

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 550**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/5383 (2006.01)

A61K 31/553 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 471/14 (2006.01)

C07D 498/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.06.2010 PCT/JP2010/060006**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2010 WO10147068**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2010 E 10789443 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018 EP 2444400**

54 Título: **Derivado de carbamoilpiridona policíclica sustituida**

30 Prioridad:

15.06.2009 JP 2009142166

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

07.06.2018

73 Titular/es:

**SHIONOGI & CO., LTD. (100.0%)
1-8, Doshomachi 3-chome
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**AKIYAMA, TOSHIYUKI;
TAKAYA, KENJI;
KAWAI, MAKOTO;
TAODA, YOSHIYUKI;
MIKAMIYAMA, MINAKO;
MORIMOTO, KENJI;
KAGEYAMA, CHIKA;
TOMITA, KENJI;
MIKAMIYAMA, HIDENORI y
SUZUKI, NAOYUKI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 671 550 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

Derivado de carbamoilpiridona policíclica sustituida

5 **[Campo técnico]**

Esta invención se refiere a derivados de carbamoilpiridona policíclica sustituida que tienen actividad inhibidora de endonucleasa dependiente de caperuza, y a composiciones farmacéuticas que incluyen los mismos.

10 **[Antecedentes de la técnica]**

La gripe es una enfermedad infecciosa aguda respiratoria causada por infección con un virus de la gripe. En Japón, se informa de unos pocos millones de pacientes de tipo gripe cada invierno, y la gripe viene acompañada de una alta morbilidad y mortalidad. La gripe es una enfermedad particularmente importante en una población de alto riesgo, tal como los lactantes y los ancianos, la tasa de complicación con neumonía es elevada en ancianos, y la muerte por gripe es habitual en ancianos en muchos casos.

Como agentes antigripales, se conocen Symmetrel (marca comercial: Amantadine) y Flumadine (marca comercial: Rimantadine) que inhiben el proceso de desnucleación de un virus, y Oseltamivir (marca comercial: Tamiflu) y Zanamivir (marca comercial: Relenza) que son inhibidores de la neuraminidasa, que suprimen la gemación del virus y su liberación de la célula. Sin embargo, desde que se temen problemas de aparición de cepas resistentes y efectos secundarios, y una epidemia mundial de un virus de la gripe de un nuevo tipo que tenga alta patogenicidad y mortalidad, se ha deseado el desarrollo de un nuevo fármaco antigripal que tenga un mecanismo novedoso.

Como una endonucleasa dependiente de caperuza que es una enzima derivada del virus de la gripe es esencial para la proliferación del virus, y tiene actividad enzimática específica del virus que no tiene un hospedador, se cree que la endonucleasa es adecuada como diana de un fármaco antigripal. La endonucleasa dependiente de caperuza tiene un precursor de ARNm hospedador como sustrato, y tiene la actividad endonucleasa de producir un fragmento de 9 a 13 bases incluyendo una estructura de caperuza (sin incluir la cantidad de bases de la estructura de caperuza). Este fragmento funciona como cebador de una ARN polimerasa vírica, y se usa en la síntesis del ARNm que codifica una proteína vírica. Es decir, se cree que una sustancia que inhiba la endonucleasa dependiente de caperuza inhibirá la síntesis de una proteína vírica inhibiendo la síntesis del ARNm vírico y, como resultado, inhibirá la proliferación del virus.

Como sustancia que inhibe la endonucleasa dependiente de caperuza, se informa de flutimide (documento de patente 1 y documentos que no son patente 1 y 2) y ácido 2,4-dioxobutanoico 4-sustituido (documentos que no son patente 3 a 5), pero aún no han dado lugar a uso clínico como fármacos antigripales. Además, los documentos de patente 2 a 9 y el documento que no es patente 6 describen compuestos que tienen una estructura similar a la de esta invención, sin embargo, los documentos no describen endonucleasa dependiente de caperuza.

El documento de patente 2 describe un compuesto que supuestamente tiene una actividad antivírica, particularmente una actividad inhibidora sobre la integrasa de VIH. También se describe un agente farmacéutico, particularmente un agente anti-VIH, que comprende un determinado compuesto.

El documento de patente 3 describe un compuesto que supuestamente tiene una actividad antivírica, especialmente actividad inhibidora de la integrasa de VIH, y un agente farmacéutico, especialmente fármaco anti-VIH, que contiene el mismo.

El documento de patente 4 describe compuestos bi- o tricíclicos de una determinada fórmula. Estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables se usan en combinaciones o composiciones farmacéuticas y supuestamente son útiles en métodos para prevenir o tratar una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o en métodos para prevenir, retardar o tratar el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El documento de patente 6 describe compuestos de piridopirazin- y pirimidopirazindiona que supuestamente son inhibidores de la integrasa de VIH e inhibidores de la replicación de VIH. Los compuestos supuestamente son útiles en la prevención y tratamiento de infección por VIH y en la prevención, retardo de la aparición y tratamiento del SIDA. Los compuestos se emplean contra infección por VIH y el SIDA como compuestos tal cual o en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos y sus sales pueden emplearse supuestamente como ingredientes en composiciones farmacéuticas, opcionalmente en combinación con otros antivíricos, inmunomoduladores, antibióticos o vacunas.

El documento de patente 7 describe un compuesto de anillo condensado nitrogenado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un agente anti-VIH que comprende cualquiera de los compuestos. Estos compuestos supuestamente son eficaces en la inhibición de la actividad integrasa de VIH y se dice que son útiles como agente anti-VIH y como agente curativo o preventivo del SIDA. Un agente anti-VIH más eficaz supuestamente puede obtenerse mediante el uso del mismo en combinación con otro agente anti-VIH, tal como un inhibidor de proteasa o un inhibidor de transcriptasa inversa.

El documento que no es patente 3 describe la síntesis del ARNm del virus de la gripe que se ceba por ARN con caperuza y metilados (cap 1, m7GpppXm) que el virus obtiene por escisión endonucleolítica de transcritos de ARN polimerasa II en células hospedadoras. La naturaleza conservada del procesamiento endonucleolítico supuestamente proporciona una diana para el desarrollo de agentes antivíricos contra virus de la gripe. Una serie de compuestos de ácido 2,4-dioxobutanoico 4-sustituido supuestamente se han identificado como inhibidores selectivos de esta actividad en tanto en virus de la gripe A como en virus de la gripe B. Estos inhibidores supuestamente mostraban concentraciones inhibitoras del 50 % en el intervalo de 0,2 a 29,0 microM para la transcripción del virus de la gripe dependiente de caperuza y no tuvieron efecto sobre la actividad de otras polimerasas víricas y celulares cuando se ensayaban a concentraciones de 100 a 500 veces mayores. Los compuestos supuestamente no inhibían el inicio o la elongación de la síntesis de ARNm del virus de la gripe, sino que inhibían específicamente la escisión de ARN con caperuza por la endonucleasa del virus de la gripe y no eran inhibidores de las actividades de otras nucleasas. Adicionalmente, los compuestos supuestamente inhibían específicamente la replicación de virus de la gripe A y B en cultivo celular con potencias comparable a las concentraciones inhibitoras del 50 % obtenidas para la transcripción.

El documento que no es patente 5 describe una combinación de estudios de la bioquímica y la inhibición de la endonucleasa del virus de la gripe con datos sobre el mecanismo de acción y el probable mecanismo de sitio activo para proponer un farmacóforo. El farmacóforo se usó para diseñar una clase estructural de inhibidores, algunos de los cuales supuestamente tenían actividades similares a las de los inhibidores conocidos de endonucleasa de la gripe y también eran antivíricos en cultivo celular.

[DOCUMENTOS DE LA TÉCNICA ANTERIOR]

[DOCUMENTOS DE PATENTE]

[Documento de patente 1] GB n.º 2280435 memoria descriptiva
 [Documento de patente 2] publicación internacional n.º 2007/049675 folleto
 [Documento de patente 3] publicación internacional n.º 2006/088173 folleto
 [Documento de patente 4] publicación internacional n.º 2006/066414 folleto
 [Documento de patente 5] publicación internacional n.º 2005/092099 folleto
 [Documento de patente 6] publicación internacional n.º 2005/087766 folleto
 [Documento de patente 7] publicación internacional n.º 2005/016927 folleto
 [Documento de patente 8] publicación internacional n.º 2004/024078 folleto
 [Documento de patente 9] publicación internacional n.º 2006/116764 folleto

[DOCUMENTOS QUE NO SON PATENTE]

[Documento que no es patente 1] Tetrahedron Lett 1995, 36(12), 2005
 [Documento que no es patente 2] Tetrahedron Lett 1995, 36(12), 2009
 [Documento que no es patente 3] Antimicrobial Agents And Chemotherapy, diciembre de 1994, pág. 2827-2837
 [Documento que no es patente 4] Antimicrobial Agents And Chemotherapy, mayor de 1996, pág. 1304-1307
 [Documento que no es patente 5] J. Med. Chem. 2003, 46, 1153-1164
 [Documento que no es patente 6] Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17 (2007) 5595-5599

[Sumario de la invención]

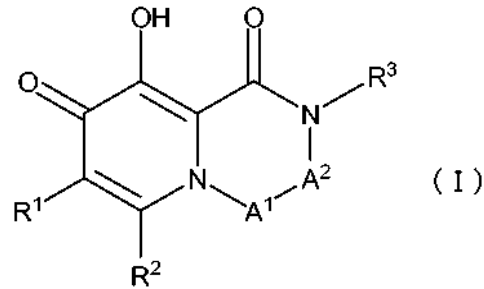
[PROBLEMAS A RESOLVER CON LA INVENCION]

Un objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que tengan actividades antivíricas que inhiban especialmente la actividad de crecimiento del virus de la gripe. Más preferentemente, esta invención proporciona compuestos y medicamentos que los contienen y que inhiben el aumento de virus de la gripe mostrando actividad inhibitora de endonucleasa dependiente de caperuza.

[MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS]

[Punto 1'] Un compuesto representado por la fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de y/o prevención de una enfermedad infecciosa de la gripe:

[Fórmula química 1]



(en la que

5 R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, formilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquinoxio inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquiloxycarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, carbociclocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, carbociclooxi opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, carbociclooxycarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, heterociclooxi opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, heterociclooxycarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A,

20 -Z-N(R^{X1})(R^{X2}),
 -Z-N(R^{X3})-SO₂(R^{X4}),
 -Z-C(=O)-N(R^{X5})-SO₂(R^{X6}),
 -Z-N(R^{X7})-C(=O)-R^{X8},
 -Z-C(=O)-N(R^{X9})(R^{X10}),
 25 -Z-S-R^{X11},
 -Z-SO₂-R^{X12},
 -Z-S(=O)-R^{X13},
 -Z-N(R^{X14})-C(=O)-O-R^{X15},
 -Z-N(R^{X16})-C(=O)-N(R^{X17})(R^{X18}),
 30 -Z-C(=O)-N(R^{X19})-C(=O)-N(R^{X20})(R^{X21}), o
 -Z-N(R^{X22})-C(=O)-R^{X23}

 (en los que R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{X5}, R^{X7}, R^{X8}, R^{X9}, R^{X10}, R^{X11}, R^{X14}, R^{X15}, R^{X16}, R^{X17}, R^{X18}, R^{X19}, R^{X20}, R^{X21}, R^{X22}, y R^{X23} se seleccionan cada uno independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquinoxio inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, y heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A,

40 R^{X4}, R^{X6}, R^{X12}, y R^{X13} se seleccionan cada uno independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquinoxio inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, y heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, R^{X1} y R^{X2}, R^{X9} y R^{X10}, R^{X17} y R^{X18}, y R^{X20} y R^{X21} pueden tomarse cada uno junto con un átomo adyacente para formar heterociclo, y Z es un enlace o un alquileno inferior lineal o ramificado);

50 R² es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, formilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquinoxio inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquiloxycarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, carbociclocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes

A, carbociclooxi opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, carbociclooxicarbonilo
 opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el
 grupo de sustituyentes A, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes
 A, heterocicloalquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, heterociclooxi
 5 opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, heterociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido
 con un grupo de sustituyentes A,
 $-Z-N(R^{Y1})-SO_2-R^{Y2}$
 $-Z-N(R^{Y3})-C(=O)-R^{Y4}$,
 $-Z-N(R^{Y5})-C(=O)-O-R^{Y6}$,
 10 $-Z-C(=O)-N(R^{Y7})(R^{Y8})$,
 $-Z-N(R^{Y9})(R^{Y10})$, o
 $-Z-SO_2-R^{Y11}$
 (en los que R^{Y1} , R^{Y3} , R^{Y4} , R^{Y5} , R^{Y6} , R^{Y7} , R^{Y8} , R^{Y9} , y R^{Y10} se seleccionan cada uno independientemente entre
 un grupo de sustituyentes que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo
 15 de sustituyentes A, alqueno inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquilo
 inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, grupo carbocíclico opcionalmente
 sustituido con el grupo de sustituyentes A, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de
 sustituyentes A, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, y
 heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A,
 20 R^{Y2} y R^{Y11} se seleccionan cada uno independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en
 alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alqueno inferior opcionalmente
 sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de
 sustituyentes A, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A, grupo
 heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A, carbociclo alquilo inferior
 25 opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, y heterociclo alquilo inferior opcionalmente
 sustituido con un grupo de sustituyentes A,
 R^{Y7} y R^{Y8} , y R^{Y9} y R^{Y10} pueden tomarse junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo y Z es un
 enlace o alqueno inferior lineal o ramificado);
 R^3 es hidrógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, formilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de
 30 sustituyentes A, alqueno inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquilo inferior
 opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un
 grupo de sustituyentes A, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A,
 alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un
 grupo de sustituyentes A, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A,
 35 grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A, heterociclo alquilo inferior
 opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, heterocicloalquilo inferior opcionalmente sustituido
 con un grupo de sustituyentes A, heterociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de
 sustituyentes A, heterociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A,
 heterociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A,
 40 $-Z-N(R^{Z1})-SO_2-R^{Z2}$
 $-Z-N(R^{Z3})-C(=O)-R^{Z4}$
 $-Z-N(R^{Z5})-C(=O)-O-R^{Z6}$,
 $-Z-C(=O)-N(R^{Z7})(R^{Z8})$,
 $-Z-N(R^{Z9})(R^{Z10})$,
 $-Z-SO_2-R^{Z11}$, o
 50 $-Z-N(R^{Z12})-O-C(=O)-R^{Z13}$
 (en los que R^{Z1} , R^{Z3} , R^{Z4} , R^{Z5} , R^{Z6} , R^{Z7} , R^{Z8} , R^{Z9} , R^{Z10} , R^{Z12} , y R^{Z13} se seleccionan cada uno
 independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en hidrógeno, alquilo inferior
 opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alqueno inferior opcionalmente sustituido con un
 grupo de sustituyentes A, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, grupo
 55 carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A, grupo heterocíclico opcionalmente
 sustituido con el grupo de sustituyentes A, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de
 sustituyentes A, y heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A,
 R^{Z2} y R^{Z11} se seleccionan cada uno independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en
 alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alqueno inferior opcionalmente
 60 sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de
 sustituyentes A, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A, grupo
 heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A, carbociclo alquilo inferior
 opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, y heterociclo alquilo inferior opcionalmente
 sustituido con un grupo de sustituyentes A,
 65 R^{Z7} y R^{Z8} , y R^{Z9} y R^{Z10} pueden tomarse cada uno junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo y
 Z es un enlace o alqueno inferior lineal o ramificado) y;

carbonilamino, alquilaminocarbonilo inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfinilo inferior y alquilsulfonilamino inferior;

Grupo de sustituyentes B: halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, formilo, amino, oxo, nitro, alquilo inferior, halógeno alquilo inferior, alquiloxi inferior, carbociclo alquiloxi inferior, heterociclo alquiloxi inferior, halógeno alquiloxi inferior, alquiloxi inferior alquilo inferior, alquiloxi inferior alquilo inferior, alquilcarbonilo inferior, alquiloxicarbonilo inferior, alquilamino inferior, alquilcarbonilamino inferior, alquilaminocarbonilo inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonilamino inferior, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, y heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A); y

en el que alquilo inferior significa alquilo lineal o ramificado de un número de carbonos de 1 a 6;

alquenilo inferior significa alquenilo lineal o ramificado de un número de carbonos de 2 a 6;

alquinilo inferior significa alquinilo lineal o ramificado de un número de carbonos de 2 a 8;

alquilenilo inferior significa alquilo divalente lineal o ramificado de un número de carbonos de 1 a 6;

una parte de alquilo inferior de "alquiloxi inferior", "alquilcarbonilo inferior", "alquiloxicarbonilo inferior", "carbociclo alquilo inferior", "heterociclo alquilo inferior", "carbociclooxi alquilo inferior", "heterociclooxi alquilo inferior", "halógeno alquilo inferior", "carbociclo alquilo inferior", "heterociclo alquilo inferior", "halógeno alquilo inferior", "alquiloxi inferior alquilo inferior", "alquiloxi inferior alquilo inferior", "alquilcarbonilo inferior", "alquiloxicarbonilo inferior", "alquilamino inferior", "alquilcarbonilamino inferior", "alquilaminocarbonilo inferior", "alquilsulfonilo inferior", "alquilsulfonilamino inferior", "alquiltio inferior", "hidroxilo alquilo inferior", "carbociclo alquilo inferior alquilo inferior", "heterociclo alquilo inferior alquilo inferior", "alquilarcarbonilo inferior", "alquilarcarbonilo inferior", "halógeno alquilarcarbonilamino inferior" y "alquilsulfinilo inferior" es igual que el "alquilo inferior"; y

una parte de alquenilo inferior de "alquenilo inferior" es igual que el "alquenilo inferior".

[Punto 2'] El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable o el solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de y/o prevención de una enfermedad infecciosa de la gripe de acuerdo con el punto 1', en el que R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, formilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, carbociclocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, carbociclooxi opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, carbociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, heterociclooxi opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, heterociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, heterociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, -Z-N(R^{X1})(R^{X2}),

-Z-N(R^{X3})-SO₂(R^{X4}),

-Z-C(=O)-N(R^{X5})-SO₂(R^{X6}),

-Z-N(R^{X7})-C(=O)-R^{X8},

-Z-S-R^{X11}

-Z-SO₂-R^{X12}

-Z-S(=O)-R^{X13},

-Z-N(R^{X14})-C(=O)-O-R^{X15},

-Z-N(R^{X16})-C(=O)-N(R^{X17})(R^{X18}), o

-Z-N(R^{X22})-C(=O)-C(=O)-R^{X23}

(Grupo de sustituyentes A, R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{X4}, R^{X5}, R^{X6}, R^{X7}, R^{X8}, R^{X11}, R^{X12}, R^{X13}, R^{X14}, R^{X15}, R^{X16}, R^{X17}, R^{X18}, R^{X22}, R^{X23}, y Z tienen los mismos significados que los del punto 1').

[Punto 3'] El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable o el solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de y/o prevención de una enfermedad infecciosa de la gripe de acuerdo con el punto 1', en el que R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A,

-Z-N(R^{X1})(R^{X2}),

-Z-N(R^{X7})-C(=O)-R^{X8}, o

-Z-N(R^{X14})-C(=O)-O-R^{X15}

(Grupo de sustituyentes A, R^{X1}, R^{X2}, R^{X7}, R^{X8}, R^{X14}, R^{X15}, y Z tienen los mismos significados que los del punto 1').

[Punto 4'] El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable o el solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de y/o prevención de una enfermedad infecciosa de la gripe de acuerdo con el punto 1', en el que

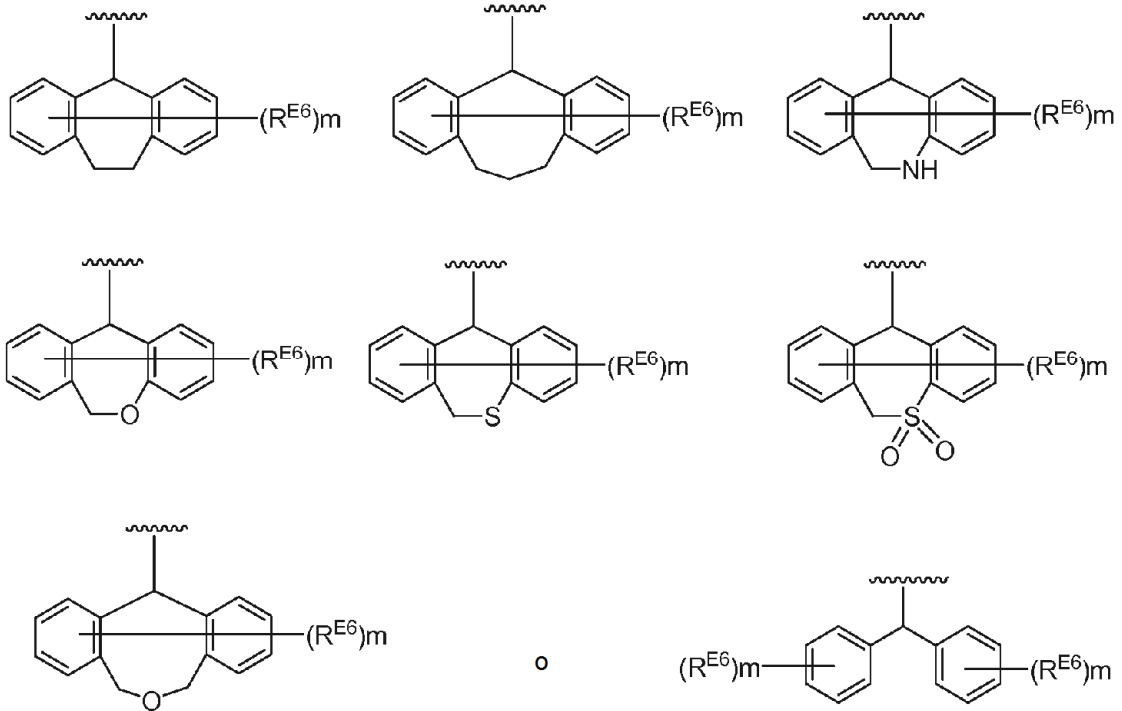
- 5 R^1 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alqueno inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquilo inferior carbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquilo inferior carbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A, o $-N(R^{X1})(R^{X2})$
- (Grupo de sustituyentes A, R^{X1} , R^{X2} , y Z tienen los mismos significados que los del punto 1').
- 10 [Punto 5'] El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable o el solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de y/o prevención de una enfermedad infecciosa de la gripe de acuerdo con el punto 1', en el que R^1 es hidrógeno o carboxilo.
- [Punto 6'] El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable o el solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de y/o prevención de una enfermedad infecciosa de la gripe de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1' a 5', en el que
- 15 R^2 es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, o $-N(R^{Y9})(R^{Y10})$
- (Grupo de sustituyentes A, R^{Y9} , R^{Y10} , y Z tienen los mismos significados que los del punto 1').
- 20 [Punto 7'] El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable o el solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de y/o prevención de una enfermedad infecciosa de la gripe de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1' a 5', en el que R^2 es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A (el Grupo de sustituyentes A tiene el mismo significado que el del punto 1').
- [Punto 8'] El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable o el solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de y/o prevención de una enfermedad infecciosa de la gripe de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1' a 7', en el que
- 25 R^3 es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alqueno inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, carbociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A,
- 30 $-N(R^{Z1})-SO_2-R^{Z2}$,
 $-N(R^{Z3})-C(=O)-R^{Z4}$,
 $-N(R^{Z5})-C(=O)-O-R^{Z6}$,
 $-C(=O)-N(R^{Z7})(R^{Z8})$, o
 $-N(R^{Z9})(R^{Z10})$
- (Grupo de sustituyentes A, R^{Z1} , R^{Z2} , R^{Z3} , R^{Z4} , R^{Z5} , R^{Z6} , R^{Z7} , R^{Z8} , R^{Z9} , R^{Z10} y Z tienen los mismos significados que los del punto 1'). [Punto 9'] El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable o el solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de y/o prevención de una enfermedad infecciosa de la gripe de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1' a 8', en el que A^1 es CR^8R^9 , A^2 es $CR^{10}R^{11}$, R^9 , R^{10} , y R^{11} son hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, y R^8 es alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, carbociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, heterociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A,
- 45 $-S-R^{V1}$,
 $-S(=O)-R^{V2}$, o
 $-SO_2-R^{V3}$
- 50 (Grupo de sustituyentes A, R^{V1} , R^{V2} , R^{V3} , y Z tienen los mismos significados que los del punto 1').
- [Punto 10'] El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable o el solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de y/o prevención de una enfermedad infecciosa de la gripe de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1' a 8', en el que A^1 es CR^8R^9 , A^2 es $CR^{10}R^{11}$, R^8 , R^9 , y R^{11} son hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, y R^{10} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, carbociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, heterociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A,
- 60 $-S-R^{V1}$,
 $-S(=O)-R^{V2}$, o
 $-SO_2-R^{V3}$
- 65 (Grupo de sustituyentes A, R^{V1} , R^{V2} , R^{V3} , y Z tienen los mismos significados que los del punto 1').
- [Punto 11'] El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable o el solvato del mismo, para su uso en el

tratamiento de y/o prevención de una enfermedad infecciosa de la gripe de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1' a 8', en el que A¹ es CR⁹R⁹, A² es CR¹⁰R¹¹, R⁹ y R¹¹ son hidrógeno,

5

i) R⁸ o R¹⁰ es un grupo que se muestra a continuación:

[Fórmula química 2]



10

(en la que cada R^{E6} es igual o son grupos diferentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, m es un número entero de 0 o más, y el grupo de sustituyentes A tiene el mismo significado que los del punto 1')

15

y;

ii) el otro de R⁸ o R¹⁰ es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A.

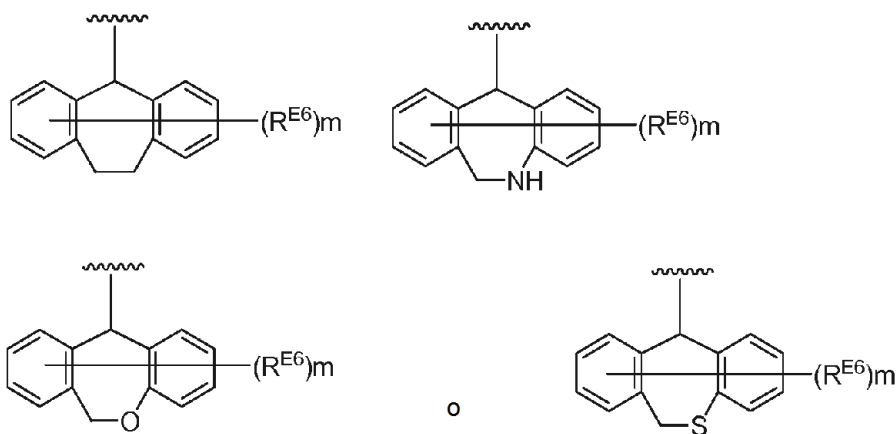
20

[Punto 12'] El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable o el solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de y/o prevención de una enfermedad infecciosa de la gripe de acuerdo con el punto 11', en el que A¹ es CR⁹R⁹, A² es CR¹⁰R¹¹, R⁹ y R¹¹ son hidrógeno,

25

i) R⁸ o R¹⁰ es un grupo que se muestra a continuación:

[Fórmula química 3]



(en la que cada R^{E6} es igual o son grupos diferentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, m es un número entero de 0 o más, el grupo de sustituyentes A tiene el mismo significado que el del punto 1')

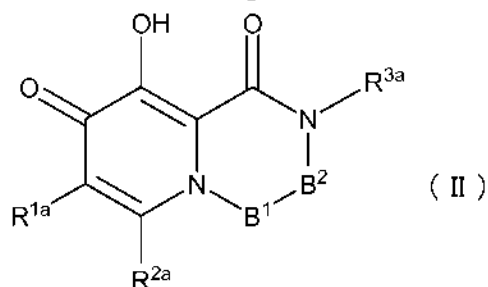
5

y;
ii) el otro de R⁸ o R¹⁰ es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A.

10

[Punto 13'] Un compuesto representado por la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo:

[Fórmula química 4]



(II)

15

(en la que R^{1a} es hidrógeno, halógeno, hidroxí, carboxi, ciano, formilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alqueno inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquino inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquinoxí inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilo carbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxí inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxycarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxí inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxycarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

20

25

-Z-N(R^{A1})(R^{A2}),
-Z-N(R^{A3})-SO₂-(R^{A4}),
-Z-N(R^{A7})-C(=O)-R^{A8},

30

-Z-S-R^{A9},
-Z-SO₂-R^{A10},
-Z-N(R^{A12})-C(=O)-O-R^{A13}, o
-Z-N(R^{A20})-C(=O)-C(=O)-R^{A21}

35

(en los que R^{A1}, R^{A2}, R^{A3}, R^{A7}, R^{A8}, R^{A9}, R^{A12}, R^{A13}, R^{A20}, y R^{A21} se seleccionan cada uno independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alqueno inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquino inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, y

40

heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, R^{A4} y R^{A10} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo de sustituyentes que consiste en, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, y heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, R^{A1} y R^{A2} , R^{A15} y R^{A16} , y R^{A18} y R^{A19} pueden tomarse cada uno junto con un átomo adyacente para formar heterociclo, y

Z es un enlace o un alquileo inferior lineal o ramificado);

R^{2a} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, formilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquinoxilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquinoxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclocarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxi inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclocarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxi inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxicarbonilo

opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

$-Z-N(R^{B1})-SO_2-R^{B2}$,

$-Z-N(R^{B3})-C(=O)-R^{B4}$,

$-Z-N(R^{B5})-C(=O)-O-R^{B6}$,

$-Z-C(=O)-N(R^{B7})(R^{B8})$,

$-Z-N(R^{B9})(R^{B10})$, o

$-Z-SO_2-R^{B11}$

(en los que R^{B1} , R^{B3} , R^{B4} , R^{B5} , R^{B6} , R^{B7} , R^{B8} , R^{B9} , y R^{B10} se seleccionan cada uno independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, y heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

R^{B2} y R^{B11} se seleccionan cada uno independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, y heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

R^{B7} y R^{B8} , y R^{B9} y R^{B10} pueden tomarse cada uno junto con un átomo adyacente para formar heterociclo y Z es un enlace o alquileo inferior lineal o ramificado);

R^{3a} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, formilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquinoxilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquinoxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclocarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclocarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

$-Z-N(R^{C1})-SO_2-R^{C2}$,

$-Z-N(R^{C3})-C(=O)-R^{C4}$,

$-Z-N(R^{C5})-C(=O)-O-R^{C6}$,

$-Z-C(=O)-N(R^{C7})(R^{C8})$,

$-Z-N(R^{C9})(R^{C10}),$

$-Z-SO_2-R^{C11},$ o

$-Z-N(R^{C12})-O-C(=O)-R^{C13}$

(en los que $R^{C1}, R^{C3}, R^{C4}, R^{C5}, R^{C6}, R^{C7}, R^{C8}, R^{C9}, R^{C10}, R^{C12}$ y R^{C13} se seleccionan cada uno independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, y heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, R^{C2} , y R^{C11} se seleccionan cada uno independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, y heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, R^{C7} y R^{C8} , y R^{C9} y R^{C10} pueden tomarse cada uno junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo y Z es un enlace o alquileo inferior lineal o ramificado) y;

a) B^1 o B^2 es $CR^{5a}R^{6a}$, y el otro es NR^{7a} ,

o

b) B^1 es $CR^{8a}R^{9a}$ y B^2 es $CR^{10a}R^{11a}$,

$R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a}$ y R^{11a} se seleccionan cada uno independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en hidrógeno, carboxi, ciano, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilo inferior oxicarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

$-Y-S-R^{D1},$

$-Z-S(=O)-R^{D2},$

$-Z-SO_2-R^{D3},$

$-C(=O)-C(=O)-R^{D4},$

$-C(=O)-N(R^{D5})(R^{D6}),$

$-Z-C(R^{D7})(R^{D8})(R^{D9}),$

$-Z-CH_2-R^{D10},$

$-Z-N(R^{D11})-C(=O)-O-R^{D12},$ o

$-Z-N(R^{D13})-C(=O)-R^{D14}$

(en los que $R^{D1}, R^{D4}, R^{D5}, R^{D6}, R^{D9}, R^{D11}, R^{D12}, R^{D13}$, y R^{D14} se seleccionan cada uno independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, y heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

R^{D2} y R^{D3} se seleccionan cada uno independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, y heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

R^{D7}, R^{D8} , y R^{D10} se seleccionan cada uno independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, R^{D5} y R^{D6} pueden tomarse junto con un átomo adyacente para formar heterociclo,

Y es alquileo inferior lineal o ramificado, y Z es un enlace o alquileo inferior lineal o ramificado);

R^{D5} y R^{D6} pueden tomarse junto con un átomo adyacente para formar un carbociclo;

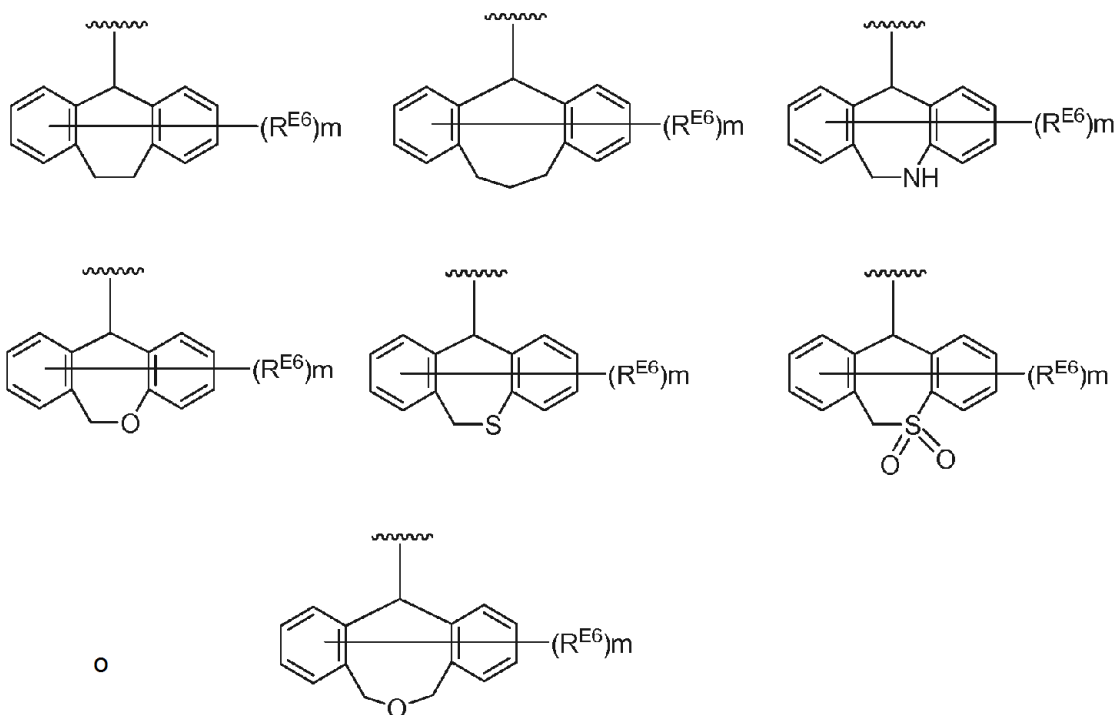
- 1) cuando B¹ es CR^{5a}R^{6a} y B² es NR^{7a},
R^{3a} y R^{7a} pueden tomarse junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes D,
2) cuando B¹ es NR^{7a} y B² es CR^{5a}R^{6a},
R^{3a} y R^{6a} pueden tomarse junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes D, o
3) cuando B¹ es CR^{8a}R^{9a} y B² es CR^{10a}R^{11a},

- (I) R^{8a} y R^{10a} se toman junto con un átomo adyacente para formar un carbociclo o heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes D
(II) R^{3a} y R^{11a} se toman junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes D, o
(III) R^{9a} es hidrógeno, R^{11a} es hidrógeno, y

- i) R^{8a} o R^{10a} es
-Z-C(R^{E1})(R^{E2})(R^{E3})
-Y-S-R^{E4},
-Z-CH₂-R^{E5}, o

un grupo que se muestra a continuación:

[Fórmula química 5]



(en la que R^{E1} y R^{E2} son cada uno independientemente, carbociclo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C y heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

R^{E3} se selecciona entre un grupo de sustituyentes que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alqueno inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, y heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

R^{E4} se selecciona entre un grupo de sustituyentes que consiste en carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, y heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

R^{E5} es heterociclo aromático opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, Cada R^{E6} son grupos iguales o diferentes seleccionados entre un grupo de sustituyentes C, m es un número entero de 0 o más, con la condición de que

Y sea un alqueno inferior lineal o ramificado, y

Z es un enlace o un alquileo inferior lineal o ramificado); y

ii) el otro es

hidrógeno, carboxi, ciano, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alqueno inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquino inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclocarbonilo, heterociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

$-Y-S-R^{F1}$,

$-C(=O)-C(=O)-R^{F2}$, o

$-C(=O)-N(R^{F3})(R^{F4})$

(en los que R^{F1} , R^{F2} , R^{F3} , y R^{F4} son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alqueno inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquino inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, y heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, y Y es alquileo inferior lineal o ramificado);

con una condición de que se excluyan los siguientes c) y d)

c) R^{5a} , R^{6a} , y R^{7a} son todos hidrógenos

d) R^{8a} , R^{9a} , R^{10a} , y R^{11a} son todos hidrógenos;

Grupo de sustituyentes C: halógeno, ciano, hidroxí, carboxi, formilo, amino, oxo, nitro, alquilo inferior, halógeno alquilo inferior, alquiloxi inferior, alquiltio inferior, hidroxí alquilo inferior, grupo carbocíclico, grupo heterocíclico, grupo heterocíclico sustituido con oxo, carbociclo alquiloxi inferior, carbociclooxi alquilo inferior, carbociclo alquiloxi inferior alquilo inferior, heterociclo alquiloxi inferior, heterociclo alquiloxi inferior alquilo inferior, heterociclo alquiloxi inferior alquilo inferior, halógeno alquiloxi inferior, alquiloxi inferior alquilo inferior, alquiloxi inferior alquiloxi inferior, alquilcarbonilo inferior, alquilcarboniloxi inferior, alquiloxicarbonilo inferior, alquilamino inferior, alquilcarbonilamino inferior, halógeno alquilo inferior carbonilamino, alquilaminocarbonilo inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfino inferior y alquilsulfonilamino inferior;

Grupo de sustituyentes D: halógeno, ciano, hidroxí, carboxi, formilo, amino, oxo, nitro, alquilo inferior, halógeno alquilo inferior, alquiloxi inferior, carbociclo alquiloxi inferior, heterociclo alquiloxi inferior, halógeno alquiloxi inferior, alquiloxi inferior alquilo inferior, alquiloxi inferior alquiloxi inferior, alquilcarbonilo inferior, alquiloxicarbonilo inferior, alquilamino inferior, alquilcarbonilamino inferior, alquilaminocarbonilo inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonilamino inferior, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, y heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C); y

en el que alquilo inferior significa alquilo lineal o ramificado de un número de carbonos de 1 a 6;

alqueno inferior significa alqueno lineal o ramificado de un número de carbonos de 2 a 6;

alquino inferior significa alquino lineal o ramificado de un número de carbonos de 2 a 8;

alquileo inferior significa alquilo divalente lineal o ramificado de un número de carbonos de 1 a 6;

una parte de alquilo inferior de "alquiloxi inferior", "alquilcarbonilo inferior", "alquiloxicarbonilo inferior", "carbociclo alquilo inferior", "heterociclo alquilo inferior", "carbociclooxi alquilo inferior", "heterociclooxi alquilo inferior", "halógeno alquilo inferior", "carbociclo alquiloxi inferior", "heterociclo alquiloxi inferior", "halógeno alquiloxi inferior", "alquiloxi inferior alquilo inferior", "alquiloxi inferior alquiloxi inferior", "alquiloxi inferior alquilo inferior", "alquiloxicarbonilo inferior", "alquiloxicarbonilo inferior", "alquilamino inferior", "alquilcarbonilamino inferior", "alquilaminocarbonilo inferior", "alquilsulfonilo inferior", "alquilsulfonilamino inferior", "alquiltio inferior", "hidroxí alquilo inferior", "carbociclo alquiloxi inferior alquilo inferior", "heterociclo alquiloxi inferior alquilo inferior", "alquilcarboniloxi inferior", "halógeno alquilcarbonilamino inferior" y "alquilsulfino inferior" es igual que el "alquilo inferior"; y

una parte de alqueno inferior de "alqueno inferior" es igual que el "alqueno inferior".

