

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 336**

51 Int. Cl.:

C07C 225/18	(2006.01) A61P 17/00	(2006.01)
A61K 31/137	(2006.01) A61P 17/06	(2006.01)
A61K 31/352	(2006.01) A61P 19/02	(2006.01)
A61K 31/382	(2006.01) A61P 25/00	(2006.01)
A61K 31/665	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
A61K 31/67	(2006.01) A61P 37/02	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01) A61P 37/06	(2006.01)
A61P 11/02	(2006.01) A61P 37/08	(2006.01)
A61P 11/06	(2006.01) C07D 311/86	(2006.01)
A61P 13/12	(2006.01) C07D 335/16	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.04.2013 PCT/JP2013/061922**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2013 WO13161816**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2013 E 13781245 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2018 EP 2842937**

54 Título: **Compuesto amina y su uso para propósitos médicos**

30 Prioridad:

23.04.2012 JP 2012097741

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

25.04.2018

73 Titular/es:

**MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
(100.0%)
2-6-18, Kitahama, Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka 541-8505, JP**

72 Inventor/es:

**HAMADA, MAIKO;
TASHIRO, KAORU;
SAKASHITA, HIROSHI;
KIUCHI, MASATOSHI;
TAKEDA, SHUZO y
ADACHI, KUNITOMO**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

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

ES 2 665 336 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuesto amina y su uso para propósitos médicos

Campo técnico

La presente invención se refiere a un compuesto amina y a su uso como medicamento.

5 Antecedentes de la técnica

En los últimos años, los inhibidores de calcineurina tales como ciclosporina y FK506 se han utilizado para suprimir el rechazo de pacientes que se sometieron al trasplante de órganos. No obstante, una determinada clase de inhibidor de calcineurina tal como la ciclosporina algunas veces provoca efectos colaterales adversos como toxicidad renal, toxicidad hepática, neurotoxicidad y similares. Por lo tanto, está en curso el desarrollo de un medicamento más seguro y altamente eficaz para suprimir el rechazo de pacientes de trasplante.

Las referencias de patentes 1 - 4 describen que los compuestos aminoalcohol son útiles como supresores de rechazo (agudo o crónico) en trasplante de órganos y médula ósea, además de fármacos terapéuticos para diversas enfermedades autoinmunes tales como psoriasis, enfermedad de Behcet y similares, y enfermedades reumáticas.

Entre ellos, el hidrocloreto de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol (en lo sucesivo algunas veces también denominado FTY720) es un compuesto comercialmente disponible como fármaco terapéutico para la esclerosis múltiple. FTY720 es rápidamente convertido a FTY720 fosforilado [en lo sucesivo algunas veces también denominado FTY720-P, por ejemplo, 2-amino-2-fosfonooximetil-4-(4-octilfenil)butanol] *in vivo* por esfingosina cinasa. El FTY720-P actúa como un agonista de 4 clases de receptores de S1P (distintos de S1P2) entre 5 clases de receptores de esfingosina-1-fosfato (en lo sucesivo algunas veces denominados S1P) (en lo sucesivo algunas veces denominados S1P1 - 5, respectivamente) (documento no de patente 1).

Recientemente, se ha sugerido que S1P1 en los receptores de S1P es esencial para la emigración de linfocitos maduros de timo y tejidos linfoides secundarios. El FTY720-P actúa como un agonista de S1P1 para reducir el S1P1 en los linfocitos. Como resultado, la emigración de linfocitos maduros de timo y tejidos linfoides secundarios se inhibe, y los linfocitos maduros circulantes en la sangre son aislados en los tejidos linfoides secundarios, mediante lo cual se exhibe la acción inmunosupresora (documento no de patente 2).

Por otra parte, se teme que los compuestos aminoalcohol convencionales exhiban expresión de una reducción transitoria de la frecuencia cardíaca como efecto colateral, y para resolver este problema, se ha descrito una serie de nuevos compuestos que se obtienen modificando las estructuras químicas de los compuestos aminoalcohol. Entre ellos, el documento de patente 4 describe un compuesto aminopropanol en el que el anillo benceno contenido en FTY720 es una estructura bicíclica. Además, el documento de patente 5 describe un compuesto bifeniléter y el documento de patente 6 describe un compuesto bifenilsulfuro. No obstante, ninguno de los documentos de patente 4 - 6 describe un derivado que tenga una estructura cíclica ni describe que se mitigue la disminución de la frecuencia cardíaca. Si bien el documento de patente 7 describe un compuesto en el que el sustituyente en el anillo benceno contenido en FTY720 es un grupo trihaloalquilo o un grupo ciano que tiene una acción reductora de la frecuencia cardíaca leve, no describe un derivado que tenga una estructura tricíclica.

[Lista de documentos]

[documentos de patente]

documento de patente 1: WO 94/08943

documento de patente 2: WO 96/06068

40 documento de patente 3: WO 98/45249

documento de patente 4: WO 2004/096757

documento de patente 5: WO 03/029184

documento de patente 6: WO 03/029205

documento de patente 7: WO 2007/069712

45 El documento JP 2004-307442 describe un compuesto 10 que contiene una estructura de benceno con un anillo de 5 miembros para el tratamiento de enfermedades inmunosupresoras.

[documentos no de patente]

documento no de patente 1: Science, 2002, Núm. 296, páginas 346 - 349

documento no de patente 2: Nature, 2004, Núm. 427, páginas 355 - 360

Compendio de la invención

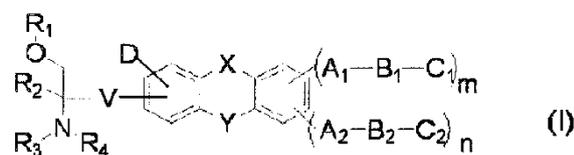
Problemas a resolver mediante la invención

5 Un objeto de la presente invención consiste en dar a conocer un compuesto amina superior en cuanto a acción inmunosupresora, acción supresora de rechazos y similares, que exhibe efectos colaterales reducidos tales como una disminución de la frecuencia cardíaca y similares.

Medios para resolver los problemas

10 Los presentes inventores han realizado estudios en función de la situación anteriormente mencionada y descubrieron que un compuesto amina que tiene la fórmula estructural particular que se menciona a continuación puede lograr el objeto que resultó en la conclusión de la presente invención. Por consiguiente, la esencia de la presente invención es la siguiente:

(1) Un compuesto amina representado por la siguiente fórmula (I)



en donde

15 R1 es un átomo de hidrógeno o P(=O)(OH)2,

V es alquileno que tiene 1 - 4 átomos de carbono o alquenileno que tiene 2 - 4 átomos de carbono,

R2 es un átomo de hidrógeno o alquilo que tiene 1 - 4 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno, R3 y R4 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o alquilo que tiene 1 - 4 átomos de carbono,

20 X y Y son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, metileno, -CO-, -SO-, -SO2- o -NR5- (en donde R5 es un átomo de hidrógeno o alquilo que tiene 1 - 4 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s)),

25 A1 y A2 son iguales o diferentes y cada uno es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -CO-, -SO-, -SO2- o -NR6- (en donde R6 es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s), acilo que tiene 1 - 7 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s) o alcoxicarbonilo que tiene 2 - 7 átomos de carbono),

B1 y B2 son iguales o diferentes y cada uno es un enlace sencillo, alquileno que tiene 1 - 10 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s), alquenileno que tiene 2 - 10 átomos de carbono y que opcionalmente sustituyente(s) o alquinileno que tiene 2 - 10 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s),

30 C1 y C2 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, arilo que tiene 6 - 10 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s), heteroarilo que tiene sustituyente(s) y que tiene 5 a 10 átomos que constituyen el anillo, que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno, 1 o 2 átomos de oxígeno o 1 o 2 átomos de azufre como el átomo(s) que constituye el anillo, cicloalquilo que tiene 3 - 7 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s), que está opcionalmente condensado con benceno que opcionalmente tiene sustituyente(s), o heterocicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) y que tiene 5 a 7 átomos que constituyen el anillo, que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno o 1 o 2 átomos de oxígeno como los átomos que constituyen el anillo, y átomos de oxígeno como los átomos que constituyen el anillo, y está opcionalmente condensado con benceno que opcionalmente tiene sustituyente(s),

40 D es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o alquilo que tiene 1 - 4 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s),

m es 0 o 1, y

n es 0 o 1,

45 o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en donde el "sustituyente" en "que opcionalmente tiene sustituyente(s)" puede estar presente en cualquier posición o posiciones sustituibles e cualquier número sustituible y el "sustituyente" se selecciona entre alquilo que tiene 1-10 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, alquenilo que tiene 2 - 10 átomos de carbono, alquinilo que tiene 2 - 10 átomos de carbono,

alquilideno que tiene 1 - 10 átomos de carbono, un grupo cíclico, oxo, un grupo hidroxilo, alquiloxi que tiene 1 - 10 átomos de carbono y que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, alqueniloxi que tiene 2 - 10 átomos de carbono, alquiniiloxi que tiene 2 - 10 átomos de carbono, alquiltio que tiene 1 - 10 átomos de carbono y que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, alquinitio que tiene 2 - 10 átomos de carbono, alquinitio que tiene 2 - 10 átomos de carbono, alquilsulfinilo que tiene 1 - 10 átomos de carbono, alquilsulfinilo que tiene 2 - 10 átomos de carbono, alquilsulfonilo que tiene 2 - 10 átomos de carbono, alquilsulfonilo que tiene 1 - 10 átomos de carbono, alquilsulfonilo que tiene 2 - 20 átomos de carbono, alquilsulfonilo que tiene 2 - 10 átomos de carbono, carboxi, alquiloxi-carbonilo que tiene 1 - 10 átomos de carbono, acilo que tiene 1 - 11 átomos de carbono, alquilenoxi que tiene 1 - 10 átomos de carbono, alquilendioxi que tiene 1 - 10 átomos de carbono, ciano, nitro, amino y un átomo de halógeno.

(2) El compuesto antes mencionado en (1), en donde R_3 y R_4 son ambos átomos de hidrógeno, o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

(3) El compuesto antes mencionado en (1) o (2), en donde n es 0, o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

(4) El compuesto según uno cualquiera de (1) - (3) anteriormente mencionados, en donde V es CH_2CH_2 , o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

(5) El compuesto según uno cualquiera de (1) - (4) anteriormente mencionados, en donde C_1 es un átomo de hidrógeno, arilo que tiene 6 - 10 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s) o heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) y que tiene 5 a 10 átomos que constituyen el anillo, que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno, 1 o 2 átomos de oxígeno o 1 o 2 átomos de azufre como el átomo(s) que constituye el anillo o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en donde "que opcionalmente tiene sustituyente(s)" es como se define en la reivindicación 1,

(6) El compuesto según uno cualquiera de (1) - (5) anteriormente mencionados, en donde Y es $\text{C}=\text{O}$, o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

(7) El compuesto según uno cualquiera de (1) - (6) antes mencionados, en donde A_1 es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o $-\text{CO}-$, o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

(8) El compuesto según uno cualquiera de (1) - (7) antes mencionados, en donde R_2 es hidroximetilo, o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

(9) El compuesto según uno cualquiera de (1) - (8) anteriormente mencionados, en donde R_1 es un átomo de hidrógeno, o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

(10) El compuesto de (1) antes mencionado, en donde

R_1 es un átomo de hidrógeno,

V es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

R_2 es un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, fluorometilo, fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo,

R_3 y R_4 son iguales o diferentes y es cada uno un átomo de hidrógeno, metilo o etilo,

X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, metileno o $-\text{CO}-$,

Y es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, metileno o $-\text{CO}-$,

A_1 es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o $-\text{CO}-$,

A_2 es un enlace sencillo o un átomo de oxígeno,

B_1 es un enlace sencillo, metileno, etileno, propano-1,3-diilo, butano-1,4-diilo, pentano-1,5-diilo, hexano-1,6-diilo, heptano-1,7-diilo, octano-1,8-diilo, nonano-1,9-diilo, 2-metilpropano-1,3-diilo, 2-etoxietileno, difluorometileno, 5,5-difluoropentano-1,5-diilo, 4,4,5,5-tetrafluoropentano-1,5-diilo, 5,5,6,6-tetrafluorohexano-1,6-diilo, 6,6-difluorohexano-1,6-diilo, eteno-1,2-diilo, propeno-1,3-diilo, buteno-1,4-diilo, penteno-1,5-diilo, hexeno-1,6-diilo, hepteno-1,7-diilo, 4,4,5,5-tetrafluoropenteno-1,5-diilo o 5,5-difluorohexeno-1,6-diilo,

B_2 es un enlace sencillo o alquileo que tiene 1 - 10 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s),

C_1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, fenilo, metilfenilo, etilfenilo, (trifluorometil)fenilo, di(trifluorometil)fenilo, metoxifenilo, isopropoxifenilo, (trifluorometoxi)fenilo, fluorofenilo, fluoro(metoxi)fenilo, fluoro(trifluorometil)fenilo, clorofenilo, diclorofenilo, cloro(metil)fenilo, cloro(fluro)fenilo, cloro(metoxi)fenilo, cloro(trifluorometil)fenilo, dimetilaminometilfenilo, acetilfenilo, (metiltio)fenilo, cianofenilo, ciano(fluro)fenilo,

metiltienilo, clorotienilo o ciclopropilo,

C₂ es un átomo de hidrógeno, fenilo, metilfenilo o (trifluorometil)fenilo,

D es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o metilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno,

m es 1, y

5 n es 0,

o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

(11) El compuesto antes mencionado en (1), en donde

R₁ es un átomo de hidrógeno,

V es -CH₂CH₂-,

10 R₂ es un átomo de hidrógeno, metilo o hidroximetilo,

R₃ y R₄ son ambos átomos de hidrógeno,

X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

Y es metileno o -CO-,

A₁ es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

15 A₂ es un átomo de oxígeno,

B₁ es un enlace sencillo, metileno, etileno, propano-1,3-diilo, butano-1,4-diilo, pentano-1,5-diilo, hexano-1,6-diilo, octano-1,8-diilo, 4,4,5,5-tetrafluoropentano-1,5-diilo, eteno-1,2-diilo o (E)-propeno-1,3-diilo en donde A₁ y C₁ en la fórmula (I) se enlazan para formar A₁-CH=CH-CH₂-C₁ o (E)-hexeno-1,6-diilo en donde A₁ y C₁ se enlazan para formar A₁-CH=CH-(CH₂)₄-C₁,

20 B₂ es un enlace sencillo,

C₁ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, (trifluorometil)fenilo, metoxifenilo, (trifluorometoxi)fenilo, clorofenilo o cloro(fluro)fenilo,

C₂ es un átomo de hidrógeno o metilfenilo,

D es un átomo de hidrógeno,

25 m es 1, y

n es 0,

o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

(12) El compuesto antes mencionado en (1), en donde

R₁ es un átomo de hidrógeno,

30 V es -CH₂CH₂-,

R₂ es hidroximetilo,

R₃ y R₄ son ambos hidrógeno,

X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

Y es -CO-,

35 A₁ es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

A₂ es un átomo de oxígeno,

B₁ es un enlace sencillo, pentano-1,5-diilo, hexano-1,6-diilo o (E)-propeno-1,3-diilo en donde A₁ y C₁ en la fórmula (I) se enlazan para formar A₁-CH=CH-CH₂-C₁,

B₂ es un enlace sencillo,

C₁ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, (trifluorometil)fenilo, metoxifenilo, (trifluorometoxi)fenilo, clorofenilo o cloro(fluro)fenilo,

C₂ es metilfenilo,

D es un átomo de hidrógeno,

5 m es 1, y

n es 0,

o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

(13) El compuesto según una cualquiera de (1) - (8) anteriormente mencionados, en donde el compuesto de la fórmula (I) es cualquiera de los siguientes a a hh, o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable:

- 10 a. 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-6-[3-(trifluorometil)fenoxi]-9H-tioxanten-9-ona,
 b. 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-6-(4-clorofenoxi)-9H-tioxanten-9-ona,
 c. 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-7-[3-(trifluorometil)fenoxi]-9H-tioxanten-9-ona,
 d. 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-7-(3-clorofenoxi)-9H-tioxanten-9-ona,
 e. 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-6-(4-fluorofenoxi)-9H-xanten-9-ona,
- 15 f. 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-6-(4-metoxifenoxi)-9H-xanten-9-ona,
 g. 6-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-2-[3-(trifluorometil)fenoxi]-9H-xanten-9-ona,
 h. 3-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-6-hexiloxi-9H-tioxanten-9-ona,
 i. 6-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-2-[(1E)-hex-1-en-1-il]-9H-xanten-9-ona,
 j. 3-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-6-(4-metoxifenoxi)-9H-xanten-9-ona,
- 20 k. 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-7-pentiloxi-9H-xanten-9-ona,
 l. 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-7-hexiloxi-9H-xanten-9-ona,
 m. 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-6-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-9H-xanten-9-ona,
 n. 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-6-[3-(trifluorometil)fenil]-9H-xanten-9-ona,
 o. 3-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-6-pentiloxi-9H-xanten-9-ona,
- 25 p. 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-6-[3-(trifluorometoxi)fenil]-9H-xanten-9-ona,
 q. 6-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-2-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-9H-xanten-9-ona,
 r. mono(2-amino-2-hidroximetil-4-{9-oxo-6-[3-(trifluorometil)fenoxi]-9H-tioxanten-2-il}butil)fosfato,
 s. mono{2-amino-4-[6-(4-clorofenoxi)-9-oxo-9H-tioxanten-2-il]-2-hidroximetilbutil}fosfato,
 t. mono(2-amino-2-hidroximetil-4-{9-oxo-7-[3-(trifluorometil)fenoxi]-9H-tioxanten-2-il}butil)fosfato,
- 30 u. mono{2-amino-4-[7-(3-clorofenoxi)-9-oxo-9H-tioxanten-2-il]-2-hidroximetilbutil}fosfato,
 v. mono{2-amino-4-[6-(4-fluorofenoxi)-9-oxo-9H-xanten-2-il]-2-hidroximetilbutil}fosfato,
 w. mono{2-amino-2-hidroximetil-4-[6-(4-metoxifenoxi)-9-oxo-9H-xanten-2-il]butil}fosfato,
 x. mono(2-amino-2-hidroximetil-4-{9-oxo-7-[3-(trifluorometil)fenoxi]-9H-xanten-3-il}butil)fosfato,
 y. mono[2-amino-4-(6-hexiloxi-9-oxo-9H-tioxanten-3-il)-2-(hidroximetil)butil]fosfato,
- 35 z. mono(2-amino-4-{7-[(1E)-hex-1-en-1-il]-9-oxo-9H-xanten-3-il}-2-(hidroximetil)butil)fosfato,
 aa. mono{2-amino-2-hidroximetil-4-[6-(4-metoxifenoxi)-9-oxo-9H-xanten-3-il]butil}fosfato,
 bb. mono[2-amino-2-hidroximetil-4-(9-oxo-7-pentiloxi-9H-xanten-2-il)butil]fosfato,

cc. mono[2-amino-4-(7-hexiloxi-9-oxo-9H-xanten-2-il)-2-hidroximetilbutil]fosfato,

dd. mono{2-amino-4-[6-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-9-oxo-9H-xanten-2-il]-2-hidroximetilbutil}fosfato,

ee. mono{2-amino-2-hidroximetil-4-[9-oxo-6-[3-(trifluorometil)fenil]-9H-xanten-2-il]butil}fosfato,

ff. mono[2-amino-2-hidroximetil-4-(9-oxo-6-pentiloxi-9H-xanten-3-il)butil]fosfato,

- 5 gg. mono(2-amino-2-hidroximetil-4-{9-oxo-6-[3-(trifluorometoxi)fenilo]-9H-xanten-2-il}butil)fosfato y hh. mono{2-amino-4-[7-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-9-oxo-9H-xanten-3-il]-2-(hidroximetil)butil}fosfato.

(14) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según uno cualquiera de (1) a (13) antes mencionados y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 10 (15) La composición farmacéutica de (14) antes mencionado, para uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad autoinmune; profilaxis o supresión de resistencia o rechazo agudo o rechazo crónico de trasplante de órganos o tejidos; tratamiento o profilaxis de enfermedad de injerto contra hospedante (GvH) debido a trasplante de médula ósea, o profilaxis o tratamiento de una enfermedad alérgica.

- 15 (16) La composición farmacéutica para el uso en (15) antes mencionado, en donde la enfermedad autoinmune es artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, encefalomiélitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, síndrome nefrótico, psoriasis o diabetes mellitus de tipo I.

(17) La composición farmacéutica para el uso en (15) antes mencionado, en donde la enfermedad alérgica es dermatitis atópica, rinitis alérgica o asma.

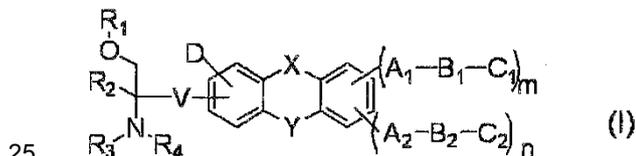
Efecto de la invención

- 20 De acuerdo con la presente invención, se da a conocer un compuesto que exhibe una acción reductora superior de los linfocitos de la sangre periférica, y efectos colaterales reducidos tales como una disminución en la frecuencia cardíaca y similares.

Descripción de las realizaciones

La presente invención se explica en detalle a continuación.

El compuesto de la presente invención es un compuesto amina representado por la siguiente fórmula (I)



en donde

R₁ es un átomo de hidrógeno o P(=O)(OH)₂,

V es alquilenos que tiene 1 - 4 átomos de carbono o alquilenos que tiene 2 - 4 átomos de carbono,

- 30 R₂ es un átomo de hidrógeno o alquilo que tiene 1 - 4 átomos de carbono y que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno,

R₃ y R₄ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o alquilo que tiene 1 - 4 átomos de carbono,

X y Y son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, metileno, -CO-, -SO-, -SO₂- o -NR₅- (en donde R₅ es un átomo de hidrógeno o alquilo que tiene 1 - 4 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s)),

- 35 A₁ y A₂ son iguales o diferentes y cada uno es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -CO-, -SO-, -SO₂- o -NR₆- (en donde R₆ es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s), acilo que tiene 1 - 7 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s) o alcoxicarbonilo que tiene 2 - 7 átomos de carbono),

- 40 B₁ y B₂ son iguales o diferentes y cada uno es un enlace sencillo, alquilenos que tiene 1 - 10 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s), alquilenos que tiene 2 - 10 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s) o alquilileno que tiene 2 - 10 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyentes(s),

C₁ y C₂ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, arilo que tiene 6 - 10

- átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s), heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) y que tiene 5 a 10 átomos que constituyen el anillo, que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno, 1 o 2 átomos de oxígeno o 1 o 2 átomos de azufre como el átomo(s) que constituye el anillo, cicloalquilo que tiene 3 - 7 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s), que está opcionalmente condensado con benceno que opcionalmente tiene sustituyente(s), o heterocicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) y que tiene 5 a 7 átomos que constituyen el anillo, que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno o 1 o 2 átomos de oxígeno como los átomos que constituyen el anillo, y está opcionalmente condensado con benceno que opcionalmente tiene sustituyente(s),
- D es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o alquilo que tiene 1 - 4 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyentes(s),
- m es 0 o 1, y
n es 0 o 1,
- (algunas veces abreviado como "compuesto (I)" en la presente memoria) o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.
- En la presente memoria, "alquileo que tiene 1 - 4 átomos de carbono" significa alquileo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene 1 - 4 átomos de carbono. Los ejemplos de esto incluyen metileno, etileno, propano-1,3-diilo, butano-1,4-diilo, metiletileno y similares, y se prefiere alquileo de cadena lineal.
- En la presente memoria, "alquileo que tiene 2 - 4 átomos de carbono" significa alquileo de cadena lineal o de cadena recta que tiene 2 - 4 átomos de carbono. Sus ejemplos incluyen eteno-1,2-diilo, propeno-1,3-diilo, buteno-1,4-diilo y similares.
- En la presente memoria, el "átomo de halógeno" es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, y los ejemplos preferidos incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo.
- En la presente memoria, alquilo que tiene 1 - 4 átomos de carbono significa alquilo de cadena lineal o de cadena recta que tiene 1 - 4 átomos de carbono. Sus ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario (en lo sucesivo "terciario" a veces indicado como t- o terc-) y similares.
- En la presente memoria, "alquilo que tiene 1 - 4 átomos de carbono" que está sustituido por un átomo de halógeno significa el alquilo anteriormente mencionado que tiene 1 - 4 átomos de carbono, que está sustituido por 1 - 5 átomos de halógeno. Sus ejemplos incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, pentafluoroetilo, fluoro n-propilo, trifluoro n-propilo, pentafluoro n-propilo, fluoroisopropilo, difluoroisopropilo, fluoro n-butilo, trifluoro n-butilo, pentafluoro n-butilo y similares, además de uno en donde el átomo de flúor como el sustituyente mencionado aquí está parcial o completamente sustituido por otro átomo de halógeno, y similares.
- En la presente memoria, "alquilo que tiene 1 - 4 átomos de carbono" que está sustituido por un grupo hidroxilo significa el alquilo anteriormente mencionado que tiene 1 - 4 átomos de carbono, que está sustituido por un grupo hidroxilo. Sus ejemplos incluyen hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, dihidroxietilo, 1-hidroxil n-propilo, 2-hidroxil n-propilo, 3-hidroxil n-propilo, hidroxilisopropilo, dihidroxilisopropilo, hidroxibutilo, dihidroxibutilo y similares.
- En la presente memoria, "alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono" significa alquilo de cadena lineal o de cadena recta que tiene 1 - 6 átomos de carbono. Sus ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, neohexilo y similares.
- En la presente memoria, "alquilo que tiene 1 - 7 átomos de carbono" significa alcanilo o aroilo que tiene 1 - 7 átomos de carbono y el alcanilo es alcanilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1 - 7 átomos de carbono. Sus ejemplos incluyen formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo y similares. Los ejemplos de aroilo incluyen benzoilo y similares.
- En la presente memoria, "alcoxycarbonilo que tiene 2 - 7 átomos de carbono" es alcoxil de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1 - 6 átomos de carbono a los que está enlazado el carbonilo. Sus ejemplos incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo, n-pentiloxycarbonilo, isopentiloxycarbonilo, pentiloxycarbonilo terciario, hexiloxycarbonilo y similares.
- En la presente memoria, "alquileo que tiene 1 - 10 átomos de carbono" significa alquileo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1 - 10 átomos de carbono, o alquileo cíclico que tiene 3 - 10 átomos de carbono. Los ejemplos del alquileo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1 - 10 átomos de carbono incluyen metileno, etileno, propano-1,3-diilo, butano-1,4-diilo, pentano-1,5-diilo, hexano-1,6-diilo, heptano-1,7-diilo, octano-1,8-diilo, nonano-1,9-diilo, decano-1,10-diilo y metiletileno, y los ejemplos del alquileo cíclico que tiene 3 - 10 átomos de carbono incluyen ciclopropano-1,2-diilo y similares.
- En la presente memoria, "alquilenilo que tiene 2 - 10 átomos de carbono" significa alquilenilo de cadena lineal o de cadena recta que tiene 1 - 10 átomos de carbono. Sus ejemplos incluyen eteno-1,2-diilo, propeno-diilo tal como

propeno-1,3-diilo y similares, buteno-diilo tal como buteno-1,4-diilo y similares, penteno-diilo tal como penteno-1,5-diilo y similares, hexeno-diilo tal como hexeno-1,6-diilo y similares, hepteno-diilo tal como hepteno-1,7-diilo y similares, octeno-diilo tal como octeno-1,8-diilo y similares, nonano-diilo tal como nonano-1,9-diilo y similares, y deceno-diilo tal como deceno-1,10-diilo y similares.

5 En la presente memoria, "alquinileno que tiene 2 - 10 átomos de carbono" significa alquinileno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 2 - 10 átomos de carbono. Sus ejemplos incluyen etino-1,2-diilo, propino-1,3-diilo, butino-diilo tal como butino-1,4-diilo y similares, pentino-diilo tal como pentino -1,5-diilo y similares, hexino-1,6-diilo, heptino-diilo tales como heptino-1,7-diilo y similares, octino-diilo tal como octino-1,8-diilo y similares, nonino-diilo tal como nonino-1,9-diilo y similares, y decino-diilo tal como decino-1,10-diilo y similares.

10 En la presente memoria, los ejemplos de "arilo que tiene 6 - 10 átomos de carbono" incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y similares.

15 En la presente memoria, los ejemplos de "heteroarilo que tiene 5 a 10 átomos que constituyen el anillo, que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno, 1 o 2 átomos de oxígeno o 1 o 2 átomos de azufre como el átomo(s) que constituye el anillo" incluyen pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, indazolilo, benzofurilo, benzothienilo, quinolilo, isoquinolilo y similares.

En la presente memoria, los ejemplos de "cicloalquilo que tiene 3 - 7 átomos de carbono" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

20 En la presente memoria, los ejemplos de "cicloalquilo que tiene 3 - 7 átomos de carbono y está opcionalmente condensado con benceno" incluyen 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indanilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptilo y similares.

En la presente memoria, los ejemplos de "heterocicloalquilo que tiene 5 a 7 átomos que constituyen el anillo, que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno o 1 o 2 átomos de oxígeno como los átomos que constituyen el anillo" incluyen piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo y similares.

25 En la presente memoria, los ejemplos de "heterocicloalquilo que tiene 5 a 7 átomos que constituyen el anillo, que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno o 1 o 2 átomos de oxígeno como los átomos que constituyen el anillo, y que está opcionalmente condensado con benceno" incluyen piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, indolilo, crosomanilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo y similares.

30 En la presente memoria, el "sustituyente" en "que opcionalmente tiene sustituyente(s)" puede estar presente en cualquier posición o posiciones sustituibles en cualquier número sustituible, en donde el número es preferiblemente 1 - 5, más preferiblemente 1 - 3. Los ejemplos específicos del "sustituyente" incluyen alquilo que tiene 1 - 10 átomos de carbono y que está opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, alquenilo que tiene 2 - 10 átomos de carbono, un grupo cíclico, oxo, un grupo hidroxilo, alquiloxi que tiene 1 - 10 átomos de carbono y que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, alqueniloxi que tiene 2 - 10 átomos de carbono, alquililoxi que tiene 2 - 10 átomos de carbono, alquiloilo que tiene 1 - 10 átomos de carbono y que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, alqueniltilo que tiene 2 - 10 átomos de carbono, alquiltilo que tiene 2 - 10 átomos de carbono, alquilsulfínilo que tiene 1 - 10 átomos de carbono, alquenilsulfínilo que tiene 2 - 10 átomos de carbono, alquililsulfínilo que tiene 2 - 10 átomos de carbono, alquilsulfonilo que tiene 1 - 10 átomos de carbono, alquenilsulfonilo que tiene 2 - 20 átomos de carbono, alquililsulfonilo que tiene 2 - 10 átomos de carbono, carboxi, alquiloxi-carbonilo que tiene 1 - 10 átomos de carbono, acilo que tiene 1 - 11 átomos de carbono, alquilenoxi que tiene 1 - 10 átomos de carbono, alquilendioxi que tiene 1 - 10 átomos de carbono, ciano, nitro, amino, un átomo de halógeno y similares.

45 En la presente memoria, "alquilo que tiene 1 - 10 átomos de carbono" significa un alquilo de cadena lineal o de cadena recta que tiene 1 - 10 átomos de carbono. Sus ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y similares.

En la presente memoria, "alquenilo que tiene 2 - 10 átomos de carbono" significa alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene 2 - 10 átomos de carbono. Sus ejemplos incluyen etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonanilo, decenilo y similares.

50 En la presente memoria, "alquinilo que tiene 2 - 10 átomos de carbono" significa alquinilo de cadena lineal o de cadena recta que tiene 2 - 10 átomos de carbono. Sus ejemplos incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo y similares.

55 En la presente memoria, "alquilideno que tiene 1 - 10 átomos de carbono" significa alquilideno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1 - 10 átomos de carbono. Sus ejemplos incluyen metilideno, etilideno, n-propilideno, n-butilideno, n-pentilideno, isopentilideno, neopentilideno, n-hexilideno, heptilideno, octilideno, nonilideno, decilideno y similares.

- 5 En la presente memoria, "grupo cíclico" significa "grupo carbocíclico" o "grupo heterocíclico". Sus ejemplos incluyen arilo que tiene 6 - 10 átomos de carbono mencionado anteriormente, cicloalquilo que tiene 3 - 7 átomos de carbono mencionado anteriormente, heteroarilo que tiene 5 a 10 átomos que constituyen el anillo, que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno, 1 o 2 átomos de oxígeno o 1 o 2 átomos de azufre como el átomo(s) que constituye el anillo, mencionado anteriormente, y heterocicloalquilo que tiene 5 a 7 átomos que constituyen el anillo, que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno o 1 o 2 átomos de oxígeno como los átomos que constituyen el anillo, mencionado anteriormente.
- 10 En la presente memoria, "alquiloxi que tiene 1 - 10 átomos de carbono" significa alcoxi de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1 - 10 átomos de carbono. Sus ejemplos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi, deciloxi y similares.
- 15 En la presente memoria, "alquiloxi-carbonilo que tiene 1 - 10 átomos de carbono" significa el "alquiloxi que tiene 1 - 10 átomos de carbono" anteriormente mencionado que está enlazado a carbonilo. Sus ejemplos incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, heptiloxicarbonilo, octiloxicarbonilo, noniloxicarbonilo, deciloxicarbonilo y similares.
- En la presente memoria, "alquenoiloxi que tiene 2 - 10 átomos de carbono" significa alquenoiloxi de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1 - 10 átomos de carbono. Sus ejemplos incluyen eteniloxi, n-propeniloxi, n-buteniloxi, penteniloxi, hexeniloxi, hepteniloxi, octeniloxi, nonaniloxi, deceniloxi y similares.
- 20 En la presente memoria, "alquinoiloxi que tiene 2 - 10 átomos de carbono" significa alquinoiloxi de cadena lineal o de cadena recta que tiene 1 - 10 átomos de carbono. Sus ejemplos incluyen etiniloxi, n-propiniloxi, n-butiniloxi, pentiniloxi, hexiniloxi, heptiniloxi, octiniloxi, noniniloxi, deciniloxi y similares.
- En la presente memoria, "alquiltio que tiene 1 - 10 átomos de carbono", "alquilsulfino que tiene 1 - 10 átomos de carbono" y "alquilsulfonilo que tiene 1 - 10 átomos de carbono" tienen cada uno un resto alquilo compuesto por alquilo que tiene 1 - 10 átomos de carbono anteriormente mencionado. Sus ejemplos incluyen metiltio, etiltio, propiltio, pentiltio, deciltio, metanosulfino, decilsulfino, metanosulfonilo, decilsulfonilo y similares.
- 25 En la presente memoria, "alquenoiltio que tiene 2 - 10 átomos de carbono", "alquenoilsulfino que tiene 2 - 10 átomos de carbono" y "alquenoilsulfonilo que tiene 2 - 10 átomos de carbono" tienen cada uno un resto alquenoil compuesto por alquenoil que tiene 2 - 10 átomos de carbono mencionado anteriormente. Sus ejemplos incluyen eteniltio, propeniltio, penteniltio, deceniltio, etenilsulfino, decenilsulfino, etenilsulfonilo, decenilsulfonilo y similares.
- 30 En la presente memoria, "alquinoiltio que tiene 2 - 10 átomos de carbono", "alquinoilsulfino que tiene 2 - 10 átomos de carbono" y "alquinoilsulfonilo que tiene 2 - 10 átomos de carbono" tienen cada uno un resto alquinoil compuesto por alquinoil que tiene 2 - 10 átomos de carbono mencionado anteriormente. Sus ejemplos incluyen etiniltio, propiniltio, pentiniltio, deciniltio, etinilsulfino, decinilsulfino, etinilsulfonilo, decinilsulfonilo y similares.
- 35 En la presente memoria, "acilo que tiene 1 - 11 átomos de carbono" significa alcanilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1 - 10 átomos de carbono y aroilo que tiene 7 - 11 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen formilo, acetilo, propionilo, butirilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo y similares. Como el aroilo, se pueden mencionar benzoilo, naftoilo y similares.
- 40 En la presente memoria, "alquilenoxi que tiene 1 - 10 átomos de carbono" significa alquilenoxi de cadena lineal o de cadena recta que tiene 1 - 10 átomos de carbono. Sus ejemplos incluyen metilenoxi, etilenoxi, trimetilenoxi $-(\text{CH}_2)_3\text{-O-}$, tetrametilenoxi $-(\text{CH}_2)_4\text{-O-}$, pentametilenoxi $-(\text{CH}_2)_5\text{-O-}$, hexametilenoxi $-(\text{CH}_2)_6\text{-O-}$, heptametilenoxi $-(\text{CH}_2)_7\text{-O-}$, octametilenoxi $-(\text{CH}_2)_8\text{-O-}$, nonametilenoxi $-(\text{CH}_2)_9\text{-O-}$ y decametilenoxi $-(\text{CH}_2)_{10}\text{-O-}$.
- 45 En la presente memoria, "alquilendioxi que tiene 1 - 10 átomos de carbono" significa alquilendioxi de cadena lineal o de cadena recta que tiene 1 - 10 átomos de carbono. Sus ejemplos incluyen metilendioxi, etilendioxi, trimetilendioxi $(\text{-O-}(\text{CH}_2)_3\text{-O-})$, tetrametilendioxi $(\text{-O-}(\text{CH}_2)_4\text{-O-})$, pentametilendioxi $(\text{-O-}(\text{CH}_2)_5\text{-O-})$, hexametilendioxi $(\text{-O-}(\text{CH}_2)_6\text{-O-})$, heptametilendioxi $(\text{-O-}(\text{CH}_2)_7\text{-O-})$, octametilendioxi $(\text{-O-}(\text{CH}_2)_8\text{-O-})$, nonametilendioxi $(\text{-O-}(\text{CH}_2)_9\text{-O-})$ y decametilendioxi $(\text{-O-}(\text{CH}_2)_{10}\text{-O-})$.
- El ejemplo preferido de R_1 en la fórmula (I) anteriormente mencionada es un átomo de hidrógeno.
- Los ejemplos preferidos de V en la fórmula (I) anteriormente mencionada incluyen $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y un ejemplo más preferido de esto es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.
- 50 Los ejemplos preferidos de R_2 en la fórmula (I) anteriormente mencionada incluyen un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, fluorometilo, fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo, y los ejemplos más preferidos incluyen un átomo de hidrógeno, metilo, etilo e hidroximetilo. Otros ejemplos preferidos incluyen un átomo de hidrógeno, metilo e hidroximetilo, e incluso un ejemplo más preferido es hidroximetilo.
- Los ejemplos preferidos de R_3 y R_4 en la fórmula (I) anteriormente mencionada incluyen un átomo de hidrógeno, metilo y etilo, que pueden ser iguales o diferentes, y un ejemplo más preferido es un átomo de hidrógeno.

Los ejemplos preferidos de X en la fórmula (I) anteriormente mencionada incluyen un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, metileno y -CO-. Los ejemplos más preferidos incluyen un átomo de oxígeno y un átomo de azufre.

5 Los ejemplos preferidos de Y en la fórmula (I) anteriormente mencionada incluyen un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, metileno y -CO-. Los ejemplos más preferidos incluyen metileno y -CO-, e incluso un ejemplo más preferido es -CO-.

Los ejemplos preferidos de A₁ en la fórmula (I) anteriormente mencionada incluyen un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y -CO-, y los ejemplos más preferidos incluyen un enlace sencillo, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre.

10 Los ejemplos preferidos de B₁ en la fórmula (I) anteriormente mencionada incluyen un enlace sencillo, alquileo que tiene 1 - 10 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s), y alqueniilo que tiene 2 - 10 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s). Los ejemplos más preferidos incluyen un enlace sencillo, alquiloxi que tiene 1 - 6 átomos de carbono o alquileo que tiene 1 - 9 átomos de carbono y que opcionalmente está sustituido por un átomo de halógeno, y alqueniilo que tiene 2 - 9 átomos de carbono. Los ejemplos preferidos
 15 específicos incluyen un enlace sencillo, metileno, etileno, propano-1,3-diilo, butano-1,4-diilo, pentano-1,5-diilo, hexano-1,6-diilo, heptano-1,7-diilo, octano-1,8-diilo, nonano-1,9-diilo, 2-metilpropano-1,3-diilo (en donde el número muestra que la posición sustituible se basa en el carbono enlazado a A₁ como 1, en lo sucesivo lo mismo que en este párrafo), 2-etoxietileno, difluorometileno, 5,5-difluoropentano-1,5-diilo, 4,4,5,5-tetrafluoropentano-1,5-diilo, 5,5,6,6-tetrafluorohexano-1,6-diilo, 6,6-difluorohexano-1,6-diilo, eteno-1,2-diilo, propeno-1,3-diilo, buteno-1,4-diilo, penteno-1,5-diilo, hexeno-1,6-diilo, hepteno-1,7-diilo, 4,4,5,5-tetrafluoropenteno-1,5-diilo, 5,5-difluorohexeno-1,6-diilo. Los
 20 ejemplos más preferidos incluyen un enlace sencillo, metileno, etileno, propano-1,3-diilo, butano-1,4-diilo, pentano-1,5-diilo, hexano-1,6-diilo, octano-1,8-diilo, 4,4,5,5-tetrafluoropentano-1,5-diilo, eteno-1,2-diilo o (E)-propeno-1,3-diilo en donde A₁ y C₁ en la fórmula (I) se enlazan para formar A₁-CH=CH-CH₂-C₁, y (E)-hexeno-1,6-diilo en donde A₁ y C₁ en la fórmula (I) se enlazan para formar A₁-CH=CH-(CH₂)₄-C₁, y los ejemplos más preferidos incluyen un enlace sencillo, pentano-1,5-diilo, hexano-1,6-diilo y (E)-hexeno-1,6-diilo en donde A₁ y C₁ en la fórmula (I) se enlazan para
 25 formar A₁-CH=CH-(CH₂)₄-C₁.

Los ejemplos preferidos de C₁ en la fórmula anteriormente mencionada (I) incluyen un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, fenilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), naftilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), tienilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), benzotienilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) y ciclohexilo
 30 opcionalmente condensado con benceno que opcionalmente tiene sustituyente(s). Los ejemplos más preferidos incluyen un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, fenilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), tienilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) y cicloalquilo que tiene 3 - 7 átomos de carbono, y un ejemplo más preferido es fenilo que opcionalmente tiene sustituyente(s).

Cuando C₁ tiene sustituyente(s), los ejemplos preferidos del sustituyente incluyen alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 - 10 átomos de carbono, grupo cíclico opcionalmente sustituido, alquiloxi opcionalmente sustituido que tiene 1 - 10 átomos de carbono, alquiltio opcionalmente sustituido que tiene 1 - 10 átomos de carbono, acilo
 35 opcionalmente sustituido que tiene 1 - 11 átomos de carbono, ciano, nitro, amino opcionalmente mono- o di-sustituido por alquilo que tiene 1 - 10 átomos de carbono, y un átomo de halógeno. Además, alquileo opcionalmente sustituido que tiene 1 - 10 átomos de carbono, alquilenoxi opcionalmente sustituido que tiene 1 - 10 átomos de carbono, y alquilendioxo opcionalmente sustituido que tiene 1 - 10 átomos de carbono pueden formar un anillo espiro o un anillo condensado. Los ejemplos más preferidos incluyen alquilo que tiene 1 - 3 átomos de carbono y que está opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, alquiloxi que tiene 1 - 3 átomos de carbono y que esta
 40 opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, alquiltio que tiene 1 - 3 átomos de carbono, acilo que tiene 1 - 4 átomos de carbono, ciano, amino opcionalmente mono- o di-sustituido por alquilo que tiene 1 - 3 átomos de carbono y un átomo de halógeno. Los ejemplos específicos incluyen metilo, etilo, trifluorometilo, ciclopropilo, fenilo, metoxi, trifluorometoxi, isopropoxi, benciloxi, metiltio, metanosulfenilo, metanosulfonilo, acetilo, ciano, nitro, dimetilamino, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, propano-1,3-diilo, -C(=O)-CH₂-CH₂-, etilenoxi, metilendioxo y difluorometilendioxo, los ejemplos más preferidos incluyen metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, isopropoxi, un átomo de flúor y un átomo de cloro, y los ejemplos incluso más preferidos incluyen trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, un átomo de flúor y un átomo de cloro.

50 Los ejemplos preferidos más específicos de C₁ incluyen un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, fenilo, metilfenilo, etilfenilo, (trifluorometil)fenilo, di(trifluorometil)fenilo, metoxifenilo, isopropoxifenilo, (trifluorometoxi)fenilo, fluorofenilo, fluoro(metoxi)fenilo, fluoro(trifluorometil)fenilo, clorofenilo, diclorofenilo, cloro(metil)fenilo, cloro(fluro)fenilo, cloro(metoxi)fenilo, cloro(trifluorometil)fenilo, dimetilaminometilfenilo, acetilfenilo, (metiltio)fenilo, cianofenilo, ciano(fluro)fenilo, metiltienilo, clortienilo y ciclopropilo, y los ejemplos más preferidos incluyen un átomo de
 55 hidrógeno, un átomo de flúor, (trifluorometil)fenilo, metoxifenilo, (trifluorometoxi)fenilo, clorofenilo y cloro(fluro)fenilo.

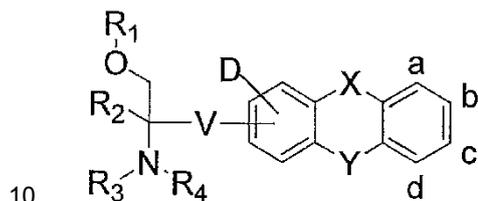
Los ejemplos preferidos de A₂ en la fórmula anteriormente mencionada (I) incluyen un enlace sencillo y un átomo de oxígeno, y un ejemplo más preferido es un átomo de oxígeno.

Los ejemplos preferidos de B₂ en la fórmula (I) anteriormente mencionada incluyen un enlace sencillo y un alquileo que tiene 1 - 10 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s), y un ejemplo más preferido es un

enlace sencillo.

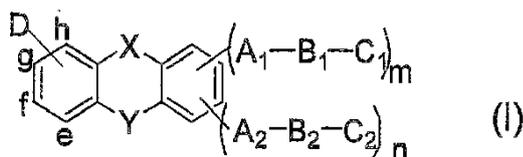
- 5 Los ejemplos preferidos de C_2 en la fórmula (I) anteriormente mencionada incluyen un átomo de hidrógeno y fenilo que opcionalmente tiene sustituyente(s). Cuando fenilo tiene sustituyente(s), un sustituyente preferido es alquilo que tiene 1 - 10 átomos de carbono y que está opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, más preferiblemente alquilo que tiene 1 - 3 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno. Los ejemplos preferidos específicos de C_2 incluyen un átomo de hidrógeno, fenilo, metilfenilo y (trifluorometil)fenilo, y se prefieren más un átomo de hidrógeno y metilfenilo, aunque metilfenilo es incluso más preferible.

Los sustituyentes $-A_1-B_1-C_1$ y $-A_2-B_2-C_2$ se pueden enlazar a cualquier átomo de carbono en a, b, c y d en la siguiente fórmula estructural



Las posiciones de unión preferidas del sustituyente $-A_1-B_1-C_1$ son b y c, más preferiblemente b o c. La posición de unión preferida del sustituyente $-A_2-B_2-C_2$ es b o c.

