener THK-5127 (717 mg, 81%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

pf 196-197°C

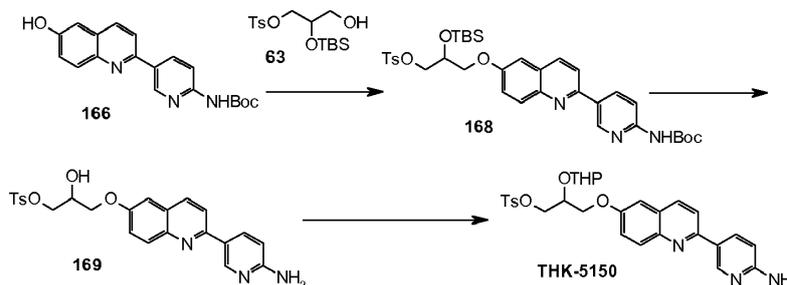
35 RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,6-4,19 (3H, m), 4,44-4,65 (2H, m), 5,54 (1H, d, J = 5,7Hz), 6,33 (2H, s), 6,57 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,36-7,41 (2H, m), 7,87-7,91 (1H, m), 7,97 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,21-8,27 (2H, m), 8,80 (1H, d, J = 2,4Hz)

IR (Nujol) 3440, 1651, 1619 cm⁻¹

APCI-MS m/z 314 [M + H]⁺

40

Método de Síntesis de THK-5150



45 Síntesis de 168

A una solución en tetrahidrofurano (30 ml) de 166 (980 mg, 2,91 mmoles), 63 (2,51 g, 6,98 mmoles) y trifetilfosfina (1,83 g, 6,98 mmoles), se le añadió una solución en tetrahidrofurano (10 ml) de azodicarboxilato de diisopropilo (1,38 ml, 6,98 mmoles) gota a gota durante 10 minutos enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 días. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se lavó con acetato de etilo/n-hexano = 1/4) después de la molienda para obtener 168 (1,38 g, 70%) en forma de cristales incoloros.

pf 204-206°C

APCI-MS m/z 680 [M + H]⁺

Síntesis de 169

A una solución en cloroformo (24 ml) de 168 (1,98 g, 2,91 mmoles), se le añadió ácido trifluoroacético (16 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y agua (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A solución de reacción, se le añadieron agua con hielo y acetato de etilo, y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 8 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio, y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 8 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/1, acetato de etilo) y después se lavó con acetato de etilo/n-hexano (1/1) para obtener 169 (940 mg, 69 %) de cristales incoloros.

pf 168-169°C

APCI-MS m/z 466 [M + H]⁺

15 Síntesis de THK-5150

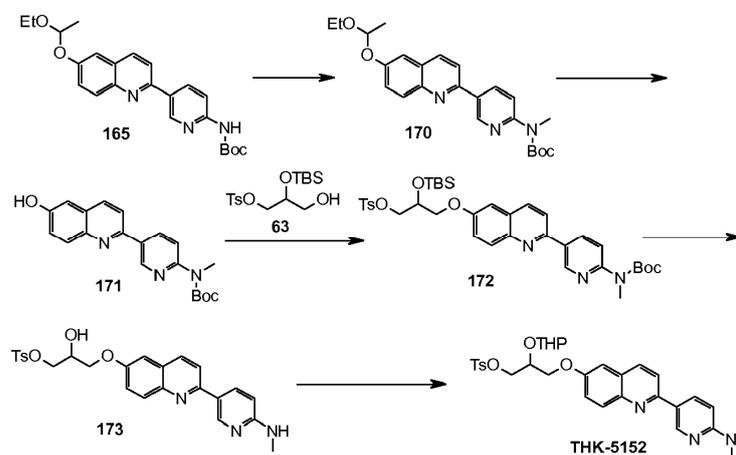
A una solución en cloruro de etileno (20 ml) de 169 (930 mg, 2,00 mmoles), se le añadieron 3,4-dihidro-2H-pirano (3,62 ml, 40,0 mmoles) y monohidrato de ácido paratoluenosulfónico (447 mg, 2,60 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadió monohidrato de ácido paratoluenosulfónico (344 mg, 2,0 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de ajustar el pH de la solución de reacción a 8 mediante la adición de trietilamina, se añadieron acetato de etilo y agua, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. La capa orgánica se separó y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/1, 2/1, acetato de etilo) para obtener THK-5150 (510 mg, 46%) en forma de una sustancia parecida a una espuma incolora .

RMN H1 (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,35-1,68 (6H, m), 2,34, 2,34 (3H, s), 3,36-3,46 (1H, m), 3,66-3,71, 3,82-3,87 (1H, m), 4,09-4,37 (5H, m), 4,70, 4,84-4,87 (1H, m), 6,37 (2H, s), 6,57 (1H, d, J = 8,7Hz), 7,23-7,27 (1H, m), 7,29-7,31 (1H, m), 7,41 (2H, dd, J = 8,2, 1,8Hz), 7,79 (2H, dd, J = 8,7, 2,6Hz), 7,87 (1H, d, J = 9,0Hz), 7,98 (1H, d, J = 8,7Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,7Hz), 8,25 (1H, dd, J = 8,7, 2,6Hz), 8,80 (1H, d, J = 2,2Hz)

IR (Nujol) 1621 cm⁻¹

APCI-MS m/z 550 [M + H]⁺

Método de Síntesis de THK-5152



35

Síntesis de 170

A una suspensión en N,N-dimetilformamida (30 ml) de 165 (1,87 g, 4,57 mmoles), se le añadió poco a poco hidruro de sodio al 60% (220 mg, 5,5 mmoles) enfriando con hielo y agitando una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos y se añadió gota a gota yoduro de metilo (0,43 ml, 6,9 mmoles) a la misma temperatura, seguido de agitación a la misma temperatura durante 5 minutos y agitación adicional a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/9, 1/4) para obtener 170 (1,93 g, 100%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

APCI-MS m/z 424 [M + H]⁺

Síntesis de 171

5 A una solución en cloroformo (20 ml) de 170 (1,93 g, 4,56 mmoles), se le añadió ácido trifluoroacético (4 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la solución de
 10 reacción, se le añadieron agua y acetato de etilo, y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 8 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 2/1) y después se lavó con n-hexano/acetato de etilo = 2/1 para obtener 171 (1,57 g, 98%) en forma de cristales de color amarillo pálido.
 15 pf 179-180°C
 APCI-MS m/z 352 [M + H]⁺

Síntesis de 172

15 A una suspensión en tetrahidrofurano (20 ml) de 171 (500 mg, 1,42 mmoles), 63 (1,23 g, 3,42 mmoles) y trifetilfosfina (900 mg, 3,42 mmoles), se le añadió una solución en tetrahidrofurano de azodicarboxilato de diisopropilo (10 ml) (0,68 ml, 3,42 mmoles) gota a gota durante 5 minutos enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se purificó
 20 mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/9, 1/4) y después se recrystalizó en acetato de etilo/n hexano (1/9) para obtener 172 (950 mg, 96%) en forma de cristales incoloros.
 pf 112-113°C
 APCI-MS m/z 694 [M + H]⁺

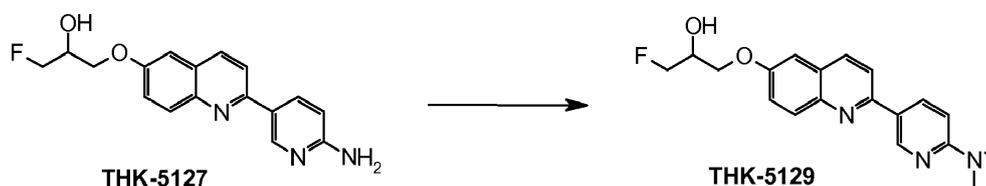
Síntesis de 173

30 A una solución en cloroformo (18 ml) de 172 (940 mg, 1,35 mmoles), se le añadió ácido trifluoroacético (12 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y se añadió agua (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadieron agua con hielo y acetato de etilo, y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 8 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/1, acetato de etilo) para obtener 173 (400 mg, 62%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
 35 pf 162-163°C
 APCI-MS m/z 480 [M + H]⁺

Síntesis de THK-5152

40 A una suspensión en cloroformo (20 ml) de 173 (390 mg, 0,81 mmoles), se le añadieron 3,4-dihidro-2H-pirano (1,47 ml, 16,3 mmoles) y monohidrato de ácido paratoluenosulfónico (322 mg, 1,87 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de ajustar el pH de la solución de reacción a 8 mediante la adición de la trietilamina, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 2/1, acetato de etilo) y después se recrystalizó en acetato de etilo/n-hexano para obtener THK-5152 (442 mg, 97%) en forma de cristales incoloros.
 45 pf 129-130°C
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33-1,71 (6H, m), 2,32 (3H, s), 2,85 (3H, d, J = 4,8Hz), 3,36-3,51 (1H, m), 3,65-3,73, 3,81-3,89 (1H, m), 4,09-4,38 (5H, m), 4,70, 4,86 (1H, m), 6,58 (1H, d, J = 8,8Hz), 6,89 (1H, q, J = 4,8Hz), 7,23-7,27 (1H, m), 7,29-7,32 (1H, m), 7,39-7,43 (2H, m), 7,79 (2H, dd, J = 8,3, 2,0Hz), 7,87 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,99 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,26 (1H, dd, J = 8,8, 2,4Hz), 8,87 (1H, d, J = 2,4Hz)
 50 IR (Nujol) 3355, 1623, 1604 cm⁻¹
 APCI-MS m/z 564 [M + H]⁺

Método de Síntesis de THK-5129



Síntesis de THK-5129

A una solución en metanol (8,6 ml)-ácido acético (0,86 ml) de THK-5127 (123 mg, 0,39 mmoles) y una solución acuosa de formaldehído al 20% (1,18 ml, 7,8 mmoles), se le añadió poco a poco un complejo de picolina y borano (252 mg, 2,36 mmoles) enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua, y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 1/2), se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 1/2) y después se recrystalizó en acetato de etilo/n-hexano para obtener THK-5129 (100 mg, 75%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

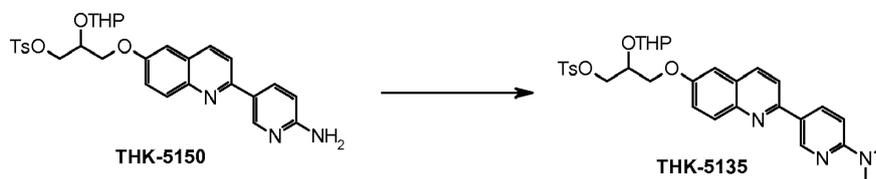
pf 172-173°C

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,12 (6H, s), 4,6-4,19 (3H, m), 4,44-4,65 (2H, m), 5,54 (1H, d, J = 4,8Hz), 6,78 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,37-7,41 (2H, m), 7,88-7,93 (1H, m), 8,01 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,25 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,36 (1H, dd, J = 9,1, 2,4Hz), 8,95 (1H, d, J = 2,4Hz)

IR (Nujol) 3378, 1620, 1611 cm^{-1}

APCI-MS m/z 342 [M + H] $^+$

Método de Síntesis de THK-5135



Síntesis de THK-5135

A una solución en metanol (20 ml)-ácido acético (2 ml) de THK-5150 (500 mg, 0,91 mmoles) y una solución acuosa al 20% de formaldehído (2,73 ml, 18,2 mmoles), se le añadió poco a poco un complejo de picolina y borano (584 mg, 5,46 mmoles) a temperatura ambiente agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadieron agua y acetato de etilo, y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 9 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 1/1) y después se recrystalizó en acetato de etilo/n-hexano para obtener THK-5135 (331 mg, 63%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

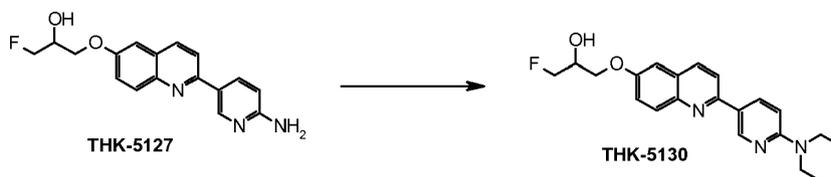
pf 135-138°C

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,34-1,70 (6H, m), 2,34 (3H, s), 3,12 (6H, s), 3,38-3,51 (1H, m), 3,65-3,73, 3,81-3,89 (1H, m), 4,08-4,38 (5H, m), 4,69-4,73, 4,84-4,88 (1H, m), 6,79 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,24-7,28 (1H, m), 7,30-7,33 (1H, m), 7,39-7,43 (2H, m), 7,79 (2H, dd, J = 8,5, 2,1Hz), 7,88 (1H, d, J = 9,1Hz), 8,02 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,23 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,37 (1H, dd, J = 9,1, 2,4Hz), 8,96 (1H, d, J = 2,4Hz)

IR (Nujol) 1624 cm^{-1}

APCI-MS m/z 578 [M + H] $^+$

Método de síntesis de THK-5130



Síntesis de THK-5130

A una suspensión en metanol (16 ml)-ácido acético (1,6 ml) de THK-5127 (449 mg, 1,43 mmoles) y acetaldehído (solución en metanol de 78 mg/ml: 3,24 ml, 5,73 mmoles), se le añadió poco a poco un complejo de picolina y borano (460 mg, 4,30 mmoles) enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron acetaldehído (solución en metanol de 78 mg/ml: 3,24 ml, 5,73 mmoles) y un complejo de picolina y borano (460 mg, 4,30 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadieron agua y acetato de etilo, y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 9 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se lavó con agua y

se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 2/1, 1/1) y después se recrystalizó en acetato de etilo/n-hexano para obtener THK-5130 (479 mg, 91%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

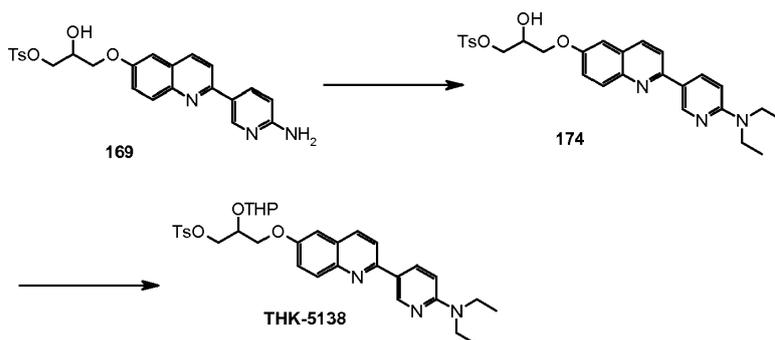
5 pf 131-132°C

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,15 (6H, t, J = 7,1Hz), 3,57 (4H, q, J = 7,1Hz), 4,00-4,19 (3H, m), 4,44-4,65 (2H, m), 5,54 (1H, d, J = 4,8Hz), 6,74 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,36-7,41 (2H, m), 7,87-7,92 (1H, m), 8,00 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,24 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,33 (1H, dd, J = 9,1, 2,4Hz), 8,93 (1H, d, J = 2,4Hz)

IR (Nujol) 3275, 1622 cm^{-1}

10 APCI-MS m/z 370 [M + H] $^+$

Método de Síntesis de THK-5138



15

Síntesis de 174

A una solución en metanol (13 ml)-ácido acético (1,3 ml)-cloroformo (10 ml) de 169 (550 mg, 1,18 mmoles) y acetaldehído (0,66 ml, 11,8 mmoles), se le añadió poco a poco complejo de picolina y borano (890 mg, 8,32 mmoles) enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. A la solución de reacción, se le añadieron agua y acetato de etilo, y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 8 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 1/1, acetato de etilo) para obtener 174 (560 mg, 91%) en forma de una sustancia parecida a una espuma de color amarillo pálido.

25

APCI-MS m/z 522 [M + H] $^+$

Síntesis de THK-5138

A una solución en cloroformo (20 ml) de 174 (550 mg, 1,05 mmoles), se le añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (1,19 ml, 21,1 mmoles), monohidrato de ácido paratoluenosulfónico (420 mg, 2,43 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de ajustar el pH de la solución de reacción a 8 mediante la adición de la trietilamina, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/4, 1/2) y después se lavó con acetato de etilo/n-hexano para obtener THK-5138 (477 mg, 75%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

35

pf 102-104°C

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,15 (6H, t, J = 7,0Hz), 1,30-1,50 (4H, m), 1,52-1,69 (2H, m), 2,34 (3H, s), 3,36-3,46 (1H, m), 3,57 (4H, q, J = 6,7Hz), 3,65-3,73, 3,81-3,88 (1H, m), 4,08-4,38 (5H, m), 4,69-4,72, 4,84-4,88 (1H, m), 6,73 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,23-7,27 (1H, m), 7,29-7,32 (1H, m), 7,41 (2H, d, J = 7,3Hz), 7,79 (2H, dd, J = 8,2, 2,1Hz), 7,87 (1H, d, J = 9,1Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,22 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,34 (1H, dd, J = 9,1, 2,4Hz), 8,94 (1H, d, J = 2,4Hz)

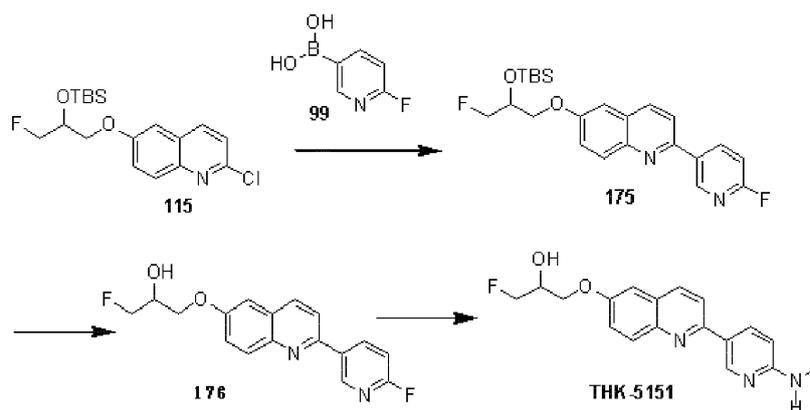
40

IR (Nujol) 1620 cm^{-1}

APCI-MS m/z 606 [M + H] $^+$

45

Método de Síntesis de THK-5151



Síntesis de 175

5 A 115 (175 mg, 0,473 mmoles), 99 (71,1 mg, 0,505 mmoles), carbonato de sodio (105 mg, 0,992 mmoles) y dicloro-
 bis (trifenilfosfina) paladio (3,6 mg, 0,00513 mmoles), se le añadieron 2,5 ml de una mezcla disolvente de
 agua/etanol/1,2-dimetoxietano, y la mezcla se calentó a reflujo a 90°C durante 90 minutos (razón de cada = 0,55:
 0,4:1,25). Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y se añadió agua (40 ml), y la
 10 solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml) y después se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente de
 extracción se separó mediante destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en
 gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 85/15, 60/40) para obtener 175 (191 mg, 94%) en
 forma de una sustancia cristalina. EI-MS m/z 430 [M]⁺

Síntesis de 176

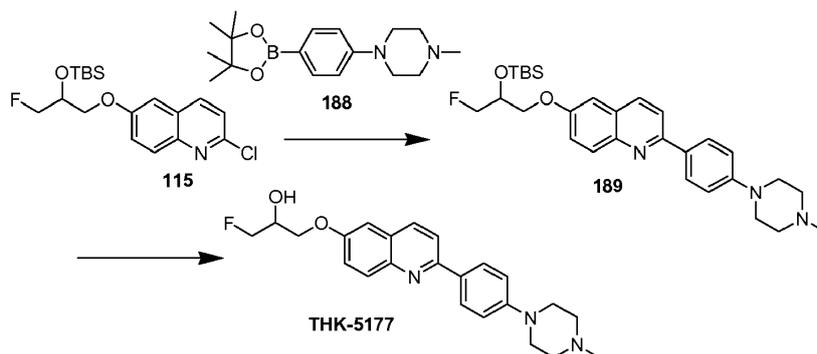
15 Se disolvió 175 (106 mg, 0,247 mmoles) en tetrahidrofurano (3,0 ml) y se añadió una solución de fluoruro de
 tetrabutilamonio 1 M/acetronitrilo (0,37 ml, 0,37 mmoles), y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente para
 90 minutos de reacción. A la solución de reacción, se le añadió agua (30 ml), y la solución se extrajo con acetato de
 etilo (3 x 30 ml) y después se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente de extracción se separó mediante
 20 destilación, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de
 elución: n-hexano/acetato de etilo = 45/55, 20/80) para obtener 176 (74,1 mg, 95%) en forma de cristales de color
 blanco. EI-MS m/z 316 [M]⁺.

Síntesis de THK-5151

25 Se disolvió 176 (52,4 mg, 0,166 mmoles) en metanol (2,0 ml) y se añadió una solución de monometilamina al
 40%/metanol (0,60 ml, 5,8 mmoles), y se calentó la mezcla a 40°C durante 7 horas, seguido de agitación con
 calentamiento a 50°C durante 17 horas. Después la solución de reacción volvió a temperatura ambiente, el
 disolvente se separó mediante destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en
 30 gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/metanol = 100/0, 70/30) para obtener THK-5151 (46,0 mg, 85%)
 en forma de cristales de color amarillo. EI-MS m/z 327 [M]⁺.

35 RMN H¹ (600 MHz, CDCl₃) δ 3,01 (3H, d, J = 4,8Hz), 4,20-4,25 (2H, m), 4,32-4,38 (1H, m), 4,59-4,65 (1H, m), 4,67-
 4,73 (1H, m), 4,85 (1H, ancho), 6,54 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,11 (1H, d, J = 3,0Hz), 7,37 (1H, dd, J = 3,0, 9,6Hz), 7,76
 (1H, d, J = 8,4Hz), 8,02 (1H, d, J = 9,6Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,4Hz), 8,36 (1H, dd, J = 1,8, 9,0Hz), 8,82 (1H, d, J =
 1,8Hz).

Método de Síntesis de THK-5177



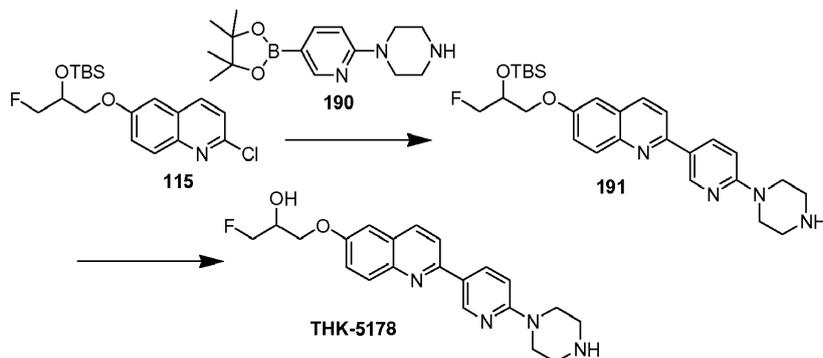
Síntesis de 189

- 5 A partir de 115 (112 mg, 0,302 mmoles) y 188 (91,0 mg, 0,301 mmoles), se sintetizó 189 (un cristal de color amarillo, 94,6 mg, 62%) de la misma manera que en el compuesto 175. EI-MS m/z 509 [M]⁺.