[Punto 14'] El compuesto de acuerdo con el punto 13', o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo, en el que R^{1a} es hidrógeno, halógeno, hidroxí, carboxi, alquilo inferior opcionalmente

sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de

5
sustituyentes C,
-Z-N(R^{A1})(R^{A2}),
-Z-N(R^{A7})-C(=O)-R^{A8}, o
-Z-N(R^{A12})-C(=O)-O-R^{A13}

(grupo de sustituyentes C, R^{A1}, R^{A2}, R^{A7}, R^{A8}, R^{A12}, R^{A13}, y Z son iguales a los del punto 13').

10 [Punto 15'] El compuesto de acuerdo con el punto 13', o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo, en el que R^{1a} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, o

-Z-N(R^{A1})(R^{A2})

(grupo de sustituyentes C, R^{A1}, R^{A2}, y Z son iguales a los del punto 13').

[Punto 16'] El compuesto de acuerdo con el punto 13', o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo, en el que R^{1a} es hidrógeno o carboxi.

20 [Punto 17'] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 13' a 16', o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo, en el que R^{2a} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, o

-Z-N(R^{B9})(R^{B10})

25 (grupo de sustituyentes C, R^{B9}, R^{B10}, y Z son iguales a los del punto 13').

[Punto 18'] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 13' a 16', o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo,

en el que R^{2a} es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C (el grupo de sustituyentes C es igual al del punto 13').

30 [Punto 19'] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 13' a 18', o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo,

en el que R^{3a} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

-Z-N(R^{C1})-SO₂-R^{C2}

-Z-N(R^{C3})-C(=O)-R^{C4},

40 -Z-N(R^{C5})-C(=O)-O-R^{C6},

-Z-C(=O)-N(R^{C7})(R^{C8}), o

-Z-N(R^{C9})(R^{C10})

(grupo de sustituyentes C, R^{C1}, R^{C2}, R^{C3}, R^{C4}, R^{C5}, R^{C6}, R^{C7}, R^{C8}, R^{C9}, R^{C10} y Z son iguales de los del punto 13'). [Punto 20'] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 13' a 18', o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo,

45 en el que R^{3a} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

50 (el grupo de sustituyentes C es igual al del punto 13').

[Punto 21'] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 13' a 20', o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo,

en el que B¹ es NR^{7a}, y B² es CR^{5a}R^{6a}, y

R^{5a}, R^{6a} y R^{7a} son cada uno independientemente hidrógeno, carboxi, ciano, alquilo inferior opcionalmente

55 sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilo inferior oxicarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

60 carbociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclocarbonilo opcionalmente

65 sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

-Y-S-R^{D1},
 -Z-S(=O)-R^{D2},
 -Z-SO₂-R^{D3},
 -C(=O)-C(=O)-R^{D4},
 -C(=O)-N(R^{D5})(R^{D6}),
 -Z-C(R^{D7})(R^{D8})(R^{D9}),
 -Z-N(R^{D11})-C(=O)-O-R^{D12}, o
 -Z-N(R^{D13})-C(=O)-R^{D14}

(grupo de sustituyentes C, R^{D1}, R^{D2}, R^{D3}, R^{D4}, R^{D5}, R^{D6}, R^{D7}, R^{D8}, R^{D9}, R^{D11}, R^{D12}, R^{D13}, R^{D14}, Y y Z son iguales a los del punto 13).

[Punto 22'] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 13' a 20', o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo,

en el que B¹ es NR^{7a}, y B² es CR^{5a}R^{6a},

R^{5a} es hidrógeno,

R^{6a} es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, y

R^{7a} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, o heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, o

-Z-C(R^{D7})(R^{D8})(R^{D9})

(grupo de sustituyentes C, R^{D7}, R^{D8}, R^{D9} y Z son iguales que en el punto 13').

[Punto 23'] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 13' a 20', o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo,

en el que B¹ es CR^{5a}R^{6a}, y B² es NR^{7a},

R^{5a} es hidrógeno,

R^{6a} es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, y

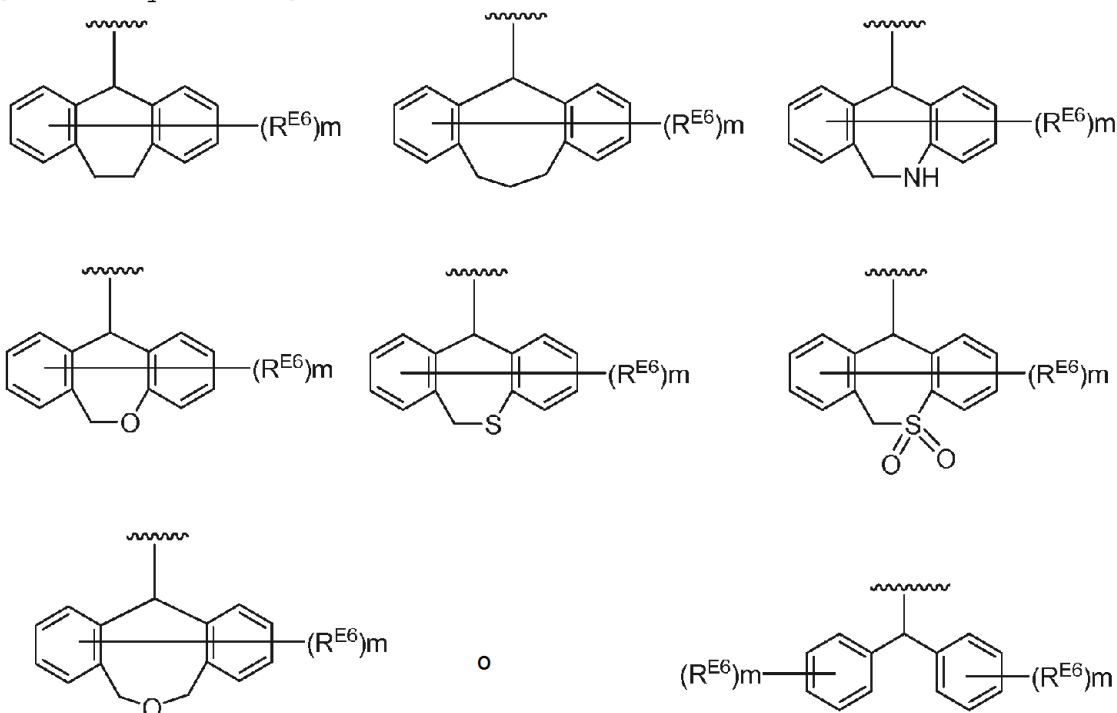
R^{7a} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, o

-Z-C(R^{D7})(R^{D8})(R^{D9})

(Grupo de sustituyentes C, R^{D7}, R^{D8}, R^{D9}, y Z son iguales que en el punto 13').

[Punto 24'] El compuesto de acuerdo con los puntos 22' o 23', o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo, en el que R^{7a} es un grupo que se muestra a continuación:

[Fórmula química 6]



(en la que R^{E6} y m son iguales a los del punto 13').

[Punto 25'] El compuesto de acuerdo con los puntos 13' o 20', o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo, en el que

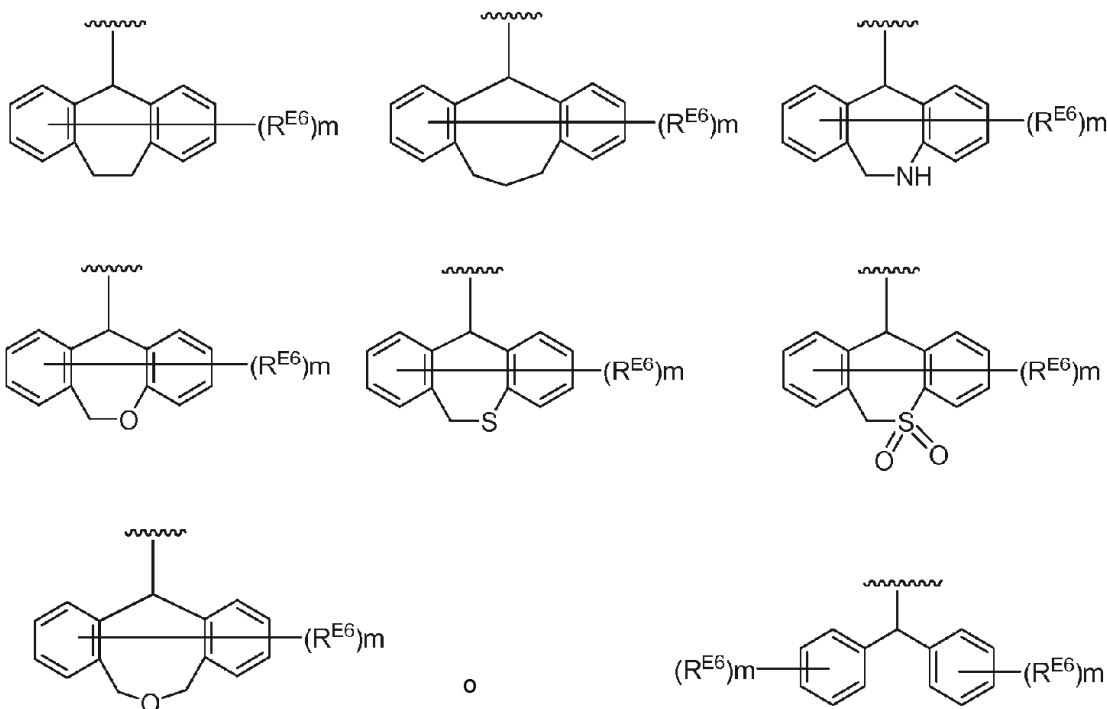
B^1 es $CR^{8a}R^{9a}$, y B^2 es $CR^{10a}R^{11a}$,

R^{9a} es hidrógeno y R^{11a} es hidrógeno, y

5

i) R^{8a} o R^{10a} es un grupo que se muestra a continuación:

[Fórmula química 7]



10

(en la que R^{E6} y m son iguales a los del punto 13'); e ii) el otro de R^{8a} o R^{10a} es

hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, (El Grupo de sustituyentes C es igual a los del punto 13').

15

[Punto 26'] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 13' a 18', o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo,

en el que B^1 es $CR^{5a}R^{6a}$, y B^2 es NR^{7a} ,

R^{6a} es hidrógeno,

20

R^{3a} y R^{7a} pueden tomarse junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes D, y

R^{5a} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

25

grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

30

-Y-S- R^{D1} , -C(=O)-C(=O)- R^{D2} , o

-C(=O)-N(R^{D3})(R^{D4})

(en los que R^{D1} , R^{D2} , R^{D3} , R^{D4} , Y, el grupo de sustituyentes C y el grupo de sustituyentes D son iguales que en el punto 13').

[Punto 27'] El compuesto de acuerdo con el punto 26', o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo, en el que R^{5a} es hidrógeno, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, o heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C (en el que el Grupo de sustituyentes C es igual al del punto 13').

35

[Punto 28'] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 13' a 18', o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo,

40

en el que B^1 es $CR^{8a}R^{9a}$, y B^2 es $CR^{10a}R^{11a}$,

R^{9a} es hidrógeno y R^{10a} es hidrógeno,

R^{3a} y R^{11a} se toman junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes D, y

R^{8a} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

-Y-S-R^{D1},
-C(=O)-C(=O)-R^{D2}, o

-C(=O)-N(R^{D3})(R^{D4})

(en los que R^{D1}, R^{D2}, R^{D3}, R^{D4}, Y, el grupo de sustituyentes C y el grupo de sustituyentes D son iguales que en el punto 13').

[Punto 29'] El compuesto de acuerdo con el punto 28', o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo, en el que R^{8a} es hidrógeno, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, o heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C (en el que el grupo de sustituyentes C es igual al del punto 13').

[Punto 30'] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 26' a 29', o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo,

en el que el grupo de sustituyentes D es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, o heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C (en el que el grupo de sustituyentes C es igual al del punto 13').

[Punto 31'] Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 13' a 30', o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

[Punto 32'] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 13' a 30', o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedad infecciosa de gripe.

[Efecto de la invención]

Los compuestos de esta invención, que tienen actividades inhibitoras para la endonucleasa dependiente de caperuz, son eficaces como agentes terapéuticos y/o agentes preventivos para enfermedad infecciosa de gripe.

[Mejor modo de llevar a cabo la invención]

El significado de cada término usado en la presente descripción se explica a continuación. Cada término se usa en un sentido unificado, y se usa en el mismo sentido cuando se usa solo o cuando se usa en combinación con otro término.

"Opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A" significa que una posición arbitraria puede estar sustituida con uno, dos o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A.

"Opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes B", "opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C", "opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes D" y "opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes E" son también como se ha descrito anteriormente.

"Halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Es preferiblemente flúor, cloro y bromo.

"Alquilo inferior" incluye alquilo lineal o ramificado de un número de carbonos de 1 a 15, preferiblemente un número de carbonos de 1 a 10, más preferiblemente un número de carbonos de 1 a 6, adicional y preferiblemente un número de carbonos de 1 a 4, y los ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, n-heptilo, isoheptilo, n-octilo, isooctilo, n-nonilo y n-decilo, etc. Los ejemplos de una realización preferible de "alquilo inferior" incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo y n-pentilo. Los ejemplos de una realización preferible adicional incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y terc-butilo.

"Alqueno inferior" incluye alqueno lineal o ramificado de un número de carbonos de 2 a 15, preferiblemente un número de carbonos de 2 a 10, más preferiblemente un número de carbonos de 2 a 6, adicional y preferiblemente un número de carbonos de 2 a 4, que tiene uno o más dobles enlaces en una posición arbitraria. Específicamente, alqueno inferior incluye vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, prenilo, butadienilo, pentenilo, isopentenilo, pentadienilo, hexenilo, isohexenilo, hexadienilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, undecenilo,

dodecenilo, tridecenilo, tetradecenilo, pentadecenilo, etc. Los ejemplos de una realización preferible de "alquenilo inferior" incluyen vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo y butenilo.

5 "Alquiniilo inferior" incluye alquiniilo lineal o ramificado de un número de carbonos de 2 a 10, preferiblemente un número de carbonos de 2 a 8, adicional y preferiblemente un número de carbonos de 3 a 6, que tiene uno o más triples enlaces en una posición arbitraria. Específicamente, alquiniilo inferior incluye etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo, etc. Estos pueden tener adicionalmente un doble enlace en una posición arbitraria. Los ejemplos de una realización preferible de "alquiniilo inferior" incluyen etinilo, propinilo, butinilo y pentinilo.

10 Una parte de alquilo inferior de "alquiloxi inferior", "alquilcarbonilo inferior", "alquiloxicarbonilo inferior", "carbociclo alquilo inferior", "heterociclo alquilo inferior", "carbociclooxi alquilo inferior", "heterociclooxi alquilo inferior", "halógeno alquilo inferior", "carbociclo alquilo inferior", "heterociclo alquilo inferior", "halógeno alquilo inferior", "alquiloxi inferior alquilo inferior", "alquiloxi inferior alquilo inferior", "alquilcarbonilo inferior", "alquiloxicarbonilo inferior", "alquilamino inferior", "alquilcarbonilamino inferior", "alquilaminocarbonilo inferior", "alquilsulfonilo inferior", "alquilsulfonilamino inferior", "alquiltio inferior", "hidroxi alquilo inferior", "carbociclo alquilo inferior alquilo inferior", "heterociclo alquilo inferior alquilo inferior", "alquilcarbonilo inferior", "halógeno alquilcarbonilamino inferior" y "alquilsulfonilo inferior" son igual que el "alquilo inferior" como se ha descrito anteriormente.

20 Una parte de alquenilo inferior de "alquenilo inferior" es igual que el "alquenilo inferior" como se ha descrito anteriormente.

25 Una parte de halógeno de "halógeno alquilo inferior", "halógeno alquilo inferior" y "halógeno alquilcarbonilamino inferior" es igual que el "halógeno". En el presente documento, una posición arbitraria en un grupo alquilo de "alquilo inferior", "alquilo inferior" y "alquilcarbonilamino inferior" puede estar sustituida con el mismo o uno diferente o varios átomos de halógeno, respectivamente.

30 "Grupo carbocíclico" o "carbociclo" significa un grupo carbocíclico de un número de carbonos de 3 a 20, preferiblemente un número de carbonos de 3 a 16, más preferiblemente un número de carbonos de 4 a 12, e incluye cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y un grupo carbocíclico condensado no aromático, etc.

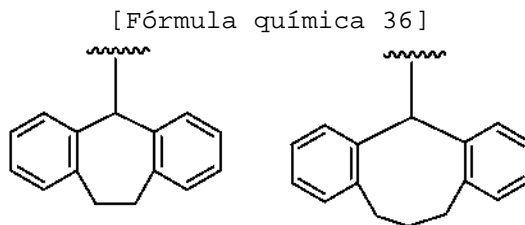
35 Específicamente, "cicloalquilo" es un grupo carbocíclico de un número de carbonos de 3 a 16, preferiblemente un número de carbonos de 3 a 12, más preferiblemente un número de carbonos de 4 a 8, y los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo y ciclodecilo, etc.

Específicamente, "cicloalquenilo" incluye cicloalquenilo que tiene uno o más dobles enlaces en una posición arbitraria en el anillo cicloalquilo, y los ejemplos incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo y ciclohexadienilo, etc.

40 Específicamente, "arilo" incluye fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo, etc. y, particularmente, fenilo es preferible.

Específicamente, "grupo carbocíclico condensado no aromático" incluye un grupo en el que dos o más grupos cíclico seleccionados entre el "cicloalquilo", el "cicloalquenilo" y el "arilo" están condensados, y los ejemplos incluyen indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo, adamantilo y un grupo que se muestra a continuación:

45



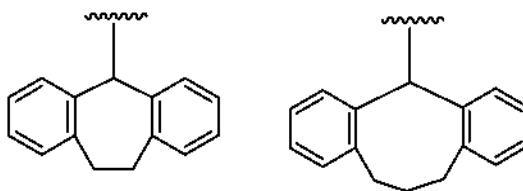
etc.

50

Los ejemplos de una realización preferible de "grupo carbocíclico" o "carbociclo" incluyen cicloalquilo, arilo y un grupo carbocíclico condensado no aromático, específicamente los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, fenilo, naftilo y un grupo que se muestra a continuación:

55

[Fórmula química 37]



etc.

5 Una parte carbocíclica de "carbociclo alquilo inferior", "carbociclo alquilo inferior", "carbociclo alquilo inferior", "carbociclo alquilo inferior", "carbociclo alquilo inferior", "carbociclo alquilo inferior" y "carbociclo alquilo inferior alquilo inferior" es igual que el "grupo carbocíclico" o el "carbociclo" como se ha descrito anteriormente.

10 "Grupo heterocíclico" o "heterociclo" incluye grupo heterocíclico, tal como heteroarilo, un grupo heterocíclico no aromático, un grupo heterocíclico condensado bicíclico, un grupo heterocíclico condensado tricíclico, etc., que tiene uno o más heteroátomos iguales o diferentes seleccionados arbitrariamente entre O, S y N en un anillo.

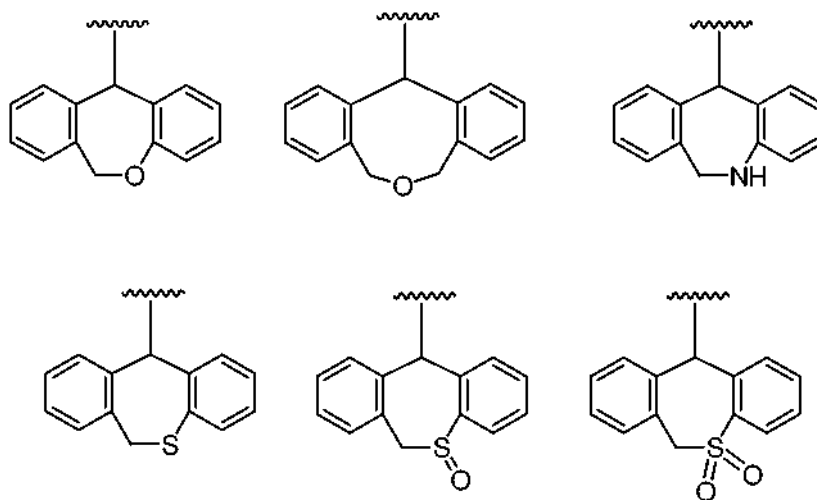
15 Específicamente, "heteroarilo" incluye un grupo cíclico aromático de 5 a 6 miembros, tal como pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isooxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, etc.

20 Específicamente, "grupo heterocíclico no aromático" incluye un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 8 miembros, tal como dioxanilo, tiiranilo, oxiranilo, oxetanilo, oxatolanilo, azetidino, tianilo, tiazolidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, dihidrotiazolilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroisotiazolilo, dihidrooxazinilo, hexahidroazepinilo, tetrahidrodiazepinilo, tetrahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, dioxolanilo, etc.

25 Específicamente, "grupo heterocíclico condensado bicíclico" incluye un grupo cíclico, que incluye al menos un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 4 a 8 miembros, tal como indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizino, indolinilo, isoindolinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, purinilo, pteridinilo, benzopiranilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, benzoisooxazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, tienopiridilo, tienopirrolilo, tienopirazolilo, tienopirazinilo, furopirrolilo, tienotienilo, imidazopiridilo, pirazolopiridilo, tiazolopiridilo, pirazolopirimidinilo, pirazolotriazinilo, piridazolopiridilo, triazolopiridilo, imidazotiazolilo, pirazinopiridazinilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo, dihidrotiazolopirimidinilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzoxazinilo, dihidrobenzoimidazolilo, tetrahidrobenzotienilo, tetrahidrobenzofurilo, benzodioxolilo, benzodioxonilo, cromanilo, cromenilo, octahidrocromenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzooxezinilo, dihidrobenzodioxepinilo, dihidrotienodioxinilo, etc.

40 Específicamente, "grupo heterocíclico condensado tricíclico" incluye un grupo cíclico, que incluye al menos un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 4 a 8 miembros, tal como carbazolilo, acridinilo, xantenilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, dibenzofurilo, imidazoquinolilo, tetrahydrocarbazolilo y un grupo que se muestra a continuación:

[Fórmula química 38]



etc.

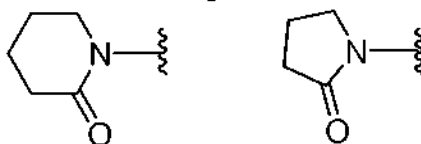
5 Los ejemplos de una realización preferible de "grupo heterocíclico" incluyen heteroarilo de 5 a 6 miembros, un grupo heterocíclico no aromático y un grupo heterocíclico condensado tricíclico.

10 Una parte heterocíclica de "heterociclo alquilo inferior", "heterociclo alquilo inferior", "carbociclooxi alquilo inferior", "heterociclocarbonilo", "heterociclooxi", "heterociclooxycarbonilo" y "heterociclo alquilo inferior alquilo inferior" es igual que el "grupo heterocíclico" o el "heterociclo" como se ha descrito anteriormente.

"Grupo heterocíclico sustituido con oxo" significa el "grupo heterocíclico" como se ha descrito anteriormente, sustituido con oxo como se muestra a continuación. Un grupo que se muestra a continuación:

15

[Fórmula química 39]



se ilustra.

20

"Alquilo inferior lineal o ramificado" es un "alquilo inferior" divalente como se ha descrito anteriormente, e incluye, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, butileno, isobutileno, pentileno, heptileno, dimetilmetileno, etilmetilmetileno, 1,2-dimetilmetileno, etc.

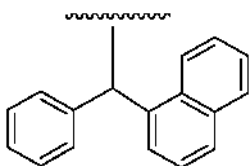
25 Los ejemplos de "alquilo inferior" incluyen metoxi, etoxi, propiloxi, isopropiloxi, terc-butiloxi, isobutiloxi, sec-butiloxi, pentiloxi, isopentiloxi, hexiloxi, etc. Los ejemplos de una realización preferible incluyen metoxi, etoxi, propiloxi, isopropiloxi y terc-butiloxi.

30 Los ejemplos de "alquilcarbonilo inferior" incluyen metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, terc-butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, pentilcarbonilo, isopentilcarbonilo, hexilcarbonilo, etc. Los ejemplos de una realización preferible incluyen metilcarbonilo, etilcarbonilo y propilcarbonilo.

35 Los ejemplos de "alquilo carbonilo inferior" incluyen metiloxycarbonilo, etiloxycarbonilo, propiloxycarbonilo, isopropiloxycarbonilo, terc-butiloxycarbonilo, isobutiloxycarbonilo, sec-butiloxycarbonilo, pentiloxycarbonilo, isopentiloxycarbonilo, hexiloxycarbonilo, etc. Los ejemplos de una realización preferible incluyen metiloxycarbonilo, etiloxycarbonilo y propiloxycarbonilo.

40 "Carbociclo alquilo inferior" representa alquilo inferior sustituido con uno, dos o más grupos carbocíclicos, y los ejemplos de "carbociclo alquilo inferior" incluyen bencilo, fenetilo, fenilpropinilo, benzohidrido, tritilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, naftilmetilo, un grupo que se muestra a continuación:

[Fórmula química 40]



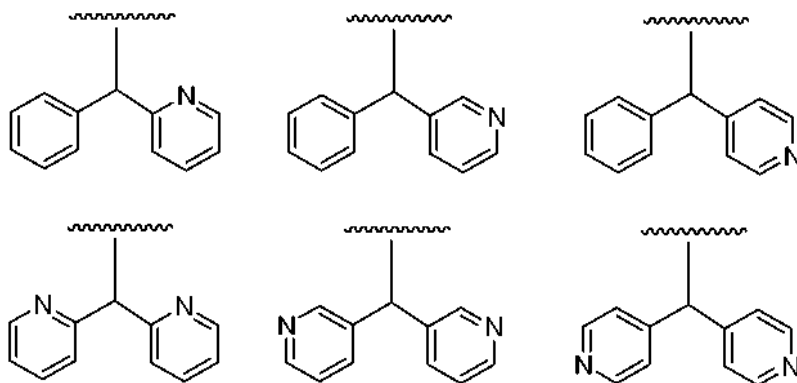
etc. Los ejemplos de una realización preferible incluyen bencilo, fenetilo y benzhidrilo.

5

"Heterociclo alquilo inferior" representa alquilo inferior sustituido con uno, dos o más grupos heterocíclicos y también incluye heterociclo alquilo inferior en el que una parte de alquilo está sustituida con un grupo carbocíclico. Los ejemplos de "heterociclo alquilo inferior" incluyen piridilmetilo, tetrahidropiranilmetilo, furanilmetilo, morfolinilmetilo, imidazolilmetilo, indolilmetilo, benzotiofenilmetilo, oxazolilmetilo, isooxazolilmetilo, tiazolilmetilo, isotiazolilmetilo, pirazolilmetilo, isopirazolilmetilo, pirrolidinilmetilo, benzoxazolilmetilo, piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, un grupo que se muestra a continuación:

10

[Fórmula química 41]



15

etc. Los ejemplos de una realización preferible incluyen piridilmetilo, tetrahidropiranilmetilo, furanilmetilo y morfolinilmetilo.

20

Los ejemplos de "carbociclooxi alquilo inferior" incluyen feniloximetilo, feniloxietilo, ciclopropiloximetilo, ciclopropiloxietilo, ciclobutiloximetilo, ciclobutiloxietilo, ciclohexiloximetilo, ciclohexiloxietilo, etc. Los ejemplos de una realización preferible incluyen feniloximetilo y feniloxietilo.

25

Los ejemplos de "heterociclooxi alquilo inferior" incluyen piridiloximetilo, piridiloxietilo, morfoliniloximetilo, morfoliniloxietilo, benzoxazoliloximetilo, etc. Los ejemplos de una realización preferible incluyen piridiloximetilo, morfoliniloximetilo, etc.

30

"Carbociclo alquiloxi inferior" representa alquiloxi inferior en el que una parte alquilo está sustituida con uno, dos o más grupos carbocíclicos, y los ejemplos de "carbociclo alquiloxi inferior" incluyen fenilmetiloxi, feniletiloxi, ciclopropilmetiloxi, ciclobutilmetiloxi, ciclopentilmetiloxi, ciclohexilmetiloxi, etc. Los ejemplos de una realización preferible incluyen fenilmetiloxi, ciclopropilmetiloxi, etc.

35

"Heterociclo alquiloxi inferior" representa alquiloxi inferior en el que una parte alquilo está sustituida con uno, dos o más grupos heterocíclicos, y también incluye heterociclo alquiloxi inferior en el que una parte alquilo está sustituida con un grupo carbocíclico. Los ejemplos de "heterociclo alquiloxi inferior" incluyen piridilmetiloxi, piridiletiloxi, imidazolilmetiloxi, imidazoliletiloxi, benzoxazolilmetiloxi, benzoxazoliletiloxi, etc.

40

Los ejemplos de "alquiloxi inferior alquilo inferior" incluyen metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo, etoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, etoxipropilo, etoxibutilo, isopropiloximetilo, terc-butiloximetilo, etc. Los ejemplos de una realización preferible incluyen metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo y etoxietilo.

45

Los ejemplos de "alquiloxi inferior alquiloxi inferior" incluyen metoximetoxi, metoxietoxi, etoximetoxi, etoxietoxi, metoxipropiloxi, metoxibutiloxi, etoxipropiloxi, etoxibutiloxi, isopropiloximetiloxi, terc-butiloximetiloxi, etc. Los ejemplos de una realización preferible incluyen metoximetoxi, metoxietoxi, etoximetoxi y etoxietoxi.

Los ejemplos de "alquilamino inferior" incluyen metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, N,N-diisopropilamino, N-metil-N-etilamino, N-isopropil-N-etilamino, etc. Los ejemplos de una realización preferible incluyen metilamino, dimetilamino, etilamino y dietilamino.

Los ejemplos de "alquilcarbonilamino inferior" incluyen metilcarbonilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, terc-butilcarbonilamino, isobutilcarbonilamino, sec-butilcarbonilamino, etc. Los ejemplos de una realización preferible incluyen metilcarbonilamino y etilcarbonilamino.

5 Los ejemplos de "alquilaminocarbonilo inferior" incluyen metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, N,N-diisopropilaminocarbonilo, N-metil-N-etilaminocarbonilo, N-isopropil-N-etilaminocarbonilo, etc. Los ejemplos de una realización preferible incluyen metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo y dietilaminocarbonilo.

10 Los ejemplos de "alquilsulfonilo inferior" incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, etc. Los ejemplos de una realización preferible incluyen metilsulfonilo y etilsulfonilo.

15 Los ejemplos de "alquilsulfonilamino inferior" incluyen metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, propilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino, terc-butilsulfonilamino, isobutilsulfonilamino, sec-butilsulfonilamino, etc. Los ejemplos de una realización preferible incluyen metilsulfonilamino y etilsulfonilamino.

20 Los ejemplos de "alquenilo inferior" incluyen etilenilo, 1-propilenilo, 2-propilenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, etc.