V puede estar enlazado a cualquier átomo de carbono en b e, f, g y h en la siguiente fórmula estructural



- La posición de unión preferida de V es f o g.

Los ejemplos preferidos de D en la fórmula (I) anteriormente mencionada incluyen un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno (preferiblemente un átomo de cloro) y metilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, y un ejemplo más preferido es un átomo de hidrógeno.

En la fórmula (I) anteriormente mencionada, m es preferiblemente 1, y n es preferiblemente 0.

- 20 Un ejemplo preferido del compuesto (I) es el siguiente compuesto.

[Compuesto (I-A)]

Un compuesto en el que

R_1 es un átomo de hidrógeno,

V es $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2-$,

- 25 R_2 es un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, fluorometilo, fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo,

R_3 y R_4 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, metilo o etilo,

X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, metileno o $-CO-$,

Y es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, metileno o $-CO-$,

- 30 A_1 es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o $-CO-$,

A_2 es un enlace sencillo o un átomo de oxígeno,

- 35 B_1 es un enlace sencillo, metileno, etileno, propano-1,3-diilo, butano-1,4-diilo, pentano-1,5-diilo, hexano-1,6-diilo, heptano-1,7-diilo, octano-1,8-diilo, nonano-1,9-diilo, 2-metilpropano-1,3-diilo, 2-etoxietileno, difluorometileno, 5,5-difluoropentano-1,5-diilo, 4,4,5,5-tetrafluoropentano-1,5-diilo, 5,5,6,6-tetrafluorohexano-1,6-diilo, 6,6-difluorohexano-1,6-diilo, eteno-1,2-diilo, propeno-1,3-diilo, buteno-1,4-diilo, penteno-1,5-diilo, hexeno-1,6-diilo, hepteno-1,7-diilo, 4,4,5,5-tetrafluoropenteno-1,5-diilo o 5,5-difluorohexeno-1,6-diilo,

B_2 es un enlace sencillo o alquileo que tiene 1 - 10 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s),

- 5 C₁ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, fenilo, metilfenilo, etilfenilo, (trifluorometil)fenilo, di(trifluorometil)fenilo, metoxifenilo, isopropoxifenilo, (trifluorometoxi)fenilo, fluorofenilo, fluoro(metoxi)fenilo, fluoro(trifluorometil)fenilo, clorofenilo, diclorofenilo, cloro(metil)fenilo, cloro(fluro)fenilo, cloro(metoxi)fenilo, cloro(trifluorometil)fenilo, dimetilaminometilfenilo, acetilfenilo, (metiltio)fenilo, cianofenilo, ciano(fluro)fenilo, metiltienilo, clortienilo o ciclopropilo,
- C₂ es un átomo de hidrógeno, fenilo, metilfenilo o (trifluorometil)fenilo,
- D es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno (preferiblemente un átomo de cloro) o metilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno,
- m es 1, y
- 10 n es 0,
- Un ejemplo más preferido del compuesto (I) es el siguiente compuesto.
- [Compuesto (I-B)]
- Un compuesto en el que
- R₁ es un átomo de hidrógeno,
- 15 V es -CH₂CH₂-,
- R₂ es un átomo de hidrógeno, metilo o hidroximetilo,
- R₃ y R₄ son ambos átomos de hidrógeno,
- X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,
- Y es metileno o -CO-,
- 20 A₁ es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,
- A₂ es un átomo de oxígeno,
- B₁ es un enlace sencillo, metileno, etileno, propano-1,3-diilo, butano-1,4-diilo, pentano-1,5-diilo, hexano-1,6-diilo, octano-1,8-diilo, 4,4,5,5-tetrafluoropentano-1,5-diilo, eteno-1,2-diilo o (E)-propeno-1,3-diilo en donde A₁ y C₁ en la fórmula (I) se enlazan para formar A₁-CH=CH-CH₂-C₁ o (E)-hexeno-1,6-diilo en donde A₁ y C₁ se enlazan para
- 25 formar A₁-CH=CH-(CH₂)₄-C₁,
- B₂ es un enlace sencillo,
- C₁ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, (trifluorometil)fenilo, metoxifenilo, (trifluorometoxi)fenilo, clorofenilo o cloro(fluro)fenilo,
- C₂ es un átomo de hidrógeno o metilfenilo,
- 30 D es un átomo de hidrógeno,
- m es 1, y
- n es 0,
- Otro ejemplo más preferido del compuesto (I) es el siguiente compuesto.
- [Compuesto (I-C)]
- 35 Un compuesto en el que
- R₁ es un átomo de hidrógeno,
- V es -CH₂CH₂-,
- R₂ es hidroximetilo,
- R₃ y R₄ son ambos átomos de hidrógeno,
- 40 X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,
- Y es -CO-,

A₁ es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

A₂ es un átomo de oxígeno,

B₁ es un enlace sencillo, pentano-1,5-diilo, hexano-1,6-diilo o (E)-propeno-1,3-diilo en donde A₁ y C₁ en la fórmula (I) se enlazan para formar A₁-CH=CH-CH₂-C₁,

5 B₂ es un enlace sencillo,

C₁ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, (trifluorometil)fenilo, metoxifenilo, (trifluorometoxi)fenilo, clorofenilo o cloro(fluro)fenilo,

C₂ es metilfenilo,

D es un átomo de hidrógeno,

10 m es 1, y

n es 0,

El compuesto (I) más preferido es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-6-[3-(trifluorometil)fenoxi]-9H-tioxanten-9-ona (Ejemplo 54),

2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-6-(4-clorofenoxi)-9H-tioxanten-9-ona (Ejemplo 55),

15 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-7-[3-(trifluorometil)fenoxi]-9H-tioxanten-9-ona (Ejemplo 44),

2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-7-(3-clorofenoxi)-9H-tioxanten-9-ona (Ejemplo 76),

2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-6-(4-fluorofenoxi)-9H-xanten-9-ona (Ejemplo 105),

2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-6-(4-metoxifenoxi)-9H-xanten-9-ona (Ejemplo 108),

6-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-2-[3-(trifluorometil)fenoxi]-9H-xanten-9-ona (Ejemplo 83),

20 3-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-6-hexiloxi-9H-tioxanten-9-ona (Ejemplo 20),

6-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-2-[(1E)-hex-1-en-1-il]-9H-xanten-9-ona (Ejemplo 180),

3-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-6-(4-metoxifenoxi)-9H-xanten-9-ona (Ejemplo 143),

2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-7-pentiloxi-9H-xanten-9-ona (Ejemplo 22),

2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-7-hexiloxi-9H-xanten-9-ona (Ejemplo 23),

25 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-6-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-9H-xanten-9-ona (Ejemplo 116),

2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-6-[3-(trifluorometil)fenilo]-9H-xanten-9-ona (Ejemplo 172),

3-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-6-pentiloxi-9H-xanten-9-ona (Ejemplo 41),

2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-6-[3-(trifluorometoxi)fenilo]-9H-xanten-9-ona (Ejemplo 164),

6-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-2-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-9H-xanten-9-ona (Ejemplo 138),

30 mono(2-amino-2-hidroximetil-4-{9-oxo-6-[3-(trifluorometil)fenoxi]-9H-tioxanten-2-il}butil)fosfato (Ejemplo 300),

mono{2-amino-4-[6-(4-clorofenoxi)-9-oxo-9H-tioxanten-2-il]-2-hidroximetilbutil}fosfato (Ejemplo 296),

mono(2-amino-2-hidroximetil-4-{9-oxo-7-[3-(trifluorometil)fenoxi]-9H-tioxanten-2-il}butil)fosfato (Ejemplo 291),

mono{2-amino-4-[7-(3-clorofenoxi)-9-oxo-9H-tioxanten-2-il]-2-hidroximetilbutil}fosfato (Ejemplo 293),

mono{2-amino-4-[6-(4-fluorofenoxi)-9-oxo-9H-xanten-2-il]-2-hidroximetilbutil}fosfato (Ejemplo 230),

35 mono{2-amino-2-hidroximetil-4-[6-(4-metoxifenoxi)-9-oxo-9H-xanten-2-il]butil}fosfato (Ejemplo 241),

mono(2-amino-2-hidroximetil-4-{9-oxo-7-[3-(trifluorometil)fenoxi]-9H-xanten-3-il}butil)fosfato (Ejemplo 218),

mono[2-amino-4-(6-hexiloxi-9-oxo-9H-tioxanten-3-il)-2-(hidroximetil)butil]fosfato (Ejemplo 312),

- mono(2-amino-4-{7-[(1E)-hex-1-en-1-il]-9-oxo-9H-xanten-3-il}-2-(hidroximetil)butil)fosfato (Ejemplo 259),
 mono{2-amino-2-hidroximetil-4-[6-(4-metoxifenoxi)-9-oxo-9H-xanten-3-il]butil}fosfato (Ejemplo 276),
 mono[2-amino-2-hidroximetil-4-(9-oxo-7-pentiloxi-9H-xanten-2-il)butil]fosfato (Ejemplo 226),
 mono[2-amino-4-(7-hexiloxi-9-oxo-9H-xanten-2-il)-2-hidroximetilbutil]fosfato (Ejemplo 227),
 5 mono{2-amino-4-[6-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-9-oxo-9H-xanten-2-il]-2-hidroximetilbutil}fosfato (Ejemplo 249),
 mono{2-amino-2-hidroximetil-4-[9-oxo-6-[3-(trifluorometil)fenilo]-9H-xanten-2-il]butil}fosfato (Ejemplo 246),
 mono[2-amino-2-hidroximetil-4-(9-oxo-6-pentiloxi-9H-xanten-3-il)butil]fosfato (Ejemplo 287),
 mono(2-amino-2-hidroximetil-4-{9-oxo-6-[3-(trifluorometoxi)fenilo]-9H-xanten-2-il}butil)fosfato (Ejemplo 247), y
 mono{2-amino-4-[7-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-9-oxo-9H-xanten-3-il]-2-(hidroximetil)butil}fosfato (Ejemplo 271)
 10 o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

Los ejemplos de la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del compuesto de la presente invención incluyen sal de ácido inorgánico y sal de ácido orgánico, y similares. El compuesto de la presente invención abarca el compuesto (I) anteriormente mencionado y su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, y también uno de sus hidratos y solvatos.

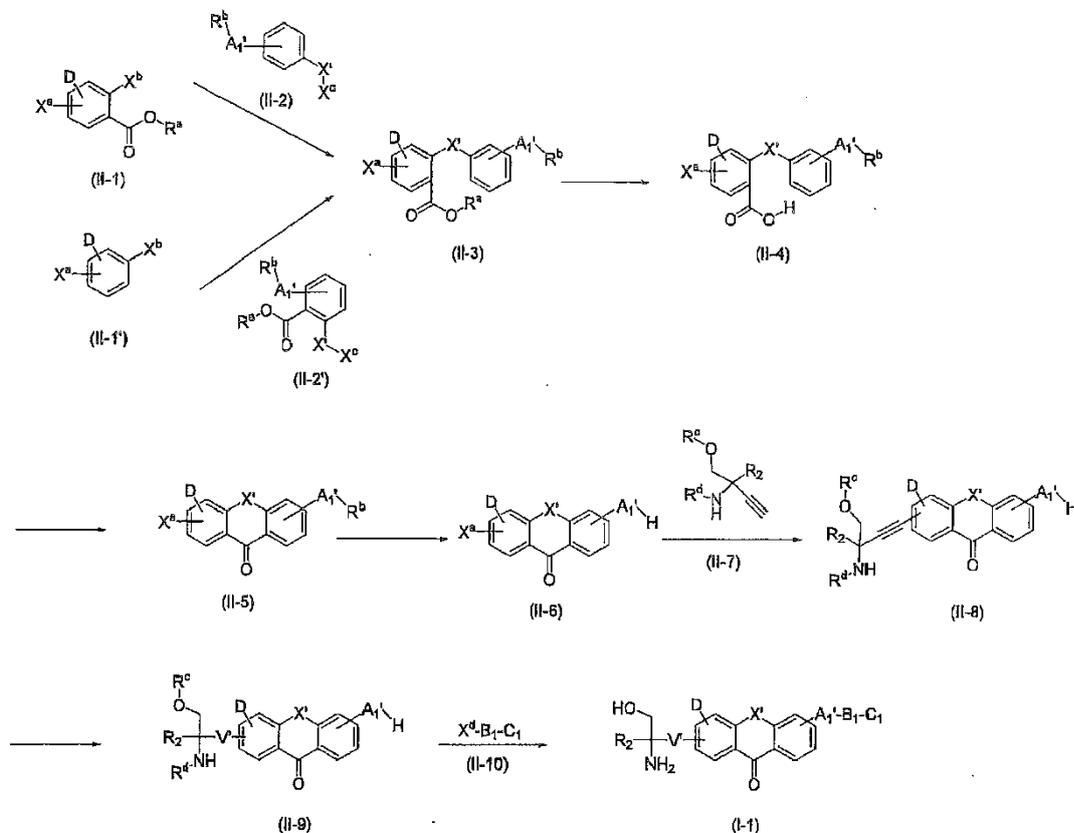
- 15 Los métodos sintéticos del compuesto de la presente invención son, por ejemplo, los siguientes.

Cada compuesto en los siguientes esquemas de reacción también incluye una forma de sal y, como dicha sal, se emplean aquellas similares a la sal del compuesto (I).

- 20 También se puede utilizar el compuesto obtenido en cada etapa, como una mezcla de reacción o como un producto bruto, para la reacción subsiguiente. Alternativamente, el compuesto también se puede asilar de una mezcla de reacción de acuerdo con un método convencional, y se puede purificar con facilidad por medios de separación tales como recristalización destilación, cromatografía y similares.

- 25 1) De los compuestos de la presente invención, el compuesto (I-1) que es un compuesto representado por la fórmula (I) en donde R_1 , R_3 , R_4 son átomos de hidrógeno, A_1 es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o $-NR_6-$ (en donde R_6 es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s), acilo que tiene 1 - 7 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s) o alcoxicarbonilo que tiene 2 - 7 átomos de carbono), X es un átomo de azufre, un átomo de oxígeno o $-NR_5-$ (en donde R_5 es un átomo de hidrógeno o alquilo que tiene 1 - 4 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s)), Y es C=O, V es $-CH_2CH_2-$ o $-CH=CH-$, m es 1 y n es 0, se sintetiza de acuerdo con el siguiente esquema (I).

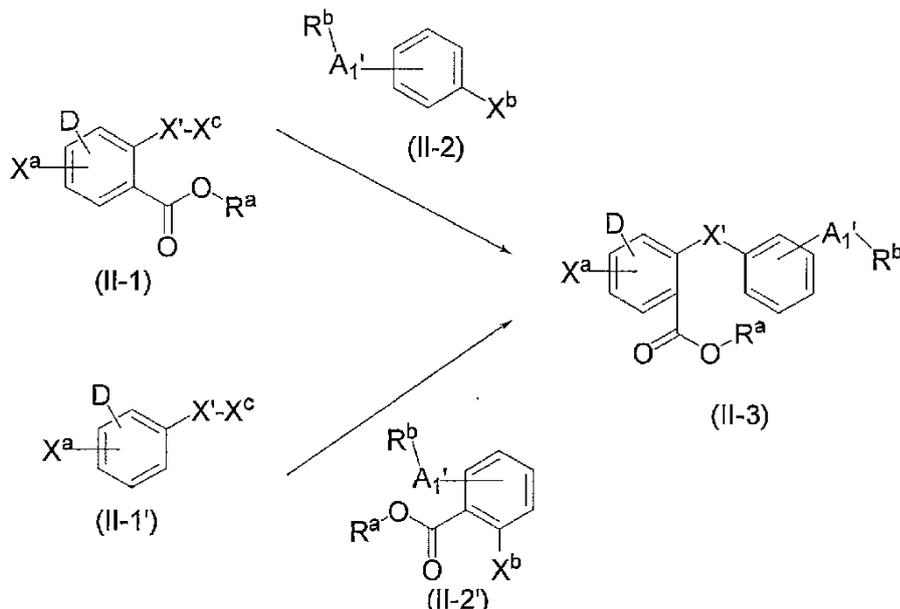
Esquema (I)



en donde A_1' es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o $-NR_6-$ (en donde R_6 es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s), acilo que tiene 1 - 7 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s) o alcocarbonilo que tiene 2 - 7 átomos de carbono), X' es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o $-NR_5-$ (en donde R_5 es un átomo de hidrógeno o alquilo que tiene 1 - 4 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s)), V' es $-CH_2CH_2-$ o $-CH=CH-$, R^a es un átomo de hidrógeno o un grupo protector, R^b , R^c y R^d son cada uno un grupo protector, X^a y X^b son cada uno un grupo saliente, X^c es un átomo de hidrógeno o un grupo activador, X^d es un grupo saliente, un grupo hidroxilo o un grupo activo. R_2 , B_1 , C_1 y D son iguales a aquellos definidos para cada símbolo en la fórmula (I).

El grupo protector para R^a no se limita particularmente siempre y cuando sea un grupo protector de carboxilo convencional. Por ejemplo, se pueden mencionar alquilo (concretamente metilo, etilo y similares), aralquilo (bencilo y similares) y similares. El grupo protector para R^b no se limita particularmente siempre y cuando proteja a A_1' , y no cause una reacción colateral en la desprotección. Cuando B_1-C_1 , que es una estructura parcial del compuesto (I-1) de la presente invención, se usa como R^b (en donde B_1 es un enlace sencillo, alquilenilo que tiene 1 - 10 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s), o alquilenilo que tiene 2 - 10 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s)), el compuesto (I-1) de la presente invención se puede obtener sin desproteger R^b . R^c en la fórmula no se limita particularmente siempre y cuando proteja un grupo hidroxilo. Por ejemplo, se pueden mencionar alquilo (preferiblemente uno que tiene un número de carbonos de aproximadamente 2 - 4, concretamente acetilo y similares), trialkilsililo (concretamente trimetilsililo y similares), bencilo y un sustituyente que forma el compuesto acetal (concretamente metoximetilo, tetrahidropirano y similares). Cuando R_2 tiene un grupo hidroxilo, el grupo hidroxilo puede estar protegido con un grupo protector adecuado y, como el grupo protector de hidroxilo R^e , se pueden mencionar concretamente aquellos similares a R^c . Cuando R^c y R^e están enlazados, también se puede formar un acetal cíclico (en lo sucesivo se usa R^e en la presente memoria para expresar lo mismo que se explica aquí). El grupo protector para R^d en la fórmula no se limita particularmente siempre y cuando proteja un grupo amino. Por ejemplo, se pueden mencionar alquilo (preferiblemente uno que tenga aproximadamente 2 - 4 átomos de carbono, concretamente acetilo y similares), carbamato (concretamente t-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares) y similares. Además, R^c y R^d también se pueden enlazar para formar un anillo. Por ejemplo, se pueden mencionar oxazolidinona y similares. El grupo saliente para X^a no se limita particularmente siempre y cuando sea activado por un catalizador en la reacción Sonogashira y eliminado. Por ejemplo, se pueden mencionar un átomo de halógeno (preferiblemente un átomo de yodo, un átomo de bromo y similares), trifluorometanosulfonilo y similares. X^a puede ser un precursor de un grupo saliente. En este caso, debe ser convertido a un grupo saliente en una etapa que no influya en otras antes de la reacción Sonogashira. Por ejemplo, se puede mencionar la conversión de un

grupo metoxi a un grupo trifluorometanosulfonilo y similares. El grupo saliente para X^b no se limita particularmente siempre y cuando se elimine en una reacción con un grupo $X'-X^c$. Por ejemplo, se pueden mencionar un átomo de halógeno (concretamente un átomo de yodo, átomo de bromo y similares), trifluorometanosulfonilo y similares. Cuando X^c es un grupo activador, se pueden mencionar ácido borónico, boronato y similares como X^c . Cuando X^d es un grupo saliente, el grupo saliente no se limita particularmente siempre y cuando sea eliminado en la transformación de $A_1'H$ a $A_1'-B_1-C_1$, y no inhiba la reacción. Por ejemplo se pueden mencionar un átomo de halógeno (concretamente un átomo de yodo, átomo de bromo, átomo de cloro y similares), metanosulfonilo y similares. Cuando X^d es un grupo activo, se pueden mencionar ácido borónico, boronato y similares como X^d . En el esquema (I) anteriormente mencionado, el compuesto (II-3) también se obtiene sometiendo a reacción (II-1) con el compuesto (II-2) en donde el sustituyente X^b del compuesto (II-1) y el sustituyente $X'-X^c$ del compuesto (II-2) se intercambian mutuamente. Lo mismo rige para el compuesto (II-1') y el compuesto (II-2').



en donde cada símbolo significa lo mismo que se explica para cada símbolo del esquema (I) anteriormente mencionado.

En la primera etapa, el intermedio (II-3) se obtiene por una reacción de condensación del compuesto (II-2) que tiene un grupo X^b con el compuesto (II-1) que tiene un grupo $X'-X^c$. En esta reacción, se puede usar el compuesto (II-2') en lugar del compuesto (II-2) y se puede usar el compuesto (II-1') en lugar del compuesto (II-1). Las condiciones para esta etapa se seleccionan en forma apropiada de acuerdo con la clase de X' . Por ejemplo, cuando X' es un enlace sencillo, X^c es un grupo activador, y se emplean las condiciones de reacción generales para el acoplamiento Suzuki. Concretamente, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente altamente polar, por ejemplo, disolventes etéreos tales como 1,2-dimetoxietano, tetrahydrofurano y similares, disolventes hidrocarbonados tales como tolueno y similares, N,N-dimetilformamida y similares, en presencia de una base tal como carbonato de cesio, trifosfato de potasio y similares, y un catalizador de paladio. Además, la reacción se puede efectuar en un disolvente que contiene agua o un disolvente de dos capas tal como tetrahydrofurano y agua, y 1,2-dimetoxietano y agua, en presencia de una base tal como hidróxido sódico, carbonato de sodio, óxido de talio y similares, y un catalizador de paladio. En algunos casos, no obstante, se puede añadir un auxiliar de reacción tal como 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo y 2-(di t-butilfosfino)bifenilo y similar. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, temperatura ambiente a reflujo durante aproximadamente 30 min – aproximadamente 24 horas. Cuando X' es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o $-NR_5-$ (en donde R_5 es un átomo de hidrógeno o alquilo que tiene 1 - 4 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s)), entonces X^c es un átomo de hidrógeno, y se pueden emplear la condensación Ullmann que usa cobre, compuestos de cobre tales como yoduro de cobre y similares, y una base inorgánica tal como carbonato de potasio, hidróxido de potasio y similares. Como las condiciones de reacción, por ejemplo, se usa un disolvente que tiene un alto punto de ebullición tal como nitrobenzono, dimetilsulfóxido, agua y similares, a temperatura ambiente - 250°C durante aproximadamente 30 min - 24 horas. Después de la reacción, se puede obtener el producto en cuestión efectuando purificación y similares por un método convencional.

En la segunda etapa, se desprotege el grupo protector R^a del intermedio (II-3). Las condiciones no están particularmente limitadas siempre y cuando R^a pueda ser eliminado y no influya en otros grupos. Por ejemplo, cuando R^a es un grupo metilo, se puede emplear un método para usar una base inorgánica tal como hidróxido de sodio y similar en un disolvente mixto de un disolvente alcohólico y agua. Como las condiciones de reacción, se puede mencionar enfriamiento con hielo a 80°C por alrededor de 10 min - 12 horas. Después de la reacción, se puede obtener el producto en cuestión efectuando purificación y similar por un método convencional. Cuando R^a es

un átomo de hidrógeno, esta etapa se puede omitir.

La tercera etapa es una reacción de cierre del anillo del intermedio (II-4). Esta etapa se puede llevar a cabo en presencia de ácido. Como el ácido que se ha de utilizar, se pueden mencionar ácido sulfúrico, ácido polifosfórico y similares. Las condiciones de reacción incluyen no usar disolvente o usar un disolvente tal como ácido acético, cloruro de acetilo y similares bajo enfriamiento con hielo hasta temperatura ambiente durante aproximadamente 10 min - 10 horas. Después de la reacción, se puede obtener el producto en cuestión efectuando purificación y similar por un método convencional.

La cuarta etapa es la desprotección del grupo protector R^b de A_1' en el intermedio (II-5). Las condiciones de la desprotección del grupo protector R^b no están particularmente limitadas siempre y cuando se usen para la eliminación de grupos protectores convencionales. Por ejemplo, cuando A_1' es un átomo de oxígeno y R^b es metilo, se puede emplear un método para usar un ácido de Lewis tal como tribromuro de boro y similar en cloruro de metileno. Cuando R^b es acilo tal como acetilo y similares, se puede emplear un método para usar una base inorgánica tal como hidróxido de sodio y similar en un disolvente mixto de un disolvente alcohólico y agua. Cuando R^b es un grupo protector de tipo éter tal como metoximetilo, tetrahidropirano, t-butilo y similares, se puede emplear un método para usar un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y similares. La reacción en la quinta etapa se puede llevar a cabo antes de la cuarta etapa. En este caso, cuando R^b es un grupo protector que se puede eliminar bajo hidrogenólisis, las condiciones de hidrogenación catalítica (p. ej., bencilo, bencilo sustituido, benciloximetilo y similares), la eliminación de R^b también se puede efectuar simultáneamente con la reducción del triple enlace en la sexta etapa. Cuando B_1-C_1 , que es una estructura parcial del compuesto (I-1) de la presente invención, se usa como R^b , la eliminación de R^b no es necesaria y se puede omitir la conversión de $A_1'H$ a $A_1'-B_1-C_1$ en la etapa final.

En la quinta etapa, el intermedio (II-8) que tiene un triple enlace se obtiene condensando con el intermedio (II-7), que se sintetiza a partir del intermedio (II-6) por un método conocido (p. ej., Tetrahedron vol.57 (2001) 6531-6538), bajo la misma condición de reacción Sonogashira. Los ejemplos del catalizador utilizado incluyen compuesto de paladio tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), diclorobis(acetonitril)paladio (II) y similares. Para promover la reacción, se puede añadir una base orgánica como trietilamina y similares, una base inorgánica tal como amoníaco y similares, un compuesto de cobre tal como yoduro de cobre, bromuro de cobre y similares, un compuesto fosfino tal como 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo y similares, y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, en un disolvente etéreo tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y similar, un disolvente polar tal como acetonitrilo, dimetilformamida y similar, o un disolvente hidrocarbonado tal como benceno y similar bajo enfriamiento con hielo a reflujo durante aproximadamente 30 min a aproximadamente 24 horas. Después de la reacción, se puede obtener el producto en cuestión por purificación y similares mediante un método convencional.

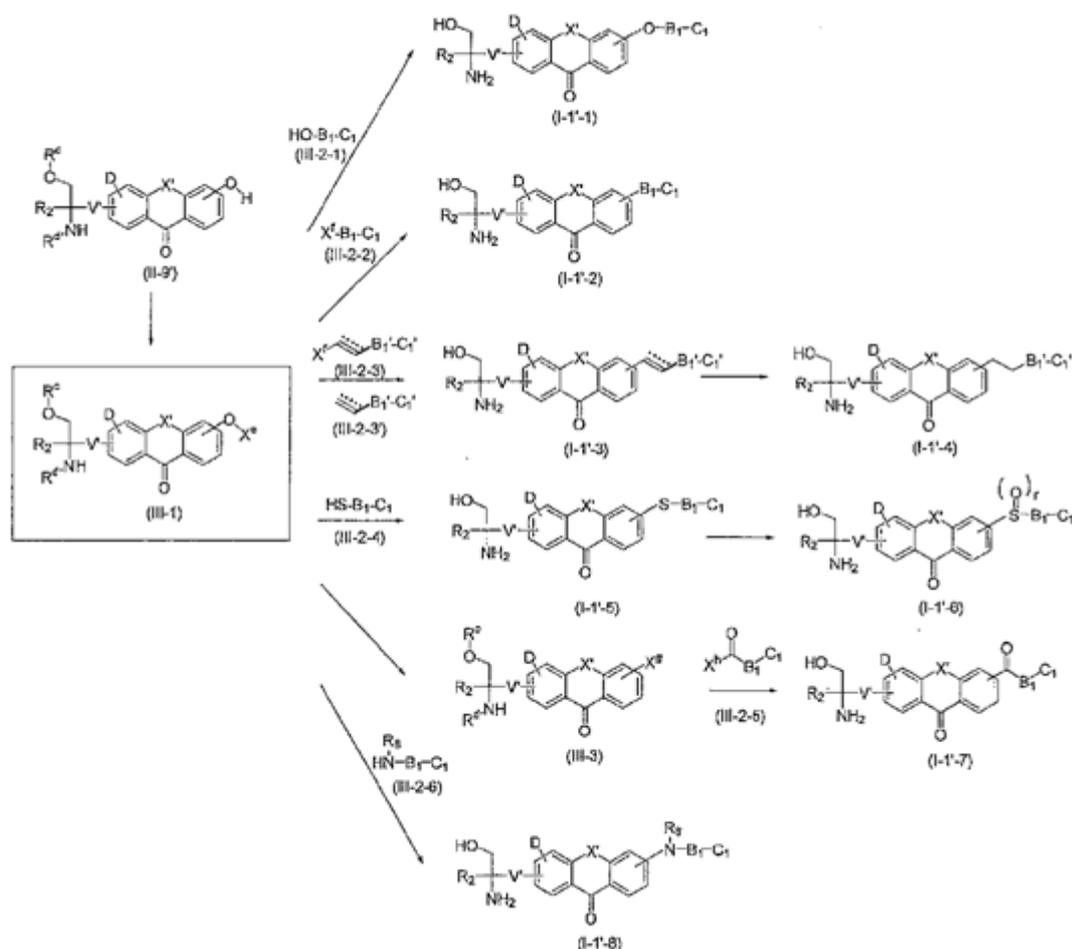
En la sexta etapa, se obtiene el intermedio (II-9) reduciendo el triple enlace del intermedio (II-8). El reactivo que se ha de utilizar cuando R^b es B_1-C_1 que es una estructura parcial del compuesto (I-1) de la presente invención, B_1 es un enlace sencillo o alqueno que tiene 1 - 10 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s), y V' es $-CH_2CH_2-$ no se limita siempre y cuando se use para reducción general de un enlace carbono insaturado. Por ejemplo, hidrogenación catalítica usando un catalizador heterogéneo tal como paladio sobre carbono, níquel Raney, complejo de paladio sobre carbono-etilendiamina y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, en un disolvente alcohólico tal como etanol y similares, un disolvente etéreo tal como 1,4-dioxano y similares, o un disolvente hidrocarbonado como tolueno y similares, bajo atm 1 a 20 atm de presión de hidrógeno, bajo enfriamiento con hielo hasta reflujo durante 30 min a 1 semana. Se puede añadir a la mezcla de reacción un ácido tal como ácido acético y similares o una base tal como trietilamina y similares, dependiendo de la velocidad de la reacción, las estabildades de los compuestos utilizados y similares. Después de la reacción, se puede obtener el producto en cuestión por purificación y similar a través de un método convencional. Por otra parte, cuando B_1-C_1 que es una estructura parcial del compuesto (I-1) de la presente invención, se utiliza como R^b , la reacción utilizada cuando B_1 es un enlace sencillo, alqueno que tiene 1 - 10 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s) o alqueno que tiene 2 - 10 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s), y V' es $-CH=CH-$ es, por ejemplo, hidrogenación catalítica realizada en presencia de un catalizador que tiene una actividad modulada tal como un catalizador de Lindlar, complejo de níquel-grafito-etilendiamina, compuesto dieno y fosfina, y diversos complejos de rodio y rutenio, y similares. Después de la reacción, se puede obtener el producto en cuestión por purificación y similar a través de un método convencional.

En la séptima etapa, el compuesto (I-1) de la presente invención se obtiene convirtiendo el grupo $A_1'H$ del intermedio (II-9) usando un reactivo correspondiente o el intermedio (II-10) obtenido de B_1 y C_1 por un método sintético generalmente conocido y luego desprotegiendo R^c , R^d y R^e (R^e es un grupo protector de hidroxilo cuando R_2 tiene un grupo hidroxilo; no obstante, R^e algunas veces está ausente). Cuando B_1 del compuesto (I-1) es un enlace sencillo y C_1 es un átomo de hidrógeno, se puede omitir una reacción para convertir el grupo $A_1'H$ a $A_1'-B_1-C_1$. Como el reactivo utilizado para transformar el grupo $A_1'H$ del intermedio (II-9) en $A_1'-B_1-C_1$, se selecciona uno apropiado de acuerdo con la combinación de A_1' , B_1 , C_1 y X^d . (1) Cuando B_1 es distinto de un enlace sencillo o cuando B_1 es un enlace sencillo y C_1 es distinto de arilo o heteroarilo, la reacción empleada para transformar el grupo $A_1'H$ en $A_1'-B_1-C_1$ incluye una combinación del intermedio (II-10) en donde X^d es un grupo saliente y una base inorgánica como hidróxido de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo,

en disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida y similares, disolventes etéreos tales como tetrahidrofurano y similares, disolventes alcohólicos tales como etanol y similares bajo enfriamiento a reflujo durante aproximadamente 30 min – aproximadamente 12 horas. Cuando A₁' es un átomo de oxígeno, también se puede usar una reacción Mitsunobu que emplee el intermedio (II-10) en donde X^d es un grupo hidroxilo y un compuesto fosfina tal como trifenilfosfina y similar, y también se puede usar un derivado de ácido azodicarboxílico tal como azodicarboxilato de diisopropilo y similares. (2) Una reacción de formación de éter que usa el intermedio (II-10) en donde X^d es un grupo activo y acetato de cobre y una base orgánica (p. ej., Tetrahedron Letters, vol. 39 (1998), pág. 2933-2936) también se puede utilizar para un compuesto no incluido en (1), en donde B₁ es un enlace sencillo, y A₁' es un átomo de oxígeno. Como la base orgánica, se pueden mencionar trietilamina, piridina y similares. Las condiciones de reacción incluyen por lo tanto la presencia de tamices moleculares en un disolvente no polar tal como cloruro de metileno y similares a temperatura ambiente - 50°C durante aproximadamente 1 hora - 24 horas. Además, se pueden emplear otras condiciones usando el intermedio (II-10) en donde X^d es un grupo saliente y cobre (p. ej., Angewandte Chemie, vol. 42 (2003), pág. 5400-5449), condiciones que usan paladio (p. ej., Journal of the American Chemical Society, vol. 21 (1999), pág. 4369-4378) y similares. (3) Un compuesto distinto de (1), en donde B₁ es un enlace sencillo y A₁' es distinto de un átomo de oxígeno, se puede someter a reacción con el intermedio (II-10) en donde X^c es un grupo saliente en un disolvente etéreo tal como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano y similares, un disolvente hidrocarbonado tal como tolueno y similares o un disolvente polar tal como 2-propanol y similares, usando como catalizador una base tal como carbonato de potasio, N,N-diisopropiletilamina y similar, un compuesto de paladio tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y similares, o un compuesto de cobre como yoduro de cobre y similares, y añadiendo, como un auxiliar de reacción si es necesario, un compuesto fosfina como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno y similares, diol tal como salicilaldoxima y similares o diamina tal como N,N'-dimetiletildiamina y similar, y similares. Las condiciones de reacción incluyen 40°C a reflujo durante aproximadamente 30 min – aproximadamente 24 horas. Después de la reacción, se puede obtener el producto en cuestión por purificación y similar a través de un método convencional. Esta etapa de convertir A₁'H en A₁'-B₁-C₁ también se puede llevar a cabo con respecto al intermedio (II-6) antes de la quinta etapa, siempre y cuando el grupo B₁-C₁ no inhiba la reacción a partir de ese momento y no esté influenciado. La desprotección de R^c, R^d y R^e (R^e es un grupo protector de hidroxilo cuando R₂ tiene un grupo hidroxilo; no obstante, R^e a veces está ausente) que se realiza en modo secuencial no está particularmente limitada siempre y cuando se use para desprotección general de grupos protectores, y todos los grupos protectores pueden desprotegerse de una vez o gradualmente. Por ejemplo, cuando R^c y R^e se enlazan para formar un acetal cíclico y R^d es t-butiloxicarbonilo, pueden desprotegerse simultáneamente usando un ácido. Los ejemplos del ácido incluyen por lo tanto ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico y similares, ácido trifluoroacético y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, en un disolvente alcohólico tal como etanol y similares, un disolvente etéreo tal como tetrahidrofurano y similares, agua o uno de sus disolventes mixtos bajo enfriamiento con hielo a 80°C durante aproximadamente 10 min – aproximadamente 12 horas. Cuando R^c y R^d se enlazan para formar un anillo oxazolidinona, la desprotección se realiza fácilmente protegiendo adicionalmente el grupo amino con carbamato (p. ej., t-butoxicarbonilo y similares) y luego efectuando hidrólisis. Después de la reacción, se puede obtener el producto en cuestión por purificación y similares a través de un método convencional.

2) El compuesto (I-1'-8) también se sintetiza a partir del compuesto (I-1'-1), que es el compuesto (I-1) de la presente invención que se muestra en el esquema (I) en donde A₁ es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -CO-, -SO-, -SO₂- o -NR₆- (en donde R₆ es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s), acilo que tiene 1 - 7 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s) o alcoxycarbonilo que tiene 2 - 7 átomos de carbono) del siguiente esquema (II).

Esquema (II)



en donde X^e, X^f son grupos activos, X^g, X^h son grupos salientes, R^c, R^d son grupos protectores, r es 1 o 2, B₁' está ausente o alquileo que tiene 1 - 8 átomos de carbono, alquenileo que tiene 2 - 8 átomos de carbono o alquinileo que tiene 2 - 8 átomos de carbono, C₁' es arilo que tiene 6 - 10 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s), heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) y que tiene 5 a 10 átomos que constituyen el anillo, que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno, 1 o 2 átomos de oxígeno o 1 o 2 átomos de azufre con el átomo(s) que constituye el anillo, cicloalquilo que tiene 3 - 7 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s), que está opcionalmente condensado con benceno que opcionalmente tiene sustituyente(s), o heterocicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), que tiene 5 a 7 átomos que constituyen el anillo que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno o 1 o 2 átomos de oxígeno como los átomos que constituyen el anillo y que está opcionalmente condensado con benceno que opcionalmente tiene sustituyente(s). X' y V' son iguales a aquellos definidos para cada símbolo en el esquema (I). R₂, B₁, C₁ y D son iguales que aquellos definidos para cada símbolo en la fórmula (I).

El grupo X^e puede exhibir un doble enlace o un triple enlace.

exhibe un doble enlace o un triple enlace.

En las fórmulas, R^c y R^d son iguales que aquellos definidos anteriormente. El grupo activador para X^e no se limita particularmente, siempre y cuando active un grupo hidroxilo fenólico. Por ejemplo, se puede mencionar un grupo sulfonilo tal como trifluorometansulfonilo y similares. Como el grupo activador para X^f, se pueden mencionar ácido borónico y boronato. El grupo saliente para X^g no se limita particularmente siempre y cuando se elimine durante la reacción de acilación. Por ejemplo, se pueden mencionar un compuesto organoestaño (grupo trialquilestannilo, etc.), haluro de magnesio y similares. El grupo saliente para X^h no se limita particularmente siempre y cuando se elimine durante la reacción. Por ejemplo, se puede mencionar un átomo de halógeno (concretamente átomo de bromo, átomo de cloro y similares).

La primera etapa es una reacción para convertir al intermedio (III-1) en donde el grupo hidroxilo fenólico del compuesto (II-9) se ha activado a un grupo saliente. El reactivo no se limita particularmente siempre y cuando pueda convertir el grupo hidroxilo fenólico a X^e. Un reactivo utilizado cuando X^e es trifluorometanosulfonilo es, por ejemplo,

anhídrido trifluorometansulfónico. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, en un disolvente halogénico tal como cloruro de metileno y similares a 0°C - 50°C durante aproximadamente 10 min a aproximadamente 6 horas. Después de la reacción, se puede obtener el producto en cuestión por purificación y similar a través de un método convencional.

5 La etapa de convertir el intermedio (III-1) al compuesto (I-1'-1) de la presente invención incluye una reacción con el compuesto (III-2-1) y desprotección de R^c, R^d y R^e (R^e es un grupo protector de hidroxilo cuando R₂ tiene un grupo hidroxilo; R^e a veces está ausente) que se ha de efectuar en forma subsiguiente. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente etéreo tal como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano y similar, un disolvente hidrocarbonado tal como tolueno y similar o un disolvente polar tal como 2-propanol y similar, usando, como catalizador, una base tal como carbonato de cesio, carbonato de potasio, fluoruro de potasio, N,N-diisopropiletilamina y similares, un compuesto de paladio tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), acetato de paladio (II) y similares, y un compuesto de cobre tal como yoduro de cobre y similares, y añadiendo, como auxiliar de reacción en caso de ser necesario, un compuesto de fosfina tal como 2-(di-t-butilfosfino)-1,1'-binaftilo y similares, y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, 40°C a reflujo durante aproximadamente 30 min – aproximadamente 24 horas. Después de la reacción, se puede obtener el producto en cuestión por purificación y similar, a través de un método convencional. Para la desprotección de R^c, R^d y R^e (R^e es un grupo protector de hidroxilo cuando R₂ tiene un grupo hidroxilo; R^e a veces está ausente) que se realizará posteriormente, se pueden mencionar reactivos de reacción y condiciones de reacción similares a aquellos de la desprotección del grupo protector en la séptima etapa del esquema (I).

20 La etapa de convertir el intermedio (III-1) al compuesto (I-1'-2) de la presente invención incluye una reacción con un compuesto (III-2-2) y la desprotección de R^c, R^d y R^e (R^e es un grupo protector de hidroxilo cuando R₂ tiene un grupo hidroxilo; R^e a veces está ausente) que se efectuará posteriormente. Como una reacción con el compuesto (III-2-2) que es ácido arilborónico o arilboronato, se puede mencionar el acoplamiento Suzuki. Concretamente, la reacción se puede llevar a cabo en disolventes etéreos tales como 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y similares, un disolvente hidrocarbonado tal como tolueno y similares, un disolvente altamente polar tal como N,N-dimetilformamida y similares, en presencia de una base tal como carbonato de cesio, trifosfato de potasio y similares, y un catalizador de paladio. Además, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente que contiene agua o en un disolvente de dos capas tal como tetrahidrofurano y agua, y 1,2-dimetoxietano y agua, en presencia de una base tal como hidróxido sódico, carbonato de sodio, óxido de talio y similares, y un catalizador de paladio. En algunos casos, además, se puede añadir un auxiliar de reacción tal como 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo y 2-(di t-butilfosfino)bifenilo. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, temperatura ambiente hasta reflujo durante aproximadamente 30 min - aproximadamente 24 horas. Para la desprotección de R^c, R^d y R^e (R^e es un grupo protector de hidroxilo cuando R₂ tiene un grupo hidroxilo; R^e a veces está ausente) que se realizará posteriormente, se pueden mencionar los reactivos de reacción y las condiciones de reacción similares a aquellos de la desprotección del grupo protector en la séptima etapa del esquema (I).

35 La etapa de convertir el intermedio (III-1) al compuesto (I-1'-3) de la presente invención incluye una reacción con el compuesto (III-2-3) o el compuesto (111-2-3') y desprotección de R^c, R^d y R^e (R^e es un grupo protector de hidroxilo cuando R₂ tiene un grupo hidroxilo, R^e a veces está ausente) que se llevará a cabo posteriormente. Como una reacción con el compuesto (III-2-3) que es ácido borónico o boronato, se puede mencionar el acoplamiento Suzuki. Para esta etapa, se pueden mencionar el reactivo de reacción y las condiciones de reacción similares a aquellos utilizados para la etapa de obtener el compuesto (I-1'-2). Como una reacción con el compuesto (III-2-3') que es alqueno o alquino, se pueden mencionar la reacción Sonogashira, la reacción Heck y similares. Como las condiciones para la reacción Sonogashira, se pueden mencionar el reactivo de reacción y las condiciones de reacción similares a aquellos empleados para la etapa de obtener el compuesto (II-8) en el esquema (I). La reacción Heck se puede llevar a cabo en un disolvente etéreo tal como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano y similar, un disolvente hidrocarbonado tal como tolueno y similar o un disolvente polar tal como dimetilformamida y similar, usando, como catalizador, una base tal como carbonato sódico, trietilamina y similar, y un compuesto de paladio tal como cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), acetato de paladio (II) y similar, y añadiendo, como un auxiliar de reacción en caso de ser necesario, un compuesto de fosfina tal como 1,3-bis(bifenilfosfina)propano, trifenilfosfina y similar, un compuesto de cobre tal como yoduro de cobre, bromuro de cobre y similar, y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, 40°C a reflujo durante aproximadamente 30 min – aproximadamente 24 horas. Después de la reacción, se puede obtener el producto en cuestión por purificación y similar a través de un método convencional. Para desprotección de R^c, R^d y R^e (R^e es un grupo protector de hidroxilo cuando R₂ tiene un grupo hidroxilo; R^e a veces está ausente) que se realizará posteriormente, se pueden mencionar los reactivos de reacción y las condiciones de reacción similares a aquellos de la eliminación del grupo protector en la séptima etapa del esquema (I).

60 El compuesto (I-1'-4) de la presente invención se puede obtener por una reacción de reducción del compuesto (I-1'-3). Si bien el reactivo no se limita siempre y cuando se use para reducción general de un enlace carbono insaturado, por ejemplo, se puede usar hidrogenación catalítica empleando un catalizador heterogéneo como paladio sobre carbono, níquel Raney, complejo de paladio sobre carbono-etilendiamina y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, en un disolvente alcohólico tal como etanol y similares, un disolvente etéreo tal como 1,4-dioxano y similares o un disolvente hidrocarbonado tal como tolueno y similares bajo 1 - 20 atm de presión de hidrógeno, bajo enfriamiento con hielo a reflujo durante 30 min a 1 semana. Se pueden añadir a la mezcla de reacción un ácido tal como ácido acético y similares o una base tal como trietilamina y similares dependiendo de la velocidad de la

reacción, las estabilidades de los compuestos utilizados y similares. Después de la reacción, se puede obtener el producto en cuestión por purificación y similar a través de un método convencional. Esta etapa se puede llevar a cabo antes de la desprotección de R^c, R^d y R^e (R^e es un grupo protector de hidroxilo cuando R₂ tiene un grupo hidroxilo; R^e a veces está ausente) que se efectuará en la síntesis del compuesto (I-1'-3).