Síntesis de THK-5177

- 10 Se disolvió 189 (75,0 mg, 0,147 mmoles) en tetrahidrofurano (3,0 ml) y se añadió una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio/acetronitrilo (0,37 ml, 0,37 mmoles), y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente para 90 minutos de reacción. A la solución de reacción, se le añadió agua (30 ml), y la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y después se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente de extracción se separó mediante destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 45/55, 20/80) para sintetizar THK-5177 (cristales de color amarillo, 40,8 mg, 70%). EI-MS m/z 395 [M]⁺.
 15 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 2,38 (3H, s), 2,54 (1H, ancho), 2,61 (4H, t, J = 4,8Hz), 3,33 (4H, t, J = 4,8Hz), 4,20-4,24 (2H, m), 4,31-4,38 (1H, m), 4,59-4,65 (1H, m), 4,67-4,73 (1H, m), 7,04 (1H, d, J = 9,0Hz), 7,10 (1H, d, J = 3,0Hz), 7,36 (1H, dd, J = 3,0, 9,0Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,4Hz), 8,04 (1H, d, J = 9,6Hz), 8,05 (1H, d, J = 9,0Hz), 8,08 (2H, d, J = 9,0Hz).
- 20

Método de Síntesis de THK-5178



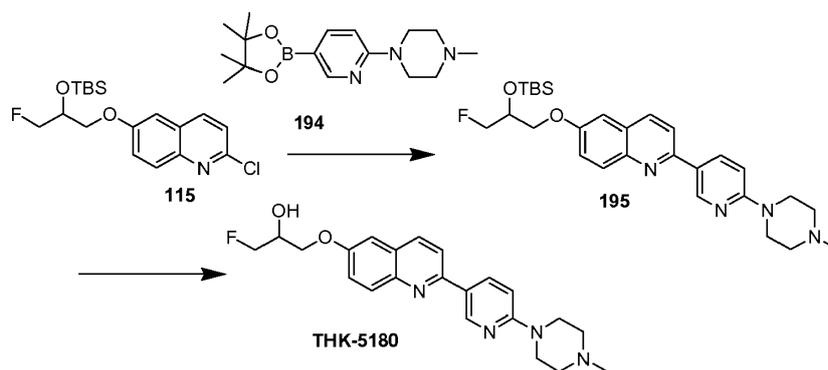
Síntesis de 191

- 25 A partir de 115 (134 mg, 0,361 mmoles) y 190 (146 mg, 0,505 mmoles), se sintetizó 191 (un cristal de color amarillo, 144 mg, 80%) de la misma manera que en el compuesto 175. EI-MS m/z 496 [M]⁺.
- 30

Síntesis de THK-5178

- A partir de 191 (30,4 mg, 0,065 mmoles), se sintetizó THK-5178 (un cristal de color blanco lechoso, 13,3 mg, 54%) de la misma manera que en THK-5177. EI-MS m/z 382 [M]⁺. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 2,19 (1H, s), 2,54 (1H, ancho), 3,02 (4H, t, J = 5,4Hz), 3,63 (4H, t, J = 5,4Hz), 4,20-4,24 (2H, m), 4,32-4,38 (1H, m), 4,59-4,65 (1H, m), 4,67-4,73 (1H, m), 6,78 (1H, d, J = 9,0Hz), 7,11 (1H, d, J = 2,4Hz), 7,37 (1H, dd, J = 2,4, 9,0Hz), 7,78 (1H, d, J = 9,0Hz), 8,02 (1H, d, J = 9,6Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,4Hz), 8,38 (1H, dd, J = 2,4, 9,0Hz), 8,90 (1H, d, J = 2,4Hz).
- 35

Método de Síntesis de THK-5180



Síntesis de 195

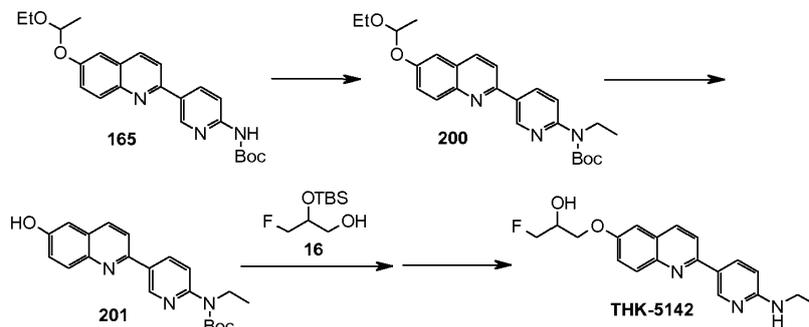
- 5 A partir de 115 (180 mg, 0,486 mmoles) y 194 (157 mg, 0,517 mmoles), se sintetizó 195 (un cristal blanco, 119 mg, 48%) de la misma manera que en el compuesto 175. EI-MS m/z 510 $[M]^+$.

Síntesis de THK-5180

- 10 A partir de 195 (86,0 mg, 0,168 mmoles), se sintetizó THK-5180 (cristales de color blanco, 48,6 mg, 73%) de la misma manera que en THK-5177. EI-MS m/z 396 $[M]^+$. RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 2,37 (3H, s), 2,46 (1H, d, $J = 5,4$ Hz), 2,55 (4H, t, $J = 5,4$ Hz), 3,69 (4H, t, $J = 5,4$ Hz), 4,20-4,25 (2H, m), 4,31-4,38 (1H, m), 4,59-4,65 (1H, m), 4,67-4,73 (1H, m), 6,79 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,11 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,37 (1H, dd, $J = 3,0, 9,6$ Hz), 7,76 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,02 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,38 (1H, dd, $J = 2,4, 9,0$ Hz), 8,90 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

15

Método de Síntesis de THK-5142



200

- 20 A una suspensión en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) de 165 (2,09 g, 5,10 mmoles), se le añadió poco a poco hidruro de sodio al 60% (245 mg, 6,12 mmoles) enfriando con hielo y agitando y en una atmósfera de argón. Después de agitar a la misma temperatura durante 10 minutos, se añadió gota a gota yoduro de etilo (0,616 ml, 7,66 mmoles), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/*n*-hexano = 1/4) para obtener 200 (2,07 g, 92%) en forma de una sustancia oleosa incolora. APCI-MS m/z 438 $[M + H]^+$

201

- A una solución en cloroformo (30 ml) de 200 (2,06 g, 4,71 mmoles), se le añadió ácido trifluoroacético (5 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. A la solución de reacción, se le añadió agua, y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 7 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: *n*-hexano/acetato de etilo = 2/1) y después se recristalizó en *n*-hexano/acetato de etilo para obtener 201 (1,26 g, 73%) en forma de cristales de color amarillo pálido. pf 181-182°C APCI-MS m/z 366 $[M + H]^+$

40

Síntesis de THK-5142

A una solución en tetrahidrofurano (20 ml) de 201 (750 mg, 2,05 mmoles), 16 (1,03 g, 4,93 mmoles) y trifenilfosfina (1,29 g, 4,93 mmoles), se le añadió una solución en tetrahidrofurano (10 ml) de azodicarboxilato de diisopropilo (0,98 ml, 4,93 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/20, 1/9) para obtener una sustancia oleosa incolora (1,69 g) que contenía el producto objetivo. A una solución en cloroformo (18 ml) del presente producto (1,69 g), se añadió ácido trifluoroacético (12 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y agua (3 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadieron agua con hielo y después acetato de etilo, y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 9 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/1, 2/1) y después se recristalizó en acetato de etilo para obtener THK-5142 (465 mg, 66%) en forma de cristales incoloros.

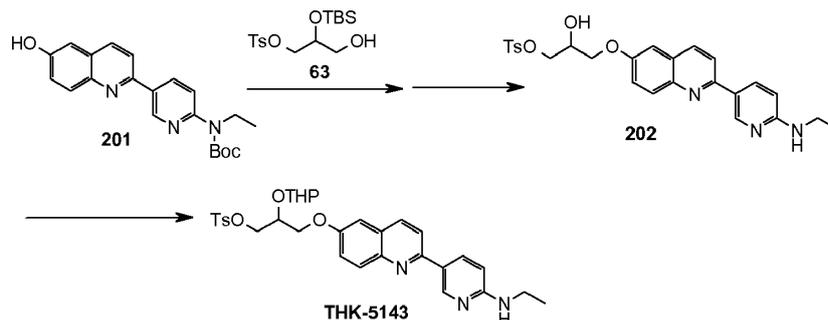
pf 154-155°C

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,17 (3H, t, J = 7,3Hz), 3,29-3,38 (2H, m), 4,6-4,20 (3H, m), 4,44-4,65 (2H, m), 5,53 (1H, d, J = 5,7Hz), 6,58 (1H, d, J = 8,8Hz), 6,90 (1H, t, J = 5,4Hz), 7,39 (1H, d, J = 2,7Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,8, 2,7Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,5Hz), 8,23 (1H, d, J = 8,5Hz), 8,25 (1H, dd, J = 8,8, 2,7Hz), 8,85 (1H, ancho)

IR (Nujol) 3333, 1625 cm^{-1}

APCI-MS m/z 342 [M + H] $^+$

Método de Síntesis de THK-5143



202

A una solución en tetrahidrofurano (20 ml) de 201 (500 mg, 1,37 mmoles), 63 (1,18 g, 3,28 mmoles) y trifenilfosfina (860 mg, 3,28 mmoles), se le añadió una solución en tetrahidrofurano (10 ml) de azodicarboxilato de diisopropilo (0,65 ml, 3,28 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 días. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/4) para obtener un sólido incoloro (1,51 g) que contenía el objetivo producto. A una solución en cloroformo (18 ml) del presente producto (1,51 g), se le añadió ácido trifluoroacético (12 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y se añadió agua (3 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. A la solución de reacción, se le añadieron agua con hielo y acetato de etilo, y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 8 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 2/1, acetato de etilo) y después se lavó con acetato de etilo/n-hexano = 1 para obtener 202 (520 mg, 77%) en forma de cristales incoloros.

pf 158-159°C

APCI-MS m/z 494 [M + H] $^+$

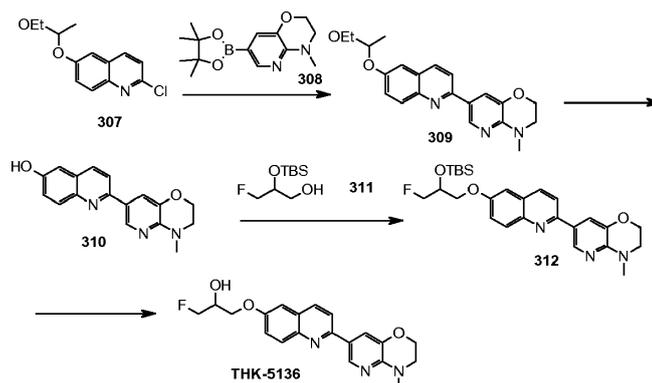
Síntesis de THK-5143

A una suspensión en cloroformo (20 ml) de 202 (510 mg, 1,03 mmoles), se le añadieron 3,4-dihidro-2H-pirano (1,87 ml, 20,7 mmoles) y monohidrato de ácido paratoluenosulfónico (409 mg, 2,38 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de ajustar el pH de la solución de reacción a 8 mediante la adición de la trietilamina, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/1, 2/1) y

después se recristalizó en acetato de etilo/n-hexano para obtener THK-5143 (508 mg, 85%) cristales incoloros.
 pf 93-94°C

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,17 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,33-1,72 (6H, m), 2,34 (3H, s), 3,30-3,37 (2H, m), 3,37-3,47 (1H, m), 3,69-3,73, 3,81-3,88 (1H, m), 4,09-4,37 (5H, m), 4,71, 4,84-4,88 (1H, m), 6,58 (1H, d, J = 8,8Hz), 6,91 (1H, t, J = 5,3Hz), 7,23-7,27 (1H, m), 7,29-7,31 (1H, m), 7,39-7,43 (2H, m), 7,77-7,82 (2H, m), 7,98 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,5Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,5Hz), 8,25 (1H, dd, J = 9,1, 2,4Hz), 8,86 (1H, ancho)
 IR (Nujol) 3347, 1622, 1602 cm^{-1}
 APCI-MS m/z 578 $[\text{M} + \text{H}]^+$

10 Método de síntesis de THK-5136



Síntesis de 309

15 A una solución en 1,2-dimetoxietano (30 ml) de 307 (900 mg, 3,58 mmoles) y 308 (990 mg, 3,58 mmoles), se le añadieron carbonato de potasio (1,48 g, 10,7 mmoles), agua (0,62 ml) y tetraquitrifenilfosfina paladio (410 mg, 0,36 mmoles) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y se añadió agua, y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/2) para obtener 309 (1,31 g, 100%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
 20 pf 112-113°C
 APCI-MS m/z 366 $[\text{M} + \text{H}]^+$

25 Síntesis de 310

A una solución en cloroformo (20 ml) de 309 (1,31 g, 3,58 mmoles), se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 8 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se lavó con n-hexano/acetato de etilo = 4/1 para obtener 310 (950 mg, 90%) en forma de cristales de color amarillo pálido.
 30 pf 273-274°C
 APCI-MS m/z 294 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Síntesis de 312

35 A una tetrahidrofurano (20 ml) de 310 (500 mg, 1,71 mmoles), 311 (852 mg, 4,09 mmoles) y trifenilfosfina (1,07 g, 4,09 mmoles), se le añadió una solución en tetrahidrofurano (10 ml) de azodicarboxilato de diisopropilo (0,81 ml, 4,09 mmoles) gota a gota durante 15 minutos enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 días. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/4, 1/2) para obtener 312 (710 mg, 86 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
 40 pf 139-140°C
 APCI-MS m/z 484 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Síntesis de THK-5136

50 A una solución en tetrahidrofurano (20 ml) de 312 (700 mg, 1,45 mmoles), se le añadió tetra-n-butilamonio 1

M/tetrahidrofurano (1,45 ml, 1,45 mmoles) gota a gota a temperatura ambiente agitando, y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió agua, y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/2, 2/1) y después se recristalizó en acetato de etilo para obtener THK-5136 (466 mg, 87%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

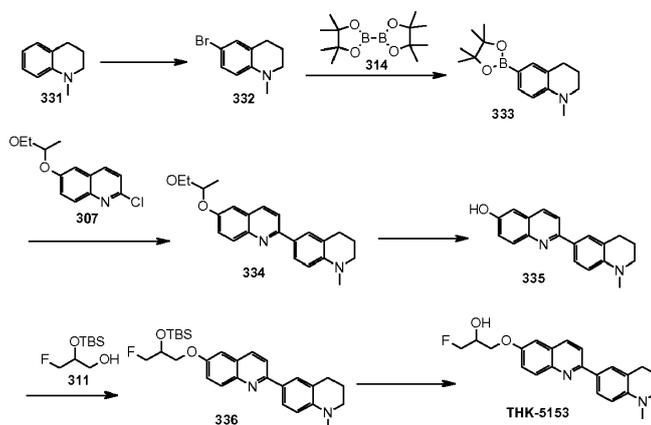
pf 169-170°C

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,12 (3H, s), 3,52 (2H, t, J = 4,5Hz), 4,6-4,19 (3H, m), 4,27 (2H, t, J = 4,5Hz), 4,44-4,65 (2H, m), 5,53 (1H, d, J = 4,2Hz), 7,37-7,41 (2H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,8Hz), 7,88-7,92 (1H, m), 8,00 (1H, d, J = 8,5Hz), 8,24 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,56 (1H, d, J = 2,1Hz)

IR (Nujol) 1620 cm^{-1}

APCI-MS m/z 370 [M + H] $^+$

Método de síntesis de THK-5153



Síntesis de 332

A una solución en tetrahidrofurano (70 ml) de 331 (5,25 g, 35,66 mmoles), se le añadió N-bromosuccinimida (6,35 g, 35,66 mmoles) a -78°C bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadieron agua y acetato de etilo, y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 9 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/50) para obtener 332 (7,38 g, 91%) en forma de una sustancia oleosa incolora.

APCI-MS m/z 226/228 [M + H] $^+$

Síntesis de 333

A una solución en 1,4-dioxano (200 ml) de 332 (7,37 g, 32,6 mmoles) y 314 (9,93 g, 39 mmoles), se le añadieron acetato de potasio (9,6 g, 97,8 mmoles) y Pd(dppf)Cl $_2$ ·CH $_2$ Cl $_2$ (1,19 g, 1,46 mmoles) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se calentó a reflujo a 100°C durante 8 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y la materia insoluble se filtró con Celite, y el disolvente del producto filtrado se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/50) para obtener 333 (4,71 g, 53%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

pf 129-130°C

APCI-MS m/z 274 [M + H] $^+$

Síntesis de 334

A una solución en 1,2-dimetoxietano (107 ml) de 333 (4,46 g, 16,3 mmoles) y 307 (3,28 g, 13,0 mmoles), se le añadieron carbonato de potasio (5,40 g, 39,0 mmoles), agua (2,27 ml) y tetraquitrifenilfosfina paladio (1,51 g, 1,3 mmoles) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y se añadió sulfato de sodio, seguido de secado y filtración adicional con celite. El disolvente del producto filtrado se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/9) para obtener 334 (4,52 g, 95%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

APCI-MS m/z 363 [M + H]⁺

Síntesis de 335

5 A una solución en cloroformo (24 ml) de 334 (4,51 g, 12,4 mmoles), se le añadió ácido trifluoroacético (16 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. A la solución de reacción, se le añadieron agua y acetato de etilo y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 8 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y a continuación el residuo se lavó con acetato de etilo/n-hexano = 1/1 para obtener 335 (3,17 g, 88%) en forma de cristales de color naranja.

10 pf 323-325°C
APCI-MS m/z 291 [M + H]⁺

Síntesis de 336

15 A una mezcla de 335 (500 mg, 1,72 mmoles), 311 (861 mg, 4,13 mmoles), trifenilfosfina (1,08 g, 4,13 mmoles) y tetrahidrofurano (20 ml), se le añadió una en solución tetrahidrofurano (10 ml) de azodicarboxilato de diisopropilo (0,82 ml, 4,13 mmoles) gota a gota durante 10 minutos enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 días. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/9) para obtener 336 (820 mg, 99%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

20 pf 84-85°C
APCI-MS m/z 481 [M + H]⁺

25

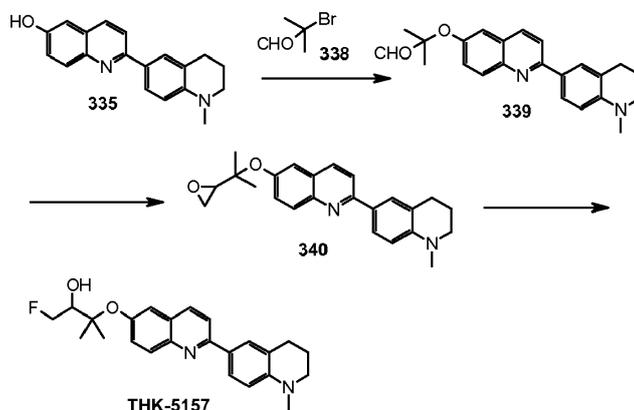
Síntesis de THK-5153

30 A una solución en tetrahidrofurano (10 ml) de 336 (810 mg, 1,69 mmoles), se le añadió tetra-n-butilamonio 1 M/tetrahidrofurano (1,69 ml, 1,69 mmoles) gota a gota a temperatura ambiente agitando, y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió agua, y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/2) y después se recrystalizó en acetato de etilo para obtener THK- 5153 (353 mg, 57%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

35 RMN H1 (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,89-1,97 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 6,4Hz), 2,94 (3H, s), 3,30 (2H, t, J = 5,8Hz), 4,6-4,18 (3H, m), 4,46-4,63 (2H, m), 5,55 (1H, s), 6,68 (1H, d, J = 9,0Hz), 7,38-7,43 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 1,9Hz), 7,91 (1H, dd, J = 8,7, 2,2Hz), 7,92-7,95 (1H, m), 7,99 (1H, d, J = 8,7Hz), 8,26 (1H, d, J = 8,7Hz)

40 IR (Nujol) 1598 cm⁻¹
APCI-MS m/z 367 [M + H]⁺

Método de síntesis de THK-5157



45

Síntesis de 339

50 A una suspensión en tetrahidrofurano (100 ml) de 335 (2,00 g, 6,89 mmoles), se le añadió t-butoxido de potasio 1 M/tetrahidrofurano (7,58 ml, 7,58 mmoles) gota a gota y se disolvió a temperatura ambiente agitando y atmósfera de argón. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida, y se añadieron al

residuo 18-corona-6 (1,82 g, 6,89 mmoles) y acetonitrilo (40 ml). Después de enfriar a -78°C se añadió gota a gota un solución en acetonitrilo (10 ml) de 338 (1,87 g, 12,4 mmoles), la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante

5 destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/4, acetato de etilo) y después se lavó con acetato de etilo/n-hexano = 1/100 para obtener 339 (1,81 g, 73%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

pf $135-136^{\circ}\text{C}$

APCI-MS m/z 361 $[\text{M} + \text{H}]^{+}$

10

Síntesis de 340

A una mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio (1,65 g, 7,50 mmoles) y DMSO (20 ml), se le añadió hidruro de sodio 60% (300 mg, 7,50 mmoles) enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió con hielo y se añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano (10 ml) de 339 (1,80 g, 4,99 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo, y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/4)

15 para obtener 340 (1,74 g, 93%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

APCI-MS m/z 375 $[\text{M} + \text{H}]^{+}$

Síntesis de THK-5157

25 Una mezcla de 340 (1,73 g, 4,62 mmoles), $n\text{-Bu}_4\text{NH}_2\text{F}_3$ (232 mg, 0,46 mmoles) y KHF_2 (722 mg, 9,24 mmoles) se agitó a 120°C durante 2 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 8 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/4, 1/3) y después se recrystalizó a partir de acetato de etilo para obtener THK-5157 (474 mg, 26%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

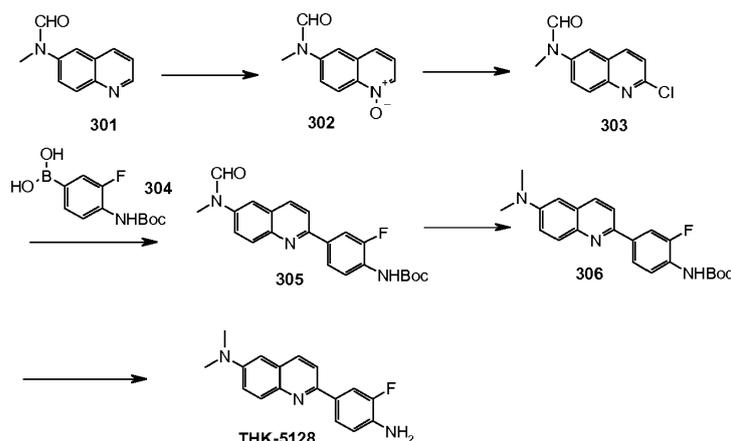
pf $163-164^{\circ}\text{C}$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,21 (3H, s), 1,22 (3H, s), 1,90-1,96 (2H, m), 2,81 (2H, t, $J = 6,3\text{Hz}$), 2,93 (3H, s), 3,30 (2H, t, $J = 5,8\text{Hz}$), 4,54-4,61 (1H, m), 4,67 (1H, ddd, $J = 48,10, 7,1\text{Hz}$), 4,93 (1H, ddd, $J = 48, 10, 2,9\text{Hz}$), 4,95 (1H, d, $J = 6,7\text{Hz}$), 6,68 (1H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,44-7,49 (2H, m), 7,85 (1H, d, $J = 2,2\text{Hz}$), 7,89-7,94 (2H, m), 7,97 (1H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 8,22 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$)

35 IR (Nujol) $3267, 1620, 1599\text{ cm}^{-1}$

APCI-MS m/z 395 $[\text{M} + \text{H}]^{+}$

Método de síntesis de THK-5128



Síntesis de 302

45

Una mezcla de 301 (3,65 g, 19,6 mmoles), ácido metaclorobenzoico al 75% (5,20 g, 22,6 mmoles) y cloroformo (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se lavó a su vez con una solución acuosa de tiosulfato de sodio, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución salina saturada. La capa orgánica se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se

purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 30/1, 10/1) y a continuación se lavó con éter diisopropílico para obtener 302 (3,30 g, 83%) en forma de un sólido.
 pf 145-146°C

5 Síntesis de 303

Una mezcla de 302 (3,20 g, 16,3 mmoles), cloruro de paratoluenosulfonilo (3,3 g, 17,3 mmoles), carbonato de potasio (2,5 g, 18,1 mmoles) y cloroformo (60 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y se añadió agua, y la solución se extrajo con cloroformo. El líquido de extracción se lavó a su vez con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución salina saturada y, después del secado, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 2/1) para obtener 303 (2,30 g, 64%) en forma de un sólido incoloro.

pf 110-111°C

15 APCI-MS m/z 221 [M + H]⁺

Síntesis de 305

Una mezcla de 303 (883 mg, 4,0 mmoles), 304 (1,224 g, 4,8 mmoles), 1,2-dimetoxietano (20 ml), carbonato de sodio (848 mg, 8,0 mmoles), agua (2 ml) y tetraquitrifenilfosfina paladio (231 mg, 0,2 mmoles) se calentó a reflujo bajo una atmósfera de argón durante 18 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y se añadió agua, y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó a su vez con agua y solución salina saturada y, después del secado, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/tolueno = 1/10, 1/4) para obtener 305 (1,38 g, 87%) en forma de un sólido incoloro.

25 pf 160-161°C

Síntesis de 306

30 A una suspensión en tetrahidrofurano (30 ml) de NaBH₄ (380 mg, 10 mmoles), se le añadió una solución en tetrahidrofurano (5 ml) de BF₃·Et₂O (1,86 g, 13,1 mmoles) gota a gota a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la presente solución de reacción, se le añadió una solución en tetrahidrofurano (10 ml) de 305 (1,30 g, 3,28 mmoles) gota a gota a 0-5°C, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos, seguido de agitación a la temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió con hielo y se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la solución se agitó y después se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó a su vez con agua y solución salina saturada y, después del secado, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/4, 1/3) y después se lavó con éter n-hexano-diisopropílico para obtener 306 (980 mg, 78%) en forma de un sólido de color naranja.