25 Los ejemplos de "halógeno alquilo inferior" incluyen monofluorometilo, monofluoroetilo, monofluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, monoclorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1,2-dibromoetilo, 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, etc. Los ejemplos de una realización preferible incluyen trifluorometilo, triclorometilo, 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo.

Los ejemplos de "halógeno alquilo inferior" incluyen monofluorometoxi, monofluoroetoxi, trifluorometoxi, triclorometoxi, trifluoroetoxi, tricloroetoxi, etc. Los ejemplos de una realización preferible incluyen trifluorometoxi y triclorometoxi.

30 Los ejemplos de "alquiltio inferior" incluyen metiltio, etiltio, propiltio, etc.

Los ejemplos de "hidroxi alquilo inferior" incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, etc.

35 Los ejemplos de "carbociclo alquilo inferior alquilo inferior" incluyen benciloximetilo, benciloxietilo, benzhidriloximetilo, etc.

Los ejemplos de "heterociclo alquilo inferior alquilo inferior" incluyen piridilmetiloximetilo, piridilmetiloxietilo, etc.

40 Los ejemplos de "alquilcarbonilo inferior" incluyen metilcarbonilo, etilcarbonilo, etc.

Los ejemplos de "halógeno alquilcarbonilamino inferior" incluyen trifluorometilcarbonilamino, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilcarbonilamino, etc.

45 Los ejemplos de "alquilsulfonilo inferior" incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.

Los ejemplos de "carbociclocarbonilo" incluyen fenilcarbonilo, naftilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, etc.

50 Los ejemplos de "carbociclooxi" incluyen fenilo, naftilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

Los ejemplos de "carbociclooxicarbonilo" incluyen feniloxicarbonilo, naftiloxicarbonilo, ciclopropiloxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, etc.

55 Los ejemplos de "heterociclocarbonilo" incluyen piridilcarbonilo, benzoxazolilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, tetrahidropiranilcarbonilo, etc.

Los ejemplos de "heterociclooxi" incluyen piridilo, benzoxazolilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, etc.

60 Los ejemplos de "heterociclooxicarbonilo" incluyen piridiloxicarbonilo, benzoxazoliloxicarbonilo, morfoliniloxicarbonilo, tetrahidropiraniloxicarbonilo, etc.

"R^{X1} y R^{X2}, R^{X9} y R^{X10}, R^{X17} y R^{X18} así como R^{X20} y R^{X21}, pueden tomarse cada uno junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo",

65 "R^{Y7} y R^{Y8}, así como R^{Y9} y R^{Y10}, pueden tomarse cada uno junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo",

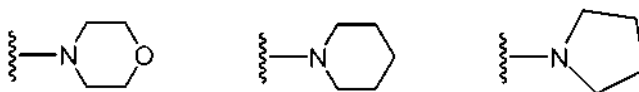
"R^{Z7} y R^{Z8}, así como R^{Z9} y R^{Z10}, pueden tomarse cada uno junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo", y

"R^{V5} y R^{V6} pueden tomarse junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo" en el punto 1'; y

5 "R^{A1} y R^{A2}, R^{A15} y R^{A16}, así como R^{A19} y R^{A20}, pueden tomarse cada uno junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo",

10 "R^{B7} y R^{B8}, así como R^{B9} y R^{B10}, pueden tomarse cada uno junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo", "R^{C7} y R^{C8}, así como R^{C9} y R^{C10}, pueden tomarse cada uno junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo", y "R^{D5} y R^{D6} pueden tomarse junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo" en el punto 13' significan un heterociclo que tiene un átomo de N, e incluyen, por ejemplo, un grupo que se muestra a continuación:

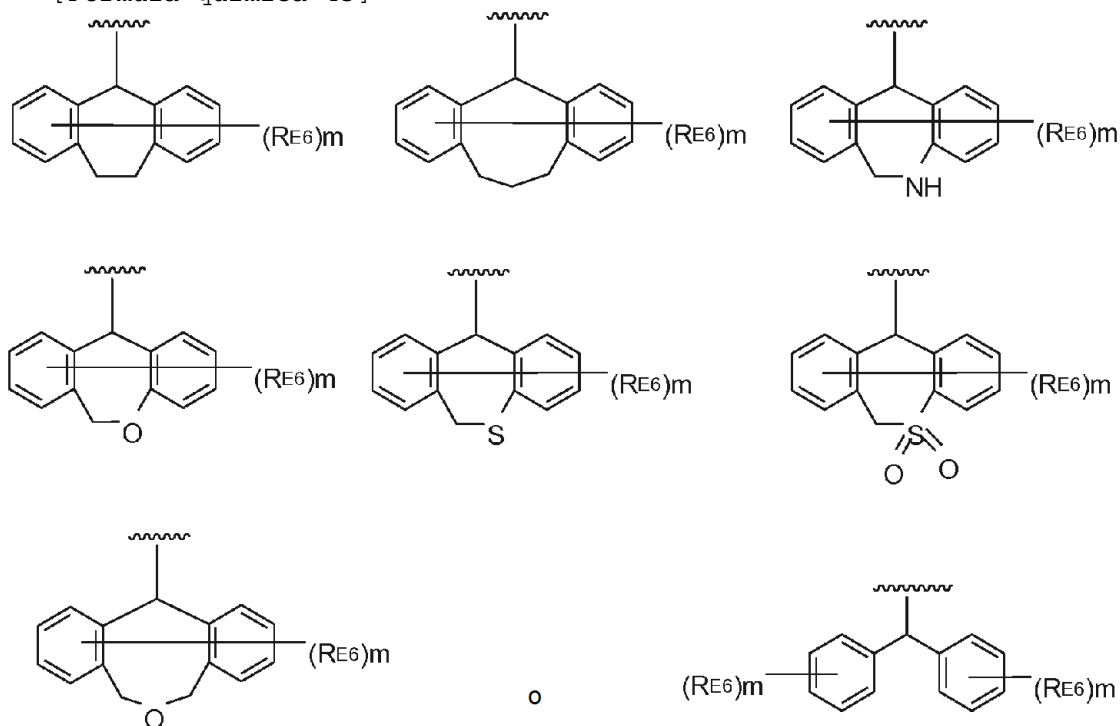
15 [Fórmula química 42]



etc.

20 En la presente descripción, (R^{E6})_m en la fórmula que se muestra a continuación:

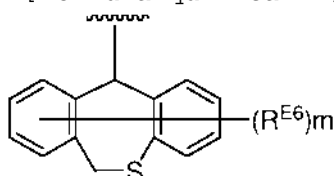
[Fórmula química 43]



25 significa que un átomo de carbono arbitrario o un átomo de nitrógeno que pueden tener químicamente un sustituyente en un anillo está sustituido con m de los R^{E6} que son iguales o diferentes.

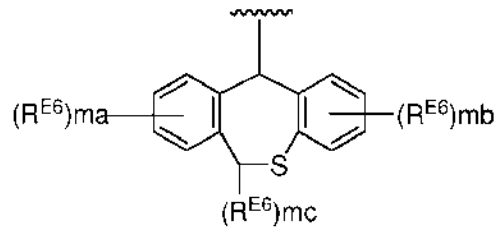
Por ejemplo, en la fórmula anterior:

30 [Fórmula química 44]



, como se muestra mediante un sustituyente a continuación:

[Fórmula química 45]

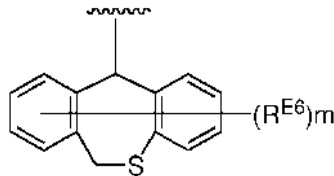


5 (en la que $ma + mb + mc = m$, y R^{E6} es como se ha definido anteriormente),
 significa que cualquier átomo de hidrógeno en dos anillos benceno y un anillo de 7 miembros que contiene un átomo de azufre pueden estar sustituidos con R^{E6} , y los R^{E6} respectivos pueden ser iguales o diferentes.

10 Y, ma es preferiblemente un número entero de 0 a 3, mb es preferiblemente un número entero de 0 a 3, y mc es preferiblemente un número entero de 0 o 1. Y, ma es más preferiblemente un número entero de 0 o 1, mb es más preferiblemente un número entero de 0 o 1, y mc es más preferiblemente 0.

Por ejemplo, en la fórmula anterior:

[Fórmula química 46]

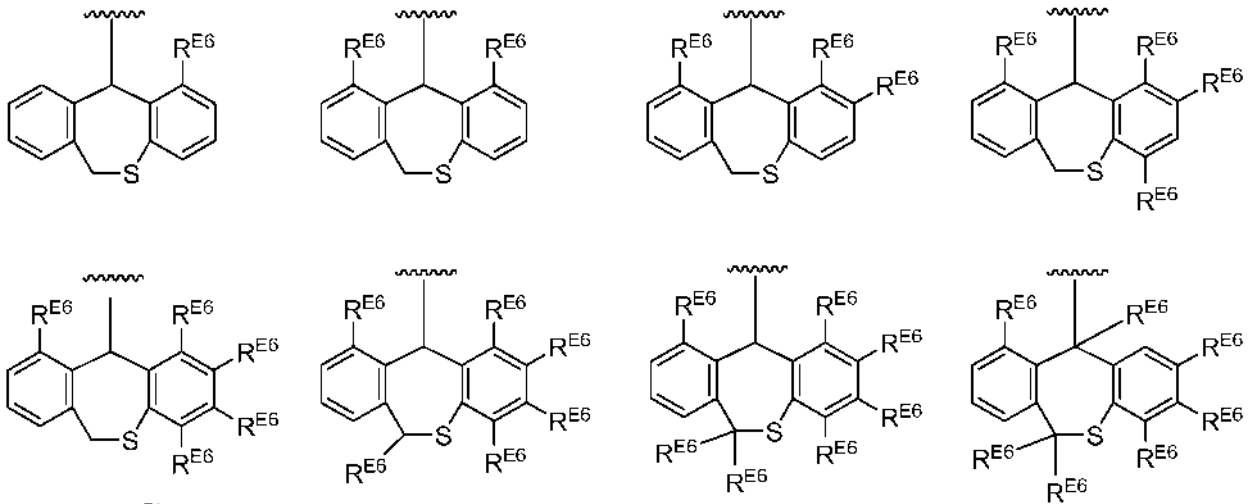


15

se incluyen los sustituyentes que se muestran a continuación:

[Fórmula química 47]

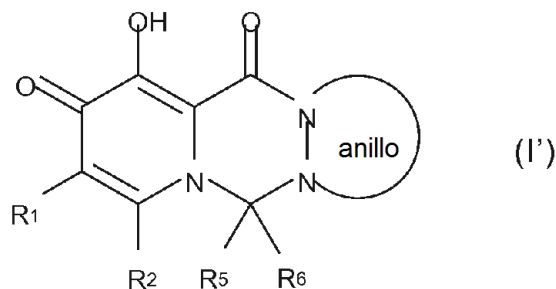
20



(en los que R^{E6} , y m son como se han definido en el punto 13') etc.

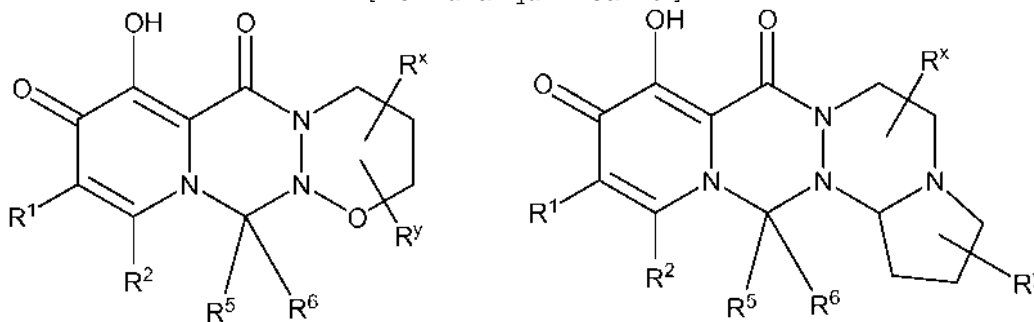
25 "Cuando A^1 es CR^5R^6 , y A^2 es NR^7 , R^3 y R^7 pueden tomarse junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes B" en la fórmula (I) en el punto 1' representa la fórmula (I') que se muestra a continuación:

[Fórmula química 48]



- (en la que R^1 , R^2 , R^5 y R^6 son como se definen en el punto 1'), e indica que el "anillo" puede estar sustituido con uno, dos o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes B en una posición arbitraria. El heterociclo es preferiblemente un anillo de 5 a 7 miembros. Además, "el heterociclo puede formar un anillo condensado" indica que el anillo en la fórmula (I') puede estar condensado adicionalmente con un anillo, e indica que el grupo de sustituyentes B puede estar enlazado a cualquiera de los anillos en la fórmula (I') o el anillo que está condensado con un anillo. Los ejemplos de la fórmula (I') incluyen compuestos mostrados mediante las siguientes fórmulas:

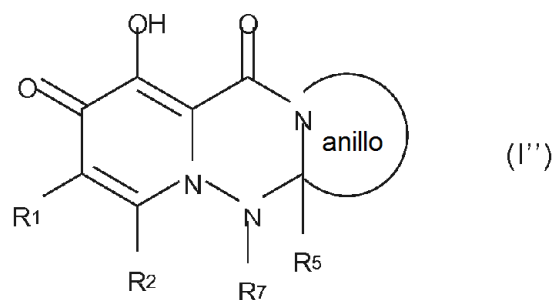
[Fórmula química 49]



- (en la que R^x , y R^y son un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B, y R^1 , R^2 , R^5 , y R^6 son como se han definido en el punto 1') etc.

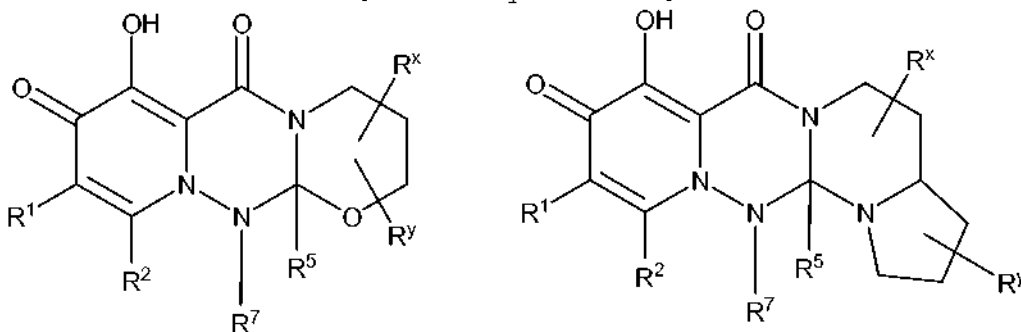
- "Cuando forma un heterociclo" en "cuando A^1 es NR^7 , y A^2 es CR^5R^6 , R^3 y R^6 pueden tomarse junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes B" en la fórmula (I) en el punto 1' representa la fórmula (I'') que se muestra a continuación:

[Fórmula química 50]



- (en la que R^1 , R^2 , R^5 , y R^6 son como se han definido en el punto 1'), e indica que una parte de un anillo puede estar sustituida con uno, dos o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes B en una posición arbitraria. El heterociclo es preferiblemente un anillo de 5 a 7 miembros. Además, "el heterociclo puede formar un anillo condensado" indica que el anillo en la fórmula (I'') puede estar condensado adicionalmente con un anillo, e indica que uno, dos o más del grupo de sustituyentes B pueden estar enlazados a cualquiera de los anillos en la fórmula (I'') o el anillo que está condensado con un anillo. Los ejemplos de la fórmula (I'') incluyen compuestos mostrados en la siguiente fórmula:

[Fórmula química 51]

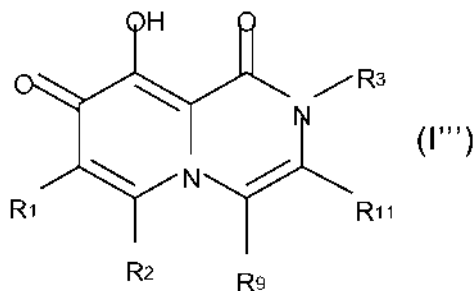


5 (en la que R^x y R^y son un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B, y R^1 , R^2 , R^5 y R^7 son como se han definido en el punto 1') etc.

"Cuando forma un enlace" en "cuando A^1 es CR^9R^9 , y A^2 es $CR^{10}R^{11}$, R^8 y R^{10} pueden tomarse junto con un átomo adyacente para formar un enlace" en la fórmula (I) del punto 1' representa la fórmula (I''') que se muestra a continuación:

10

[Fórmula química 52]

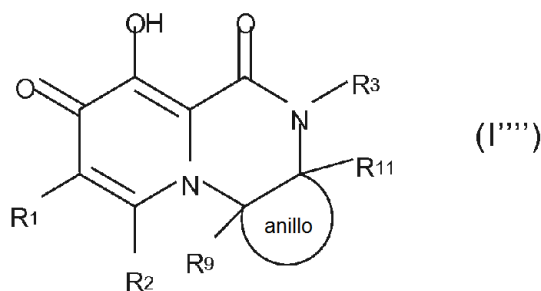


15 (en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^9 y R^{11} son como se han definido en el punto 1').

Además, "cuando forma un enlace" en " R^8 y R^{10} pueden tomarse junto con un átomo adyacente para formar a carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes B" representa la fórmula (I''') mostrada a continuación:

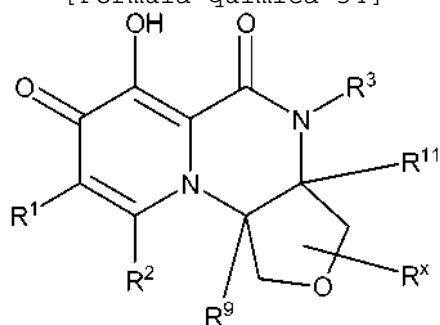
20

[Fórmula química 53]



25 (en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^9 y R^{11} son como se han definido en el punto 1'), e indica que una parte de un anillo puede estar sustituida con uno, dos o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes B en una posición arbitraria. El carbociclo o el heterociclo es preferiblemente un anillo de 5 a 7 miembros. Los ejemplos de la fórmula (I''') incluyen un compuesto mostrado en la siguiente fórmula:

[Fórmula química 54]

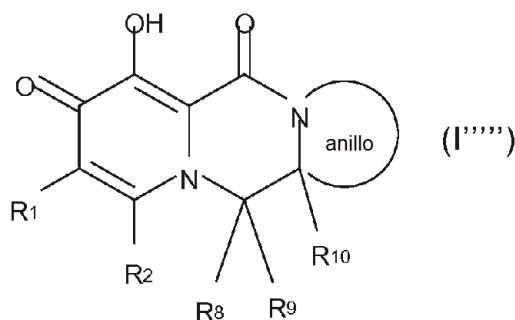


5 (en la que R^x y R^y son un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B, y R^1 , R^2 , R^3 , R^9 y R^{11} son como se han definido en el punto 1') etc.

Además, " R^3 y R^{11} pueden tomarse junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes B, y el heterociclo puede formar un anillo condensado" representa la fórmula (I''''') mostrada a continuación:

10

[Fórmula química 55]

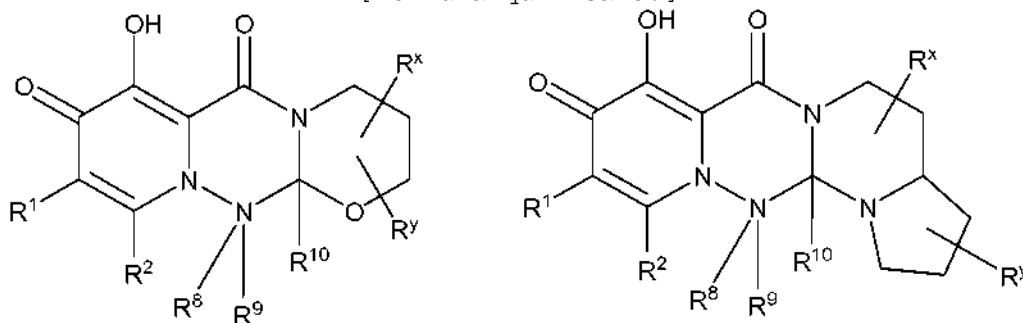


15

(en la que R^1 , R^2 , R^8 , R^9 y R^{10} son como se han definido en el punto 1'), e indica que una parte de un anillo puede formar adicionalmente un anillo condensado, y los sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes B pueden estar enlazados a cualquiera de los anillos en la fórmula (I''''') o el anillo que está condensado con un anillo en una posición arbitraria. El heterociclo es preferiblemente un anillo de 5 a 7 miembros. Los ejemplos de la fórmula (I''''') incluyen compuestos mostrados mediante la siguiente fórmula:

20

[Fórmula química 56]

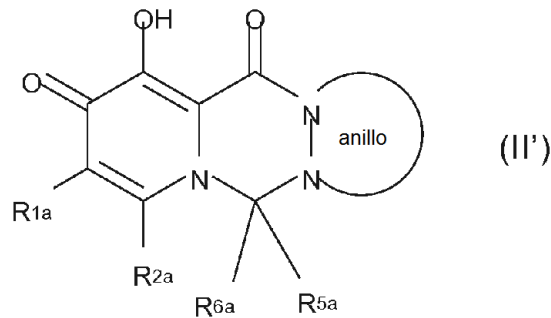


25

(en la que R^x y R^y son un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B, y R^1 , R^2 , R^8 , R^9 y R^{10} son como se han definido en el punto 1') etc.

"Cuando forma un heterociclo" en "cuando B^1 es $CR^{5a}R^{6a}$, y B^2 es NR^{7a} , R^{3a} y R^{7a} pueden tomarse junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes D" en la fórmula (II) en el punto 13' representa la fórmula (II') que se muestra a continuación:

[Fórmula química 57]

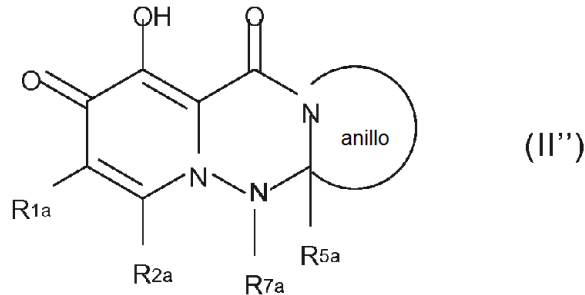


(en la que R^{1a} , R^{2a} , R^{5a} y R^{6a} son como se han definido en el punto 13').

5 "Cuando forma un heterociclo" en "cuando B^1 es NR^{7a} , y B^2 es $CR^{5a}R^{6a}$, R^{3a} y R^{6a} pueden tomarse junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes D" representa la fórmula (II') que se muestra a continuación:

10

[Fórmula química 58]



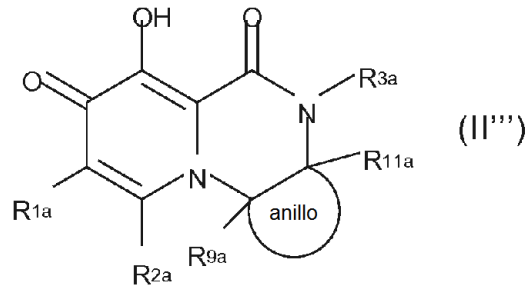
(en la que R^{1a} , R^{2a} , R^{5a} y R^{7a} son como se han definido en el punto 13'). El heterociclo es preferiblemente un anillo de 5 a 7 miembros.

15

"Cuando forma un heterociclo" en "cuando B^1 es $CR^{8a}R^{9a}$, y B^2 es $CR^{10a}R^{11a}$, R^{8a} y R^{10a} pueden tomarse junto con un átomo adyacente para formar un carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes D" representa la fórmula (II''') que se muestra a continuación:

20

[Fórmula química 59]



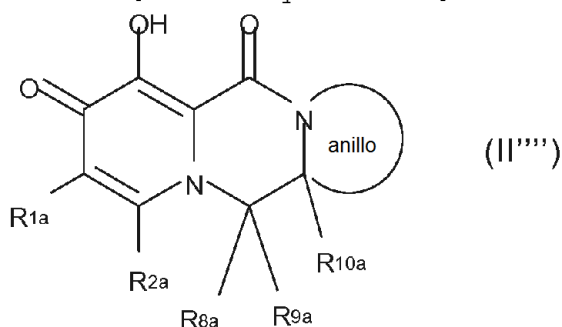
(en la que R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{9a} y R^{11a} son como se han definido en el punto 13'). El carbociclo o el heterociclo es preferiblemente un anillo de 5 a 7 miembros.

25

"Cuando forma un heterociclo" en "cuando B^1 es $CR^{8a}R^{9a}$, y B^2 es $CR^{10a}R^{11a}$, R^{3a} y R^{11a} pueden tomarse junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes D" representa la fórmula (II''') que se muestra a continuación:

30

[Fórmula química 60]



5 (en la que R^{1a}, R^{2a}, R^{8a}, R^{9a} y R^{10a} son como se han definido en el punto 13'). El heterociclo es preferiblemente un anillo de 5 a 7 miembros.

"Solvato" incluye, por ejemplo, un solvato con un disolvente orgánico, un hidrato, etc. Cuando se forma un hidrato, el compuesto puede coordinarse con un número arbitrario de moléculas de agua.

- 10 El compuesto de la presente invención incluye una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos incluyen sales con un metal alcalino (litio, sodio o potasio, etc.), un metal alcalinotérreo (magnesio o calcio, etc.), amonio, una base orgánica y un aminoácido, o sales con un ácido inorgánico (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico o ácido yodhídrico, etc.) y un ácido orgánico (ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido glutárico, ácido málico, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido etanosulfónico, etc.). Estas sales pueden formarse mediante el método que se realiza habitualmente.
- 15

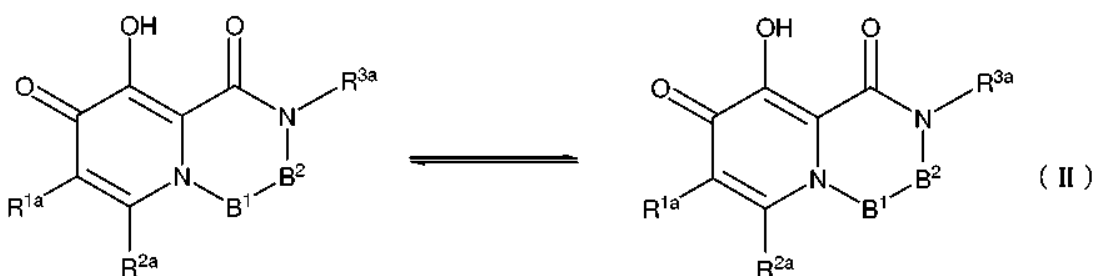
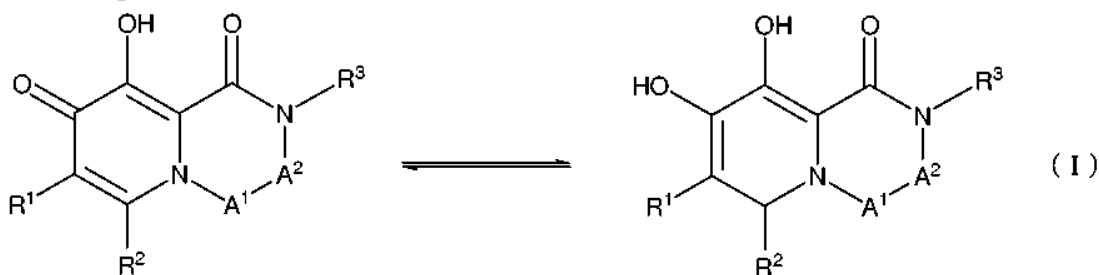
Además, el compuesto de la presente invención no está limitado a un isómero en particular, sino que incluye todos los isómero posibles (isómero ceto-enol, isómero imina-enamina, diaestereoisómero, isómero óptico e isómero de rotación, etc.) y cuerpos racémicos.

20

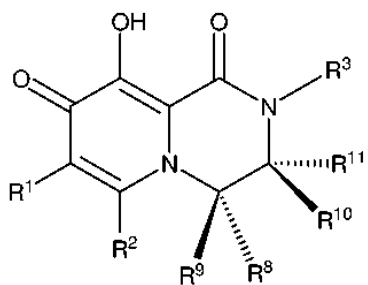
La fórmula (I) y la fórmula (II) en la presente invención no se limitan a un isómero particular, sino que incluyen todos los isómeros posibles y cuerpos racémicos. Por ejemplo, contienen un tautómero y un isómero estérico como se indica a continuación.

25

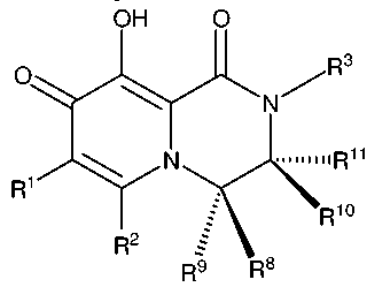
[Fórmula química 61]



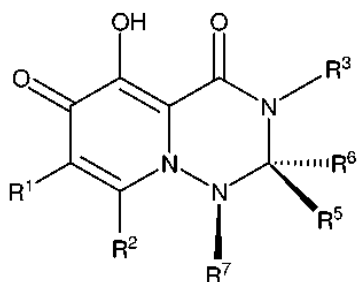
[Fórmula química 62]



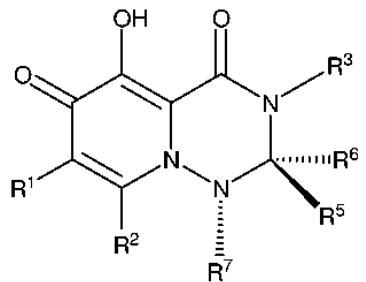
(Ia)-1



(Ia)-2



(Ib)-1



(Ib)-2

Adicionalmente en la fórmula (I) y la fórmula (II) de la presente invención, uno o más átomos de hidrógeno, átomos de carbono u otros átomos pueden estar sustituidos con un isótopo de un átomo de hidrógeno, un átomo de carbono u otros átomos, respectivamente.

Además, los compuestos de las fórmulas (I) y (II) incluyen todos los cuerpos radioactivos marcados de los mismos. Tales "marcado radioactivo" y "forma radioactiva marcada" de los compuestos de las fórmulas (I) y (II) están incluidas en la presente invención, respectivamente, y son útiles como una herramienta de estudio y/o diagnóstico en ensayo de unión y estudio del estado dinámico del fármaco metabolizado.

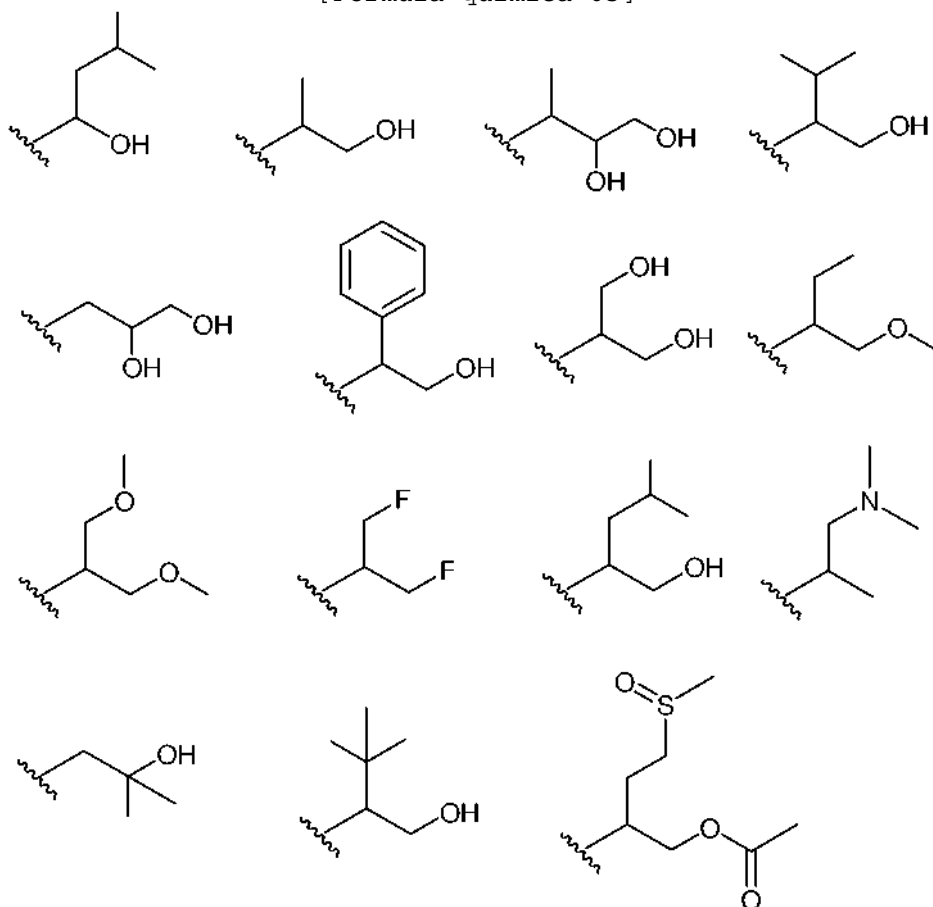
Los ejemplos de un isótopo que puede incorporarse en los compuestos de las fórmulas (I) y (II) de la presente invención incluyen un átomo de hidrógeno, un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de fósforo, un átomo de azufre, un átomo de flúor y un átomo de cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl .

Un ejemplo particularmente preferible de un isótopo que puede incorporarse en los compuestos de las fórmulas (I) y (II) de la presente invención es ^2H (es decir, átomo de hidrógeno pesado), y puede prepararse mediante el método mostrado en los Ejemplos de la presente descripción, o el método bien conocido en la técnica. Además, un átomo de hidrógeno pesado se expresa como "D" en los Ejemplos de la presente descripción. Los compuestos de las fórmulas (I) y (II) de la presente invención en los que un átomo de hidrógeno se ha convertido en un átomo de hidrógeno pesado son excelentes con respecto a biodisponibilidad, seguridad de metabolismo, eficacia de fármaco y toxicidad en comparación con formas no convertidas, en algunos casos, y pueden ser útiles como medicamentos.

"La etapa B y la etapa C se realizan continuamente" se refiere a la ejecución de la etapa C después de la reacción de la etapa B sin operación de aislamiento ni purificación por cromatografía en columna del producto generado en la etapa B. Un recipiente de reacción para la etapa B y un recipiente de reacción para la etapa C pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos de "alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A" y "alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, sec-butilo, pentan-2-ilo, hidroximetilo, hidroxietilo, carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, etoxycarbonilpropilo, cianometilo, cianoetilo, fluorometilo, fluoroetilo, fluoropropilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, etiloxycarboniletilo, metoximetilo, dimetoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoxietilo, 1-metil-1-metoximetilo, propiloximetilo, aminopropilo, dimetilaminometilo, aminometilo, aminoetilo, dimetilaminoetilo, dietilaminometilo, dietilaminoetilo, dimetilaminopropilo, ciclopropilmetiloximetilo, metilsulfonilaminometilo, metilaminocarboniletilo, 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, 1,1,1-trifluoropropilo, trifluorometiloxietilo, trifluorometilcarbonilaminometilo, metilsulfoniletilo, metilcarboniloxietilo y grupos que se muestra a continuación:

[Fórmula química 63]



etc.

5

Los ejemplos de "alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A" y "alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C" incluyen etilenilo, 3-metilbuten-2-ilo, carboxietilenilo, hidroxietilenilo, difluoroetilenilo, 1-propen-2-ilo, etc.

10

Los ejemplos de "alquinilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A" y "alquinilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C" incluyen 1-propinilo, 1-butinilo, 3,3,3-trifluorometilpropinilo, 3-hidroxi-propinilo, etc.