5 La etapa de convertir el intermedio (III-1) al compuesto (I-1'-5) de la presente invención incluye una reacción con el compuesto (III-2-4) y desprotección de R^c, R^d y R^e (R^e es un grupo protector de hidroxilo cuando R₂ tiene un grupo hidroxilo; R^e a veces está ausente) que se realizará posteriormente. La reacción con el compuesto (III-2-4) se realiza en un disolvente, por ejemplo, un disolvente hidrocarbonado tal como tolueno y similar, un disolvente etéreo tal como 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano y similares, un disolvente polar tal como N,N-dimetilacetamida y similar, y similares, o un disolvente mixto de estos, usando un compuesto de paladio tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), acetato de paladio (II), ácido dicloro(di-t-butilfosfina)paladio (II) y similares como catalizador, a temperatura ambiente hasta reflujo durante aproximadamente 1 – aproximadamente 48 horas. Se puede añadir a esta reacción una base inorgánica como carbonato de potasio, carbonato de sodio y similar, una base orgánica como t-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio, N,N-diisopropiletilamina y similar. A su vez, un compuesto de fosfina tal como 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno, bis[2-(difenilfosfina)fenil]éter, 1,1'-bis(di t-butilfosfina)ferroceno y similar, y similares también pueden añadirse como un promotor de reacción. Para desprotección de R^c, R^d y R^e (R^e es un grupo protector de hidroxilo cuando R₂ tiene un grupo hidroxilo; R^e a veces está ausente) que se efectuará posteriormente, se pueden mencionar los reactivos de reacción y las condiciones de reacción similares a aquellos de la eliminación del grupo protector en la séptima etapa del esquema (I).

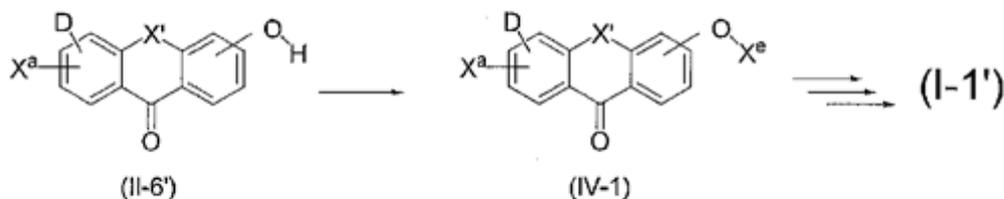
20 El compuesto (I-1'-6) de la presente invención se obtiene por reacción de oxidación del compuesto (I-1'-5). Como el reactivo que se ha de utilizar para obtener un compuesto en el que r es 1, se pueden mencionar oxidantes leves como peryodato sódico, peróxido de hidrógeno y similares. El reactivo que se ha de utilizar en la etapa para obtener un compuesto en el que r es 2 no se limita particularmente siempre y cuando sea un oxidante convencional. Por ejemplo, se pueden mencionar la oxidación que usa sal de permanganato, ácido crómico, oxígeno, peróxido de hidrógeno, peróxido orgánico y similares. Después de la reacción, se puede obtener el producto en cuestión por purificación y similar a través de un método convencional. Esta etapa también se puede llevar a cabo antes de la desprotección de R^c, R^d y R^e (R^e es un grupo protector de hidroxilo cuando R₂ tiene un grupo hidroxilo; R^e a veces está ausente) que se efectuará en la síntesis del compuesto (I-1'-5).

30 Una etapa de convertir el intermedio (III-1) al compuesto (I-1'-7) de la presente invención incluye una reacción del compuesto (III-3) que se puede inducir a partir del intermedio (III-1) con el compuesto (III-2-5) y desprotección de R^c, R^d y R^e (R^e es un grupo protector de hidroxilo cuando R₂ tiene un grupo hidroxilo; R^e a veces está ausente) que se realizará posteriormente. El intermedio (III-3) se puede obtener sometiendo a reacción el intermedio (III-1) con hexalquilo-diestanano. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, en un disolvente etéreo tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y similares, usando una sal inorgánica tal como cloruro de litio y similar y un compuesto de paladio tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y similar como catalizadores, a temperatura ambiente hasta reflujo durante aproximadamente 1 – aproximadamente 24 horas. A su vez, también se puede añadir un compuesto de fosfina como trifenilfosfina y similar, y similares, como un promotor de reacción. Después de la reacción, se puede obtener el producto en cuestión por purificación y similar a través de un método convencional. Para la reacción de acilación subsiguiente, se puede emplear el correspondiente cloruro de ácido (III-2-5) y un catalizador tal como bis(trifenilfosfina)paladio (II), bencil clorobis(trifenilfosfina)paladio (II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y similares en un disolvente hidrocarbonado como benceno, tolueno y similares, un disolvente halogénico como cloroformo y similares. Si es necesario, se puede añadir un compuesto de fosfina como trifenilfosfina y similar, y similares, como auxiliar de reacción. Para la desprotección de R^c, R^d y R^e (R^e es un grupo protector de hidroxilo cuando R₂ tiene un grupo hidroxilo; R^e a veces está ausente) que se realizará posteriormente, se pueden mencionar los reactivos de reacción y las condiciones de reacción similares a aquellos de la eliminación del grupo protector en la séptima etapa del esquema (I).

La etapa de convertir el intermedio (III-1) al compuesto (I-1'-8) de la presente invención incluye una reacción con el compuesto (III-2-6) y desprotección de R^c, R^d y R^e (R^e es un grupo protector de hidroxilo cuando R₂ tiene un grupo hidroxilo; R^e a veces está ausente) que se realizará posteriormente. Como la reacción con el compuesto (III-2-6), se puede mencionar una reacción de aminación convencional que emplea un compuesto metálico tal como paladio, cobre y similares. Las condiciones no se limitan particularmente, siempre y cuando no ocurran reacciones secundarias. Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente etéreo tal como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano y similar, un disolvente hidrocarbonado tal como tolueno y similar o un disolvente polar tal como 2-propanol y similar, usando como catalizador una base tal como trifosfato de potasio, carbonato de potasio, N,N-diisopropiletilamina y similares, paladio tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y similares, y cobre tal como yoduro de cobre y similares, añadiendo, como una reacción en caso de ser necesario, un compuesto de fosfina tal como 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno, di(ciclohexil)bifenilfosfina y similares, diol tal como salicilaldoxima y similares o diamina tal como N,N'-dimetiletilediamina y similares, y otros. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, 40°C hasta reflujo durante 30 min – aproximadamente 24 horas. Para la desprotección de R^c, R^d y R^e (R^e es un grupo protector de hidroxilo cuando R₂ tiene un grupo hidroxilo; R^e a veces está ausente) que se realizará posteriormente, se pueden mencionar los reactivos de reacción y las condiciones de reacción similares a aquellos de la eliminación del grupo protector en la séptima etapa del esquema (I).

La etapa de conversión del grupo O-X^e en el esquema (II) se lleva a cabo para el intermedio (IV-1) obtenido a partir del compuesto (II-6') (correspondiente al intermedio (II-6) descrito en el esquema (I)) en el esquema (III), que es un precursor sintético del compuesto (II-9'), y el intermedio puede también llevar al compuesto (I-1') de la presente invención (concretamente, del compuesto (I-1'-1) al compuesto (I-1'-8)).

esquema (III)

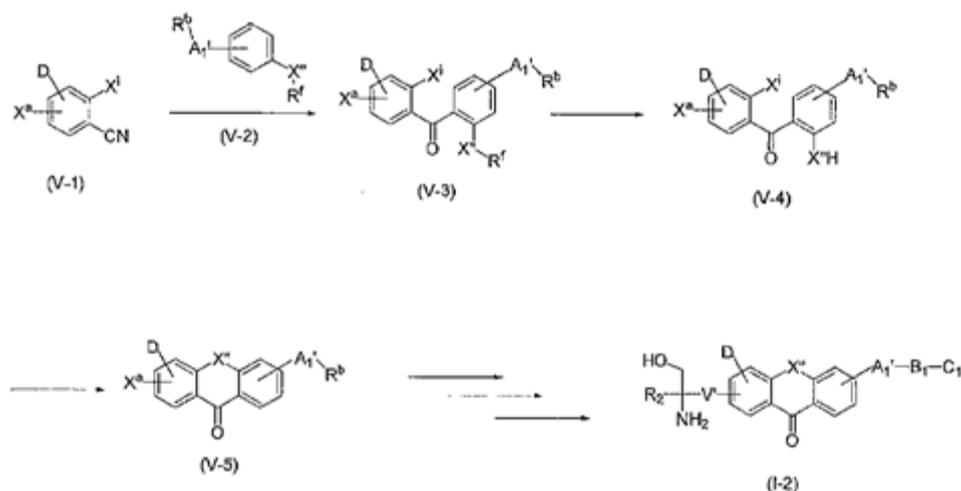


5 en donde X' y D son iguales que aquellos definidos para los símbolos en el esquema (II), X^a es un grupo saliente y X^e es un grupo activador.

X^a y X^e en la fórmula son iguales a aquellos descritos anteriormente. La etapa de conversión del grupo O-X^e es similar a aquella en cada etapa descrita en el esquema (II). De allí en más, se puede obtener el compuesto (I-1'-1) al compuesto (I-1'-8) en el esquema (II) respectivamente por síntesis en el mismo modo que en la quinta etapa y en el siguiente esquema (I).

3) De los compuestos de la presente invención, el compuesto (I-2) que es un compuesto representado por la fórmula (I) en donde R₁, R₃, R₄ son átomos de hidrógeno, A₁ es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -NR₆- (en donde R₆ es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s), acilo que tiene 1 - 7 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s) o alcocarbonilo que tiene 2 - 7 átomos de carbono), X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o -NR₅- (en donde R₅ es un átomo de hidrógeno o alquilo que tiene 1 - 4 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s)), Y es C=O, V es -CH₂CH₂- o -CH=CH-, m es 1 y n es 0 también se puede sintetizar a partir del siguiente esquema (IV).

esquema (IV)



20 en donde V' es -CH₂CH₂- o -CH=CH-, A₁' es igual a aquel definido para el símbolo en el esquema (I), X'' es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o -NR₅- (en donde R₅ es un átomo de hidrógeno o alquilo que tiene 1 - 4 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s)), R^b es un grupo protector, R^f es un átomo de hidrógeno o un grupo protector, X^a, Xⁱ son grupos salientes y R₂, B₁, C₁ y D son iguales que aquellos definidos para cada símbolo en la fórmula (I).

X^a y R^b en la fórmula son iguales que aquellos definidos anteriormente. Cuando R^f es un grupo protector, no se limita particularmente siempre y cuando proteja X^n . Cuando R^b y R^f son diferentes, se puede mencionar una combinación que permite la desprotección de R^f solo y, cuando R^b y R^f son iguales, se puede mencionar un grupo protector que permite la desprotección de la posición R^f regioselectivamente, por ejemplo, alquilo (concretamente, metilo, etilo y similares), aralquilo (bencilo y similares) y similares. El grupo saliente para X^1 no se limita particularmente, siempre y cuando se elimine en una reacción de cierre del anillo. Por ejemplo, se pueden mencionar un átomo de halógeno (concretamente, un átomo de flúor y similares), toluenosulfoniloxi y similares.

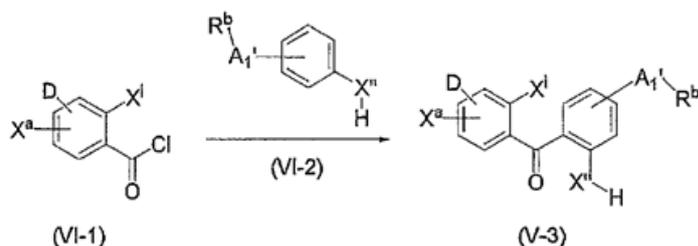
En la primera etapa, el intermedio (V-3) se obtiene por una reacción de condensación del compuesto (V-1) que tiene un grupo ciano y el compuesto (V-2). Las condiciones no se limitan siempre y cuando se pueda construir la estructura benzofenona. Se puede mencionar un método que emplea acetato de paladio (II) y ácido trifluoroacético (p. ej., Journal of Organic Chemistry, vol. 71 (2006), pág. 3551-3558), condiciones que usan ácido como cloruro de zinc, cloruro de boro, cloruro de aluminio y similares, y ácido clorhídrico y similares.

La segunda etapa es la desprotección selectiva del grupo protector R^f del intermedio (V-3). Las condiciones no están particularmente limitadas siempre y cuando R^f pueda eliminarse en forma selectiva. Incluso cuando R^f y R^b son el mismo grupo, la eliminación selectiva es posible dependiendo de las condiciones. Por ejemplo, cuando R^f y R^b son grupos metilo, R^f puede eliminarse en forma selectiva usando un ácido de Lewis tal como cloruro de aluminio y similares. Las condiciones de reacción en este caso incluyen, por ejemplo, en un disolvente no polar tal como cloruro de metileno y similares bajo enfriamiento con hielo a aproximadamente 40°C durante aproximadamente 10 min – aproximadamente 10 horas. Cuando R^f es un átomo de hidrógeno, esta etapa se puede omitir.

La tercera etapa es una reacción de cierre del anillo del intermedio (V-4). Esta etapa se puede efectuar en un disolvente polar prático tal como agua, metanol y similares, en un disolvente polar aprótico tal como N-metilmorfolina, N,N-dimetilformamida y dimetil sulfoxido, un disolvente etéreo tal como tetrahidrofurano y similares, en presencia de una base. Como la base, se puede utilizar una base inorgánica como hidruro de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio y similares, o una base orgánica tal como alcóxido (p. ej., t-butóxido de potasio y similar), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, bajo enfriamiento con hielo a aproximadamente 100°C durante aproximadamente 10 min a aproximadamente 10 horas. Después de la reacción, se puede obtener el compuesto (V-5) por purificación y similares a través de un método convencional.

El compuesto (V-5) puede llevar al compuesto (I-2) de la presente invención a través de un método similar a aquel del esquema (I) o (II). El compuesto (V-3) descrito en el esquema (IV) también se puede sintetizar a partir del compuesto (VI-1) del esquema (V).

Esquema (V)

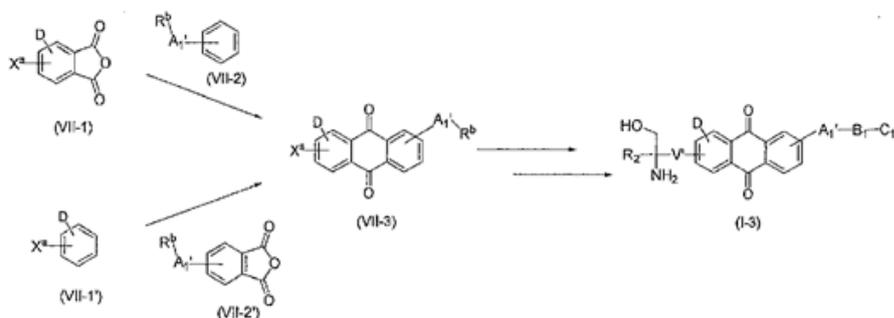


en donde R^b es un grupo protector, X^a , X^1 son grupos salientes y R^b , X^a , X^i , A_1' y X^n son iguales a aquellos definidos para cada símbolo en el esquema (IV).

Esta etapa es una reacción para construir un esqueleto de benzofenona a partir del compuesto (VI-1) por la reacción de acilación de Friedel-Crafts. Como el reactivo que se ha de utilizar para la reacción, se pueden mencionar reactivos de ácido de Lewis tales como tricloruro de boro, tribromuro de boro, cloruro de aluminio, cloruro de zinc y similares. Las condiciones de reacción ocurren, por ejemplo, en un disolvente no polar tal como cloruro de metileno, benceno, xileno y similares, un disolvente polar tal como nitrobenzono y similar, a temperatura ambiente - 250°C durante aproximadamente 30 min – aproximadamente 24 horas. Después de la reacción, se puede obtener el producto en cuestión por purificación y similares a través de un método convencional.

4) De los compuestos de la presente invención, el compuesto (I-3) que es un compuesto representado por la fórmula (I) en donde R_1 , R_3 , R_4 son cada uno un átomo de hidrógeno, X , Y son cada uno $\text{C}=\text{O}$, V es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$, m es 1 y n es 0 se sintetiza mediante el siguiente esquema (VI).

Esquema (VI)



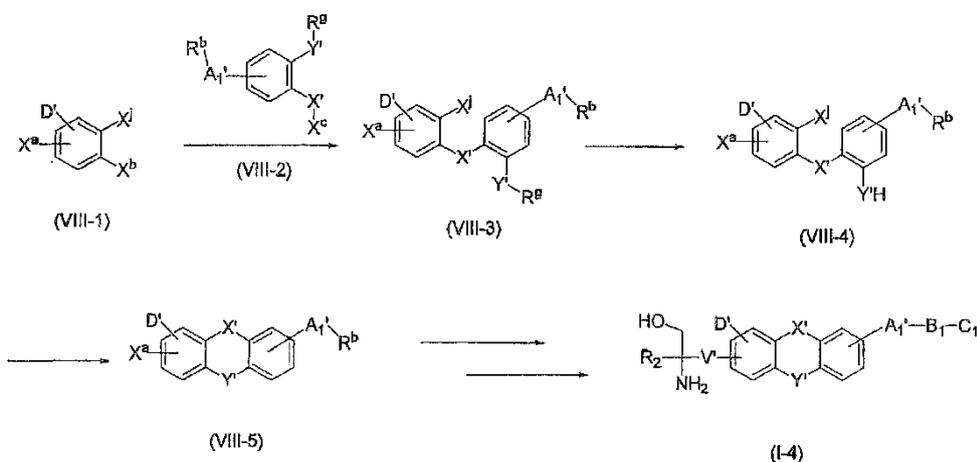
en donde V' es $-CH_2CH_2-$ o $-CH=CH-$, A_1' es igual que aquel que se definió para cada símbolo en el esquema (I), R^b es un grupo protector, X^a es un grupo saliente, que son iguales que aquellos definidos anteriormente, y R_2 , B_1 , C_1 y D son iguales que aquellos definidos para cada símbolo en la fórmula (I).

5 La primera etapa es una reacción para construir un esqueleto de antraquinona de anhídrido ftálico (VII-1) y un compuesto benceno. En esta reacción, el compuesto (VII-1') se puede usar en lugar del compuesto (VII-1), y el compuesto (VII-2') se puede usar en lugar del compuesto (VII-2). Como las condiciones de reacción, se emplean las condiciones generales para la reacción de acilación Friedel-Crafts. Como el reactivo para la reacción, se pueden mencionar los reactivos de ácido de Lewis tales como tricloruro de boro, tribromuro de boro, cloruro de aluminio, cloruro de zinc y similares.

El compuesto (VII-3) puede llevar al compuesto (I-3) de la presente invención por un método similar a aquel del esquema (I) o (II).

5) De los compuestos de la presente invención, el compuesto (I-4) que es un compuesto representado por la fórmula (I) en donde R_1 , R_3 , R_4 son cada uno un átomo de hidrógeno, X , Y pueden ser iguales o diferentes y cada uno es un átomo de azufre, un átomo de oxígeno o $-NR_5-$ (en donde R_5 es un átomo de hidrógeno o alquilo que tiene 1 - 4 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s)), V es $-CH_2CH_2-$ o $-CH=CH-$, m es 1, n es 0 y D es un átomo de hidrógeno o alquilo que tiene 1 - 4 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s) se sintetiza mediante el siguiente esquema (VII).

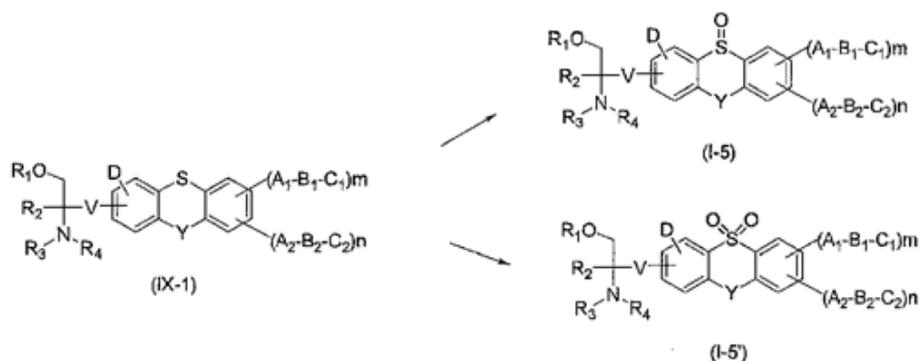
Esquema (VII)



20 en donde D' es un átomo de hidrógeno o alquilo que tiene 1 - 4 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s), A_1' , V' son iguales que aquellos definidos para cada símbolo en el esquema (I), R^b es un grupo protector, R^g es un átomo de hidrógeno o un grupo protector, X^a , X^b , X^j son grupos salientes, X^c es un átomo de hidrógeno o un grupo activo, X' y Y' son cada uno un átomo de azufre o un átomo de oxígeno o $-NR_5-$ (en donde R_5 es un átomo de hidrógeno o alquilo que tiene 1 - 4 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s)), y R_2 , B_1 y C_1 son iguales a aquellos definidos para cada símbolo en la fórmula (I).

- En la fórmula, X^a , X^b , X^c , R^b son iguales que aquellos definidos anteriormente. El grupo saliente para X^i no se limita particularmente, siempre y cuando se elimine durante la reacción de sustitución con el grupo Y' . Por ejemplo, se pueden mencionar un átomo de halógeno (concretamente, átomo de flúor, átomo de yodo, átomo de bromo y similares), trifluorometanosulfonilo y similares. El grupo protector para R^g no se limita particularmente, siempre y cuando proteja Y' y no inhiba la reacción. X^i se puede intercambiar con $Y'-R^g$, y X^b se puede intercambiar con X^a-X^c . Además, una combinación adecuada que permite reacciones graduales se debe seleccionar para X^a , X^b , X^i . Por ejemplo, una combinación de un átomo de yodo para X^b que se somete primero a reacción, un átomo de cloro para X^i que se somete a reacción después y trifluorometanosulfonilo convertido de un grupo hidroxilo para X^a que se elimina finalmente en la reacción Sonogashira, y similares.
- En la primera etapa, el intermedio (VIII-3) se obtiene por una reacción de condensación del compuesto (VIII-1) que tiene un grupo X^b y el compuesto (VIII-2) que tiene un grupo X^a-X^c . Las condiciones para esta etapa se seleccionan apropiadamente de acuerdo con la clase de X^i , y son las mismas que aquellas para la primera etapa del esquema (I).
- La segunda etapa es la desprotección del grupo protector R^g del intermedio (VIII-3). Las condiciones no se limitan particularmente, siempre y cuando R^g pueda eliminarse y no se ejerza influencia sobre otros grupos. Por ejemplo, cuando R^g es metilo, se puede usar un método que emplea un ácido de Lewis tal como tribromuro de boro y similar en cloruro de metileno. Cuando R^g es acilo tal como acetilo y similar, se puede emplear un método que usa una base inorgánica tal como hidróxido de sodio y similar en un disolvente mixto de un disolvente alcohólico y agua. Cuando R^g es un grupo protector de tipo éter tal como metoximetilo, tetrahidropiraniolo, t-butilo y similares, se puede usar un método que emplea un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y similares. Cuando R^g es un átomo de hidrógeno, esta etapa se puede omitir.
- La tercera etapa es una reacción de cierre del anillo del intermedio (VIII-4). Las condiciones de esta etapa se seleccionan apropiadamente de acuerdo con la clase de Y' . Las condiciones de esta etapa son aquellas similares a las condiciones de esta primera etapa.
- El compuesto (VIII-5) puede llevar al compuesto (I-4) de la presente invención por un método similar a aquel del esquema (I) o (II).
- 6) De los compuestos de la presente invención, el compuesto (I-5) y el compuesto (I-5') que son compuestos representados por la fórmula (I) en donde X es $-SO-$, $-SO_2-$ se sintetizan mediante el siguiente esquema (VIII).

Esquema (VIII)



- en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , A_1 , B_1 , C_1 , D , A_2 , B_2 , C_2 , m , n , V y Y son iguales que aquellos definidos para cada símbolo en la fórmula (I).
- El compuesto (I-5) y el compuesto (I-5') se pueden obtener a partir del compuesto (IX-1) que es un compuesto de la fórmula (I) en donde X es un átomo de azufre. Como el reactivo que se ha de utilizar para obtener el compuesto (I-5), se pueden mencionar oxidantes leves como peryodato sódico, peróxido de hidrógeno y similares. El reactivo que se ha de utilizar en la etapa para obtener el compuesto (I-5') no se limita particularmente siempre y cuando sea un oxidante convencional. Por ejemplo, se pueden mencionar oxidación que usa sal de permanganato, ácido crómico, oxígeno, peróxido de hidrógeno, peróxido orgánico y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, a -78°C - 50°C durante aproximadamente 30 min - aproximadamente 24 horas. Después de la reacción, se puede obtener el producto en cuestión por purificación y similares a través de un método convencional. Esta etapa puede efectuarse en el intermedio utilizado para sintetizar el intermedio (IX-1). Por ejemplo, es un intermedio correspondiente al intermedio (II-5) en el esquema (I) y similares. Cuando el grupo $A_1-B_1-C_1$, $A_2-B_2-C_2$ está influenciado por una reacción de oxidación, esta etapa debe realizarse antes de la introducción de grupos $A_1-B_1-C_1$, $A_2-B_2-C_2$ al intermedio (IX-1). Cuando Y en el intermedio (IX-1) es un átomo de azufre, Y en el compuesto (I-5) y en

el compuesto (I-5') es -SO- o -SO₂-, respectivamente.

7) De los compuestos de la presente invención, el compuesto (I-6) que es un compuesto representado por la fórmula (I) en donde Y es metileno se sintetiza mediante el siguiente esquema (IX).

Esquema (IX)

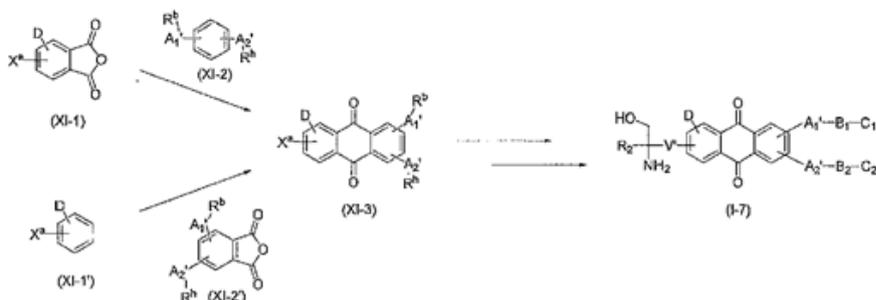


5 en donde R₁, R₂, R₃, R₄, D, A₁, B₁, C₁, A₂, B₂, C₂, m, n y V son iguales a aquellos que se definen para cada símbolo en la fórmula (I), X''' es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, metileno o -NR₅'- (en donde R₅' es un átomo de hidrógeno o alquilo que tiene 1 - 4 átomos de carbono).

El compuesto (I-6) se puede obtener a partir del compuesto (X-1), que es un compuesto de la fórmula (I) en donde Y es C=O. En esta etapa, el compuesto (I-6) se obtiene reduciendo el compuesto (X-1). Se puede mencionar un método para usar un complejo de hidruro metálico tal como borohidruro de litio y similar, hidruro metálico tal como hidruro de diisobutilaluminio y similar, diborano y borano sustituido tal como ácido clorhídrico, ácido de Lewis y similar. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, a -78°C - 80°C durante aproximadamente 30 min - aproximadamente 24 horas. Además, también se pueden mencionar condiciones de hidrogenación catalítica que usan paladio sobre carbono y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, a temperatura ambiente - 100°C durante aproximadamente 10 min a aproximadamente 6 horas. Después de la reacción, el producto en cuestión se puede obtener por purificación y similar a través de un método convencional. Esta etapa se puede llevar a cabo en el intermedio utilizado para sintetizar el intermedio (X-1). Por ejemplo, es un intermedio correspondiente al intermedio (II-5) en el esquema (I) y similar. Cuando los grupos A₁-B₁-C₁, A₂-B₂-C₂ están influenciados por una reacción de reducción, esta etapa debe realizarse antes de la introducción de los grupos A₁-B₁-C₁, A₂-B₂-C₂ al intermedio (X-1). Cuando X''' en el intermedio (X-1) es C=O, X''' en el compuesto (I-6) es metileno.

8) De los compuestos de la presente invención, un compuesto que es un compuesto representado por la fórmula (I) en donde m es 1 y n es 1 se puede obtener usando un compuesto di-sustituido en lugar del correspondiente compuesto mono-sustituido en la síntesis del compuesto (I) de la presente invención por cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria. Por ejemplo, cuando el compuesto (I-7) en donde m y n son 1, y X y Y son -CO- se toma como explicación, se usa el compuesto (XI-2) en lugar del compuesto (VII-2) del esquema (VI), y se usa el compuesto (XI-2') en lugar del compuesto (VII-2'), como se muestra en el esquema (X), y similares.

Esquema (X)



en donde A₁', V' son iguales a aquellos definidos para cada símbolo en el esquema (VI), A₂' es igual que aquel definido para A₁', D, B₁, C₁, B₂, C₂ son iguales que aquellos definidos para cada símbolo en la fórmula (I), X^a es un grupo saliente y R^b, R^h son grupos protectores.

En la fórmula, X^a, R^b son iguales que aquellos definidos para cada símbolo en el esquema (I), y el grupo protector para R^h no se limita particularmente siempre y cuando proteja A₂' y no cause reacciones secundarias durante la desprotección. Cuando la conversión de A₁'-H, A₂'-H a A₁'-B₁-C₁, A₂'-B₂-C₂ se realiza en forma gradual, R^b, R^h se usan en una combinación que permite la desprotección selectiva.

Cada etapa del esquema (X) es igual que en el esquema (VI). De modo similar, se puede obtener otro compuesto (I) de la presente invención usando un compuesto di-sustituido en lugar del correspondiente compuesto monosustituido en la síntesis de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria.

- 5 9) Un compuesto (I-8) representado por la fórmula (I) en donde uno o ambos de R_3 y R_4 es (son) alquilo que tiene 1 - 4 átomos de carbono se sintetiza mediante el siguiente esquema (XI).

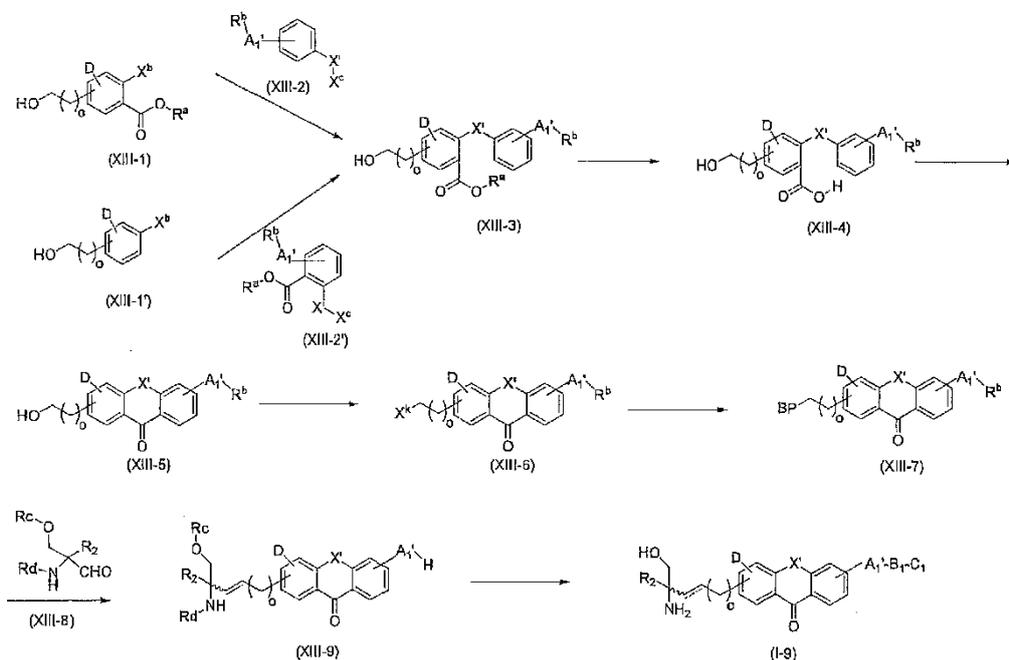
Esquema (XI)



en donde uno o ambos de R_3' y R_4' es/son alquilo que tiene 1 - 4 átomos de carbono, y X, Y, V, R_1 , R_2 , D, A_1 , B_1 , C_1 , A_2 , B_2 , C_2 , m y n son iguales a aquellos definidos para cada símbolo en la fórmula (I).

- 10 En esta etapa, el compuesto (I-8) de la presente invención se sintetiza por alquilación del grupo amino del compuesto (XII-1) de la presente invención que tiene un grupo amino primario. Para esta síntesis, se puede utilizar la reacción de aminación reductora o reacción de alquilación de amina que usa haluro de alquilo y una base. Cuando el compuesto no tiene un resto influenciado por la reacción de reducción, se puede usar la reacción de aminación reductora, y se puede obtener sometiendo a reacción un aldehído que tiene el mismo número de carbonos que aquel de R_3 o R_4 con el compuesto (XII-1) en un disolvente alcohólico tal como etanol y similares o un disolvente halogénico tal como dicloroetano y similares usando un agente reductor tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio y similares. La reducción también se puede llevar a cabo usando hidrógeno y un catalizador tal como níquel Raney, óxido de platino y similares. Para esta reacción, la generación de una base Schiff y reacción de reducción también se pueden llevar a cabo en forma secuencial. Un ácido tal como ácido acético y similares se pueden añadir como un promotor de reacción para la reacción de aminación reductora. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, bajo enfriamiento con hielo – aproximadamente 50°C durante aproximadamente 30 min - 10 horas. Después de la reacción, se puede obtener el producto en cuestión por purificación y similares a través de un método convencional. Cuando R_3 y R_4 son metilo, también se puede llevar a cabo la reacción de metilación de Eschweiler-Clarke usando un agente de reducción tal como ácido fórmico y formaldehído, o formaldehído y cianoborohidruro de sodio y similares.
- 15
- 20
- 25 10) De los compuestos de la presente invención, el compuesto (I-9) que es el compuesto (I-1) que se muestra en el esquema (I), en donde V es alquileo que tiene 1 - 4 átomos de carbono o alquilenilo que tiene 2 - 4 átomos de carbono, se sintetiza mediante el siguiente esquema (XII).

Esquema (XII)



en donde A_1' , X' son iguales que aquellos definidos para cada símbolo en el esquema (I), R^a , R^b , R^c , R^d son grupos protectores, X^b , X^k son grupos salientes, X^c es un átomo de hidrógeno o un grupo activador, o es 0 - 2, PB es un grupo saliente que contiene fósforo, y R_2 , B_1 , C_1 y D son iguales que aquellos definidos para cada símbolo en la fórmula (I).

muestra un enlace sencillo o un doble enlace.

En la fórmula, R^a , R^b , R^c , R^d , X^b , X^c son iguales que aquellos definidos para cada símbolo en el esquema (I). El grupo saliente para X^k no se limita particularmente siempre y cuando se elimine en una reacción del intermedio (XIII-6) con un compuesto de fósforo y no inhiba la reacción subsiguiente con el aldehído (XIII-8). Por ejemplo, se pueden mencionar un átomo de halógeno (concretamente un átomo de yodo, átomo de bromo, átomo de cloro y similares), metanosulfonilo, tolueno sulfonilo y similares. Como el grupo saliente para PB que contiene fósforo, se puede mencionar triarilfosfonio (concretamente, $P(C_6H_5)_3$) y $P(O)(OR)_2$ (R^1 es alquilo que tiene 1 - 4 átomos de carbono, en lo sucesivo el mismo).

Las condiciones de la primera etapa a la tercera etapa son las mismas que aquellas para la primera etapa a la tercera etapa del esquema (I).

En la cuarta etapa, el grupo hidroxilo del intermedio (XIII-5) se convierte al grupo saliente X^k . El reactivo no se limita particularmente, siempre y cuando sea un reactivo capaz de convertir el grupo hidroxilo alcohólico a X^k . Los ejemplos del reactivo utilizado cuando X^k es un átomo de halógeno incluyen N-clorosuccinimida, tetracloruro de carbono y N-bromosuccinimida, una combinación de ambos y un auxiliar de reacción tal como trifenilfosfina, una base y similares, ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, tribromuro de fósforo, pentabromuro de fósforo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, yodo, bromo, cloro, haluro de tionilo, α -haloenamino y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, en un disolvente orgánico tal como disolvente halogénico (p. ej., cloruro de metileno y similares), un disolvente etéreo (p. ej., tetrahidrofurano y similar) y similares a -30°C a 130°C durante aproximadamente 10 min a aproximadamente 6 horas. Cuando se usa un ácido inorgánico, la reacción se puede llevar a cabo en una disolución acuosa o en un sistema bicapa de un disolvente orgánico tal como tolueno y similares, y agua. Los ejemplos del reactivo utilizado cuando X^k es sulfonilo incluyen una combinación de cloruro de sulfonilo (p. ej., cloruro de metanosulfonilo, cloruro de toluenosulfonilo y similares) y una base orgánica (p. ej., trietilamina, piridina y similares). Las condiciones de reacción son, por ejemplo, en un disolvente orgánico tal como disolvente halogénico (p. ej., cloruro de metileno y similares), un disolvente etéreo (p. ej., tetrahidrofurano y similar), y similares a -30°C - 50°C durante aproximadamente 5 min - aproximadamente 3 horas. Después de la reacción se puede obtener el producto en cuestión por purificación y similares a través de un método convencional.

En la quinta etapa, el intermedio (XIII-7) que tiene un grupo saliente PB que contiene fósforo se obtiene sometiendo a reacción el intermedio (XIII-6) que tiene un grupo saliente X^k con un compuesto de fósforo. Cuando PB es el

intermedio de triarilfosfonio, se puede obtener el intermedio (XIII-7) sometiendo a reacción el intermedio (XIII-6) con triarilfosfina. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, en un disolvente inerte tal como éter dietílico, benceno, tolueno y similares a temperatura ambiente – temperatura de reflujo durante aproximadamente 30 min – aproximadamente 12 horas. Después de la reacción, se puede obtener el producto en cuestión por evaporación de disolvente, enfriamiento y adición de disolvente apenas soluble tal como éter diisopropílico, hexano y similares, según sea necesario, después de lo cual tiene lugar la recolección del sólido precipitado por filtración. Cuando PB es P(O)(OR¹)₂, se puede obtener el intermedio (XIII-7) por reacción Arbusov sometiendo a reacción el intermedio (XIII-6) con triéster de fosfito. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, sin disolvente o en un disolvente inerte tal como xileno y similares a 50°C - 170°C durante aproximadamente 30 min – aproximadamente 12 horas. Después de la reacción, se puede obtener el producto en cuestión por evaporación o destilación del exceso de fosfito triéster. Cuando PB es P(O)(OR¹)₂, el intermedio (XIII-7) puede también obtenerse sometiendo a reacción el intermedio (XIII-6) con diéster fosfónico en presencia de aditivos tales como tetra-alquilamonio, carbonato de cesio y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, xileno y similares o un disolvente polar tal como N,N-dimetilformamida y similares bajo enfriamiento con hielo hasta 50°C durante aproximadamente 30 min – aproximadamente 6 horas. Después de la reacción, se puede obtener el producto en cuestión por purificación y similar a través de un método convencional.

En la sexta etapa, el intermedio A₁'H (XIII-9) se obtiene condensando el intermedio (XIII-7) que contiene fósforo y aldehído (XIII-8) sintetizado por un método conocido (p. ej., Tetrahedron, vol. 57 (2001), pág. 6531-6538, y Journal of Organic Chemistry, vol. 69 (2004), pág. 7765-7768), reduciendo sucesivamente la olefina obtenida y desprotegiendo el grupo protector. Cuando PB es triarilfosfonio, se emplean las condiciones convencionales para la reacción de Wittig. Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo en un disolvente etéreo tal como tetrahidrofurano y similar, usando una base como hidruro de sodio, t-butóxido de potasio y similares a -30°C hasta temperatura de reflujo durante aproximadamente 30 min – aproximadamente 12 horas. Preferiblemente se puede obtener una forma A Z por reacción en un disolvente polar aprótico bajo condiciones libres de sal, o también se puede obtener preferiblemente una forma E por el método modificado de Schlosser. Después de la reacción, se puede obtener el producto en cuestión por purificación y similar a través de un método convencional. Cuando PB es P(O)(OR¹)₂, se usan las condiciones convencionales de la reacción Horner-Wadsworth-Emmons, por ejemplo, la reacción se lleva a cabo en un disolvente hidrocarbonado como benceno y similar, o en un disolvente etéreo tal como tetrahidrofurano y similar, usando una base como hidruro de sodio, t-butóxido de potasio, hexametilidisilazano de litio y similares a -20°C – temperatura de reflujo durante aproximadamente 30 min – aproximadamente 12 horas. Preferiblemente, se puede obtener una olefina de la forma E. Después de la reacción, se puede obtener el producto en cuestión por purificación y similar a través de un método convencional. Cuando V es alquileo que tiene 1 - 4 átomos de carbono, el reactivo a utilizar para la reducción subsiguiente del doble enlace no se limita siempre y cuando se use para la reducción general de olefina. Por ejemplo, se puede mencionar la hidrogenación catalítica que usa un catalizador heterogéneo tal como paladio sobre carbono, níquel Raney y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, en un disolvente alcohólico tal como etanol y similar, un disolvente etéreo tal como 1,4-dioxano y similar, o un disolvente hidrocarbonado tal como tolueno y similar a 1 - 20 atm de presión de hidrógeno bajo enfriamiento con hielo a reflujo durante 30 min - 1 semana. Se puede añadir un ácido tal como ácido acético y similares, o una base tal como trietilamina y similares a la mezcla de reacción, dependiendo de la velocidad de la reacción, las estabilidades de los compuestos y similares. Después de la reacción, se puede obtener el producto en cuestión por purificación y similar a través de un método convencional. Las condiciones de la desprotección subsiguiente del grupo protector R^b no se limitan particularmente, siempre y cuando se usen para la desprotección de grupos protectores convencionales. Por ejemplo, cuando R^b es metilo, se puede utilizar un método para usar un ácido de Lewis tal como tribromuro de boro y similares en cloruro de metileno. Cuando R^b es acilo tal como acetilo y similares, se puede usar un método que emplea una base inorgánica como hidróxido sódico y similares en un disolvente mixto de un disolvente alcohólico y agua. Cuando R^b es un grupo protector de tipo éter tal como metoximetilo, tetrahidropiraniolo, t-butilo y similar, se puede usar un método que emplea un ácido como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y similar. Cuando R^b es un grupo protector (p.ej., bencilo, bencilo sustituido, benciloximetilo y similares) que también puede desprotegerse por hidrogenólisis o hidrogenación catalítica, la desprotección de R^b puede efectuarse simultáneamente con la reducción antes mencionada del doble enlace. Cuando V es alquileo que tiene 1 - 4 átomos de carbono, la desprotección del grupo protector R^b se realiza sin reducción del doble enlace. Las condiciones para la desprotección no se limitan particularmente, siempre y cuando no se dañe el alquileo. Por ejemplo, cuando R¹ es 4-metoxibencilo, se puede mencionar una reacción de oxidación con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) y similar, y cuando R^b es sililo como trialkilsililo y similar, se puede mencionar la desprotección por un ácido inorgánico como ácido clorhídrico y similar o un compuesto de flúor tal como fluoruro de tetrabutilamonio. Cuando B₁-C₁, que es una estructura parcial del compuesto (I-1) de la presente invención, no está influenciado por las condiciones de reducción anteriormente mencionadas, B₁-C₁, que es una estructura parcial del compuesto (I-1) de la presente invención, se puede usar para R^b. En este caso, la desprotección de R^b no es necesaria, y la conversión de A₁'H a A₁'-B₁-C₁ en la etapa final también puede omitirse.

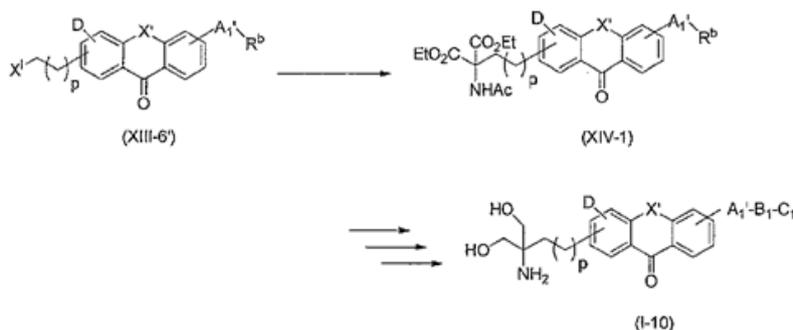
El compuesto (I-9) de la presente invención se puede sintetizar a partir del compuesto (XIII-9) por un método similar a los esquemas (I) y (II).

El compuesto (I) de la presente invención descrito en los otros esquemas (p. ej., el compuesto (I-1'), compuesto (I-3), compuesto (I-4) etc.) en donde V es alquileo que tiene 1 - 4 átomos de carbono o alquileo que tiene 2 - 4 átomos

de carbono se puede obtener sometiendo a reacción el grupo saliente PB que contiene fósforo con un aldehído en el mismo modo que en el esquema (XII).

- 11) De los compuestos de la presente invención, el compuesto (I-10) que es un compuesto representado por la fórmula (I) en donde V es alquileo que tiene 1 - 4 átomos de carbono, y R₂ es un grupo hidroximetilo, también se sintetiza a partir del siguiente esquema (XIII).

Esquema (XIII)



en donde A₁' , X' son iguales que aquellos definidos para cada símbolo en el esquema (I), R^b es un grupo protector, X¹ es un grupo saliente, p es 0 – 3 y B₁, C₁ y D son iguales que aquellos definidos para cada símbolo en la fórmula (I).

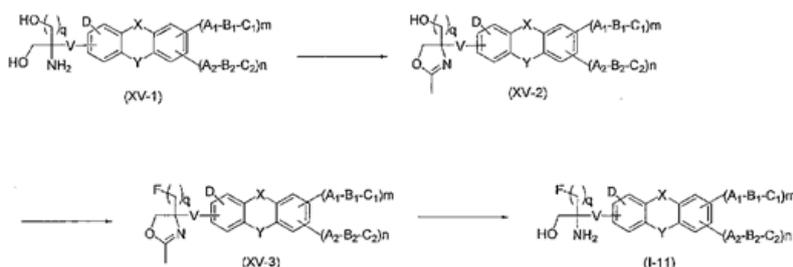
- 10 En la fórmula, R^b es igual que aquel definido para el símbolo del esquema (I). El grupo saliente para X¹ no se limita particularmente siempre y cuando se elimine en la reacción del intermedio (XIII-6') con ácido aminomalónico. Por ejemplo, se pueden mencionar un átomo de halógeno (concretamente, un átomo de yodo, átomo de bromo, átomo de cloro y similar), metanosulfonilo, toluenosulfonilo y similares.

- 15 En la primera etapa, el intermedio (XIV-1) se obtiene por una reacción de condensación (XIII-6') obtenida por un método similar a aquel de la síntesis del compuesto (XIII-6) y acetamido dietil malonato. Esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente polar tal como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similar, o en un disolvente etéreo tal como tetrahidrofurano y similar, en presencia de una base. Como la base, se pueden mencionar hidruro de sodio, hidróxido de potasio, t-butóxido de potasio y similares. Las condiciones de reacción incluyen, por ejemplo, enfriamiento con hielo – aproximadamente 50°C durante aproximadamente 10 min – aproximadamente 5 horas.
- 20 Después de la reacción, se puede obtener el producto en cuestión por purificación y similar a través de un método convencional.

El intermedio obtenido (XIV-1) puede llevar al compuesto (I-10) de la presente invención por un método conocido (p. ej., Journal of Medicinal Chemistry, vol. 43 (2000), pág. 2946-2961). A₁'H se puede convertir a A₁'-B₁-C₁ sintetizando de acuerdo con un método similar a los esquemas (I) y (II).