35 pf 175-176°C

40 APCI-MS m/z 382 [M + H]⁺

Síntesis de THK-5128

45 A una solución en cloruro de metileno (15 ml) de 306 (900 mg, 2,36 mmoles), se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió con hielo y se diluyó con acetato de etilo, y la solución se alcalinizó con agua amoniacal al 28%, seguido de separación de líquidos. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada y, después del secado, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: tolueno, acetato de etilo/tolueno = 1/3) y después se recristalizó en acetato de etilo para obtener THK-5128 (545 mg, 82%) en forma de cristales de color amarillo.

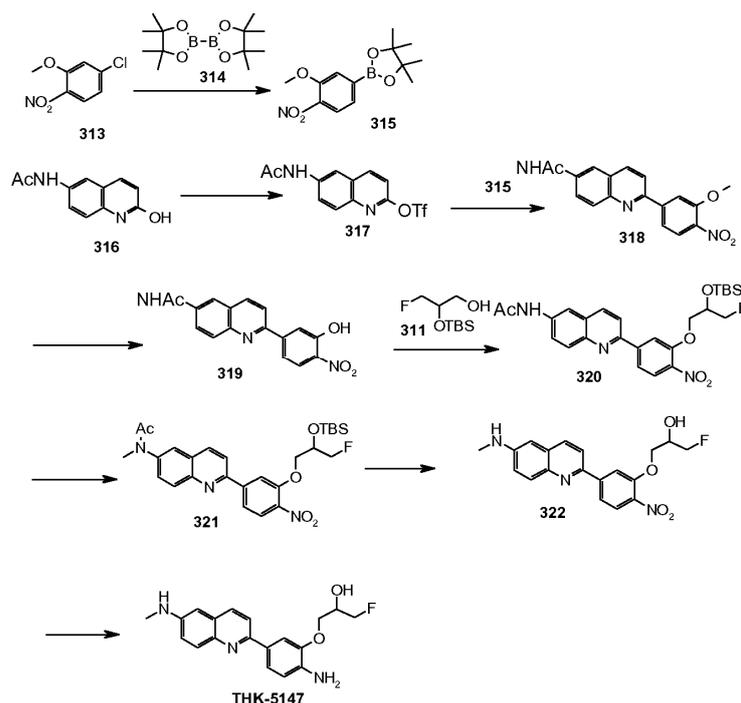
50 pf 204-205°C (desc.)

55 RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 3,08 (6H, s), 3,86 (2H, s ancho), 6,80 (1H, d, J = 2,7Hz), 6,87 (1H, dd, J = 9,2, 8,8Hz), 7,36 (1H, dd, J = 9,4, 2,7Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,8, 1,8Hz), 7,86 (1H, dd, J = 13, 1,8Hz), 7,96 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,97 (1H, d, J = 9,4Hz).

IR (Nujol) 3460, 3304, 3181, 1645, 1619, 1589 cm⁻¹

60 APCI-MS m/z 282 [M + H]⁺

Síntesis de THK-5147



Síntesis de 315

Una mezcla de 313 (18,76 g, 0,1 mol), 314 (27,93 g, 0,11 mol), acetato de potasio (14,72 g, 0,15 mol), Pd₂(Dba)₃ (20,75 g, 3 mmoles), triciclohexilfosfina (2,02 g, 7,2 mmoles) y 1,4-dioxano (200 ml) se agitó bajo una atmósfera de argón a 90°C durante 16 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y se vertió en acetato de etilo-agua, y después la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con solución salina saturada y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano → n-hexano/acetato de etilo = 19/1, 9/1, 6/1, 4/1) para obtener 315 (26,74 g, 96%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
APCI-MS m/z 280 [M + H]⁺

Síntesis de 317

A una suspensión en piridina (1 L) de 316 (29,51 g, 146 mmoles), se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (48 ml, 292 mmoles) gota a gota de -30 a -20°C, y la mezcla se agitó a 10°C durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió agua con hielo después de separar por destilación una sustancia volátil a 40°C o inferior, la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con solución salina saturada y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano → n-hexano/acetato de etilo = 2/1, 1/1, 1/2, 1/5) y después se recristalizó a partir de acetato de etilo-éter diisopropílico para obtener 317 (30,86 g, 63%) en forma de cristales de color rosa pálido.
APCI-MS m/z 335 [M + H]⁺

Síntesis de 318

Una mezcla de 317 (29,11 g, 87 mmoles), 315 (26,74 g, 96 mmoles), una solución acuosa de carbonato sódico 2 M (100 ml), tetraquitrifenilfosfina paladio (5 g, 4,3 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (300 ml) se agitó bajo una atmósfera de argón a 90°C durante 16 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y se separó 1,2-dimetoxietano por destilación a presión reducida, y se añadió cloroformo/metanol(=1/1) y después la materia insoluble se separó mediante filtración. El producto filtrado se lavó con solución salina saturada y se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo/tetrahidrofurano = 4/1) y después se lavó con cloroformo-éter diisopropílico para obtener 318 (20,5 g, 76%) en forma de un sólido de color amarillo.
APCI-MS m/z 338 [M + H]⁺

Síntesis de 319

Una mezcla de 318 (1,0 g, 29,6 mmoles), cloruro de litio (1,26 g, 29,7 mmoles) y triamida hexametilfosfórica (5 ml) se

agitó a 110°C durante 2 días. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y se añadió agua. La solución se aciduló con ácido clorhídrico acuoso al 10% y se alcalinizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y después se extrajo con acetato de etilo-tetrahidrofurano. El líquido de extracción se lavó con solución salina saturada y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo/tetrahidrofurano = 4/1, 3/2) y después se recristalizó a partir de tetrahidrofurano-éter diisopropílico para obtener 319 (745 mg, 78%) en forma de un sólido de color amarillo.
APCI-MS m/z 324 [M + H]⁺

10 Síntesis de 320

A una mezcla de 319 (323 mg, 1,0 mmoles), 311 (208 mg, 1,0 mmoles), trifenilfosfina (394 mg, 1,5 mmoles) y tetrahidrofurano (5 ml), se le añadió una solución en tetrahidrofurano (2 ml) de azodicarboxilato de diisopropilo (300 mg, 1,5 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/1) para obtener 320 (403 mg, 78%) en forma de un caramelo de color amarillo.
APCI-MS m/z 514 [M + H]⁺

20 Síntesis de 321

A una suspensión en N,N-dimetilformamida (20 ml) de hidruro de sodio al 60% (345 mg, 8,6 mmoles), se le añadió una solución en N,N-dimetilformamida (10 ml) de 320 (3,70 g, 7,2 mmoles) gota a gota bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 0-5°C, seguido de agitación a -15°C durante 30 minutos. Se permitió que la solución de reacción recobrara los 0-5°C y se añadió gota a gota una solución en N,N-dimetilformamida (2 ml) de yoduro de metilo (2,2 g, 15 mmoles), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se vertió en agua con hielo, y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con solución salina saturada y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/1) para obtener 321 (3,30 g, 89%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
pf 97-99°C
APCI-MS m/z 528 [M + H]⁺

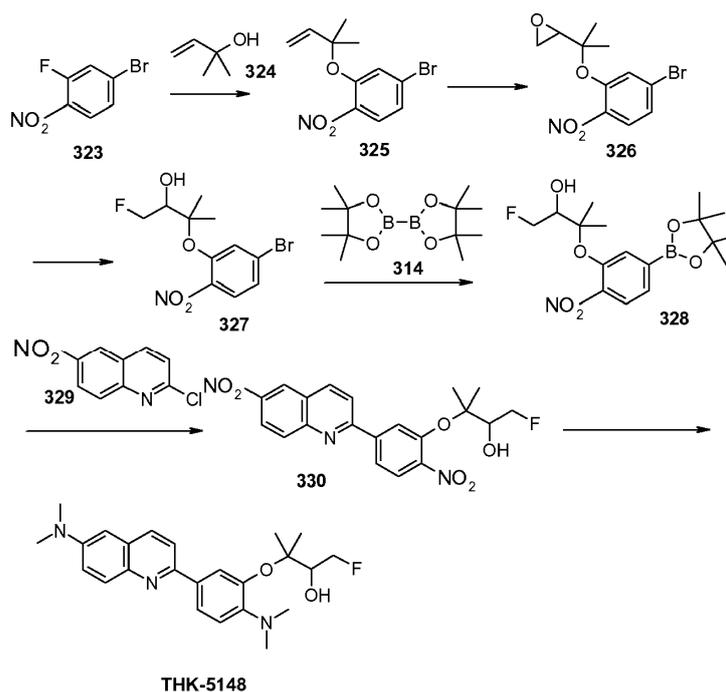
35 Síntesis de 322

Una mezcla de 321 (2,18 g, 4,13 mmoles) y HBr al 48% (25 ml) se agitó a 90-95°C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió y se alcalinizó con agua amoniacal al 28%, y después se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con solución salina saturada y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para obtener 322 (1,45 g, 95%) en forma de un sólido de color naranja.
pf 130-132°C
IR (Nujol) 3379, 1624, 1605 cm⁻¹
APCI-MS m/z 372 [M + H]⁺

45 Síntesis de THK-5147

Una mezcla de 322 (250 mg, 0,673 mmoles), SnCl₂·2H₂O (450 mg, 1,99 mmoles) y etanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y a continuación se alcalinizó con agua amoniacal al 28%. La materia insoluble se eliminó mediante filtración con Celite, y la capa orgánica del producto filtrado se separó y lavó con solución salina saturada. Después de secar, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/4) para obtener THK-5147 (175 mg, 76%) en forma de un sólido de color amarillo.
pf 122-124°C
RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 2,95 (3H, s), 3,96 (3H, ancho), 4,23-4,37 (3H, m), 4,49-4,61 (1H, m), 4,62-4,73 (1H, m), 6,69 (1H, d, J = 2,7Hz), 6,81 (1H, d, J = 8,2Hz), 7,08 (1H, dd, J = 9,0, 2,7Hz), 7,53 (1H, dd, J = 8,2, 1,8Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,74 (1H, d, J = 1,8Hz), 7,91 (1H, d, J = 9,0Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,8Hz)
IR (Nujol) 3429, 3342, 1625, 1595 cm⁻¹
APCI-MS m/z 342 [M + H]⁺

60 Método de síntesis de THK-5148



Síntesis de 325

- 5 Bajo atmósfera de argón, se añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano (15 ml) de 324 (3,1 g, 36 mmoles) a una suspensión en tetrahidrofurano (30 ml) de hidruro de sodio al 60% (1,44 g, 36 mmoles) a temperatura ambiente, y el mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió a 0-5°C y se añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano (15 ml) de 323 (7,2 g, 33 mmoles), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa de cloruro de amonio enfriada, y después la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano → acetato de etilo/n-hexano = 1/50, 1/20) para obtener 325 (8,46 g, 90%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.
- 10 APCI-MS m/z 303/305 [M + NH₄]⁺

15

Síntesis de 326

- 20 Una mezcla de 325 (7,0 g, 24,5 mmoles), ácido metaclorobenzoico al 75% (20,26 g, 88,1 mmoles) y cloroformo (70 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La solución de reacción se enfrió con hielo y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la solución se extrajo con cloroformo. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano → acetato de etilo/n-hexano = 1/20, 1/10) para obtener 326 (4,197 g, 57%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.
- 25 APCI-MS m/z 319/321 [M + NH₄]⁺

30

Síntesis de 327

- 35 Una mezcla de 326 (4,119 g, 13,6 mmoles), n-Bu₄NH₂F₃ (410 mg, 1,36 mmoles) y KHF₂ (20,13 g, 27,27 mmoles) se agitó a 120°C durante 6 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y se añadió cloroformo, y después la materia insoluble se separó mediante filtración. El producto filtrado se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano → acetato de etilo/n-hexano = 1/20, 1/10, 1/6, 1/4) para obtener 327 (1,3 g, 30%) en forma de un sólido de color amarillo.
- 40 APCI-MS m/z 339/341 [M + NH₄]⁺

35

Síntesis de 328

- 40 Una mezcla de 327 (1,29 g, 4,0 mmoles), 314 (1,06 g, 4,16 mmoles), acetato de potasio (1,18 g, 12 mmoles), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (229 mg, 0,28 mmoles) y 1,4-dioxano (20 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas bajo una atmósfera de argón. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y el disolvente se

separó mediante destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y después la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano → acetato de etilo/n-hexano = 1/10, 1/4, 1/2) para obtener 328 (1,438 g, 97%) en forma de una sustancia oleosa de color pardo. APCI-MS m/z 387 [M + NH₄]⁺

Síntesis de 330

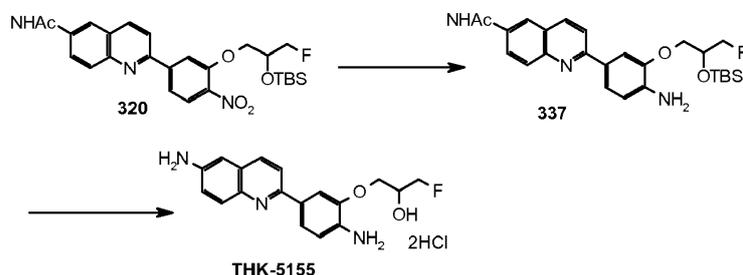
Una mezcla de 328 (1,4 g, 3,8 mmoles), 329 (729 mg, 3,5 mmoles), una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (3,5 ml), tetraquitrifenilfosfina paladio (202 mg, 0,175 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (20 ml) se agitó a 90°C durante 5 horas bajo una atmósfera de argón. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y el 1,2-dimetoxietano se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se añadió cloroformo y la materia insoluble se separó mediante filtración, seguido de lavado con cloroformo/metanol (=9/1). El producto filtrado y el lavado se combinaron, y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano → acetato de etilo/n-hexano = 1/10, 1/4, 1/2) y después se lavó con n-hexano para obtener 330 (1,448 g, 99%) en forma de un sólido de color amarillo. APCI-MS m/z 416 [M + H]⁺

Síntesis de THK-5148

Se agitaron 330 (1,44 g, 3,47 mmoles), Pd-C al 10% (300 mg) y etanol-metanol (60 ml-20 ml) bajo presión de hidrógeno (2,81 kg/cm²) a temperatura ambiente durante 16 horas. El catalizador se separó mediante filtración y se añadió al producto filtrado Pd-C (150 mg), seguido de agitación adicional bajo presión de hidrógeno (2,81 kg/cm²) a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración y el disolvente del producto filtrado se separó mediante destilación a presión reducida. Se añadieron al residuo, metanol (50 ml)-ácido acético (5 ml), una solución acuosa 36% de formaldehído (3,1 g, 37,2 mmoles) y un complejo de picolina y borano (1,5 g, 14 mmoles), seguido de agitación a la temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo, y la solución se extrajo con cloroformo. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo → cloroformo/metanol = 50/1) y después se recrystalizó a partir de cloroformo-n-hexano para obtener THK-5148 (832 mg, 58%) en forma de un sólido de color naranja amarillento.

pf 182-184°C
 RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25, 1,23 (6H, cada uno s), 2,05 (6H, s), 2,82 (6H, s), 4,45-4,51 (1H, m), 4,81 (1H, ddd, J = 48, 10, 6,5Hz), 4,90 (1H, ddd, J = 46, 10, 2,4Hz), 5,09 (1H, s ancho 6,94 (1H, d, J = 2,7Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,44 (1H, dd, J = 9,4, 2,7Hz), 7,73 (1H, dd, J = 8,5, 1,8Hz), 7,85 (1H, d, J = 9,4Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,7Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,1Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,8Hz)
 IR (Nujol) 1819, 1375 cm⁻¹
 APCI-MS m/z 412 [M + H]⁺

Método de síntesis de THK-5155



Síntesis de 337

Se agitaron 320 (1,18 g, 2,3 mmoles), Pd-C al 10% (humedad de 50%; 250 mg) y etanol (30 ml) bajo presión de hidrógeno (2,81 kg/cm²) a temperatura ambiente durante 16 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración y el disolvente del producto filtrado se separó mediante destilación a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice NH (disolvente de elución: cloroformo) para obtener 337 (1,03 g, 93%) en forma de una sustancia amarilla similar a la espuma.

Síntesis de THK-5155

Una mezcla de 337 (1,025 g, 2,12 mmoles) y HBr al 48% (10 ml) se agitó a 110°C durante 5 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadió una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la solución se extrajo con acetato de etilo-tetrahidrofurano. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice NH (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 50/1) para obtener una sustancia amorfa de color amarillo pálido (684 mg). El presente producto se convirtió en un hidrocloreto mediante un método convencional utilizando ácido clorhídrico 4M/acetato de etilo para obtener THK-5155 (670 mg, 79%) en forma de un sólido de color naranja.

pf 232-235°C

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,5-4,25 (3H, m), 4,50-4,70 (2H, m), 6,94 (1H, d, J = 8,2Hz), 7,18 (1H, s ancho), 7,49 (1H, dd, J = 9,0, 2,4Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,4, 1,8Hz), 7,81 (1H, d, J = 1,8Hz), 8,19 (1H, d, J = 9,0Hz), 8,39 (1H, d, J = 9,0Hz), 8,62 (1H, d, J = 9,0Hz)

IR (Nujol) 1624, 1460 cm^{-1}

APCI-MS m/z 328 [M + H] $^+$

Método de síntesis de THK-5156



Síntesis de THK-5156

A una mezcla de THK-5155 (forma libre) (450 mg, 1,4 mmoles), una solución acuosa de formaldehído al 36% (0,97 g, 11,6 mmoles) y metanol (10 ml)-ácido acético (1 ml), se le añadió poco a poco un complejo de picolina y borano (441 mg, 4,1 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida y se añadió agua de ácido clorhídrico al 10% al residuo, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La solución de reacción se extrajo con cloroformo después de alcalinizarla con una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo → cloroformo/tetrahidrofurano = 9/1, 6/1, 4/1) para obtener THK-5156 (328 mg, 62%) en forma de un sólido de color naranja.

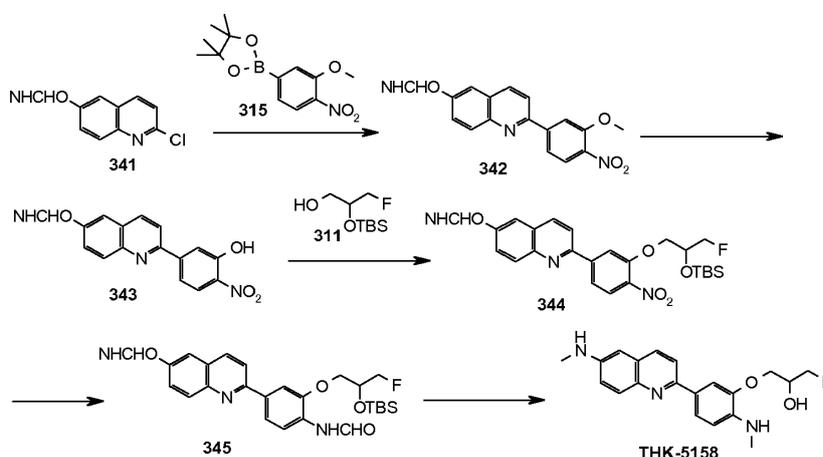
pf 187-188,5°C

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,82 (6H, s), 3,05 (6H, s), 4,10-4,20 (3H, m), 4,40-4,70 (2H, m), 5,50 (1H, s ancho), 6,95 (1H, d, J = 2,4Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,45 (1H, dd, J = 9,0, 2,4Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,4, 1,8Hz), 7,78 (1H, d, J = 1,8Hz), 7,87 (1H, d, J = 9,4Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,8Hz)

IR (Nujol) 1620, 1463, 1375 cm^{-1}

APCI-MS m/z 384 [M + H] $^+$

Método de síntesis de THK-5158



Síntesis de 342

5 A una solución en 1,2-dimetoxietano (364 ml) de 341 (9,14 g, 44,23 mmoles) y 315 (14,57 g, 52,20 mmoles), se le añadieron carbonato de potasio (18,34 g, 133 mmoles), agua (7,7 ml) y tetraquistrifenilfosfina paladio (5,11 g, 4,42 mmoles) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo, y después la materia insoluble se eliminó mediante filtración con celite y la solución se lavó con cloroformo/metanol(=1/1). El producto filtrado y el lavado se combinaron, y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/1, 3/1) y después se lavó con acetato de etilo para obtener 342 (9,55 g, 67%) en forma de cristales de color naranja.

10 pf 216-217°C
APCI-MS m/z 324 [M + H]⁺

Síntesis de 343

15 Una mezcla de 342 (6,5 g, 20,1 mmoles), cloruro de litio (8,48 g, 0,2 moles) y triamida hexametilfosfórica (65 ml) se agitó a 110°C durante 41 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y se vertió en una solución acuosa de ácido cítrico, y la solución se agitó. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y después se disolvió en tetrahidrofurano. La solución de tetrahidrofurano se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y a continuación el residuo se lavó con acetato de etilo para obtener 343 (5,74 g, 92%) en forma de un sólido de color pardo.

20 pf 222-223°C

Síntesis de 344

25 A una solución en tetrahidrofurano (110 ml) de 343 (5,73 g, 18,5 mmoles), 311 (5,65 g, 27,1 mmoles) y trifenilfosfina (8,26 g, 31,5 mmoles), se le añadió una solución en tetrahidrofurano (20 ml) de azodicarboxilato de diisopropilo (6,37 g, 31,5 mmoles) gota a gota de -5 a 0°C durante 20 minutos, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 66 horas. A la solución de reacción, se le añadieron trifenilfosfina (826 mg, 3,15 mmoles) y azodicarboxilato de diisopropilo (638 mg, 3,15 mmoles) 311 (2,7 mmol 565 mg.), y la solución se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/2, 1/1) para obtener 344 (7,67 g, 83%) en forma de un sólido.

30 pf 150-152°C
APCI-MS m/z 500 [M + H]⁺

Síntesis de 345

40 Se agitaron 344 (1,0 g, 2 mmoles), Pd-C al 10% (150 mg) y etanol (20 ml) bajo presión de hidrógeno (2,81 kg/cm²) a temperatura ambiente durante 16 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. La sustancia amorfa de color amarillo pálido en forma de residuo se disolvió mediante la adición de formiato de etilo (20 ml) y la solución se calentó a reflujo durante 16 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: tetrahidrofurano/cloroformo = 1/19, 1/9, 1/4, 1/3, 1/1, metanol/cloroformo = 1/9, 1/1) y después se lavó con acetato de etilo/n-hexano para obtener 345 (860 mg, 86%) en forma de un sólido de color naranja.

45 APCI-MS m/z 498 [M + H]⁺

50 Síntesis de THK-5158

A una suspensión en tetrahidrofurano (10 ml) de NaBH₄ (392 mg, 10,4 mmoles), se le añadió una solución en tetrahidrofurano (10 ml) de BF₃·Et₂O (1,96 g, 13,8 mmoles) gota a gota a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la presente solución de reacción, se le añadió una solución en tetrahidrofurano (10 ml) de 345 (855 mg, 1,7 mmoles) gota a gota a 0-5°C, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, seguido de agitación con calentamiento a reflujo durante 3 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadió ácido clorhídrico acuoso al 10%, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se alcalinizó mediante la adición de carbonato de potasio y después se extrajo con cloroformo. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo → tetrahidrofurano/cloroformo = 1/19, 1/9, 1/4), se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano acetato de → de etilo/n-hexano = 1/1, 6/4) y después se lavó con éter diisopropílico y a continuación n-hexano para obtener THK-5158 (331 mg, 54%) en forma de un sólido de color

naranja.