15

Los ejemplos de "alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A" y "alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C" incluyen metiloxi, etiloxi, trifluorometiloxi, triclorometiloxi, hidroximetiloxi, hidroxietiloxi, carboximetiloxi, carboxietiloxi, etc.

20

Los ejemplos de "alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A" y "alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C" incluyen 3-fluoro-1-propenilo, etilenilo, carboxietilenilo, hidroxietilenilo, difluoroetilenilo, etc.

25

Los ejemplos de "alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A" y "alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C" incluyen metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, hidroximetilcarbonilo, hidroxietilcarbonilo, trifluorometilcarbonilo, 2,2,2-trifluorometilcarbonilo, carboximetilcarbonilo, etc.

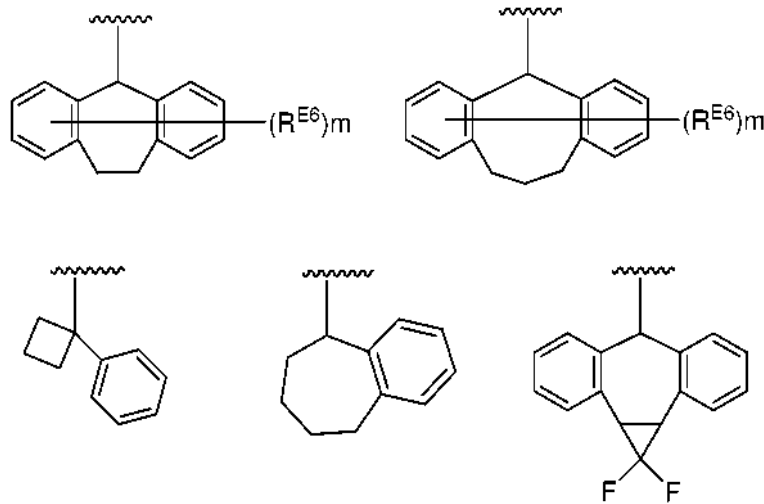
30

Los ejemplos de "alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A" y "alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C" incluyen metiloxycarbonilo, etiloxycarbonilo, trifluorometiloxycarbonilo, triclorometiloxycarbonilo, hidroximetiloxycarbonilo, hidroxietiloxycarbonilo, carboximetiloxycarbonilo, etc.

Los ejemplos de "grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A" y "grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C" incluyen fenilo, naftilo, antraceno, fenantraceno, adamantilo, 1-hidroxiadamantilo, 2-hidroxiadamantilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-

hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, fluorociclopropilo, difluorociclobutano, difluorociclohexilo y grupos que se muestran a continuación:

[Fórmula química 64]

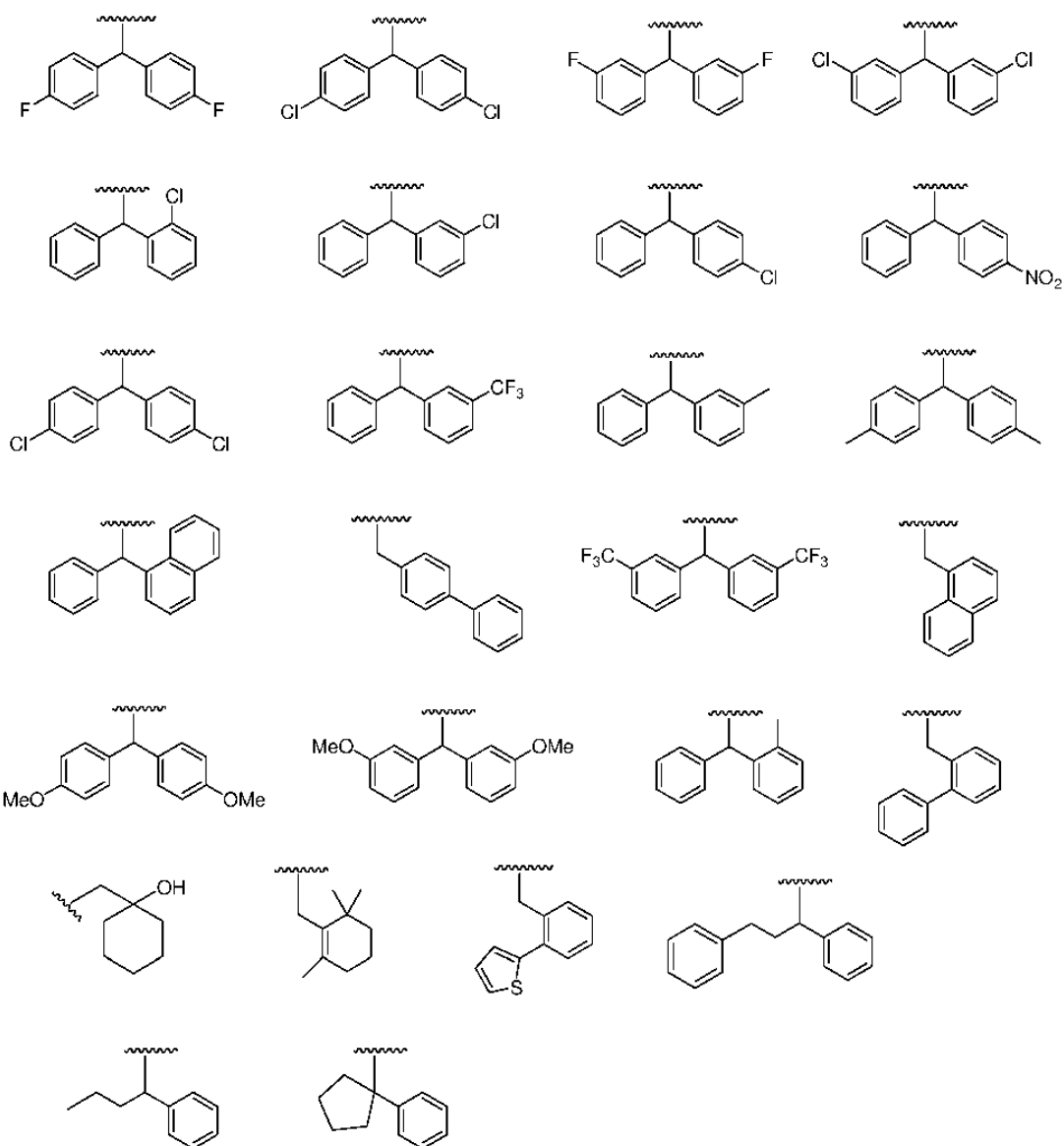


5

(en la que R^{E6} representa un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes A o el grupo de sustituyentes C, y m de los R^{E6} pueden ser iguales o diferentes) etc.

- 10 Los ejemplos de "carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A" y "carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C" incluyen ciclopropilmetilo, 4-hidroxibencilo, ciclopentilmetilo, bencilo, 2-aminobencilo, 2-cianobencilo, 2-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-trifluorometilbencilo, 1,3,5-trifluorobencilo, 3,4,5-trifluorobencilo, 4-metoxibencilo, 2,4-difluorobencilo, 2-fluoro-3-clorobencilo, benzohidrilo, 4-fenilbencilo, fenetilo, fenilpropilo, 4-metilcarbonilaminobencilo, 3,4-diclorobencilo, 4-cloro-2-fluorobencilo, 3,5-
- 15 dihidroxibencilo y grupos que se muestran a continuación:

[Fórmula química 65]



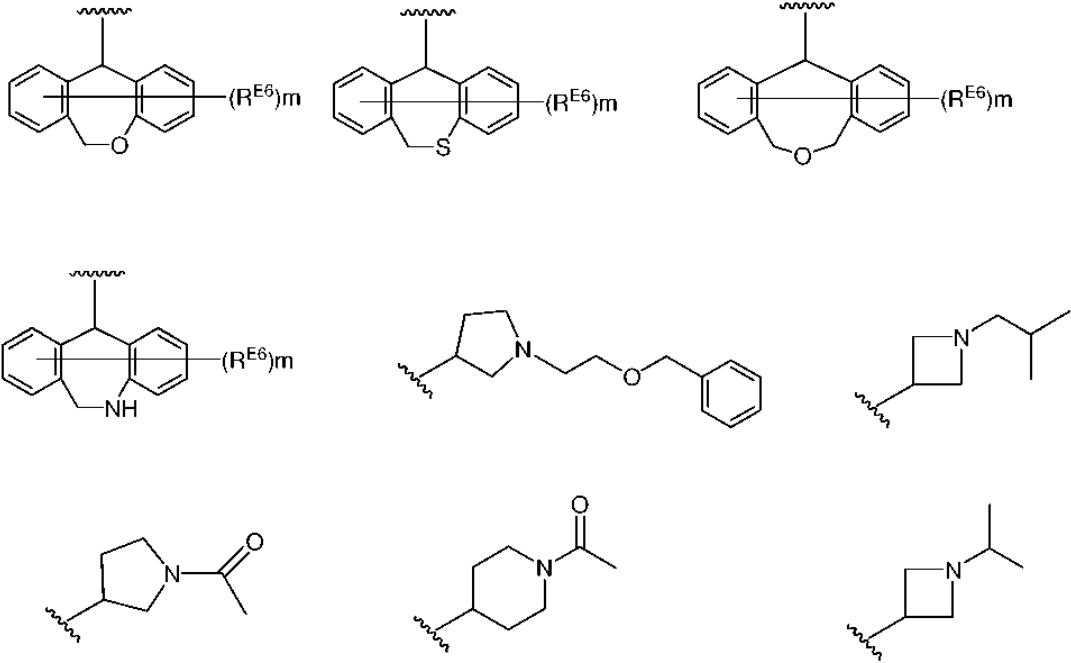
etc.

- 5 Los ejemplos de "carbociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A" y "carbociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C" incluyen 4-hidroxifeniloximetilo, 4-hidroxifeniloxietilo, ciclopropiloximetilo, ciclopentiloximetilo, 4-fluorofeniloximetilo, 4-fluorofeniloxietilo, 4-trifluorometilfeniloximetilo, 4-trifluorometilfeniloxietilo, 4-metoxifeniloximetilo, 4-metoxifeniloxietilo, etc.
- 10 Los ejemplos de "carbociclocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A" y "carbociclocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C" incluyen fenilcarbonilo, 4-fluorofenilcarbonilo, 4-trifluorometilfenilcarbonilo, 4-metoxifenilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, etc.
- 15 Los ejemplos de "carbociclooxi opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A" y "carbociclooxi opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C" incluyen feniloxi, ciclopropiloxi, ciclopentiloxi, 4-fluorofeniloxi, 4-trifluorometilfeniloxi, 4-metoxifeniloxi, etc.
- 20 Los ejemplos de "carbociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A" y "carbociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C" incluyen feniloxicarbonilo, ciclopropiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, 4-fluorofeniloxicarbonilo, 4-trifluorometilfeniloxicarbonilo, 4-metoxifeniloxicarbonilo, etc.
- 25 Los ejemplos de "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A" y "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C" incluyen pirimidinilo, piridilo, benzoxazolilo,

morfolinilo, tetrahidropirranilo, furilo, tiofenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, metilpirrolidinilo, isopropilpirrolidinilo, metilsulfonilpirrolidinilo, hidroxietilpirrolidinilo, metilpiperidinilo, metilpiperazinilo, tetrahydrofurilo y los grupos que se muestran a continuación:

5

[Fórmula química 66]



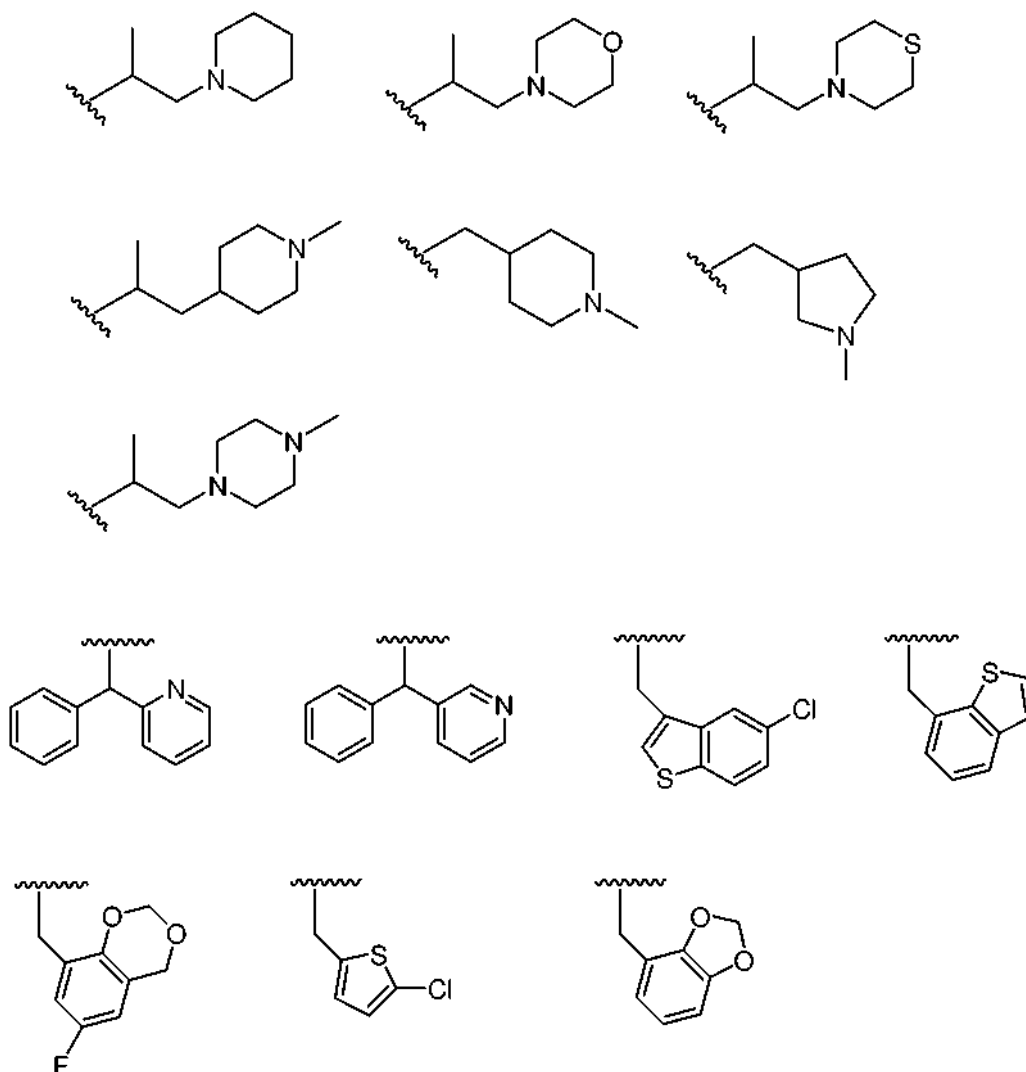
(en la que R^{E6} representa un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes A o el grupo de sustituyentes C, y m de los R^{E6} pueden ser iguales o diferentes) etc.

10

Los ejemplos de "heterociclo alquilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A" y "heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C" incluyen tetrahidropirranilmetilo, piridilmetilo, isoxazolilmetilo, 5-metilisoxazolilmetilo, 3-metil-oxadiazolilmetilo, indolilmetilo, benzotiofenilmetilo, 5-clorobenzotiofenilmetilo, tiazolilmetilo, 2-metiltiazolilmetilo, pirazolilmetilo, 2-metilpirazolilmetilo, ditiofenilmetilo, tetrazolilmetilo, quinazolilmetilo y los grupos que se muestran a continuación:

15

[Fórmula química 67]



etc.

5 Los ejemplos de "heterociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A" y "heterociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C" incluyen tetrahidropiraniloximetilo, piridiloximetilo, isoxazoliloximetilo, 5-metil-isoxazoliloximetilo, indoliloximetilo, benzotiofeniloximetilo, 5-clorobenzotiofeniloximetilo, tiazoliloximetilo, 2-metiltiazoliloximetilo, pirazoliloximetilo, 2-metilpirazoliloximetilo, etc.

10 Los ejemplos de "heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A" y "heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C" incluyen tetrahidropiranilcarbonilo, piridilcarbonilo, isoxazolilcarbonilo, 5-metil-isoxazolilcarbonilo, indolilcarbonilo, benzotiofenilcarbonilo, 5-clorobenzotiofenilcarbonilo, tiazolilcarbonilo, 2-metiltiazolilcarbonilo, pirazolilcarbonilo, 2-metilpirazolilcarbonilo, etc.

15 Los ejemplos de "heterociclooxi opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A" y "heterociclooxi opcionalmente sustituido con un sustituyente C" incluyen tetrahidropiraniloxi, piridiloxi, isoxazoliloxi, 5-metil-isoxazoliloxi, indoliloxi, benzotiofeniloxi, 5-clorobenzotiofeniloxi, tiazoliloxi, 2-metiltiazoliloxi, pirazoliloxi, 2-metilpirazoliloxi, etc.

20 Los ejemplos de "heterociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A" y "heterociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C" incluyen tetrahidropiraniloxicarbonilo, piridiloxicarbonilo, isoxazoliloxicarbonilo, 5-metil-isoxazoliloxicarbonilo, indoliloxicarbonilo, benzotiofeniloxicarbonilo, 5-clorobenzotiofeniloxicarbonilo, tiazoliloxicarbonilo, 2-metiltiazoliloxicarbonilo, pirazoliloxicarbonilo, 2-metilpirazoliloxicarbonilo, etc.

25

Los ejemplos de un sustituyente preferible en R¹ incluyen hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, formilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alqueno inferior opcionalmente sustituido

con un grupo de sustituyentes C, alquino inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alqueno inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilo carbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico
 5 opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxi opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxycarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,
 10 heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxi opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxycarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,
 $-Z-N(R^{A1})(R^{A2})$,
 $-Z-N(R^{A3})-SO_2-(R^{A4})$
 15 $-Z-C(=O)-N(R^{A5})-SO_2-(R^{A6})$,
 $-Z-N(R^{A7})-C(=O)-R^{A8}$,
 $-Z-S-R^{A9}$,
 $-Z-SO_2-R^{A10}$,
 $-Z-S(=O)-R^{A11}$,
 20 $-Z-N(R^{A12})-C(=O)-O-R^{A13}$
 $-Z-N(R^{A14})-C(=O)-N(R^{A15})(R^{A16})$,
 $-Z-C(=O)-N(R^{A7})-C(=O)-N(R^{A8})(R^{A19})$ o
 $-Z-N(R^{A20})-C(=O)-C(=O)-R^{A21}$
 25 (grupo de sustituyentes C, R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} , R^{A5} , R^{A7} , R^{A8} , R^{A9} , R^{A10} , R^{A11} , R^{A12} , R^{A13} , R^{A14} , R^{A15} , R^{A16} , R^{A17} , R^{A18} , R^{A19} , R^{A20} , R^{A21} , y Z son como se han definido en el punto 13').

Los ejemplos de un sustituyente preferible en R^{1a} incluyen hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, formilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alqueno inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquino inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alqueno inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilo carbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico
 30 opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxi opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxycarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxi opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxycarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,
 40 sustituyentes C,
 $-Z-N(R^{A1})(R^{A2})$,
 $-Z-N(R^{A3})-SO_2-(R^{A4})$,
 $-Z-N(R^{A7})-C(=O)-R^{A8}$,
 $-Z-S-R^{A9}$,
 45 $-Z-SO_2-R^{A10}$,
 $-Z-N(R^{A12})-C(=O)-O-R^{A13}$, o
 $-Z-N(R^{A20})-C(=O)-C(=O)-R^{A21}$
 50 (grupo de sustituyentes C, R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} , R^{A5} , R^{A7} , R^{A8} , R^{A9} , R^{A10} , R^{A11} , R^{A12} , R^{A13} , R^{A20} , R^{A21} , y Z son como se han definido en el punto 13').

Los ejemplos de un sustituyente más preferible en R^1 y R^{1a} incluyen hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alqueno inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alqueno inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilo carbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico
 55 con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,
 $-Z-N(R^{A1})(R^{A2})$,
 $-Z-N(R^{A7})-C(=O)-R^{A8}$, o
 $-Z-N(R^{A12})-C(=O)-O-R^{A13}$
 60 (Grupo de sustituyentes C, R^{A1} , R^{A2} , R^{A7} , R^{A8} , R^{A12} , R^{A13} y Z son como se han definido en el punto 13').

Los ejemplos de un sustituyente adicionalmente preferible en R^1 y R^{1a} incluyen hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alqueno inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alqueno inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilo carbonilo inferior
 65 opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, o



(grupo de sustituyentes C, R^{A1} , R^{A2} , y Z son como se han definido en el punto 13').

5 Los ejemplos de otra realización de un sustituyente preferible en R^1 y R^{1a} incluyen hidrógeno, carboxi, hidroximetilo, metoxi, un átomo de cloro, un átomo de bromo, etoximetilo, dimetilamino, hidroxilo, $-C(=O)-NH-S(=O)_2-Me$, amino, metilamino, metilaminometilo, $-NH-C(=O)-CF_3$, pirazolilo, $-NH-C(=O)-Me$, $-C(=O)N-Me_2$, tetrazolilo, $-NH-C(=O)-Ph$, $-C(=O)NH-Me$, $-C(=O)NH-Et$, $-C(=O)NH$ -ciclopropilo, metoxicarbonilo, metilo, propenilo, propilo, isopropilo, fluorometilo
 10 (Me representa un grupo metilo, Ph representa un grupo fenilo y Et representa un grupo etilo) etc.

15 Los ejemplos de otra realización de un sustituyente más preferible en R^1 y R^{1a} incluyen hidrógeno, carboxi, hidroximetilo, metoxi, un átomo de bromo, etoximetilo, dimetilamino, hidroxilo, $-C(=O)-NH-S(=O)_2-Me$, amino, metilamino, metilo, propenilo
 (Me representa un grupo metilo) etc.

20 Los ejemplos de otra realización de un sustituyente adicionalmente preferible en R^1 y R^{1a} incluyen hidrógeno y carboxi.

25 Los ejemplos de un sustituyente preferible en R^2 y R^{2a} incluyen hidrógeno, halógeno, carboxi, ciano, formilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico
 30 opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxi opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxi opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,
 35 $-Z-N(R^{B1})-SO_2-R^{B2}$,
 $-Z-N(R^{B3})-C(=O)-R^{B4}$,
 $-Z-N(R^{B5})-C(=O)-O-R^{B6}$,
 $-Z-C(=O)-N(R^{B7})(R^{B8})$,
 $-Z-N(R^{B9})(R^{B10})$, o
 $-Z-SO_2-R^{B11}$

40 (grupo de sustituyentes C, R^{B1} , R^{B2} , R^{B3} , R^{B4} , R^{B5} , R^{B6} , R^{B7} , R^{B8} , R^{B9} , R^{B10} , R^{B11} y Z son como se han definido en el punto 13').

45 Los ejemplos de un sustituyente más preferible en R^2 y R^{2a} incluyen hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, o
 $-Z-N(R^{B9})(R^{B10})$
 (un grupo de sustituyentes C, R^{B9} , R^{B10} , y Z son como se han definido en el punto 13').

50 Los ejemplos de un sustituyente adicionalmente preferible en R^2 y R^{2a} incluyen hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C
 (el grupo de sustituyentes C es como se ha definido en el punto 13').

55 Los ejemplos de otra realización de un sustituyente preferible en R^2 y R^{2a} incluyen hidrógeno, hidroximetilo, amino, metoximetilo, metoximetilciclopropilmetiloximetilo, cianometilo, aminometilo, propiloximetilo, $-CH_2-NH-C(=O)-Me$, metilaminometilo, imidazolilo, dimetilaminometilo, pirrolidinilo, fluorometilo, $-CH_2-NH-C(=O)H$ (Me representa un grupo metilo) etc.

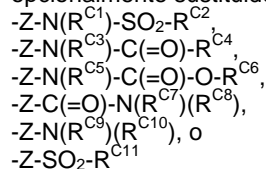
60 Los ejemplos de otra realización de un sustituyente más preferible en R^2 y R^{2a} incluyen hidrógeno, hidroximetilo, metoximetilciclopropilmetiloximetilo, aminometilo, propiloximetilo, etc.

65 Los ejemplos de otra realización de un sustituyente adicionalmente preferible en R^2 y R^{2a} incluyen hidrógeno.

Los ejemplos de un sustituyente preferible en R^3 y R^{3a} incluyen hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, formilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

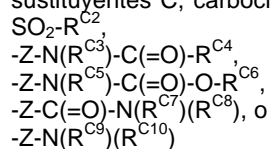
un grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquiloxycarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxi opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxi opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxicarbonilo

opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,



(grupo de sustituyentes C, R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} , R^{C4} , R^{C5} , R^{C6} , R^{C7} , R^{C8} , R^{C9} , R^{C10} , R^{C11} , y Z son como se han definido en el punto 13').

Los ejemplos de un sustituyente más preferible en R^3 y R^{3a} incluyen hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alqueno inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, $-Z-N(R^{C1})-$

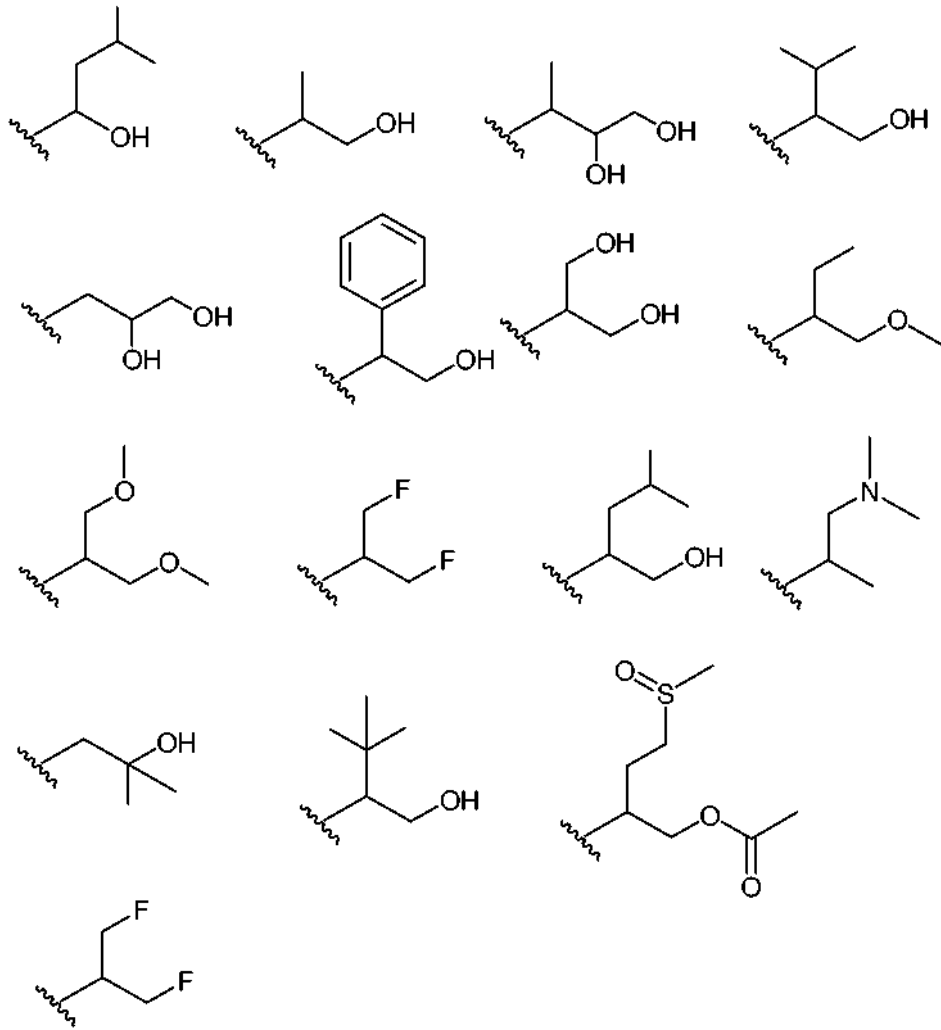


(grupo de sustituyentes C, R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} , R^{C4} , R^{C5} , R^{C6} , R^{C7} , R^{C8} , R^{C9} , R^{C10} , y Z son como se han definido en el punto 13').

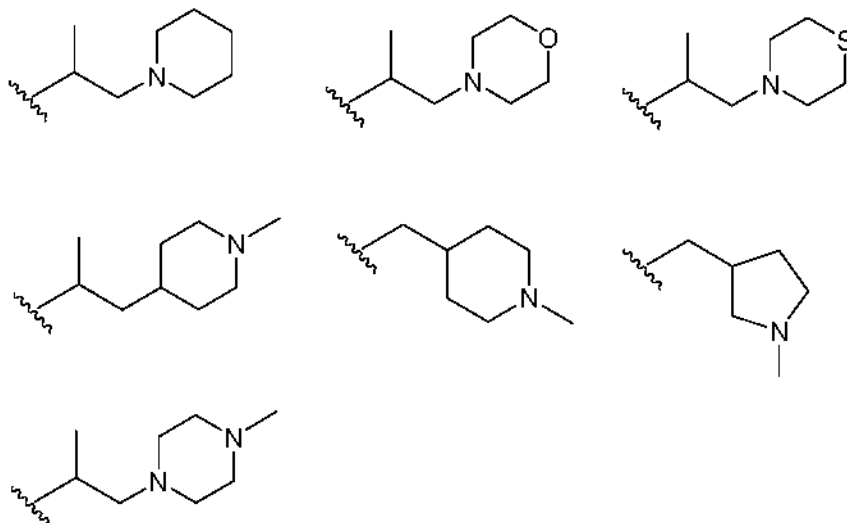
Los ejemplos de un sustituyente adicionalmente preferible en R^3 y R^{3a} incluyen hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, o carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C (el grupo de sustituyentes C es como se ha definido en el punto 13').

Los ejemplos de otra realización de un sustituyente preferible en R^3 y R^{3a} incluyen hidrógeno, etoxietilo, metilo, etilo, propilo, 2,4-difluorobencilo, metoxietilo, cianometilo, cianoetilo, 3-cloro-2-fluorobencilo, 1-metoxipropilo, piridilmetilo, isopropilo, tetrahidropiranilmetilo, ciclopropilmetilo, bencilo, metilisoxazolilmetilo, metiloxadiazolilo, isopropiloxietilo, hidroxietilo, 4-fluorobencilo, ciclopropilo, etoxicarboniletilo, $-CH(Me)CH_2 OMe$, carboxietilo, $-CH_2CH_2C(=O)-N(Me)_2$, $-CH_2CH_2N(Me)-S(=O)_2-Ph$, $-CH_2CH_2-N(Me)-S(=O)_2-Me$, $-CH_2CH_2-NHC(=O)-Ph$, $-CH(Me)-CH_2-OMe$, $-CH_2CH_2-NH-S(=O)_2-Ph$, $-CH_2CH_2-NH-C(=O)-O-CH(Me)_2$, $-CH_2CH_2-C(=O)-NH-Ph$, $-CH_2CH_2-N(Me)C(=O)-Ph$, $-CH_2CH_2-NH-C(=O)-Me$, $-CH_2CH_2-NH-S(=O)_2-Me$, aminoetilo, $-CH_2CH_2-N(Me)-C(=O)-Me$, $-CH_2CH_2-C(=O)-N(Me)-Ph$, $-CH_2CH_2-NH-C(=O)-O-tBu$, piperidinilcarboniletilo, dimetilaminoetilo, ciclopropilmetilo, metilaminoetilo, furanilmetilo, morfolinilcarboniletilo, sec-butilo, pentan-2-ilo, carboxipropilo, etoxicarbonilpropilo, fenilpropilo, propiloxietilo, aminopropilo, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dietilaminometilo, dietilaminoetilo, dimetilaminopropilo, metilaminocarboniletilo, 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, 1,1,1-trifluoropropilo, trifluorometiloxietilo, trifluorometilcarbonilaminometilo, metilsulfoniletilo, metilcarboniloxietilo, metilcarboniloxipropilo, 1-fluoropropilo, fluorociclopropilo, difluorociclopropilo, 3,3-dimetilbutan-2-ilo, 1-fluoroetilo, 1-metoxipropan-2-ilo, amino, tiazolilmetilo, metilsulfoniletilo, 4-fluorofeniloxietilo, piridilo, pentan-2-ilo, butan-2-ilo, 3-metilbuten-2-ilo, así como grupos que se muestran a continuación:

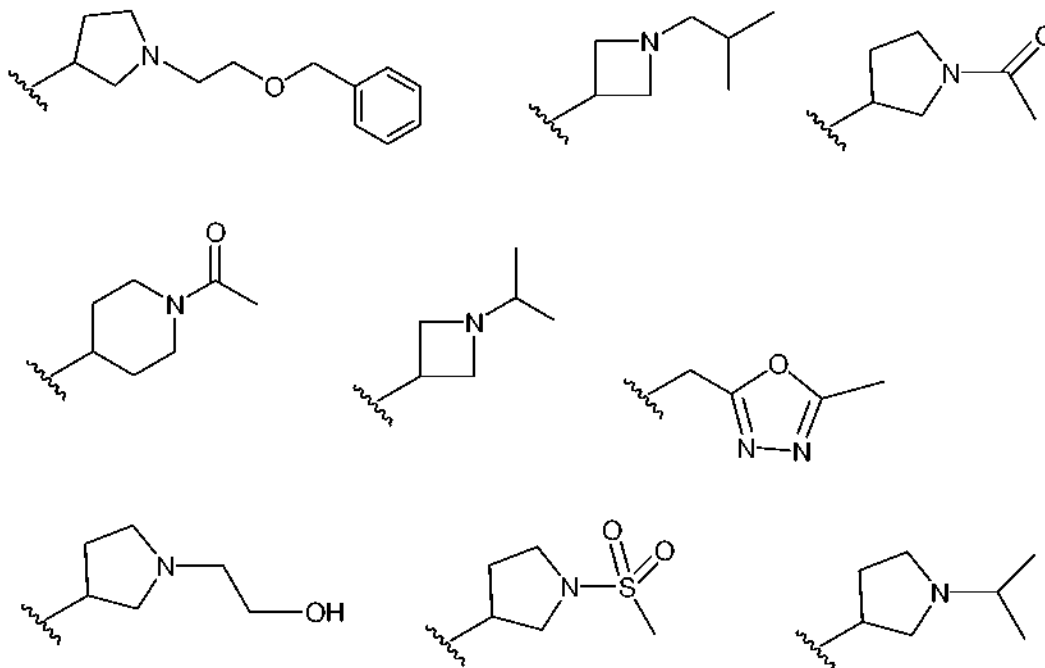
[Fórmula química 68]



[Fórmula química 69]



[Fórmula química 70]



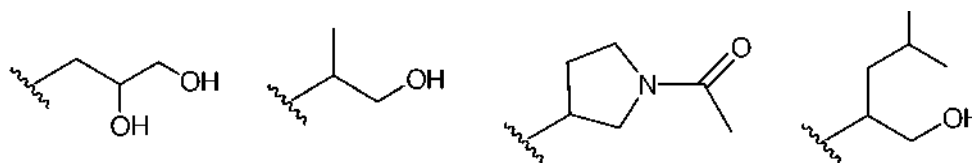
(Me representa un grupo metilo, Ph representa un grupo fenilo y tBu representa un grupo terc-butilo) etc.