- 25 12) De los compuestos de la presente invención, el compuesto (I-11) que es un compuesto representado por la fórmula (I) en donde R₁, R₃, R₄ son cada uno un átomo de hidrógeno, y R₂ es ω-fluoroalquilo, también se sintetiza mediante el siguiente esquema (XIV).

Esquema (XIV)



en donde q es un número entero de 1 - 4, y X, Y, V, A₁, B₁, C₁, A₂, B₂, C₂, m, n y D son iguales a aquellos definidos

para cada símbolo en la fórmula (I).

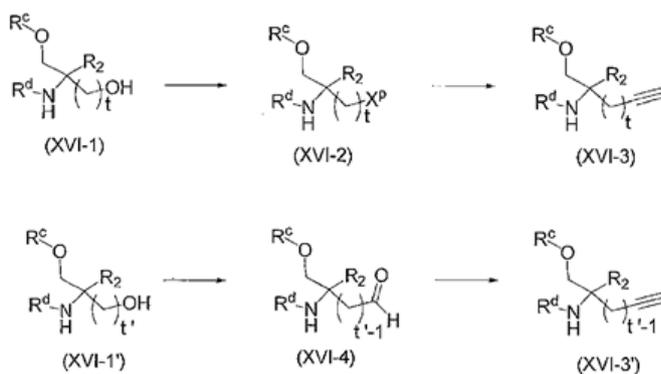
En la primera etapa, la forma oxazolina (XV-2) es sintetizada por el compuesto protector (XV-1) de la fórmula (I) en donde R es un átomo de hidrógeno, y R₂ es ω-hidroxi alquilo. Esta etapa se puede llevar a cabo sometiendo a reacción en un disolvente polar tal como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y similar, un disolvente halogénico tal como cloruro de metileno y similares, o un disolvente hidrocarbonado tal como tolueno y similar, usando éster de ácido ortoacético como reactivo. Además, para la promoción de la reacción, se puede añadir una base como N,N-diisopropiletilamina y similar, o un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico y similar. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, a temperatura ambiente – reflujo durante aproximadamente 30 min – aproximadamente 12 horas. Después de la reacción, se puede obtener el producto en cuestión por purificación y similar a través de un método convencional.

En la segunda etapa, el compuesto fluorado (XV-3) se sintetiza fluorando el grupo hidroxilo del compuesto (XV-2). Como el reactivo de fluoración, se pueden mencionar trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST), 2,2-difluoro-1,3-dimetilimidazolidina (DFI) y similares. En esta etapa, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente halogénico tal como cloruro de metileno y similares, o en un disolvente hidrocarbonado tal como hexano y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, a -78°C – temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min – aproximadamente 12 horas. Después de la reacción, se puede obtener el producto en cuestión por purificación y similar a través de un método convencional que incluye convertir el grupo hidroxilo del compuesto (XV-2) a la correspondiente forma de sulfonato, y posteriormente someter a reacción con ion de flúor. Por ejemplo, cuando se usan fluoruro de p-toluenosulfonilo y fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), la reacción se lleva a cabo en un disolvente etéreo tal como tetrahidrofurano y similar a temperatura ambiente - 80°C durante aproximadamente 1 hora – aproximadamente 24 horas. En esta reacción, se puede añadir un agente de deshidratación como tamices moleculares y similares. Después de la reacción, se puede obtener el producto en cuestión por purificación y similar a través de un método convencional.

En la tercera etapa, el compuesto (I-11) de la presente invención se prepara desprotegiendo el compuesto (XV-3). Esta etapa se puede llevar a cabo por una reacción de desprotección convencional. Concretamente, se puede efectuar usando un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y similar. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, en un disolvente alcohólico tal como etanol y similar o un disolvente mixto de estos con agua a temperatura ambiente - 100°C durante aproximadamente 30 min – aproximadamente 12 horas. El producto en cuestión se puede obtener por purificación y similar de la mezcla de reacción a través de un método convencional.

13) De los compuestos de la presente invención, el compuesto que es un compuesto representado por la fórmula (I) en donde V es alquileo que tiene 2 - 4 átomos de carbono o alquileo que tiene 2 - 4 átomos de carbono puede también sintetizarse usando el compuesto (XVI-3) o el compuesto (XVI-3') sintetizado mediante el siguiente esquema (XV) en lugar del compuesto (II-7) del esquema (I).

Esquema (XV)



en donde X^p es un grupo saliente, t es 0 - 2, t' es 1 - 3 y R₂ es igual que aquel definido para el símbolo en la fórmula (I).

En la fórmula, R^c, R^d son iguales a aquellos definidos anteriormente. El grupo saliente X^p no se limita particularmente, siempre y cuando se elimine durante la introducción de acetileno. Por ejemplo, se pueden mencionar un átomo de halógeno (concretamente átomo de yodo, átomo de bromo, átomo de cloro y similar), metanosulfonilo, toluenosulfonilo y similares.

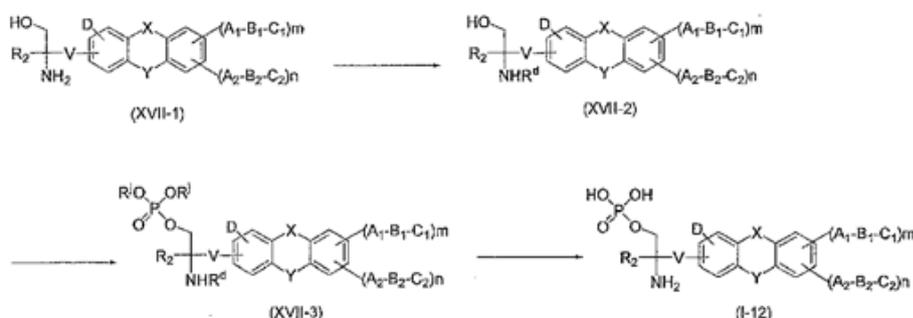
La primera etapa para sintetizar el compuesto (XVI-2) es la conversión de un grupo hidroxilo a un grupo saliente X^p. Para esta etapa, se pueden mencionar condiciones de reacción similares a aquellas de la etapa del compuesto (XIII-5) al compuesto (XIII-6) en el esquema (XII).

La segunda etapa es una reacción de introducción de acetileno a un grupo saliente. Si bien las condiciones no se limitan particularmente siempre y cuando pueda introducirse acetileno, por ejemplo, se somete a reacción acetiluro tal como metal acetiluro como acetiluro de litio y similares. Las condiciones de reacción son en un disolvente tal como sulfóxido de dimetilo, tetrahidrofurano y similar a -50°C – temperatura ambiente.

5 El compuesto (XVI-3') se puede sintetizar a partir del compuesto (XVI-1') mediante el compuesto (XVI-4). La etapa para sintetizar el compuesto (XVI-4) es una reacción de oxidación, y no se limita particularmente siempre y cuando el grupo hidroximetilo pueda oxidarse a aldehído. Por ejemplo, se pueden mencionar las condiciones para la reacción Dess-Martin que usa un reactivo de peryodinano Dess-Martin, la oxidación Swern que usa cloruro de oxalilo y DMSO y similares. Como las condiciones para convertir el aldehído (XVI-4) al compuesto (XVI-3'), se pueden
 10 mencionar las condiciones de la reacción de síntesis de alquino Seyferth-Gilbert que emplea tosil azida y éster de ácido fosfónico, que se describen en SYNTHESIS, 2006, pág. 753 - 755,

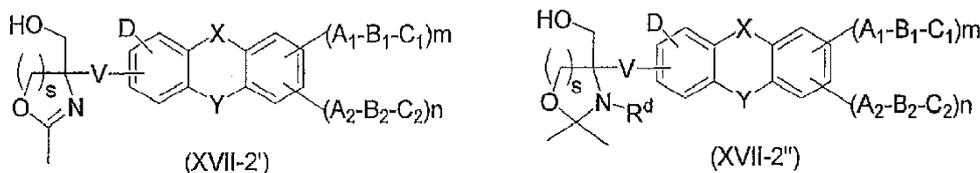
14) De los compuestos de la presente invención, el compuesto (I-12) representado por la fórmula (I) en donde R₁ es P(=O)(OH)₂, y R₃ y R₄ son ambos átomos de hidrógeno, se sintetiza mediante el siguiente esquema (XVI).

Esquema (XVI)



15 en donde R^d, Rⁱ son grupos protectores, y R₂, X, Y, V, A₁, B₁, C₁, A₂, B₂, C₂, m, n y D son iguales que aquellos definidos para cada símbolo en la fórmula (I).

R^d en la fórmula es igual que aquel definido anteriormente. Cuando R₂ del compuesto (XVII-2) contiene un grupo hidroxilo, el grupo hidroxilo puede desprotegerse por un grupo protector R^e (R^e es igual que como se definió anteriormente). Cuando R₂ es hidroximetilo desprotegido o hidroxietilo protegido, su grupo protector R^e se une a R^d o al átomo de nitrógeno al que está unido R^d para formar el siguiente compuesto cíclico (XVII-2', XVII-2''):



en donde s es 1 o 2, y los otros símbolos son iguales a aquellos definidos para el esquema (XVI), mediante lo cual se pueden proteger el grupo amino y el grupo hidroxilo. El grupo protector para Rⁱ en la fórmula no se limita particularmente siempre y cuando proteja el grupo fosfato. Por ejemplo, se pueden mencionar alquilo (preferiblemente que tiene un número de carbonos de aproximadamente 1 - 6, concretamente t-butilo y similares), bencilo, fenilo y similares.

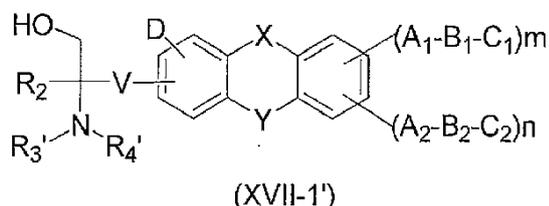
En la primera etapa, el compuesto protegido con el grupo amino (XVII-2) se sintetiza protegiendo el grupo amino del compuesto (XVII-1) que es un compuesto de la fórmula (I) en donde R₁ es un átomo de hidrógeno. Esta etapa se puede llevar a cabo mediante una reacción de protección del grupo amino convencional. Concretamente, cuando se emplea acilo, alquiloxicarbonilo, benciloicarbonilo o similar como el grupo protector R^d, esta etapa se puede llevar a cabo en alcohol tal como metanol y similar, o en un sistema bicapa o una mezcla de agua y un disolvente orgánico como acetato de etilo, cloroformo y similar. Los ejemplos del reactivo que se ha de utilizar incluyen cloruro de ácido tal como cloruro de acetilo, cloruro de benciloicarbonilo y similares, anhídrido de ácido como anhídrido acético, dicarbonato de di-t-butilo y similares. Se puede añadir una base orgánica como trietilamina y similares, o una base inorgánica como bicarbonato de sodio y similares como promotor de reacción para esta reacción. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, bajo enfriamiento con hielo - 50°C durante aproximadamente 30 min – aproximadamente 24 horas. Después de la reacción, se puede obtener el compuesto protegido con el grupo amino (XVII-2) por purificación y similar a través de un método convencional. Cuando se protegen el grupo amino y el grupo hidroxilo contenidos en R₂ simultáneamente como una oxazolina de la fórmula (XVII-2'), esta etapa se puede llevar a cabo por la reacción en un disolvente polar tal como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y similares, un
 30
 35
 40

disolvente halogénico tal como cloruro de metileno y similares, o un disolvente hidrocarbonado tal como tolueno y similares, usando éster del ácido ortoacético como reactivo. A su vez, para promover la reacción, puede añadirse una base tal como N,N-diisopropiletilamina y similares, o un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, a temperatura ambiente – reflujo durante aproximadamente 30 min – aproximadamente 12 horas. Después de la reacción se puede obtener el compuesto protegido con el grupo amino (XVII-2') por purificación y similares a través de un método convencional.

En la segunda etapa, el compuesto de fosforilación (XVII-3) se sintetiza sometiendo a reacción el compuesto protegido con el grupo amino (XVII-2) con un reactivo de fosforilación (p. ej., triéster de ácido de fósforo, cloruro de fosforilo, fosforamidita y oxidante, tetrabenciléster de ácido pirrofosfórico y similares). Cuando se usa éster de ácido de fósforo como el reactivo de fosforilación, esta etapa se puede llevar a cabo bajo condiciones no acuosas, preferiblemente en un disolvente halogénico tal como cloruro de metileno y similar, y usando una base orgánica como piridina, trietilamina y similar, y un aditivo tal como tetrabromuro de carbono y similares. Las condiciones de reacción incluyen enfriamiento con hielo - 80°C durante aproximadamente 5 – aproximadamente 24 horas. Después de la reacción, se puede obtener el producto en cuestión por purificación y similar a través de un método convencional. Para esta reacción, también se puede someter a reacción un reactivo de fosforilación convencional (cloruro de fósforo y una base, fosforoamidita y oxidante, y similares) por un método conocido y sintetizarse. Por ejemplo, cuando se usan fosforoamidita y un oxidante, la reacción se lleva a cabo en un disolvente halogénico tal como cloruro de metileno y similar, un disolvente etéreo como tetrahidrofurano y similar, un disolvente polar como acetonitrilo y similar o un disolvente mixto de estos, usando fosforoamidita como di-t-butilo diisopropilfosforoamidita y similares bajo enfriamiento con hielo - 50°C durante aproximadamente 10 min - 5 horas. Se pueden añadir 1H-tetrazol y similares como un promotor de reacción. Se pueden añadir tetrazol y similares como un promotor de reacción para esta reacción. Para una reacción de oxidación de fósforo sucesivamente realizada después de la fosforilación, se pueden usar peróxido orgánico como ácido m-cloroperbenzoico, hidroperóxido de t-butilo y similares o un peróxido inorgánico tal como peróxido de hidrógeno y similares. La reacción se lleva a cabo bajo enfriamiento con hielo - 50°C durante aproximadamente 3 min – aproximadamente 1 hora. Después de la reacción, se puede obtener fosforilato (XVII-3) por purificación y similares a través de un método convencional.

En la tercera etapa, el compuesto (I-12) de la presente invención se prepara a partir de una forma fosforilada (XVII-3). Esta etapa se puede llevar a cabo por desprotección convencional. Concretamente, la etapa se puede llevar a cabo por hidrogenólisis, usando un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y similares, un ácido de Lewis como bromuro de trimetilsililo y similares. Cuando se usa hidrogenólisis para esta reacción, esta etapa se realiza, por ejemplo, en un disolvente alcohólico tal como metanol y similares, usando un catalizador como paladio sobre carbono y similares en una atmósfera de hidrógeno. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, a temperatura ambiente - 60°C durante aproximadamente 1 – aproximadamente 24 horas. Después de la reacción, se puede obtener el producto en cuestión por purificación y similar a través de un método convencional. Las condiciones de reacción cuando se usa un ácido para esta reacción son, por ejemplo, en un disolvente alcohólico como etanol y similares o en un disolvente mixto de estos con agua a temperatura ambiente - 100°C durante aproximadamente 30 min - 12 horas. Después de la reacción, se puede obtener el producto en cuestión por purificación y similar a través de un método convencional. Un compuesto en el que uno de R₃, R₄ es un átomo de hidrógeno, y el otro es alquilo que tiene 1 - 4 átomos de carbono también se puede sintetizar por un método similar.

15) De los compuestos de la presente invención, un compuesto que es un compuesto representada por la fórmula (I) en donde R es P(=O)(OH)₂, y R₃ y R₄ son cada uno alquilo que tiene 1 - 4 átomos de carbono se puede sintetizar usando, como material de partida, un compuesto representado por la siguiente fórmula (XVII-1') en lugar del compuesto (XVII-1):



en donde R₃' y R₄' son cada uno alquilo que tiene 1 - 4 átomos de carbono, y cada uno de los otros símbolos es igual a aquel definido para el esquema (XVI), omitiendo la primera etapa del esquema (XVI), y por un método similar.

El compuesto de la presente invención se puede convertir a una sal de adición de ácido según sea necesario por tratamiento con un ácido en un disolvente adecuado (agua, alcohol, éter y similar). Además, el compuesto obtenido de la presente invención se puede convertir a un hidrato o solvato por tratamiento con agua, disolvente que contiene agua u otro disolvente (p. ej., alcohol etc.).

El compuesto así obtenido de la presente invención se puede aislar y purificar por medios de separación conocidos per se, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción de disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fases, cromatografía y similares. Cuando el compuesto de la presente invención se obtiene como una forma de base libre, se puede convertir a una sal en cuestión por un método conocido per se o un

método análogo, y cuando se obtiene como una sal puede convertirse a una forma libre u otra sal en cuestión por un método conocido per se o un método análogo a este.

5 Cuando el compuesto de la presente invención tiene isómeros que se seleccionan a partir de un isómero óptico, estereoisómero, regioisómero, rotámero cualquiera de los isómeros y mezclas mencionados también se abarcan dentro del compuesto de la presente invención. Por ejemplo, cuando el compuesto de la presente invención tiene un isómero óptico, también se abarca un isómero óptico resuelto a partir del racemato en el compuesto de la presente invención. Dichos isómeros se pueden obtener como especies individuales por un método sintético y método de separación conocido per se (p. ej., concentración, extracción de disolvente, cromatografía de columna, recristalización).

10 El compuesto de la presente invención puede ser un cristal, y dicho cristal se abarca en el compuesto de la presente invención, o bien la forma cristalina monoforma o mezcla de forma cristalina. El cristal se puede producir por cristalización aplicando un método de cristalización conocido per se. Además, el compuesto de la presente invención puede ser un cocrystal farmacéuticamente aceptable o una sal cocrystalina. Como se emplea en este documento, cocrystal o sal cocrystalina significa una sustancia cristalina compuesta por dos o más clases de sólido único a
15 temperatura ambiente, en donde cada uno tiene distintas propiedades físicas (p. ej., estructura, punto de ebullición, calor de fusión, higroscopicidad, estabilidad). El cocrystal y la sal cocrystalina se pueden producir de acuerdo con un método de cocrystalización conocido per se.

Un compuesto marcado con un isótopo (p. ej., ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S) y similares también se abarca en el compuesto de la presente invención.

20 El compuesto de la presente invención es útil para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades autoinmunes (p. ej., artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, encefalomiелitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, síndrome nefrótico, psoriasis, diabetes mellitus de tipo I, etc.); profilaxis o supresión de resistencia o rechazo agudo o rechazo crónico de trasplante de órganos o tejidos (p. ej., incluidos trasplante y trasplante heterogéneo de corazón, riñón, hígado, pulmón, médula ósea, córnea, páncreas, intestino delgado, extremidad, músculo, nervio, médula grasa,
25 duodeno, piel, islotes del páncreas y similares) en mamíferos como seres humanos, perro, gato, bovino, caballo, porcino, mono, ratón y similares; enfermedad injerto contra hospedante (GvH) debido a trasplante de médula ósea; y el tratamiento o la profilaxis de enfermedades alérgicas (p. ej., dermatitis atópica, rinitis alérgica, asma, etc.).

El sujeto de administración del compuesto de la presente invención incluye mamíferos como seres humanos, perros, gatos, bovinos, caballos, porcinos, monos, ratones y similares, y similares.

30 En la presente memoria, "profilaxis" significa el acto de administrar el compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que contiene el compuesto a un individuo que no ha desarrollado una enfermedad o síntoma. A su vez, "tratamiento" significa el acto de administrar el compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que contiene el compuesto a un individuo que ya ha desarrollado una enfermedad o trastorno o síntoma. Por consiguiente, el acto de administración a un individuo que ya ha desarrollado una
35 enfermedad o trastorno o síntoma para la prevención del empeoramiento del síntoma y similar, prevención de ataques o prevención de recurrencia es una realización del "tratamiento".

40 Cuando el compuesto de la presente invención se usa como medicamento, el compuesto de la presente invención se mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable (excipiente, aglutinante, disgregante, corrector, saporífero, emulsionante, solubilizante y similar) y la composición o preparación farmacéutica obtenida (preparación oral, inyección y similar) se puede administrar oral o parenteralmente. Una composición farmacéutica se puede preparar de acuerdo con un método general.

45 En la presente memoria, parenteral incluye inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, administración por el método de goteo o tópica (administración transdérmica, administración transocular, administración transpulmonar-bronquial, administración transnasal, administración transrectal y similar) y similares.

50 El contenido del compuesto de la presente invención que se puede combinar con un vehículo puede variar dependiendo del individuo que se ha de tratar y de la forma de administración particular. No obstante, la dosis particular de los pacientes particulares se determina dependiendo de varios factores como la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, el método de administración, la tasa de aclaramiento y la gravedad de la enfermedad bajo tratamiento.

55 La dosis del compuesto de la presente invención se determina teniendo en consideración la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de aclaramiento y la gravedad de la enfermedad de los pacientes bajo tratamiento, así como también otros factores. El compuesto de la presente invención no afecta el ritmo cardiaco y se puede usar de modo seguro. Su dosis diaria varía dependiendo de la condición y del peso corporal de los pacientes, la clase de compuesto, la ruta de administración y similares. Por ejemplo, para administración parenteral, se administra por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular, transdérmica, transocular, transpulmonar o bronquial, transnasal o rectal a aproximadamente 0,01 - 50 mg/ paciente/día, y para administración oral, se administra a aproximadamente 0,01 - 150 mg/ paciente/día.

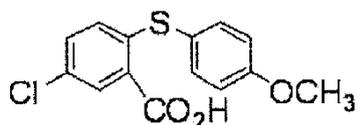
Ejemplos

La presente invención se explica en detalle a continuación, haciendo referencia a los Ejemplos y Ejemplos experimentales que no deben interpretarse como limitativos.

Ejemplo de referencia 1

5 Síntesis de [2-acetoximetil-2-acetilamino-4-(7-hidroxi-9-oxo-9H-tioxanten-2-il)butil]acetato

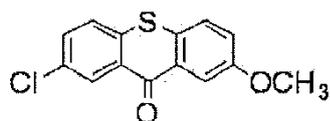
1) Síntesis de ácido 5-cloro-2-(4-metoxifeniltio)benzoico (Compuesto del ejemplo de referencia 1-1)



Una mezcla de ácido 5-cloro-2-yodobenzoico (25,0 g), 4-metoxibencenotiol (10,9 ml), hidróxido de potasio (19,3 g), polvo de cobre (0,60 g) y agua (300 ml) se agitó a reflujo durante 9 horas. La mezcla de reacción se vertió en una disolución mixta de acetato de etilo y agua, la capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado agitando, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se lavó con éter diisopropílico y hexano (1:10) para dar el compuesto del Ejemplo de referencia 1-1 (25,0 g) en la forma de un polvo blanco.

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 3,87(3H, s), 6,69(1H,d,J=8,7Hz), 6,99(2H,d,J=8,8Hz), 7,23(1H,dd,J=2,6,9,0Hz), 7,49(2H,d,J=8,8Hz), 8,09(1H,d,J=2,4Hz).

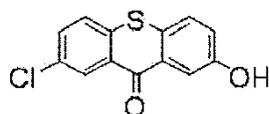
2) Síntesis de 2-cloro-7-metoxi-9H-tioxanten-9-ona (Compuesto del Ejemplo de referencia 1-2)



Al Compuesto del ejemplo de referencia 1-1 (25,0 g) se le añadió ácido sulfúrico (120 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 5°C durante 25 min mientras se pulverizaban terrones de polvo. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (1000 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. El sólido precipitado se recogió por filtración, se suspendió en disolución de hidróxido sódico acuosa 0,5M (1000 ml), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El sólido se recogió por filtración y se secó para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 1-2 (9,30 g) en la forma de un polvo amarillo.

25 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta(\text{ppm})$: 3,91(3H,s), 7,48(1H,dd,J=3,0,8,7Hz), 7,84(1H,dd,J=2,8,8,8Hz), 7,85(1H,d,J=8,8Hz), 7,93(1H,d,J=3,0Hz), 7,95(1H,d,J=8,7Hz), 8,41(1H,d,J=2,3Hz).

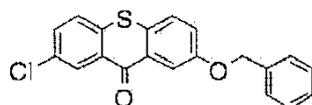
3) Síntesis de 2-cloro-7-hidroxi-9H-tioxanten-9-ona (Compuesto del ejemplo de referencia 1-3)



A una disolución del Compuesto del ejemplo de referencia 1-2 (9,30 g) en 1,2-dicloroetano (120 ml) se le añadió una disolución 1M (168 ml) de tribromuro de boro en cloruro de metileno, y la mezcla se agitó a 60°C durante 10 horas. Bajo enfriamiento con hielo, se añadió gradualmente metanol (250 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió agua (500 ml) al residuo, y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se suspendió en cloroformo (200 ml) y se recogió por filtración. El sólido obtenido se suspendió en éter dietílico (200 ml) y se recogió por filtración para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 1-3 (4,80 g) en la forma de un polvo pardo.

35 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta(\text{ppm})$: 7,31(1H,dd,J=2,5,8,6Hz), 7,74(1H,d,J=8,6Hz), 7,82(1H,dd,J=2,4,8,6Hz), 7,85(1H,d,J=2,6Hz), 7,92(1H,d,J=8,7Hz), 8,38(1H,d,J=2,4Hz), 10,24(1H,s).

4) Síntesis de 2-benciloxi-7-cloro-9H-tioxanten-9-ona (Compuesto del ejemplo de referencia 1-4)

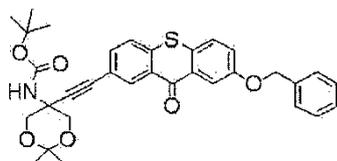


A una disolución del Compuesto del ejemplo de referencia 1-3 (6,15 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se le añadieron carbonato de potasio (9,71 g) y bromuro de bencilo (2,92 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 2 horas y adicionalmente a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se añadió a agua, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y éter diisopropílico para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 1-4 (7,49 g) como un polvo pardo.

5 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)\delta(\text{ppm}): 5,28(2\text{H},\text{s}), 7,33-7,37(1\text{H},\text{m}), 7,42(2\text{H},\text{t},\text{J}=7,4\text{Hz}), 7,51(2\text{H},\text{d},\text{J}=7,2\text{Hz}), 7,55(1\text{H},\text{dd},\text{J}=2,9,8,7\text{Hz}), 7,84(1\text{H},\text{dd},\text{J}=2,4,8,7\text{Hz}), 7,86(1\text{H},\text{d},\text{J}=9,0\text{Hz}), 7,95(1\text{H},\text{d},\text{J}=8,7\text{Hz}), 8,02(1\text{H},\text{d},\text{J}=3,0\text{Hz}), 8,40(1\text{H},\text{d},\text{J}=2,4\text{Hz}).$

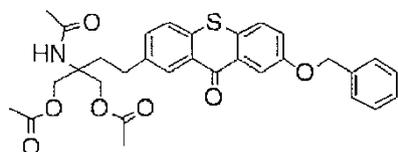
5) Síntesis de {5-[(7-benciloxi-9-oxo-9H-tioxanten-2-il)etilil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo (Compuesto del ejemplo de referencia 1-5)



10 Una mezcla del Compuesto del ejemplo de referencia 1-4 (8,83 g), (5-etinil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)carbamato de t-butilo (6,71 g), carbonato de cesio (22,4 g), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (715 mg), diclorobis(acetonitrilo)paladio (II) (130 mg) y acetonitrilo (220 ml) se agitó a reflujo durante 10 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (1200 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, y el residuo obtenido se lavó con una mezcla de éter dietílico y hexano (1:2) para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 1-5 (9,45 g) en la forma de un polvo amarillo.

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}): 1,47(3\text{H},\text{s}), 1,50(9\text{H},\text{s}), 1,53(3\text{H},\text{s}), 4,09(2\text{H},\text{d},\text{J}=11,4\text{Hz}), 4,13(2\text{H},\text{d},\text{J}=11,4\text{Hz}), 5,21(2\text{H},\text{s}), 5,24(1\text{H},\text{brs}), 7,34-7,37(2\text{H},\text{m}), 7,42(2\text{H},\text{t},\text{J}=7,4\text{Hz}), 7,48-7,53(4\text{H},\text{m}), 7,63(1\text{H},\text{dd},\text{J}=1,7,8,5\text{Hz}), 8,18(1\text{H},\text{d},\text{J}=2,7\text{Hz}), 8,68(1\text{H},\text{d},\text{J}=1,6\text{Hz}).$

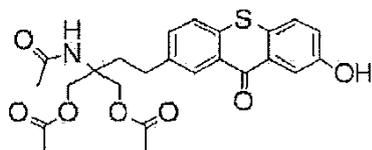
20 6) Síntesis de [2-acetoximetil-2-acetilamino-4-(7-benciloxi-9-oxo-9H-tioxanten-2-il)butil]acetato (Compuesto del ejemplo de referencia 1-6)



25 A una disolución del Compuesto del ejemplo de referencia 1-5 (9,45 g) en 1,4-dioxano (250 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (que contenía aproximadamente 50% agua, 9,5 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se concentró, y una mezcla del residuo obtenido, carbonato de potasio (6,84 g), bromuro de bencilo (1,96 ml) y N,N-dimetilformamida (40 ml) se agitó a 50°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se añadió a agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió disolución de etanol y cloruro de hidrógeno 2M (150 ml) y ácido clorhídrico concentrado (20 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió acetato de etilo (100 ml), y el sólido precipitado se recogió por filtración. Al residuo obtenido se le añadieron piridina (60 ml) y anhídrido acético (50 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora y adicionalmente a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se añadió a agua con hielo (500 ml) y acetato de etilo (800 ml), y se añadió gradualmente carbonato ácido de sodio saturado acuoso (500 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con ácido clorhídrico 1M, carbonato ácido de sodio saturado acuoso y salmuera saturada sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con una mezcla de éter dietílico y éter diisopropílico para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 1-6 (6,80 g) en la forma de un polvo amarillo.

30 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}): 2,00(3\text{H},\text{s}), 2,12(6\text{H},\text{s}), 2,27-2,31(2\text{H},\text{m}), 2,75-2,79(2\text{H},\text{m}), 4,37(4\text{H},\text{s}), 5,22(2\text{H},\text{s}), 5,76(1\text{H},\text{brs}), 7,34(1\text{H},\text{dd},\text{J}=2,8,8,7\text{Hz}), 7,35-7,37(1\text{H},\text{m}), 7,42(2\text{H},\text{t},\text{J}=7,5\text{Hz}), 7,47-7,55(5\text{H},\text{m}), 8,19(1\text{H},\text{d},\text{J}=2,6\text{Hz}), 8,44(1\text{H},\text{d},\text{J}=1,4\text{Hz}).$

7) Síntesis de [2-acetoximetil-2-acetilamino-4-(7-hidroxi-9-oxo-9H-tioxanten-2-il)butil]acetato (Compuesto del ejemplo de referencia 1)



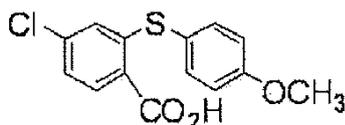
5 A una suspensión del Compuesto del ejemplo de referencia 1-6 (6,80 g) en cloruro de metileno (26 ml) se le añadió yodotrimetilsilano (2,3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió más yodotrimetilsilano (2,3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 día. A la mezcla de reacción se le añadió metanol bajo enfriamiento con hielo para inactivar la reacción. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 1 (3,09 g) en la forma de un polvo amarillo.

¹H-NMR(DMSO-d₆)δ(ppm):1,87(3H,s), 2,02-2,06(2H,m), 2,04(6H,s), 2,69-2,73(2H,m), 4,22(2H,d,J=11,1Hz), 4,31(2H,d,J=11,1Hz), 7,27(1H,dd,J=2,7,8,9Hz), 7,58(1H,dd,J=1,7,8,3Hz), 7,69(1H,d,J=8,7Hz), 7,73(1H,brs), 7,75(1H,d,J=8,3Hz), 7,86(1H,d,J=2,9Hz), 8,30(1H,d,J=1,7Hz), 10,13(1H,s).

Ejemplo de referencia 2

15 Síntesis de [2-acetoximetil-2-acetilamino-4-(7-hidroxi-9-oxo-9H-tioxanten-3-il)butil]acetato

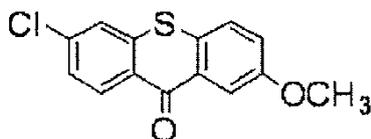
1) Síntesis de ácido 4-cloro-2-(4-metoxifenil)benzoico (Compuesto del ejemplo de referencia 2-1)



20 Una mezcla de ácido 4-cloro-2-yodobenzoico (20,0 g), 4-metoxibencenotiol (8,71 ml), hidróxido de potasio (15,4 g), polvo de cobre (0,48 g) y agua (240 ml) se agitó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en una disolución mixta de acetato de etilo y ácido clorhídrico 1M, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se lavó con éter diisopropílico y hexano (1:8) para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 2-1 (18,8 g) en la forma de un polvo blanco.

25 ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm):3,89(3H,s), 6,69(1H,d,J=1,8Hz), 7,01(2H,d,J=8,6Hz), 7,09(1H,dd,J=2,0,8,3Hz), 7,50(2H,d,J=8,6Hz), 8,04 (1H,d,J=8,5Hz).

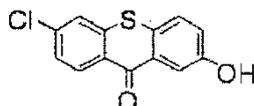
2) Síntesis de 6-cloro-2-metoxi-9H-tioxanten-9-ona (Compuesto del ejemplo de referencia 2-2)



30 Al Compuesto del ejemplo de referencia 2-1 (18,8 g) se le añadió ácido sulfúrico (110 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 50 min mientras se pulverizaba con terrones de polvo. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (700 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido precipitado se recogió por filtración, se suspendió en disolución de hidróxido sódico acuosa 1M (800 ml), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 2-2 (12,3 g) en la forma de un polvo amarillo.

35 ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm):3,95(3H,s), 7,29(1H,dd,J=2,7,8,7Hz), 7,43(1H,dd,J=2,0,8,9Hz), 7,50(1H,d,J=8,7Hz), 7,60(1H,d,J=1,9Hz), 8,07(1H,d,J=2,8Hz), 8,57(1H,d,J=8,7Hz).

3) Síntesis de 6-cloro-2-hidroxi-9H-tioxanten-9-ona (Compuesto del ejemplo de referencia 2-3)

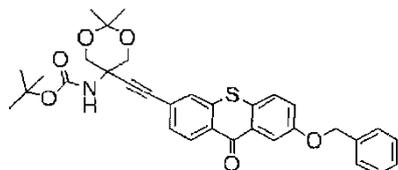


A una disolución del Compuesto del ejemplo de referencia 2-2 (12,3 g) en 1,2-dicloroetano (200 ml) se le añadió

disolución 1M (200 ml) de tribromuro de boro en cloruro de metileno, y la mezcla se agitó a 60°C durante 7 horas. Bajo enfriamiento con hielo, se añadió gradualmente metanol (250 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió agua (350 ml) al residuo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 2-3 (10,7 g) en la forma de un polvo amarillo.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 7,29(1H,dd,J=2,8,8,7Hz), 7,59(1H,dd,J=1,7,8,7Hz), 7,72(1H,d,J=8,7Hz), 7,84(1H,d,J=2,8Hz), 8,06(1H,d,J=1,8Hz), 8,43(1H,d,J=8,7Hz), 10,24(1H,brs).

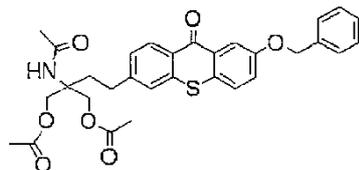
4) Síntesis de {5-[(7-benciloxi-9-oxo-9H-tioxanten-3-il)etilnil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo (Compuesto del ejemplo de referencia 2-4)



Por un método similar a aquel para sintetizar el Compuesto del ejemplo de referencia 1-5 a partir del Compuesto del ejemplo de referencia 1-3, se obtuvo el Compuesto del ejemplo de referencia 2-4 en la forma de un polvo amarillo a partir del Compuesto del ejemplo de referencia 2-3,

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,47(3H,s), 1,50(9H,s), 1,53(3H,s), 4,08(2H,d,J=11,4Hz), 4,13(2H,d,J=11,4Hz), 5,21(2H,s), 5,25(1H,brs), 7,33-7,37(2H,m), 7,41(2H,t,J=7,3Hz), 7,46-7,52(4H,m), 7,67(1H,d,J=1,3Hz), 8,16(1H,d,J=2,9Hz), 8,55(1H,d,J=8,4Hz).

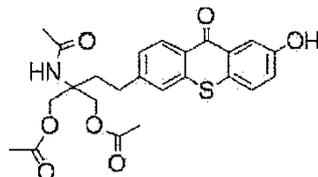
5) Síntesis de [2-acetoximetil-2-acetilamino-4-(7-benciloxi-9-oxo-9H-tioxanten-3-il)butil]acetato (Compuesto del ejemplo de referencia 2-5)



Por un método similar a aquel para sintetizar el Compuesto del ejemplo de referencia 1-6 a partir del Compuesto del ejemplo de referencia 1-5, se obtuvo el Compuesto del ejemplo de referencia 2-5 en la forma de un polvo amarillo a partir del Compuesto del ejemplo de referencia 2-4,

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,01(3H,s), 2,11(6H,s), 2,28-2,32(2H,m), 2,71-2,76(2H,m), 4,36(4H,s), 5,21(2H,s), 5,75(1H,brs), 7,31(1H,dd,J=1,3,8,6Hz), 7,32-7,37(2H,m), 7,40-7,43(3H,m), 7,48-7,52(3H,m), 8,18(1H,d,J=2,7Hz), 8,55(1H,d,J=8,4Hz).

6) Síntesis de [2-acetoximetil-2-acetilamino-4-(7-hidroxi-9-oxo-9H-tioxanten-3-il)butil]acetato (Compuesto del ejemplo de referencia 2)



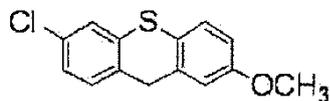
Por un método similar a aquel para sintetizar el Compuesto del ejemplo de referencia 1 a partir del Compuesto del ejemplo de referencia 1-6, se obtuvo el Compuesto del ejemplo de referencia 2 en la forma de un polvo amarillo a partir del Compuesto del ejemplo de referencia 2-5,

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,86(3H,s), 2,03-2,08(2H,m), 2,04(6H,s), 2,68-2,72(2H,m), 4,20(2H,d,J=11,0Hz), 4,30(2H,d,J=11,0Hz), 7,26(1H,dd,J=3,0,8,7Hz), 7,38(1H,dd,J=1,2,8,6Hz), 7,61(1H,s), 7,68-7,72(2H,m), 7,85(1H,d,J=2,6Hz), 8,38(1H,d,J=8,4Hz), 10,14(1H,brs).

Ejemplo de referencia 3

Síntesis de [2-acetoximetil-2-acetilamino-4-(7-hidroxi-9H-tioxanten-3-il)butil]acetato

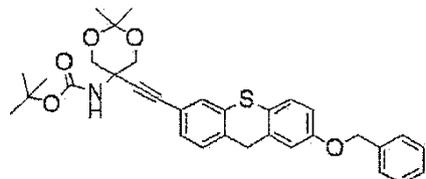
1) Síntesis de 6-cloro-2-metoxi-9H-tioxanteno (Compuesto del ejemplo de referencia 3-1)



5 A una disolución del Compuesto del ejemplo de referencia 2-2 (17,9 g) en tetrahidrofurano (350 ml) se le añadió borohidruro de litio (2,81 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y agua (15 ml) y luego se añadió disolución de cloruro de hidrógeno 1M (2-propanol/1,4-dioxano=3/1, 300 ml). La mezcla se agitó a 50°C durante 5 horas, y el disolvente orgánico se evaporó a presión reducida. Se añadió agua (200 ml) al residuo obtenido, y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 3-1 (13,0 g) en la forma de un polvo gris.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 3,79(2H,s), 3,80(3H,s), 6,77(1H,dd,J=2,6,8,5Hz), 6,89(1H,d,J=2,6Hz), 7,16(1H,dd,J=2,1,8,1Hz), 7,21(1H,d,J=8,1Hz), 7,32(1H,d,J=8,5Hz), 7,42(1H,d,J=2,1Hz).

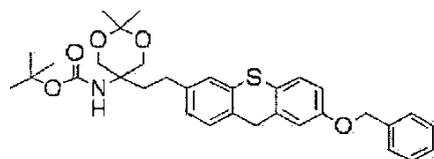
2) Síntesis de {5-[(7-benciloxi-9H-tioxanten-3-il)etnil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo (Compuesto del ejemplo de referencia 3-2)



15 Por un método similar a aquel para sintetizar el Compuesto del ejemplo de referencia 2-4 a partir del Compuesto del ejemplo de referencia 2-2, se obtuvo el Compuesto del ejemplo de referencia 3-2 en la forma de un polvo amarillo a partir del Compuesto del ejemplo de referencia 3-1,

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1,44(3H,s), 1,47(9H,s), 1,50(3H,s), 3,80(2H,s), 4,02(2H,d,J=11,5Hz), 4,09(2H,d,J=11,5Hz), 5,06(2H,s), 5,18(1H,brs), 6,83(1H,dd,J=2,8,8,5Hz), 6,96(1H,d,J=2,6Hz), 7,21(1H,d,J=7,8Hz), 7,25(1H,dd,J=1,3,7,8Hz), 7,30-7,42(1H,m), 7,49(1H,d,J=1,3Hz).

3) Síntesis de {5-[2-(7-benciloxi-9H-tioxanten-3-il)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo (Compuesto del ejemplo de referencia 3-3)

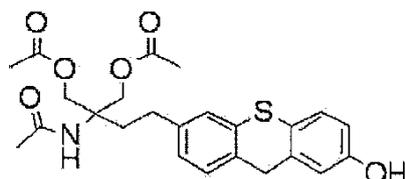


25 A una disolución de Compuesto del ejemplo de referencia 3-2 (11,5 g) en 1,4-dioxano (200 ml), metanol (100 ml) y N,N-dimetilformamida (60 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (que contenía aproximadamente 50% de agua, 5,0 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. Se añadió agua al residuo obtenido, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar Compuesto del ejemplo de referencia 3-3 (9,11 g) en la forma de un polvo amarillo.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1,41(3H,s), 1,43(3H,s), 1,47(9H,s), 1,93-1,97(2H,m), 2,51-2,55(2H,m), 3,67(2H,d,J=11,7Hz), 3,78(2H,s), 3,88(2H,d,J=11,7Hz), 4,95(1H,brs), 5,05(2H,s), 6,81(1H,dd,J=2,6,8,5Hz), 6,96(1H,d,J=2,6Hz), 7,01(1H,dd,J=1,3,7,7Hz), 7,19(1H,d,J=7,7Hz), 7,25(1H,d,J=1,3Hz), 7,30-7,33(2H,m), 7,36-7,42(4H,m).

35

4) Síntesis de [2-acetoximetil-2-acetilamino-4-(7-hidroxi-9H-tioxanten-3-il)butil]acetato (Compuesto del ejemplo de referencia 3)



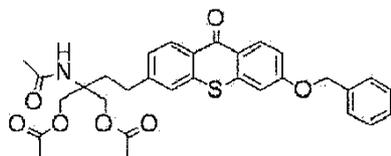
5 Al Compuesto del ejemplo de referencia 3-3 (8,6 g) se le añadieron etanol (175 ml) y ácido clorhídrico concentrado (40 ml), y la mezcla se agitó a 80°C por 3 horas, y el sólido precipitado se recogió por filtración. Al residuo obtenido se le añadieron piridina (50 ml) y anhídrido acético (3,9 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar [2-acetoximetil-2-acetilamino-4-(7-benciloxi-9-oxo-9H-tioxanten-3-il)butil]acetato (6,13 g) en la forma de un polvo amarillo. A una suspensión del polvo amarillo obtenido (4,83 g) en cloruro de metileno (8,8 ml) se le añadió yodotrimetilsilano (1,25 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió más yodotrimetilsilano (2,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1,5 horas. Se añadió yodotrimetilsilano (3,75 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. La mezcla de reacción se añadió a una suspensión de acetato de etilo y carbonato ácido de sodio acuoso, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 3 (3,70 g) en la forma de un polvo amarillo.

20 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta(\text{ppm}): 1,85(3\text{H},s), 1,91-1,99(2\text{H},m), 2,02(6\text{H},s), 2,50-2,52(2\text{H},m), 3,72(2\text{H},s), 4,17(2\text{H},d,J=11,0\text{Hz}), 4,27(2\text{H},d,J=11,0\text{Hz}), 6,64(1\text{H},dd,J=2,7,8,4\text{Hz}), 6,84(1\text{H},d,J=2,4\text{Hz}), 7,22(1\text{H},d,J=8,2\text{Hz}), 7,23(1\text{H},dd,J=1,2,7,8\text{Hz}), 7,24(3\text{H},brs), 7,29(1\text{H},d,J=7,8\text{Hz}), 7,62(1\text{H},s).$

Ejemplo de referencia 4

Síntesis de ((4-[2-(6-hidroxi-9-oxo-9H-tioxanten-3-il)etil]-2-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il)metil)acetato

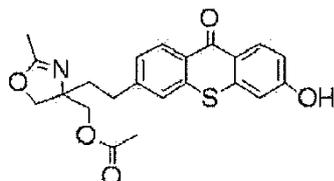
25 1) Síntesis de [2-acetoximetil-2-acetilamino-4-(6-benciloxi-9-oxo-9H-tioxanten-3-il)butil]acetato (Compuesto del ejemplo de referencia 4-1)



Usando 3-metoxibencenotiol en lugar de 4-metoxibencenotiol y por un método similar a aquel para sintetizar el Compuesto del ejemplo de referencia 1-6 a partir de ácido 5-cloro-2-yodobenzoico, se obtuvo el Compuesto del ejemplo de referencia 4-1 en la forma de un polvo pardo pálido a partir de ácido 4-cloro-2-yodobenzoico.

30 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}): 2,01(3\text{H},s), 2,11(6\text{H},s), 2,27-2,31(2\text{H},m), 2,70-2,74(2\text{H},m), 4,36(4\text{H},s), 5,18(2\text{H},s), 5,76(1\text{H},brs), 7,06(1\text{H},d,J=2,3\text{Hz}), 7,10(1\text{H},dd,J=2,5,9,2\text{Hz}), 7,29(1\text{H},dd,J=1,3,8,1\text{Hz}), 7,35(1\text{H},s), 7,37-7,47(5\text{H},m), 8,51(1\text{H},d,J=8,4\text{Hz}), 8,55(1\text{H},d,J=8,8\text{Hz}).$

2) Síntesis de ((4-[2-(6-hidroxi-9-oxo-9H-tioxanten-3-il)etil]-2-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il)metil)acetato (Compuesto del ejemplo de referencia 4)



35 A una suspensión del Compuesto del ejemplo de referencia 4-1 (6,38 g) en cloruro de metileno (25 ml) se le añadió yodotrimetilsilano (8,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió más yodotrimetilsilano (8,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadió metanol a la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo para inactivar la reacción, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El

40

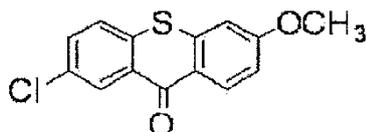
residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar Compuesto del ejemplo de referencia 4 (1,3 g) en la forma de un polvo amarillo pálido.