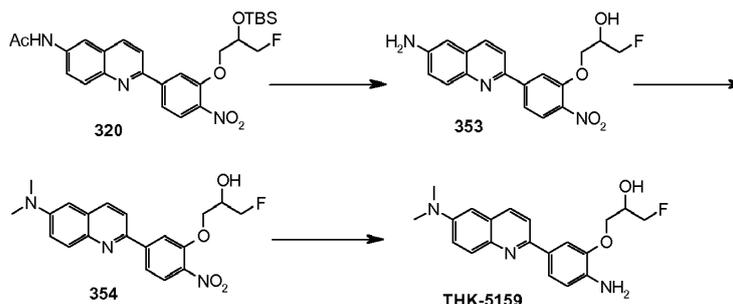
pf 150-152°C

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,79 (3H, d, J = 5,8Hz), 2,80 (3H, d, J = 5,1Hz), 3,95-4,20 (3H, m), 4,50-4,70 (2H, m), 5,47 (1H, d, J = 5,8Hz), 5,53 (1H, d, J = 5,1Hz), 6,12 (1H, d, J = 5,1Hz), 6,56 (1H, d, J = 8,8Hz), 6,62 (1H, d, J = 2,7Hz), 7,13 (1H, dd, J = 9,1, 2,4Hz), 7,64-7,68 (2H, m), 7,70 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,99 (1H, d, J = 8,7Hz)

IR (Nujol) 1621 cm^{-1}

APCI-MS m/z 356 [M + H] $^+$

10 Método de síntesis de THK-5159



Síntesis de 353

15 Una mezcla de 320 (100 mg, 0,195 mmoles) y HBr al 48% (1 ml) se agitó a 90-95°C durante 1 hora. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y se alcalinizó con agua amoniacal concentrada, seguido de extracción con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con solución salina saturada y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo-éter diisopropílico para obtener 353 (45 mg, 65%) en forma de un sólido de color naranja.

pf 153-154°C

APCI-MS m/z 358 [M + H] $^+$

Síntesis de 354

25 A una mezcla de 353 (167 mg, 0,467 mmoles), una solución acuosa de formaldehído al 36% (1 ml) y etanol (5 ml)-ácido acético (0,5 ml), se le añadió poco a poco un complejo de picolina y borano (150 mg, 1,4 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó a su vez con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución salina saturada y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/2) y después se lavó con acetato de etilo/n-hexano(=1/3) para obtener 354 (161 mg, 89%) en forma de un sólido de color pardo.

pf 169-171°C

35 Síntesis de THK-5159

40 Una mezcla de 354 (270 mg, 0,7 mmoles), Pd-C al 10% (humedad de aproximadamente 50%; 100 mg), formiato de amonio (440 mg, 7 mmoles) y metanol (10 ml)-tetrahidrofurano (5 ml) se agitó bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y la materia insoluble se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se lavó a su vez con agua y solución salina saturada y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice NH (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 1/1, 1/2, 1/3, 1/4, 1/5) y después se lavó con n-hexano/éter diisopropílico para obtener THK-5159 (216 mg, 87%) en forma de un sólido de color pardo pálido.

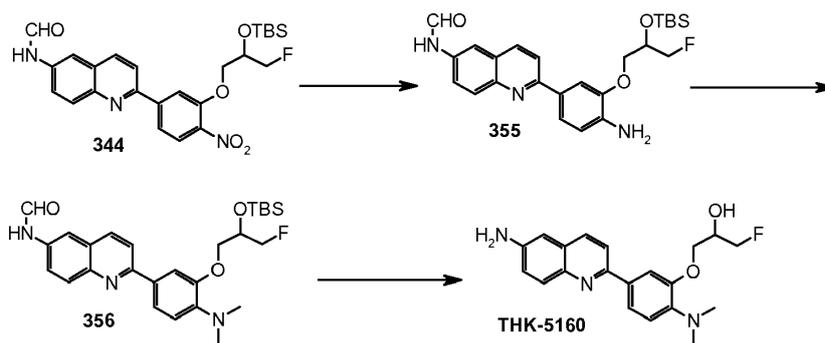
pf 169-170°C

45 RMN H^1 (400 MHz, CDCl₃) δ 2,94 (1H, ancho), 3,08 (6H, s), 3,96 (2H, ancho), 4,24-4,36 (3H, m), 4,52-4,61 (1H, m), 4,64-4,73 (1H, m), 6,81 (1H, d, J = 3,0Hz), 6,81 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,36 (1H, dd, J = 9,4, 3,0Hz), 7,53 (1H, dd, J = 8,0, 1,2Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,76 (1H, ancho), 7,96 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,99 (1H, d, J = 9,4Hz)

IR (Nujol) 3345, 1621, 1590 cm^{-1}

APCI-MS m/z 356 [M + H] $^+$

Método de síntesis de THK-5160



Síntesis de 355

- 5 Se agitaron 344 (2,65 g, 5,3 mmoles), Pd-C al 10% (humedad de aproximadamente 50%; 350 mg) y acetato de etilo (40 ml)-tetrahidrofurano (20 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 21 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración y el disolvente del producto filtrado se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se añadió Pd-C al 10% (humedad de aproximadamente 50%; 300 mg), y la solución se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 días. El catalizador se eliminó mediante filtración y el disolvente del producto filtrado se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 1/1, 2/3, acetato de etilo) para obtener 355 (2,27 g, 91%).
 10 APCI-MS m/z 470 [M + H]⁺

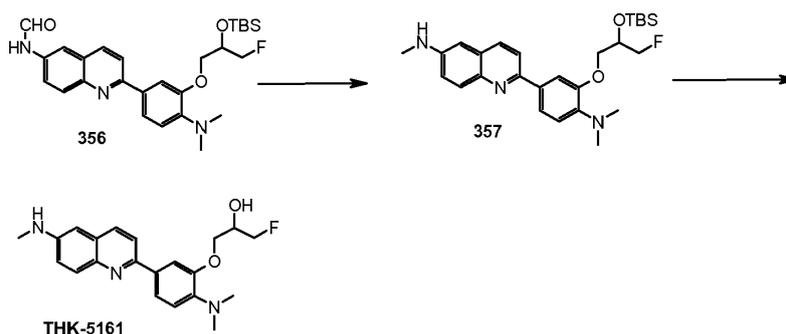
15 Síntesis de 356

- A una mezcla de 355 (1,20 g, 2,55 mmoles), una solución acuosa al 35% de formaldehído (2,2 g, 26 mmoles) y etanol (20 ml)-ácido acético (2 ml), se le añadió poco a poco un complejo de picolina y borano (545 mg, 5,1 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. A la solución de reacción, se le añadieron una solución acuosa al 35% de formaldehído (2,2 g, 26 mmoles) y un complejo de picolina y borano (545 mg, 5,1 mmoles), seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó a su vez con agua, se diluyó con agua amoniacal y solución salina saturada y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para obtener 356 (922 mg, 73%) en forma de un sólido de color pardo pálido.
 20 pf 164-166°C
 25 APCI-MS m/z 498 [M + H]⁺

Síntesis de THK-5160

- 30 Una mezcla de 356 (350 mg, 0,7 mmoles) y HBr al 48% (3 ml) se agitó a 90-95°C durante 1 hora. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y se añadió agua con hielo. Después, la solución se alcalinizó con amoníaco acuoso concentrado y se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó a su vez con agua y solución salina saturada y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 1/2, 1/4, acetato de etilo) para obtener THK-5160 (179 mg, 72%) en forma de un sólido de color beige.
 35 pf 158-160°C
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,85 (6H, s), 3,95 (2H, s ancho), 4,4-4,15 (1H, m), 4,24-4,35 (2H, m), 4,43-4,52 (1H, m), 4,55-4,63 (1H, m), 5,20 (1H, ancho), 6,92 (1H, d, J = 2,4Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,5, 2,7Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,5, 2,1Hz), 7,86 (10H, d, J = 2,1Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,8Hz)
 40 IR (Nujol) 3462, 3345, 1633 cm⁻¹
 APCI-MS m/z 356 [M + H]⁺

45 Método de síntesis de THK-5161



Síntesis de 357

5
10
15

Bajo una atmósfera de argón, una solución en tetrahidrofurano (5 ml) de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1,23 g, 8,7 mmoles) se añadió gota a gota a una suspensión de tetrahidrofurano (10 ml) de NaBH_4 (252 mg, 6,6 mmoles) a 0°C , y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. A la presente solución de reacción, se le añadió una solución en tetrahidrofurano (3 ml) de 356 (630 mg, 1,27 mmoles) gota a gota de 0 a 5°C , seguido de agitación a 5°C durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadieron agua con hielo y acetato de etilo, y la solución se alcalinizó con amoníaco acuoso concentrado y después se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó a su vez con agua y a continuación solución salina saturada, y se secó y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/8, 1/6) para obtener 357 (440 mg, 72%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

APCI-MS m/z 484 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Síntesis de THK-5161

20
25

Una mezcla de 357 (440 mg, 0,91 mmoles) y HBr al 48% (3 ml) se agitó a 50°C durante 10 minutos. La solución de reacción se alcalinizó con agua amoniacal concentrada enfriando con hielo, y después se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó a su vez con agua y a continuación solución salina saturada, y se secó el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 2/1, 3/1) para obtener THK-5161 (280 mg, 83%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

pf $140\text{-}141^\circ\text{C}$

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,84 (6H, s), 2,96 (3H, s ancho), 4,00-4,15 (2H, m), 4,24-4,35 (2H, m), 4,43-4,51 (1H, m), 4,55-4,63 (1H, m), 5,26 (1H, ancho), 6,71 (1H, d, $J = 2,7\text{Hz}$), 7,10 (1H, d, $J = 9,0\text{Hz}$), 7,10 (1H, dd, $J = 9,0, 2,7\text{Hz}$), 7,71 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,72 (1H, dd, $J = 8,5, 2,0\text{Hz}$), 7,86 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$), 7,92 (1H, d, $J = 9,0\text{Hz}$), 7,98

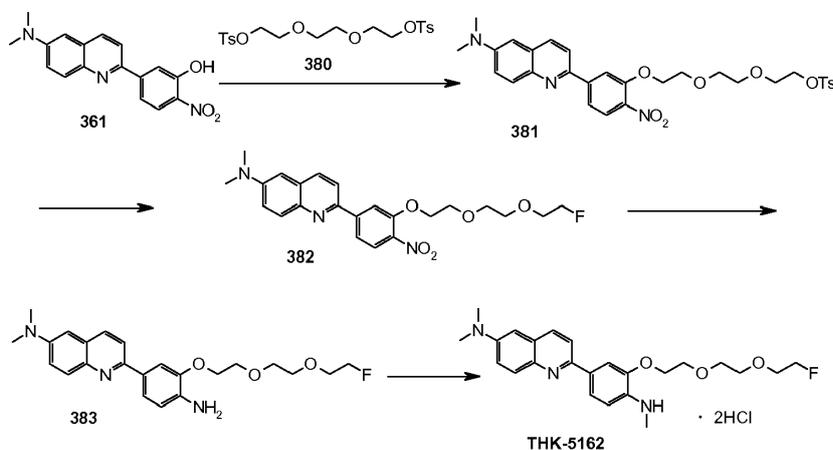
(1H, d, $J = 8,8\text{Hz}$)

IR (Nujol) $3462, 1627\text{ cm}^{-1}$

APCI-MS m/z 370 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Método de síntesis de THK-5162

35



Síntesis de 381

A una suspensión en N,N-dimetilformamida (30 ml) de 361 (900 mg, 2,91 mmoles) y 380 (4,00 g, 8,7 mmoles), se le añadió carbonato de potasio (1,21 g, 8,7 mmoles) a temperatura ambiente con agitación, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo después de añadir agua y acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/2, 1/1) para obtener 381 (1,73 g, 100%) en forma de una sustancia oleosa de color rojo.

APCI-MS m/z 596 [M + H]⁺

Síntesis de 382

Una mezcla de 381 (1,73 g, 2,9 mmoles) y fluoruro de tetra-n-butilamonio 1 M/tetrahidrofurano (14,6 ml, 14,6 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/2, 2/3) para obtener 382 (960 mg, 74%) en forma de una sustancia resinosa de color rojo.

APCI-MS m/z 444 [M + H]⁺

Síntesis de 383

Una mezcla de 382 (950 mg, 2,14 mmoles), Pd-C al 10% (humedad de aproximadamente 50%; 190 mg), formiato de amonio (1,35 g, 21,4 mmoles) y metanol (20 ml)-tetrahidrofurano (10 ml) se agitó bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y la materia insoluble se eliminó mediante filtración, y después el disolvente del producto filtrado se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/2, 2/1) para obtener 383 (850 mg, 96%) en forma de una sustancia resinosa de color amarillo.

APCI-MS m/z 414 [M + H]⁺

Síntesis de THK-5162

Una mezcla de 383 (600 mg, 1,45 mmoles), una solución acuosa de formaldehído al 35% (373 mg, 4,35 mmoles), sulfato de magnesio (7 g), tetrahidrofurano (40 ml) e isopropanol (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción, se le añadió NaBH₄ (274 mg, 7,2 mmoles), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La materia insoluble se eliminó mediante filtración de la solución de reacción, y el disolvente del producto filtrado se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 2/1) y la sustancia de naranja resinosa obtenida (580 mg; forma libre) se convirtió en un hidrocloreuro mediante tratamiento con ácido clorhídrico 4M/acetato de etilo, y después se recristalizó en etanol para obtener THK-5162 (516 mg, 71%) en forma de cristales de color naranja.

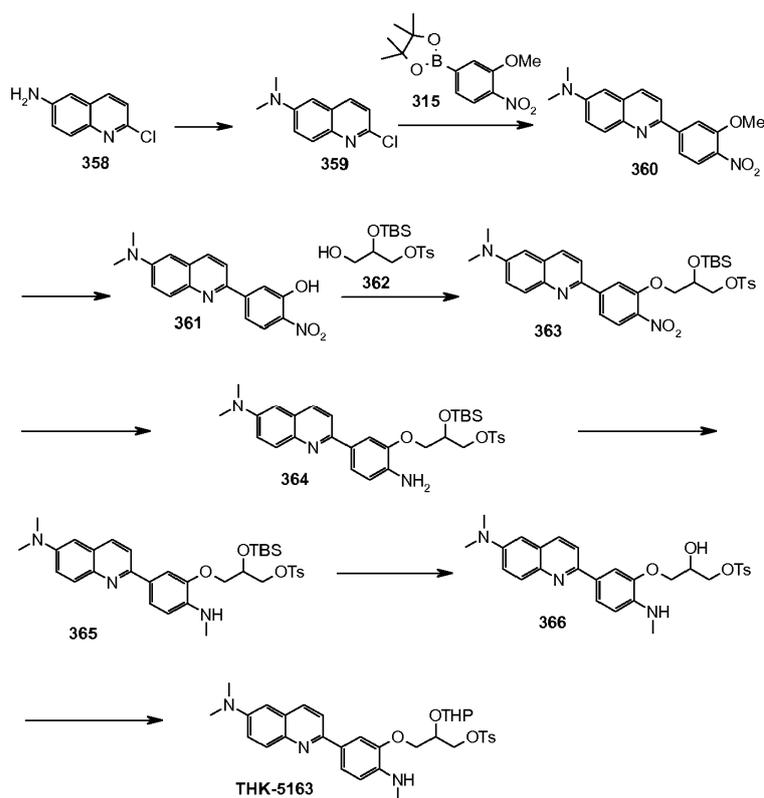
pf 197-198°C

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,87 (3H, s), 3,10 (6H, s), 3,56-3,64 (3H, m), 3,64-3,68 (2H, m), 3,69-3,72 (1H, m), 3,84-3,88 (2H, m), 4,38 (2H, dd, J = 5,4, 3,9Hz), 4,53 (2H, dt, J = 4,8, 4,3Hz), 6,72 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,18 (1H, d, J = 2,7Hz), 7,68 (1H, dd, J = 9,5, 2,9Hz), 7,84 (1H, dd, J = 8,5, 2,1Hz), 7,90 (1H, d, J = 2,1Hz), 8,24 (1H, d, J = 9,1Hz), 8,58 (1H, d, J = 9,4Hz), 8,63 (1H, d, J = 9,1Hz)

IR (Nujol) 3376, 2582, 1643, 1603 cm⁻¹

APCI-MS m/z 428 [M + H]⁺

Método de síntesis de THK-5163



Síntesis de 359

- 5 A una mezcla de 358 (2,20 g, 12,3 mmoles), una solución acuosa al 36% de formaldehído (20,5 g, 246 mmoles) y metanol (250 ml)-ácido acético (20 ml), se le añadió poco a poco un complejo de picolina y borano (7,91 g, 73,95 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadió acetato de etilo-agua y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 8 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/4) para obtener 359 (2,54 g, 99 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
- 10 pf 74-75°C
APCI-MS m/z 207 [M + H]⁺

- 15 Síntesis de 360
- Una mezcla de 359 (2,54 g, 12,29 mmoles), 315 (4,36 g, 15,6 mmoles), carbonato de potasio (5,10 g, 36,9 mmoles), tetraquistrifenilfosfina paladio (1,42 g, 1,23 mmoles) y agua (2,2 ml) 1,2-dimetoxietano (100 ml) se agitó bajo una atmósfera de argón a 80°C durante 16 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y después se filtró con Celite. El producto filtrado se concentró a aproximadamente 100 ml a presión reducida, se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/2) y después se lavó con acetato de etilo/n-hexano (=1/2) para obtener 360 (3,66 g, 92%) en forma de un sólido de color naranja.
- 25 pf 175-175,5°C
APCI-MS m/z 324 [M + H]⁺

Síntesis de 361

- 30 Una mezcla de 360 (3,11 g, 9,62 mmoles), cloruro de litio (4,08 g, 96,2 mmoles) y triamida hexametilfosfórica (31 ml) se agitó bajo una atmósfera de argón a 110°C durante 16 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente, y se añadieron acetato de etilo y agua, y la solución se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/2) y después se recristalizó en acetato de etilo/n-hexano para obtener 361 (2,97 g, 100%) en forma de cristales de color pardo.
- 35

pf 224-225°C
APCI-MS m/z 310 [M + H]⁺

Síntesis de 363

5 A una mezcla de 361 (1,00 g, 3,23 mmoles), 362 (1,40 g, 3,88 mmoles), trifenilfosfina (1,02 g, 3,88 mmoles) y tetrahidrofurano (40 ml), se le añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano (10 ml) de azodicarboxilato de diisopropilo (0,77 ml, 3,88 mmoles) durante 20 minutos enfriando con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadieron 362 (700 mg, 1,94 mmoles), trifenilfosfina (510 mg, 1,94 mmoles), azodicarboxilato de diisopropilo (0,38 ml, 1,92 mmoles) y tetrahidrofurano (10 ml), y la solución se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/9, 1/4) y después se recristalizó en acetato de etilo/n hexano = 1/4 para obtener 363 (1,94 g, 92%) en forma de cristales de color naranja.

15 pf 144-145°C
APCI-MS m/z 652 [M + H]⁺

Síntesis de 364

20 Una mezcla de 363 (1,00 g, 1,53 mmoles), Pd-C al 10% (humedad de aproximadamente 50%; 130 mg), formiato de amonio (965 mg, 15,3 mmoles) y metanol (20 ml)-tetrahidrofurano (10 ml) se agitó bajo una atmósfera de argón, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 27 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración y el disolvente del producto filtrado se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 4/1, 2/1) para obtener 364 (900 mg, 94%) en forma de una sustancia amorfa de color naranja.

25 APCI-MS m/z 622 [M + H]⁺

Síntesis de 365

30 Se disolvieron prácticamente 364 (890 mg, 1,43 mmoles) y una solución acuosa al 35% de formaldehído (0,61 ml, 7,16 mmoles) en metanol (50 ml)-tetrahidrofurano (10 ml) y se añadió sulfato de magnesio (10 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió con hielo y se añadió NaBH₄ (271 mg, 7,16 mmoles) a la misma temperatura durante 10 minutos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La materia insoluble se eliminó de la solución de reacción mediante filtración, y el disolvente del producto filtrado se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se disolvió prácticamente en alcohol isopropílico (50 ml), y se añadieron una solución acuosa de formaldehído al 35% (0,61 ml, 7,16 mmoles) y sulfato de magnesio (10 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió con hielo y se añadió NaBH₄ (271 mg, 7,16 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 días, se añadió NaBH₄ (271 mg, 7,16 mmoles), seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 6 días. La materia insoluble se eliminó de la solución de reacción mediante filtración y el disolvente del producto filtrado se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y la solución se lavó con agua y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/4) para obtener 365 (650 mg, 71%) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo pálido.

45 APCI-MS m/z 636 [M + H]⁺

Síntesis de 366

50 A una solución en cloroformo (12 ml) de 365 (640 mg, 1,01 mmoles), se le añadió ácido trifluoroacético (8 ml) gota a gota enfriando con hielo y agitando, y se añadió agua (2 ml), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. A la solución de reacción, se le añadieron agua con hielo y después acetato de etilo, y la solución se extrajo con acetato de etilo después de ajustar el pH a 9 utilizando una solución acuosa de carbonato de potasio. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/1) para obtener 366 (520 mg, 99%) en forma de una sustancia amorfa de color naranja.

55 APCI-MS m/z 522 [M + H]⁺

Síntesis de THK-5163

60 A una solución en cloruro de metileno (20 ml) de 366 (510 mg, 0,98 mmoles) y 3,4-dihidro-2H-pirano (1,77 ml, 19,6 mmoles), se le añadió monohidrato de ácido paratoluenosulfónico (387 mg, 2,25 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de ajustar el pH de la solución de reacción a 8 mediante la adición de la trietilamina, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó

mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/2, 2/3, 1/1) para obtener THK-5163 (569 mg, 96%) en forma de una sustancia amorfa de color naranja.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,32-1,51 (4H, m), 1,52-1,74 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,78 (3H, d, $J = 3,6\text{Hz}$), 3,34-3,46 (1H, m), 3,64- 3,72, 3,78-3,86 (1H, m), 4,10 (2H, d, $J = 5,4\text{Hz}$), 4,14-4,22 (1H, m), 4,29-4,44 (2H, m), 4,65-4,70, 4,85-4,88 (1H, m), 5,31 (1H, ancho), 6,57 (1H, dd, $J = 8,3, 1,4\text{Hz}$), 6,93 (1H, d, $J = 2,1\text{Hz}$), 7,39 (2H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,44 (1H, dd, $J = 9,1, 2,4\text{Hz}$), 7,61-7,64 (1H, m), 7,70 (1H, d, $J = 8,2\text{Hz}$), 7,79 (2H, dd, $J = 8,3, 2,9\text{Hz}$), 7,83 (1H, d, $J = 9,4\text{Hz}$), 7,92 (1H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 8,08 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$)

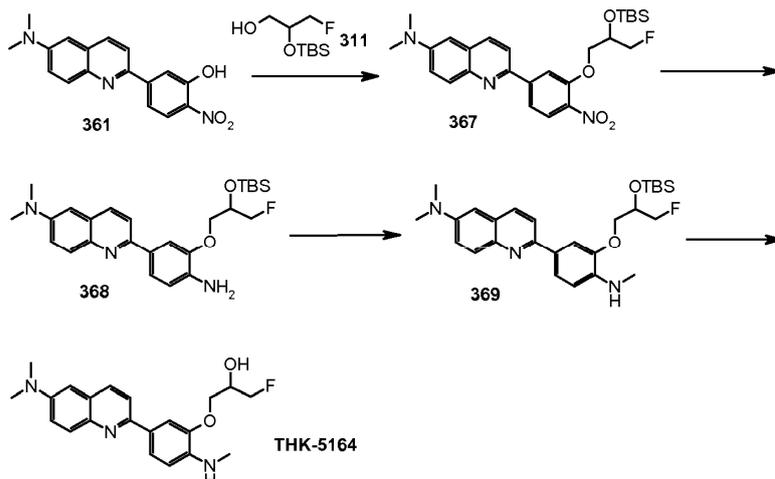
IR (Nujol) 3433, 1733, 1619 cm^{-1}

APCI-MS m/z 606 $[\text{M} + \text{H}]^+$

5

10

Método de síntesis de THK-5164



Síntesis de 367

15

A una mezcla de 361 (1,09 g, 3,52 mmoles), 311 (1,04 g, 5,0 mmoles), trifenilfosfina (1,57 g, 5,98 mmoles) y tetrahidrofurano (25 ml), se le añadió una solución en tetrahidrofurano (5 ml) de azodicarboxilato de diisopropilo (1,21 g, 5,98 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice NH (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/9) para obtener 367 (1,66 g, 94%) en forma de un sólido de color naranja.