5

Los ejemplos de otra realización de un sustituyente más preferible en R^3 y R^{3a} incluyen etoxietilo, metilo, etilo, 2,4-difluorobencilo, metoxietilo, cianometilo, 3-cloro-2-fluorobencilo, metoxipropilo, piridilmetilo, isopropilo, tetrahidropiraniometilo, ciclopropilmetilo, bencilo, metilisoxazolimetilo, 4-fluorobencilo, etoxicarboniletilo, -CH(Me)CH₂OMe, carboxietilo, -CH₂CH₂C(=O)-N(Me)₂, -CH₂CH₂N(Me)-S(=O)₂-Ph, -CH₂CH₂-N(Me)-S(=O)₂-Me, -CH₂CH₂-NHC(=O)-Ph, -CH(Me)-CH₂-OMe, -CH₂CH₂-NH-S(=O)₂-Ph, -CH₂CH₂-NH-C(=O)-O-CH(Me)₂, -CH₂CH₂-C(=O)-NH-Ph, -CH₂CH₂-N(Me)C(=O)-Ph, -CH₂CH₂-NH-C(=O)-Me, -CH₂CH₂-NH-S(=O)₂-Me, aminoetilo, 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, propilo, metiltiometilo, hidrógeno, fluorociclopropilo, trifluorometoxietilo, 1-fluoropropilo, 1-fluoroetilo, metilcarboniloximetilo, 1,1-difluorometilo, y los grupos que se muestran a continuación:

15

[Fórmula química 71]



(Me representa un grupo metilo y Ph representa un grupo fenilo) etc.

20

Los ejemplos de otra realización de un sustituyente adicionalmente preferible en R^3 y R^{3a} incluyen etoxietilo, metilo, etilo, 2,4-difluorobencilo, metoxietilo, cianometilo, 3-cloro-2-fluorobencilo, metoxipropilo, piridilmetilo, isopropilo, tetrahidropiraniometilo, ciclopropilmetilo, bencilo, 4-fluorobencilo, ciclopropilo, etoxicarboniletilo, -CH(Me)CH₂OMe, carboxietilo, 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, hidroxietilo, 1-fluoroetilo

25

(Me representa un grupo metilo) etc.

Los ejemplos de otra realización de un sustituyente más preferible en R^3 y R^{3a} incluyen 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo.

30

Los ejemplos de un sustituyente preferible en R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , y R^{11} , así como R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} , R^{8a} , R^{9a} , R^{10a} , y R^{11a} incluyen hidrógeno, carboxi, ciano, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente

35

sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

- 5
 -Y-S-R^{D1},
 -Z-S(=O)-R^{D2},
 -Z-SO₂-R^{D3},
 -C(=O)-C(=O)-R^{D4},
 -C(=O)-N(R^{D5})(R^{D6}),
 10 -Z-C(R^{D7})(R^{D8})(R^{D9}) o
 -Z-CH₂-R^{D10}

(Grupo de sustituyentes C, R^{D1}, R^{D2}, R^{D3}, R^{D4}, R^{D5}, R^{D6}, R^{D7}, R^{D8}, R^{D9}, R^{D10} y Z son como se han definido en el punto 13').

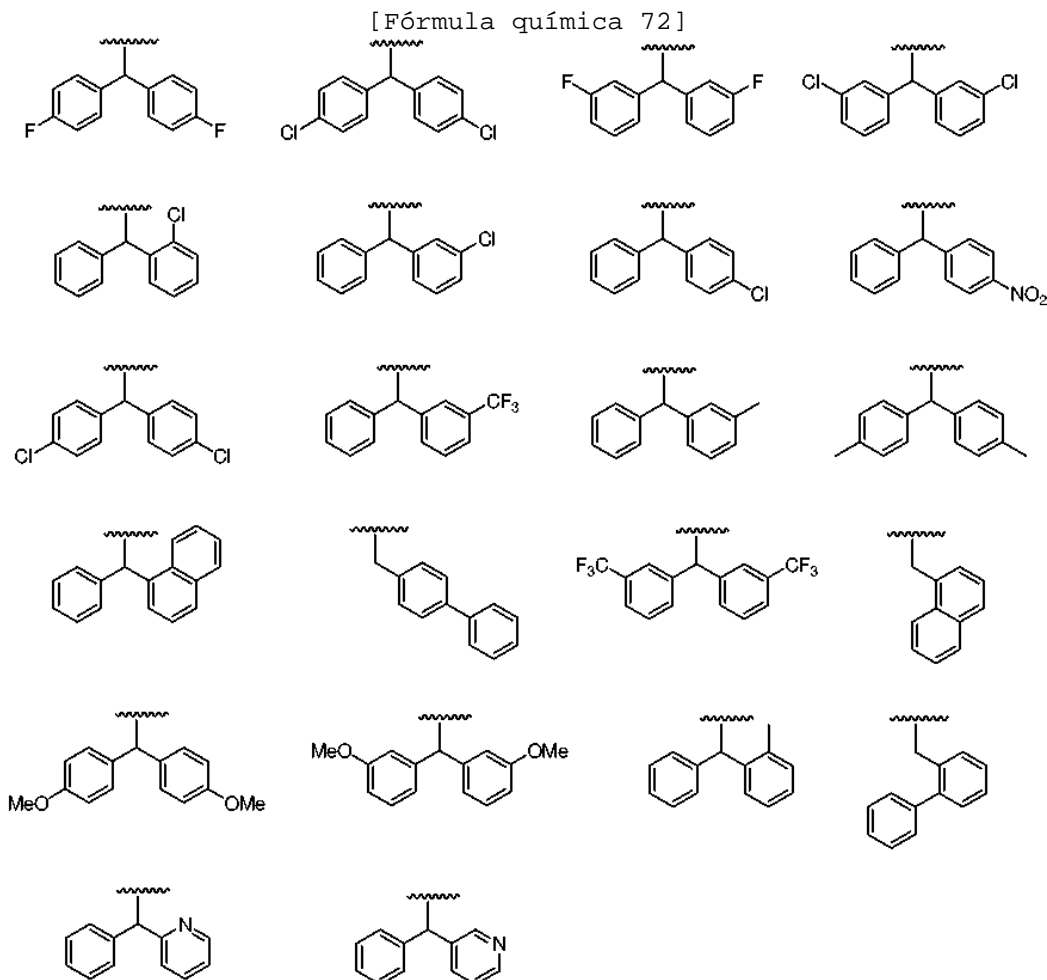
- 15 Los ejemplos de un sustituyente más preferible en R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, y R¹¹, así como R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a}, y R^{11a} incluyen hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

- 20 -Y-S-R^{D1} o
 -Z-C(R^{D7})(R^{D8})(R^{D9})

(grupo de sustituyentes C, R^{D1}, R^{D7}, R^{D8}, R^{D9}, Y y Z son como se han definido en el punto 13').

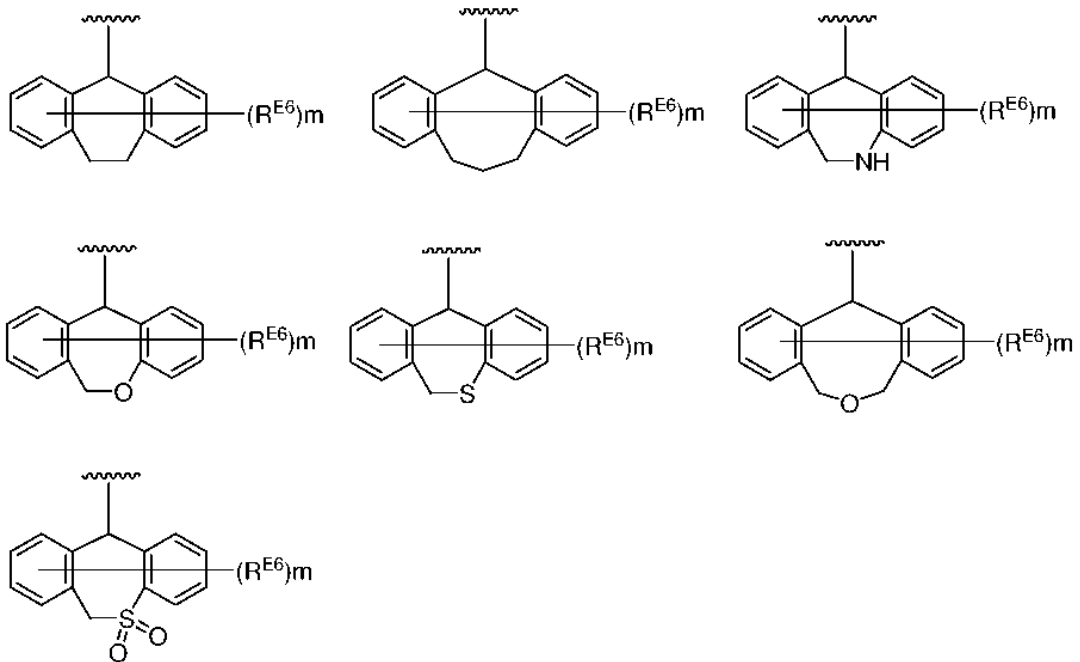
- 25 Los ejemplos de otra realización de un sustituyente preferible en R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, y R¹¹, así como R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a}, y R^{11a} incluyen hidrógeno, benzohidrido, bencilo, indolilmetilo, ciclohexilmetilo, fenetilo, benciltiometilo, 3,5-dimetilisoxazolilo, 5-cloro-3-etilbenzotiofenilo, 4-fluorobencilo, metiltiazolilmetilo, ciclopentilmetilo, 4-metoxibencilo, 3-fluorobencilo, naftilmetilo, metilo, 3-trifluorometilbencilo, piridilmetilo, 4-metilcarbonilaminobencilo, pirimidinilo, isobutilo, fenoxietilo, metoxipropilo, fenilpropilo, así como los siguientes grupos:

30



y

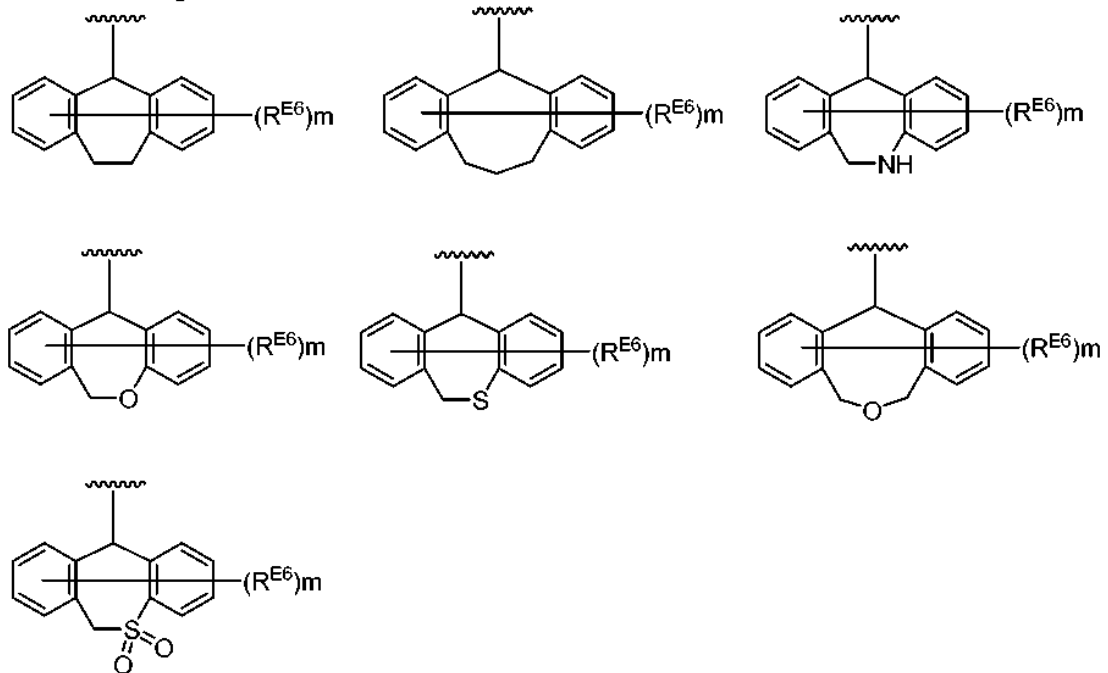
[Fórmula química 73]



5 (en la que R^{E6} representa un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes A o el grupo de sustituyentes C, y m de los R^{E6} pueden ser iguales o diferentes) etc.

10 Los ejemplos de otra realización de un sustituyente más preferible en R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , y R^{11} , así como R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} , R^{8a} , R^{9a} , R^{10a} , y R^{11a} incluyen hidrógeno, benzohidrido, bencilo, indolilmetilo, ciclohexilmetilo, fenilto, 3,5-dimetilisoxazolilo, 5-cloro-3-etilbenzotiofenilo, bifenilmetilo, 4-fluorobencilo, metiltiazolilmetilo, ciclopentilmetilo, 4-metoxibencilo, 3-fluorobencilo, naftilmetilo, metilo, 3-trifluorometilbencilo, piridilmetilo, 4-metilcarbonilaminobencilo, pirimidinilo y los siguientes grupos:

15 [Fórmula química 74]



(en la que R^{E6} representa un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes A o el grupo de sustituyentes C, y los m de los R^{E6} pueden ser iguales o diferentes).

etc.

1) Los ejemplos de una realización preferible cuando A^1 es CR^5R^6 , y A^2 es NR^7 incluyen el caso donde R^3 y R^7 se toman junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes B.

2) Los ejemplos de una realización preferible cuando A^1 es NR^7 , y A^2 es CR^5R^6 incluyen el caso donde R^3 y R^6 se toman junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes B.

3) Los ejemplos de una realización preferible cuando A^1 es CR^8R^9 , y A^2 es $CR^{10}R^{11}$ incluyen el caso donde R^8 y R^{10} se toman junto con un átomo adyacente para formar un carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes B.

4) Los ejemplos de otra realización preferible cuando A^1 es CR^8R^9 , y A^2 es $CR^{10}R^{11}$ incluyen el caso donde R^3 y R^{11} se toman junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes B.

1) Los ejemplos de una realización preferible cuando B^1 es $CR^{5a}R^{6a}$, y B^2 es NR^{7a} incluyen el caso donde R^{3a} y R^{7a} se toman junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes D.

2) Los ejemplos de una realización preferible cuando B^1 es NR^{7a} , y B^2 es $CR^{5a}R^{6a}$ incluyen el caso donde R^{3a} y R^{6a} se toman junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes D.

3) Los ejemplos de una realización preferible cuando B^1 es $CR^{8a}R^{9a}$, y B^2 es $CR^{10a}R^{11a}$ incluyen el caso donde R^{8a} y R^{10a} se toman junto con un átomo adyacente para formar un carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes D.

4) Los ejemplos de otra realización preferible cuando B^1 es $CR^{8a}R^{9a}$, y B^2 es $CR^{10a}R^{11a}$ incluyen el caso donde R^{3a} y R^{11a} se toman junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes D.

Quando uno cualquiera de A^1 y A^2 es CR^5R^6 , y el otro es NR^7 , el caso donde A^1 es NR^7 , y A^2 es CR^5R^6 es más preferible.

Quando uno cualquiera de B^1 y B^2 es $CR^{5a}R^{6a}$, y el otro es NR^{7a} , el caso donde B^1 es NR^{7a} , y B^2 es $CR^{5a}R^{6a}$ es más preferible.

Quando uno cualquiera de A^1 y A^2 es CR^5R^6 , y el otro es NR^7 , es preferible que al menos uno cualquiera de R^5 o R^6 sea hidrógeno. Una realización más preferible es tal que R^5 es hidrógeno y R^6 es hidrógeno. En este caso, R^7 no es un átomo de hidrógeno.

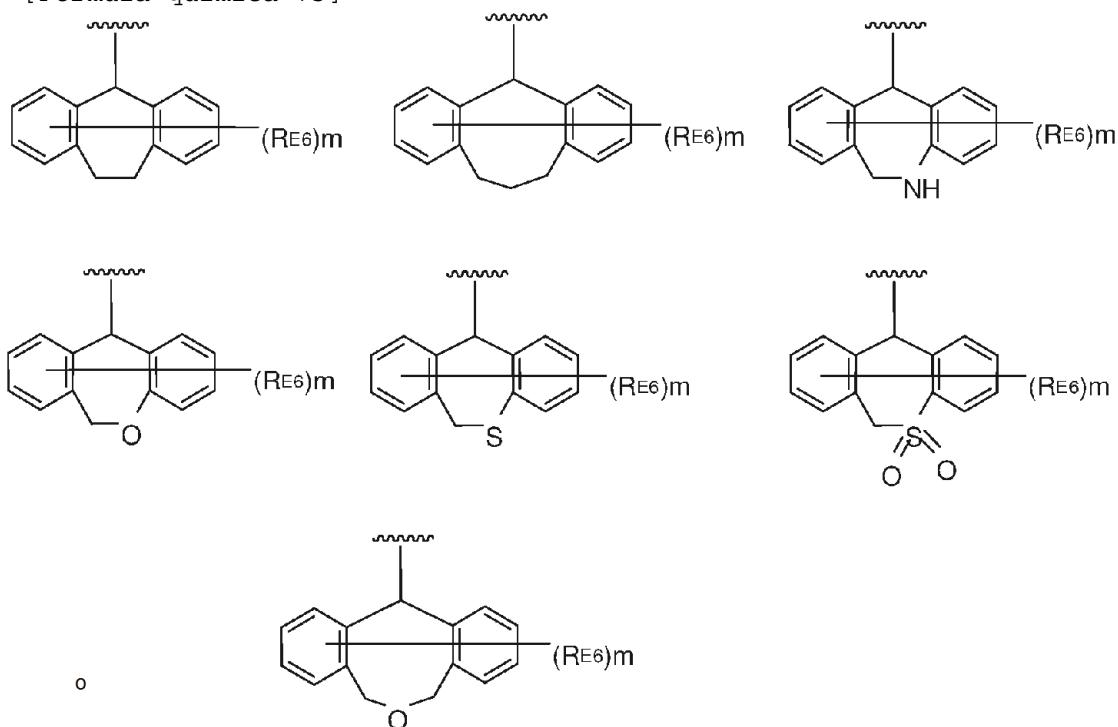
Quando uno cualquiera de B^1 y B^2 es $CR^{5a}R^{6a}$, y el otro es NR^{7a} , es preferible que al menos uno cualquiera de R^{5a} o R^{6a} sea hidrógeno. Una realización más preferible es tal que R^{5a} es hidrógeno y R^{6a} es hidrógeno. En este caso, R^{7a} no es un átomo de hidrógeno.

Una realización preferible de R^7 y R^{7a} es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A y alquilo inferior heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A.

Una realización más preferible de R^7 y R^{7a} es cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, grupo carbocíclico condensado no aromático, heteroarilo, grupo heterocíclico no aromático, grupo heterocíclico condensado bicíclico, grupo heterocíclico condensado tricíclico, alquilo inferior sustituido con uno o dos grupos carbocíclicos y alquilo inferior sustituido con uno o dos grupos heterocíclicos.

Una realización adicionalmente preferible de R^7 y R^{7a} es bencilo, benzohidrido, 4-fluorobencilo, p-metoxibencilo y los siguientes grupos:

[Fórmula química 75]

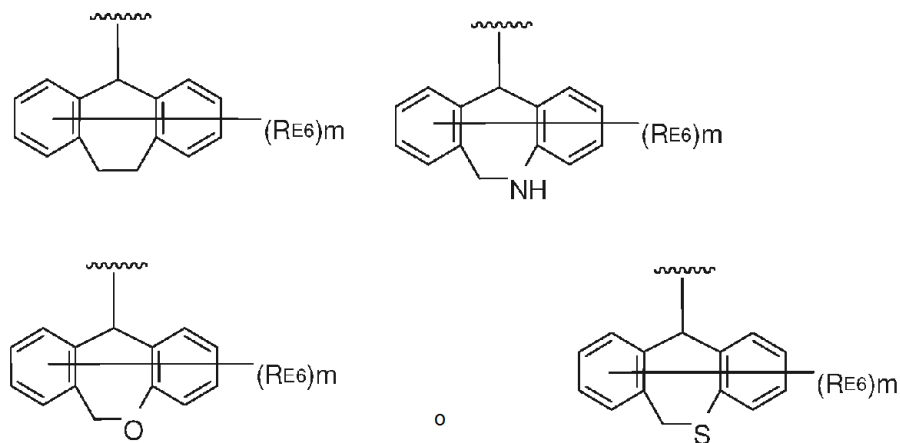


(en los que R^{E6} , y m son como se han definido en el punto 13').

5

Una realización más preferible de R^7 y R^{7a} es los siguientes grupos:

[Fórmula química 76]



10

(en la que R^{E6} , y m son como se han definido en el punto 13').

Cuando A^1 es CR^8R^9 , y A^2 es $CR^{10}R^{11}$, que preferible que R^9 y R^{11} sean hidrógeno. Una realización preferible de R^8 y R^{10} es tal que uno cualquiera de ellos es hidrógeno.

15

Cuando R^9 y R^{11} son hidrógeno y uno cualquiera de R^8 y R^{10} es hidrógeno, una realización preferible del otro de R^8 y R^{10} es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A y heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A.

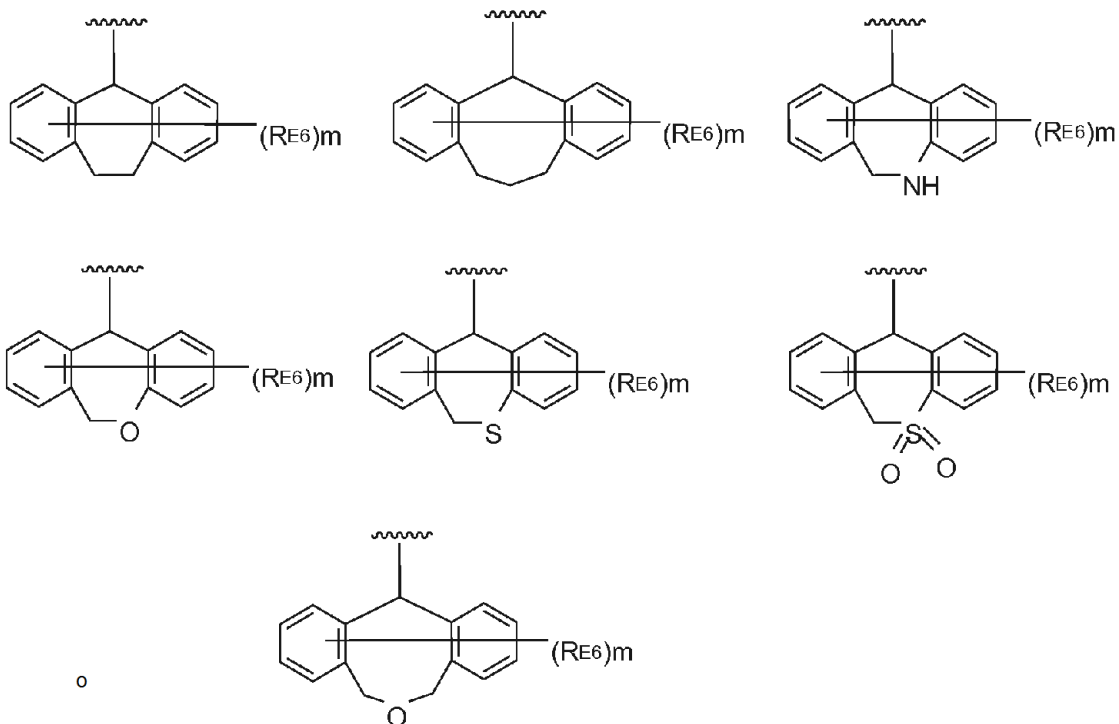
20

Cuando B^1 es $CR^{8a}R^{9a}$, y B^2 es $CR^{10a}R^{11a}$, es preferible que R^{9a} y R^{11a} sean hidrógeno. Una realización preferible de R^{8a} y R^{10a} es tal que uno cualquiera de ellos es hidrógeno.

Quando R^{9a} y R^{11a} son hidrógeno y uno cualquiera de R^{8a} y R^{10a} es hidrógeno, una realización preferible del otro de R^{8a} y R^{10a} es los siguientes grupos
 $-Z-C(R^{E1})(R^{E2})(R^{E3})$
 o

5

[Fórmula química 77]



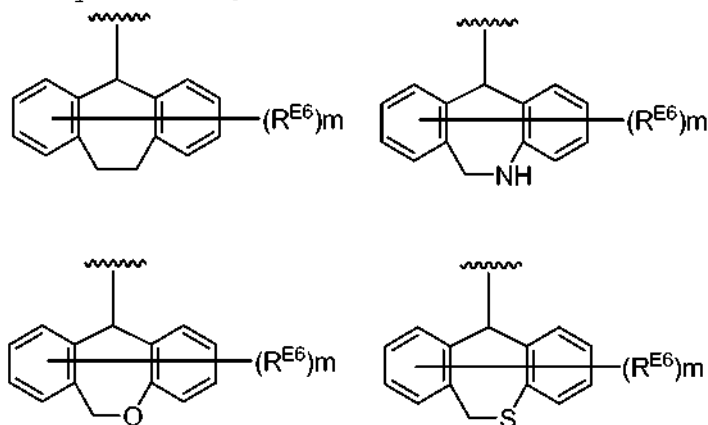
o

10

(en la que Z, R^{E1} , R^{E2} , R^{E3} , R^{E6} , y m son como se han definido en el punto 13').

Quando R^{9a} y R^{11a} son hidrógeno y uno cualquiera de R^{8a} y R^{10a} es hidrógeno, una realización adicionalmente preferible del otro de R^{8a} y R^{10a} es los siguientes grupos:

[Fórmula química 78]



15

(en la que R^{E6} y m son como se han definido en el punto 13').

20

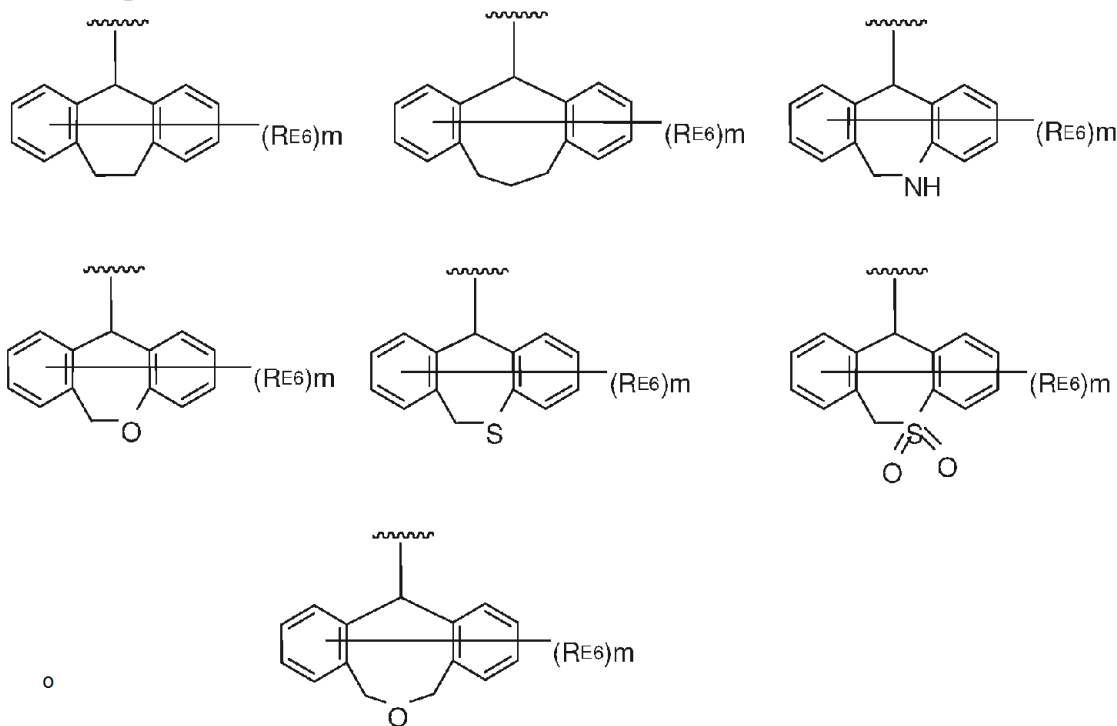
Los ejemplos de un sustituyente preferible en el grupo de sustituyentes B y el grupo de sustituyentes D incluyen un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A o el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A o el grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A o el grupo de sustituyentes C, y heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A o un grupo de sustituyentes C.

25

Los ejemplos de otra realización de un sustituyente preferible en el grupo de sustituyentes B y el grupo de

sustituyentes D incluyen bencilo, benzohidrido, 4-fluorobencilo, p-metoxibencilo,

[Fórmula química 79]



5 (en la que R^{E6} representa un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes A o el grupo de sustituyentes C, y m de los R^{E6} pueden ser iguales o diferentes) etc.

10 Los ejemplos de un sustituyente preferible de R^{E6} incluyen halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, formilo, amino, oxo, nitro, alquilo inferior, halógeno alquilo inferior, alquilo inferior, halógeno alquilo inferior, etc.

Los ejemplos de un sustituyente más preferible de R^{E6} incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, ciano, metilo, hidroximetilo, isopropilo, metoxi, trifluorometilo, oxo, carboxi, etc.

15 Una realización preferible de m es un número entero de 0 a 6, adicional y preferiblemente un número entero de 0 a 3, lo más preferiblemente un número entero de 0 a 2.

20 Los ejemplos de un sustituyente preferible de R^{1d} incluyen hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes E, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes E y $-\text{OSi}(R^{1e})_3$.

Los ejemplos de los R^{1e} incluyen cada uno independientemente alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes E y un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes E.

25 Los ejemplos de un sustituyente preferible de R^{2d} incluyen alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes E.

Los ejemplos de una realización preferible de R^{3d} incluyen $-\text{N}(R^{3e})_2$, u $-\text{OR}^{3e}$.

30 Los R^{3e} son cada uno independientemente alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes E.

Los ejemplos de un sustituyente preferible de R^{4d} incluyen alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes E, y carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes E.

35 Los ejemplos de un sustituyente preferible de R^{5d} incluyen halógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes E.

Los ejemplos de un sustituyente preferible de R^{6d} incluyen alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes E y alqueno inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes E.

40

Los ejemplos de un sustituyente preferible de P^d incluyen alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes E.

5 Los ejemplos de otra realización de un sustituyente preferible de R^{1d} incluyen hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de bromo, metoxi, etoxi, terc-butiloxi, trifluorometoxi, benciloxi, p-metoxibenciloxi, trimetilsililoxi, trietilsililoxi, terc-butildimetilsililoxi, diisopropilsililoxi, trifenilsililoxi, etc.

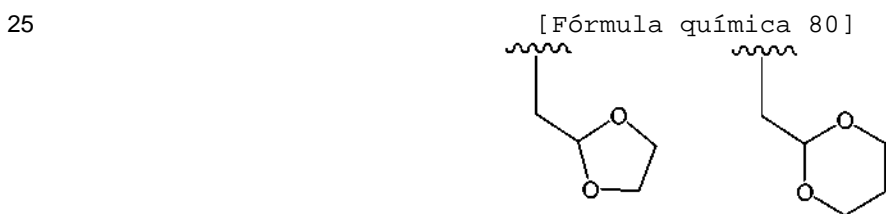
10 Los ejemplos de otra realización de un sustituyente preferible de R^{2d} incluyen metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, p-metoxibencilo y p-nitrobencilo.

Los ejemplos de otra realización de un sustituyente preferible de R^{3d} incluyen metoxi, etoxi, isopropiloxi, benciloxi, -N(Me)₂, -N(Et)₂, -N('Pr)₂ (Me representa un grupo metilo, Et representa un grupo etilo y 'Pr representa un grupo isopropilo) etc.

15 Los ejemplos de otra realización de un sustituyente preferible de R^{4d} incluyen metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, p-metoxibencilo y p-nitrobencilo, etc.

20 Los ejemplos de otra realización de un sustituyente preferible de R^{5d} incluyen hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de bromo, metoxi, etoxi, terc-butiloxi, trifluorometoxi, -O-SO₂-CH₃, -O-SO₂-Ph-CH₃ (Ph representa un grupo fenilo) etc.

Los ejemplos de otra realización de un sustituyente preferible de R^{6d} incluyen metilo, etilo, isopropilo, alilo, -CH₂-CH(OMe)₂, -CH₂-CH(OEt)₂,



etc.

30 Los ejemplos de otra realización de un sustituyente preferible de P^d incluyen metilo, etilo, isopropilo, etc.

Una de las características del compuesto en la presente invención es que un derivado carbocíclico de carbamoilpiridona, en el que dos o más anillos están condensados, tal como se muestra en la fórmula (I) en el punto 1' y/o la fórmula (II) en el punto 13' y/o una composición que los incluye, tiene una alta actividad inhibidora sobre endonucleasa dependiente de cap.

Otras característica del compuesto en la presente invención que se mejora la actividad inhibidora de endonucleasa dependiente de cap, aplicando un grupo funcional como se muestra más adelante para R^1 en la fórmula (I). Grupo funcional: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, formilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alqueno inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxi opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxi opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

40 -Z-N(R^{A1})(R^{A2}),
 -Z-N(R^{A3})-SO₂-(R^{A4}),
 -Z-C(=O)-N(R^{A5})-SO₂-(R^{A6}),
 55 -Z-N(R^{A7})-C(=O)-R^{A8},
 -Z-S-R^{A9},
 -Z-SO₂-R^{A10},
 -Z-S(=O)-R^{A11},
 -Z-N(R^{A12})-C(=O)-O-R^{A13},
 60 -Z-N(R^{A14})-C(=O)-N(R^{A15})(R^{A16}),

-Z-C(=O)-N(R^{A17})-C(=O)-N(R^{A18})(R^{A19}) o
 -Z-N(R^{A20})-C(=O)-C(=O)-R^{A21}
 (grupo de sustituyentes C, R^{A1}, R^{A2}, R^{A3}, R^{A5}, R^{A7}, R^{A8}, R^{A9}, R^{A12}, R^{A13}, R^{A14}, R^{A15}, R^{A16}, R^{A17}, R^{A18}, R^{A19}, R^{A20}, y R^{A21}
 son como se han definido en el punto 13').

5 Otras característica del compuesto en la presente invención que se mejora la actividad inhibidora de endonucleasa dependiente de cap, aplicando un grupo funcional como se muestra más adelante para R^{1a} en la fórmula (II).

Grupo funcional: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, formilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquinoxio inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbocicloalquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxi inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterocicloalquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclocarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxi inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

10
 15
 20
 25
 30
 -Z-N(R^{A1})(R^{A2}),
 -Z-N(R^{A3})-SO₂-(R^{A4}),
 -Z-N(R^{A7})-C(=O)-R^{A8},
 -Z-S-R^{A9},
 -Z-SO₂-R^{A10},
 -Z-N(R^{A12})-C(=O)-O-R^{A13}, o
 -Z-N(R^{A20})-C(=O)-C(=O)-R^{A21}
 (grupo de sustituyentes C, R^{A1}, R^{A2}, R^{A3}, R^{A7}, R^{A8}, R^{A9}, R^{A12}, R^{A13}, R^{A20}, y R^{A21} son como se han definido en el punto 13').

La característica de un compuesto más preferible en la presente invención es que se mejora la actividad inhibidora de endonucleasa dependiente de cap, aplicando un grupo funcional mostrado más adelante para R¹ en la fórmula (I) y/o R^{1a} en la fórmula (II). Grupo funcional: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquinoxio inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A,

35
 40
 -Z-N(R^{A1})(R^{A2}),
 -Z-N(R^{A7})-C(=O)-R^{A8}, o
 -Z-N(R^{A12})-C(=O)-O-R^{A13}
 (grupo de sustituyentes C, R^{A1}, R^{A2}, R^{A7}, R^{A8}, R^{A12}, R^{A13}, y Z son como se han definido en el punto 13').

La característica de un compuesto preferible adicional en la presente invención es que se mejora la actividad inhibidora de endonucleasa dependiente de cap, aplicando un grupo funcional mostrado más adelante para R¹ en la fórmula (I) y/o R^{1a} en la fórmula (II).

45
 50
 Grupo funcional: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquinoxio inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A, o
 -Z-N(R^{A1})(R^{A2})
 (grupo de sustituyentes C, R^{A1}, R^{A2} y Z son como se han definido en el punto 13').