¹H-NMR(DMSO-d₆)δ(ppm):1,78-1,88(2H,m), 1,93(3H,s), 2,04(3H,s), 2,57-2,65(1H,m), 2,70-2,78(1H,m), 4,01(2H,s), 4,08-4,14(2H,m), 6,99(1H,dd,J=2,3,8,7Hz), 7,04(1H,d,J=2,2Hz), 7,41(1H,dd,J=1,2,9,0Hz), 7,62(2H,s), 8,32(1H,d,J=2,3Hz), 8,34(1H,d,J=1,3Hz), 10,85(1H,brs).

Ejemplo de referencia 5

Síntesis de [2-acetoximetil-2-acetilamino-4-(6-hidroxi-9-oxo-9H-tioxanten-2-il)butil]acetato

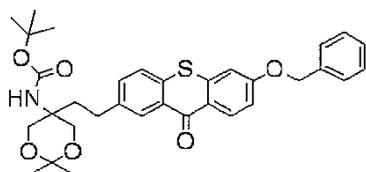
1) Síntesis de 2-cloro-6-metoxi-9H-tioxanten-9-ona (Compuesto del ejemplo de referencia 5-1)



10 Por un método similar a aquel para sintetizar el Compuesto del ejemplo de referencia 1-2 a partir de ácido 5-cloro-2-yodobenzoico, y usando 3-metoxibencenotiol en lugar de 4-metoxibencenotiol, se obtuvo el Compuesto del ejemplo de referencia 5-1 en la forma de un polvo pardo.

¹H-NMR(DMSO-d₆)δ(ppm):3,93(3H,s), 7,18(1H,d,J=8,3Hz), 7,41(1H,s), 7,82(1H,d,J=7,5Hz), 7,91(1H,d,J=8,5), 8,36-8,41 (2H,m).

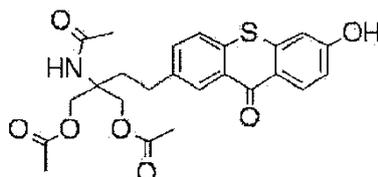
15 2) Síntesis de {5-[2-(6-benciloxi-9-oxo-9H-tioxanten-2-il)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo (Compuesto del ejemplo de referencia 5-2)



A una disolución del Compuesto del ejemplo de referencia 5-1 (13,9 g) en 1,4-dioxano (200 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (que contenía aproximadamente 50% agua, 10,0 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. A una disolución del residuo obtenido en N,N-dimetilformamida (50 ml) se le añadieron carbonato de potasio (10,1 g) y bromuro de bencilo (3,17 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en éter diisopropílico, se recogió por filtración y se lavó con hexano para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 5-2 (10,0 g) como un polvo gris.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm):1,43(3H,s), 1,44(3H,s), 1,48(9H,s), 2,02-2,06(2H,m), 2,69-2,73(2H,m), 3,71(2H,d,J=11,7Hz), 3,91(2H,d,J=11,7Hz), 5,03(1H,brs), 5,18(2H,s), 7,06(1H,d,J=2,4Hz), 7,11(1H,dd,J=2,4,8,8Hz), 7,35-7,52(7H,m), 8,41(1H,s), 8,57(1H,d,J=8,8Hz).

30 3) Síntesis de [2-acetoximetil-2-acetilamino-4-(6-hidroxi-9-oxo-9H-tioxanten-2-il)butil]acetato (Compuesto del ejemplo de referencia 5)



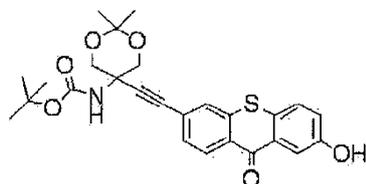
35 Por un método similar a aquel para sintetizar el Compuesto del ejemplo de referencia 3 a partir del Compuesto del ejemplo de referencia 3-3, se obtuvo el Compuesto del ejemplo de referencia 5 en la forma de un polvo amarillo a partir del Compuesto del ejemplo de referencia 5-2,

¹H-NMR(DMSO-d₆)δ(ppm):1,87(3H,s), 1,99-2,04(2H,m), 2,04(6H,s), 2,68-2,72(2H,m), 4,22(2H,d,J=11,1Hz), 4,32(2H,d,J=11,0Hz), 7,00(1H,dd,J=2,2,8,8Hz), 7,05(1H,d,J=2,2Hz), 7,56(1H,dd,J=2,0,8,4Hz), 7,70(1H,d,J=8,3Hz), 7,75(1H,s), 8,27(1H,d,J=1,7Hz), 8,35(1H,d,J=8,7Hz), 10,87(1H,brs).

Ejemplo de referencia 6

Síntesis de {5-[2-(7-hidroxi-9-oxo-9H-tioxanten-3-il)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo

1) Síntesis de {5-[(7-hidroxi-9-oxo-9H-tioxanten-3-il)etnil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo (Compuesto del ejemplo de referencia 6-1)

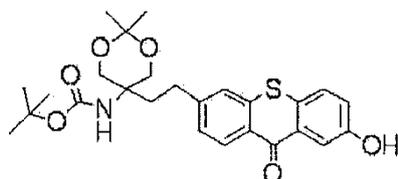


5

Una mezcla del Compuesto del ejemplo de referencia 2-3 (10,7 g), (5-etnil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)carbamato de t-butilo (10,4 g), carbonato de cesio (34,5 g), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (1,16 g), diclorobis(acetonitril)paladio (II) (211 mg) y acetonitrilo (250 ml) se agitó a reflujo durante 7 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (1500 ml), y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se suspendió en una disolución mixta (1:5) de éter dietílico y éter diisopropílico, y se recogió por filtración para dar una mezcla (5:1) del Compuesto del ejemplo de referencia 6-1 y el Compuesto del ejemplo de referencia 2-3 que es un material de partida. Esta mezcla y una mezcla de (5-etnil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)carbamato de t-butilo (3,47 g), carbonato de cesio (34,5 g), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (387 mg), diclorobis(acetonitril)paladio (II) (70,3 mg) y acetonitrilo (200 ml) se agitaron a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (1000 ml), y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se suspendió en una disolución mixta (1:1) de acetato de etilo y éter dietílico, y se recogió por filtración para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 6-1 (13,7 g) en la forma de un polvo amarillo.

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,36(3H,s), 1,41(3H,s), 1,42(9H,s), 4,02-4,08(4H,m), 7,28(1H,dd,J=2,9,8,7Hz), 7,29(1H,brs), 7,50(1H,dd,J=1,3,8,5Hz), 7,71(1H,d,J=8,8Hz), 7,84(1H,d,J=2,9Hz), 7,88(1H,d,J=1,0Hz), 8,42(1H,d,J=8,5Hz), 10,24(1H,brs).

2) Síntesis de {5-[2-(7-hidroxi-9-oxo-9H-tioxanten-3-il)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo (Compuesto del ejemplo de referencia 6)



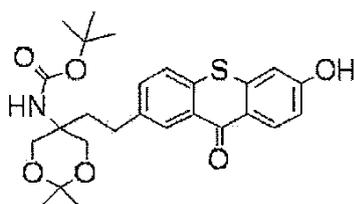
25

A una disolución del Compuesto del ejemplo de referencia 6-1 (13,7 g) en 1,4-dioxano (400 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (que contenía aproximadamente 50% agua, 13,7 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se calentó, y el sólido precipitado se disolvió y filtró a través de celite. El filtrado se concentró, y el residuo obtenido se lavó con éter dietílico para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 6 (10,3 g) en la forma de un polvo blanco.

30 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,33(3H,s), 1,34(3H,s), 1,41(9H,s), 2,02-2,07(2H,m), 2,60-2,65(2H,m), 3,70(2H,d,J=11,6Hz), 3,90(2H,d,J=11,6Hz), 6,72(1H,brs), 7,26(1H,dd,J=2,6,8,6Hz), 7,36(1H,dd,J=1,1,8,6Hz), 7,59(1H,d,J=0,9Hz), 7,68(1H,d,J=8,7Hz), 7,85(1H,d,J=3,0Hz), 8,37(1H,d,J=8,4Hz), 10,15(1H,brs).

Ejemplo de referencia 7

35 Síntesis de {5-[2-(6-hidroxi-9-oxo-9H-tioxanten-2-il)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo (Compuesto del ejemplo de referencia 7)



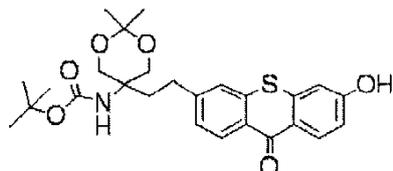
Por un método similar a aquel para sintetizar el Compuesto del ejemplo de referencia 6 a partir del Compuesto del

ejemplo de referencia 2-2, se obtuvo el Compuesto del ejemplo de referencia 7 en la forma de un polvo amarillo a partir del Compuesto del ejemplo de referencia 5-1.

5 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}\delta(\text{ppm}): 1,33(3\text{H,s}), 1,34(3\text{H,s}), 1,42(9\text{H,s}), 1,99-2,04(2\text{H,m}), 2,60-2,64(2\text{H,m}), 3,71(2\text{H,d,J}=11,6\text{Hz}), 3,90(2\text{H,d,J}=11,6\text{Hz}), 6,71(1\text{H,brs}), 6,99(1\text{H,dd,J}=2,3,8,7\text{Hz}), 7,05(1\text{H,d,J}=2,3\text{Hz}), 7,54(1\text{H,dd,J}=1,6,8,3\text{Hz}), 7,69(1\text{H,d,J}=8,4\text{Hz}), 8,25(1\text{H,d,J}=1,2\text{Hz}), 8,34(1\text{H,d,J}=8,8\text{Hz}), 10,88(1\text{H,brs}).$

Ejemplo de referencia 8

Síntesis de {5-[2-(6-hidroxi-9-oxo-9H-tioxanten-3-il)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo (Compuesto del ejemplo de referencia 8)

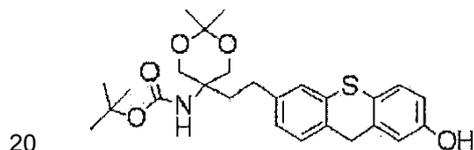


10 Por un método similar al método sintético del Compuesto del ejemplo de referencia 1-1 y el Compuesto del ejemplo de referencia 1-2, se obtuvo 3-cloro-6-metoxi-9H-tioxanten-9-ona a partir de ácido 4-cloro-2-yodobenzoico y 3-metoxibencenotiol. Luego, por un método similar al método para sintetizar el Compuesto del ejemplo de referencia 7, se obtuvo el Compuesto del ejemplo de referencia 8 en la forma de un polvo amarillo.

15 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}\delta(\text{ppm}): 1,32(3\text{H,s}), 1,34(3\text{H,s}), 1,40(9\text{H,s}), 2,01-2,09(2\text{H,m}), 2,59-2,67(2\text{H,m}), 3,69(2\text{H,d,J}=11,5\text{Hz}), 3,90(2\text{H,d,J}=11,5\text{Hz}), 6,70(1\text{H,brs}), 6,99(1\text{H,dd,J}=2,2,9,0\text{Hz}), 7,03(1\text{H,d,J}=2,2\text{Hz}), 7,34(1\text{H,dd,J}=1,2,8,5\text{Hz}), 7,53(1\text{H,d,J}=0,9\text{Hz}), 8,32(1\text{H,d,J}=8,7\text{Hz}), 8,34(1\text{H,d,J}=8,1\text{Hz}), 10,93(1\text{H,brs}).$

Ejemplo de referencia 9

Síntesis de {5-[2-(7-hidroxi-9H-tioxanten-3-il)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo (Compuesto del ejemplo de referencia 9)

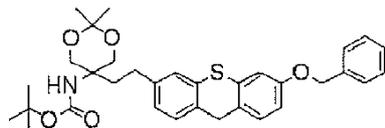


25 A una disolución del Compuesto del ejemplo de referencia 2-4 (5,83 g) en 1,4-dioxano (250 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (que contenía aproximadamente 50% agua, 5,8 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. Al residuo obtenido se le añadió éter dietílico (100 ml), y el sólido precipitado se recogió por filtración. El polvo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 9 (2,66 g) en la forma de un sólido amorfo amarillo.

$^1\text{H-NMR(CDCl}_3\text{)}\delta(\text{ppm}): 1,41(3\text{H,s}), 1,43(3\text{H,s}), 1,47(9\text{H,s}), 1,93-1,97(2\text{H,m}), 2,51-2,55(2\text{H,m}), 3,67(2\text{H,d,J}=11,7\text{Hz}), 3,74(2\text{H,s}), 3,88(2\text{H,d,J}=11,7\text{Hz}), 4,99(1\text{H,brs}), 5,20(2\text{H,s}), 6,67(1\text{H,dd,J}=2,6,8,2\text{Hz}), 6,82(1\text{H,d,J}=2,6\text{Hz}), 7,00(1\text{H,dd,J}=1,2,7,8\text{Hz}), 7,17(1\text{H,d,J}=7,8\text{Hz}), 7,25-7,26(2\text{H,m}).$

30 Ejemplo de referencia 10

Síntesis de {5-[2-(6-benciloxi-9H-tioxanten-3-il)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo (Compuesto del ejemplo de referencia 10)



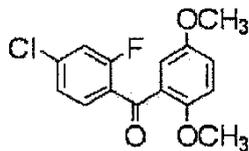
35 Usando 3-metoxibencenotiol en lugar de 4-metoxibencenotiol, y por un método similar al método para sintetizar el Compuesto del ejemplo de referencia 3-3 a partir de ácido 4-cloro-2-yodobenzoico, se obtuvo el Compuesto del ejemplo de referencia 10 en la forma de un polvo amarillo.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}\delta(\text{ppm}): 1,31(3\text{H,s}), 1,32(3\text{H,s}), 1,40(9\text{H,s}), 1,91-1,95(2\text{H,m}), 2,42-2,46(2\text{H,m}), 3,66(2\text{H,d,J}=11,6\text{Hz}), 3,76(2\text{H,s}), 3,86(2\text{H,d,J}=11,7\text{Hz}), 5,11(2\text{H,s}), 6,60(1\text{H,brs}), 6,90(1\text{H,dd,J}=2,4,8,3\text{Hz}), 7,03(1\text{H,d,J}=7,0\text{Hz}), 7,12(1\text{H,d,J}=2,3\text{Hz}), 7,24(1\text{H,s}), 7,29-7,44(7\text{H,m}).$

Ejemplo de referencia 11

Síntesis de {5-[2-(7-hidroxi-9-oxo-9H-xanten-3-il)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo

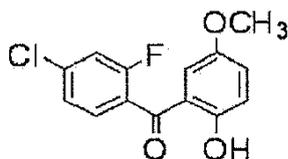
1) Síntesis de 4-cloro-2-fluoro-2',5'-dimetoxibenzofenona (Compuesto del ejemplo de referencia 11-1)



- 5 Una mezcla de 4-cloro-2-fluorobenzonitrilo (20,0 g), 1,4-dimetoxibenceno (35,5 g), acetato de paladio (II) (2,88 g), sulfóxido de dimetilo (12,8 ml) y ácido trifluoroacético (180 ml) se agitó en un recipiente sellado a 95°C durante 10 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (500 ml), y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con disolución acuosa de hidróxido sódico 1M y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por
- 10 cromatografía en columna de gel de sílice para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 11-1 (21,7 g) en la forma de un polvo amarillo.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}): 3,62(3\text{H},\text{s}), 3,81(3\text{H},\text{s}), 6,88(1\text{H},\text{d},\text{J}=8,9\text{Hz}), 7,06(1\text{H},\text{dd},\text{J}=3,2,9,2\text{Hz}), 7,10(1\text{H},\text{dd},\text{J}=2,1,10,2\text{Hz}), 7,13(1\text{H},\text{d},\text{J}=3,2\text{Hz}), 7,22(1\text{H},\text{dd},\text{J}=1,7,8,4\text{Hz}), 7,64(1\text{H},\text{t},\text{J}=8,0\text{Hz}).$

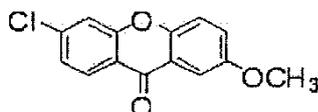
2) Síntesis de 4-cloro-2-fluoro-2'-hidroxi-5'-metoxibenzofenona (Compuesto del ejemplo de referencia 11-2)



- 15 A una disolución del Compuesto del ejemplo de referencia 11-1 (23,9 g) en cloruro de metileno (300 ml) se le añadió cloruro de aluminio anhidro (32,4 g) en dos porciones bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo y adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (700 ml), y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa de cloruro de metileno se
- 20 lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo cristalizó a partir de hexano y éter diisopropílico para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 11-2 (20,7 g) en la forma de un polvo amarillo.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}): 3,69(3\text{H},\text{s}), 6,81(1\text{H},\text{t},\text{J}=2,9\text{Hz}), 7,02(1\text{H},\text{d},\text{J}=9,0\text{Hz}), 7,17(1\text{H},\text{dd},\text{J}=3,1,9,2\text{Hz}), 7,25(1\text{H},\text{dd},\text{J}=1,6,9,2\text{Hz}), 7,30(1\text{H},\text{dd},\text{J}=1,6,8,2\text{Hz}), 7,44(1\text{H},\text{t},\text{J}=7,7\text{Hz}), 11,47(1\text{H},\text{s}).$

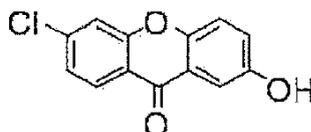
25 3) Síntesis de 6-cloro-2-metoxi-9H-xanten-9-ona (Compuesto del ejemplo de referencia 11-3)



- 30 A una disolución del Compuesto del ejemplo de referencia 11-2 (22,5 g) en N,N-dimetilformamida (170 ml) se le añadió hidruro de sodio (60%, 3,53 g) en tres porciones bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó por 20 min bajo enfriamiento con hielo y adicionalmente a temperatura ambiente por 50 min. Se vertió agua (1000 ml) en la mezcla de reacción, y la mezcla se enfrió con hielo. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y una pequeña cantidad de hexano para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 11-3 (20,7 g) en la forma de un sólido amarillo pálido.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}): 3,93(3\text{H},\text{s}), 7,35(2\text{H},\text{dd},\text{J}=2,5,8,8\text{Hz}), 7,44(1\text{H},\text{d},\text{J}=9,0\text{Hz}), 7,52(1\text{H},\text{d},\text{J}=2,0\text{Hz}), 7,69(1\text{H},\text{d},\text{J}=3,1\text{Hz}), 8,29(1\text{H},\text{d},\text{J}=8,5\text{Hz}).$

35 4) Síntesis de 6-cloro-2-hidroxi-9H-xanten-9-ona (Compuesto del ejemplo de referencia 11-4)

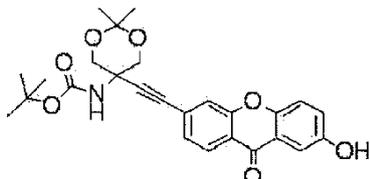


A una disolución del Compuesto del ejemplo de referencia 11-3 (20,6 g) en 1,2-dicloroetano (200 ml) se le añadió

una disolución 1M (395 ml) de tribromuro de boro en cloruro de metileno, y la mezcla se agitó a 60°C durante 10 horas. Bajo enfriamiento con hielo, se añadió gradualmente metanol (500 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió agua (500 ml) al residuo, y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 11-4 (19,6 g) en la forma de un polvo amarillo pálido.

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta(\text{ppm}): 7,34(1\text{H}, \text{dd}, J=3,0,9,2\text{Hz}), 7,46(1\text{H}, \text{d}, J=3,0\text{Hz}), 7,50(1\text{H}, \text{dd}, J=1,7,8,5\text{Hz}), 7,55(1\text{H}, \text{d}, J=9,2\text{Hz}), 7,83(1\text{H}, \text{d}, J=1,6\text{Hz}), 8,17(1\text{H}, \text{d}, J=8,6\text{Hz}), 10,06(1\text{H}, \text{brs}).$

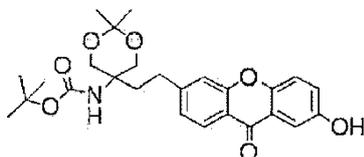
5) Síntesis de {5-[(7-hidroxi-9-oxo-9H-xanten-3-il)etnil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo (Compuesto del ejemplo de referencia 11-5)



- 10 Una mezcla del Compuesto del ejemplo de referencia 11-4 (14,4 g), (5-etnil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)carbamato de t-butilo (16,4 g), carbonato de cesio (49,5 g), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (1,67 g), diclorobis(acetonitril)paladio (II) (304 mg) y acetonitrilo (300 ml) se agitó a reflujo durante 9 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (1000 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, ácido clorhídrico 0,1M, carbonato ácido de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron éter dietílico y éter diisopropílico (1:8) al residuo, y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 11-5 (25,3 g) en la forma de un polvo pardo.

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}): 1,48(3\text{H}, \text{s}), 1,53(3\text{H}, \text{s}), 1,54(9\text{H}, \text{s}), 4,09(2\text{H}, \text{d}, J=11,5\text{Hz}), 4,13(2\text{H}, \text{d}, J=11,5\text{Hz}), 5,43(1\text{H}, \text{brs}), 7,10-7,24(4\text{H}, \text{m}), 7,58(1\text{H}, \text{d}, J=1,7\text{Hz}), 7,99(1\text{H}, \text{d}, J=7,1\text{Hz}).$

- 20 6) Síntesis de {5-[2-(7-hidroxi-9-oxo-9H-xanten-3-il)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo (Compuesto del ejemplo de referencia 11)

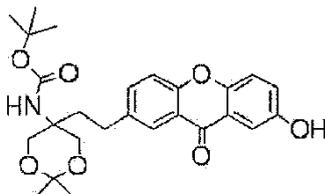


- 25 A una disolución del Compuesto del ejemplo de referencia 11-5 (25,3 g) en 1,4-dioxano (350 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (que contenía aproximadamente 50% agua, 12,5 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. Al residuo obtenido se le añadió éter diisopropílico para permitir la solidificación, y el sólido se recogió por filtración para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 11 (22,4 g) en la forma de un polvo blanco grisáceo.

- 30 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}): 1,44(3\text{H}, \text{s}), 1,45(3\text{H}, \text{s}), 1,50(9\text{H}, \text{s}), 2,07-2,11(2\text{H}, \text{m}), 2,70-2,74(2\text{H}, \text{m}), 3,74(2\text{H}, \text{d}, J=11,7\text{Hz}), 3,92(2\text{H}, \text{d}, J=11,7\text{Hz}), 5,07(1\text{H}, \text{brs}), 6,78(1\text{H}, \text{brs}), 7,18(1\text{H}, \text{dd}, J=1,1,8,0\text{Hz}), 7,24(1\text{H}, \text{s}), 7,31(1\text{H}, \text{dd}, J=3,0,9,2\text{Hz}), 7,38(1\text{H}, \text{d}, J=8,9\text{Hz}), 7,89(1\text{H}, \text{d}, J=2,9\text{Hz}), 8,18(1\text{H}, \text{d}, J=8,2\text{Hz}).$

Ejemplo de referencia 12

Síntesis de {5-[2-(7-hidroxi-9-oxo-9H-xanten-2-il)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo (Compuesto del ejemplo de referencia 12)



- 35 Por un método similar al método para sintetizar el Compuesto del ejemplo de referencia 11 a partir de 4-cloro-2-fluorobenzonitrilo, se obtuvo el Compuesto del ejemplo de referencia 12 en la forma de un polvo amarillo pálido a partir de 5-cloro-2-fluorobenzonitrilo.

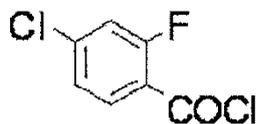
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta(\text{ppm}): 1,33(3\text{H}, \text{s}), 1,34(3\text{H}, \text{s}), 1,42(9\text{H}, \text{s}), 2,00-2,04(2\text{H}, \text{m}), 2,60-2,64(2\text{H}, \text{m}),$

3,71(2H,d,J=11,5Hz), 3,91(2H,d,J=11,5Hz), 6,71(1H,brs),7,32(1H,dd,J=3,0,8,8Hz), 7,47(1H,d,J=2,9Hz), 7,54(1H,d,J=9,2Hz), 7,57(1H,d,J=8,6Hz), 7,64(1H,dd,J=2,1,8,6Hz), 7,97(1H,d,J=1,7Hz), 9,96(1H,brs).

Ejemplo de referencia 13

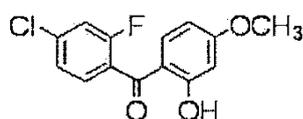
Síntesis de {5-[2-(6-hidroxi-9-oxo-9H-xanten-3-il)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo

- 5 1) Síntesis de cloruro de 4-cloro-2-fluorobenzoilo (Compuesto del ejemplo de referencia 13-1)



10 A una disolución de ácido 4-cloro-2-fluorobenzoico (14,0 g) en 1,2-dicloroetano (140 ml) se le añadieron N,N-dimetilformamida (0,31 ml) y cloruro de tionilo (8,75 ml), y la mezcla se agitó a 90°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió benceno (50 ml) al residuo obtenido, y la mezcla se concentró a presión reducida para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 13-1 (15,5 g) en la forma de un aceite gris.

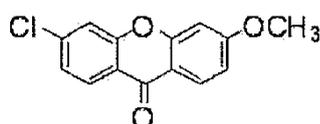
2) Síntesis de 4-cloro-2-fluoro-2'-hidroxi-4'-metoxibenzofenona (Compuesto del ejemplo de referencia 13-2)



15 A una disolución 1M (100 ml) de tricloruro de boro en p-xileno se añadieron, bajo enfriamiento con hielo, una disolución de 3-metoxifenol (9,64 ml) en benceno (110 ml) y una disolución del Compuesto del ejemplo de referencia 13-1 (15,5 g) en benceno (50 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 11 horas. Bajo enfriamiento con hielo, se añadió ácido clorhídrico 1M (300 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,1M y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se lavó con éter diisopropílico y hexano (1:10) para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 13-2 (12,2 g) en la forma de un polvo pardo pálido.

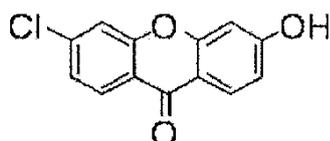
20 ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm):3,87(3H,s), 6,41(1H,dd,J=2,5,9,1Hz), 6,50(1H,d,J=2,4Hz), 7,23(1H,dd,J=1,7,9,2Hz), 7,25-7,29(2H,m), 7,41(1H,d,J=7,8Hz), 12,41(1H,s).

3) Síntesis de 3-cloro-6-metoxi-9H-xanten-9-ona (Compuesto del ejemplo de referencia 13-3)



25 A una disolución del Compuesto del ejemplo de referencia 13-2 (12,2 g) en N,N-dimetilformamida (120 ml) se le añadió, bajo enfriamiento con hielo, hidruro de sodio (60%, 1,91 g) en dos porciones, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas bajo enfriamiento con hielo. Se vertió agua (400 ml) en la mezcla de reacción, y la mezcla se enfrió con hielo. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y una pequeña cantidad de hexano para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 13-3 (11,6 g) en la forma de un polvo blanco. ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm):3,95(3H,s), 6,89(1H,d,J=2,3Hz), 6,97(1H,dd,J=2,3,8,7Hz), 7,34(1H,dd,J=1,8,8,4Hz), 7,48(1H,d,J=1,8Hz), 8,24(1H,d,J=8,8Hz), 8,26(1H,d,J=8,8Hz).

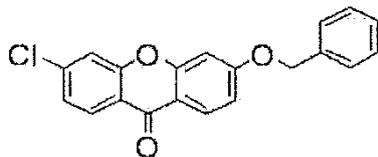
4) Síntesis de 3-cloro-6-hidroxi-9H-xanten-9-ona (Compuesto del ejemplo de referencia 13-4)



35 A una disolución del Compuesto del ejemplo de referencia 13-3 (11,6 g) en 1,2-dicloroetano (150 ml) se le añadió una disolución 1M (200 ml) de tribromuro de boro en cloruro de metileno, y la mezcla se agitó a 60°C durante 17 horas. Bajo enfriamiento con hielo, se añadió gradualmente metanol (200 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió agua (500 ml) al residuo, y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 13-4 (11,2 g) en la forma de un polvo gris.

¹H-NMR(DMSO-d₆)δ(ppm):6,87(1H,d,J=2,0Hz), 6,93(1H,dd,J=2,2,8,6Hz), 7,50(1H,dd,J=2,2,8,5Hz), 7,80(1H,d,J=1,8Hz), 8,04(1H,d,J=8,7Hz), 8,14(1H,d,J=8,6Hz), 11,08(1H,brs).

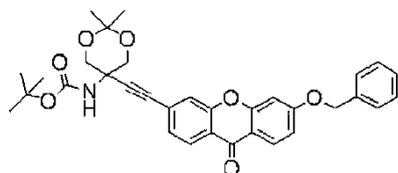
5) Síntesis de 3-benciloxi-6-cloro-9H-xanten-9-ona (Compuesto del ejemplo de referencia 13-5)



5 Una mezcla del Compuesto del ejemplo de referencia 13-4 (11,1 g), carbonato de potasio (18,7 g), bromuro de bencilo (5,61 ml) y N,N-dimetilformamida (100 ml) se agitó a 40°C durante 1,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y una pequeña cantidad de hexano para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 13-5 (14,2 g) en la forma de un polvo blanco grisáceo.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 5,32(2H,s), 7,16(1H,dd,J=2,3,8,7Hz), 7,24(1H,d,J=2,3Hz), 7,37(1H,t,J=7,2Hz), 7,43(2H,t,J=7,4Hz), 7,50-7,53(3H,m), 7,82(1H,d,J=1,7Hz), 8,11(1H,d,J=9,1Hz), 8,16(1H,d,J=8,6Hz).

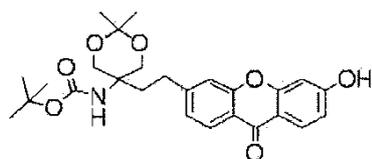
10 6) Síntesis de {5-[(6-benciloxi-9-oxo-9H-xanten-3-il)etnil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo (Compuesto del ejemplo de referencia 13-6)



15 Una mezcla del Compuesto del ejemplo de referencia 13-5 (14,1 g), (5-etnil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)carbamato de t-butilo (11,8 g), carbonato de cesio (35,5 g), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (1,20 g), diclorobis(acetonitril)paladio (II) (217 mg) y acetonitrilo (300 ml) se agitó a reflujo durante 9 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (1000 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. El residuo obtenido se lavó éter diisopropílico para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 13-6 (12,9 g) en la forma de un polvo amarillo pálido.

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,47(3H,s), 1,50(3H,s), 1,53(9H,s), 4,08(2H,d,J=11,4Hz), 4,13(2H,d,J=11,4Hz), 5,20(2H,s), 5,25(1H,brs), 6,96(1H,d,J=2,3Hz), 7,03(1H,dd,J=2,3,9,0Hz), 7,36-7,48(6H,m), 7,52(1H,d,J=1,0Hz), 8,23(1H,dd,J=2,3Hz), 8,25(1H,d,J=3,2Hz).

7) Síntesis de {5-[2-(6-hidroxi-9-oxo-9H-xanten-3-il)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo (Compuesto del ejemplo de referencia 13)

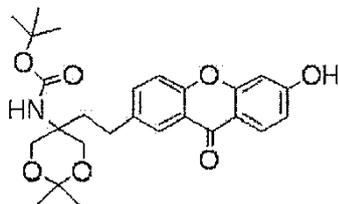


25 A una disolución del Compuesto del ejemplo de referencia 13-6 (12,8 g) en 1,4-dioxano (250 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (que contenía aproximadamente 50% agua, 2,56 g), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El residuo obtenido se lavó con éter diisopropílico para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 13 (10,8 g) en la forma de un polvo amarillo pálido.

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,44(3H,s), 1,46(3H,s), 1,50(9H,s), 2,03-2,07(2H,m), 2,68-2,72(2H,m), 3,73(2H,d,J=11,2Hz), 3,93(2H,d,J=11,2Hz), 5,14(1H,brs), 6,93(1H,dd,J=2,1,8,7Hz), 6,96(1H,d,J=2,1Hz), 7,17(1H,dd,J=1,1,7,9Hz), 7,30(1H,s), 7,88(1H,s), 8,19(1H,d,J=8,0Hz), 8,21(1H,d,J=8,0Hz).

Ejemplo de referencia 14

Síntesis de {5-[2-(6-hidroxi-9-oxo-9H-xanten-2-il)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo (Compuesto del ejemplo de referencia 14)



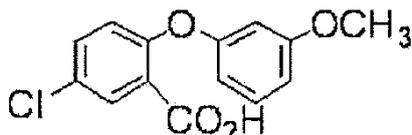
- 5 Por un método similar al método para sintetizar el Compuesto del ejemplo de referencia 13 a partir del Compuesto del ejemplo de referencia 13-1, se obtuvo el Compuesto del ejemplo de referencia 14 en la forma de un polvo blanco grisáceo a partir de cloruro de 2-fluoro-5-clorobenzoilo.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1,44(3H,s), 1,45(3H,s), 1,50(9H,s), 2, 02-2,07(2H,m), 2,66-2,70(2H,m), 3,74(2H,d,J=11,7Hz), 3,91(2H,d,J=11,7Hz), 5,15(1H,brs), 6,81(1H,d,J=1,3Hz), 6,87(1H,dd,J=2,2,8,7Hz), 7,28(1H,d,J=8,9Hz), 7,47(1H,dd,J=2,2,8,9Hz), 7,66(1H,brs), 8,03(1H,d,J=1,3Hz), 8,16(1H,d,J=8,7Hz).

Ejemplo de referencia 15

Síntesis de {5-[2-(8-hidroxi-9-oxo-9H-xanten-2-il)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo

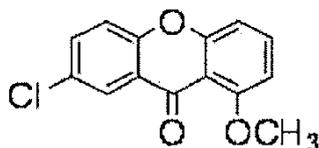
1) Síntesis de ácido 5-cloro-2-(3-metoxifenoxi)benzoico (Compuesto del ejemplo de referencia 15-1)



- 15 A una disolución de t-butoxido de potasio (47,3 g) en N-metil-2-pirrolidona (250 ml) se le añadió 3-metoxifenol (31,4 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió una disolución de ácido 5-cloro-2-fluorobenzoico (25,0 g) en N-metil-2-pirrolidona (150 ml), y la mezcla se agitó a 200°C durante 10 horas mientras se eliminaba el t-butanol. La mezcla se enfrió, se añadió ácido clorhídrico 1M (500 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, y el residuo obtenido se lavó con éter diisopropílico y hexano para el Compuesto del ejemplo de referencia 15-1 (19,0 g) en la forma de un polvo blanco.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 3,83(3H,s), 6,64-6,68(2H,m), 6,81(1H,dd,J=2,1,8,6Hz), 6,86(1H,d,J=8,8Hz), 7,33(1H,t,J=8,2Hz), 7,43(1H,dd,J=2,9,8,8Hz) 8,17(1H,d,J=2,5Hz).

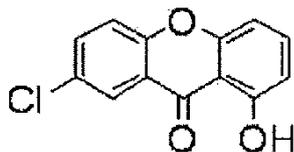
- 25 2) Síntesis de 7-cloro-1-metoxi-9H-xanten-9-ona (Compuesto del ejemplo de referencia 15-2)



- 30 A una disolución del Compuesto del ejemplo de referencia 15-1 (20,1 g) en cloruro de acetilo (200 ml) se le añadió gota a gota ácido sulfúrico (6,7 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 10 min bajo enfriamiento con hielo y adicionalmente a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (1000 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución de hidróxido sódico acuosa 2M y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 15-2 (498 mg) en la forma de un polvo pardo pálido. En la cromatografía en columna de gel de sílice, 2-cloro-6-metoxixanten-9-ona, que es un isómero, se eluyó más temprano, y el Compuesto del ejemplo de referencia 15-2 se eluyó más tarde.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 4,03(3H,s), 6,82(1H,d,J=8,3Hz), 7,06(1H,d,J=8,2Hz), 7,38(1H,d,J=8,9Hz), 7,61(1H,dd,J=2,7,8,9Hz), 7,62(1H,d,J=8,4Hz), 8,25(1H,d,J=2,5Hz).

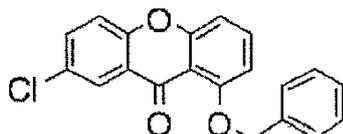
3) Síntesis de 7-cloro-1-hidroxi-9H-xanten-9-ona (Compuesto del ejemplo de referencia 15-3)



5 A una disolución del Compuesto del ejemplo de referencia 15-2 (490 mg) en 1,2-dicloroetano (30 ml) se le añadió una disolución 1M (9,4 ml) de tribromuro de boro en cloruro de metileno, y la mezcla se agitó a 60°C durante 9 horas. Bajo enfriamiento con hielo se añadió gradualmente metanol (70 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió agua (80 ml) al residuo, y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 15-3 (473 mg) en la forma de un polvo pardo.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta(\text{ppm}): 6,87(1\text{H}, d, J=8,2\text{Hz}), 7,11(1\text{H}, d, J=8,4\text{Hz}), 7,74(1\text{H}, d, J=8,9\text{Hz}), 7,77(1\text{H}, t, J=8,5\text{Hz}), 7,96(1\text{H}, dd, J=2,6,8,9\text{Hz}), 8,12(1\text{H}, d, J=2,5\text{Hz}), 12,32(1\text{H}, s).$

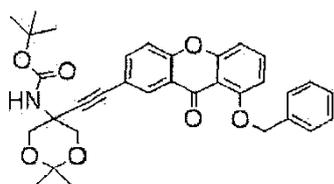
10 4) Síntesis de 1-benciloxi-7-cloro-9H-xanten-9-ona (Compuesto del ejemplo de referencia 15-4)



15 Una mezcla del Compuesto del ejemplo de referencia 15-3 (472 mg), carbonato de potasio (810 mg), bromuro de bencilo (0,244 ml) y N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y adicionalmente a 50°C durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico y éter dietílico para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 15-4 (408 mg) en la forma de un polvo pardo.

20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}) : 5,32(2\text{H}, s), 6,86(1\text{H}, d, J=8,2\text{Hz}), 7,06(1\text{H}, d, J=8,4\text{Hz}), 7,33(1\text{H}, t, J=7,4\text{Hz}), 7,39(1\text{H}, d, J=9,0\text{Hz}), 7,43(2\text{H}, t, J=7,6\text{Hz}), 7,58(1\text{H}, t, J=8,4\text{Hz}), 7,61(1\text{H}, dd, J=2,6,9,0\text{Hz}), 7,64(2\text{H}, d, J=7,6\text{Hz}), 8,29(1\text{H}, d, J=2,4\text{Hz}).$

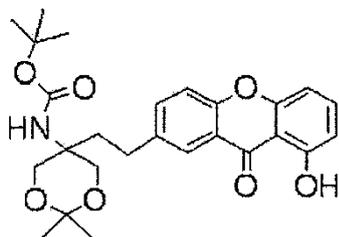
5) Síntesis de {5-[(8-benciloxi-9-oxo-9H-xanten-2-il)etinin]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo (Compuesto del ejemplo de referencia 15-5)



25 Una mezcla del Compuesto del ejemplo de referencia 15-4 (408 mg), (5-etinil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)carbamato de terc-butilo (340 mg), carbonato de cesio (1,03 g), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (34,6 mg), diclorobis(acetonitril)paladio (II) (6,3 mg) y acetonitrilo (12 ml) se agitó a reflujo durante 9 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 15-5 (512 mg) en la forma de un aceite pardo.

30 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}): 1,46(3\text{H}, s), 1,49(9\text{H}, s), 1,53(3\text{H}, s), 4,06(2\text{H}, d, J=11,2\text{Hz}), 4,12(2\text{H}, d, J=11,2\text{Hz}), 5,24(1\text{H}, \text{brs}), 5,32(2\text{H}, s), 6,86(1\text{H}, d, J=8,4\text{Hz}), 7,06(1\text{H}, d, J=8,2\text{Hz}), 7,33(1\text{H}, t, J=7,5\text{Hz}), 7,35(1\text{H}, d, J=8,8\text{Hz}), 7,43(2\text{H}, t, J=7,5\text{Hz}), 7,57(1\text{H}, t, J=8,3\text{Hz}), 7,65(2\text{H}, d, J=7,6\text{Hz}), 7,70(1\text{H}, dd, J=2,1,8,7\text{Hz}), 8,39(1\text{H}, d, J=2,1\text{Hz}).$

6) Síntesis de {5-[2-(8-hidroxi-9-oxo-9H-xanten-2-il)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo (Compuesto del ejemplo de referencia 15)

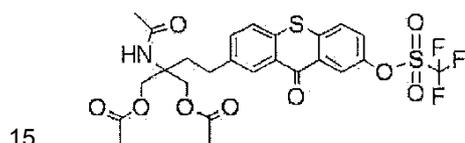


5 A una disolución del Compuesto del ejemplo de referencia 15-5 (510 mg) en 1,4-dioxano (25 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (que contenía aproximadamente 50% agua, 260 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se concentró y se añadió hexano al residuo obtenido. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 15 (329 mg) en la forma de un polvo amarillo.

10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}): 1,44(3\text{H},\text{s}), 1,45(3\text{H},\text{s}), 1,49(9\text{H},\text{s}), 2,03-2,07(2\text{H},\text{m}), 2,69-2,73(2\text{H},\text{m}), 3,72(2\text{H},\text{d},\text{J}=11,6\text{Hz}), 3,91(2\text{H},\text{d},\text{J}=11,6\text{Hz}), 5,05(1\text{H},\text{brs}), 6,80(1\text{H},\text{d},\text{J}=8,3\text{Hz}), 6,93(1\text{H},\text{d},\text{J}=8,3\text{Hz}), 7,41(1\text{H},\text{d},\text{J}=8,6\text{Hz}), 7,57-7,62(2\text{H},\text{m}), 8,06(1\text{H},\text{s}), 12,69(1\text{H},\text{s}).$

Ejemplo de referencia 16

Síntesis de [2-acetoximetil-2-acetilamino-4-(9-oxo-9H-tioxanteno-7-trifluorometanosulfoniloxi-2-il)butil]acetato (Compuesto del ejemplo de referencia 16)

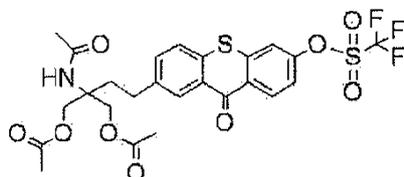


15 Al Compuesto del ejemplo de referencia 1 (1,0 g) se le añadieron cloruro de metileno (15 ml) y piridina (0,82 ml), se añadió gota a gota una disolución de anhídrido trifluorometanosulfónico (0,43 ml) en cloruro de metileno (5 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió carbonato ácido de sodio saturado a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar Compuesto del ejemplo de referencia 16 (1,19 g) en la forma de un polvo amarillo pálido.

20 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta(\text{ppm}): 1,87(3\text{H},\text{s}), 2,04(6\text{H},\text{s}), 2,02-2,07(2\text{H},\text{m}), 2,72-2,76(2\text{H},\text{m}), 4,22(2\text{H},\text{d},\text{J}=11,0\text{Hz}), 4,32(2\text{H},\text{d},\text{J}=11,1\text{Hz}), 7,69(1\text{H},\text{dd},\text{J}=1,7,8,3\text{Hz}), 7,75(1\text{H},\text{s}), 7,86(1\text{H},\text{d},\text{J}=8,2\text{Hz}), 7,98(1\text{H},\text{dd},\text{J}=2,6,8,8\text{Hz}), 8,13(1\text{H},\text{d},\text{J}=8,8\text{Hz}), 8,32(1\text{H},\text{d},\text{J}=1,7\text{Hz}), 8,41(1\text{H},\text{d},\text{J}=2,6\text{Hz}).$

Ejemplo de referencia 17

Síntesis de [2-acetoximetil-2-acetilamino-4-(9-oxo-6-trifluorometanosulfoniloxi-9H-tioxanten-2-il)butil]acetato (Compuesto del ejemplo de referencia 17)

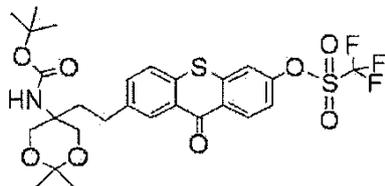


30 Por un método similar al método para sintetizar el Compuesto del ejemplo de referencia 16 a partir del Compuesto del ejemplo de referencia 1, se obtuvo el Compuesto del ejemplo de referencia 17 en la forma de un polvo blanco a partir del Compuesto del ejemplo de referencia 5,

35 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta(\text{ppm}): 1,87(3\text{H},\text{s}), 2,04(6\text{H},\text{s}), 2,02-2,06(2\text{H},\text{m}), 2,71-2,75(2\text{H},\text{m}), 4,22(2\text{H},\text{d},\text{J}=11,0\text{Hz}), 4,32(2\text{H},\text{d},\text{J}=11,0\text{Hz}), 7,64-7,69(2\text{H},\text{m}), 7,74(1\text{H},\text{s}), 7,84(1\text{H},\text{d},\text{J}=8,2\text{Hz}), 8,26(1\text{H},\text{d},\text{J}=2,4\text{Hz}), 8,31(1\text{H},\text{d},\text{J}=1,5\text{Hz}), 8,61(1\text{H},\text{d},\text{J}=9,1\text{Hz}).$

Ejemplo de referencia 18

Síntesis de {5-[2-(9-oxo-6-trifluorometanosulfonilo-9H-tioxanten-2-il)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo (Compuesto del ejemplo de referencia 18)



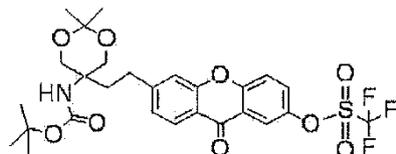
- 5 Por un método similar al método para sintetizar el Compuesto del ejemplo de referencia 16 a partir del Compuesto del ejemplo de referencia 1, se obtuvo el Compuesto del ejemplo de referencia 18 en la forma de un polvo blanco a partir del Compuesto del ejemplo de referencia 7,

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}\delta(\text{ppm})$: 1,33(3H,s), 1,35(3H,s), 1,42(9H,s), 2,02-2,06(2H,m), 2,63-2,67(2H,m), 3,71(2H,d,J=11,7Hz), 3,91(2H,d,J=11,4Hz), 6,71(1HH,brs), 7,64(1H,dd,J=1,7,8,3Hz), 7,68(1HH,dd,J=2,5,9,1Hz), 7,83(1H,d,J=8,3Hz), 8,25(1H,d,J=2,5Hz), 8,29(1H,d,J=1,5Hz), 8,61(1H,d,J=9,0Hz).