20

pf 119-120°C

APCI-MS m/z 500 $[\text{M} + \text{H}]^+$

25

Una mezcla de 367 (1,65 g, 3,3 mmoles), Pd-C al 10% (humedad de aproximadamente 50%; 350 mg), formiato de amonio (2,08 g, 33 mmoles) y metanol (40 ml)-tetrahidrofurano (20 ml) se agitó bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 2 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración y el disolvente del producto filtrado se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo-tetrahidrofurano, y la solución se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 3/1) para obtener 368 (1,40 g, 90%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

30

pf 90-92°C

APCI-MS m/z 470 $[\text{M} + \text{H}]^+$

35

Síntesis de 369

A una mezcla de 368 (800 mg, 1,7 mmoles), se le añadió una solución acuosa 36% de formaldehído (708 mg, 8,5 mmoles) e isopropanol (20 ml) tetrahidrofurano (5 ml), sulfato de magnesio (5 g), seguido de de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió NaBH_4 (323 mg, 8,5 mmoles), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadieron isopropanol (5 ml) y NaBH_4 (323 mg, 8,5 mmoles), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y la materia insoluble se separó mediante filtración, y el producto filtrado se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/5) para obtener 369 (720 mg, 88%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

40

45

pf 134-135°C
APCI-MS m/z 484 [M + H]⁺

Síntesis de THK-5164

5 Una mezcla de 369 (700 mg, 1,45 mmoles) y HBr al 48% (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se vertió en agua con hielo, y la solución se alcalinizó con amoníaco acuoso concentrado y después se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con solución salina saturada y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo/n-hexano = 1/5 y después se recrystalizó en acetato de etilo para obtener THK-5164 (490 mg, 91%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

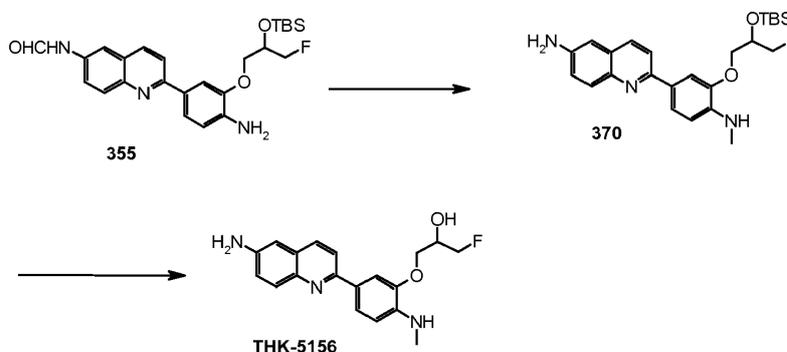
pf 193-194°C

RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 2,75 (1H, ancho), 2,92 (3H, s), 3,08 (6H, s), 4,25-4,38 (3H, m), 4,40 (1H, ancho), 4,52-4,62 (1H, m), 4,65-4,74 (1H, m), 6,69 (1H, d, J = 8,2Hz), 6,81 (1H, d, J = 2,7Hz), 7,35 (1H, dd, J = 9,4, 2,7Hz), 7,63 (1H, dd, J = 8,5, 1,8Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,79 (1H, d, J = 1,8Hz), 7,96 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,00 (1H, d ancho, J = 9,4Hz)

IR (Nujol) 3417, 3250, 1620, 1592 cm⁻¹

APCI-MS m/z 370 [M + H]⁺

20 Método de síntesis de THK-5165



Síntesis de 370

25 A una solución en isopropanol (50 ml) de 355 (836 mg, 1,78 mmoles), se le añadieron una solución acuosa de formaldehído al 35% (760 mg, 8,9 mmoles) y sulfato de magnesio (10 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción, se le añadió NaBH₄ (340 mg, 9 mmoles) tres veces cada 24 horas, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y después se calentó a reflujo durante 1 hora.

30 Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y la materia insoluble se separó mediante filtración, y después el disolvente del producto filtrado se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/2, 2/5) para obtener 370 (683 mg, 84%) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo pálido.

APCI-MS m/z 456 [M + H]⁺

35 Síntesis de THK-5165

40 Una mezcla de 370 (676 mg, 1,48 mmoles) y fluoruro de tetra-n-butilamonio 1 M/tetrahidrofurano (5,0 ml, 5,0 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo → cloroformo/metanol = 50/1, 24/1) y después se lavó con n-hexano éter diisopropílico para obtener THK-5165 (453 mg, 85%) en forma de un sólido de color naranja.

pf 79-82°C

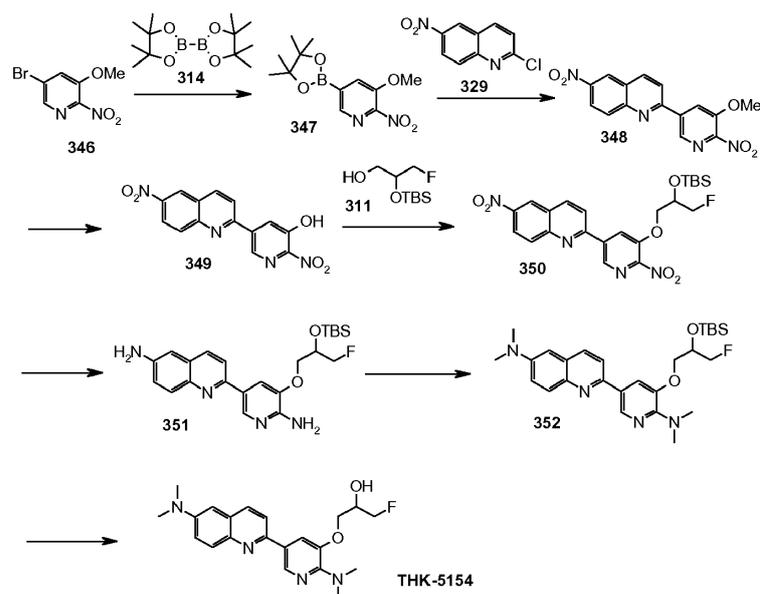
RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,80 (3H, d, J = 4,9Hz), 2,80 (3H, s), 4,00-4,20 (3H, m), 4,50-4,70 (2H, m), 5,45-5,55 (4H, m), 6,56 (1H, d, J = 8,2Hz), 6,77 (1H, d, J = 2,5Hz), 7,11 (1H, dd, J = 8,8, 2,5Hz), 7,60-7,70 (3H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,8Hz)

IR (Nujol) 1503, 1462, 1377 cm⁻¹

APCI-MS m/z 342 [M + H]⁺

Método de síntesis de THK-5154

50



Síntesis de 347

- 5 Una mezcla de 346 (1,40 g, 6 moles), 314 (1,53 g, 6 moles), acetato de potasio (2,36 g, 24 moles), PdCl₂(Dppf) · CH₂Cl₂ (245 mg, 0,3 mmoles) y 1,4-dioxano (25 ml) se agitó bajo una atmósfera de argón a 100°C durante 16 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y la materia insoluble se separó mediante filtración, y el disolvente del producto filtrado se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 2/1) y después se lavó con n-hexano para obtener 347 (1.17 g, 70%) en forma de un sólido incoloro.
- 10 pf 130-131°C
APCI-MS m/z 281 [M + H]⁺

Síntesis de 348

- 15 Una mezcla de 347 (1,10 g, 3,39 mmoles), 329 (840 mg, 4 mmoles), carbonato de sodio (850 mg, 8 mmoles), tetraquitrifenilfosfina paladio (230 mg, 0,2 mmoles), agua (2 ml) y 1,2-dimetoxietano (20 ml) se agitó bajo una atmósfera de argón a 90°C durante 4 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente, y la materia insoluble se recogió mediante filtración y después se secó para obtener 348 (836 mg, 66%).
- 20 pf 253-255°C
APCI-MS m/z 327 [M + H]⁺

Síntesis de 349

- 25 Una mezcla de 348 (326 mg, 1 mmoles), cloruro de litio (424 mg, 10 mmoles) y triamida hexametilfosfórica (7 ml) se agitó bajo una atmósfera de argón a 110°C durante 19 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y se añadió agua, y la solución se aciduló con una solución acuosa de ácido cítrico y después se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó a su vez con agua y solución salina saturada, y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para obtener 349 (312 mg, 100%).
- 30 APCI-MS m/z 313 [M + H]⁺

Síntesis de 350

- 35 A una mezcla de 349 (680 mg, 2,18 mmoles), 311 (680 mg, 3,26 mmoles), trifenilfosfina (973 mg, 3,71 mmoles) y tetrahidrofurano (20 ml), se le añadió una solución en tetrahidrofurano (2 ml) de azodicarboxilato de diisopropilo (750 mg, 3,71 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución de reacción se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/9-1/5) y después se lavó con éter diisopropílico para obtener 350 (820 mg, 75%) en forma de un sólido de color blanco grisáceo.
- 40 pf 167-168°C
APCI-MS m/z 503 [M + H]⁺

Síntesis de 351

Una mezcla de 350 (510 mg, 1,01 mmoles), Fe (503 mg), NH₄Cl (325 mg, 6,09 mmoles) y agua (3 ml)-etanol (15 ml) se agitó a 70-75°C durante 1,5 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente, y después se diluyó con acetato de etilo. La materia insoluble se eliminó mediante filtración con celite y el producto filtrado se lavó a su vez con agua de amoníaco y solución salina saturada y se secó, y después el disolvente se

5 separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo, cloroformo/metanol = 40/1) para obtener 351 (385 mg, 86%) en forma de un sólido de color naranja.

pf 139-141°C

APCI-MS m/z 443 [M + H]⁺

10

Síntesis de 352

A una mezcla de 351 (520 mg, 1,17 mmoles), una solución acuosa de formaldehído al 36% (1,95 g, 23,4 mmoles) y etanol (30 ml)-ácido acético (3 ml), se le añadió poco a poco un complejo de picolina y borano (751 mg, 7,02 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se completó mediante la adición de una solución acuosa al 36% de formaldehído (3 g, 27,8 mmoles), ácido acético (1 ml) y un complejo de picolina y borano (1,05 g, 9,82 mmoles). La solución de reacción se alcalinizó con agua amoniacal concentrada enfriando con hielo y después se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó a su vez con agua y solución salina saturada, y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano = 1/5) para obtener 352 (430 mg, 74%) en forma de un sólido de color amarillo.

15

20

APCI-MS m/z 499 [M + H]⁺

pf 136-137°C

25 Síntesis de THK-5154

Una mezcla de 352 (300 mg, 0,68 mmoles) y HBr al 48% (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La solución de reacción se diluyó con agua, y la solución se alcalinizó con amoníaco acuoso concentrado y después se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó a su vez con agua y solución salina saturada, y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo para obtener THK-5154 (220 mg, 84%) en forma de un sólido de color amarillo.

30

pf 154-155°C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,06 (6H, s), 3,10 (6H, s), 3,26 (1H, s ancho), 4,24-4,32 (3H, m), 4,51-4,60 (1H, m), 4,64-4,72 (1H, m), 6,81 (1H, d, J = 2,7Hz), 7,37 (1H, dd, J = 9,3, 2,7Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,98 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,98 (1H, d, J = 9,3Hz), 8,04 (1H, d, J = 1,9Hz), 8,53 (1H, d, J = 1,9Hz).

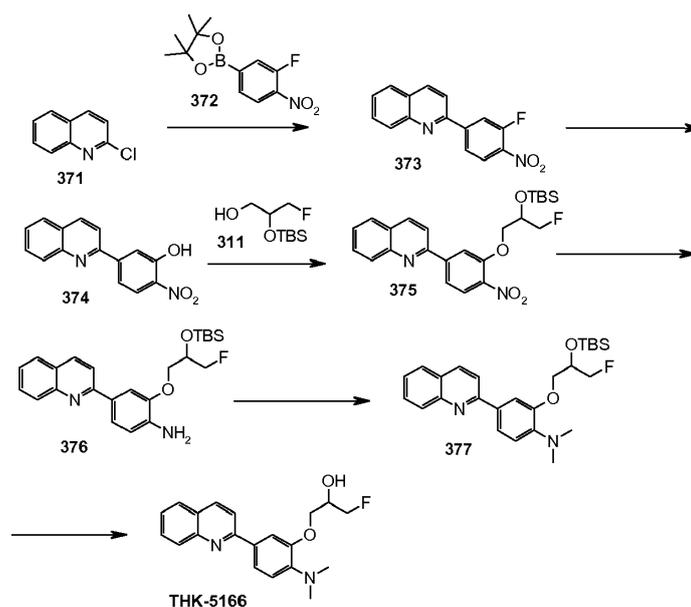
35

IR (Nujol) 1618, 1588 cm⁻¹

APCI-MS m/z 385 [M + H]⁺

Método de síntesis de THK-5166

40



Síntesis de 373

Una mezcla de 371 (654 mg, 4 mmoles), 372 (1,28 g, 4,8 mmoles), carbonato sódico 2 M (4 ml, 8 mmoles), tetraquitrifenilfosfina paladio (231 mg, 0,2 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (7 ml) se agitó bajo una atmósfera de argón a 90°C durante 16 horas. Se dejó que la solución de reacción recobrara la temperatura ambiente y el disolvente se separó mediante destilación. Se añadió cloroformo y la materia insoluble se eliminó mediante filtración. La capa de cloroformo del producto filtrado se separó y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano, cloroformo/n-hexano = 1/4, 2/3, 3/2) y después se lavó con n-hexano para obtener 373 (986 mg, 92%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

APCI-MS m/z 269 [M + H]⁺

Síntesis de 374

A una solución en N,N-dimetilformamida (15 ml) de 373 (982 mg, 3,6 mmoles) y 2-metanosulfoniletanol (679 mg, 5,47 mmoles), se le añadió 60% NaH (438 mg, 10,9 mmoles) a temperatura ambiente agitando, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después la solución de reacción se aciduló mediante la adición de agua y ácido clorhídrico al acuoso 10%, la solución se alcalinizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después se extrajo con acetato de etilo. El líquido de extracción se lavó con solución salina saturada y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se recristalizó en acetato de etilo/n-hexano para obtener 374 (778 mg, 80%) en forma de cristales de color pardo pálido.

APCI-MS m/z 267 [M + H]⁺

Síntesis de 375

A una mezcla de 374 (773 mg, 2,9 mmoles), 311 (844 mg, 4,0 mmoles), trifenilfosfina (1,21 g, 4,6 mmoles) y tetrahidrofurano (10 ml), se le añadió una solución en tetrahidrofurano (5 ml) de azodicarboxilato de diisopropilo (936 mg, 4,6 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano, acetato de etilo/n-hexano = 1/4) y después se lavó con n-hexano para obtener 375 (1,10 g, 83%) en forma de un sólido incoloro.

APCI-MS m/z 457 [M + H]⁺

Síntesis de 376

Una mezcla de 375 (1,09 g, 2,4 mmoles), Pd-C al 10% (humedad de aproximadamente 50%; 200 mg), formiato de amonio (1,50 g, 24 mmoles) y metanol (20 ml)-tetrahidrofurano (10 ml) se agitó bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 1 hora. El catalizador se eliminó mediante filtración, y el disolvente del producto filtrado se separó mediante destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadió agua y la solución se extrajo en cloroformo. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida para obtener 376 (1,02 g, 100%) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

APCI-MS m/z 427 [M + H]⁺

Síntesis de 377

A una mezcla de 376 (1,02 g, 2,4 mmoles), una solución acuosa al 35% de formaldehído (1,0 g, 11,7 mmoles) y metanol (20 ml)-ácido acético (2 ml), se le añadió poco a poco un complejo de picolina y borano (385 mg, 3,6 mmoles) enfriando con hielo y agitando, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la solución de reacción, se le añadieron una solución acuosa al 35% de formaldehído (0,5 g, 5,8 mmoles) y un complejo de picolina y borano (260 mg, 2,4 mmoles), y la solución se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se separó mediante destilación de la solución de reacción a presión reducida, y se añadió una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado al residuo, y después la solución se extrajo con cloroformo. El líquido de extracción se secó y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano, acetato de etilo/n-hexano = 1/20, 1/12) y después se lavó con n-hexano frío para obtener 377 (827 mg, 74%) en forma de un sólido incoloro.

APCI-MS m/z 455 [M + H]⁺

Síntesis de THK-5166

Una mezcla de 377 (802 mg, 1,76 mmoles) y fluoruro de tetra-n-butilamonio 1 M/tetrahidrofurano (5,0 ml, 5,0 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente de la solución de reacción se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo → cloroformo/metanol = 50/1), se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano → acetato de etilo/n-hexano = 1/1, 3/2) y después se lavó con n-hexano para obtener THK-5166 (453 mg, 75%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

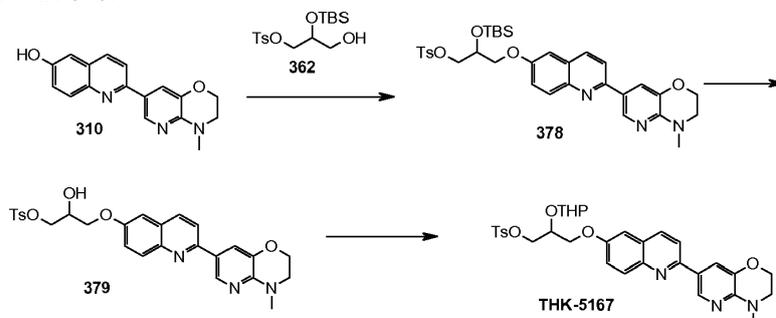
pf 81-84°C

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,86 (6H, s), 4,10-4,20 (3H, m), 4,40-4,70 (2H, m), 5,54 (1H, s ancho), 7,04 (1H, d ancho, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,54-7,58 (1H, como t), 7,74-7,78 (1H, como t), 7,83 (1H, dd, $J = 8,5, 1,8\text{Hz}$), 7,87 (1H, d, $J = 1,8\text{Hz}$), 7,97 (1H, d, $J = 7,6\text{Hz}$), 8,05 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 8,14 (1H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 8,40 (1H, d, $J = 8,8\text{Hz}$)

5 IR (Nujol) 1595, 1497, 1457, 1436 cm^{-1}

APCI-MS m/z 341 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Método de síntesis de THK-5167



10 Síntesis de 378

A una mezcla de 310 (452 mg, 1,54 mmoles), 362 (560 mg, 1,55 mmoles), trifenilfosfina (630 mg, 2,4 mmoles) y tetrahidrofurano (20 ml), se le añadió una solución en tetrahidrofurano (2 ml) de azodicarboxilato de diisopropilo (485 mg, 2,4 mmoles) gota a gota enfriando con hielo y agitando, seguido de agitación a la misma temperatura durante 20 minutos y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadieron trifenilfosfina (320 mg, 1,27 mmoles) y azodicarboxilato de diisopropilo (250 mg, 1,24 mmoles) 362 (250 mg, 0,69 mmoles), y la solución se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución de reacción se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice NH (disolvente de elución: acetato de etilo/*n*-hexano = 1/4, 1/3, 1/2, acetato de etilo, cloroformo/metanol = 10/1) y después se lavó con *n*-hexano/acetato de etilo para obtener 378 (683 mg, 70%).

pf 135-138°C

Síntesis de 379

25 Una mezcla de 378 (700 mg, 1,1 mmoles), tetrahidrofurano (15 ml), agua (5 ml) y ácido trifluoroacético (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la solución se lavó a su vez con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución salina saturada, y se secó y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/*n*-hexano = 1/2, 1/1, 2/1) para obtener 379 (490 mg, 85%) en forma de un sólido.

pf 156-158°C

APCI-MS m/z 522 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Síntesis de THK-5167

35 A una solución en cloruro de metileno (30 ml)- tetrahidrofurano (20 ml) de 379 (480 mg, 0,92 mmoles) y 3,4-dihidro-2H-pirano (1,55 g, 18,4 mmoles), se le añadió monohidrato de ácido paratoluenosulfónico (200 mg, 1,16 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 78 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml), y la solución se lavó a su vez con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución salina saturada, y se secó, y después el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/*n*-hexano = 1/2, 2/3, 1/1) y después se recrystalizó en acetato de etilo para obtener THK-5167 (380 mg, 68%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

pf 153-155°C

45 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,45-1,62 (4H, m), 1,66-1,84 (2H, m), 2,34, 2,35 (3H, cada uno s), 3,21 (3H, s), 3,44-3,55 (3H, m), 3,83, 3,92 (1H, cada uno m), 4,06-4,39 (7H, m), 4,74, 4,83 (1H, cada uno t ancho), 6,98, 7,00 (1H, cada uno d, $J = 2,7\text{Hz}$), 7,18, 7,19 (1H, cada uno dd, $J = 9,1,2,5\text{Hz}$), 7,227 (1H, d, $J = 8,2\text{Hz}$), 7,234 (1H, d, $J = 8,2\text{Hz}$), 7,73, 7,74 (1H, cada uno d, $J = 9,4\text{Hz}$), 7,75 (1H, d ancho, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,77 (1H, d ancho, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,836, 7,838 (1H, cada uno d, $J = 1,8\text{Hz}$), 7,95 (1H, d, $J = 9,4\text{Hz}$), 8,00, 8,01 (1H, cada uno d, $J = 8,8\text{Hz}$), 8,486, 8,489 (1H, cada uno d, $J = 1,8\text{Hz}$)

IR (Nujol) 1621, 1598 cm^{-1}

APCI-MS m/z 606 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Métodos de síntesis de THK-5168, THK-5170, THK-5171, THK-5172, THK-5173, THK-5174, THK-5175, THK-5176, THK-5179, THK-5181 y THK-5182

Cada método de síntesis es el mismo que cualquiera de los métodos de síntesis mencionados anteriormente.

5

[Ejemplo 2]

Síntesis de marcaje de [¹⁸F] THK-5035

10 Se sintetizó ¹⁸F⁻ irradiando [¹⁸O]H₂O que tenía una pureza isotópica del 95 o más con un haz de protones de 12 MeV acelerados mediante un Ciclotrón HM12 (fabricado por Sumitomo Heavy Industries, Ltd.). Posteriormente, su solución se hizo pasar a través de una resina de intercambio aniónico (AG1-X8) atrapando así ¹⁸F⁻ en la resina, seguido de elución con una solución 33 mM de K₂CO₃. Después de transferir esta solución acuosa de K₂CO₃ que
15 contenía ¹⁸F⁻ (200 µl, 3,5 GBq) a un vial de color pardo, se añadieron Kryptofix 222 (16 mg) y acetonitrilo (1,5 ml) y roció un gas mientras se calentaba en un baño de aceite (110°C), y a continuación se retiró completamente el acetonitrilo mientras se destilaba azeotrópicamente el agua. Además, se repitió una operación de adición de acetonitrilo (1 ml) y eliminación de acetonitrilo de la misma manera en condiciones de calentamiento, convirtiendo de ese modo el estado en el interior del vial en un estado sustancialmente libre de humedad. Se añadió una solución en DMSO (0,7 ml) que contenía THK-5039 (4 mg), como precursor de la marca, disuelto en la misma, seguido de
20 calentamiento y agitación en el baño de aceite (110°C) durante 10 minutos. Después de eso, la solución de reacción se diluyó con agua destilada (7 ml) y se cargó en un cartucho Sep-Pack TC18 (fabricado por Waters) y, después de lavar el cartucho con agua destilada, el producto bruto se eluyó con etanol. Una parte de la solución en etanol se diluyó con agua destilada y se sometió a cromatografía líquida de alto rendimiento semi-preparativa (columna: YMC-Pack Pro C18 RS (10 x 250 mm), fase móvil: MeCN/NaH₂PO₄ 20 mM = 60/40, velocidad de flujo: 5,0 ml/min) y a
25 continuación se dispensó el pico radiactivo derivado de [¹⁸F] THK-5035 (121 MBq, sin corrección de la desintegración), que se eluyó en el plazo de aproximadamente 14 a 15 minutos. Después de diluir la fracción con agua destilada, [¹⁸F] THK-5035 se sometió a extracción en fase sólida utilizando un cartucho Sep-Pak TC18 y después se eluyó con etanol. En una prueba de autorradiografía, la solución de etanol se utilizó después de ser diluida apropiadamente. En un ensayo de biodistribución, se añadió Polisorbato 80 a la solución de etanol y,
30 después de separar por destilación el etanol mediante un evaporador de etanol, se disolvió un residuo radiactivo que contenía [¹⁸F] THK-5035 en el matraz en solución salina fisiológica y después se utilizó en forma de un inyectable en un ensayo de evaluación de la migración en el cerebro.

35 Ensayo de tinción sobre compuestos de la presente invención en secciones del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer

El procedimiento de ensayo de tinción sobre los compuestos de la presente invención en secciones de cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer se describe a continuación:

40 (1) Se utilizaron las muestras de cerebro del lóbulo temporal o hipocampo de pacientes que fueron diagnosticados definitivamente de patología de la enfermedad de Alzheimer. Las muestras se obtuvieron a partir del Instituto Médico Choji, Hospital Fukushima, el instituto de investigación colaborador de los autores de la presente invención, y se obtuvo el consentimiento para su uso con fines de investigación de la afligida familia de los pacientes (Hospital Fukushima, Aprobación del Comité de Ética Núm. 20).
45 (2) El tejido cerebral incluido en parafina se cortó a un espesor de 6 u 8 µm, se extendió sobre un portaobjetos de vidrio, y se secó. La sección de cerebro con parafina se desparafinó mediante lavado con xileno durante 10 minutos x 2, etanol del 100% durante 5 minutos x 2, etanol del 90% durante 5 minutos, y agua corriente durante 10 minutos en este orden.
50 (3) Como un tratamiento previo para la tinción con los compuestos de la presente invención, el tratamiento para eliminar la autofluorescencia se realizó con lipofusina. En primer lugar, la sección del cerebro con parafina se sumergió en una solución al 0,25% de KMnO₄ durante 20 minutos. Se lavó con PBS durante 2 minutos dos veces, se sumergió en una solución al 0,1% de K₂S₂O₅/ácido oxálico durante aproximadamente 5 minutos, y se lavó adicionalmente con PBS durante 2 minutos 3 veces.
55 (4) De la solución 100 µM de los compuestos de la presente invención disueltos en etanol de 50%, aproximadamente 150 µl se añadieron gota a gota a la sección para que reaccionaran durante 10 minutos. Después de su inmersión en agua del grifo 5 veces, se montó con Flour Save Reagent (Calbiochem) y se examina con un microscopio de fluorescencia (Nikon Eclipse 80i). Las imágenes se tomaron con una cámara digital (Nikon, Dxi1200F o Photometrics, Cool SNAP ES).