La característica de un compuesto particularmente preferible en la presente invención es que se mejora la actividad inhibidora de endonucleasa dependiente de cap, aplicando un grupo funcional mostrado más adelante para R¹ en la fórmula (I) y/o R^{1a} en la fórmula (II).
 Grupo funcional: hidrógeno o carboxi

60
 65
 Otra característica del compuesto en la presente invención es que se mejoró la actividad inhibidora de endonucleasa dependiente de cap, introduciendo uno, dos o más grupos funcionales solubles en lípidos mostrados más adelante en un átomo de carbono o en átomo de nitrógeno de A¹ y/o A² en la fórmula (I), así como de B¹ y/o B² en la fórmula (II). Grupo funcional soluble en lípidos: grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbocicloalquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterocicloalquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxi alquilo inferior

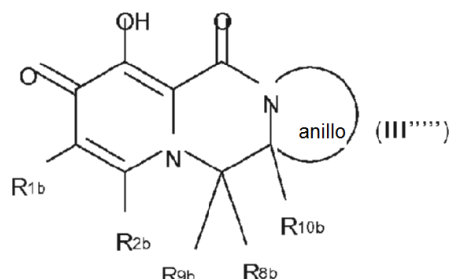
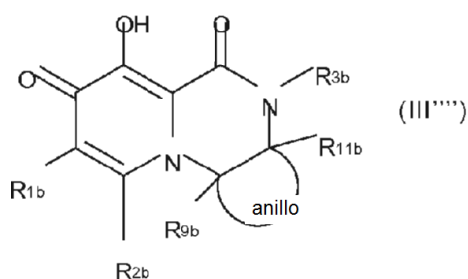
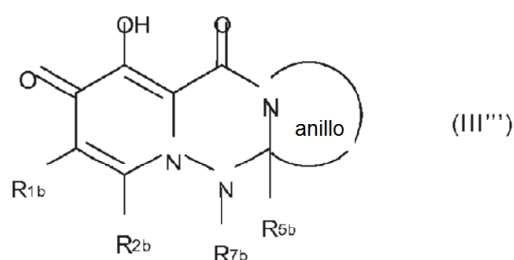
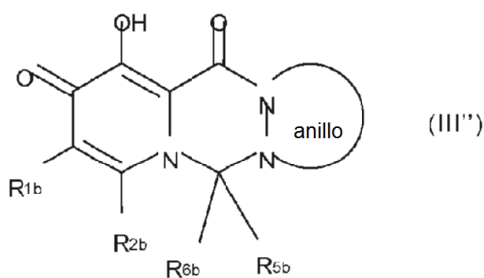
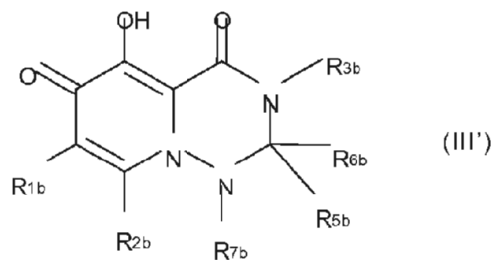
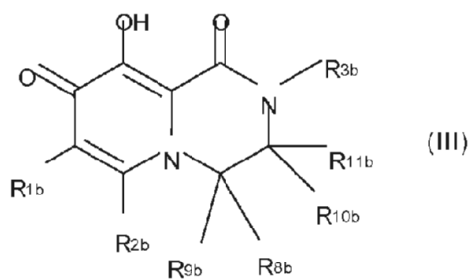
opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C (el grupo de sustituyentes C es como se ha definido en el punto 13').

5 Otra característica de un compuesto más preferible en la presente invención es que se mejora la actividad inhibidora de endonucleasa dependiente de cap, introduciendo un grupo funcional soluble en lípidos mostrado más adelante en un átomo de carbono o en un átomo de nitrógeno de A¹ y/o A² en la fórmula (I), así como de B¹ y/o B² en la fórmula (II). Grupo funcional soluble en lípidos: grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C (el grupo de sustituyentes C es como se ha definido en el punto 13').

15 Otra característica de un compuesto particularmente preferible en la presente invención es que se mejoró la actividad inhibidora de endonucleasa dependiente de cap, introduciendo un grupo funcional soluble en lípidos mostrado más adelante en un átomo de carbono o en un átomo de nitrógeno de A¹ y/o A² en la fórmula (I), así como de B¹ y/o B² en la fórmula (II). Grupo funcional soluble en lípidos: grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, (el grupo de sustituyentes C es como se ha definido en el punto 13').

Una realización preferible de la presente invención se ilustrará a continuación.
En la fórmula (III), la fórmula (III'), la fórmula (III''), la fórmula (III'''), la fórmula (III'''), la fórmula (III'''''):

25 [Fórmula química 81]



30 1) un compuesto en el que R^{1b} es hidrógeno (en lo sucesivo en el presente documento, R^{1b} es R1-1), un compuesto en el que R^{1b} es carboxi (en lo sucesivo en el presente documento, R^{1b} es R1-2) un compuesto en el que R^{1b} es halógeno (en lo sucesivo en el presente documento R^{1b} es R1-3),

un compuesto en el que R^{1b} es hidroxilo (en lo sucesivo en el presente documento, R^{1b} es R1-4),
 un compuesto en el que R^{1b} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C (en lo sucesivo en el presente documento, R^{1b} es R1-5),
 un compuesto en el que R^{1b} es alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C (en lo sucesivo en el presente documento, R^{1b} es R1-6), un compuesto en el que R^{1b} es alquiloxicarbonilo inferior
 5 opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C (en lo sucesivo en el presente documento, R^{1b} es R1-7),
 un compuesto en el que R^{1b} es amino (en lo sucesivo en el presente documento, R^{1b} es R1-8),
 2) un compuesto en el que R^{2b} es hidrógeno (en lo sucesivo en el presente documento, R^{2b} es R2-1),
 10 un compuesto en el que R^{2b} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C (en lo sucesivo en el presente documento, R^{2b} es R2-2),
 3) un compuesto en el que R^{3b} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C (en lo sucesivo en el presente documento, R^{3b} es R3-1),
 un compuesto en el que R^{3b} es carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes
 15 C (en lo sucesivo en el presente documento, R^{3b} es R3-2),
 un compuesto en el que R^{3b} es heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C (en lo sucesivo en el presente documento, R^{3b} es R3-3),
 un compuesto en el que R^{3b} es grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C (en lo sucesivo en el presente documento, R^{3b} es R3-4),
 20 un compuesto en el que R^{3b} es un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C (en lo sucesivo en el presente documento, R^{3b} es R3-5),

en la fórmula (III'),

1) un compuesto en el que R^{7b} es grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, y
 25 R^{5b} y R^{6b} son hidrógeno (en lo sucesivo en el presente documento, R7-1),
 un compuesto en el que R^{7b} es un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,
 y R^{5b} y R^{6b} son hidrógeno (en lo sucesivo en el presente documento, R7-2),
 30 un compuesto en el que R^{7b} es carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes
 C, y R^{5b} y R^{6b} son hidrógeno (en lo sucesivo en el presente documento, R7-3),
 2) un compuesto en el que R^{6b} es grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, y
 R^{5b} y R^{7b} son hidrógeno (en lo sucesivo en el presente documento, R6-1),
 un compuesto en el que R^{6b} es un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,
 y R^{5b} y R^{7b} son hidrógeno (en lo sucesivo en el presente documento, R6-2),
 35 un compuesto en el que R^{6b} es carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes
 C, y R^{5b} y R^{7b} son hidrógeno (en lo sucesivo en el presente documento, R6-3),

en la fórmula (III),

un compuesto en el que R^{9b} es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, y
 40 R^{8b} , R^{10b} y R^{11b} son hidrógeno (en lo sucesivo en el presente documento, R9-1),
 un compuesto en el que R^{9b} es un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, y
 R^{8b} , R^{10b} y R^{11b} son hidrógeno (en lo sucesivo en el presente documento, R9-1),
 un compuesto en el que R^{9b} es carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,
 y R^{8b} , R^{10b} , y R^{11b} son hidrógeno (en lo sucesivo en el presente documento, R9-1).

45 En el presente documento, el grupo de sustituyentes C es al menos uno seleccionado entre un grupo de
 sustituyentes que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo, formilo, amino, oxo, nitro, alquilo inferior, halógeno
 alquilo inferior, alquilo inferior, grupo carbocíclico, grupo heterocíclico, carbociclo alquilo inferior, heterociclo
 alquilo inferior, halógeno alquilo inferior, alquilo inferior alquilo inferior, alquilo inferior alquilo inferior,
 50 alquilcarbonilo inferior, alquilo inferior alquilo inferior, alquilamino inferior, alquilcarbonilamino inferior,
 alquilaminocarbonilo inferior, alquilsulfonilo inferior y alquilsulfonilamino inferior.

Los compuestos en los que, en la fórmula (III'), una combinación de R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} , así como (R^{5b} , R^{6b} , y R^{7b}) es como
 se indica a continuación.

55 (R1-1, R2-1, R3-1, R7-1), (R1-1, R2-1, R3-1, R7-2), (R1-1, R2-1, R3-1, R7-3), (R1-1, R2-1, R3-2, R7-1), (R1-1, R2-1,
 R3-2, R7-2), (R1-1, R2-1, R3-2, R7-3), (R1-1, R2-1, R3-3, R7-1), (R1-1, R2-1, R3-3, R7-2), (R1-1, R2-1, R3-3, R7-3),
 (R1-1, R2-1, R3-4, R7-1), (R1-1, R2-1, R3-4, R7-2), (R1-1, R2-1, R3-4, R7-3), (R1-1, R2-1, R3-5, R7-1), (R1-1, R2-1,
 R3-5, R7-2), (R1-1, R2-1, R3-5, R7-3), (R1-1, R2-2, R3-1, R7-1), (R1-1, R2-2, R3-1, R7-2), (R1-1, R2-2, R3-1, R7-3),
 (R1-1, R2-2, R3-2, R7-1), (R1-1, R2-2, R3-2, R7-2), (R1-1, R2-2, R3-2, R7-3), (R1-1, R2-2, R3-3, R7-1), (R1-1, R2-2,
 60 R3-3, R7-2), (R1-1, R2-2, R3-3, R7-3), (R1-1, R2-2, R3-4, R7-1), (R1-1, R2-2, R3-4, R7-2), (R1-1, R2-2, R3-4, R7-3),
 (R1-1, R2-2, R3-5, R7-1), (R1-1, R2-2, R3-5, R7-2), (R1-1, R2-2, R3-5, R7-3), (R1-2, R2-1, R3-1, R7-1), (R1-2, R2-1,
 R3-1, R7-2), (R1-2, R2-1, R3-1, R7-3), (R1-2, R2-1, R3-2, R7-1), (R1-2, R2-1, R3-2, R7-2), (R1-2, R2-1, R3-2, R7-3),
 (R1-2, R2-1, R3-3, R7-1), (R1-2, R2-1, R3-3, R7-2), (R1-2, R2-1, R3-3, R7-3), (R1-2, R2-1, R3-4, R7-1), (R1-2, R2-1,
 R3-4, R7-2), (R1-2, R2-1, R3-4, R7-3), (R1-2, R2-1, R3-5, R7-1), (R1-2, R2-1, R3-5, R7-2), (R1-2, R2-1, R3-5, R7-3),
 65 (R1-2, R2-2, R3-1, R7-1), (R1-2, R2-2, R3-1, R7-2), (R1-2, R2-2, R3-1, R7-3), (R1-2, R2-2, R3-2, R7-1), (R1-2, R2-2,
 R3-2, R7-2), (R1-2, R2-2, R3-2, R7-3), (R1-2, R2-2, R3-3, R7-1), (R1-2, R2-2, R3-3, R7-2), (R1-2, R2-2, R3-3, R7-3),

(R1-5, R2-2, R3-5, R9-1), (R1-5, R2-2, R3-5, R9-2), (R1-5, R2-2, R3-5, R9-3), (R1-6, R2-1, R3-1, R9-1), (R1-6, R2-1, R3-1, R9-2), (R1-6, R2-1, R3-1, R9-3), (R1-6, R2-1, R3-2, R9-1), (R1-6, R2-1, R3-2, R9-2), (R1-6, R2-1, R3-2, R9-3), (R1-6, R2-1, R3-3, R9-1), (R1-6, R2-1, R3-3, R9-2), (R1-6, R2-1, R3-3, R9-3), (R1-6, R2-1, R3-4, R9-1), (R1-6, R2-1, R3-4, R9-2), (R1-6, R2-1, R3-4, R9-3), (R1-6, R2-1, R3-5, R9-1), (R1-6, R2-1, R3-5, R9-2), (R1-6, R2-1, R3-5, R9-3)

5 (R1-6, R2-2, R3-1, R9-1), (R1-6, R2-2, R3-1, R9-2), (R1-6, R2-2, R3-1, R9-3), (R1-6, R2-2, R3-2, R9-1), (R1-6, R2-2, R3-2, R9-2), (R1-6, R2-2, R3-2, R9-3), (R1-6, R2-2, R3-3, R9-1), (R1-6, R2-2, R3-3, R9-2), (R1-6, R2-2, R3-3, R9-3), (R1-6, R2-2, R3-4, R9-1), (R1-6, R2-2, R3-4, R9-2), (R1-6, R2-2, R3-4, R9-3), (R1-6, R2-2, R3-5, R9-1), (R1-6, R2-2, R3-5, R9-2), (R1-6, R2-2, R3-5, R9-3), (R1-7, R2-1, R3-1, R9-1), (R1-7, R2-1, R3-1, R9-2), (R1-7, R2-1, R3-1, R9-3)

10 (R1-7, R2-1, R3-2, R9-1), (R1-7, R2-1, R3-2, R9-2), (R1-7, R2-1, R3-2, R9-3), (R1-7, R2-1, R3-3, R9-1), (R1-7, R2-1, R3-3, R9-2), (R1-7, R2-1, R3-3, R9-3), (R1-7, R2-1, R3-4, R9-1), (R1-7, R2-1, R3-4, R9-2), (R1-7, R2-1, R3-4, R9-3)

(R1-7, R2-1, R3-5, R9-1), (R1-7, R2-1, R3-5, R9-2), (R1-7, R2-1, R3-5, R9-3), (R1-7, R2-2, R3-1, R9-1), (R1-7, R2-2, R3-1, R9-2), (R1-7, R2-2, R3-1, R9-3)

15 (R1-7, R2-2, R3-2, R9-1), (R1-7, R2-2, R3-2, R9-2), (R1-7, R2-2, R3-2, R9-3), (R1-7, R2-2, R3-3, R9-1), (R1-7, R2-2, R3-3, R9-2), (R1-7, R2-2, R3-3, R9-3), (R1-7, R2-2, R3-4, R9-1), (R1-7, R2-2, R3-4, R9-2), (R1-7, R2-2, R3-4, R9-3)

(R1-7, R2-2, R3-5, R9-1), (R1-7, R2-2, R3-5, R9-2), (R1-7, R2-2, R3-5, R9-3), (R1-8, R2-1, R3-1, R9-1), (R1-8, R2-1, R3-1, R9-2), (R1-8, R2-1, R3-1, R9-3), (R1-8, R2-1, R3-2, R9-1), (R1-8, R2-1, R3-2, R9-2), (R1-8, R2-1, R3-2, R9-3), (R1-8, R2-1, R3-3, R9-1), (R1-8, R2-1, R3-3, R9-2), (R1-8, R2-1, R3-3, R9-3)

20 (R1-8, R2-1, R3-4, R9-1), (R1-8, R2-1, R3-4, R9-2), (R1-8, R2-1, R3-4, R9-3), (R1-8, R2-1, R3-5, R9-1), (R1-8, R2-1, R3-5, R9-2), (R1-8, R2-1, R3-5, R9-3), (R1-8, R2-2, R3-1, R9-1), (R1-8, R2-2, R3-1, R9-2), (R1-8, R2-2, R3-1, R9-3)

(R1-8, R2-2, R3-2, R9-1), (R1-8, R2-2, R3-2, R9-2), (R1-8, R2-2, R3-2, R9-3), (R1-8, R2-2, R3-3, R9-1), (R1-8, R2-2, R3-3, R9-2), (R1-8, R2-2, R3-3, R9-3), (R1-8, R2-2, R3-4, R9-1), (R1-8, R2-2, R3-4, R9-2), (R1-8, R2-2, R3-4, R9-3)

(R1-8, R2-2, R3-5, R9-1), (R1-8, R2-2, R3-5, R9-2), (R1-8, R2-2, R3-5, R9-3).

(Método para producir un compuesto de la presente invención)

25 Un método general para producir el compuesto de la presente invención se ilustrará a continuación. Y, como la extracción y la purificación, puede llevarse a cabo un tratamiento que se realiza en un experimento normal de química orgánica.

30 La síntesis del compuesto de la presente invención puede realizarse en referencia a los procedimientos conocidos en la técnica.

35 Como un compuesto de material de partida, pueden utilizarse compuestos disponibles en el mercado, compuestos descritos en la presente descripción, compuestos descritos en las referencias citadas en la presente descripción y otros compuestos conocidos.

Entre los compuestos de la presente invención, hay compuestos en los que puede estar presente un tautómero, y la presente invención incluye todos los isómeros posibles y una mezcla de los mismos, que los incluyen.

40 Cuando alguien quiere obtener una sal del compuesto de la presente invención, en el caso donde el compuesto de la presente invención se obtiene en forma de una sal, esta puede purificarse según está y, en el caso donde el compuesto de la presente invención se obtiene en una forma libre, puede formarse una sal mediante un método normal disolviendo o suspendiendo el compuesto en un disolvente orgánico adecuado y añadiendo un ácido o una base.

45 Además, el compuesto de la presente invención y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo están presentes en forma de aductos con agua o diversos disolventes (hidrato o solvato) en algunos casos, y estos aductos están incluidos en la presente invención.

50 En un método de síntesis general, así como en los Ejemplos y los Ejemplos de Referencia, el significado de cada abreviatura es como se indica a continuación.

DMF: N,N-dimetilformamida

DMA: N,N-dimetilacetamida,

NMP: N-metilpirrolidona

55 DMI: dimetilimidazolidinona

THF: tetrahidrofurano

Ms: metanosulfonilo

Ts: paratoluenosulfonilo

Boc: terc-butoxicarbonilo

60 DIBALH: hidruro de diisobutilaluminio

WSC o EDCI: N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

HOBt: 1-hidroxibenzotriazol

HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

NBS: N-bromosuccinimida

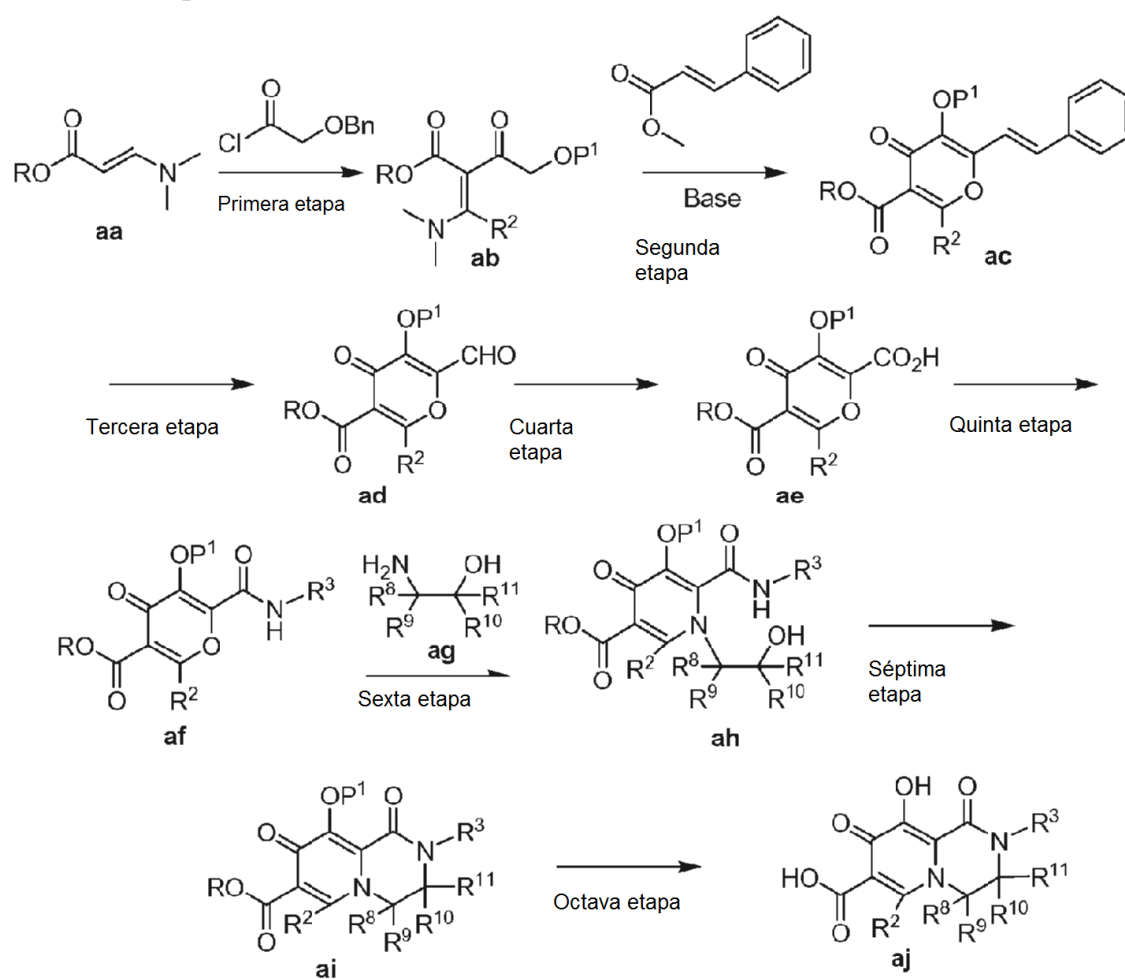
65 NCS: N-clorosuccinimida

TEMPO: radical de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo

PDC: diclorocromato de piridinio
 DEAD: azodicarboxilato de dietilo
 DIAD: azodicarboxilato de diisopropilo
 DMAP: 4-dimetilaminopiridina
 mCPBA: ácido m-cloroperbenzoico
 DBU: 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno
 DIPEA: diisopropiletilamina
 TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio
 IBX: ácido 2-yodoxibenzoico
 DMSO: dimetilsulfóxido
 NaHMDS: hexametildisilazida sódica
 TFA: ácido trifluoroacético

Síntesis de compuesto objetivo aj (véase: Ejemplo 1)

[Fórmula química 82]



(en la que R es un grupo protector de carboxi, P¹ es un grupo protector de hidroxilo, R², R³, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son como se han definido en el punto 1', R y P¹ pueden ser un grupo que puede estar protegido y/o desprotegido mediante el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons) etc. y, por ejemplo, R es un alquilo inferior, etc., y P¹ es arilalquilo, etc.)

Primera etapa

Un compuesto **ab** puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto **aa** que está disponible en el mercado o puede prepararse mediante el método conocido de -20 °C a 30 °C, preferiblemente de 0 °C a 20 °C durante 0,1 hora a 24 horas, preferiblemente de 0,5 horas a 12 horas en un disolvente, tal como diclorometano, tolueno, THF, etc. o un disolvente mixto de los mismos, añadiendo gota a gota una amina terciaria, tal como piridina, trimetilamina, N-metilmorfolina, 4-dimetilaminopiridina, etc. y cloruro de benciloxiacetilo.

Segunda etapa

- 5 Un compuesto ac puede obtenerse añadiendo una base organometálica, tal como litio hexametildisilazano, diisopropilamida de litio, butillitio, terc-butillitio, etc. al compuesto ab en un disolvente, tal como éter, diclorometano, THF, etc. o un disolvente mixto de los mismos, en presencia de cloruro de cinnamoilo, y realizando una reacción de -80 °C a 0 °C, preferiblemente de -80 °C a -40 °C durante 1 minuto a 2 horas, preferiblemente de 10 minutos a 1 hora.

Tercera etapa

- 10 Un compuesto ad puede obtenerse añadiendo una cantidad catalítica de un agente de oxidación, tal como cloruro de rutenio y peryodato sódico, TEMPO, dióxido de manganeso, así como PDC, etc. al compuesto ac en un disolvente, tal como éter, diclorometano, THF, acetonitrilo, etc. o un disolvente mixto de los mismos y realizando una reacción de -40 °C a 80 °C, preferiblemente de 0 °C a 40 °C durante 0,1 horas a 24 horas, preferiblemente de 0,2 horas a 3 horas.

15

Cuarta etapa

- 20 Se añaden ácido sulfúrico concentrado y una solución acuosa de ácido amidosulfúrico al compuesto ad de 0 °C a 60 °C, preferiblemente de 10 °C a 40 °C en presencia de un disolvente, tal como éter, diclorometano, THF, acetonitrilo, acetona, agua, etc. o en un disolvente mixto de los mismos. Se le añade gota a gota una solución acuosa de clorito sódico a la misma temperatura para realizar una reacción durante 1 minuto a 3 horas, preferiblemente de 5 minutos a 1 hora, de este modo, puede obtenerse un compuesto ae.

Quinta etapa

25

Un compuesto af puede obtenerse añadiendo un compuesto R^3-NH_2 que tiene un sustituyente correspondiente a un compuesto objetivo al compuesto ae en un disolvente, tal como DMF, THF, diclorometano, acetonitrilo etc. en presencia de un agente de deshidratación-condensación, tal como dicitclohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol, dicitclohexilcarbodiimido-N-hidroxibenzotriazol, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, ácido hexafluorofosfórico 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, WSC·HCl, HATU etc., y realizando una reacción de -20 °C a 60 °C, preferiblemente de -10 °C a 40 °C durante 0,1 hora a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 12 horas.

30

Sexta etapa

35

Un compuesto ah puede obtenerse añadiendo un compuesto ag al compuesto af en presencia de un disolvente, tal como tolueno, xileno, THF, dioxano, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, y realizando una reacción durante 0,1 hora a 12 horas, preferiblemente de 0,2 horas a 6 horas en la condición de calentamiento a reflujo.

Séptima etapa

- 40 Un compuesto ai puede obtenerse añadiendo trifenilfosfina y un agente de condensación, tal como DEAD, DIAD, etc. al compuesto ah en presencia de un disolvente, tal como THF, dioxano, acetato de etilo, acetonitrilo, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, y realizando una reacción de 0 °C a 60 °C, preferiblemente de 10 °C a 40 °C durante 0,1 horas a 12 horas, preferiblemente de 0,2 horas a 6 horas.

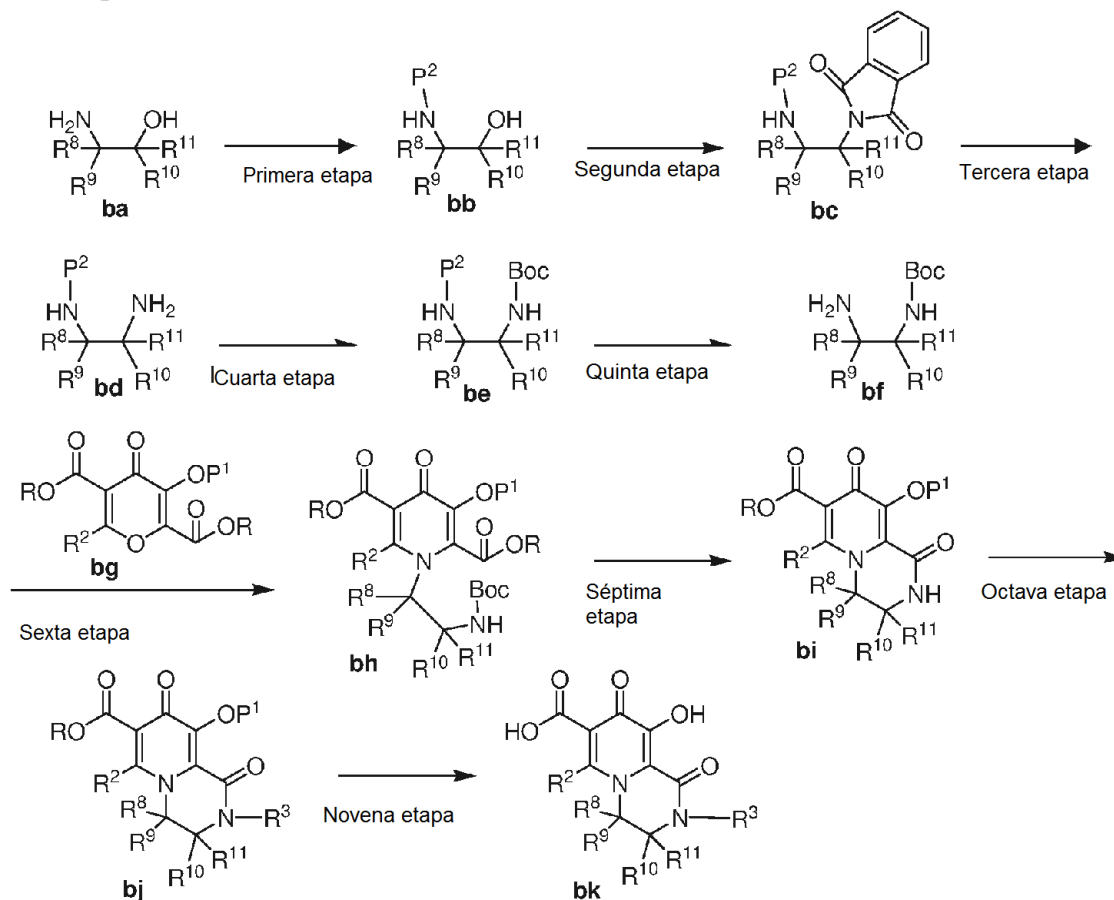
45

Octava etapa

- 50 Sometiendo el compuesto ai a la reacción de desprotección generalmente conocida de un grupo protector de carboxilo y un grupo protector de hidroxilo, puede obtenerse un compuesto aj.

Síntesis del compuesto bk (véase: Ejemplo 12)

[Fórmula química 83]



(en la que P² es un grupo protector de amino, P² puede ser un grupo que puede estar protegido y/o desprotegido mediante el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons) etc. y, por ejemplo, P² es arilalquilocarbonilo, alquilocarbonilo inferior, etc. Cada uno de los otros símbolos es como se ha definido anteriormente)

Primera etapa

Un compuesto bb puede obtenerse añadiendo una base tal como carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio etc. y un compuesto P²-L (en el que L es un grupo saliente tal como halógeno, OMs etc.) que tiene un sustituyente correspondiente a un compuesto objetivo a un compuesto ba en presencia de un disolvente, tal como DMF, THF, dioxano, acetonitrilo etc. o en un disolvente mixto de los mismos, y realizando una reacción de -20 °C a 80 °C, preferiblemente de 0 °C a 50 °C durante 0,1 horas a 6 horas, preferiblemente de 0,2 horas a 6 horas.

Segunda etapa

Un compuesto bc puede obtenerse añadiendo trifenilfosfina y ftalimida al compuesto bb en presencia de un disolvente, tal como DMF, THF, dioxano, acetonitrilo, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, añadiendo un reactivo de deshidratación-condensación, tal como DIAD, DEAD etc., y realizando una reacción de -10 °C a 60 °C, preferiblemente de 0 °C a 50 °C durante 0,1 horas a 24 horas, preferiblemente de 0,2 horas a 12 horas.

Tercera etapa

Un compuesto bd puede obtenerse añadiendo hidrato de hidrazina o metilhidrazina al compuesto bc en presencia de un disolvente, tal como metanol, THF, dioxano, acetonitrilo, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, y realizando una reacción de -10 °C a 80 °C, preferiblemente de 10 °C a 60 °C durante 0,5 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 a 12 horas.

Cuarta etapa

Un compuesto be puede obtenerse añadiendo Boc₂O al compuesto bd en presencia de un disolvente, tal como THF,

dioxano, acetonitrilo, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, y realizando una reacción de -10 °C a 80 °C, preferiblemente de 10 °C a 60 °C durante 0,5 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 a 12 horas.

Quinta etapa

5 Un compuesto bf puede obtenerse sometiendo el compuesto be a la reacción de desprotección general conocida de un grupo protector de amino.

Sexta etapa

10 Un compuesto bh puede obtenerse añadiendo un compuesto bg al compuesto bf en presencia de un disolvente, tal como tolueno, THF, dioxano, acetonitrilo, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, y realizando una reacción de 20 °C a 110 °C, preferiblemente a 40 °C con calentamiento a reflujo durante 0,5 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 horas a 12 horas.

Séptima etapa

20 HCl-acetato de etilo, HCl-dioxano, ácido fórmico, etc. se añade al compuesto bh y estos se hacen reaccionar de 0 °C a 40 °C, preferiblemente de 0 °C a 20 °C durante 0,5 hora a 12 horas, preferiblemente de 1 horas a 6 horas. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, se añade una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se agita, de este modo, puede obtenerse un compuesto bi.

Octava etapa

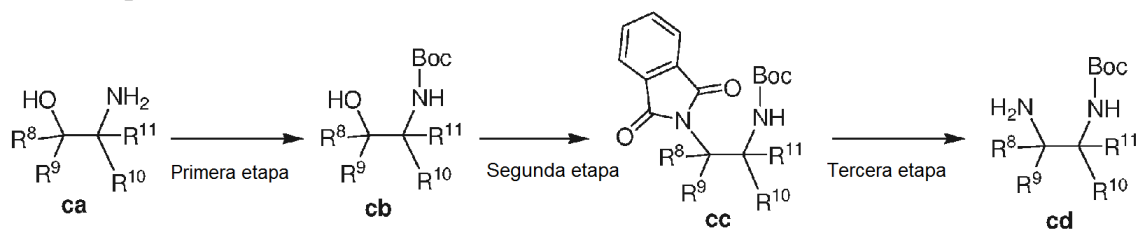
25 Un compuesto bj puede obtenerse añadiendo una base, tal como carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de litio, carbonato de cesio etc. y un compuesto R³-L (L es un grupo saliente tal como halógeno, OMs etc.) al compuesto bi en presencia de un disolvente, tal como DMF, THF, DMA, NMP, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, y realizando una reacción de 0 °C a 60 °C, preferiblemente de 10 °C a 30 °C durante 0,5 horas a 12 horas, preferiblemente de 1 horas a 6 horas.

Novena etapa

35 Un compuesto bk puede obtenerse sometiendo el compuesto bj a la reacción de desprotección general conocida de un grupo protector de carboxilo y un grupo protector de hidroxilo.

Síntesis del compuesto cd (véase: Ejemplos 28 y 43)

[Fórmula química 84]



40 (en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente)

Primera etapa

45 Un compuesto cb puede obtenerse añadiendo una amina terciaria, tal como trietilamina, DMAP, morfolina etc. o una base, tal como carbonato sódico, bicarbonato sódico, etc. a un compuesto ca en presencia de un disolvente, tal como THF, dioxano, acetonitrilo, agua, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, añadiendo Boc₂O y realizando una reacción de -10 °C a 80 °C, preferiblemente de 10 °C a 60 °C durante 0,5 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 a 12 horas.