10

Ejemplo de referencia 19

Síntesis de 5-[2-(9-oxo-7-trifluorometanosulfonilo-9H-xanten-3-il)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo (Compuesto del ejemplo de referencia 19)



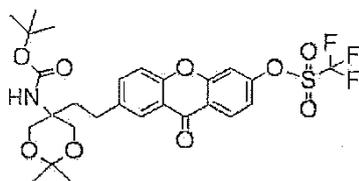
- 15 Por un método similar al método para sintetizar el Compuesto del ejemplo de referencia 16 a partir del Compuesto del ejemplo de referencia 1, se obtuvo el Compuesto del ejemplo de referencia 19 en la forma de un polvo blanco a partir del Compuesto del ejemplo de referencia 11,

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}\delta(\text{ppm})$:1,33(3H,s), 1,35(3H,s), 1,41(9H,s), 2,05-2,09(2H,m), 2,66-2,70(2H,m), 3,71(2H,d,J=11,7Hz), 3,91(2H,d,J=11,5Hz), 6,70(1HH,brs), 7,34(1H,dd,J=1,1,8,2Hz), 7,49(1HH,s), 7,88(1H,d,J=9,2Hz), 8,03(1H,dd,J=3,1,9,2Hz), 8,12(1H,d,J=8,2Hz), 8,15(1H,d,J=3,1Hz).

20

Ejemplo de referencia 20

Síntesis de {5-[2-(9-oxo-6-trifluorometanosulfonilo-9H-xanten-2-il)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo (Compuesto del ejemplo de referencia 20)



- 25 Por un método similar al método para sintetizar el Compuesto del ejemplo de referencia 16 a partir del Compuesto del ejemplo de referencia 1, se obtuvo el Compuesto del ejemplo de referencia 20 en la forma de un polvo blanco a partir del Compuesto del ejemplo de referencia 14.

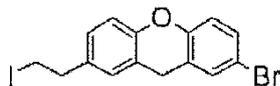
$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}\delta(\text{ppm})$:1,33(3H,s), 1,34(3H,s), 1,42(9H,s), 2,00-2,05(2H,m), 2,62-2,66(2H,m), 3,71(2H,d,J=11,7Hz), 3,91(2H,d,J=11,3Hz), 6,72(1HH,brs), 7,60(1H,dd,J=2,3,9,0Hz), 7,64(1HH,d,J=8,6Hz), 7,72(1H,dd,J=2,1,8,6Hz), 8,00(1H,d,J=1,8Hz), 8,02(1H,d,J=2,4Hz), 8,37(1H,d,J=9,1Hz).

30

Ejemplo de referencia 21

Síntesis de {5-[2-(7-bromo-9H-xanten-2-il)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo

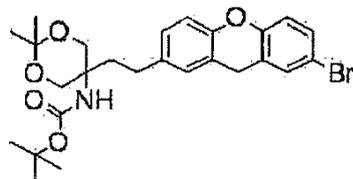
1) Síntesis de 2-bromo-7-(2-yodoetil)-9H-xanteno (Compuesto del ejemplo de referencia 21-1)



5 Se disolvieron alcohol 4-hidroxifenético (17 g) y 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo (23,5 g) en N,N-dimetilformamida (200 ml), se añadió carbonato de potasio (18 g) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite (36 g). El aceite obtenido se disolvió en etoxietanol (150 ml) y agua (100 ml), se añadió hidróxido de potasio (15 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 14 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la capa acuosa se lavó con acetato de etilo, se acidificó con ácido clorhídrico concentrado, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se lavó con una mezcla de éter diisopropílico/hexano y se recogió por filtración para dar ácido 5-bromo-2-[4-(2-hidroxi)etil]fenoxi]benzoico (22 g) en la forma de un polvo blanco. El ácido 5-bromo-2-[4-(2-hidroxi)etil]fenoxi]benzoico (22 g) obtenido se disolvió en anhídrido acético (80 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en 1,2-dicloroetano (200 ml). Se añadió cloruro de aluminio (13,5 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se añadió a agua con hielo, la mezcla se extrajo con cloroformo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se lavó con una mezcla de éter diisopropílico/hexano y se recogió por filtración para dar [2-(7-bromo-9-oxo-9H-xanten-2-il)etil]acetato (17,3 g) en la forma de un polvo blanco. El [2-(7-bromo-9-oxo-9H-xanten-2-il)etil]acetato (17,3 g) obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (200 ml) y se añadió borohidruro de litio (3,5 g) en tres porciones, y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se añadió a disolución de alcohol isopropílico y cloruro de hidrógeno 1M (200 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se lavó con una mezcla de acetato de etilo/hexano y se recogió por filtración para dar 2-bromo-7-(2-hidroxi)etil-9H-xanteno (11,8 g) en la forma de un polvo blanco. El 2-bromo-7-(2-hidroxi)etil-9H-xanteno (11,8 g) obtenido y trietilamina (6,5 ml) se disolvieron en cloruro de metileno (200 ml), se añadió cloruro de metanosulfonilo (3,3 ml) gota a gota a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en metil etil cetona (200 ml). Se añadió yoduro de sodio (5,7 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se lavó con éter diisopropílico y se recogió por filtración para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 21-1 (11,8 g) en la forma de un polvo blanco.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta(\text{ppm}): 3,05-3,11(2\text{H},\text{m}), 3,45(2\text{H},\text{t},\text{J}=7,4\text{Hz}), 4,04(2\text{H},\text{s}), 6,98-7,05(2\text{H},\text{m}), 7,10-7,19(2\text{H},\text{m}), 7,38(1\text{H},\text{d},\text{J}=6,2\text{Hz}), 7,49(1\text{H},\text{s}).$

40 2) Síntesis de {5-[2-(7-bromo-9H-xanten-2-il)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo (Compuesto del ejemplo de referencia 21)



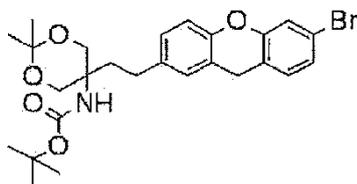
45 A una disolución de (t-butiloxicarbonil)aminodietil malonato (10,0 g) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió -t-butóxido de sodio (3,8 g) en porciones, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. A esta mezcla de reacción se le añadió una disolución del Compuesto del ejemplo de referencia 21-1 (10 g) en tetrahidrofurano (50 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar [2-(7-bromo-9H-xanten-2-il)etil]((t-butiloxicarbonil)amino)dietil malonato (15,2 g) en la forma de un aceite. El [2-(7-bromo-9H-xanten-2-il)etil]((t-butiloxicarbonil)amino)dietil malonato (5,45 g) obtenido se disolvió en una disolución mixta de etanol (80 ml), tetrahidrofurano (30 ml) y agua (30 ml), se añadió cloruro de calcio (2,2 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 20 min. A esta disolución se le añadió borohidruro de sodio (1,5 g) en porciones, y la

mezcla se agitó durante 24 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1M a la mezcla de reacción, y el disolvente de reacción se evaporó a presión reducida. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se lavó con acetato de etilo y se recogió por filtración para dar [3-(7-bromo-9H-xanten-2-il)-1,1-bis(hidroximetil)propil]carbamato de t-butilo (1,5 g) en la forma de un polvo blanco. Se agitó una disolución del [3-(7-bromo-9H-xanten-2-il)-1,1-bis(hidroximetil)propil]carbamato de t-butilo (580 mg) obtenido, acetonadimetilacetilal (0,45 ml) y una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico en acetona (20 ml) se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 21 (620 mg) en la forma de un polvo blanco.

$^1\text{H-NMR(DMSO-}d_6\text{)}\delta(\text{ppm}):1,32(3\text{H,s}), 1,33(3\text{H,s}), 1,41(9\text{H,s}), 1,90-1,98(2\text{H,m}), 2,39-2,47(2\text{H,m}), 3,64-3,71(2\text{H,m}), 3,82-3,92(2\text{H,m}), 4,02(2\text{H,s}), 6,62(1\text{H,brs}), 6,95-7,06(4\text{H,m}), 7,35-7,40(1\text{H,m}), 7,47(1\text{H,s}).$

Ejemplo de referencia 22

Síntesis de {5-[2-(6-bromo-9H-xanten-2-il)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo (Compuesto del ejemplo de referencia 22)

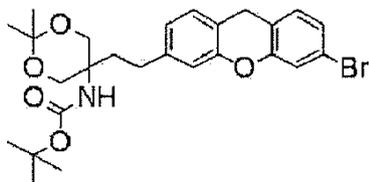


Por un método similar al método descrito en el Ejemplo de referencia 21, se obtuvo el Compuesto del ejemplo de referencia 22 en la forma de un polvo blanco a partir de 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo.

$^1\text{H-NMR(DMSO-}d_6\text{)}\delta(\text{ppm}):1,32(3\text{H,s}), 1,33(3\text{H,s}), 1,41(9\text{H,s}), 1,91-1,97(2\text{H,m}), 2,39-2,48(2\text{H,m}), 3,63-3,72(2\text{H,m}), 3,82-3,91(2\text{H,m}), 3,98(2\text{H,s}), 6,62(1\text{H,brs}), 6,95-7,06(3\text{H,m}), 7,20-7,25(2\text{H,m}), 7,27(1\text{H,s}).$

Ejemplo de referencia 23

Síntesis de {5-[2-(6-bromo-9H-xanten-3-il)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo (Compuesto del ejemplo de referencia 23)



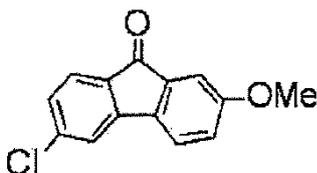
Por un método similar al método descrito en el Ejemplo de referencia 21, se obtuvo el Compuesto del ejemplo de referencia 23 en la forma de un polvo blanco a partir de 3-hidroxifenetilalcohol.

$^1\text{H-NMR(DMSO-}d_6\text{)}\delta(\text{ppm}):1,32(3\text{H,s}), 1,33(3\text{H,s}), 1,41(9\text{H,s}), 1,91-2,00(2\text{H,m}), 2,41-2,48(2\text{H,m}), 3,64-3,71(2\text{H,m}), 3,82-3,91(2\text{H,m}), 3,96(2\text{H,s}), 6,60(1\text{H,brs}), 6,85-6,94(2\text{H,m}), 7,15(1\text{H,d,J}=8,0\text{Hz}), 7,20-7,30(3\text{H,m}).$

Ejemplo de referencia 24

Síntesis de {5-[2-(7-hidroxi-9-oxo-9H-fluoren-3-il)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo

1) Síntesis de 6-cloro-2-metoxifluoren-9-ona (Compuesto del ejemplo de referencia 24-1)

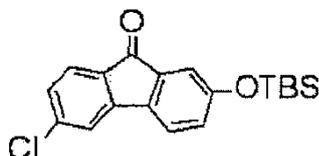


A 4-cloro-2-yodobenzoato de metilo (10,0 g), ácido 4-metoxifenilborónico (6,15 g), acetato de paladio (II) (378 mg), 2-diciclohexilofosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (S-phos) (692 mg) y trifosfato de potasio (17,9 g) se le añadió tetrahidrofurano (112 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron ácido 4-metoxifenilborónico (3,07 g), acetato de paladio (II) (189 mg) y 2-diciclohexilofosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (S-phos)

(346 mg), y la mezcla se agitó durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 4-cloro-2-(4-metoxifenil)benzoato de metilo en la forma de un sólido rojo. Al sólido rojo obtenido se le añadieron metanol (100 ml) y disolución acuosa de hidróxido sódico 1N (25 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. Se añadió más hidróxido sódico 1N (15 ml), y la mezcla se agitó a 80°C. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa obtenida se ajustó hasta pH 4 con ácido clorhídrico, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se lavó con éter dietílico y agua para dar ácido 4-cloro-2-(4-metoxifenil)benzoico (7,5 g) en la forma de un sólido gris. Al sólido gris obtenido (7,5 g) se le añadió ácido metanosulfónico (30 ml), y la mezcla se agitó a 110°C durante 2 horas. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con n-hexano para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 24-1 (5,74 g) en la forma de un sólido anaranjado.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta(\text{ppm}): 3,84(3\text{H},s), 7,16-7,19(2\text{H},m), 7,33(1\text{H},dd,J=1,6,7,8\text{Hz}), 7,55(1\text{H},d,J=7,8\text{Hz}), 7,78(1\text{H},d,J=8,6\text{Hz}), 7,87(1\text{H},d,J=1,6\text{Hz}).$

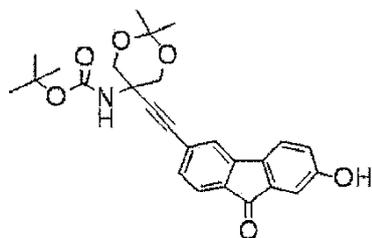
2) Síntesis de 2-(terc-butildimetilsililoxi)-6-clorofluoren-9-ona (Compuesto del ejemplo de referencia 24-2)



Al Compuesto del ejemplo de referencia 24-1 (5,74 g) se le añadieron ácido acético (120 ml) y ácido bromhídrico al 47% (60 ml), la mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas y el sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con agua y n-hexano. A una disolución del sólido obtenido en N,N-dimetilformamida (75 ml) se le añadieron imidazol (2,0 g) y cloruro de terc-butildimetilsililo (4,42 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 24-2 (7,41 g) en la forma de un polvo amarillo.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta(\text{ppm}): 0,23(6\text{H},s), 0,97(9\text{H},s), 7,02(1\text{H},d,J=2,4\text{Hz}), 7,10(1\text{H},dd,J=2,4,7,8\text{Hz}), 7,34(1\text{H},dd,J=1,6,7,8\text{Hz}), 7,56(1\text{H},d,J=7,8\text{Hz}), 7,76(1\text{H},d,J=8,6\text{Hz}), 7,88(1\text{H},d,J=1,6\text{Hz}).$

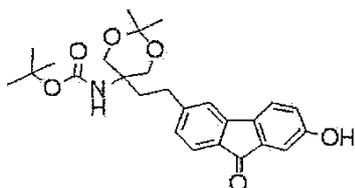
3) Síntesis de {5-[(7-hidroxi-9-oxo-9H-fluoren-3-il)etininil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo (Compuesto del ejemplo de referencia 24-3)



Una mezcla del Compuesto del ejemplo de referencia 24-2 (7,41 g), (5-etinil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)carbamato de t-butilo (5,08 g), carbonato de cesio (17,7 g), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (3,1 g), diclorobis(acetonitril)paladio (II) (557 mg) y acetonitrilo (72 ml) se agitó a reflujo durante 6,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 24-3 (4,24 g) en la forma de un sólido.

$^1\text{H-NMR}((\text{DMSO-}d_6)\delta(\text{ppm}): 1,35(3\text{H},s), 1,40(3\text{H},s), 1,42(9\text{H},s), 3,99-4,07(4\text{H},m), 6,93-6,97(2\text{H},m), 7,22(1\text{H},d,J=1,6\text{Hz}), 7,23(1\text{H},s), 7,51(1\text{H},d,J=6,2\text{Hz}), 7,65-7,67(2\text{H},m), 10,14(1\text{H},s).$

4) Síntesis de {5-[2-(7-hidroxi-9-oxo-9H-fluoren-3-il)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo (Compuesto del ejemplo de referencia 24)

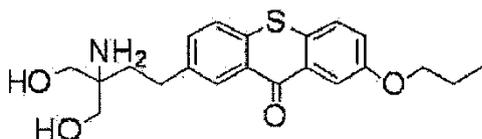


5 A una disolución del Compuesto del ejemplo de referencia 24-3 (4,24 g) en 1,4-dioxano (95 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (que contenía aproximadamente 50% agua, 950 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se añadió más paladio al 10% sobre carbono (que contenía aproximadamente 50% agua, 470 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el Compuesto del ejemplo de referencia 24 (2,85 g) en la forma de un sólido amarillo.

$^1\text{H-NMR}((\text{DMSO-d}_6)\delta(\text{ppm}))$: 1,33(3H,s), 1,34(3H,s), 1,41(9H,s), 1,98-2,02(2H,m), 2,50-2,54(2H,m), 3,69(2H,d,J=11,7Hz), 3,89(2H,d,J=11,7Hz), 6,68(1H,brs), 6,91-6,94(2H,m), 7,01(1H,d,J=8,6Hz), 7,41(1H,s), 7,43(1H,d,J=7,8Hz), 7,52(1H,d,J=7,8Hz), 10,05(1H,brs).

Ejemplo 1

15 Síntesis de 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-7-propiloxi-9H-tioxanten-9-ona (compuesto 1)



20 Al Compuesto del ejemplo de referencia 1 (150 mg) se le añadieron carbonato de potasio (130 mg), N,N-dimetilformamida (1 ml) y 1-bromopropano (0,04 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se lavó con éter dietílico para dar [2-acetoximetil-2-acetilamino-4-(9-oxo-7-propiloxi-9H-tioxanten-2-il)butil]acetato (157 mg) en la forma de un polvo amarillo pálido. El polvo amarillo pálido obtenido se disolvió en un disolvente mixto de agua (1 ml), metanol (1 ml) y tetrahidrofurano (1 ml), se añadió monohidrato de hidróxido de litio (50 mg), y la mezcla se agitó a 80°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se lavó con agua para dar el compuesto 1 (110 mg) en la forma de un polvo amarillo. MS(ESI)m/z:388[M+H];

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)\delta(\text{ppm})$: 1,02(3H,t,J=7,2Hz), 1,34(2H,brs), 1,55-1,59(2H,m), 1,75-1,82(2H,m), 2,74-2,79(2H,m), 3,23-3,35(4H,m), 4,08(2H,t,J=6,4Hz), 4,52(2H,brs), 7,43(1H,dd,J=3,0,9,1Hz), 7,63(1H,dd,J=1,9,8,4Hz), 7,75-7,79(2H,m), 7,92(1H,d,J=2,9Hz), 8,31(1H,d,J=1,4Hz).

30 Por un método similar a aquel del Ejemplo 1, y usando los correspondientes reactivos y materiales de partida, se sintetizaron los siguientes Ejemplos 2 - 9.

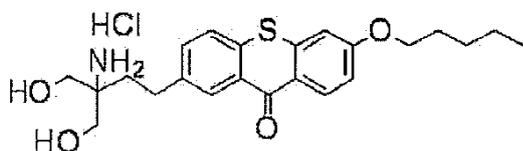
Tabla 1

Ej. núm.		MS(ESI) m/z [M+1]
2		402
3		416

Ej. núm.		MS(ESI) m/z [M+1]
4		444
5		430
6		504
7		402
8		402
9		388

Ejemplo 10

Síntesis de hidrocloreto de 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-6-(pentiloxi)-9H-tioxanten-9-ona (compuesto 10)



- 5 El compuesto del ejemplo de referencia 5 (100 mg) y carbonato de potasio (85 mg) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (2 ml), se añadió 1-bromopentano (0,025 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se lavó con éter dietílico para dar {5-[2-(9-oxo-6-pentiloxi-9H-tioxanten-2-il)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo en la forma de un aceite amarillo. Al aceite amarillo obtenido se le añadió disolución de etanol y cloruro de hidrógeno 2M (5 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo obtenido se lavó con éter dietílico para dar el compuesto 10 (62 mg) en la forma de un polvo amarillo pálido. MS(ESI)m/z:416[M+H];

- 15 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}\delta(\text{ppm}):0,91(3\text{H,t,J}=7,0\text{Hz}), 1,32-1,46(4\text{H,m}), 1,73-1,80(2\text{H,m}), 1,84-1,89(2\text{H,m}), 2,75-2,80(2\text{H,m}), 3,56(4\text{H,d,J}=5,2\text{Hz}), 4,14(2\text{H,t,J}=6,4\text{Hz}), 5,46(2\text{H,t,J}=2,4\text{Hz}), 7,63(1\text{H,dd,J}=2,0,8,4\text{Hz}), 7,35(1\text{H,d,J}=5,2\text{Hz}), 7,63(1\text{H,dd,J}=1,9,8,4\text{Hz}), 7,77(1\text{H,d,J}=8,2\text{Hz}), 7,91(3\text{H,brs}),8,33(1\text{H,d,J}=1,5\text{Hz}), 7,39(1\text{H,d,J}=9,2).$

Por un método similar a aquel del Ejemplo 10, y usando los correspondientes reactivos y materiales de partida, se

sintetizaron los siguientes Ejemplos 11 - 43. Cuando la columna de sal en la Tabla está en blanco, el compuesto es una forma libre (en lo sucesivo, lo mismo para las Tablas que exponen los compuestos de los Ejemplos).

Tabla 2

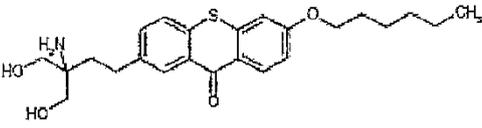
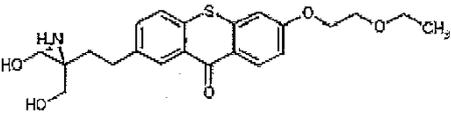
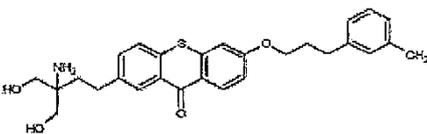
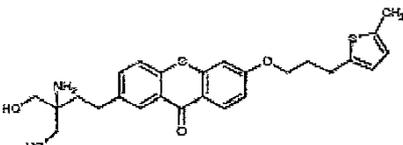
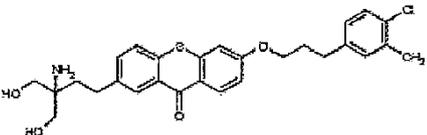
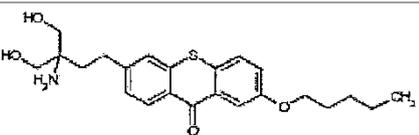
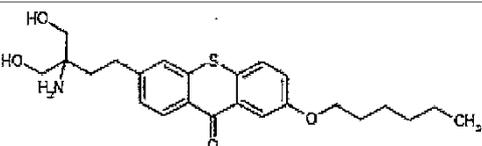
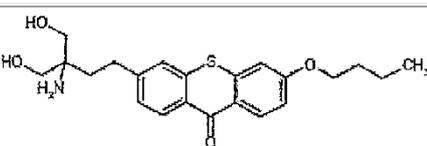
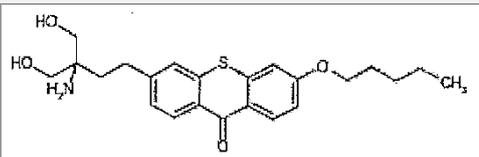
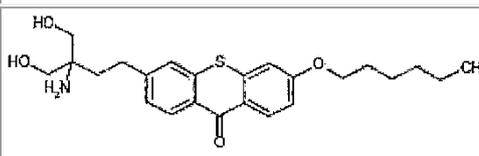
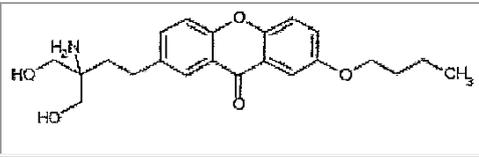
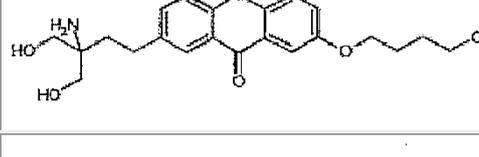
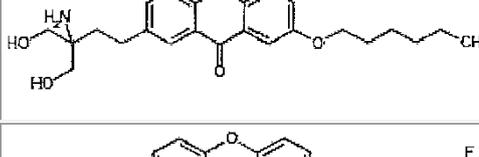
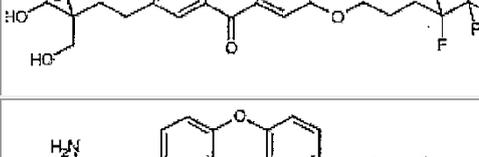
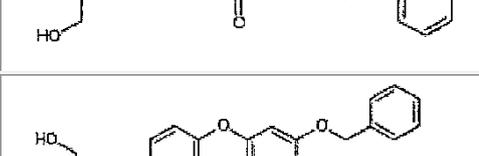
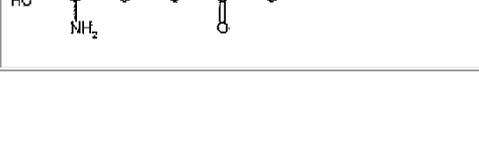
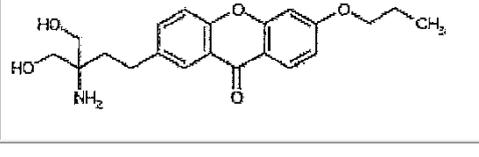
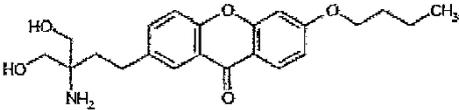
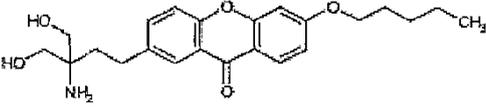
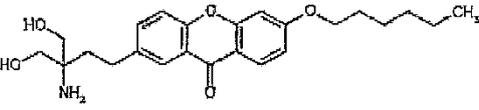
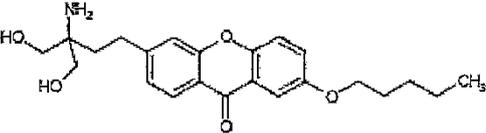
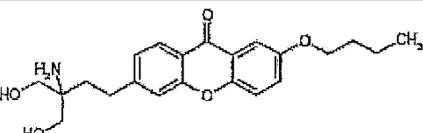
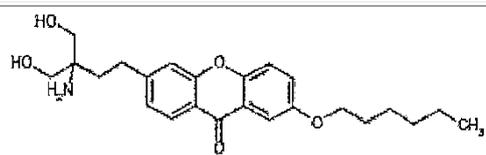
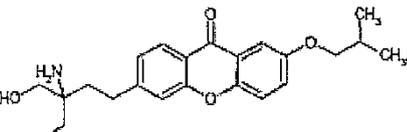
Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
11		HCl	430
12		HCl	418
13		HCl	478
14		HCl	484
15		HCl	512
16		HCl	416
17		HCl	430
18		HCl	402

Tabla 3

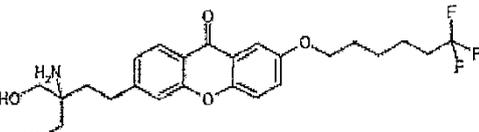
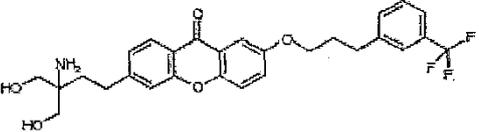
Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
19		HCl	416
20		HCl	430
21		HCl	386
22		HCl	400
23		HCl	414
24		HCl	490
25		HCl	420
26		HCl	420

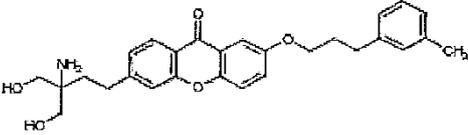
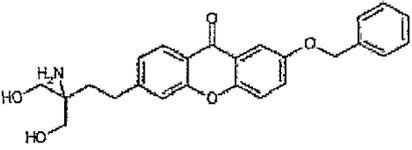
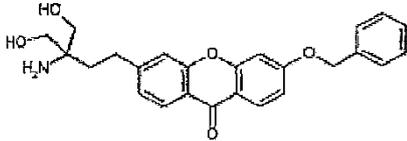
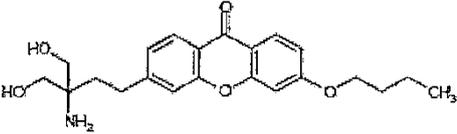
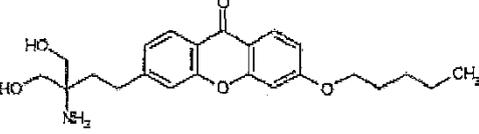
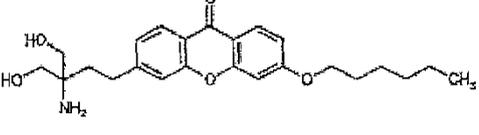
[Tabla 4]

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
27		HCl	372

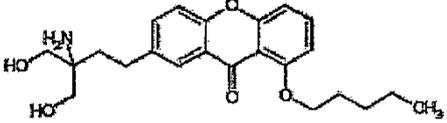
Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
28		HCl	386
29		HCl	400
30		HCl	414
31		HCl	400
32		HCl	386
33		HCl	414
34		HCl	386

[Tabla 5]

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
35		HCl	468
36		HCl	516

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
37		HCl	462
38		HCl	420
39		HCl	420
40		HCl	386
41		HCl	400
42		HCl	414

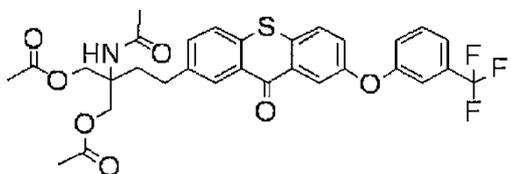
[Tabla 6]

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
43			400

Ejemplo 44

Síntesis de 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-7-[3-(trifluorometil)fenoxi]-9H-tioxanten-9-ona

1) Síntesis de (2-acetoximetil-2-acetilamino-4-{9-oxo-7-[3-(trifluorometil)fenoxi]-9H-tioxanten-2-il}butil)acetato (compuesto 44-1)



5

10

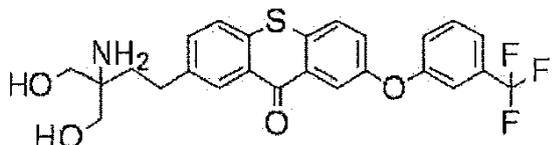
A una suspensión del Compuesto del ejemplo de referencia 1 (300 mg), tamices moleculares 4Å (300 mg), y ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (485 mg) en cloruro de metileno (6,5 ml) se añadieron piridina (0,520 ml) y acetato de cobre (230 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto 44-1 (240 mg) en la forma de un polvo amarillo.

MS(ESI)m/z:616[M+H];

15

¹H-NMR(DMSO-d₆)δ(ppm):1,86(3H,s), 1,99(3H,s), 2,03(5H,m), 2,70-2,74(2H,m), 4,21(2H,d,J=11,1Hz), 4,31(2H,d,J=11,1Hz), 7,44 (1H,d,J=8,2Hz), 7,50(1H,s), 7,59-7,74(5H,m), 7,82(1H,d,J=8,2Hz), 7,96-7,98(2H,m), 8,29(1H,s).

2) Síntesis de 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-7-[3-(trifluorometil)fenoxi]-9H-tioxanten-9-ona (compuesto 44)



20

Se disolvió el compuesto 44-1 (240 mg) en un disolvente mixto de agua (1,3 ml), metanol (1,3 ml) y tetrahidrofurano (1,3 ml), se añadió monohidrato de hidróxido de litio (65 mg), y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo obtenido se lavó con agua y éter dietílico para dar el compuesto 44 (140 mg) en la forma de un polvo amarillo.

MS(ESI)490m/z:[M+H];

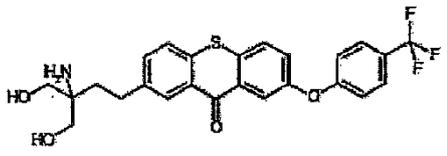
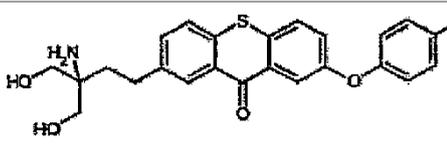
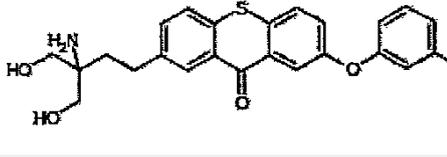
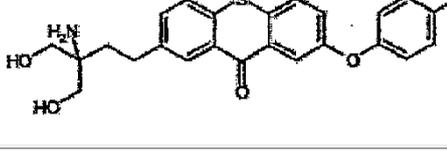
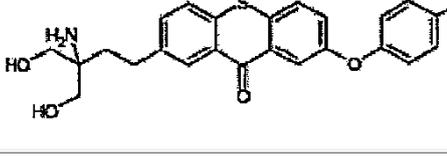
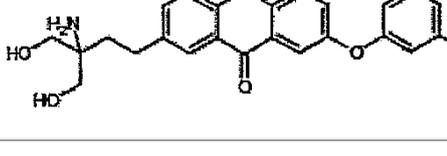
¹H-NMR(DMSO-d₆)δ(ppm):1,34(2H,brs), 1,54-1,58(2H,m), 2,74-2,78(2H,m), 3,22-3,30(4H,m), 4,52(2H,brs), 7,44 (1H,d,J=8,2Hz), 7,50(1H,s), 7,59-7,71(4H,m), 7,80(1H,d,J=8,2Hz), 7,95-7,97(2H,m), 8,28(1H,s).

25

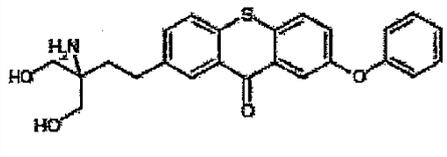
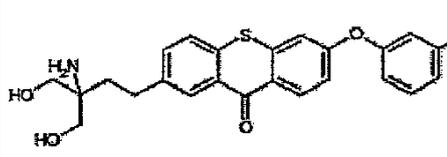
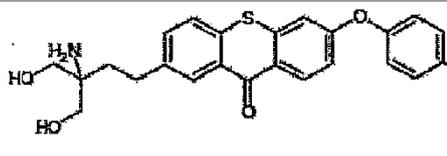
Los compuestos de los siguientes Ejemplos 45 - 71 se sintetizaron por un método similar a aquel del Ejemplo 44 y usando los correspondientes reactivos y materiales de partida.

[Tabla 7]

Ej. núm.		sal	MS (ESI) m/z [M+1]
45			436
46			436

Ej. núm.		sal	MS (ESI) m/z [M+1]
47			490
48			440
49			440
50			456
51			506
52			464

[Tabla 8]

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
53			422
54			490
55			456

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
56			456
57			452
58			490
59			436
60			490

[Tabla 9]

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
61			436
62			440
63			456

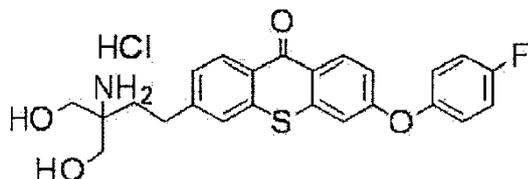
Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
64			440
65			456
66			422
67			426
68			438

[Tabla 10]

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
69			454
70			490
71			490

Ejemplo 72

Síntesis de hidrocloreto de 3-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-6-(4-fluorofenoxi)-9H-tioxanten-9-ona (compuesto 72)



- 5 A una suspensión del Compuesto del ejemplo de referencia 4 (250 mg), tamices moleculares 4Å (250 mg), ácido 4-fluorofenilborónico (340 mg) en cloruro de metileno (6,0 ml) se le añadieron piridina (0,490 ml) y acetato de cobre (220 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar [(4-{2-[6-(4-fluorofenoxi)-9-oxo-9H-tioxanten-3-il]etil}-2-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il)metil]acetato en la forma de un aceite amarillo. Al aceite amarillo obtenido se le añadieron etanol (5 ml) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo obtenido se lavó con metanol y éter dietílico para dar el compuesto 72 (113 mg) en la forma de un polvo blanco.

MS(ESI)m/z:440[M+H];

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm):1,85-1,89(2H,m), 2,76-2,80(2H,m), 3,55(4H,d,J=5,2Hz), 5,44 (2H,t,J=5,3Hz), 7,15(2H,dd,J=2,4,9,2Hz), 7,26-7,37(5H,m), 7,45(1H,dd,J=1,1,8,6Hz), 7,64(1H,s), 7,93(3H,brs), 8,40(1H,d,J=8,2Hz), 8,46(1H,d,J=9,1Hz).

- Los compuestos de los siguientes Ejemplos 73 - 82 se sintetizaron por un método similar a aquel del Ejemplo 72 y usando los correspondientes reactivos y materiales de partida. Los compuestos de los Ejemplos 76, 77 se sintetizaron a partir del Compuesto del ejemplo de referencia 1, y los compuestos de los Ejemplos 78 - 82 se sintetizaron a partir del Compuesto del ejemplo de referencia 5,

[Tabla 11]

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
73		HCl	456
74		HCl	436
75		HCl	436
76		HCl	456

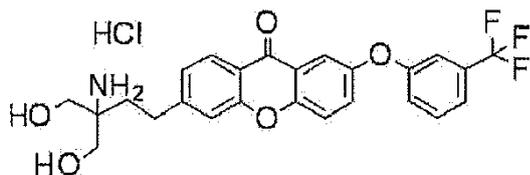
Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
77		HCl	452
78		HCl	436
79		HCl	440
80		HCl	490

[Tabla 12]

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
81		HCl	436
82		HCl	440

Ejemplo 83

- 5 Síntesis de hidrocloreto de 6-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-2-[3-(trifluorometil)fenoxi]-9H-xanten-9-ona (compuesto 83)



- 10 A una suspensión del Compuesto del ejemplo de referencia 11 (300 mg), tamices moleculares 4Å (300 mg) y ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (485 mg) en cloruro de metileno (6,4 ml) se le añadieron piridina (0,515 ml) y acetato de cobre (232 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar [5-(2-[9-oxo-7-[3-(trifluorometil)fenoxi]-9H-xanten-3-il]etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbamato de t-butilo (316 mg)

en la forma de un polvo blanco. Al polvo blanco obtenido se le añadió disolución de cloruro de hidrógeno y etanol 2M (10 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, el residuo obtenido se lavó con éter dietílico para dar el compuesto 83 (215 mg) en la forma de un polvo blanco.

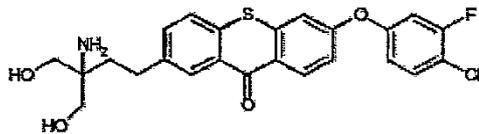
MS(ESI)m/z:474[M+H];

- 5 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}\delta(\text{ppm})$: 1,88-1,93(2H,m), 2,82-2,86(2H,m), 3,57(4H,d,J=5,0H),5,46(2H,t,J=5,0H),7,37-7,42(2H,m), 7,45(1H,s), 7,56-7,58(2H,m), 7,66-7,72(3H,m), 7,79(1H,d,J=9,1Hz), 7,96(3H,brs), 8,13(1H,d,J=8,3Hz).

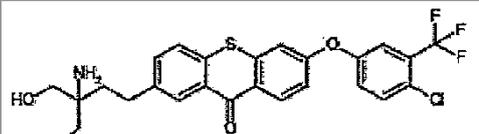
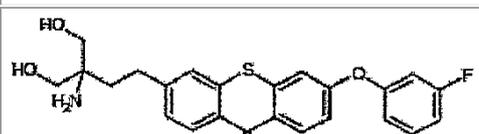
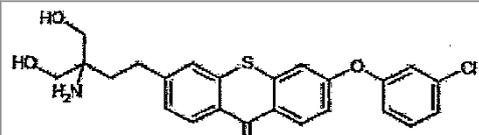
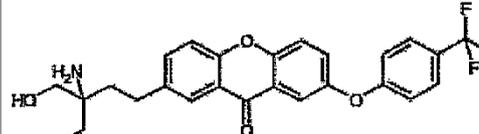
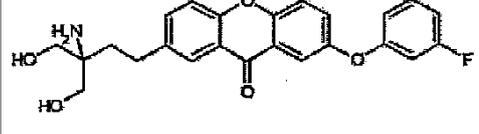
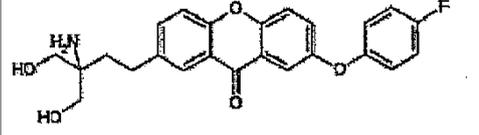
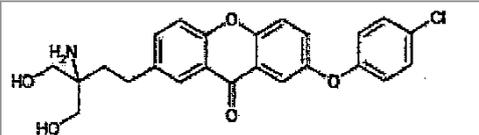
Los compuestos de los siguientes Ejemplos 84 - 151 se sintetizaron por un método similar a aquel del Ejemplo 83 y usando los correspondientes reactivos y materiales de partida.

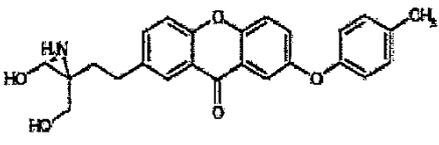
[Tabla 13]

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
84		HCl	422
85		HCl	452
86		HCl	506
87		HCl	506
88		HCl	490
89		HCl	474
90		HCl	558

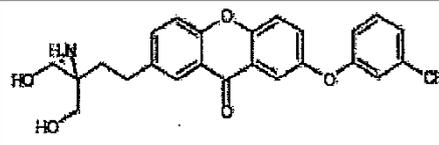
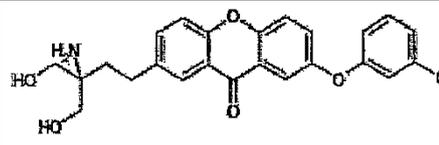
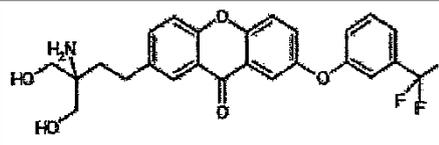
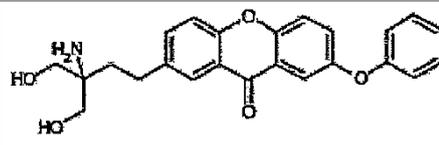
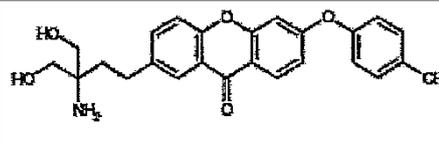
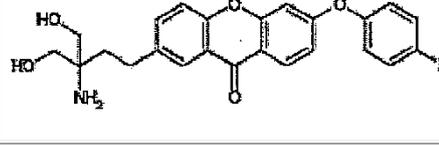
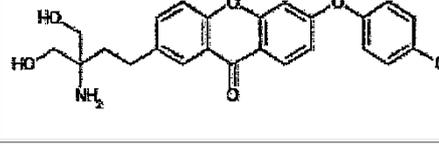
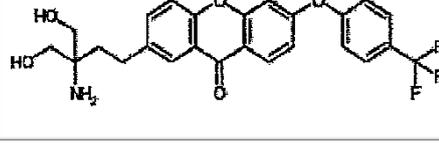
Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
91		HCl	474

[Tabla 14]

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
92		HCl	524
93		HCl	440
94		HCl	456
95		HCl	474
96		HCl	424
97		HCl	424
98		HCl	440

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
99		HCl	420

[Tabla 15]

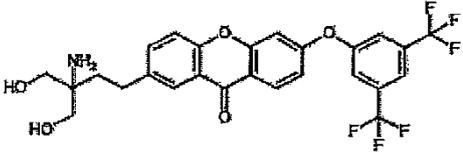
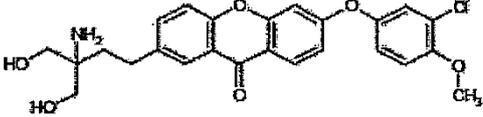
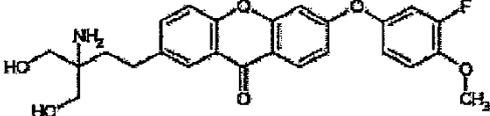
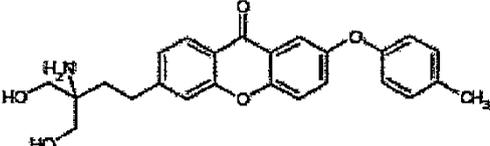
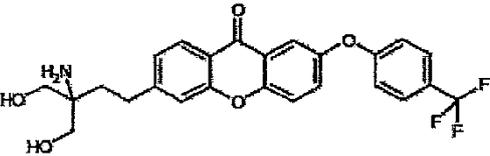
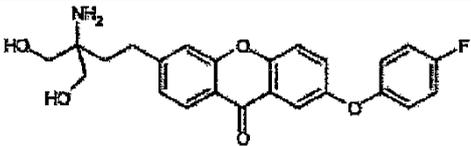
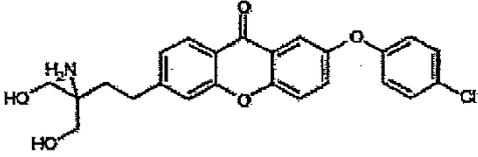
Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
100		HCl	420
101		HCl	440
102		HCl	474
103		HCl	406
104		HCl	420
105		HCl	424
106		HCl	441
107		HCl	474

[Tabla 16]

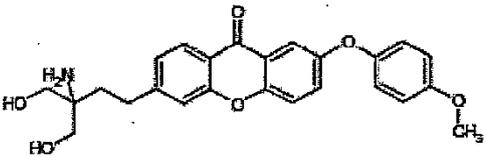
Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
108		HCl	436
109		HCl	490
110		HCl	420
111		HCl	424
112		HCl	440
113		HCl	474
114		HCl	436
115		HCl	490

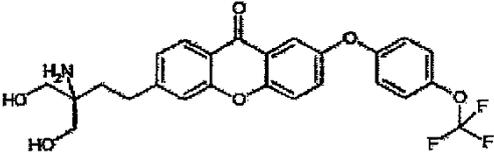
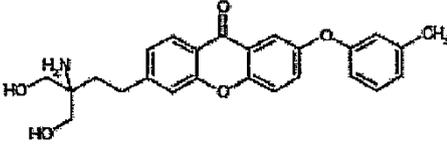
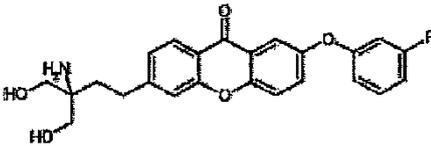
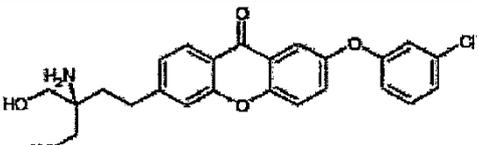
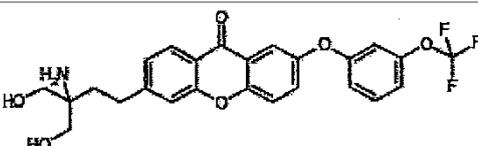
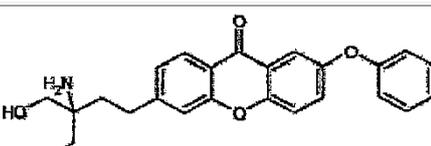
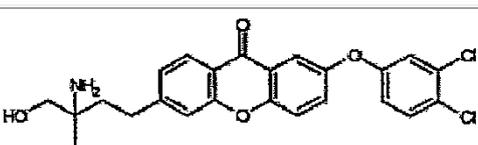
[Tabla 17]

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
116		HCl	458

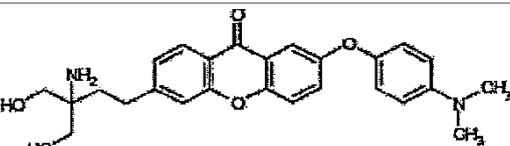
Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
117		HCl	542
118		HCl	470
119		HCl	454
120		HCl	420
121		HCl	474
122		HCl	424
123		HCl	440

[Tabla 18]

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
124		HCl	436

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
125		HCl	490
126		HCl	420
127		HCl	424
128		HCl	440
129		HCl	490
130		HCl	406
131		HCl	474

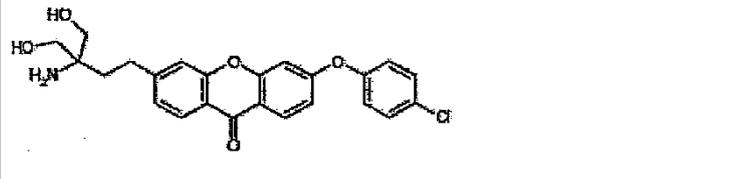
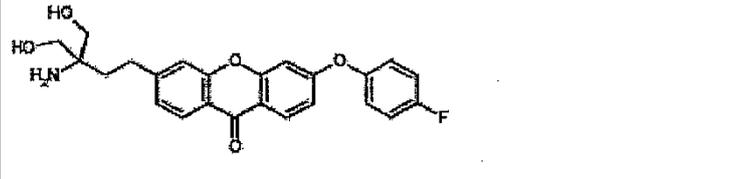
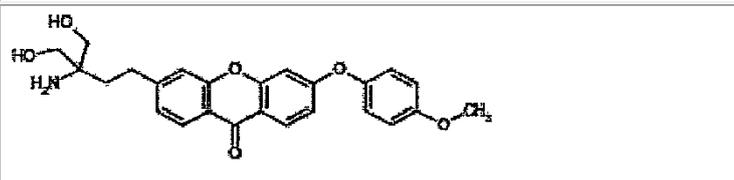
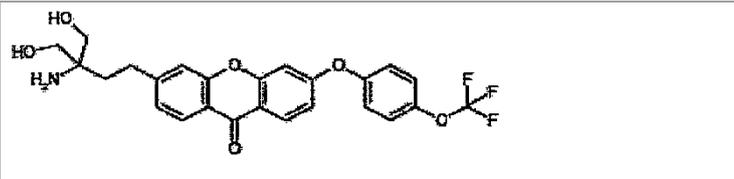
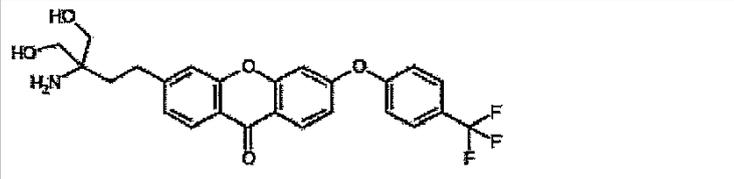
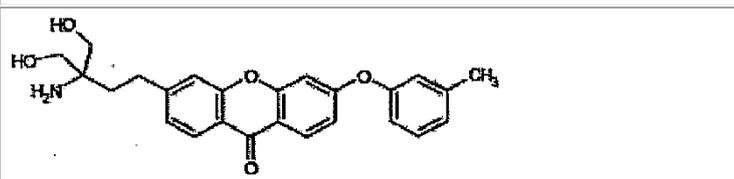
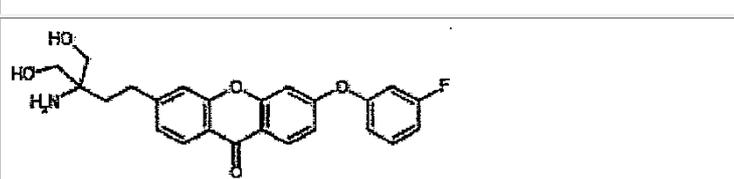
[Tabla 19]

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
132		HCl	449

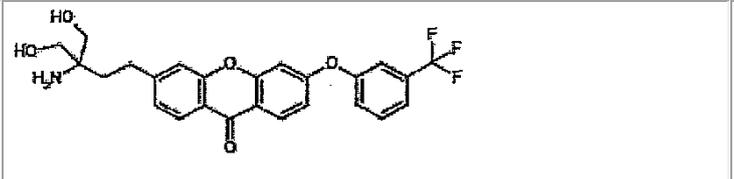
Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
133		HCl	492
134		HCl	509
135		HCl	542
136		HCl	454
137		HCl	474
138		HCl	458
139		HCl	470

[Tabla 20]

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
140		HCl	420

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
141		HCl	440
142		HCl	424
143		HCl	436
144		HCl	490
145		HCl	474
146		HCl	420
147		HCl	424

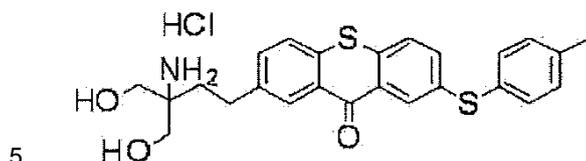
[Tabla 21]

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
148		HCl	474

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
149		HCl	440
150		HCl	490
151		HCl	436

Ejemplo 152

Síntesis de hidrocloreto de 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-7-(4-metilfeniltio)-9H-tioxanten-9-ona (compuesto 152)



Al Compuesto del ejemplo de referencia 16 (300 mg) se le añadieron 1,4-dioxano (1 ml), 4-metilbencenotiol (0,55 ml), aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) cloroformo (13 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (15 mg) y N,N-diisopropiletilamina (0,175 ml), y la mezcla se agitó a 120°C durante 7,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar {2-acetoximetil-2-acetilamino-4-[7-(4-metilfeniltio)-9-oxo-9H-tioxanten-2-il]butil}acetato (220 mg) en la forma de un polvo amarillo. Al polvo amarillo obtenido se le añadieron etanol (5 ml) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo obtenido se lavó con éter dietílico para dar el compuesto 152 (125 mg) en la forma de un polvo amarillo.