60 Los resultados del ensayo de tinción antes mencionado en los compuestos de la presente invención se ilustran en las Figs. 5-20. Se encontró que THK-5035, THK-5038, THK-5058, THK-5064, THK-5065, THK-5066, THK-5071, THK-5077, THK-5078, THK-5079, THK-5080, THK-5081, THK-5082, THK-5087, THK-5088, THK-5089, THK-5091, THK-5092, THK-5097, THK-5098, THK-5059, THK-5075, THK-5076, THK-5086, THK-5100, THK-5105, THK-5106, THK-5107, THK-5112, THK-5116, THK-5117, y THK-932 se unían todos a los ovillos neurofibrilares específica y

selectivamente en la sección del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer, y que el compuesto de Fórmula (I) de la presente invención tenía una alta especificidad para tau (Figs. 5-20).

5 Los resultados de la prueba de tinción antes mencionada sobre los compuestos de la presente invención se ilustran en las Figs. 25 a 29. Se encontró que THK-5136, THK-5153, THK-5157, THK-5128, THK-5147, THK-5155, THK-5156, THK-5164, y THK-5154 se unían todos a los ovillos neurofibrilares específica y selectivamente en la sección de cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer, y que el compuesto de Fórmula (I) de la presente invención tenía una alta especificidad para tau (Figs. 25 a 29).

10 Ensayo de autorradiografía

Después de que se desparafinó la sección de cerebro incluida en parafina de pacientes con enfermedad de Alzheimer, ésta se sumergió en PBS durante 10 minutos. Se añadieron gota a gota aproximadamente 400 Ci/ml de $[^{18}\text{F}]$ BF-227 y $[^{18}\text{F}]$ THK-5035 sobre la sección para que reaccionaran durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se sumergió en agua destilada durante 2 minutos, se sacudió ligeramente en EtOH del 50% durante 2 minutos, se sumergió de nuevo en agua destilada durante 2 minutos, y se secó en un dispositivo de extensión de parafina. La sección se puso en contacto en una placa de obtención de imágenes y se fijó durante la noche, y al día siguiente, las imágenes se leyeron con un BAS5000 (Fujifilm Corporation). Además, la sección en serie se inmunotizó con tinción de tioflavina S y anticuerpo anti-tau (AT8).

20 La Fig. 21 ilustra las imágenes de autorradiografía de $[^{18}\text{F}]$ BF-227 y $[^{18}\text{F}]$ THK-5035, las imágenes de tinción con tioflavina-S (TF-S) en la sección en serie y la tinción con anticuerpos anti-tau (Tau). En las imágenes de autorradiografía, la región donde se acumulaba $[^{18}\text{F}]$ THK-5035 (región encerrada con rectángulos) no mostró acumulación de $[^{18}\text{F}]$ BF-227 lo que muestra una alta afinidad por el amiloide β . En la región, también se observaron abundantes estructuras de inmunotinción positiva con anticuerpos anti-tau. A partir de las imágenes morfológicas en las imágenes de tinción con tioflavina-S, que tiñeron los ovillos neurofibrilares, se sugirió fuertemente que las estructuras observadas en la región son los ovillos neurofibrilares. A partir de los resultados anteriores, se confirmó que $[^{18}\text{F}]$ THK-5035 mostraba mayor afinidad por los ovillos neurofibrilares (proteína tau) que por el β amiloide.

30 Evaluación de la transición en cerebro de ratón de los compuestos marcados

La solución salina fisiológica que contenía $[^{18}\text{F}]$ THK-5035 se administró a la vena caudal de ratones ICR macho (6-7 semanas de edad). Teniendo en cuenta la acumulación de radiactividad en el tejido cerebral y en plasma 2 minutos después de la administración, se evaluó la captación cerebral de los compuestos marcados.

35 En la evaluación de la acumulación radioactiva, se utilizó como índice la razón de radiactividad por unidad de peso del tejido que se iba a evaluar para toda la radiactividad administrada (% dosis inyectada/g de tejido;% DI/g). Para la medición de la radiactividad, se utilizó un contador gamma (1480 Wizard, PerkinElmer, Inc.). En el ensayo, los compuestos marcados se administraron a la vena caudal, y 2 minutos más tarde, se realizó la dislocación cervical para los ratones bajo eterización. A continuación, se recogió inmediatamente en la sangre del corazón, y se extirpó todo el cerebro (incluyendo el cerebelo y el tronco cerebral). Después de eso, se midieron la radiactividad y el peso de tejido de cada muestra, y los datos se utilizaron para calcular % DI/g.

45 La Tabla 3 ilustra los resultados de este ensayo de evaluación.

Tabla 3

		% DI/g o ml después de 2 minutos (media \pm DT)
$[^{18}\text{F}]$ THK-5035	Cerebro	6,01 \pm 0,54
	Plasma	2,20 \pm 0,26

50 Se considera que el valor de DI/g de 0,5% o más es suficiente para indicar la transición cerebral de los compuestos marcados para su direccionamiento mediante PET o SPECT al sistema nervioso central. Desde ese punto de vista, se ha encontrado que los compuestos marcados con $[^{18}\text{F}]$ de la fórmula (I) de la presente invención son compuestos marcados con $[^{18}\text{F}]$ que tienen absorción extremadamente alta en el cerebro.

Síntesis de la marca, $[^{18}\text{F}]$ THK-5105

55 Se irradió $[^{18}\text{O}]-\text{H}_2\text{O}$ con una pureza isotópica de 98% o superior con un haz de protones de 12 MeV, que se había acelerado con un ciclotrón HM 12 (Sumitomo Heavy Industries, Ltd.), para producir $^{18}\text{F}^-$. Posteriormente, la solución resultante se pasó a través de una resina de intercambio aniónico (AG 1-X8) para capturar el $^{18}\text{F}^-$ en la resina, que se eluyó con una solución de K_2CO_3 33 mM. En un vial de color ámbar se colocaron 200 μl de la solución acuosa de K_2CO_3 que contenía $^{18}\text{F}^-$ (3,13 GBq) y se añadieron Kryptofix 222 (16 mg) y acetonitrilo (2,3 ml). Se roció gas

mientras que el vial se calentaba en un baño de aceite (110°C), con el fin de eliminar completamente el acetonitrilo con evaporación azeotrópica de agua. Se añadió otro acetonitrilo (1,5 ml), y el acetonitrilo se eliminó calentando, de una manera similar. Estos procedimientos se repitieron dos veces para volver anhidro el interior del vial. Al vial se le añadió una solución en DMSO (0,70 ml) de un precursor la marca THK-5121 (3,0 mg), y la mezcla se calentó y se agitó durante 10 minutos en un baño de aceite (110°C). Después de eso, se añadió ácido clorhídrico (2 M, 0,2 ml) a la solución de reacción y se llevó a cabo una reacción adicional a 110°C durante 3 minutos. A continuación, la solución de reacción se diluyó con una solución de acetato de potasio (4 M, 0,1 ml) y agua destilada (7,0 ml), y se cargó en un cartucho Sep-Pak TC18 (Waters), que después se lavó con agua destilada, seguido de elución de producto en bruto con etanol. Una fracción eluida con etanol con la radiactividad más alta se diluyó con agua destilada y se sometió a cromatografía líquida de alto rendimiento semi-preparativa utilizando una columna de Inertsil ODS-4 (10 × 250 mm), una fase móvil de MeCN/NaH₂PO₄ (20 mM) (50/50), y una velocidad de flujo de 5,0 mL/min. Se recogió un pico radioactivo de [¹⁸F] THK-5105, que eluyó a aproximadamente 18,5 minutos (988 MBq, desintegración no corregida). El análisis de la muestra recogida reveló una pureza radioquímica de 98% o más y una radiactividad específica de 137 GBq/μmol (durante el análisis).

La fracción de HPLC preparativa de [¹⁸F] THK-5105, que se sintetizó de acuerdo con el procedimiento de síntesis descrito anteriormente, se diluyó con agua destilada, y después se sometió a extracción en fase sólida utilizando un cartucho Sep-Pak TC18, seguido de elución con etanol o DMSO y dilución apropiada, y se utilizó en ensayo de unión y experimentos de autorradiografía. Para los experimentos sobre su distribución in vivo (evaluación de su suministro al cerebro), se añadió polisorbato 80 a la fracción eluida con etanol, de la que se eliminó el etanol utilizando un evaporador. El [¹⁸F] THK-5105 que contenía residuo radioactivo dentro del matraz se disolvió en solución salina fisiológica y se utilizó la solución preparada en forma de una solución para inyectable.

Síntesis de la marca, [¹⁸F] THK-5117

Se sintetizó [¹⁸F] THK-5117 de acuerdo con el método anteriormente descrito para la síntesis de la marca, [¹⁸F] THK-5105. En la síntesis de [¹⁸F] THK-5117, la síntesis se llevó a cabo utilizando 500 μl de una solución acuosa de K₂CO₃ que contenía ¹⁸F⁻ (3,10 GBq), 3,0 mg de un precursor de la marca THK-5119, y MeCN/NaH₂PO₄ (20 mM) (45/55) como fase móvil en la cromatografía líquida de alto rendimiento semi-preparativa, y fue capaz de proporcionar 770 MBq de [¹⁸F] THK-5117 (desintegración no corregida). Como en [¹⁸F] THK-5105, se preparó una solución para inyectable y se utilizó en los experimentos para la evaluación de su suministro al cerebro.

Síntesis de la marca, [¹⁸F] THK-5125

Se sintetizó [¹⁸F] THK-5125 de acuerdo con el método anteriormente descrito para la síntesis de la marca, [¹⁸F] THK-5105. En la síntesis de [¹⁸F] THK-5125, la síntesis se llevó a cabo utilizando 200 μL de una solución acuosa de K₂CO₃ que contenía ¹⁸F⁻ (3,14 GBq), 3,3 mg de un precursor de la etiqueta THK-5131, y MeCN/NaH₂PO₄ (20 mM) (45/55) como fase móvil en la cromatografía líquida de alto rendimiento semi-preparativa, y fue capaz de proporcionar 1,36 GBq de [¹⁸F] THK-5125 (desintegración no corregida). Como en [¹⁸F] THK-5105, se preparó una solución para inyectable y se utilizó en los experimentos para la evaluación de su suministro al cerebro.

Síntesis de la marca, [¹⁸F] FDDNP

En un vial de color ámbar se colocaron a 300 μL de una solución acuosa de K₂CO₃ que contenía ¹⁸F⁻ (3,87 GBq), que se preparó de una manera similar a la de [¹⁸F] THK-5105, y se añadieron Kryptofix 222 (16 mg) y acetonitrilo (2,3 ml). Se pulverizó el gas mientras que el vial se calentaba en un baño de aceite (110°C), con el fin de eliminar completamente el acetonitrilo con evaporación azeotrópica de agua. Se añadió más acetonitrilo, y se eliminó el acetonitrilo calentando, de una manera similar. Estos procedimientos se repitieron tres veces para volver anhidro el interior del vial. Al vial se le añadió una solución en acetonitrilo (0,70 ml) de un precursor de marca (2,7 mg), que tenía un grupo tosilo como grupo eliminable unido a la posición del flúor en FDDNP (Jie Liu et al., *Molecular Imaging and Biology* (2007), vol. 9, págs. 6-16). La mezcla se calentó y se agitó durante 10 minutos en un baño de aceite (110°C), en un estado no sellado y con la adición de 0,1 ml de acetonitrilo cada dos minutos. Después de eso, la solución de reacción se enfrió al aire, se diluyó con agua destilada (7,0 ml), y se cargó en un cartucho Sep-Pak TC18 (Waters), que después se lavó con agua destilada, seguido de la elución del producto bruto con etanol. Una fracción eluida con etanol con la radiactividad más alta se diluyó con agua destilada y se sometió a cromatografía líquida de alto rendimiento semi-preparativa utilizando una columna de Inertsil ODS-4 (10 × 250 mm), una fase móvil de MeCN/NaH₂PO₄ (20 mM) (60/40), y una velocidad de flujo de 5,0 mL/min. Se recogió un pico radioactivo de [¹⁸F] FDDNP, que eluyó a los 19,5 minutos (814 MBq, desintegración no corregida). Como en [¹⁸F] THK-5105, se preparó una solución para inyectable y se utilizó en los experimentos para la evaluación de su suministro al cerebro.

Evaluación del suministro al cerebro de [¹⁸F] THK-5105, [¹⁸F] THK-5117, y [¹⁸F] THK-5125 en ratones
Una solución salina fisiológica que contenía [¹⁸F] THK-5105, [¹⁸F] THK-5117, o [¹⁸F] THK-5125 se administró en la vena de la cola de ratones ICR macho (6 a 7 semanas de edad), y se evaluó el suministro al cerebro de estos compuestos marcadores a partir de la acumulación de radiactividad en los tejidos del cerebro y plasma dos minutos

después de la inyección.

Como un índice en la evaluación de la acumulación radiactiva, se hizo uso del porcentaje de radiactividad por unidad de peso del cerebro con respecto a la radiactividad total administrada (% dosis inyectada/g de tejido;% DI/g). Para la medición de la radiactividad, se utilizó un contador gamma (1480 Wizard, Perkin Elmer). Los procedimientos experimentales fueron las siguientes. Se administró un compuesto marcador en la vena caudal de los ratones. Dos minutos más tarde, cada ratón se sometió a dislocación cervical bajo anestesia con éter, y se aisló inmediatamente todo el cerebro, incluyendo el cerebelo y el tallo cerebral. Se midieron la radiactividad y el peso de tejido de la muestra, y sus datos se utilizaron para calcular unos valores de % DI/g para el compuesto marcado.

La Tabla 4 muestra los valores de % DI/g a los 2 minutos y a los 60 minutos de la administración, y los valores de % DI/g a los 2 minutos de la administración, dividido por los de los 60 minutos de la administración. Se necesita que las sondas marcadas que tienen como diana una histopatología prevista en el cerebro se incorporen rápidamente al cerebro y se laven rápidamente de las histopatologías que no son la histopatología prevista. [¹⁸F] THK-5105, [¹⁸F] THK-5117 y [¹⁸F] THK-5125 exhibieron un contenido intracerebral suficiente a los 2 minutos de la administración, y los cocientes de sus contenidos intracerebrales a los 2 minutos de la administración y a los 60 minutos de la administración eran mayores que los de [¹⁸F] BAY94-9172 y [¹⁸F] AV-45, que son conocidos como sondas de obtención de imágenes del amiloide, y que los de [¹⁸F] FDDNP. A partir de estos resultados, resultó que [¹⁸F] THK-5105, [¹⁸F] THK-5117, y [¹⁸F] THK-5125 fueron superiores en su suministro, y lavado del cerebro. (Los datos de [¹⁸F] BAY94-9172 fueron tomados de Zhang et al., Nuclear Medicine and Biology, 32, 799-809, 2005, y los datos de [¹⁸F] AV-45 de Choi et al., J Nucl Med, 50, 1887-1894, 2009.)

Tabla 4

	% DI/g		2 minutos después de la administración/60 minutos después de la administración
	2 minutos después de la administración	60 minutos después de la administración	
[¹⁸ F] FDDNP	6,23	2,14	2,91
[¹⁸ F] BAY94-9172	7,77	1,61	4,83
[¹⁸ F] AV-45	7,33	1,88	3,90
[¹⁸ F] THK-5105	9,20	1,00	9,20
[¹⁸ F] THK-5117	6,06	0,26	23,3
[¹⁸ F] THK-5125	7,82	0,61	12,8

Experimentos de autorradiografía utilizando [¹⁸F] THK-5105, [¹⁸F] THK-5117, y [¹⁸F] THK-5125

Secciones incluidas en parafina de cerebro de un paciente con la enfermedad de Alzheimer se desparafinaron, y después se sumergieron en PBS durante 10 minutos. Se añadieron gota a gota aproximadamente 400 µCi/ml de cada uno de [¹⁸F] THK-5105, [¹⁸F] THK-5117, y [¹⁸F] THK-5125 a las secciones desparafinadas y se dejó reaccionar durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después de eso, las secciones se sumergieron en agua destilada durante 2 minutos, se agitaron ligeramente en EtOH del 50% durante 2 minutos, se sumergieron de nuevo en agua destilada durante 2 minutos, y se secaron en un dispositivo de estiramiento de parafina. La sección se dejó durante la noche en contacto con una placa de obtención de imágenes. Al día siguiente, la imagen se leyó con un BAS 5000 (Fujifilm Corporation). Además, las secciones adyacentes se inmunotizaron con anticuerpo anti-tau fosforilada (AT8).

La Fig. 22 muestra una imagen de autorradiografía de [¹⁸F] THK-5105 de una sección del hipocampo y las imágenes de la tinción no marcada THK-5105 y de la tinción con anticuerpo anti-tau fosforilada (AT8) de sus secciones adyacentes. En la imagen de la autorradiografía, se encontraron zonas en las que se observaba la abundante acumulación de [¹⁸F] THK-5105 en las estructuras que fueron positivas (para pTau) mediante inmunotinción con el anticuerpo anti-tau fosforilada. También en sus respectivas imágenes de mayor aumento, la imagen de autorradiografía de [¹⁸F] THK-5105 correspondía bien con la imagen de la inmunotinción con el anticuerpo anti-tau fosforilada, y además, la imagen de la tinción de THK-5105 no marcado correspondía bien con la imagen de la inmunotinción con el anticuerpo anti-tau fosforilada, incluyendo sus imágenes morfológicas.

La Fig. 23 muestra las imágenes de autorradiografía de [¹⁸F] THK-5105, [¹⁸F] THK-5117, y [¹⁸F] THK-5125 de secciones de la corteza temporal lateral y de la corteza temporal medial. Se observó que [¹⁸F] THK-5105, [¹⁸F] THK-5117, y [¹⁸F] THK-5125 se acumulaban en la corteza temporal lateral y corteza temporal medial, que son conocidas como zonas en las que aparece producción de tau tarde en la enfermedad de Alzheimer.

A partir de estos resultados, se comprobó que [¹⁸F] THK-5105, [¹⁸F] THK-5117, y [¹⁸F] THK-5125 tienen gran afinidad por los ovillos neurofibrilares (proteína tau).

Evaluación de la unión a los agregados de proteína Tau

5 En cuanto a la unión de las sondas de obtención de imágenes de tau a los agregados de proteína tau, se llevó a cabo un ensayo de unión y se evaluó utilizando un constructo K18-ΔK280 que contenía una estructura de 4-repeticiones implicada en la formación de estructuras de lámina beta en la proteína httau40. Para K18-ΔK280 (Martin von Bergen et al., THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY (2001), vol. 276, págs. 48165-48174; M. Goedert et al., NEURON (1989), vol. 3, págs. 519-526), se clonó un fragmento del gen artificial que fue preparado en base a su secuencia de aminoácidos en un vector pET-3a, el plásmido resultante se utilizó para transformar células competentes BL21 de Escherichia coli (DE3) para la expresión de proteínas, y las células de Escherichia coli recombinantes se cultivaron para expresar K18-δK280. El K18-δK280 expresado se purificó de acuerdo con el método descrito en la bibliografía (Stefan Barghorn et al., Methods in Molecular Biology, vol. 299, págs. 35-51). En el ensayo de unión, se prepararon y se utilizaron agregados de la K18-δK280 purificado.

15 Los agregados K18-δK280 se elaboraron preparando de PBS 20 μM (pH 7,4) e incubando K18-δK280 en PBS a 37°C durante 4 días. El estado en el que se formaron estructuras de láminas beta en los agregados K18-δK280 se determinó mediante ensayo de unión fluorescente de tioflavina S. La solución de los agregados se diluyó a 400 nM en tampón de análisis (PBS, BSA al 0,1%) y se utilizó en el ensayo de unión.

20 Ensayo de unión a saturación de THK-5105

En el ensayo de unión de [¹⁸F] THK-5105, se prepararon soluciones de reacción de tal manera que los agregados K18-δK280 estuvieron a una concentración final 200 nM en el sistema de reacción y [¹⁸F] THK-5105 estuvo a concentraciones finales de 0,1 a 100 nM, y se incubó a temperatura ambiente durante una hora. Después de la incubación, THK-5105 que se unía a los agregados [¹⁸F] K18-δK280 y THK-5105 que no se unía a los agregados K18-δK280 se separaron utilizando una placa de filtro MultiScreen HTS (96 pocillos, Millipore Corporation) y el filtro se lavó con tampón de análisis (200 μL, 3 veces). La unión del total de THK-5105 [¹⁸F] a los agregados de K18-δK280 se calculó a partir de la radiactividad del filtro que se midió en un contador gamma (AccuFLEX γ7000, Aloka). La unión no específica se determinó añadiendo THK-5105 no marcado (a una concentración final 2 M) al sistema de reacción y realizando experimentos de una manera similar. Los datos de la unión total y la unión no específica se utilizaron y se analizaron utilizando soporte lógico de análisis GraphPad Prism (Ver. 5), que proporcionó un bajo valor de la constante de disociación Kd de 3,9 nM, lo que indicó que THK-5105 mostraba una alta afinidad de unión a los agregados K18-δK280.

35 Ensayo de unión competitiva con [¹⁸F] THK-5105 como competidor radiactivo

Para sondas de obtención de imágenes de tau distintas de THK-5105, la unión a los agregados K18-δK280 se evaluó con una prueba de unión competitiva utilizando [¹⁸F] THK-5105 como competidor radiactivo. En el ensayo de unión, [¹⁸F] THK-5105 (a una concentración final de 1,76 nM) y un compuesto de sometido a ensayo (a concentraciones finales de 0,1 a 1.000 nM) coexistieron en el sistema de reacción, a los que se añadieron a continuación los agregados K18-δK280 (a una concentración final 200 nM) y las mezclas se incubaron a temperatura ambiente durante una hora. La radiactividad de la unión de [¹⁸F] THK-5105 a los agregados se determinó de una manera similar a la del ensayo de unión a saturación de THK-5105. Se estableció que el porcentaje de unión de [¹⁸F] THK-5105 en ausencia de cada compuesto ensayado era de 100%, y se determinaron los porcentajes de la unión de [¹⁸F] THK-5105 a diversas concentraciones de cada uno de los compuestos sometidos a ensayo. A partir de estos datos, se calcularon las constantes de inhibición (KIS) de los respectivos compuestos sometidos a ensayo utilizando un soporte lógico de análisis GraphPad Prism (Ver. 5). Los resultados se muestran en la Tabla 5 y la Fig. 24. Cualquiera de los compuestos ensayados mostraron una alta afinidad de unión a los agregados K18-δK280.