Segunda etapa

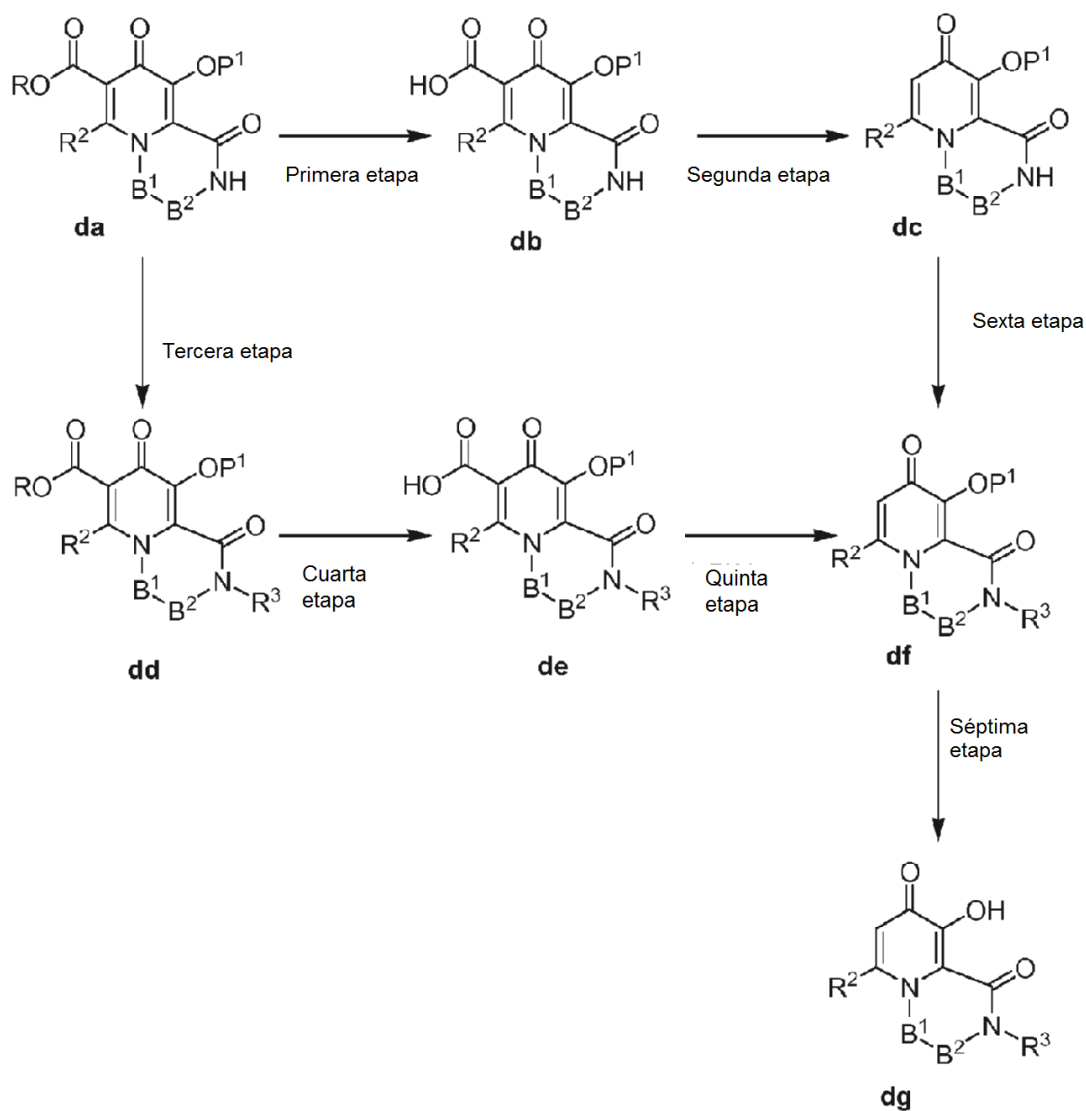
55 Un compuesto cc puede obtenerse añadiendo trifetilfosfina y ftalimida al compuesto cb en presencia de un disolvente, tal como DMF, THF, dioxano, acetonitrilo, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, añadiendo un reactivo de deshidratación-condensación, tal como DIAD, DEAD etc., y realizando una reacción de -10 °C a 60 °C, preferiblemente de 0 °C a 50 °C durante 0,1 horas a 24 horas, preferiblemente de 0,2 horas a 12 horas.

Tercera etapa

Un compuesto cd puede obtenerse añadiendo hidrato de hidrazina al compuesto cc en presencia de un disolvente, tal como metanol, THF, dioxano, acetonitrilo, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, y realizando una reacción de -10 °C a 80 °C, preferiblemente de 10 °C a 60 °C durante 0,5 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 a 12 horas.

Síntesis del compuesto dg (véase: Ejemplos 36, 41 y 46)

[Fórmula química 85]



10

(en la que B¹ y B² son como se han definido en el punto 13', y cada uno de los otros símbolos es como se ha definido anteriormente).

15 Primera etapa

Un compuesto db puede obtenerse sometiendo el compuesto da obtenido mediante el mismo método que el método de síntesis de bi a la reacción de desprotección de carboxilo general conocida.

20 Segunda etapa

Un compuesto descarboxilado dc puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto db durante 1 minuto a 2 horas en irradiación de microondas en un disolvente, tal como difenil éter, etc. Y, un compuesto descarboxilado dc puede obtenerse añadiendo cobre en un disolvente de quinolina y realizando una reacción a 180 °C durante 2 a 48 horas.

25

Tercera etapa

5 Un compuesto dd puede obtenerse añadiendo una base, tal como carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de litio, carbonato de cesio etc. y un compuesto R³-L (L es un grupo saliente tal como halógeno, OMs etc.) al compuesto da obtenido mediante el método descrito en el Ejemplo 12 en presencia de un disolvente, tal como DMF, THF, DMA, NMP, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, y realizando una reacción de 0 °C a 60 °C, preferiblemente de 10 °C a 30 °C durante 0,5 horas a 12 horas, preferiblemente de 1 horas a 6 horas.

Cuarta etapa

10 Un compuesto de puede obtenerse por el mismo método que el de la primera etapa.

Quinta etapa

15 Un compuesto df puede obtenerse por el mismo método que el de la segunda etapa.

Sexta etapa

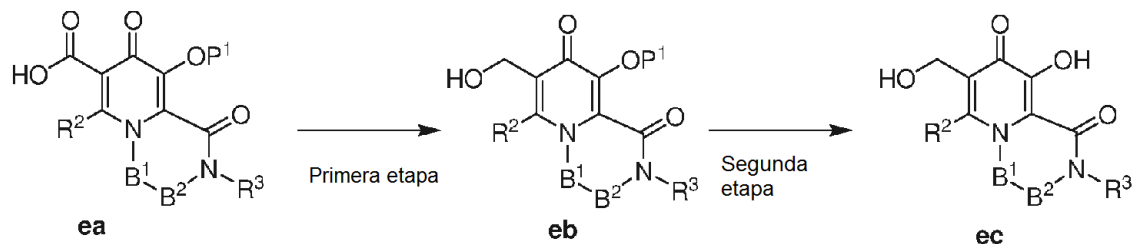
20 Un compuesto dg puede obtenerse por el mismo método que el de la tercera etapa.

Séptima etapa

25 Un compuesto dg puede obtenerse sometiendo el compuesto df a la reacción de desprotección de grupo hidroxilo general conocida.

Síntesis del compuesto ec (véase: Ejemplo 48)

[Fórmula química 86]



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

Primera etapa

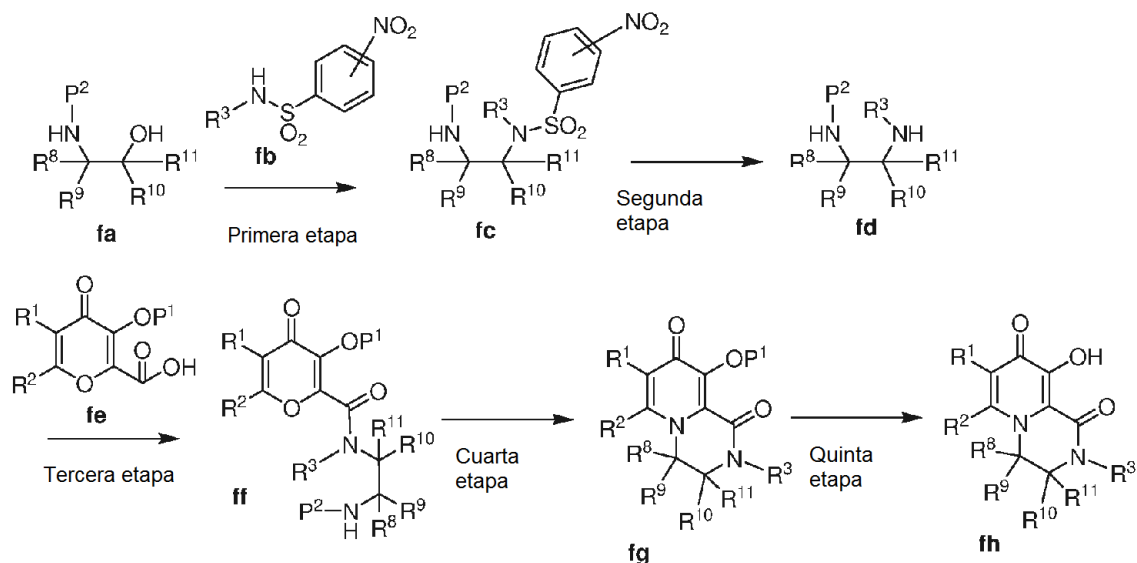
35 Una base, tal como trietilamina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina, etc. y cloroformiato de etilo se añaden a un compuesto ea en presencia de un disolvente, tal como THF, dioxano, diclorometano, tolueno, etc. o en un disolvente mixto de los mismos. Un agente de reducción que tiene un bajo poder de reducción, tal como borohidruro sódico, etc. se le añade y una reacción se realiza de -20 °C a 60 °C, preferiblemente de -10 °C a 20 °C durante 0,2 horas a 12 horas, preferiblemente de 0,5 horas a 6 horas, de este modo, puede obtenerse un compuesto eb.

40 Segunda etapa

45 Un compuesto ec puede obtenerse sometiendo el compuesto eb a la reacción de desprotección de grupo hidroxilo general conocida.

Síntesis del compuesto fh (véase: Ejemplo 50)

[Fórmula química 87]



(en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente)

5

Primera etapa

Un compuesto **fb** y trifetilfosfina se añaden a un compuesto **fa** en presencia de un disolvente, tal como THF, diclorometano, dioxano, acetonitrilo, etc. o en un disolvente mixto de los mismos. Se le añade DIAD y una reacción se realiza de 0 °C a 60 °C, preferiblemente de 10 °C a 30 °C durante 0,5 horas a 12 horas, preferiblemente de 1 hora a 12 horas, de este modo, puede obtenerse un compuesto **fc**.

Segunda etapa

Un compuesto **fd** puede obtenerse añadiendo una base, tal como carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de litio, carbonato de cesio, etc. y tiol, tal como bencenotiol, etc. al compuesto **fc** en presencia de un disolvente, tal como THF, dioxano, acetonitrilo, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, y realizando una reacción de 0 °C a 60 °C, preferiblemente de 10 °C a 30 °C durante 0,5 horas a 12 horas, preferiblemente de 1 hora a 12 horas.

20 Tercera etapa

Un compuesto **ff** puede obtenerse añadiendo un compuesto **fe** que tiene un sustituyente correspondiente a un compuesto objetivo al compuesto **fd** en un disolvente, tal como DMF, THF, diclorometano, acetonitrilo etc. en presencia de un agente de deshidratación-condensación, tal como dicitohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol, dicitohexilcarbodiimido-N-hidroxibenzotriazol, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, ácido hexafluorofosfórico 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, WSC-HCl etc., y realizando una reacción de 0 °C a 60 °C, preferiblemente de 10 °C a 40 °C durante 1 hora a 48 horas, preferiblemente de 2 horas a 24 horas.

30 Cuarta etapa

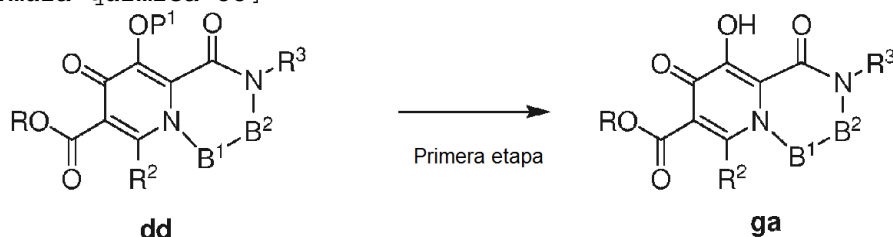
Un compuesto **fg** puede obtenerse sometiendo el compuesto **ff** a la reacción de desprotección general conocida relativa a un grupo P^2 en un grupo amino, posteriormente, añadiendo una base, tal como una solución acuosa de carbonato sódico, una solución acuosa de carbonato potásico, etc. en un disolvente, tal como agua, etanol, metanol, acetonitrilo, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, y realizando una reacción de 20 °C a 80 °C, preferiblemente de 20 °C a 70 °C durante 0,5 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 6 horas.

Quinta etapa

Un compuesto **fh** puede obtenerse sometiendo el compuesto **fd** a la reacción de desprotección de grupo hidroxilo general conocida.

Síntesis del compuesto **ga** (véase: Ejemplo 51)

[Fórmula química 88]



(en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente)

5

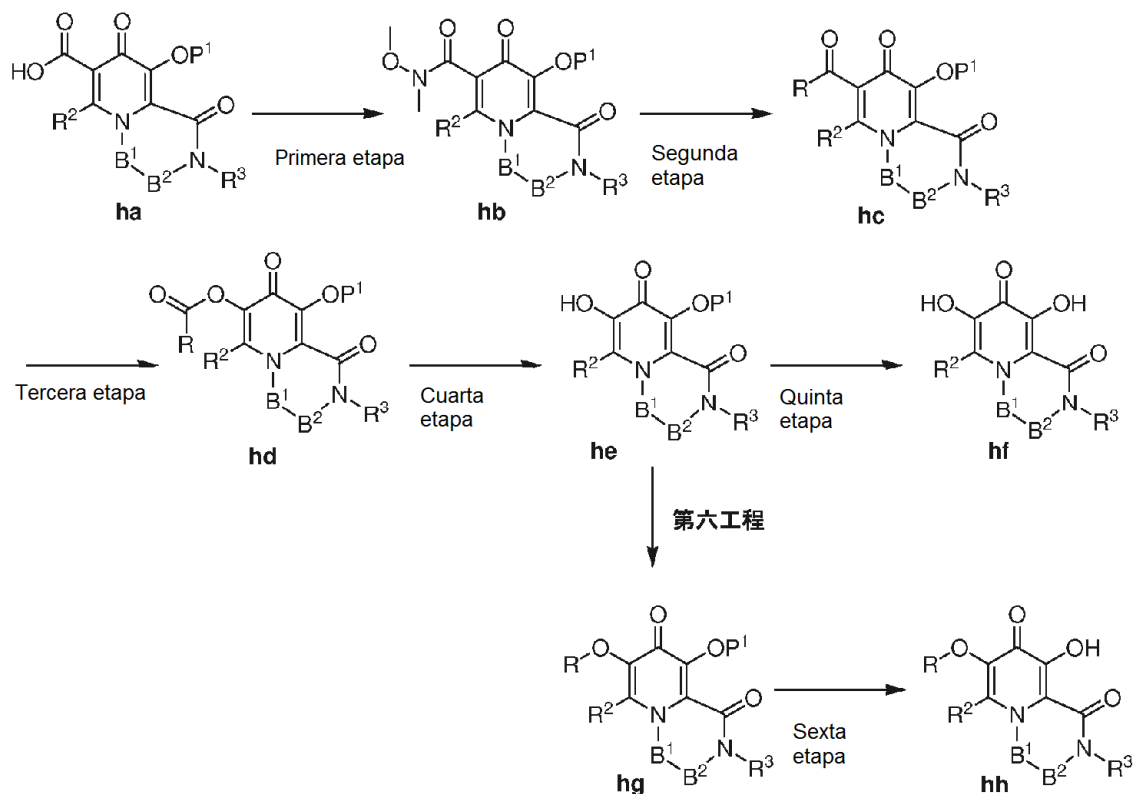
Primera etapa

Un compuesto ga puede obtenerse sometiendo un compuesto dd a la reacción de desprotección de grupo hidroxilo general conocida.

10

Síntesis del compuesto hh (véase: Ejemplo 52)

[Fórmula química 89]



15

(en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente)

Primera etapa

20

Un compuesto hb puede obtenerse añadiendo clorhidrato de O,N-dimetilhidroxilamina a un compuesto ha en un disolvente, tal como DMF, THF, diclorometano, acetonitrilo etc. en presencia de un agente de deshidratación-condensación, tal como dicitlohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol, dicitlohexilcarbodiimido-N-hidroxibenzotriazol, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolino, ácido hexafluorofosfórico 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, WSC·HCl, HATU, etc., añadiendo una base terciaria, tal como trietilamina, diisopropiletamina, N-metilmorfolina, etc., y realizando una reacción de 0 °C a 60 °C, preferiblemente de 10 °C a 40 °C durante 1 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 horas a 12 horas.

25

Segunda etapa

- 5 Un compuesto hc puede obtenerse añadiendo un reactivo de Grignard (R-MgBr) al compuesto hb a de -80 °C a -40 °C en presencia de un disolvente, tal como THF, éter, diclorometano, dioxano, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, y realizando una reacción de -80 °C a 0 °C, preferiblemente de -60 °C a -20 °C durante 0,5 horas a 24 horas, preferiblemente de 0,5 horas a 6 horas.

Tercera etapa

- 10 Un compuesto hd puede obtenerse añadiendo mCPBA al compuesto hc en presencia de un disolvente, tal como cloroformo y diclorometano, y realizando una reacción de -20 °C a 30 °C, preferiblemente de 10 °C a 30 °C durante 0,1 horas a 12 horas, preferiblemente de 0,5 horas a 6 horas.

Cuarta etapa

- 15 Un compuesto he puede obtenerse añadiendo una solución acuosa de hidróxido sódico al compuesto hd en presencia de un disolvente, tal como etanol etc., y realizando una reacción de 0 °C a 120 °C, preferiblemente de 30 °C a 90 °C durante 1 minuto a 10 horas, preferiblemente de 30 minutos a 120 minutos.

Quinta etapa

Un compuesto hf puede obtenerse sometiendo el compuesto he a la reacción de desprotección de grupo hidroxilo general conocida.

Sexta etapa

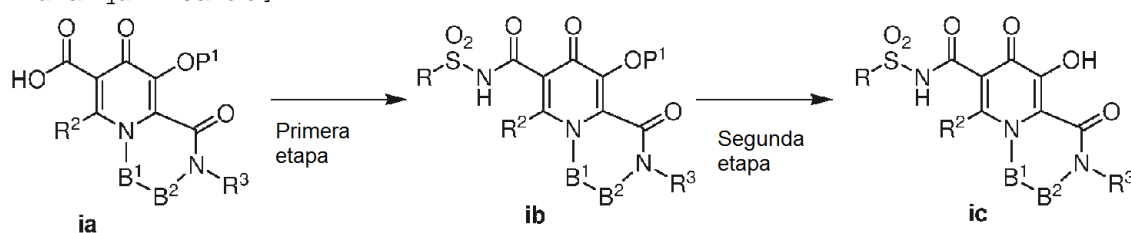
- 30 Un compuesto hg puede obtenerse añadiendo un compuesto R-Br, etc. correspondiente a un compuesto objetivo, a un compuesto he en presencia de un disolvente, tal como cloroformo, diclorometano, THF, tolueno, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, añadiendo una base metálica, tal como hidruro sódico, metilato sódico, n-butillitio, etc., y realizando una reacción de -20 °C a 120 °C, preferiblemente de 0 °C a 30 °C durante 0,5 horas a 12 horas, preferiblemente de 1 horas a 6 horas.

Séptima etapa

- 35 Un compuesto hh puede obtenerse sometiendo el compuesto hg a la reacción de desprotección de grupo hidroxilo general conocida.

Síntesis del compuesto ic (véase: Ejemplo 53)

40 [Fórmula química 90]



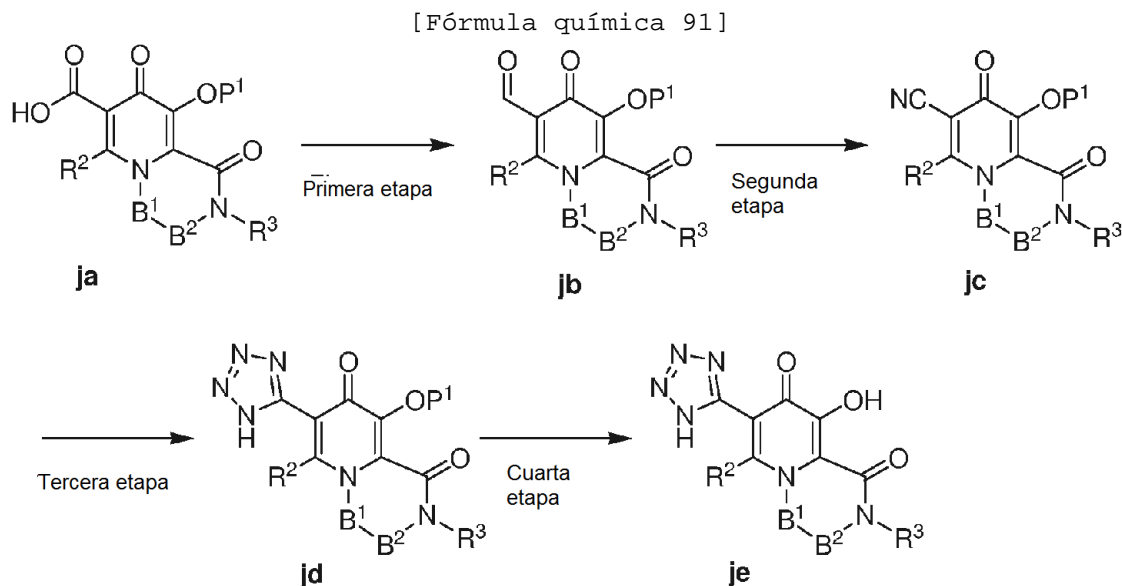
Primera etapa

- 45 Una amina terciaria, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, etc., y un reactivo de cloración, tal como clorocarbonato de etilo y cloroformiato de etilo se añaden a un compuesto ia en presencia de un disolvente, tal como DMF, DMA, NMP, THF, etc. o en un disolvente mixto de los mismos y la mezcla se agita de 0 °C a 30 °C durante 0,1 horas a 1 hora. Un compuesto R-SO₂-NH₂ (por ejemplo: metanosulfonilamida) correspondiente a una sustancia objetivo y DMAP se le añaden, y se realiza una reacción de 40 °C a 100 °C, preferiblemente de 40 °C a 80 °C durante 0,5 horas a 12 horas, preferiblemente de 1 horas a 6 horas, de este modo, puede obtenerse un compuesto ib.

Segunda etapa

- 55 Un compuesto ic puede obtenerse sometiendo el compuesto ib a la reacción de desprotección de grupo hidroxilo general conocida.

Síntesis del compuesto je (véase: Ejemplo 54)



5

(en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente)

Primera etapa

- 10 Una amina terciaria, tal como trietilamina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina, etc. y clorocarbonato de etilo o clorocarbonato de etilo se añaden a un compuesto ja en presencia de un disolvente, tal como THF, dioxano, diclorometano, tolueno, DMF, etc. o en un disolvente mixto de los mismos. Se le añade un agente de reducción que tenga baja reactividad, tal como borohidruro sódico, etc. y se realiza una reacción de -20 °C a 40 °C, preferiblemente de -10 °C a 20 °C durante 0,2 horas a 12 horas, preferiblemente de 0,5 horas a 6 horas para obtener un intermedio de alcohol. Este intermedio se disuelve en diclorometano, cloroformo, etc., se añade un agente de oxidación, tal como TEMPO, dióxido de manganeso, PDC, etc., y se realiza una reacción de -40 °C a 30 °C, preferiblemente de 0 °C a 30 °C durante 0,1 horas a 24 horas, preferiblemente de 0,5 horas a 12 horas, de este modo, puede obtenerse un compuesto jb.

20 Segunda etapa

Un compuesto jc puede obtenerse añadiendo amoniaco acuoso al 28 % y yodo al compuesto jb en presencia de un disolvente, tal como THF, dioxano, diclorometano, etc., y realizando una reacción de 0 °C a 40 °C, preferiblemente de 10 °C a 30 °C durante 0,5 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 horas a 6 horas.

25

Tercera etapa

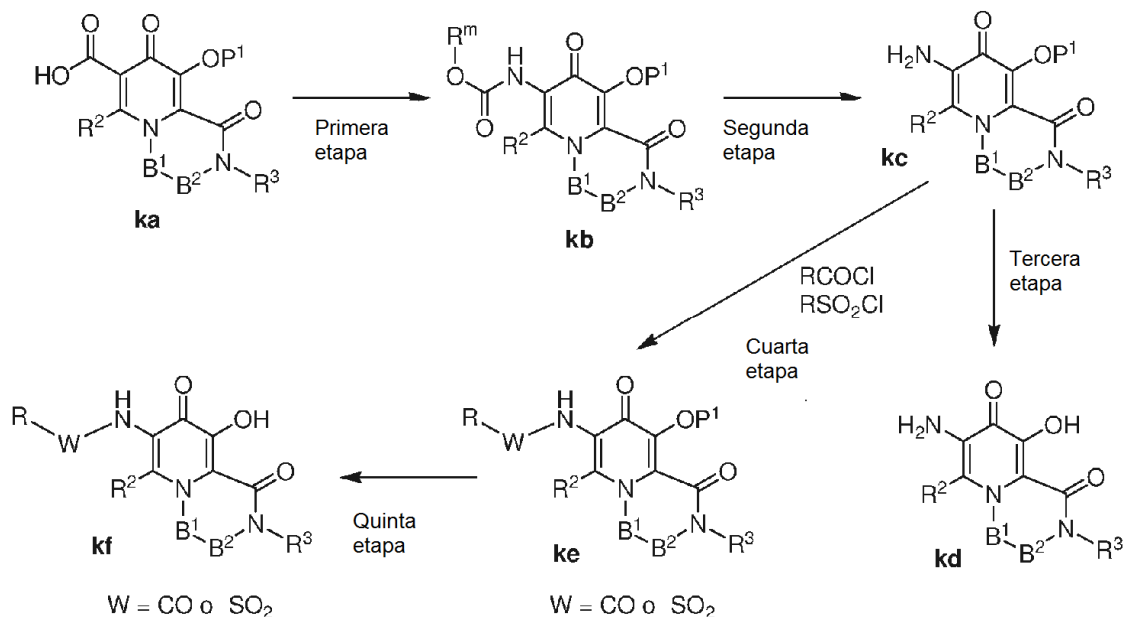
- 30 Un compuesto jd puede obtenerse añadiendo azida sódica y amina terciaria, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, etc. al compuesto jc en presencia de un disolvente, tal como tolueno, xileno, THF, dioxano, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, y realizando una reacción de 0 °C a 60 °C, preferiblemente de 10 °C a 40 °C durante 0,5 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 horas a 12 horas.

Cuarta etapa

- 35 Un compuesto je puede obtenerse sometiendo el compuesto jd a la reacción de desprotección de grupo hidroxilo general conocida.

Síntesis de los compuestos kd y kf (véase: Ejemplo 56 y derivado del mismo)

[Fórmula química 92]



(en la que R^m es alquilo inferior, R es un sustituyente correspondiente a un compuesto objetivo, W es -C(=O)- o -SO₂-, y cada uno de los otros símbolos es como se ha definido anteriormente)

Primera etapa

Una amina terciaria, tal como trietilamina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina, etc. y clorocarbonato de etilo o clorocarbonato de etilo se añaden a un compuesto ka en presencia de un disolvente, tal como THF, dioxano, diclorometano, tolueno, DMF, etc. o en un disolvente mixto de los mismos. Se le añade azida sódica para realizar una reacción a 0 °C a 40 °C, preferiblemente de 10 °C a 30 °C durante 0,5 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 12 horas. Posteriormente, se añade un alcohol (R^m-OH) y se realiza una reacción de 20 °C a 60 °C, preferiblemente de 20 °C a 50 °C durante 0,5 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 12 horas, de este modo, puede obtenerse un compuesto kb.

Segunda etapa

Un compuesto kc puede obtenerse añadiendo una base tal como una solución acuosa de hidróxido sódico, una solución acuosa de hidróxido potásico, etc. al compuesto kb en un disolvente, tal como etanol, metanol, agua, etc. o en un disolvente mixto de los mismos y realizando una reacción de 20 °C a 80 °C, preferiblemente de 40 °C a 60 °C durante 0,5 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 12 horas.

Tercera etapa

Un compuesto kd puede obtenerse sometiendo el compuesto kc a la reacción de desprotección de grupo hidroxilo general conocida.

Cuarta etapa

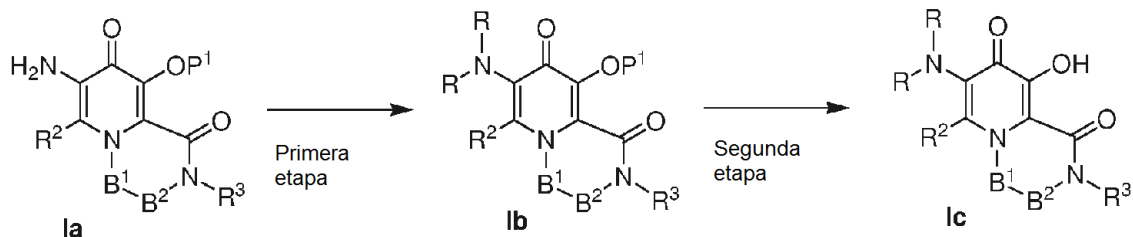
Un compuesto ke puede obtenerse añadiendo cloruro de ácido (R-CO-Cl) o cloruro de sulfonilo (R-SO₂-Cl) correspondiente a una sustancia objetivo, a un compuesto kc en un disolvente, tal como THF, dioxano, tolueno, diclorometano, etc., añadiendo amina terciaria, tal como piridina, trietilamina, N-metilmorfolina, etc. según sea necesario, y realizando una reacción de -20 °C a 40 °C, preferiblemente de 0 °C a 30 °C durante 0,1 horas a 12 horas, preferiblemente de 0,2 horas a 6 horas.

Quinta etapa

Un compuesto kf puede obtenerse sometiendo el compuesto ke a la reacción de desprotección de grupo hidroxilo general conocida.

Síntesis del compuesto lc (véase: Ejemplo 60)

[Fórmula química 93]



5 (en la que R es un sustituyente correspondiente a un compuesto objetivo, y cada uno de los otros símbolos es como se ha definido anteriormente)

Primera etapa

10 Se añade hidruro sódico a un compuesto 1a en un disolvente, tal como THF, diclorometano, DMF, etc. Se le añade R-L (L es un grupo saliente, tal como halógeno, OMs, etc.) correspondiente a una sustancia objetivo y se realiza una reacción de -20 °C a 40 °C, preferiblemente de 0 °C a 30 °C durante 0,1 horas a 12 horas, preferiblemente de 0,2 horas a 6 horas, de este modo, puede obtenerse un compuesto 1b.

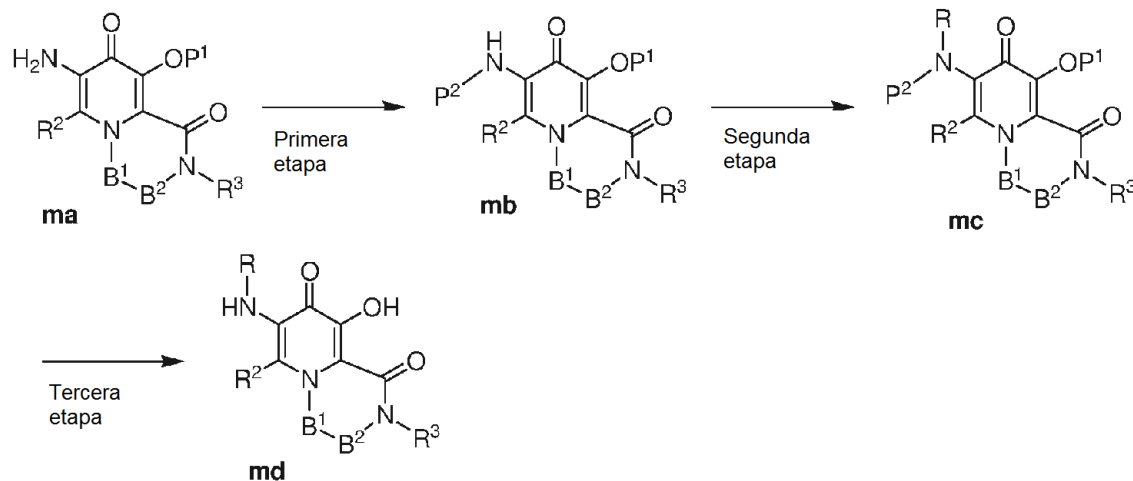
15 Como alternativa, un compuesto 1b puede obtenerse añadiendo formaldehído a un compuesto 1a en un disolvente de ácido fórmico y realizando una reacción de 70 °C a 110 °C durante 0,5 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 horas a 12 horas.

Segunda etapa

20 Un compuesto 1c puede obtenerse sometiendo el compuesto 1b a la reacción de desprotección de grupo hidroxilo general conocida.

Síntesis del compuesto md (véase: Ejemplo 61)

25 [Fórmula química 94]



30 (en la que R es un sustituyente correspondiente a un compuesto objetivo, y cada uno de los otros símbolos es como se ha definido anteriormente)

Primera etapa

35 Un cuerpo protegido de amina mb puede obtenerse añadiendo Boc₂O, etc. a un compuesto ma en un disolvente, tal como THF, dioxano, acetonitrilo, agua, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, y añadiendo este a una reacción de protección de amina.

Segunda etapa

40 Se añade hidruro sódico a un compuesto mb en un disolvente, tal como THF, diclorometano, DMF, etc. Se le añade R-L (L es un grupo saliente, tal como halógeno, OMs, etc.) correspondiente a una sustancia objetivo y se realiza una

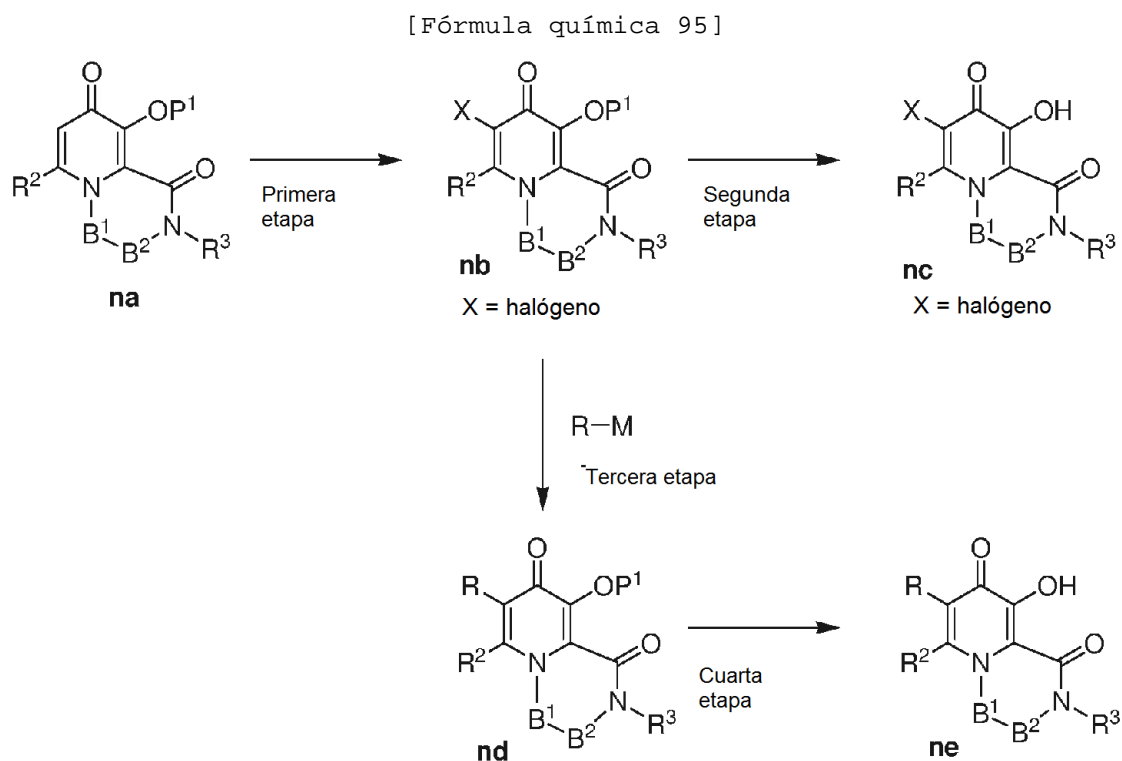
reacción de -20 °C a 40 °C, preferiblemente de 0 °C a 30 °C durante 0,1 horas a 12 horas, preferiblemente de 0,2 horas a 6 horas, de este modo, puede obtenerse un compuesto mc.