MS(ESI)m/z:452[M+H];

¹H-NMR(DMSO-d₆)δ(ppm) :1,84-1,88(2H,m), 2,35(3H,s), 2,75-2,80(2H,m), 3,55(4H,d,J=5,0H), 5,45(2H,t,J=5,0H), 7,29(2H,d,J=8,0Hz), 7,40(2H,d,J=8,0Hz), 7,59(1H,dd,J=2,2,8,6Hz), 7,67(1H,dd,J=2,0,8,4Hz), 7,82-7,85(2H,m), 7,88(3H,brs), 8,23(1H,d,J=2,0Hz), 8,32(1H,d,J=1,8Hz).

20 Los compuestos de los siguientes Ejemplos 153 - 159 se sintetizaron por un método similar a aquel del Ejemplo 152 y usando los correspondientes reactivos y materiales de partida.

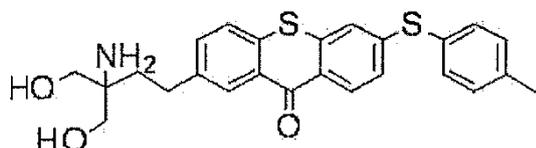
[Tabla 22]

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
153			452

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
154			506
155		HCl	506
156		TFA	422
157			422
158			422
159		HCl	422

Ejemplo 160

Síntesis de 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-6-(4-metilfeniltio)-9H-tioxanten-9-ona (compuesto 160)



- 5 Al Compuesto del ejemplo de referencia 17 (250 mg) se le añadieron 1,4-dioxano (1 ml), 4-metilbencenotiol (0,455 ml), aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)cloroformo (11 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (12 mg) y N,N-diisopropiletilamina (0,145 ml), y la mezcla se agitó a 120°C durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar {2-acetoximetil-2-acetilamino-4-[6-(4-metilfeniltio)-9-oxo-9H-tioxanten-2-il]butil}acetato como un sólido anaranjado. El sólido anaranjado obtenido se disolvió en un disolvente mixto de agua (1,5 ml), metanol (1,5 ml) y tetrahidrofurano (1,5 ml), se añadió monohidrato de hidróxido de litio (70 mg), y la mezcla se agitó a 80°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo obtenido se lavó con agua y éter dietílico para dar el compuesto 160 (153 mg) en la forma de un polvo anaranjado.

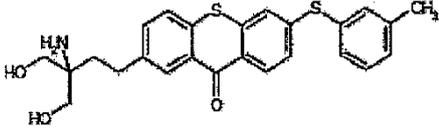
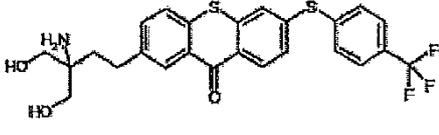
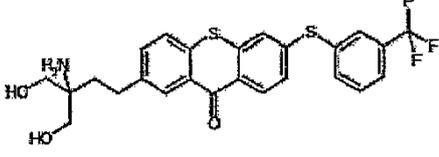
15 MS(ESI)m/z:452[M+H];

¹H-NMR(DMSO-d₆)δ(ppm):1,53-1,57(2H,m), 2,39(3H,s), 2,72-2,77(2H,m), 3,24-3,29(4H,m), 5,31(2H,brs),

7,18(1H,dd,J=2,0,8,6Hz), 7,36(2H,d,J=8,0Hz), 7,41(1H,d,J=1,9Hz), 7,50-7,52(2H,m), 7,61(1H,dd,J=2,0,8,4Hz), 7,70(1H,d,J=8,1Hz), 8,26(1H,d,J=1,7Hz), 8,33(1H,d,J=8,6Hz).

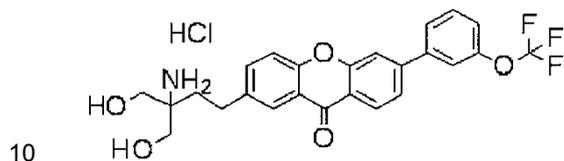
Los compuestos de los siguientes Ejemplos 161 - 163 se sintetizaron por un método similar a aquel del Ejemplo 160 y utilizando los correspondientes reactivos y materiales de partida.

5 [Tabla 23]

Ej. núm..		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
161			452
162			506
163		HCl	506

Ejemplo 164

Síntesis de hidrocloreto de 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-6-[3-(trifluorometoxi)fenil]-9H-xanten-9-ona (compuesto 164)



15 El Compuesto del ejemplo de referencia 20 (250 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (0,83 ml), se añadieron acetato de paladio (II) (9,4 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (S-phos) (17 mg), ácido 3-(trifluorometoxi)fenilborónico (120 mg) y trifosfato de potasio (220 mg), y la mezcla se agitó a 100°C durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió disolución 2M de etanol y cloruro de hidrógeno (10 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se lavó con éter dietílico para dar el compuesto 164 (195 mg) en la forma de un polvo blanco.

MS(ESI)m/z:474[M+H];

20 ¹H-NMR(DMSO-d₆)δ(ppm):1,86-1,90(2H,m), 2,77-2,81(2H,m), 3,57(4H,d,J=5,0H), 5,46(2H,t,J=5,2H), 7,50(1H,d,J=8,7Hz), 7,66-7,71(2H,m), 7,78(1H,dd,J=2,1,8,6Hz), 7,85-7,95(6H,m), 8,07(1H,d,J=1,4Hz), 8,10(1H,d,J=2,1Hz), 8,28(1H,d,J=2,0Hz).

Los compuestos de los siguientes Ejemplos 165 - 182 se sintetizaron por un método similar a aquel del Ejemplo 164 y utilizando los correspondientes reactivos y materiales de partida.

25

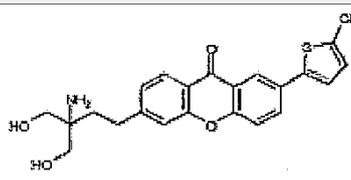
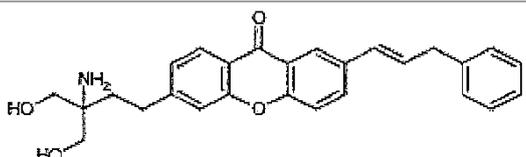
[Tabla 24]

Ej. núm..		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
165		HCl	474
166		HCl	490
167		HCl	412
168		HCl	446
169		HCl	404
170		HCl	458
171		HCl	474
172		HCl	458

[Tabla 25]

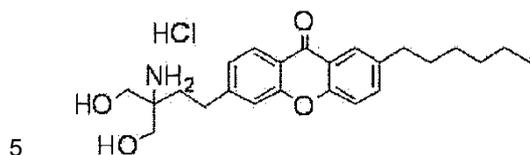
Ej. núm..		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
173		HCl	418
174		HCl	424
175		HCl	420
176		HCl	448
177		HCl	396
178		HCl	354
179		HCl	416
180		HCl	396

[Tabla 26]

Ej. núm..		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
181		HCl	430
182		HCl	430

Ejemplo 183

Síntesis de hidrocloruro de 6-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-2-hexil-9H-xanten-9-ona (compuesto 183)



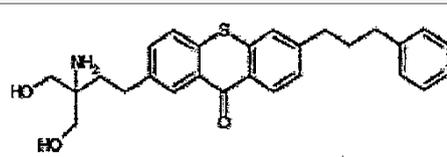
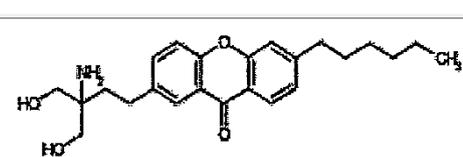
10 A una disolución del compuesto 180 (60 mg) en etanol (3 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (que contenía aproximadamente 50% agua, 30 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. Al residuo obtenido se le añadió disolución 2M de cloruro de hidrógeno y etanol (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo obtenido se lavó con éter dietílico para dar el compuesto 183 (40 mg) en la forma de un polvo blanco.

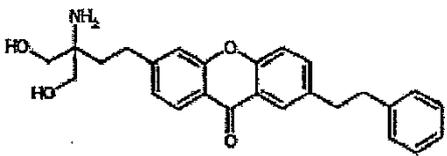
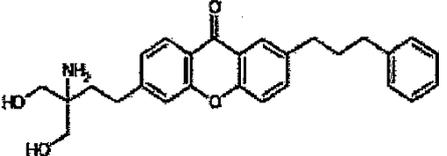
MS(ESI)m/z:398[M+H];

15 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}\delta(\text{ppm}):0,86(3\text{H,t,J}=6,8\text{Hz}), 1,27-1,32(6\text{H,m}), 1,59-1,66(2\text{H,m}), 1,86-1,90(2\text{H,m}), 2,73(2\text{H,t,J}=7,6\text{Hz}), 2,78-2,82(2\text{H,m}), 3,55(4\text{H,d,J}=5,0\text{Hz}), 5,44 (2\text{H,t,J}=5,2\text{Hz}), 7,35(1\text{H,dd,J}=1,1,8,5\text{Hz}), 7,52(1\text{H,s}), 7,59(1\text{H,d,J}=8,6\text{Hz}), 7,73(1\text{H,dd,J}=2,2,8,6\text{Hz}), 7,85(3\text{H,brs}), 7,98(1\text{H,d,J}=1,9\text{Hz}), 8,15(1\text{H,d,J}=8,3).$

Los compuestos de los siguientes Ejemplos 184 - 187 se sintetizaron por un método similar a aquel del Ejemplo 183 y utilizando los correspondientes reactivos y materiales de partida.

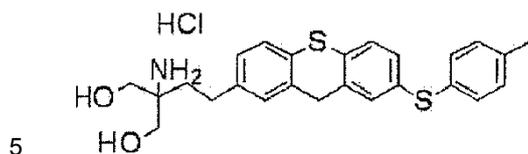
[Tabla 27]

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
184		HCl	448
185		HCl	398

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
186		HCl	418
187		HCl	432

Ejemplo 188

Síntesis de hidrocloreto de 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-7-(4-metilfenilitio)-9H-tioxanteno (compuesto 188)



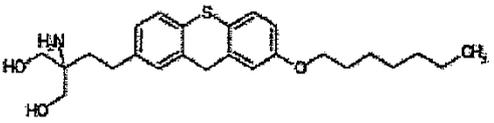
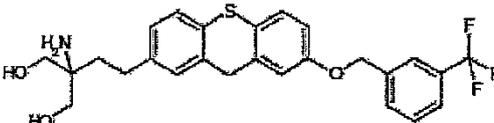
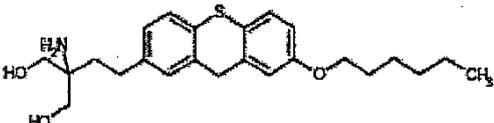
10 A una disolución del compuesto 152 (70 mg) en tetrahidrofurano (1,5 ml) se le añadió borohidruro de litio (13 mg), y la mezcla se agitó a 80°C durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución mixta de alcohol isopropílico (3 ml) y disolución 4M de cloruro de hidrógeno y 1,4-dioxano (1 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 15 min. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se lavó con éter dietílico y metanol para dar el compuesto 188 (51 mg) en la forma de un polvo blanco.

MS(ESI)m/z:438[M+H];

¹H-NMR(DMSO-d₆)δ(ppm):1,75-1,79(2H,m), 2,30(3H,s), 2,57-2,62(2H,m), 3,52(4H,d,J=5,0H), 3,81(2H,s), 5,40(2H,t,J=5,0H), 7,08-7,13(2H,m), 7,19-7,27(5H,m), 7,38-7,45(3H,m), 7,84(3H,brs).

15 Los compuestos de los siguientes Ejemplos 189 - 200 se sintetizaron por un método similar a aquel del Ejemplo 188 y utilizando los correspondientes reactivos y materiales de partida.

[Tabla 28]

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
189		HCl	430
190		HCl	490
191		HCl	416

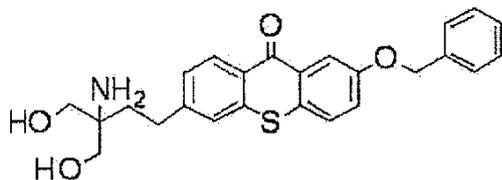
Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
192		HCl	422
193		HCl	422
194		HCl	476
195			476
196		HCl	426

[Tabla 29]

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
197		HCl	406
198		HCl	460
199		HCl	410
200		HCl	406

Ejemplo 201

Síntesis de 6-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-2-benciloxi-9H-tioxanten-9-ona (compuesto 201)



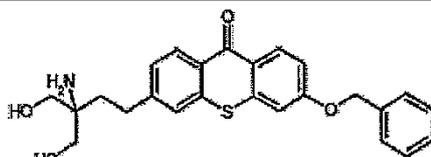
- 5 El compuesto del ejemplo de referencia 2-5 (100 mg) se disolvió en un disolvente mixto de agua (0,6 ml), metanol (0,61 ml) y tetrahidrofurano (0,6 ml), se añadió monohidrato de hidróxido de litio (30 mg), y la mezcla se agitó a 80°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo obtenido se lavó con agua y éter dietílico para dar el compuesto 201 (60 mg) en la forma de un polvo amarillo pálido.

MS(ESI)m/z:436[M+H];

- 10 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}\delta(\text{ppm}):1,32(2\text{H,brs}), 1,55-1,60(2\text{H,m}), 2,74-2,78(2\text{H,m}), 3,21-3,30(4\text{H,m}), 4,51(2\text{H,t,J}=5,4\text{H}), 5,27(2\text{H,s}), 7,33-7,37(1\text{H,m}), 7,40-7,44 (3\text{H,m}), 7,49-7,52(3\text{H,m}), 7,64(1\text{H,s}), 7,80(1\text{H,d,J}=8,8\text{Hz}), 8,02(1\text{H,d,J}=2,7\text{Hz}), 8,38(1\text{H,d,J}=8,2\text{Hz}).$

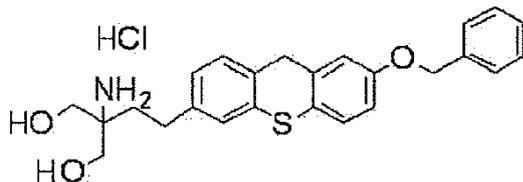
Los compuestos del siguiente Ejemplo 202 se sintetizaron por un método similar a aquel Ejemplo 201 y usando los correspondientes reactivos y materiales de partida.

- 15 [Tabla 30]

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M-1]
202			436

Ejemplo 203

Síntesis de hidrocloreto de 6-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-2-benciloxi-9H-tioxanteno (compuesto 203)



- 20 Al Compuesto del ejemplo de referencia 3-3 (500 mg) se le añadieron etanol (10 ml) y ácido clorhídrico concentrado (2,5 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo obtenido se lavó con éter dietílico para dar el compuesto 203 (340 mg) en la forma de un polvo amarillo pálido.

MS(ESI)m/z:422[M+H];

- 25 $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}\delta(\text{ppm}):1,75-1,80(2\text{H,m}), 2,57-2,61(2\text{H,m}), 3,52(4\text{H,t,J}=2,6\text{H}), 3,80(2\text{H,s}), 5,11(2\text{H,s}), 5,37(2\text{H,t,J}=5,0\text{H}), 6,90(1\text{H,dd,J}=2,7,8,6\text{Hz}), 7,09(1\text{H,dd,J}=1,1,8,3\text{Hz}), 7,14(1\text{H,d,J}=2,5\text{Hz}), 7,31-7,45(8\text{H,m}), 7,83(3\text{H,brs}).$

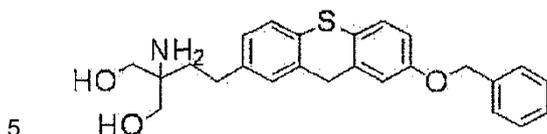
Los compuestos de los siguientes Ejemplos 204 - 207 se sintetizaron por un método similar a aquel del Ejemplo 203 y utilizando los correspondientes reactivos y materiales de partida.

[Tabla 31]

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
204		HCl	422
205		HCl	346
206		HCl	436
207		HCl	330

Ejemplo 208

Síntesis de 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-7-benciloxi-9H-tioxanteno (compuesto 208)



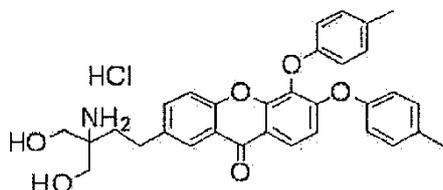
Al Compuesto del ejemplo de referencia 1-6 (520 mg) se le añadieron tetrahidrofurano (10 ml) y LiBH₄ (70 mg), y la mezcla se agitó a 80°C durante 4,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución mixta de alcohol isopropílico y cloruro de hidrógeno:1N 1,4-dioxano (4:1), y la mezcla se agitó a 50°C durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, al sólido amarillo pálido obtenido se le añadieron etanol (5 ml) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 4 horas. Al precipitado rojo recogido por filtración se le añadieron agua, acetato de etilo, carbonato ácido de sodio saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y adicionalmente con cloroformo. El disolvente se evaporó a presión reducida. Al precipitado pardo resultante se le añadieron metanol, cloroformo y sulfato de sodio, y la mezcla se agitó y filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el precipitado resultante se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto 208 (235 mg) en la forma de un sólido amarillo.

MS(ESI)m/z:422[M+H];

20 ¹H-NMR(DMSO-d₆)δ(ppm):1,46-1,51(2H,m), 1,63(2H,brs), 2,55-2,60(2H,m), 3,20-3,27(4H,m), 3,80(2H,s), 4,48(2H,brs), 5,11(2H,s), 6,89(1H,dd,J=2,6,8,5Hz), 7,04(1H,d,J=7,8Hz), 7,14(1H,d,J=2,3Hz), 7,23(1H,s), 7,30-7,45(7H,m).

Ejemplo 209

Síntesis de hidrocloreto de 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-5,6-bis(4-metilfenoxi)-9H-xanten-9-ona (compuesto 209)



- 5 El compuesto del Ejemplo 104 se sintetizó por un método similar a aquel del Ejemplo 83 y utilizando los correspondientes reactivos y materiales de partida. Como producto secundario de la síntesis, se obtuvo el compuesto 209 (7 mg) en la forma de un polvo pardo pálido.

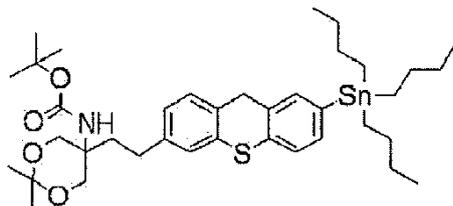
MS(ESI)m/z:526[M+H];

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm):1,81-1,86(2H,m), 2,25(3H,s), 2,30(3H,s), 2,72-2,77(2H,m), 3,55(4H,d,J=4,9Hz), 5,45(2H,t,J=5,1Hz), 6,91-6,98(5H,m), 7,12(2H,d,J=8,4Hz), 7,23(2H,d,J=8,4Hz), 7,47(1H,d,J=8,6Hz), 7,68(1H,dd,J=8,6,1,8Hz), 7,88(3H,brs), 8,05-8,08(2H,m).

Ejemplo 210

Síntesis de hidrocloreto de 6-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-2-[4-(trifluorometil)benzoil]-9H-tioxanteno

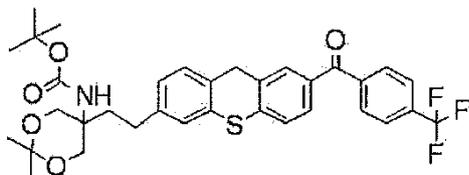
- 15 1) Síntesis de {2,2-dimetil-5-[2-(7-tributilestannil-9H-tioxanten-3-il)etil]-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo (compuesto 210-1)



- 20 A una disolución de Compuesto del ejemplo de referencia 9 (500 mg) en tetrahidrofurano (2,8 ml) se le añadieron trifenilfosfina (43 mg), cloruro de litio (175 mg), aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)cloroformo (30 mg) y bistributilestaño (1,05 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 4 horas. Además se añadió aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) cloroformo (30 mg), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Se añadió trifenilfosfina (43 mg), y la mezcla se calentó además a reflujo durante 1,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto 210-1 (162 mg) en la forma de un polvo amarillo.

25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) :0,84(9H,t,J=7,2Hz), 1,02-1,06(6H,m), 1,24-1,32(12H,m), 1,40(9H,s), 1,46-1,54(6H,m), 1,91-1,95(2H,m), 2,42-2,46(2H,m), 3,66(2H,d,J=11,7H),3,81(2H,s), 3,86(2H,d,J=11,4Hz), 6,62(1H,brs), 7,05(1H,dd,J=1,1,7,7H),7,26-7,27(2H,m), 7,33(1H,d,J=7,6Hz), 7,42(1H,d,J=7,6Hz), 7,44 (1H,s).

- 30 2) Síntesis de [2,2-dimetil-5-(2-{7-[4-(trifluorometil)benzoil]-9H-tioxanten-3-il}etil)-1,3-dioxan-5-il]carbamato de t-butilo (compuesto 210-2)

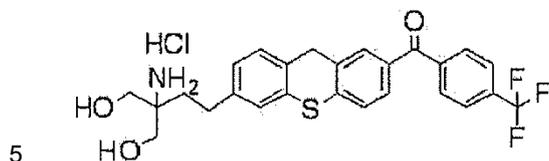


- 35 Al compuesto 210-1 (162 mg) se le añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (3,8 mg), benceno (0,5 ml) y cloruro de 4-(trifluorometil)benzoílo (0,042 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto 210-2 (29 mg) en la forma de un polvo blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm):1,31(3H,s), 1,32(3H,m), 1,40(9H,s), 1,91-1,95(2H,m), 2,42-2,46(2H,m),

3,66(2H,d,J=11,6H), 3,86(2H,d,J=11,3H), 3,96(2H,s), 6,65(1H,brs) 7,10(1H,d,J=7,3H), 7,30(1H,s), 7,33(1H,d,J=7,8H), 7,62-7,69(2H,m), 7,82(1H,s), 7,90-7,95(4H,m).

3) Síntesis de hidrocloreto de 6-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-2-[4-(trifluorometil)benzoil]-9H-tioxanteno (compuesto 210)



Al compuesto 210-2 (29 mg) se le añadió disolución 2M de cloruro de hidrógeno y etanol (3 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se lavó con éter dietílico para dar el compuesto 210 (14 mg) en la forma de un polvo blanco.

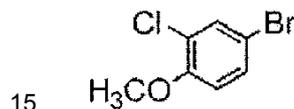
MS(ESI)m/z:488[M+H];

10 ¹H-NMR(DMSO-d₆)δ(ppm) : 1,75-1,80(2H,m), 2,57-2,61(2H,m), 3,51(4H,d,J=4,9H), 3,97(2H,s), 5,39(2H,d,J=5,0H), 7,15(1H,dd,J=1,2,7,1H), 7,35-7,37(2H,m), 7,63-7,69(2H,m), 7,80-7,83(4H,m), 7,90-7,96(4H,m).

Ejemplo 211

Síntesis de hidrocloreto de 2-(4-amino-5-hidroxi-4-metilpentil)-3-cloro-6-(trifluorometil)-9H-tioxanten-9-ona

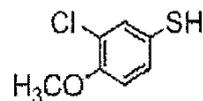
1) Síntesis de 4-bromo-2-cloro-1-metoxibenceno (compuesto 211-1)



Se disolvió 4-bromo-2-clorofenol (25,0 g) en N,N-dimetilformamida (150 ml), se añadieron carbonato de potasio (33,2 g) y yoduro de metilo (25,6 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto 211-1 (26,7 g) en la forma de un sólido amarillo pálido.

20 ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm):3,88(3H,s), 6,79(1H,d,J=9,4Hz), 7,32(1H,dd,J=8,6,2,4Hz), 7,49(1H,d,J=2,4Hz).

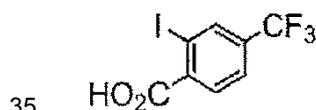
2) Síntesis de 3-cloro-4-metoxibencenotiol (compuesto 211-2)



Se disolvió triisopropilsilano tiol (6,20 g) en tetrahidrofurano (60 ml), se añadió carbonato de cesio (12,7 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadieron una disolución del compuesto 211-1 (7,21 g) en tolueno (150 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (1,13 g), y la mezcla se agitó a 100°C durante 8 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y a una disolución del residuo obtenido en tetrahidrofurano (65,0 ml) se le añadió gota a gota tetrafluoruro de n-butilamonio (disolución 1M de tetrahidrofurano, 65 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1M (100 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto 211-2 (5,90 g) en la forma de un sólido blanco.

30 ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm):3,40(1H,s), 3,87(3H,s), 6,81(1H,d,J=8,6Hz) 7,19(1H,dd,J=8,6,2,4Hz), 7,35(1H,d,J=2,4Hz).

3) Síntesis de ácido 2-yodo-4-(trifluorometil)benzoico (compuesto 211-3)

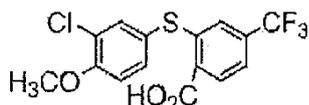


A una disolución de ácido 2-amino-4-(trifluorometil)benzoico (25,0 g) en ácido sulfúrico diluido (preparado a partir de ácido sulfúrico concentrado (60 ml) y agua (600 ml)) se le añadieron gota a gota disolución acuosa de nitrito de sodio (preparada a partir de nitrato sódico (12,4 g) y agua (60 ml)) a 0°C. Se añadió gota a gota una disolución acuosa de

yoduro de potasio (preparada a partir de yoduro de potasio (30,0 g) y agua (60 ml)), y la mezcla se calentó gradualmente hasta 80°C y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió disolución acuosa al 2% de tiosulfato sódico y la mezcla se agitó durante un rato. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar un sólido (30,5 g). Se llevó a cabo un método similar al anterior para dar un sólido (22,0 g) a partir de ácido 2-amino-4-(trifluorometil)benzoico (25,0 g). Los sólidos obtenidos se combinaron y purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto 211-3 (39,5 g) en la forma de un sólido amarillo pálido.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta(\text{ppm}):7,82\text{-}7,90(2\text{H},\text{m}), 8,27(1\text{H},\text{s}), 13,8(1\text{H},\text{brs}).$

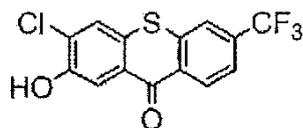
4) Síntesis de ácido 2-[(3-cloro-4-metoxifenil)tio]-4-(trifluorometil)benzoico (compuesto 211-4)



A una disolución del compuesto 211-2 (5,80 g) y el compuesto 211-3 (10,1 g) en N,N-dimetilformamida (90 ml) se le añadió polvo de cobre (360 mg), y la mezcla se agitó a 120°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se añadieron ácido clorhídrico 1M y acetato de etilo, se separó por filtración un material insoluble, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y el sólido obtenido se lavó con hexano para dar el compuesto 211-4 (12,6 g) en la forma de un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta(\text{ppm}):3,95(3\text{H},\text{s}), 6,90(1\text{H},\text{s}), 7,33(1\text{H},\text{d},\text{J}=8,6\text{Hz}), 7,55\text{-}7,61(2\text{H},\text{m}), 7,71(1\text{H},\text{d},\text{J}=2,4\text{Hz}), 8,12(1\text{H},\text{d},\text{J}=8,6\text{Hz}), 13,8(1\text{H},\text{brs}).$

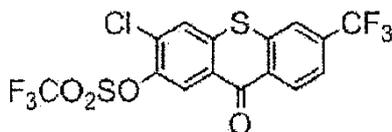
5) Síntesis de 3-cloro-2-hidroxi-6-(trifluorometil)-9H-tioxanten-9-ona (compuesto 211-5)



Al compuesto 211-4 (9,64 g) se le añadió ácido clorhídrico concentrado enfriado (50,0 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 min. La mezcla de reacción se vertió en agua fría, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Al sólido residual se le añadió éter diisopropílico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente y luego a 0°C, y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar un sólido amarillo. A una disolución del sólido amarillo en cloruro de metileno (200 ml) se le añadió tribromuro de boro en porciones (disolución 1M de cloruro de metileno, 41 ml) a 0°C en 20 min, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Además se añadió gota a gota tribromuro de boro (disolución 1M de cloruro de metileno, 41 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua fría, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el sólido residual se suspendió en éter diisopropílico enfriado y se recogió por filtración para dar el compuesto 211-5 (4,00 g) en la forma de un sólido amarillo. El residuo del filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y el sólido obtenido se suspendió en cloruro de metileno y se recogió por filtración para dar el compuesto 211-5 (1,35 g) en la forma de un sólido amarillo.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta(\text{ppm}):7,85(1\text{H},\text{d},\text{J}=8,6\text{Hz}), 8,02(1\text{H},\text{s}), 8,09(1\text{H},\text{s}), 8,37(1\text{H},\text{s}), 8,59(1\text{H},\text{d},\text{J}=8,6\text{Hz}), 11,1(1\text{H},\text{s}).$

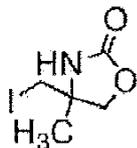
6) Síntesis de 3-cloro-2-(trifluorometanosulfonilo)-6-(trifluorometil)-9H-tioxanten-9-ona (compuesto 211-6)



A una disolución del compuesto 211-5 (5,35 g) en cloruro de metileno (50 ml) se le añadieron piridina (6,40 g) y una disolución de anhídrido trifluorometanosulfónico (5,48 g) en cloruro de metileno (10 ml) gota a gota a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se añadió disolución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido residual se suspendió en hexano enfriado y se recogió por filtración para dar el compuesto 211-6 (5,89 g) en la forma de un polvo pardo.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta(\text{ppm}):7,94(1\text{H},\text{dd},\text{J}=10,2,8,6\text{Hz}), 8,46(1\text{H},\text{s}), 8,50(1\text{H},\text{s}), 8,56\text{-}8,63(2\text{H},\text{m}).$

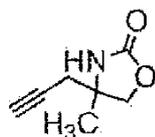
7) Síntesis de 4-(yodometil)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (compuesto 211-7)



5 A una disolución de (2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil)etilcarbamato de t-butilo (19,5 g) en tetrahidrofurano (300 ml) que se puede sintetizar por un método conocido (p. ej., documento WO 2007/069712, pág. 81) se le añadió t-butóxido de potasio (10,7 g) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido precipitado se recogió por filtración, y se añadió ácido clorhídrico 1M (100 ml). Una disolución acuosa de esto se concentró a presión reducida, y se añadió etanol al residuo, y el precipitado se recogió por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y se añadió acetona al residuo. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar un sólido blanco (9,45 g). Se disolvieron 500 mg del sólido blanco en piridina (2 ml), se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (763 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió disolución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se añadieron yoduro de sodio (857 mg) y metil etil cetona (50,0 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió cloruro de metileno (100 ml) al residuo. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto 211-7 (0,92 g) en la forma de un aceite pardo.

¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1,56(3H,s), 3,34(2H,s), 4,16(1H,d,J=8,7Hz) 4,31(1H,d,J=9,2Hz), 6,03(1H,brs).

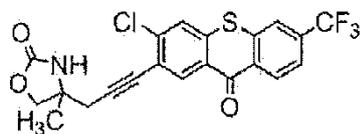
8) Síntesis de 4-metil-4-(2-propinil)-1,3-oxazolidin-2-ona (compuesto 211-8)



20 A una disolución de complejo de acetiluro de litio y etilendiamina (2,10 g) en dimetilsulfóxido (20 ml) se le añadió el compuesto 211-7 (1,83 g) en pequeñas porciones a 10°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió lentamente en agua fría, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno y acetato de etilo, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto 211-8 (0,16 g) en la forma de un aceite pardo.

25 ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm) :1,47(3H,s), 2,11(1H,t,J=2,6Hz), 2,46(1H,dd,J=16,4,2,6Hz), 2,52(1H,dd,J=16,4,2,6Hz), 4,11(1H,d,J=8,7Hz) 4,27(1H,d,J=8,7Hz), 5,59(1H,brs).

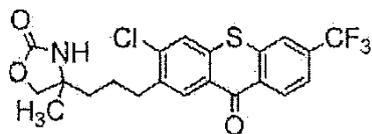
9) Síntesis de 4-{3-[3-cloro-9-oxo-6-(trifluorometil)-9H-tioxanten-2-il]-2-propinil}-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (compuesto 211-9)



30 A una disolución del compuesto 211-6 (449 mg), el compuesto 211-8 (160 mg), trietilamina (190 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (110 mg) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se le añadieron yoduro de cobre (26,0 mg) y tetrayoduro de n-butilamonio (530 mg), y la mezcla se agitó a 70°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto 211-9 (443 mg) en la forma de un sólido amarillo pálido.

35 ¹H-NMR(CDCl₃)δ(ppm): 1,59(3H,s), 2,80(1H,d,J=16,9Hz) 2,87(1H,d,J=16,9Hz), 4,20(1H,d,J=8,7Hz), 4,38(1H,d,J=8,7Hz), 5,30(1H,s), 7,67(1H,s), 7,72(1H,dd,J=8,5,1,3Hz), 7,85(1H,s), 8,66(1H,s), 8,70(1H,d,J=8,2Hz).

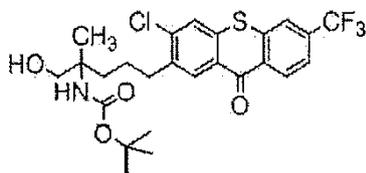
10) Síntesis de 4-{3-[3-cloro-9-oxo-6-(trifluorometil)-9H-tioxanten-2-il]propil}-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (compuesto 211-10)



5 A una disolución mixta del compuesto 211-9 (440 mg) en monoclorobenceno (20 ml) y 1,4-dioxano (30 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (que contenía aproximadamente 50% agua, 500 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto 211-10 (150 mg) en la forma de un sólido blanco.

10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}): 1,36(3\text{H},\text{s}), 1,65-1,83(4\text{H},\text{m}), 2,84-2,95(2\text{H},\text{m}), 4,06(1\text{H},\text{d},\text{J}=8,7\text{Hz}), 4,16(1\text{H},\text{d},\text{J}=8,7\text{Hz}), 5,23(1\text{H},\text{brs}), 7,64(1\text{H},\text{s}), 7,70(1\text{H},\text{dd},\text{J}=8,5,1,3\text{Hz}), 7,85(1\text{H},\text{s}), 8,44(1\text{H},\text{s}), 8,70(1\text{H},\text{d},\text{J}=8,2\text{Hz}).$

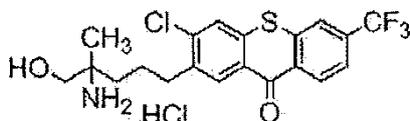
11) Síntesis de {4-[3-cloro-9-oxo-6-(trifluorometil)-9H-tioxanten-2-il]-1-(hidroximetil)-1-metilbutil}carbamato de t-butilo (compuesto 211-11)



15 Una disolución mixta del compuesto 211-10 (150 mg), di-t-butilcarbonato (110 mg), trietilamina (67,0 mg) y N,N-dimetilaminopiridina (cantidad catalítica) en tetrahidrofurano y N-dimetilformamida (2:1, 8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y a una disolución del residuo en metanol (10 ml) se le añadieron agua (0,3 ml) y carbonato de potasio (300 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto 211-11 (130 mg) en la forma de un sólido amarillo pálido.

20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}): 1,17(3\text{H},\text{s}), 1,43(9\text{H},\text{s}), 1,64-1,97(4\text{H},\text{m}), 2,83-2,93(2\text{H},\text{m}), 3,59-3,70(2\text{H},\text{m}), 4,03(1\text{H},\text{brs}), 4,59(1\text{H},\text{brs}), 7,63(1\text{H},\text{s}), 7,70(1\text{H},\text{dd},\text{J}=8,7,1,5\text{Hz}), 7,85(1\text{H},\text{s}), 8,47(1\text{H},\text{s}), 8,71(1\text{H},\text{d},\text{J}=8,7\text{Hz}).$

25 12) Síntesis de hidrocloreto de 2-(4-amino-5-hidroxi-4-metilpentil)-3-cloro-6-(trifluorometil)-9H-tioxanten-9-ona (compuesto 211)

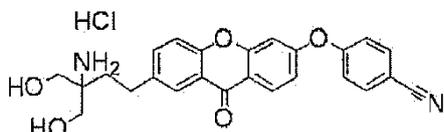


30 Al compuesto 211-11 (130 mg) se le añadió cloruro de hidrógeno que contenía 1,4-dioxano (4M, 5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo obtenido se lavó con 1,4-dioxano para dar el compuesto 211 (91,0 mg) en la forma de un sólido amarillo pálido. MS(ESI)m/z:430[M+H];

$^1\text{H-NMR}(\text{C}_5\text{D}_5\text{N})\delta(\text{ppm}): 1,72(3\text{H},\text{s}), 1,98-2,17(2\text{H},\text{m}), 2,24-2,43(2\text{H},\text{m}), 2,83(2\text{H},\text{t},\text{J}=7,7\text{Hz}), 4,12(1\text{H},\text{d},\text{J}=11,3\text{Hz}), 4,22(1\text{H},\text{d},\text{J}=11,8\text{Hz}), 7,76(1\text{H},\text{dd},\text{J}=8,7,1,5\text{Hz}), 7,84(1\text{H},\text{s}), 8,22(1\text{H},\text{s}), 8,61(1\text{H},\text{s}), 8,81(1\text{H},\text{d},\text{J}=8,2\text{Hz}).$

Ejemplo 212

35 Síntesis de hidrocloreto de 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-6-(4-cianofenoxi)-9H-xanten-9-ona (compuesto 212)



El Compuesto del ejemplo de referencia 14 (470 mg), tamices moleculares 4Å (470 mg) y ácido 4-cianofenilborónico

(294 mg) se disolvieron en cloruro de metileno (10 ml), se añadieron trietilamina (0,558 ml) y acetato de cobre (363 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente en la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar [5-(2-{7-[6-(4-cianofenoxi)-9-oxo-9H-xanten-2-il]etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbamato de terc-butilo (198 mg) en la forma de un polvo blanco. Al polvo blanco obtenido se le añadió una disolución mixta de tetrahidrofurano-metanol (1:1) (40 ml) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (30 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente en la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió disolución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice para dar {3-[6-(4-cianofenoxi)-9-oxo-9H-xanten-2-il]-1,1-bis(hidroximetil)propil}carbamato de t-butilo (108 mg) en la forma de un aceite transparente incoloro. A este aceite se le añadió disolución 4M de cloruro de hidrógeno y 1,4-dioxano (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió éter dietílico, y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto 212 (84 mg) en la forma de un polvo blanco.

MS(ESI)m/z:431[M+H];

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}\delta(\text{ppm}):1,81-1,90(2\text{H,m}), 2,72-2,81(2\text{H,m}), 3,55(4\text{H,d,J}=5,1\text{Hz}), 5,44 (2\text{H,t,J}=5,1\text{Hz}), 7,20(1\text{H,dd,J}=8,7,2,2\text{Hz}), 7,32(1\text{H,d,J}=2,4\text{Hz}), 7,35-7,39(2\text{H,m}), 7,61(1\text{H,d,J}=8,6\text{Hz}), 7,73(1\text{H,dd,J}=8,6,2,3\text{Hz}), 7,84(3\text{H,brs}), 7,48-7,93(2\text{H,m}), 8,08(1\text{H,d,J}=2,1\text{Hz}), 8,26(1\text{H,d,J}=8,8\text{Hz}).$

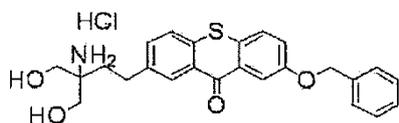
Los compuestos de los siguientes Ejemplos 213, 214 se sintetizaron a partir de los correspondientes compuestos de Ejemplo por un método similar a aquel del Ejemplo 212,

[Tabla 32]

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
213		HCl	431
214		HCl	449

Ejemplo 215

Síntesis de hidrocloreto de 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-7-benciloxi-9H-tioxanten-9-ona (compuesto 215)



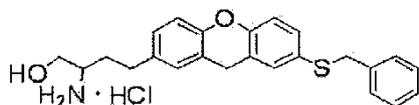
A una disolución del Compuesto del ejemplo de referencia 1-5 (13,1 g) en metanol (50 ml) y N,N-dimetilformamida (100 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (que contenía aproximadamente 50% agua, 3,0 g), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. Al residuo se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió etanol (50 ml) al residuo obtenido, se añadió ácido clorhídrico concentrado (10 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 5 horas. Se añadió más etanol (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. El precipitado se lavó con éter dietílico para dar el compuesto 215 (7,0 g) en la forma de un sólido amarillo.

MS(ESI)m/z:436[M+H];

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}\delta(\text{ppm}):1,85-1,90(2\text{H,m}), 2,77-2,81(2\text{H,m}), 3,56(4\text{H,d,J}=4,9\text{Hz}), 5,27(2\text{H,s}), 5,45(2\text{H,t,J}=5,0\text{Hz}), 7,34-7,44 (3\text{H,m}), 7,51-7,54(3\text{H,m}), 7,66(1\text{H,dd,J}=1,2,8,5\text{Hz}), 7,82(2\text{H,dd,J}=4,0,8,7\text{Hz}), 7,90(3\text{H,brs}), 8,03(1\text{H,d,J}=2,8\text{Hz}), 8,37(1\text{H,s}).$

Ejemplo 216

Síntesis de hidrocloreto de 2-amino-4-(7-benciltio-9H-xanten-2-il)-1-butanol (compuesto 216)



5 [2-(7-Bromo-9H-xanten-2-il)etil] [(t-butiloxicarbonil)amino] dietil malonato (15,2 g), que es un intermedio sintético para el Compuesto del ejemplo de referencia 21, se disolvió en tetrahidrofurano (300 ml), se añadió borohidruro de litio (1 g), y la mezcla se agitó durante 2 días. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1M, y el disolvente se evaporó a presión reducida. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar

10 [3-(7-bromo-9H-xanten-2-il)-1-(hidroximetil)propil]carbamato de t-butilo (6,8 g). Se agitó una disolución del [3-(7-bromo-9H-xanten-2-il)-1-(hidroximetil)propil]carbamato de t-butilo obtenido (6 g), acetoadimetilacetil (4,5 ml) y una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico en acetona (100 ml) durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 4-[2-(7-bromo-9H-xanten-2-il)etil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de t-butilo (5 g) en la forma de un polvo amarillo. El 4-[2-(7-bromo-9H-xanten-2-il)etil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de t-butilo obtenido (1 g) se disolvió en 1,4-dioxano (10 ml), se añadieron α -toluenotiol (0,3 ml), aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) cloroformo (100 mg), 4, 5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (150 mg) y N,N-diisopropiletilamina (0,900 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 9 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. El disolvente se evaporó del eluato para dar 4-[2-(7-benciltio-9H-xanten-2-il)etil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de t-butilo (0,5 g). Al 4-[2-(7-benciltio-9H-xanten-2-il)etil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de t-butilo obtenido (0,45 g) se le añadió disolución 1M de cloruro de hidrógeno y etanol (5 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto 216 (280 mg) en la forma de un polvo blanco.