50

Tabla 5

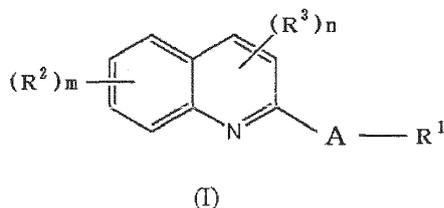
	Ki (nM)
THK-5116	36,0
THK-5117	10,5
THK-5122	34,9
THK-5125	9,2
THK-5129	21,4
THK-5151	40,1
THK-523 (referencia para la comparación)	59,3
FDDNP (referencia para la comparación)	256

Aplicabilidad Industrial

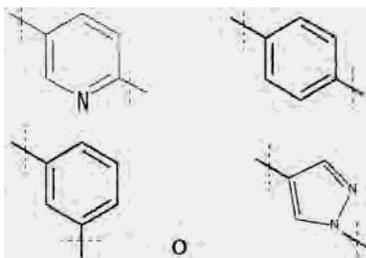
5 Los compuestos de la presente invención son muy útiles, por ejemplo, en la detección temprana, el tratamiento y la prevención de los ovillos neurofibrilares incluyendo la enfermedad de Alzheimer, y pueden ser utilizados en los campos de producción de agentes de diagnóstico y kits de diagnóstico para estas enfermedades, los campos de la producción de remedios y preventivos para estas enfermedades, los estudios de estas enfermedades y similares.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):

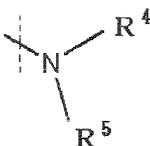


5 en donde
A es



10 R^1 es halógeno, un grupo $-C(=O)$ -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado (cada grupo alquilo puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre NR^aR^b , halógeno y un grupo hidroxilo), un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado (cada grupo alquilo puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno y un grupo hidroxilo), un grupo $-O$ -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado (cada grupo alquilo puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno y un grupo hidroxilo), o

15 en el que



20 R^4 y R^5 representan cada uno independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo, o R^4 , R^5 y el átomo de nitrógeno al que están anclados se toman juntos para formar un anillo alifático de 3 a 8 miembros que contiene nitrógeno (uno o más átomos de carbono que constituyen el anillo alifático que contiene nitrógeno pueden estar sustituidos con un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre o un átomo de oxígeno, y cuando un átomo de carbono está sustituido con un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno puede estar sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado),
25 o R^4 y el átomo de nitrógeno al que está anclado se toman juntos con el anillo A para formar un anillo bicíclico fusionado que contiene nitrógeno de 8 a 16 miembros (uno o más átomos de carbono que constituyen el anillo bicíclico fusionado que contiene nitrógeno pueden estar sustituidos con un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre o un átomo de oxígeno, y cuando un átomo de carbono está sustituido con un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno puede estar sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado) y R^5 representa hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo,
30 en el que la línea, que cruza la línea de puntos, significa un enlace de la fórmula general anterior hacia el otro radical estructural,

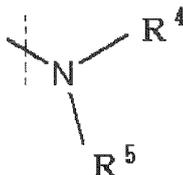
35 R^2 o R^3 representan cada uno independientemente halógeno, OH, COOH, SO_3H , NO_2 , SH, NR^aR^b , un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado (cada grupo alquilo puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno y un grupo hidroxilo) o un grupo $-O$ -alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado (cada grupo alquilo puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno y un grupo hidroxilo),

40 el anillo A no está sustituido, o está sustituido con R^6 (en el que R^6 es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OH, COOH, SO_3H , NO_2 , SH, NR^aR^b , un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado (cada grupo alquilo puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno y un grupo hidroxilo) y un grupo $-O$ -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado (cada grupo alquilo puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo $-O$ -alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado-O-grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado (cada grupo alquilo puede estar sustituido independientemente con halógeno)),

45 R^a y R^b representan cada uno independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado

(cada grupo alquilo puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno y un grupo hidroxilo),
 m es un número entero de 0 a 4,
 n es un número entero de 0 a 4,
 en donde al menos uno de R², R³ y R⁶ es un grupo -O-alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado sustituido con un grupo hidroxilo y un halógeno,
 o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.

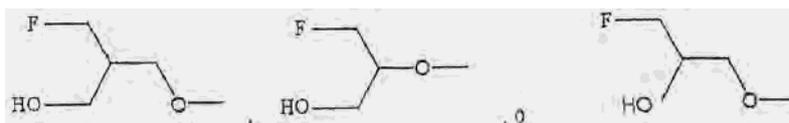
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es halógeno, un grupo -C(=O)-alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado (cada grupo alquilo puede estar sustituido independientemente con NH₂), un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado (cada grupo alquilo puede estar sustituido independientemente con un grupo hidroxilo), un grupo -O-alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, o



en el que

R⁴ y R⁵ representan cada uno independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que al menos uno de R², R³ y R⁶ está representado por:



o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde al menos uno de R², R³ y R⁶ es NR^aR^b, y R^a y R^b representan cada uno independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado no sustituido, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el compuesto es un compuesto marcado, que comprende una sustancia fluorescente, una sustancia de afinidad, un sustrato enzimático o un núclido radiactivo, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.

6. El compuesto marcado de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el compuesto marcado se selecciona del grupo que consiste en [¹⁸F]6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(4-dimetilaminofenil)quinolina ([¹⁸F]THK-5105), [¹⁸F]6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]-2-(4-metilaminofenil)quinolina ([¹⁸F]THK-5117), [¹⁸F]2-(4-etilaminofenil)-6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]quinolina ([¹⁸F]THK-5125) y [¹⁸F]2-(2-metilaminopirid-5-il)-6-[(3-fluoro-2-hidroxi)propoxi]quinolina ([¹⁸F]THK-5151).

7. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.

8. Una composición para el diagnóstico, tratamiento y/o prevención de la enfermedad conformacional, que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.

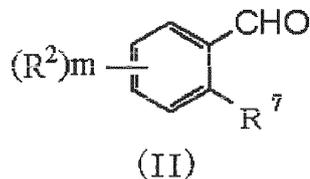
9. Un kit para el diagnóstico de la enfermedad conformacional, o la detección o marcaje de una proteína con estructura de lámina beta que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables como ingrediente esencial.

10. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento y/o la prevención o el diagnóstico de la enfermedad conformacional en un sujeto.

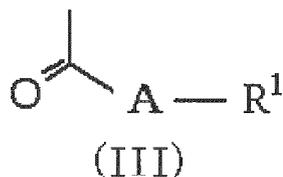
11. Un método de detección o el marcaje de una proteína con estructura de lámina β en una muestra, que comprende la tinción de la muestra utilizando el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.

12. Un método para producir el compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas de:

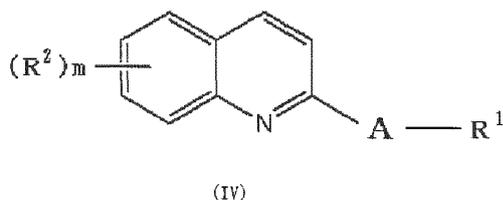
(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



en la que, R^2 y m se definen como en la fórmula (I), y R^7 representa NH_2 o NO_2 , con un compuesto de fórmula (III):



en la que A y R^1 se definen como en la fórmula (I), para obtener un compuesto de fórmula (IV):

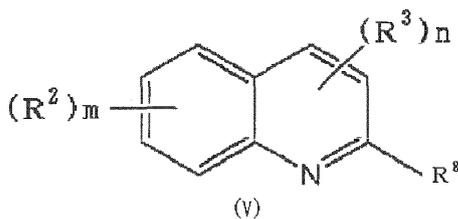


y aislar este compuesto como el compuesto de fórmula (I), o

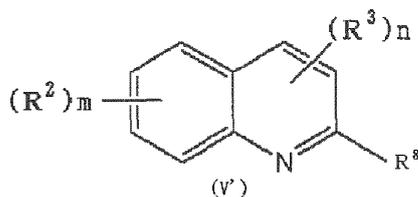
(ii) convertir opcionalmente el compuesto de fórmula (IV) en otro compuesto de fórmula (I) y aislar el compuesto.

13. Un método para producir el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas de:

(I) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V):

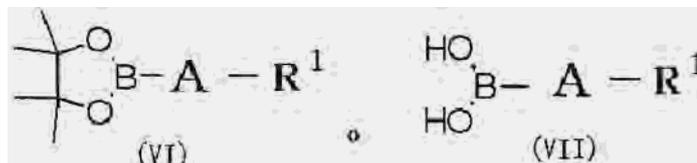


en la que R^2 , R^3 , M y n se definen como en la fórmula (I), y R^8 es un grupo hidroxilo o halógeno, siempre que al menos uno de R^2 o R^3 sea un grupo hidroxilo, con un compuesto de fórmula: $OH-Ark$ (los Ark representan cada uno, independientemente, un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y un grupo hidroxilo, para obtener un compuesto de fórmula (V')):



en la que R^2 , R^3 , M y n se definen como en la fórmula (I), y R^8 es un grupo hidroxilo o halógeno, siempre que al menos uno de R^2 o R^3 sea -O-Ark (Ark se define como antes), y

(ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V') con un compuesto de fórmula (VI) o (VII):



5

en la que A y R^1 se definen como en la fórmula (I), para obtener el compuesto de fórmula (I) en la que al menos uno de R^2 y R^3 es un grupo -O-alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado (cada grupo alquilo puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y un grupo hidroxilo), o aislar el compuesto, o

10

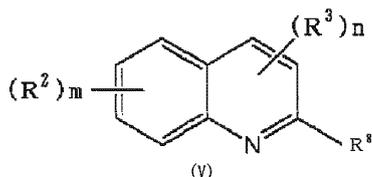
(iii) opcionalmente convertir el compuesto obtenido de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I), y aislar el compuesto.

15

14. Un método para producir el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que al menos uno de R^2 y R^3 es un grupo -O-alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado (cada grupo alquilo puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y un grupo hidroxilo), que comprende las siguientes etapas de:

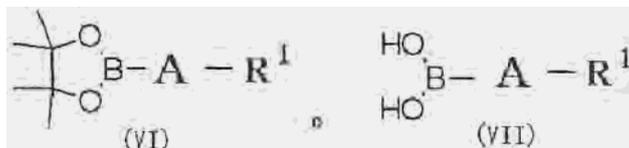
20

(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V):

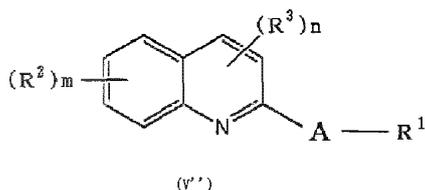


25

en la que R^2 , R^3 , M y n se definen como en la fórmula (I), y R^8 es un grupo hidroxilo o halógeno, siempre que al menos uno de R^2 o R^3 sea un grupo hidroxilo, con un compuesto de fórmula (VI) o (VII):



en la que A y R^1 se definen como en la fórmula (I), para obtener un compuesto de fórmula (V''):



30

en la que R^1 , R^2 , R^3 , A, m y n se definen como en la fórmula (I), siempre que al menos uno de R^2 o R^3 sea un grupo hidroxilo, y

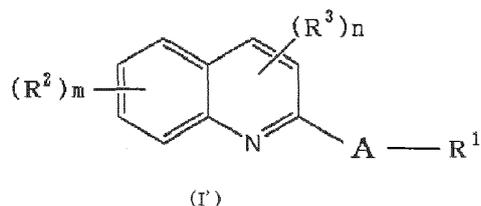
35

(ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V'') con un compuesto de fórmula: OH-Ark (los Ark representan cada uno independientemente un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y un grupo hidroxilo), para obtener un compuesto de fórmula (I) en la que al menos uno de R^2 y R^3 es un grupo -O-alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado (cada grupo alquilo puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y un grupo hidroxilo), y aislar el compuesto, o

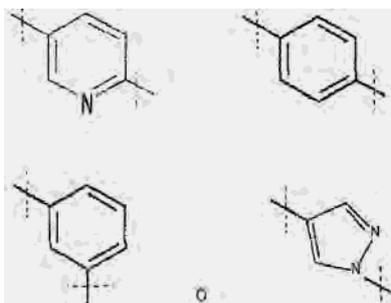
40

(iii) convertir el compuesto obtenido de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I), y aislar el compuesto.

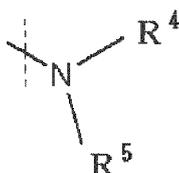
15. Un compuesto de fórmula (I'):



en donde
A es



5 R¹ es halógeno, un grupo -C(=O)-alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado (cada grupo alquilo puede estar sustituido
independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre NR^aR^b, halógeno y un grupo hidroxil), un
grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado (cada grupo alquilo puede estar sustituido independientemente con uno o más
10 sustituyentes seleccionados entre halógeno y un grupo hidroxil), un grupo -O-alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado (cada
grupo alquilo puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno
y un grupo hidroxil), o

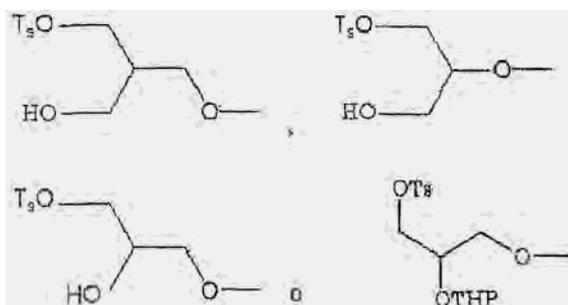


en el que

15 R⁴ y R⁵ representan cada uno independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o
un grupo cicloalquilo, o R⁴, R⁵ y el átomo de nitrógeno al que están anclados se toman juntos para formar
un anillo alifático de 3 a 8 miembros que contiene nitrógeno (uno o más átomos de carbono que constituyen
20 el anillo alifático que contiene nitrógeno pueden estar sustituidos con un átomo de nitrógeno, un átomo de
azufre o un átomo de oxígeno, y cuando un átomo de carbono está sustituido con un átomo de nitrógeno, el
átomo de nitrógeno puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado),
o R⁴ y el átomo de nitrógeno al que está anclado se toman junto con el anillo A para formar un anillo
bicíclico fusionado que contiene nitrógeno de 8 a 16 miembros (uno o más átomos de carbono que
constituyen el anillo bicíclico fusionado que contiene nitrógeno pueden estar sustituidos con un átomo de
25 nitrógeno, un átomo de azufre o un átomo de oxígeno, y cuando un átomo de carbono está sustituido con
un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o
ramificado) y R⁵ representa hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo, en
el que la línea, que cruza la línea de puntos, significa un enlace de fórmula general anterior hacia el otro
radical estructural,
30 R² o R³ representan cada uno independientemente halógeno, OH, COOH, SO₃H, NO₂, SH, NR^aR^b, un
grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado (cada grupo alquilo puede estar sustituido independientemente con
uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo p-toluenosulfoniloxi, un grupo metanosulfoniloxi, un
grupo trifluorometanosulfoniloxi o un 2-tetrahidropiranioloxi, halógeno y un grupo hidroxil) o un grupo -O-
alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado (el grupo alquilo está sustituido con un grupo p-toluenosulfoniloxi, un grupo
35 metanosulfoniloxi, grupo trifluorometanosulfoniloxi o un grupo 2-tetrahidropiranioloxi, y también puede estar
sustituido con un grupo hidroxil),
el anillo A no está sustituido o está sustituido con R⁶ (en el que R⁶ es uno o más sustituyentes
seleccionados independientemente entre halógeno, OH, COOH, SO₃H, NO₂, SH, NR^aR^b, un grupo alquilo
C₁-C₆ lineal o ramificado (cada grupo alquilo puede estar sustituido independientemente con uno o más
40 sustituyentes seleccionados entre un grupo p-toluenosulfoniloxi, un grupo metanosulfoniloxi, un grupo
trifluorometanosulfoniloxi o un grupo 2-tetrahidropiranioloxi, halógeno y un grupo hidroxil) y un grupo -O-
alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado (cada grupo alquilo puede estar sustituido independientemente con uno o
más sustituyentes seleccionados entre un grupo p-toluenosulfoniloxi, un grupo metanosulfoniloxi, un grupo
trifluorometanosulfoniloxi o un grupo 2-tetrahidropiranioloxi, halógeno, un grupo hidroxil y un grupo -O-alquilo

C₁-C₆ lineal o ramificado-O-grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado (cada grupo alquilo puede estar sustituido independientemente con halógeno)), R^a y R^b representan independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado (cada grupo alquilo puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo o un 2-tetrahidropiraniolo, halógeno y un grupo hidroxilo),
 m es un número entero de 0 a 4, y
 n es un número entero de 0 a 4,
 siempre que al menos uno de R², R³ y R⁶ represente un grupo -O-alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado (el grupo alquilo está sustituido con un grupo p-toluenosulfonilo (grupo tosilo, TsO), un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo o un grupo 2-tetrahidropiraniolo (OTHP), y también está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno y un grupo hidroxilo), o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde menos uno de R², R³ y R⁶ es un grupo de fórmula:



17. Un kit para la producción del compuesto marcado de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, comprendiendo dicho kit:
 el compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 o 16, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables,
 un agente de marcaje, y
 opcionalmente, instrucciones para llevar a cabo el marcaje.

18. Un método para producir el compuesto marcado de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 o 16 con un agente de marcaje.

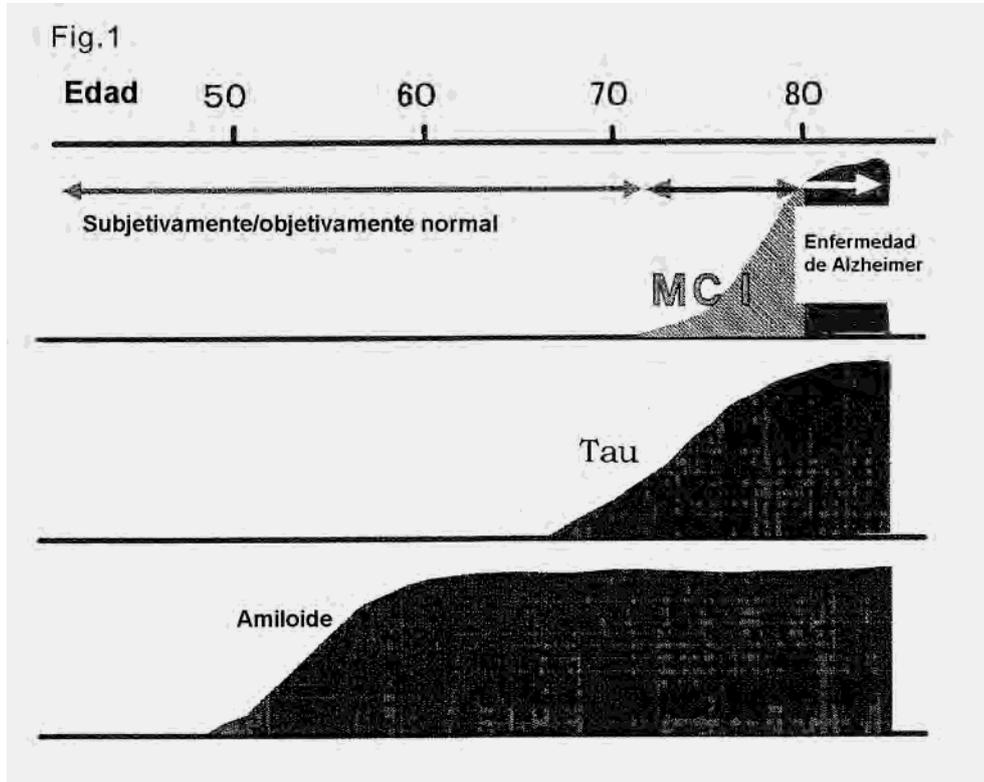


Fig.2

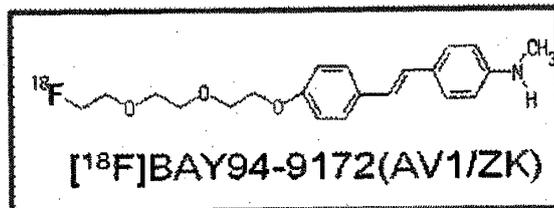
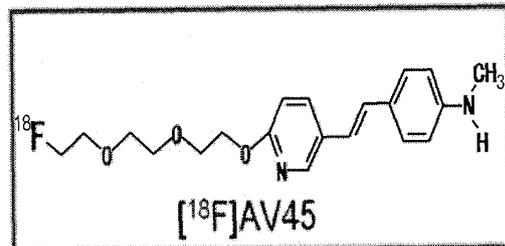
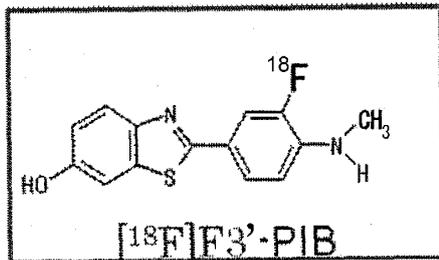
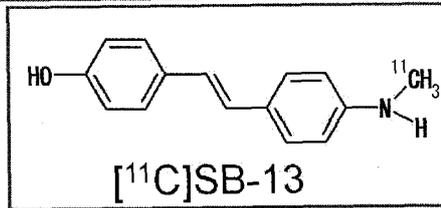
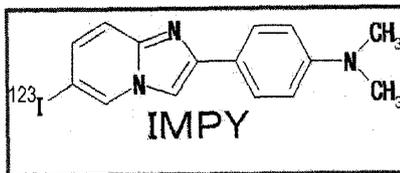
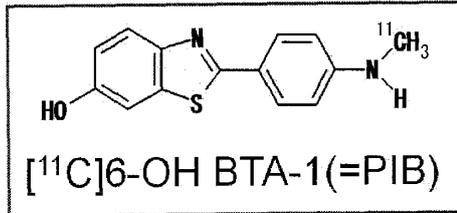
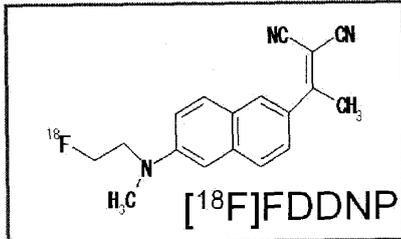
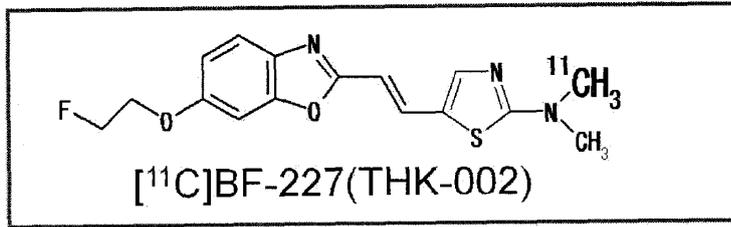
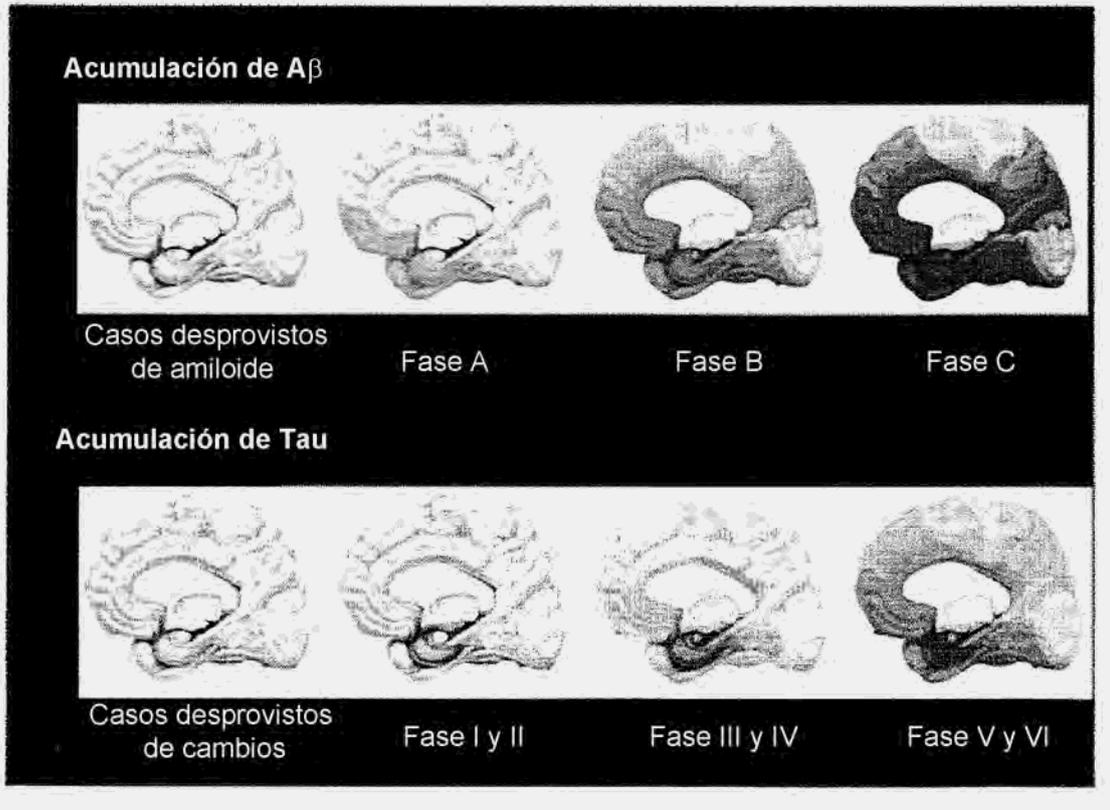


Fig.3



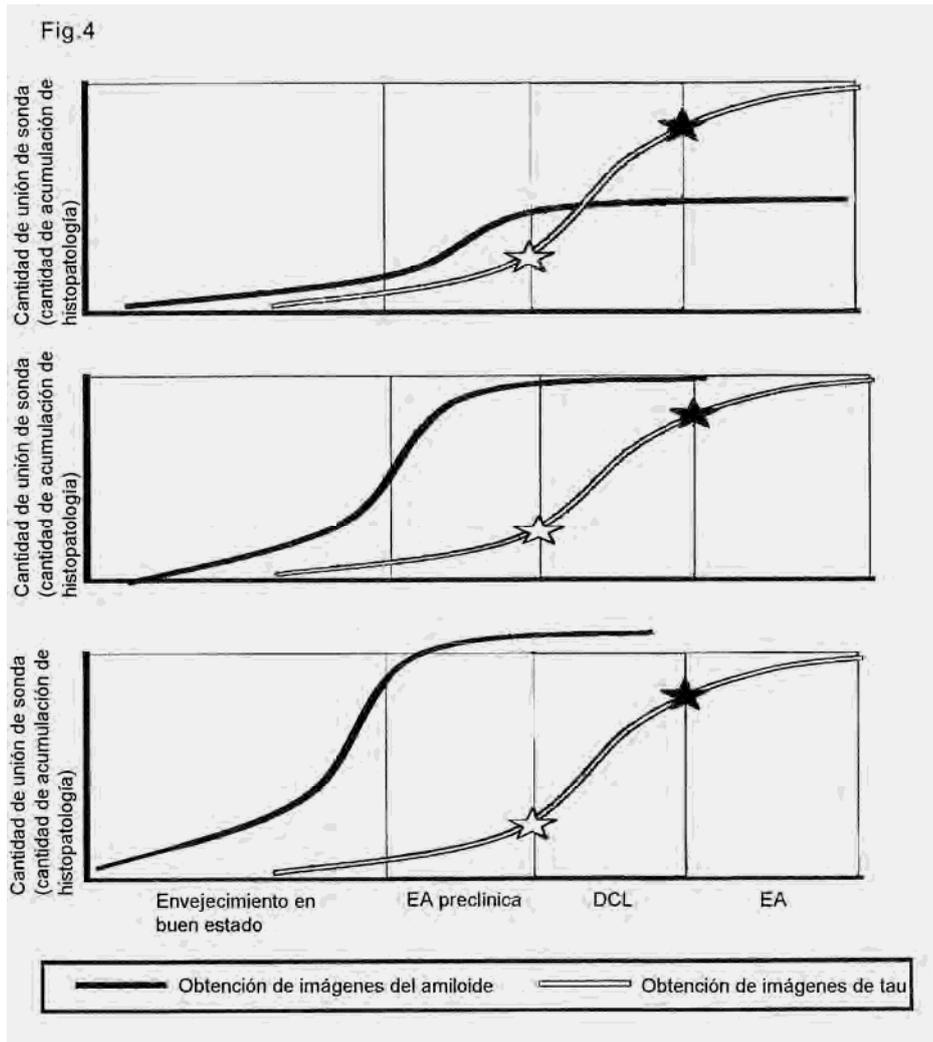


Fig.5

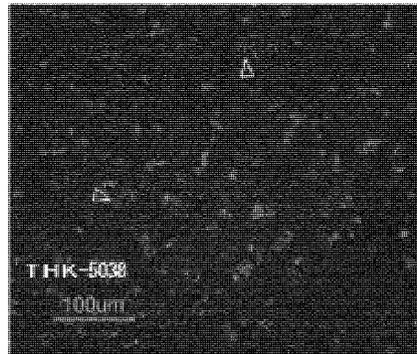


Fig.6

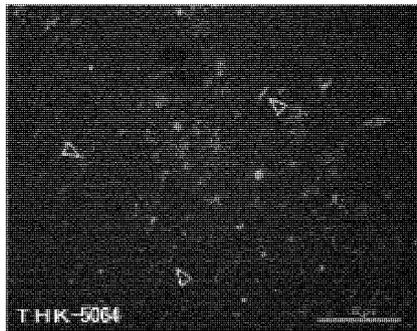
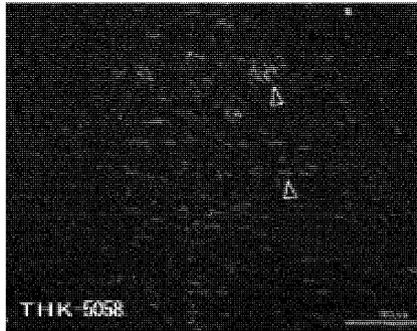


Fig.7

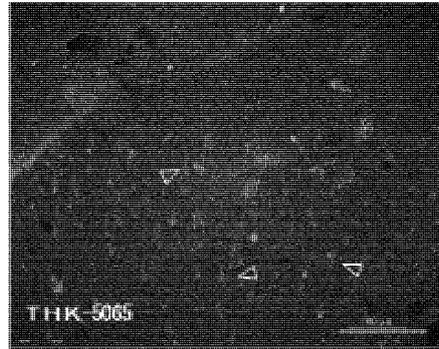


Fig.8

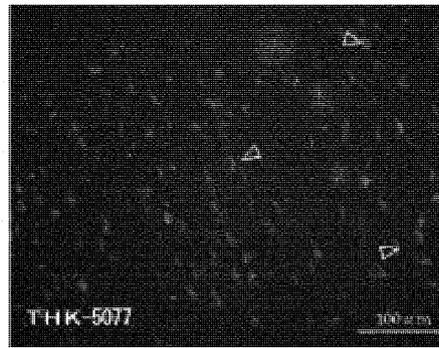
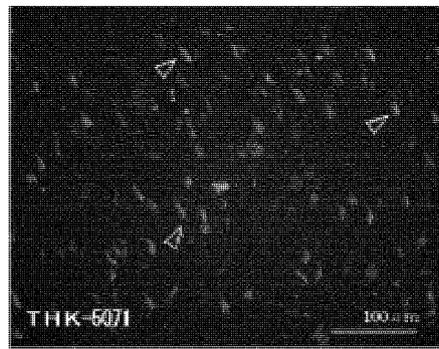


Fig.9

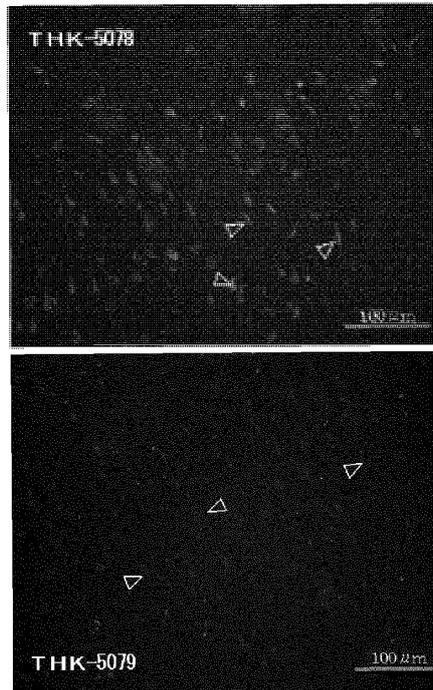


Fig.10

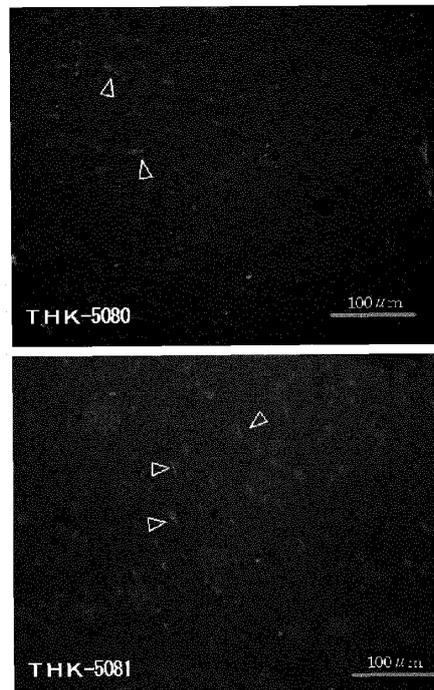


Fig.11

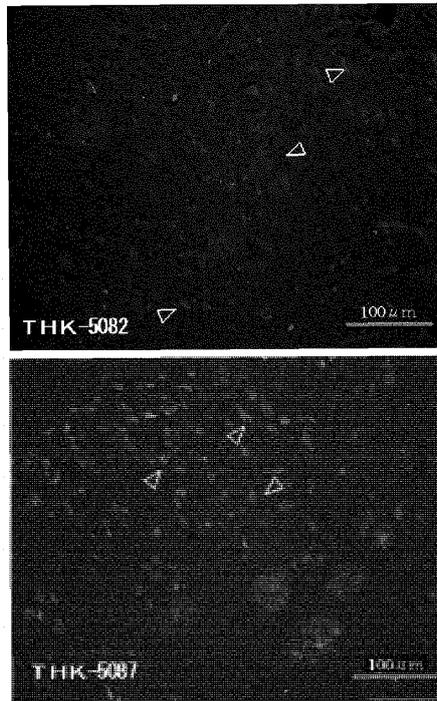


Fig.12

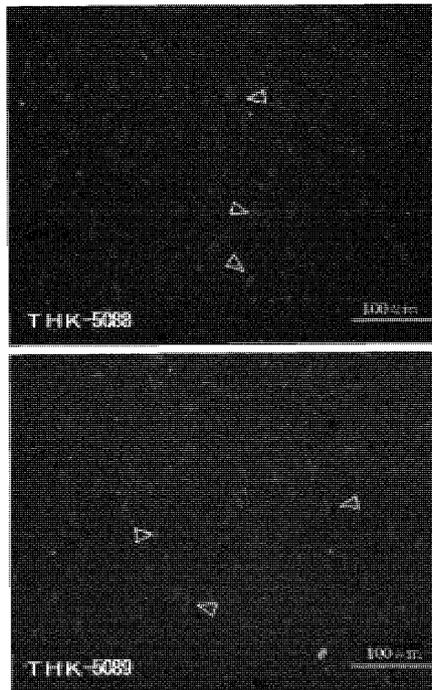


Fig.13

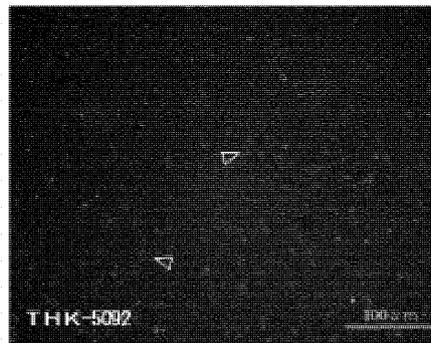
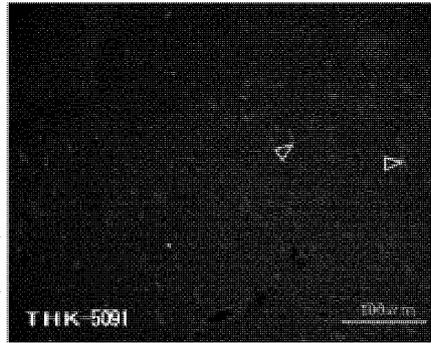


Fig.14

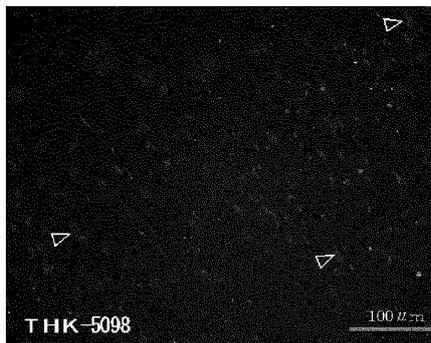
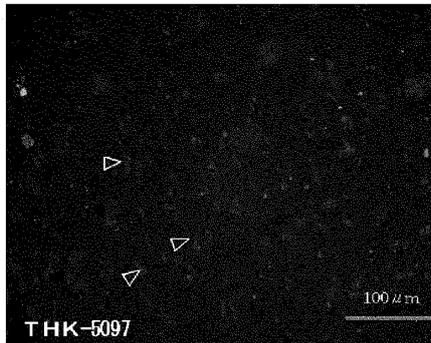


Fig.15

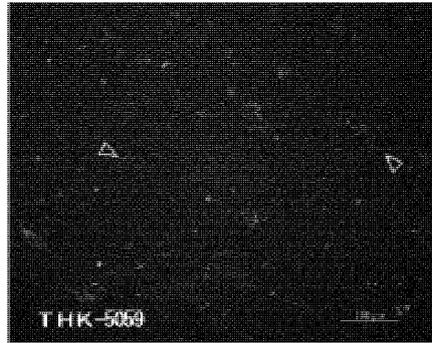


Fig.16

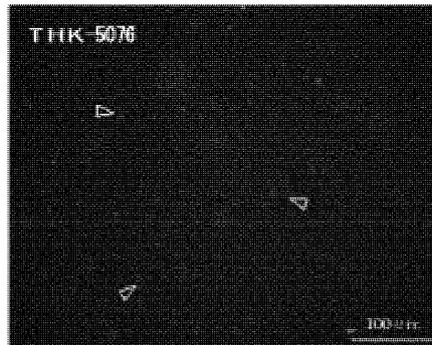


Fig.17

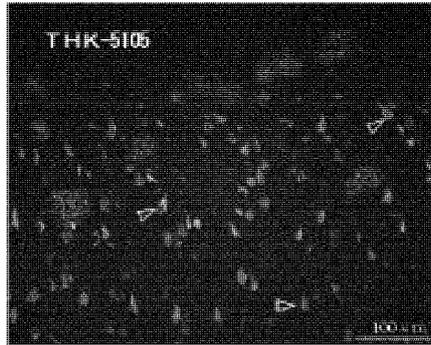
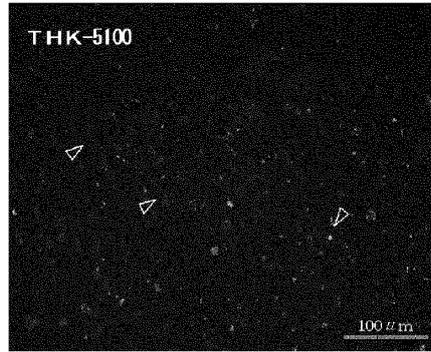


Fig.18

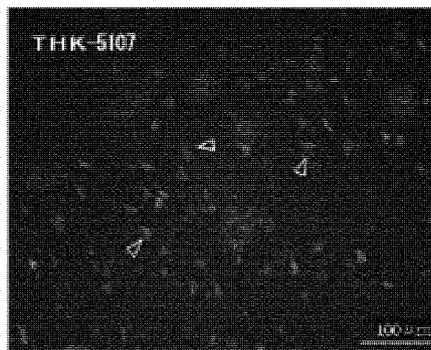


Fig.19

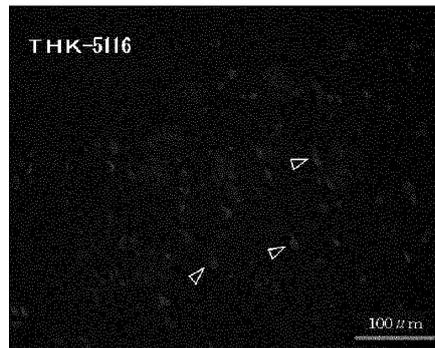
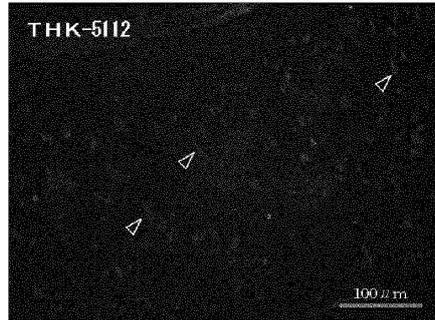


Fig.20

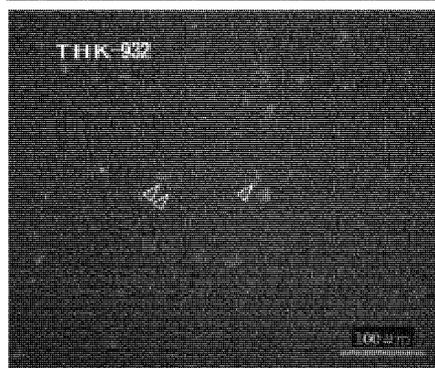


Fig.21

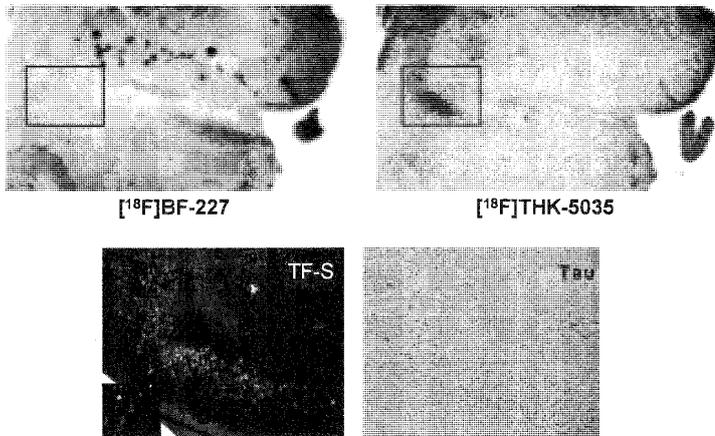


Fig.22

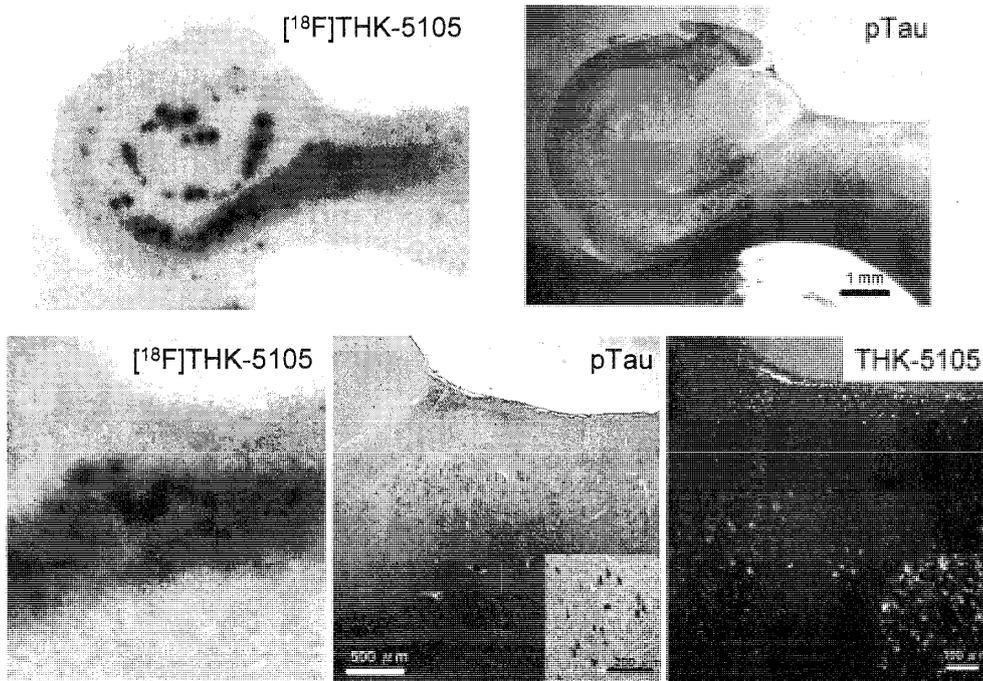


Fig.23

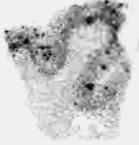
	[¹⁸ F]THK-5105	[¹⁸ F]THK-5117	[¹⁸ F]THK-5125
temporal lateral			
temporal medial			

Fig.24

Análisis de Unión Competitiva de ligandos THK de Tau

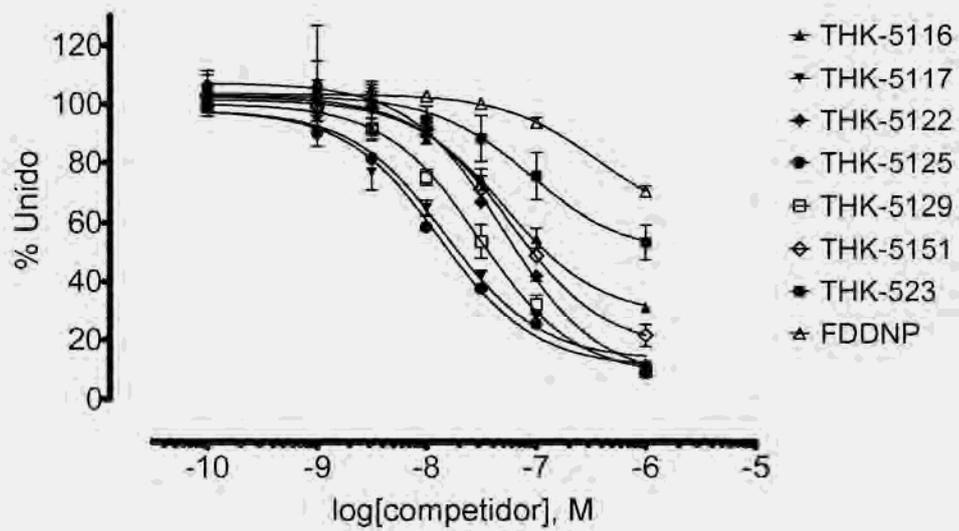


Fig.25

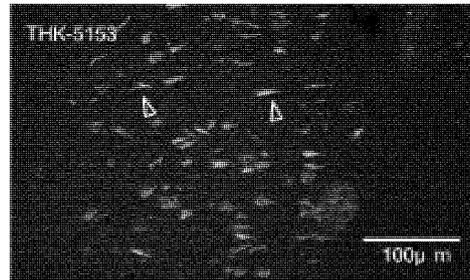
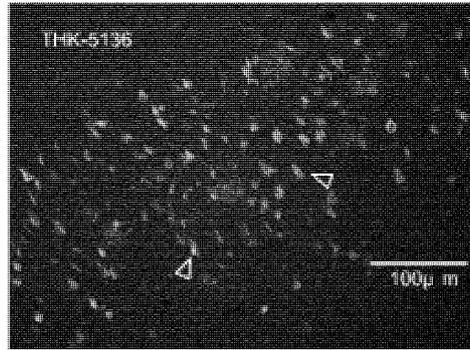


Fig.26

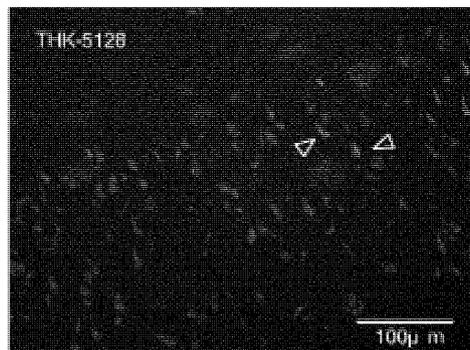
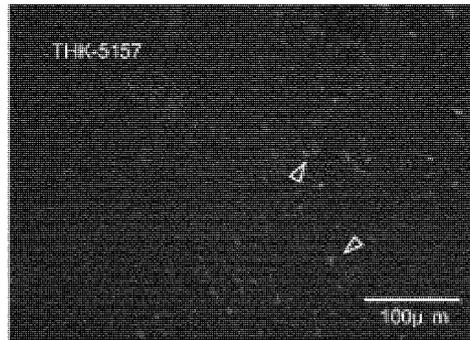


Fig.27

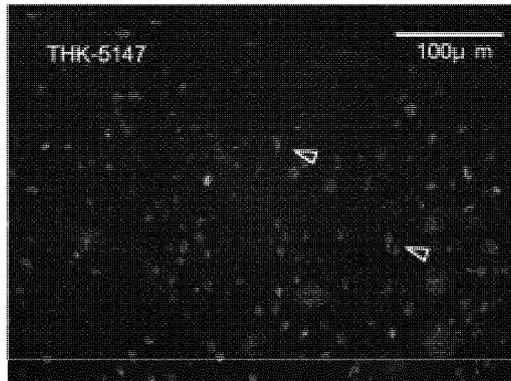


Fig.28

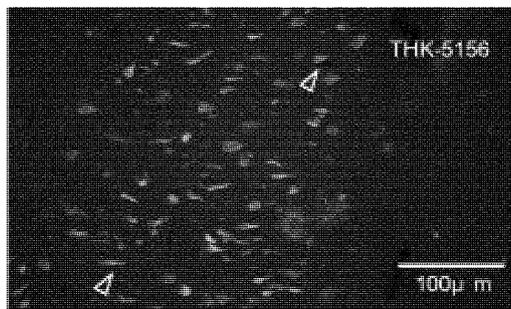
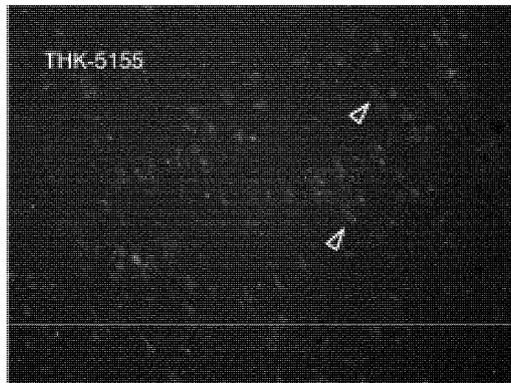


Fig.29