MS(ESI)m/z:392[M+H];

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm):1,72-1,87(2H,m), 2,58-2,66(2H,m), 3,01-3,08(2H,m), 3,44-3,52(1H,m), 3,58-3,66(1H,m), 3,97(2H,s), 4,17(2H,s), 5,28(1H,t,J=5,1Hz), 6,95-7,02(2H,m), 7,03-7,11(2H,m), 7,14-7,33(6H,m), 7,86(3H,brs).

30 El compuesto del siguiente Ejemplo 217 se sintetizó a partir del correspondiente compuesto de Ejemplo por un método similar a aquel del Ejemplo 216.

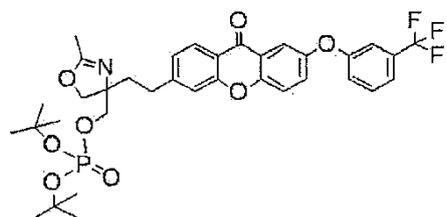
[Tabla 33]

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z. [M+1]
217			392

Ejemplo 218

35 Síntesis de mono(2-amino-2-hidroximetil-4-{9-oxo-7-[3-(trifluorometil)fenoxi]-9H-xanten-3-il}butil)fosfato

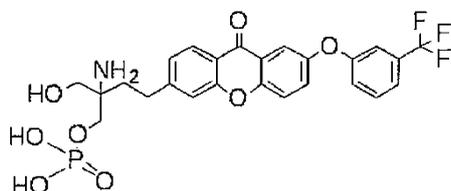
1) Síntesis de {[4-(2-{9-oxo-7-[3-(trifluorometil)fenoxi]-9H-xanten-3-il)etil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il]metil}fosfato de di-t-butilo (compuesto 218-1)



A una disolución del compuesto 83 (190 mg) en N,N-dimetilformamida (3,7 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,190 ml) y trimetil ortoacetato (0,102 ml), y la mezcla se agitó a 120°C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron adicionalmente N,N-diisopropiletilamina (0,085 ml) y trimetil ortoacetato (0,051 ml), y la mezcla se agitó a 120°C durante 2,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite pardo. A una disolución del aceite pardo en cloruro de metileno (3,7 ml) y acetonitrilo (3,25 ml) se le añadieron 1H-tetrazol (52 mg) y fosforoamidita de di-t-butildietilo (0,209 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La disolución de reacción se enfrió con hielo, se añadió disolución de decano que contenía hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,450 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió disolución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto 218-1 (214 mg) en la forma de un aceite amarillo.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta(\text{ppm}): 1,40(9\text{H},s), 1,40(9\text{H},s), 1,80-1,92(2\text{H},m), 1,92(3\text{H},s), 2,67-2,73(1\text{H},m), 2,78-2,86(1\text{H},m), 3,78-3,85(2\text{H},m), 4,10-4,17(2\text{H},m), 7,37(1\text{H},d,J=8,9\text{Hz}), 7,41(1\text{H},d,J=8,1\text{Hz}), 7,45(1\text{H},s), 7,56-7,58(2\text{H},m), 7,66-7,71(3\text{H},m), 7,76-7,79(1\text{H},m), 8,09(1\text{H},d,J=8,1\text{Hz}).$

2) Síntesis de mono(2-amino-2-hidroximetil-4-{9-oxo-7-[3-(trifluorometil)fenoxi]-9H-xanten-3-il}butil)fosfato (compuesto 218)



El Compuesto 218-1 (214 mg) se disolvió en etanol (5 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 5 horas. El disolvente se concentró a presión reducida, al residuo se le añadieron metanol y óxido de propileno, y el sólido resultante se lavó con metanol para dar el compuesto 218 (92 mg) en la forma de un sólido amarillo pálido.

MS(ESI)m/z:554[M+H];

$^1\text{H-NMR}(\text{MeOD})\delta(\text{ppm}) : 2,02-2,15(2\text{H},m), 2,87-2,94(2\text{H},m), 3,74(2\text{H},s), 4,03(2\text{H},d,J=5,6\text{Hz}), 7,31(1\text{H},d,J=8,2\text{Hz}), 7,34(1\text{H},s), 7,39(1\text{H},dd,J=1,1,8,5\text{Hz}), 7,48(1\text{H},d,J=7,7\text{Hz}), 7,55(1\text{H},s), 7,58-7,62(2\text{H},m), 7,70(1\text{H},d,J=9,0\text{Hz}), 7,78(1\text{H},d,J=3,0\text{Hz}), 8,18(1\text{H},d,J=8,3\text{Hz}).$

Los compuestos de los siguientes Ejemplos 219 - 288 se sintetizaron a partir de los correspondientes compuestos de Ejemplo por un método similar a aquel del Ejemplo 218,

[Tabla 34]

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
219			502
220			504
221			520

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
222			504
223			500
224			554
225			554
226			480

[Tabla 35]

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
227			494
228			570
229			500
230			504

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
231			500
232			554
233			452
234			466

[Tabla 36]

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
235			500
236			520
237			504
238			516
239			570
240			554

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
241			516
242			520

[Tabla 37]

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
243			570
244			480
245			494
246			538
247			554
248			554
249			538

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
250			500

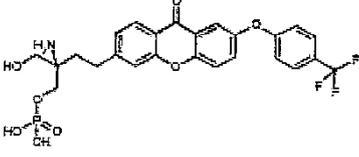
[Tabla 38]

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
251			516
252			520
253			520
254			500
255			570
256			486
257			504

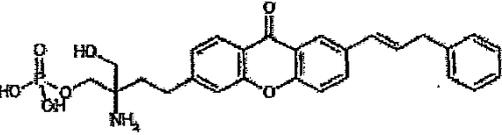
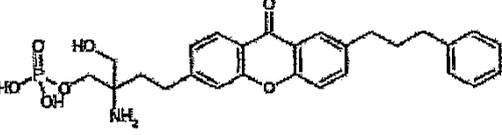
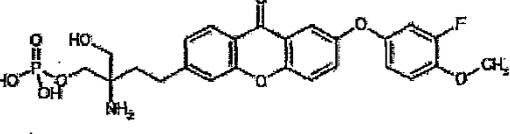
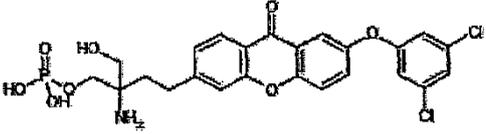
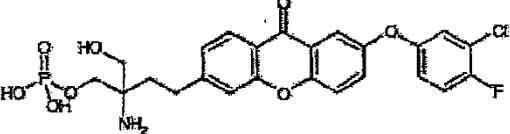
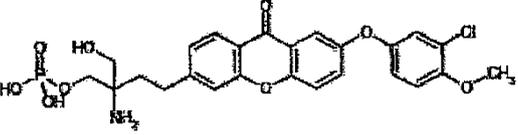
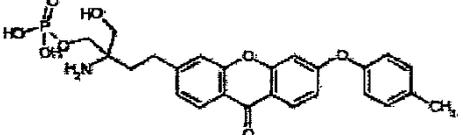
Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
258			504

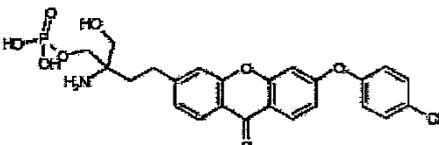
[Tabla 39]

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
259			476
260			480
261			494
262			500
263			570
264			498
265			478

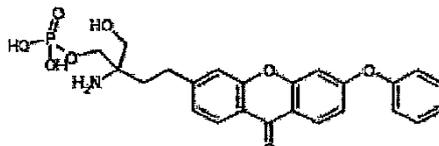
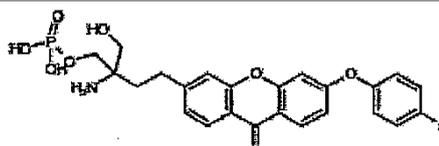
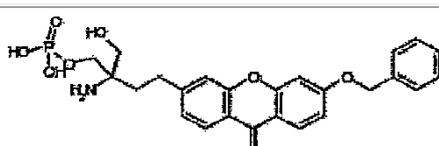
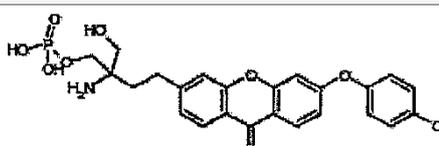
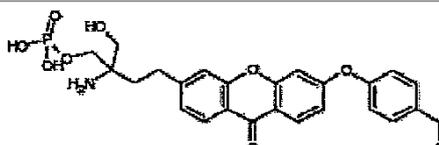
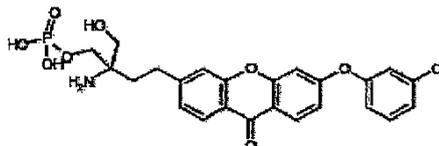
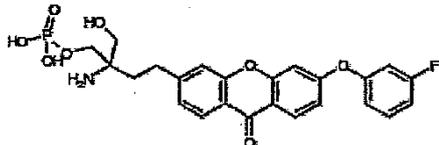
Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
266			554

[Tabla 40]

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
267			510
268			512
269			534
270			554
271			538
272			550
273			500

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
274			520

[Tabla 41]

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
275			504
276			516
277			500
278			570
279			554
280			500
281			504

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
282			554

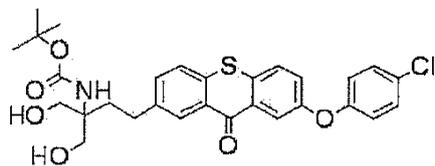
[Tabla 42]

Ej. núm.		sal	MS (ESI) m/z [M+1]
283			520
284			570
285			516
286			466
287			480
288			494

Ejemplo 289

Síntesis de mono{2-amino-2-hidroximetil-4-[7-(4-clorofenoxi)-9-oxo-9H-tioxanten-2-il]butil}fosfato

1) Síntesis de {3-[7-(4-clorofenoxi)-9-oxo-9H-tioxanten-2-il]-1,1-bis(hidroximetil)propil}carbamato de t-butilo (compuesto 289-1)



5

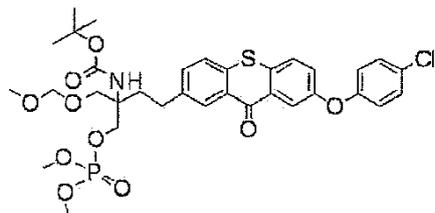
Al compuesto (323 mg) del Ejemplo 50 se le añadieron metanol (5 ml), N,N-dimetilformamida (15 ml), N,N-diisopropiletilamina (0,190 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (247 mg), y la mezcla se agitó a 70°C durante 2,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto 289-1 (220 mg) en la forma de un polvo amarillo.

10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,41(9H,s), 1,87-1,92(2H,m), 2,64-2,69(2H,m), 3,45(2H,dd,J=5,7,10,6Hz), 3,55(2H,dd,J=5,8,10,8Hz), 4,65(2H,t,J=5,6Hz), 6,10(1H,brs), 7,17-7,20(2H,m), 7,49-7,53(2H,m), 7,58(1H,dd,J=2,7,8,6Hz), 7,62(1H,dd,J=1,6,8,5Hz), 7,80(1H,d,J=8,4Hz), 7,91(1H,d,J=2,9Hz), 7,93(1H,d,J=9,6Hz), 8,27(1H,d,J=1,6Hz).

15

2) Síntesis de {3-[7-(4-clorofenoxi)-9-oxo-9H-tioxanten-2-il]-1-[(dimetoxifosfonoxi)metil]-1-(metoximetoximetil)propil}carbamato de t-butilo (compuesto 289-2)



20

Al compuesto 289-1 (220 mg) se le añadieron cloruro de metileno (40 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,105 ml), y la mezcla se agitó a 50°C. Después de confirmar la disolución, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió cloruro de metoximetilo (0,040 ml), y la mezcla se agitó durante un día. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. El {3-[7-(4-clorofenoxi)-9-oxo-9H-tioxanten-2-il]-1-(hidroximetil)-1-(metoximetoximetil)propil}carbamato de t-butilo obtenido (150 mg) se disolvió en piridina (3,7 ml) se añadieron cloruro de metileno (3,7 ml), tetrabromuro de carbono (1,0 g) y trimetil fosfita (0,35 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió disolución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio a 0°C, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto 289-2 (190 mg) en la forma de un aceite amarillo.

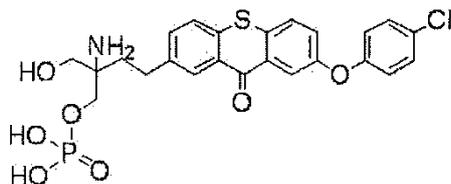
25

30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,41(9H,s), 1,84-2,01(2H,m), 2,67-2,73(2H,m), 3,39(3H,s), 3,55(1H,d,J=9,7Hz), 3,64-3,69(7H,m), 4,06-4,09(1H,m), 4,16-4,20(1H,m), 4,60(2H,s), 6,83(1H,brs), 7,19(2H,d,J=8,7Hz), 7,51(2H,d,J=8,7Hz), 7,58(1H,dd,J=2,5,8,8Hz), 7,62(1H,d,J=8,5Hz), 7,82(1H,d,J=8,2Hz), 7,90(1H,d,J=2,4Hz), 7,94(1H,d,J=8,8Hz), 8,28(1H,s).

35

3) Síntesis de mono{2-amino-2-hidroximetil-4-[7-(4-clorofenoxi)-9-oxo-9H-tioxanten-2-il]butil}fosfato (compuesto 289)



Al compuesto 289-2 (190 mg) se le añadió disolución 2M de cloruro de hidrógeno y etanol (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día y se concentró. Al residuo obtenido se le añadieron cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (3 ml), y la mezcla se enfrió a -5°C. Se añadió yodotrimetilsilano (0,190 ml), y la mezcla se agitó

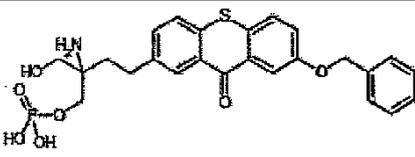
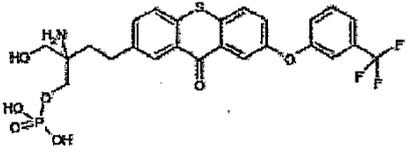
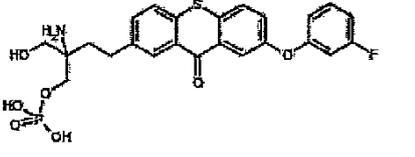
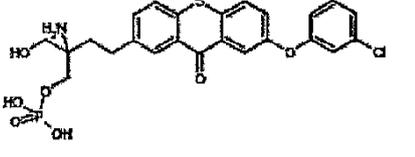
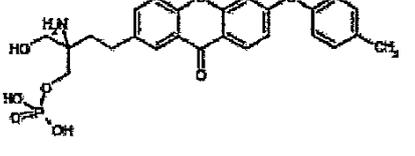
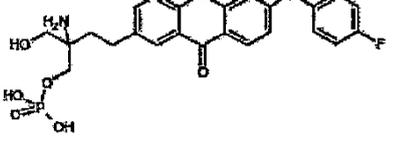
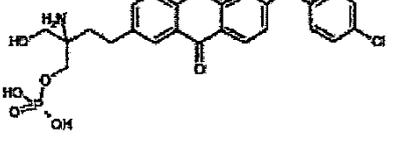
a -5°C durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió metanol, y se agregaron agua y éter dietílico. El sólido resultante se lavó con metanol para dar el compuesto 289 (92 mg) en la forma de un polvo amarillo.

MS(ESI)m/z:536[M+H];

5 $^1\text{H-NMR}(\text{MeOD})\delta(\text{ppm}):2,05-2,09(2\text{H},\text{m}), 2,84-2,89(2\text{H},\text{m}), 3,75(2\text{H},\text{s}), 4,10(2\text{H},\text{d},\text{J}=5,3\text{Hz}), 7,07-7,12(2\text{H},\text{m}), 7,40-7,44 (2\text{H},\text{m}), 7,48(1\text{H},\text{dd},\text{J}=2,9,8,7\text{Hz}), 7,65-7,71(2\text{H},\text{m}), 7,77(1\text{H},\text{d},\text{J}=8,7\text{Hz}), 8,04(1\text{H},\text{d},\text{J}=2,7\text{Hz}), 8,42(1\text{H},\text{d},\text{J}=1,2\text{Hz}).$

Los compuestos de los siguientes Ejemplos 290 - 299 se sintetizaron a partir de los correspondientes compuestos de Ejemplo por un método similar a aquel del Ejemplo 289.

[Tabla 43]

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
290			516
291			570
292			520
293			537
294			516
295			520
296			536

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
297			570

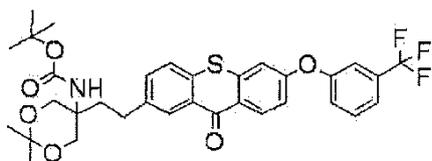
[Tabla 44]

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
298			516
299			570

Ejemplo 300

5 Síntesis de mono(2-amino-2-hidroximetil-4-{9-oxo-6-[3-(trifluorometil)fenoxi]-9H-tioxanten-2-il}butil)fosfato

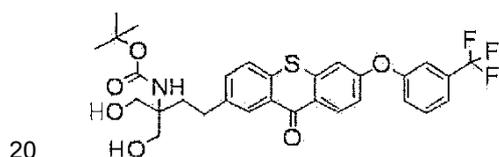
1) Síntesis de [5-(2-{9-oxo-6-[3-(trifluorometil)fenoxi]-9H-tioxanten-2-il}etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbamato de t-butilo (compuesto 300-1)



10 El Compuesto del ejemplo de referencia 7 (1,62 g), tamices moleculares 4Å (1,62 g) y ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (1,27 g) se disolvieron en cloruro de metileno (33 ml), se añadieron trietilamina (1,86 ml) y acetato de cobre (1,21 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. El disolvente en la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto 300-1 (555 mg) en la forma de un polvo amarillo.

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,33(3H,s), 1,34(3H,s), 1,42(9H,s), 2,01-2,05(2H,m), 2,62-2,66(2H,m), 3,71(2H,d,J=11,7Hz), 3,91(2H,d,J=11,5Hz), 6,70(1H,brs), 7,21(1H,dd,J=2,4,8,8Hz), 7,49(1H,d,J=2,4Hz), 7,52(1H,d,J=8,2Hz), 7,58-7,60(2H,m), 7,65(1H,d,J=7,9Hz), 7,71(1H,d,J=8,0Hz), 7,73(1H,d,J=8,3Hz), 8,28(1H,d,J=1,4Hz), 8,50(1H,d,J=8,5Hz).

2) Síntesis de (1,1-bis(hidroximetil)-3-{9-oxo-6-[3-(trifluorometil)fenoxi]-9H-tioxanten-2-il}propil)carbamato de t-butilo (compuesto 300-2)

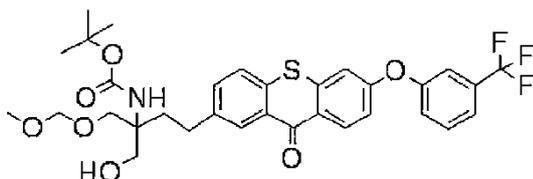


El compuesto 300-1 (370 mg) se disolvió en metanol (6 ml), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (34

mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por un día. A la mezcla de reacción se le añadió disolución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto 300-2 (330 mg) en la forma de un aceite amarillo.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta(\text{ppm}): 1,41(9\text{H},s), 1,88-1,92(2\text{H},m), 2,65-2,69(2\text{H},m), 3,46(2\text{H},dd,J=5,7,10,7\text{Hz}), 3,55(2\text{H},dd,J=5,8,10,8\text{Hz}), 4,66(2\text{H},t,J=5,7\text{Hz}), 6,11(1\text{H},\text{brs}), 7,21(1\text{H},dd,J=2,5,9,2\text{Hz}), 7,49(1\text{H},d,J=2,3\text{Hz}), 7,52(1\text{H},d,J=8,1\text{Hz}), 7,59-7,61(2\text{H},m), 7,65(1\text{H},d,J=7,9\text{Hz}), 7,70-7,75(2\text{H},m), 8,30(1\text{H},d,J=1,1\text{Hz}), 8,50(1\text{H},d,J=8,8\text{Hz}).$

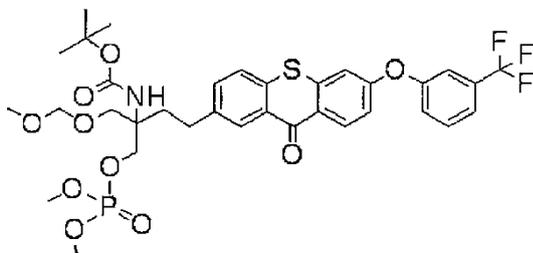
3) Síntesis de (1-(hidroximetil)-1-(metoximetoximetil)-3-{9-oxo-6-[3-(trifluorometil)fenoxi]-9H-tioxanten-2-il}propil)carbamato de t-butilo (compuesto 300-3)



Al compuesto 300-2 (330 mg) se le añadieron cloruro de metileno (5,6 ml), N,N-diisopropiletilamina (0,130 ml) y metoximetilcloruro (0,055 ml), y la mezcla se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. El material de partida recuperado (compuesto 300-2) (150 mg) se sometió a reacción y purificación nuevamente por métodos similares, y se combinó con el producto de reacción de la primera vez. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto 300-3 (254 mg) en la forma de un polvo amarillo.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta(\text{ppm}): 1,41(9\text{H},s), 1,83-2,01(2\text{H},m), 2,62-2,76(2\text{H},m), 3,26(3\text{H},s), 3,45-3,49(1\text{H},m), 3,54-3,60(2\text{H},m), 3,66(1\text{H},d,J=9,3\text{Hz}), 4,56(2\text{H},s), 4,79(1\text{H},t,J=5,6\text{Hz}), 6,30(1\text{H},\text{brs}), 7,21(1\text{H},dd,J=2,4,8,8\text{Hz}), 7,48(1\text{H},d,J=2,4\text{Hz}), 7,52(1\text{H},d,J=8,0\text{Hz}), 7,59-7,61(2\text{H},m), 7,65(1\text{H},d,J=7,8\text{Hz}), 7,70-7,75(2\text{H},m), 8,30(1\text{H},d,J=1,1\text{Hz}), 8,50(1\text{H},d,J=8,8\text{Hz}).$

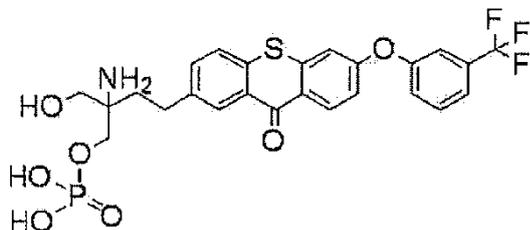
4) Síntesis de (1-[(dimetoxifosfonoxi)metil]-1-(metoximetoximetil)-3-{9-oxo-6-[3-(trifluorometil)fenoxi]-9H-tioxanten-2-il}propil)carbamato de t-butilo (compuesto 300-4)



El compuesto 300-3 (254 mg) se disolvió en piridina (5,0 ml) y se añadieron cloruro de metileno (5,0 ml), tetrabromuro de carbono (1,33 g) y trimetil fosfato (0,473 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió disolución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio a 0°C, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto 300-4 (271 mg) en la forma de un polvo amarillo.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta(\text{ppm}): 1,42(9\text{H},s), 1,82-2,03(2\text{H},m), 2,70-2,74(2\text{H},m), 3,29(3\text{H},s), 3,56(1\text{H},d,J=9,6\text{Hz}), 3,65-3,70(7\text{H},m), 4,07-4,11(1\text{H},m), 4,17-4,21(1\text{H},dd,J=4,6,9,8\text{Hz}), 4,61(2\text{H},s), 6,83(1\text{H},\text{brs}), 7,21(1\text{H},dd,J=2,3,8,7\text{Hz}), 7,49(1\text{H},d,J=2,3\text{Hz}), 7,52(1\text{H},d,J=8,0\text{Hz}), 7,59-7,61(2\text{H},m), 7,65(1\text{H},d,J=8,0\text{Hz}), 7,70-7,77(2\text{H},m), 8,30(1\text{H},d,J=1,7\text{Hz}), 8,50(1\text{H},d,J=8,8\text{Hz}).$

5) Síntesis de mono(2-amino-2-hidroximetil-4-{9-oxo-6-[3-(trifluorometil)fenoxi]-9H-tioxanten-2-il}butil)fosfato (compuesto 300)



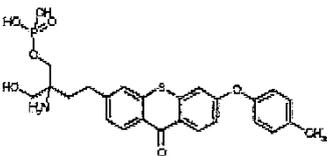
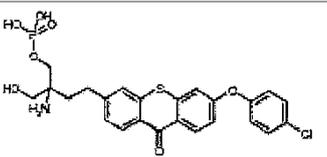
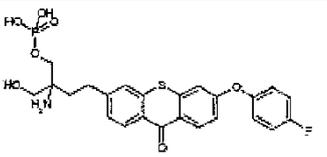
5 Al compuesto 300-4 (190 mg) se le añadió disolución de cloruro de hidrógeno 4M y 1,4-dioxano (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por un día y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió cloruro de metileno (4 ml), se agregó yodotrimetilsilano (0,260 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió metanol, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadieron agua y metanol, y el sólido resultante se lavó con metanol para dar el compuesto 300 (155 mg) en la forma de un polvo amarillo. MS(ESI)m/z:570[M+H];

10 $^1\text{H-NMR(DMSO-}d_6\text{)}\delta(\text{ppm}):1,87\text{-}1,92(2\text{H,m}), 2,75\text{-}2,79(2\text{H,m}), 3,55\text{-}3,62(2\text{H,m}), 3,91(2\text{H,d,J}=7,8\text{Hz}), 7,16(1\text{H,dd,J}=2,2,9,1\text{Hz}), 7,42(1\text{H,dd,J}=1,8\text{Hz}), 7,50(1\text{H,d,J}=8,0\text{Hz}), 7,56\text{-}7,73(5\text{H,m}), 8,27(1\text{H,s}), 8,45(1\text{H,d,J}=8,9\text{Hz}).$

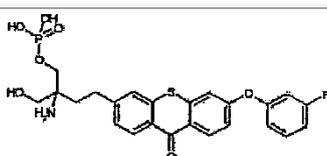
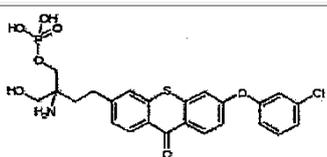
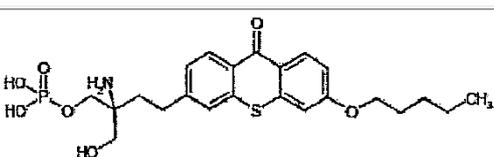
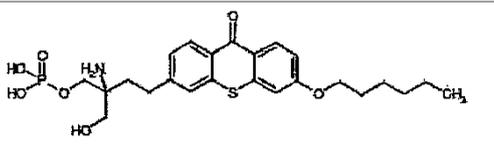
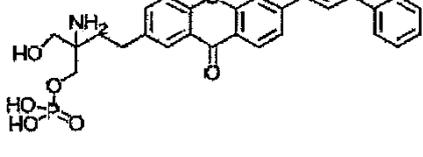
Los compuestos de los siguientes Ejemplos 301 - 314 se sintetizaron a partir de los correspondientes materiales de partida por un método similar a aquel del Ejemplo 300.

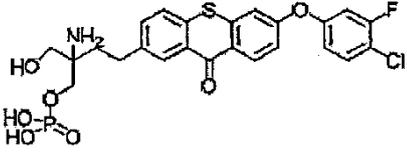
15 [Tabla 45]

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
301			570
302			536
303			520
304			496
305			510

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
306			516
307			536
308			520

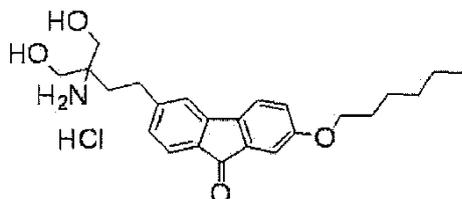
[Tabla 46]

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
309			520
310			536
311			496
312			510
313			526

Ej. núm.		sal	MS(ESI) m/z [M+1]
314			554

Ejemplo 315 (no cubierto por el alcance de la presente invención)

Síntesis de hidrocloreto de 3-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-7-hexiloxi-9H-fluoren-9-ona (compuesto 315)

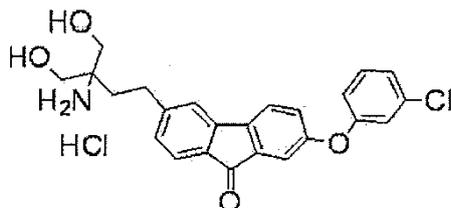


- 5 Al Compuesto del ejemplo de referencia 24 (150 mg) se le añadieron carbonato de potasio (137 mg), N,N-dimetilformamida (3,3 ml), y 1-bromohexano (69 μ l), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. Se añadió además 1-bromohexano (34 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar {5-[2-(7-hexiloxi-9-oxo-9H-fluoren-3-il)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbamato de t-butilo (174 mg) en la forma de un sólido amarillo. Al sólido amarillo obtenido se le añadió disolución 2N de ácido clorhídrico y etanol (10 ml) y la mezcla se agitó a 50°C por 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se lavó con éter dietílico para dar el compuesto 315 (98 mg) en la forma de un sólido anaranjado.

MS(ESI)m/z:398[M+H].

- 15 Ejemplo 316 (no cubierto por el alcance de la presente invención)

Síntesis de hidrocloreto de 3-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-7-(3-clorofenoxi)-9H-fluoren-9-ona (compuesto 316)

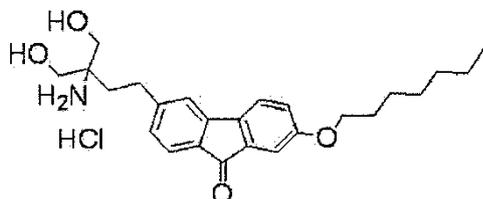


- 20 A una suspensión del Compuesto del ejemplo de referencia 24 (150 mg), tamices moleculares 4Å (250 mg) y ácido 3-clorofenilborónico (172 mg) en cloruro de metileno (5,5 ml) se le añadieron trietilamina (0,307 ml) y acetato de cobre (200 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 19 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar (5-[2-[7-(3-clorofenoxi)-9-oxo-9H-fluoren-3-il]etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)carbamato de t-butilo en la forma de un aceite amarillo. Al aceite amarillo obtenido se le añadió disolución 2N de ácido clorhídrico y etanol (10 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo obtenido se lavó con éter dietílico para dar el compuesto 316 (178 mg) en la forma de un sólido amarillo.

MS(ESI)m/z:424[M+H].

Ejemplo 317 (no cubierto por el alcance de la presente invención)

Síntesis de hidrocloreto de 3-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-7-heptiloxi-9H-fluoren-9-ona (compuesto 317)

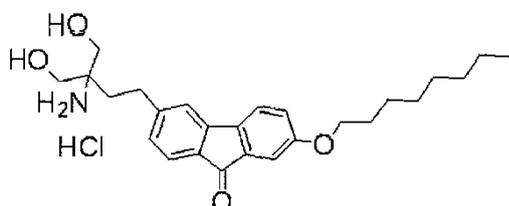


5 Por reacciones y tratamientos similares al Ejemplo 315, excepto que se usó 1-bromoheptano en lugar de 1-bromohexano, se obtuvo el compuesto 317 (131 mg) en la forma de un sólido amarillo.

MS(ESI)m/z:412[M+H].

Ejemplo 318 (no cubierto por el alcance de la presente invención)

Síntesis de hidrocloreto de 3-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-7-octiloxi-9H-fluoren-9-ona (compuesto 318)

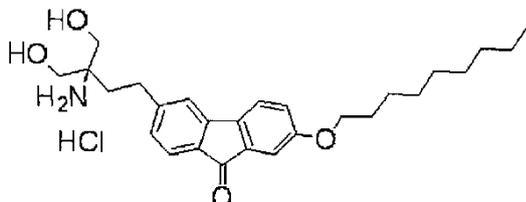


10 Por reacciones y tratamientos similares a los del Ejemplo 315, excepto que se usó 1-bromo-octano en lugar de 1-bromohexano, se obtuvo el compuesto 318 (116 mg) en la forma de un sólido amarillo.

MS(ESI)m/z:426[M+H].

Ejemplo 319 (no cubierto por el alcance de la presente invención)

Síntesis de hidrocloreto de 3-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-7-noniloxi-9H-fluoren-9-ona (compuesto 319)



15 Por reacciones y tratamientos similares a los del Ejemplo 315, excepto que se usó 1-bromononano en lugar de 1-bromohexano, se obtuvo el compuesto 319 (152 mg) en la forma de un sólido amarillo.

MS(ESI)m/z:440[M+H].

20 Ejemplo experimental 1: evaluación del efecto de disminución del recuento de linfocitos en sangre periférica de ratones

25 El compuesto de la presente invención se disolvió o suspendió en 20% ciclodextrina (fabricada por NIHON SHOKUHIN KAKO CO., LTD), y se administró por vía intraperitoneal a un ratón macho de a 7 a 10 semanas de vida BALB/c (CHARLES RIVER LABORATORIES, JAPAN INC.) en una dosis de 0,001 - 10 mg/kg de peso corporal. Después de 24 horas de la administración del compuesto de la presente invención, se extrajo sangre periférica (aproximadamente 0,3 ml) de la vena cava inferior del ratón con una jeringa (fabricada por TERUMO CORPORATION) de tuberculina tratada con heparina sódica (fabricada por NovoNordisk) bajo anestesia de éter. La sangre (0,1 ml) se hemolizó con un aparato para procesamiento automático de hemólisis (TQ-Prep, fabricado por BECKMAN COULTER, Inc.), y se contó el número de linfocitos con un citómetro de flujo (CYTOMICS FC 500, fabricado por BECKMAN COULTER, Inc.) por un método de sincronización que usa dispersión en el frente y el lateral del haz de láser como índices y usa fluoroesferas Flow-Count™ (fabricadas por BECKMAN COULTER, Inc.), cuyo recuento de partículas estándar se conoce como estándar interno. Se calculó una dosis necesaria para 50% de reducción del recuento de linfocitos del grupo vehículo como 100% y se usó un valor ED₅₀ (mg/kg peso corporal). Los resultados se exponen a continuación.

[Tabla 47]

compuesto de ensayo	ED ₅₀ (mg/kg peso corporal)
Ejemplo 20	0,05
Ejemplo 22	0,07
Ejemplo 23	0,03
Ejemplo 41	0,37
Ejemplo 44	0,01
Ejemplo 54	0,02
Ejemplo 55	0,03
Ejemplo 76	0,04
Ejemplo 83	0,05
Ejemplo 105	0,22
Ejemplo 108	0,05
Ejemplo 116	0,09
Ejemplo 138	0,06
Ejemplo 143	0,14
Ejemplo 164	0,04
Ejemplo 172	0,09
Ejemplo 180	0,03

A partir de los resultados mencionados anteriormente, se esclareció que el compuesto de la presente invención tiene una acción reductora superior de los linfocitos en la sangre periférica.

5 Ejemplo experimental 2: efecto sobre la frecuencia cardíaca de la rata bajo anestesia

Se anestesiaron ratas macho Sprague-Dawley (IGS) por administración intraperitoneal de Nembutal (fabricado por DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.), y se fijaron en la posición dorsal. Se conectaron electrodos a las cuatro extremidades, se registró el electrocardiograma por derivaciones de las extremidades estándar II usando un amplificador de electrocardiograma (AC-601 g, fabricado por NIHON KOHDEN CORPORATION). Se contó la frecuencia cardíaca usando una unidad medidora de la frecuencia cardíaca instantánea (AT-601 g, fabricada por NIHON KOHDEN CORPORATION) y una onda electrocardiográfica como activadora. El compuesto de la presente invención se disolvió en ciclodextrina al 20% (fabricada por NIHON SHOKUHIN KAKO CO., LTD) y se administró por vía intravenosa en 30 segundos en una dosis de 0,001 - 10 mg/kg peso corporal. Se midió la frecuencia cardíaca antes de la administración y 1, 2, 3, 4, 5, 10 y 15 min después de la administración; en el Ejemplo 218, Ejemplo 246, Ejemplo 276, Ejemplo 296, Ejemplo 300 y Ejemplo 312, la frecuencia cardíaca de la rata no disminuyó en 20% o más en comparación con el valor antes de la administración hasta que la dosis fue de 0,03 mg/kg peso corporal.

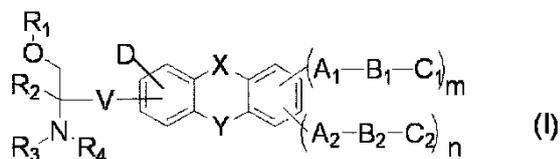
Aplicabilidad industrial

Dado que el compuesto de la presente invención tiene una acción reductora superior de los linfocitos de la sangre

5 periférica, se puede esperar que exhiba acción inmunosupresora, acción supresora de rechazo y acción supresora de alergia superiores, y se considera que es eficaz para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades autoinmunes; profilaxis o supresión de resistencia o rechazo agudo o rechazo crónico de trasplante de órganos o tejidos; tratamiento o profilaxis de enfermedad injerto contra hospedante (GvH) debido a un trasplante de médula ósea; o tratamiento o profilaxis de enfermedades alérgicas. Asimismo, el compuesto de la presente invención se considera un compuesto que exhibe menos efectos colaterales, como disminución de la frecuencia cardíaca y similares.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto amina representado por la siguiente fórmula (I)



en donde

5 R₁ es un átomo de hidrógeno o P(=O)(OH)₂,

V es alquileo que tiene 1 - 4 átomos de carbono o alquenilo que tiene 2 - 4 átomos de carbono,

R₂ es un átomo de hidrógeno, o alquilo que tiene 1 - 4 átomos de carbono y que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno,

R₃ y R₄ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o alquilo que tiene 1 - 4 átomos de carbono,

10 X y Y son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, metileno, -CO-, -SO-, -SO₂- o -NR₅- (en donde R₅ es un átomo de hidrógeno o alquilo que tiene 1 - 4 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s)),

15 A₁ y A₂ son iguales o diferentes y cada uno es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -CO-, -SO-, -SO₂- o -NR₆- (en donde R₆ es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s), acilo que tiene 1 - 7 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s) o alcoxicarbonilo que tiene 2 - 7 átomos de carbono),

B₁ y B₂ son iguales o diferentes y cada uno es un enlace sencillo, alquileo que tiene 1 - 10 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s), alquenileno que tiene 2 - 10 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s) o alquinileno que tiene 2 - 10 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s),

20 C₁ y C₂ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, arilo que tiene 6 - 10 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s), heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) y que tiene 5 a 10 átomos que constituyen el anillo, que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno, 1 o 2 átomos de oxígeno o 1 o 2 átomos de azufre como el átomo(s) que constituye el anillo, cicloalquilo que tiene 3 - 7 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s), que está opcionalmente condensado con benceno que opcionalmente tiene sustituyente(s), o heterocicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) y que tiene 5 a 7 átomos que constituyen el anillo, que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno o 1 o 2 átomos de oxígeno como los átomos que constituyen el anillo, y que está opcionalmente condensado con benceno que opcionalmente tiene sustituyente(s),

25 D es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o alquilo que tiene 1 - 4 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s),

30 m es 0 o 1, y

n es 0 o 1,

o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en donde el "sustituyente" en "que opcionalmente tiene sustituyente(s)" puede estar presente en cualquier posición o posiciones sustituibles en cualquier número sustituible y el "sustituyente" se selecciona entre alquilo que tiene 1-10 átomos de carbono y que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, alquenilo que tiene 2 - 10 átomos de carbono, alquinilo que tiene 2 - 10 átomos de carbono, alquilideno que tiene 1 - 10 átomos de carbono, un grupo cíclico, oxo, un grupo hidroxilo, alquiloxi que tiene 1 - 10 átomos de carbono y que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, alqueniloxi que tiene 2 - 10 átomos de carbono, alquiniloxi que tiene 2 - 10 átomos de carbono, alquilio que tiene 1 - 10 átomos de carbono y que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, alquenilio que tiene 2 - 10 átomos de carbono, alquinilio que tiene 2 - 10 átomos de carbono, alquilsulfino que tiene 1 - 10 átomos de carbono, alquilsulfino que tiene 2 - 10 átomos de carbono, alquilsulfonilo que tiene 1 - 10 átomos de carbono, alquilsulfonilo que tiene 2 - 20 átomos de carbono, alquilsulfonilo que tiene 2 - 10 átomos de carbono, carboxi, alquiloxicarbonilo que tiene 1 - 10 átomos de carbono, acilo que tiene 1 - 11 átomos de carbono, alquilenoxi que tiene 1 - 10 átomos de carbono, alquilenodioxi que tiene 1 - 10 átomos de carbono, ciano, nitro, amino y un átomo de halógeno.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde tanto R₃ como R₄ son átomos de hidrógeno, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de estos.

3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde n es 0, o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.
4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde V es CH₂CH₂, o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.
- 5 5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde C₁ es un átomo de hidrógeno, arilo que tiene 6 - 10 átomos de carbono y que opcionalmente tiene sustituyente(s) o heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) y que tiene 5 a 10 átomos que constituyen el anillo, que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno, 1 o 2 átomos de oxígeno o 1 o 2 átomos de azufre como el átomo(s) que constituye el anillo, o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable,
- 10 en donde "que opcionalmente tiene sustituyente(s)" es como se ha definido en la reivindicación 1.
6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde Y es C=O, o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.
7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde A₁ es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o -CO- o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.
- 15 8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R₂ es hidroximetilo, o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.
9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R₁ es un átomo de hidrógeno, o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.
- 20 10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el compuesto de la fórmula (I) es cualquiera de los siguientes a a hh, o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable:
- a. 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-6-[3-(trifluorometil)fenoxi]-9H-tioxanten-9-ona,
- b. 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-6-(4-clorofenoxi)-9H-tioxanten-9-ona,
- c. 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-7-[3-(trifluorometil)fenoxi]-9H-tioxanten-9-ona,
- d. 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-7-(3-clorofenoxi)-9H-tioxanten-9-ona,
- 25 e. 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-6-(4-fluorofenoxi)-9H-xanten-9-ona,
- f. 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-6-(4-metoxifenoxi)-9H-xanten-9-ona,
- g. 6-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-2-[3-(trifluorometil)fenoxi]-9H-xanten-9-ona,
- h. 3-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-6-hexiloxi-9H-tioxanten-9-ona,
- i. 6-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-2-[(1E)-hex-1-en-1-il]-9H-xanten-9-ona,
- 30 j. 3-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-6-(4-metoxifenoxi)-9H-xanten-9-ona,
- k. 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-7-pentiloxi-9H-xanten-9-ona,
- l. 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-7-hexiloxi-9H-xanten-9-ona,
- m. 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-6-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-9H-xanten-9-ona,
- n. 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-6-[3-(trifluorometil)fenilo]-9H-xanten-9-ona,
- 35 o. 3-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-6-pentiloxi-9H-xanten-9-ona,
- p. 2-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-6-[3-(trifluorometoxi)fenilo]-9H-xanten-9-ona,
- q. 6-[3-amino-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]-2-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-9H-xanten-9-ona,
- r. mono(2-amino-2-hidroximetil-4-{9-oxo-6-[3-(trifluorometil)fenoxi]-9H-tioxanten-2-il}butil)fosfato,
- s. mono{2-amino-4-[6-(4-clorofenoxi)-9-oxo-9H-tioxanten-2-il]-2-hidroximetilbutil}fosfato,
- 40 t. mono(2-amino-2-hidroximetil-4-{9-oxo-7-[3-(trifluorometil)fenoxi]-9H-tioxanten-2-il}butil)fosfato,
- u. mono{2-amino-4-[7-(3-clorofenoxi)-9-oxo-9H-tioxanten-2-il]-2-hidroximetilbutil}fosfato,

- v. mono{2-amino-4-[6-(4-fluorofenoxi)-9-oxo-9H-xanten-2-il]-2-hidroximetilbutil}fosfato,
w. mono{2-amino-2-hidroximetil-4-[6-(4-metoxifenoxi)-9-oxo-9H-xanten-2-il]butil}fosfato,
x. mono(2-amino-2-hidroximetil-4-[9-oxo-7-[3-(trifluorometil)fenoxi]-9H-xanten-3-il]butil}fosfato,
y. mono[2-amino-4-(6-hexiloxi-9-oxo-9H-tioxanten-3-il)-2-(hidroximetil)butil]fosfato,
5 z. mono(2-amino-4-[7-[(1E)-hex-1-en-1-il]-9-oxo-9H-xanten-3-il]-2-(hidroximetil)butil}fosfato,
aa. mono{2-amino-2-hidroximetil-4-[6-(4-metoxifenoxi)-9-oxo-9H-xanten-3-il]butil}fosfato,
bb. mono[2-amino-2-hidroximetil-4-(9-oxo-7-pentiloxi-9H-xanten-2-il)butil]fosfato,
cc. mono[2-amino-4-(7-hexiloxi-9-oxo-9H-xanten-2-il)-2-hidroximetilbutil]fosfato,
dd. mono{2-amino-4-[6-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-9-oxo-9H-xanten-2-il]-2-hidroximetilbutil}fosfato,
10 ee. mono{2-amino-2-hidroximetil-4-[9-oxo-6-[3-(trifluorometil)fenilo]-9H-xanten-2-il]butil}fosfato,
ff. mono[2-amino-2-hidroximetil-4-(9-oxo-6-pentiloxi-9H-xanten-3-il)butil]fosfato,
gg. mono(2-amino-2-hidroximetil-4-[9-oxo-6-[3-(trifluorometoxi)fenilo]-9H-xanten-2-il]butil}fosfato y
hh. mono{2-amino-4-[7-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-9-oxo-9H-xanten-3-il]-2-(hidroximetil)butil}fosfato.
11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a
15 10, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
12. La composición farmacéutica según la reivindicación 11 para uso en el tratamiento o la profilaxis de una
enfermedad autoinmune; profilaxis o supresión de resistencia o rechazo agudo o rechazo crónico de trasplante de
órganos o tejidos; tratamiento o profilaxis de enfermedad injerto contra hospedante (GvH) debido a trasplante de
médula ósea; o profilaxis o tratamiento de una enfermedad alérgica.
- 20 13. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 12, en donde la enfermedad autoinmune es artritis
reumatoidea, esclerosis múltiple, encefalomiелitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, síndrome nefrótico,
psoriasis o diabetes mellitus de tipo I.
14. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 12, en donde la enfermedad alérgica es dermatitis
atópica, rinitis alérgica o asma.