Tercera etapa

5 Un compuesto md puede obtenerse sometiendo el compuesto mc a la reacción de desprotección de grupo amino y grupo hidroxilo general conocida.

Síntesis del compuesto nc y el compuesto ne (véase: Ejemplos 63 y 64)

10



15 (en la que X es halógeno, M es éster de ácido borónico, tal como B(O-fenil)₃ etc., y cada uno de los otros símbolos es como se ha definido anteriormente)

Primera etapa

20 Un compuesto nb puede obtenerse añadiendo un reactivo de halogenación (por ejemplo, NBS, NCS, bromo, etc.) a un compuesto na en un disolvente, tal como diclorometano, tolueno, THF, dioxano, etc., y realizando una reacción durante 0,1 horas a 12 horas, preferiblemente de 0,2 horas a 6 horas en la condición de sobrecalentamiento a reflujo.

Segunda etapa

25 Un compuesto nc puede obtenerse sometiendo el compuesto nb a la reacción de desprotección de grupo hidroxilo general conocida.

Tercera etapa

30 Se añade éster de ácido borónico (R-M), correspondiente a una sustancia objetivo, a un compuesto nb en un disolvente, tal como tolueno, THF, DMF, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, y se añade una base tal como carbonato potásico, carbonato sódico, hidróxido sódico, etc. Un catalizador de paladio 0-valente (por ejemplo: Pd(PPh₃)₄) se le añade en una corriente de nitrógeno y se realiza una reacción de 60 °C a 120 °C, preferiblemente de 80 °C a 110 °C durante 1 hora a 48 horas, preferiblemente de 2 horas a 24 horas, de este modo, puede obtenerse un compuesto nd.

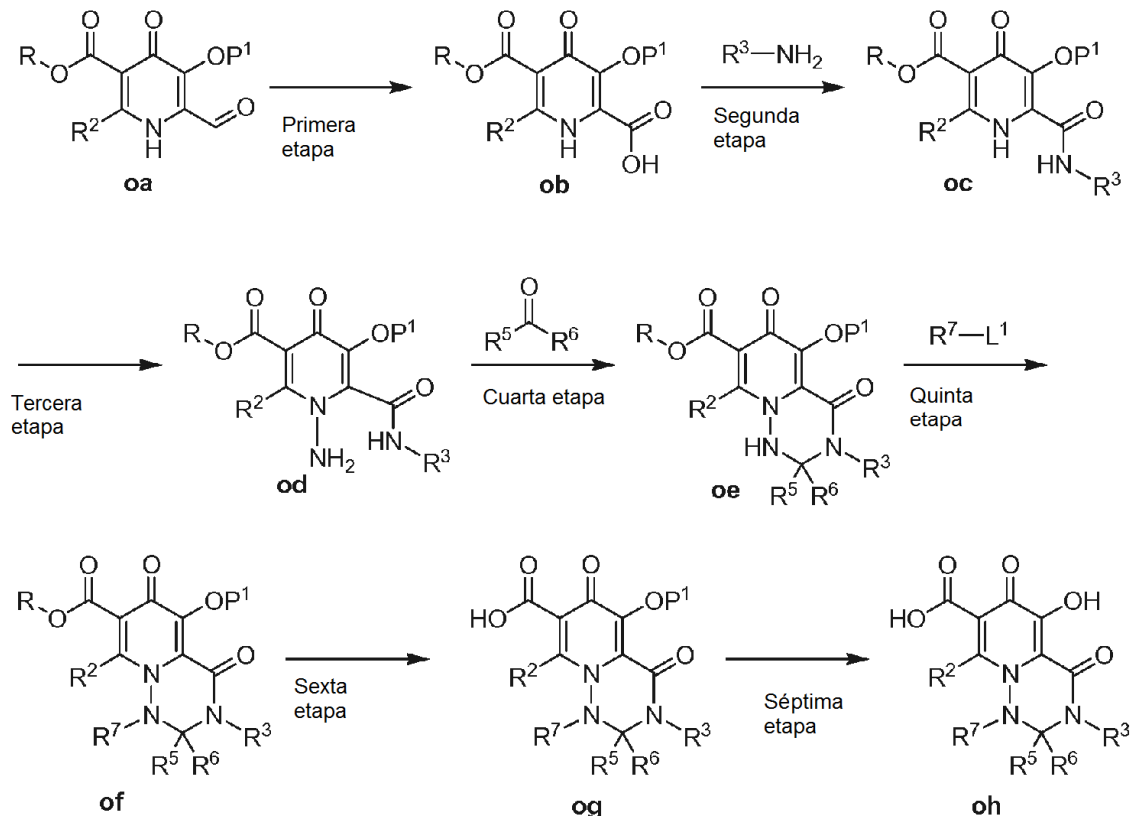
Cuarta etapa

40 Un compuesto ne puede obtenerse sometiendo el compuesto nd a la reacción de desprotección de grupo hidroxilo

general conocida.

Síntesis del compuesto oh (véase: Ejemplo 65)

5 [Fórmula química 96]



10 (en la que R es un grupo protector de carboxilo, tal como alquilo inferior, etc., R^7 es como se ha definido en el punto 1', L^1 es un grupo saliente, tal como halógeno, OMs, OTs, etc., y el otro símbolo es como se ha definido anteriormente)

Primera etapa

15 Un compuesto ob puede obtenerse añadiendo clorito sódico y ácido amidosulfúrico a un compuesto oa en presencia de un disolvente, tal como THF, dioxano, diclorometano, acetonitrilo, etc., y realizando una reacción de 0 °C a 40 °C, preferiblemente de 0 °C a 30 °C durante 0,1 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 horas a 12 horas.

Segunda etapa

20 Un compuesto oc puede obtenerse añadiendo un agente de condensación, tal como HATU, WSC·HCl etc. al compuesto ob en presencia de un disolvente, tal como DMF, DMA, NMP, THF, etc., añadiendo amina (R^3-NH_2) correspondiente a una sustancia objetivo, y amina terciaria, tal como trietilamina, N-metilmorfolina, piridina, etc., y realizando una reacción de 10 °C a 60 °C, preferiblemente de 20 °C a 40 °C durante 0,1 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 horas a 12 horas.

25

Tercera etapa

30 Un compuesto od puede obtenerse añadiendo carbonato potásico, carbonato sódico y 0-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina al compuesto oc en presencia de un disolvente, tal como DMF, DMA, NMP, THF, etc., y realizando una reacción de 10 °C a 60 °C, preferiblemente de 20 °C a 40 °C durante 0,1 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 horas a 12 horas.

Cuarta etapa

35 Un compuesto oe puede obtenerse añadiendo $R^5-C(=O)-R^6$ y ácido acético al compuesto od en presencia de un disolvente, tal como tolueno, DMF, DMA, NMP, THF, etc., y realizando una reacción de 60 °C a 120 °C,

preferiblemente de 80 °C a 110 °C durante 0,1 hora a 24 horas, preferiblemente de 1 horas a 12 horas.

Quinta etapa

- 5 Un compuesto of puede obtenerse añadiendo un compuesto R^7-L^1 correspondiente a una sustancia objetivo, y una base tal como carbonato sódico, carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc. al compuesto of en presencia de un disolvente, tal como DMF, DMA, NMP, THF, etc., y realizando una reacción de 0 °C a 60 °C, preferiblemente de 10 °C a 40 °C durante 0,1 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 horas a 12 horas.

10 Sexta etapa

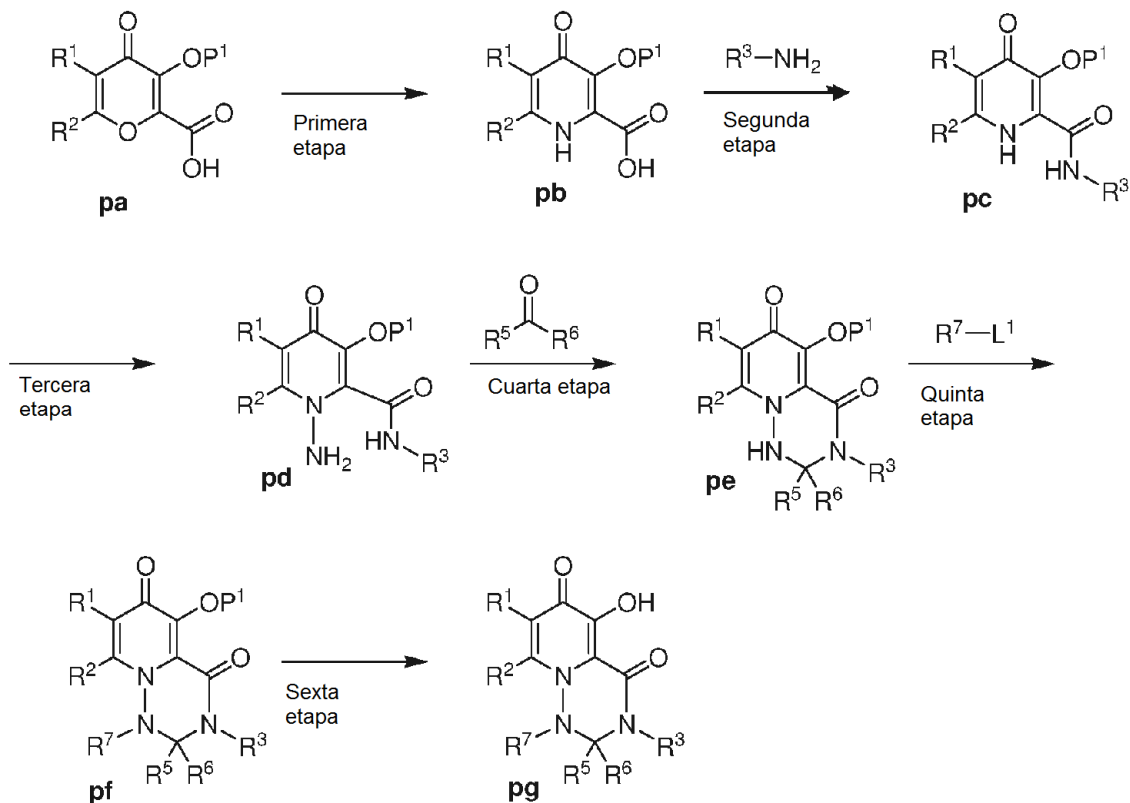
Un compuesto og puede obtenerse sometiendo el compuesto of a la reacción de desprotección de grupo carboxilo general conocida.

15 Séptima etapa

Un compuesto oh puede obtenerse sometiendo el compuesto og a la reacción de desprotección de grupo hidroxilo general conocida.

20 Síntesis del compuesto pg (véase: Ejemplo 95)

[Fórmula química 97]



25 (en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente)

Primera etapa

- 30 Un compuesto pb puede obtenerse añadiendo amoniaco acuoso a un compuesto pa, y realizando una reacción de 0 °C a 30 °C, preferiblemente de 10 °C a 30 °C durante 0,5 horas a 48 horas, preferiblemente de 1 horas a 24 horas.

Segunda etapa

- 35 Un compuesto pc puede obtenerse añadiendo un agente de condensación, tal como HATU, WSC·HCl etc. al compuesto pb en presencia de un disolvente, tal como DMF, DMA, NMP, THF, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, añadiendo amina (R^3-NH_2) correspondiente a una sustancia objetivo y, en caso necesario, amina terciaria, tal como trietilamina, N-metilmorfolina etc., y realizando una reacción de 10 °C a 60 °C, preferiblemente de 20 °C a

40 °C durante 0,1 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 horas a 12 horas.

Tercera etapa

- 5 Un compuesto pd puede obtenerse añadiendo carbonato potásico, carbonato sódico y O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina al compuesto pc en presencia de un disolvente, tal como DMF, DMA, NMP, THF, etc., y realizando una reacción de 10 °C a 60 °C, preferiblemente de 20 °C a 40 °C durante 0,1 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 horas a 12 horas.

10 Cuarta etapa

Un compuesto pe puede obtenerse añadiendo $R^5-C(=O)-R^6$ y ácido acético al compuesto pd en presencia de un disolvente, tal como tolueno, DMF, DMA, NMP, THF, etc., y realizando una reacción de 60 °C a 120 °C, preferiblemente de 80 °C a 110 °C durante 0,1 hora a 12 horas, preferiblemente de 0,2 horas a 6 horas.

15

Quinta etapa

Un compuesto pf puede obtenerse añadiendo un compuesto R^7-L^1 correspondiente a una sustancia objetivo, y una base tal como carbonato sódico, carbonato de potasio, carbonato de cesio etc. al compuesto pe en presencia de un disolvente, tal como DMF, DMA, NMP, THF, etc., y realizando una reacción de 0 °C a 60 °C, preferiblemente de 10 °C a 40 °C durante 0,1 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 horas a 12 horas.

20

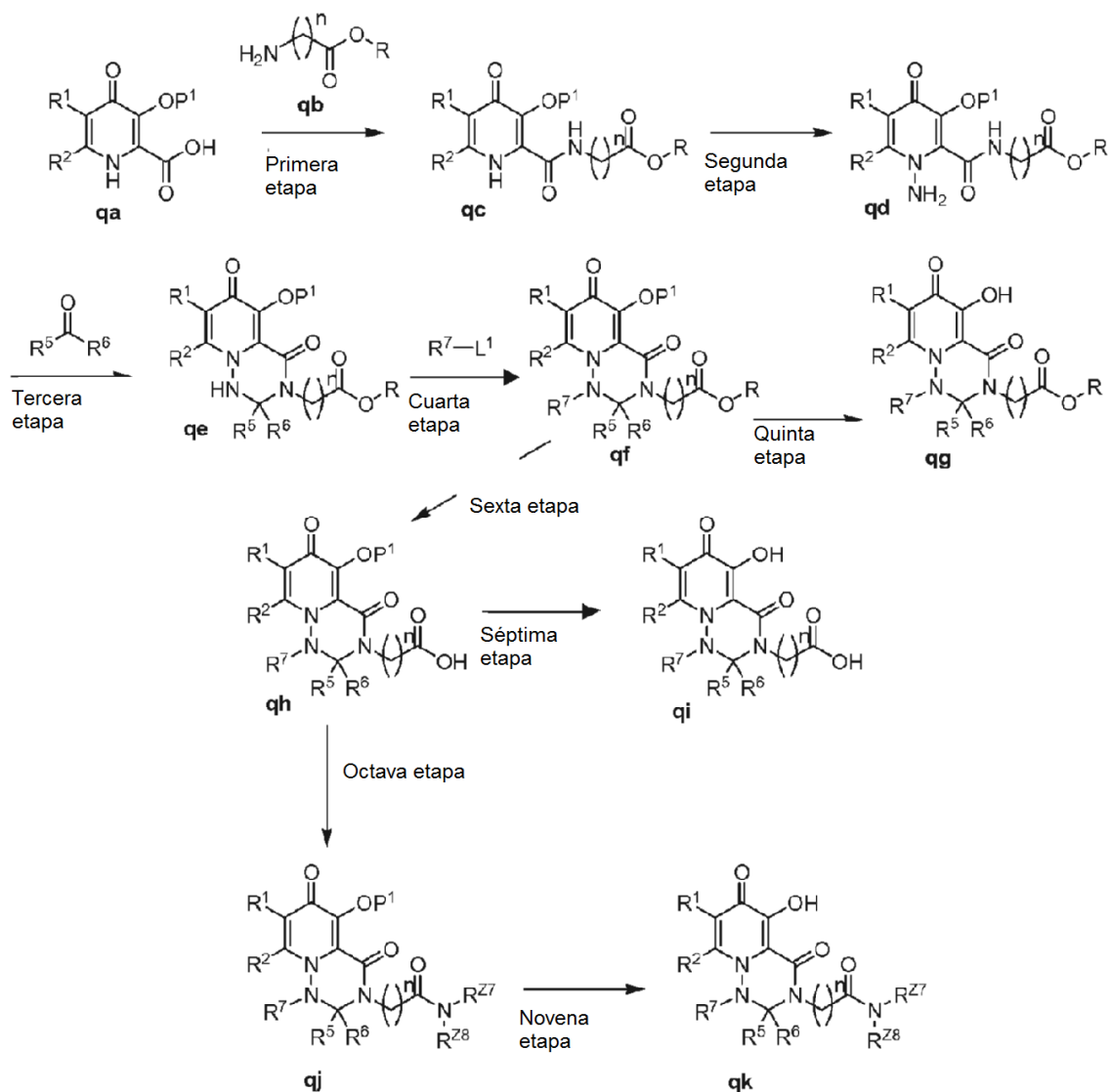
Sexta etapa

- 25 Un compuesto pg puede obtenerse sometiendo el compuesto pf a la reacción de desprotección de grupo hidroxilo general conocida.

Síntesis del compuesto qg, compuesto qi y compuesto qk (véase: Ejemplo 128)

30

[Fórmula química 98]



(en la que R representa un grupo protector de carboxilo, n representa un número entero de 0 a 6, R^{Z7} y R^{Z8} son como se han definido en el punto 1', y cada uno de los otros símbolos es como se ha definido anteriormente)

5

Primera etapa

Un compuesto **qc** puede obtenerse añadiendo un agente de condensación, tal como HATU, WSC·HCl etc. a un compuesto **qa** en presencia de un disolvente, tal como piridina, DMF, DMA, NMP, THF, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, añadiendo un compuesto **qb** y, en caso necesario, amina terciaria, tal como trietilamina, N-metilmorfolina etc., y realizando una reacción de 10 °C a 60 °C, preferiblemente de 20 °C a 40 °C durante 0,1 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 horas a 12 horas.

15

Segunda etapa

Un compuesto **qd** puede obtenerse añadiendo carbonato potásico, carbonato sódico y O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina al compuesto **qc** en presencia de un disolvente, tal como DMF, DMA, NMP, THF etc. o en un disolvente mixto de los mismos, y realizando una reacción de 10 °C a 60 °C, preferiblemente de 20 °C a 40 °C durante 0,1 horas a 48 horas, preferiblemente de 1 horas a 24 horas.

20

Tercera etapa

Un compuesto **pe** puede obtenerse añadiendo $R^5-C(=O)-R^6$ y ácido acético al compuesto **qd** en presencia de un disolvente, tal como tolueno, DMF, DMA, NMP, THF etc. o en un disolvente mixto de los mismos y realizando una reacción de 60 °C a 120 °C, preferiblemente de 80 °C a 110 °C durante 0,1 hora a 12 horas, preferiblemente de 0,2

25

horas a 6 horas.

Como alternativa, un compuesto qe puede obtenerse realizando una reacción de 100 °C a 200 °C durante 5 minutos a 1 hora en una condición de irradiación de microondas en un disolvente, tal como etanol, alcohol isopropílico, etc.

5

Cuarta etapa

10 Un compuesto qf puede obtenerse añadiendo un compuesto R^7-L^1 correspondiente a una sustancia objetivo, y una base tal como carbonato sódico, carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc. al compuesto qe en presencia de un disolvente, tal como DMF, DMA, NMP, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, y realizando una reacción de 0 °C a 60 °C, preferiblemente de 10 °C a 40 °C durante 0,1 horas a 48 horas, preferiblemente de 1 horas a 24 horas.

Quinta etapa

15 Un compuesto qg puede obtenerse sometiendo el compuesto qf a la reacción de desprotección de grupo hidroxilo general conocida.

Sexta etapa

20 Un compuesto qh puede obtenerse sometiendo el compuesto qf a la reacción de desprotección de grupo carboxilo general conocida.

Séptima etapa

25 Un compuesto qi puede obtenerse sometiendo el compuesto qh a la reacción de desprotección de grupo hidroxilo general conocida.

Octava etapa

30 Un compuesto qj puede obtenerse añadiendo un agente de condensación, tal como HATU, WSC·HCl, etc. a un compuesto qh en presencia de un disolvente, tal como piridina, DMF, DMA, NMP, THF, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, añadiendo un compuesto $HNR^{Z7}R^{Z8}$ y, en caso necesario, amina terciaria, tal como trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina etc., y realizando una reacción de 10 °C a 60 °C, preferiblemente de 20 °C a 40 °C durante 0,1 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 horas a 12 horas.

35

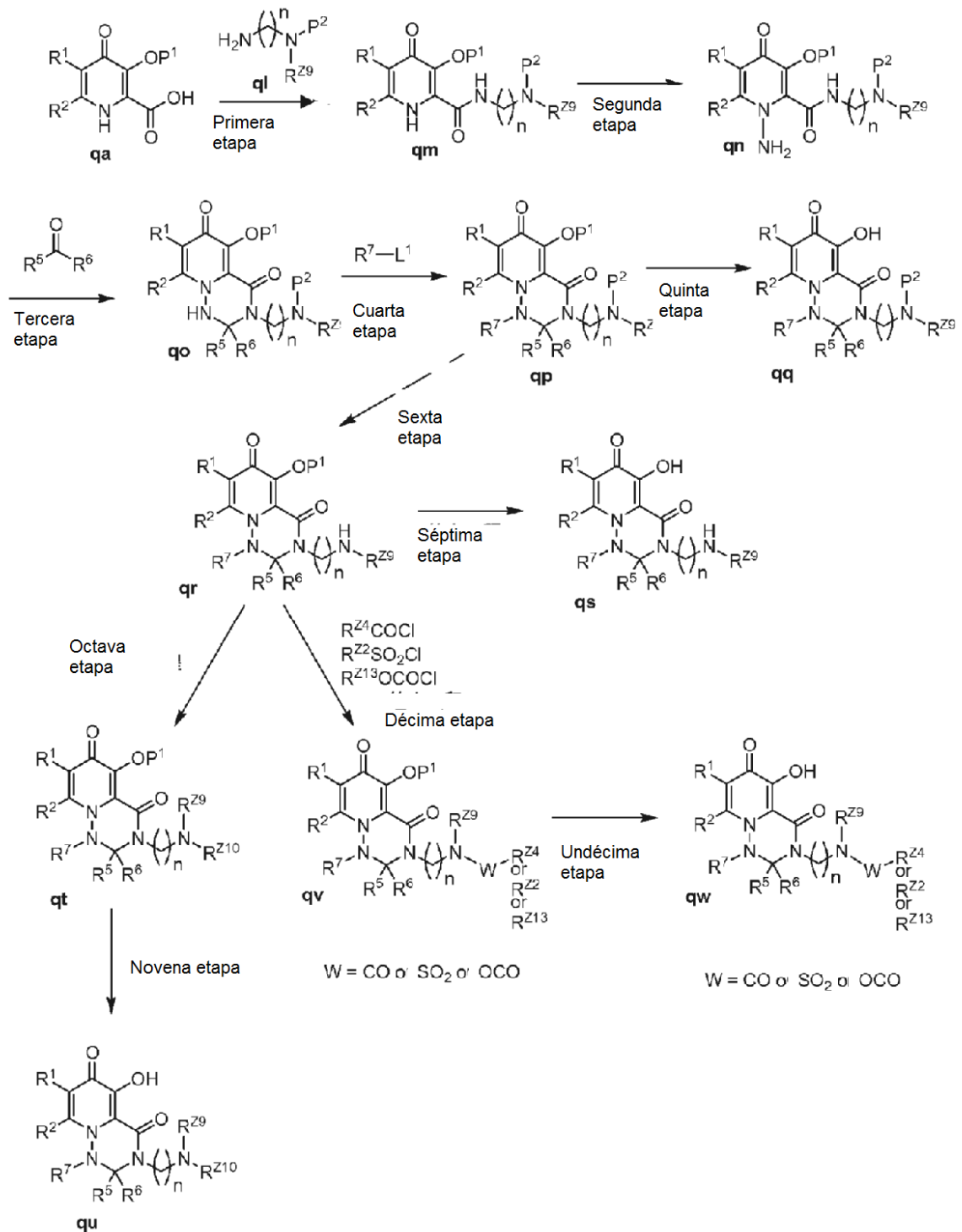
Novena etapa

Un compuesto qk puede obtenerse sometiendo el compuesto qj a la reacción de desprotección de grupo hidroxilo general conocida.

40

Síntesis del compuesto qq, compuesto qs, compuesto qu y compuesto qw (véase: Ejemplo 128)

[Fórmula química 99]



(en los que R^{22} , R^{24} , R^{29} , R^{210} , y R^{213} son como se han definido en el punto 1', y cada uno de los otros símbolos es como se ha definido anteriormente)

5 Etapa 1

10 Un compuesto qm puede obtenerse añadiendo un agente de condensación, tal como HATU, WSC HCl, etc. a un compuesto qa en presencia de un disolvente, tal como piridina, DMF, DMA, NMP, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, añadiendo un compuesto ql y, en caso necesario, amina terciaria, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, etc., y realizando una reacción de 10 °C a 60 °C, preferiblemente de 20 °C a 40 °C durante 0,1 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 horas a 12 horas.

Segunda etapa

- 5 Un compuesto qn puede obtenerse añadiendo carbonato potásico, carbonato sódico y O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina al compuesto qm en presencia de un disolvente, tal como DMF, DMA, NMP, THF, etc., y realizando una reacción de 10 °C a 60 °C, preferiblemente de 20 °C a 40 °C durante 0,1 horas a 48 horas, preferiblemente de 1 horas a 24 horas.

Tercera etapa

- 10 Un compuesto pe puede obtenerse añadiendo $R^5-C(=O)-R^6$ y ácido acético al compuesto qn en presencia de un disolvente, tal como tolueno, DMF, DMA, NMP, THF etc. o en un disolvente mixto de los mismos y realizando una reacción de 60 °C a 120 °C, preferiblemente de 80 °C a 110 °C durante 0,1 hora a 12 horas, preferiblemente de 0,2 horas a 6 horas.
- 15 Como alternativa, un compuesto qo puede obtenerse realizando una reacción de 100 °C a 200 °C durante 5 minutos a 1 hora en una condición de irradiación de microondas en un disolvente, tal como etanol etc.

Cuarta etapa

- 20 Un compuesto qp puede obtenerse añadiendo un compuesto R^7-L^1 correspondiente a una sustancia objetivo, y una base tal como carbonato sódico, carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc. al compuesto qo en presencia de un disolvente, tal como DMF, DMA, NMP, THF, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, y realizando una reacción de 0 °C a 60 °C, preferiblemente de 10 °C a 40 °C durante 0,1 horas a 48 horas, preferiblemente de 1 horas a 24 horas.

25

Quinta etapa

Un compuesto qq puede obtenerse sometiendo el compuesto qp a la reacción de desprotección de grupo hidroxilo general conocida.

30

Sexta etapa

Un compuesto qr puede obtenerse sometiendo el compuesto qp a la reacción de desprotección de grupo amino general conocida.

35

Séptima etapa

Un compuesto qs puede obtenerse sometiendo el compuesto qr a la reacción de desprotección de grupo hidroxilo general conocida.

40

Octava etapa

Un compuesto qt puede obtenerse añadiendo un compuesto $R^{Z10}-L^1$ correspondiente a una sustancia objetivo y una base tal como carbonato sódico, carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc. al compuesto qr en presencia de un disolvente, tal como DMF, DMA, NMP, THF, etc. o en un disolvente de los mismos, y realizando una reacción de 0 °C a 60 °C, preferiblemente de 10 °C a 40 °C durante 0,1 horas a 48 horas, preferiblemente de 1 horas a 24 horas.

45

Novena etapa

Un compuesto qu puede obtenerse sometiendo el compuesto qt a la reacción de desprotección de grupo hidroxilo general conocida.

50

Décima etapa

Una base, tal como carbonato sódico, carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc. se añade al compuesto qr en presencia de un disolvente, tal como THF, dioxano, diclorometano, acetonitrilo, etc. Un compuesto ($R^{Z4}COCl$, $R^{Z2}SO_2Cl$ o $R^{Z13}OCOCi$) correspondiente a una sustancia objetivo se le añade, y se realiza una reacción de -20 °C a 60 °C, preferiblemente de 0 °C a 30 °C durante 0,1 horas a 48 horas, preferiblemente de 1 horas a 24 horas, de este modo, puede obtenerse un compuesto qv.

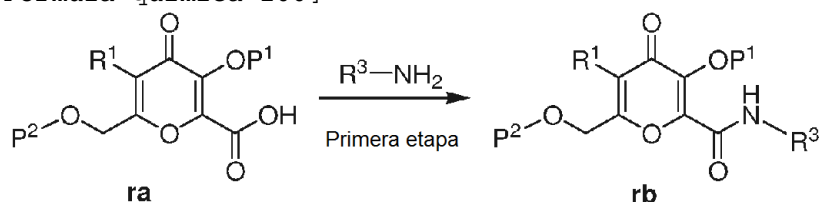
55

60 Undécima etapa

Un compuesto qw puede obtenerse sometiendo el compuesto qv a la reacción de desprotección de grupo hidroxilo general conocida.

Síntesis del compuesto rb (véase: Ejemplo 155)

[Fórmula química 100]



5

(en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente)

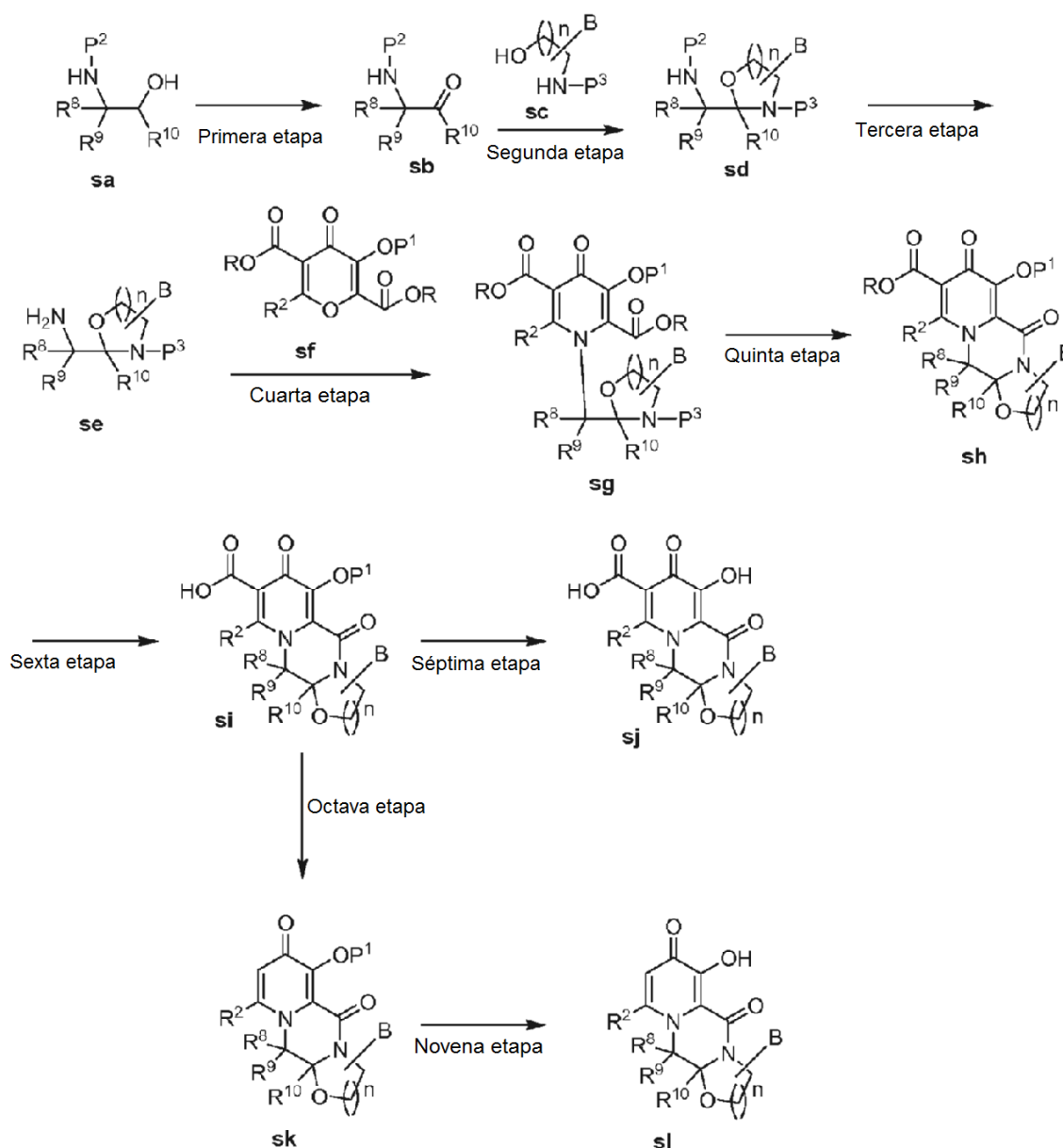
10 Un compuesto rb puede obtenerse añadiendo un compuesto R^3NH_2 , que tiene un sustituyente correspondiente a un compuesto objetivo, a un compuesto ra en presencia de un agente de deshidratación-condensación, tal como dicitohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol, dicitohexilcarbodiimido-N-hidroxibenzotriazol, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, ácido hexafluorofosfórico 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, WSC·HCl, HATU, etc. en un disolvente, tal como DMF, THF, diclorometano, acetonitrilo, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, y realizando una reacción de $-20\text{ }^\circ\text{C}$ a $60\text{ }^\circ\text{C}$, preferiblemente de $-10\text{ }^\circ\text{C}$ a $40\text{ }^\circ\text{C}$ durante 0,1 hora a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 12 horas.

15

20 Como alternativa, un compuesto rb puede obtenerse añadiendo un reactivo de acilación, tal como difenilclorofosfato, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, etc. a un compuesto ra en presencia o ausencia de una base tal como piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, 1-metilimidazol, etc. en presencia de un disolvente, tal como THF, dioxano, diclorometano, DMF, etc. para generar cloruro de ácido, añadiendo un compuesto $\text{R}^3\text{-NH}_2$ que tiene un sustituyente correspondiente a un compuesto objetivo, y realizando una reacción de $-20\text{ }^\circ\text{C}$ a $60\text{ }^\circ\text{C}$, preferiblemente de $-10\text{ }^\circ\text{C}$ a $40\text{ }^\circ\text{C}$ durante 0,1 hora a 24 horas, preferiblemente de 0,5 horas a 12 horas.

Síntesis del compuesto sl (véase: Ejemplo 49)

25 [Fórmula química 101]



(en la que P^3 es un grupo protector de amino, y puede ser un grupo que puede protegerse y/o desprotegerse por el método descrito en *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W Green (John Wiley & Sons) etc. y, por ejemplo, P^3 es arilo alquilocarbonilo inferior, alquilcarbonilo inferior, etc. B es como se ha definido en el punto 1', y cada uno de los otros símbolos es como se ha definido anteriormente.)

Primera etapa

10 Un compuesto sb puede obtenerse añadiendo un reactivo de oxidación, tal como peryodinano de Dess Martin, dióxido de manganeso, PDC, etc., a un compuesto sa en presencia de un disolvente, tal como diclorometano, THF, dioxano, tolueno etc., y realizando una reacción de $-20\text{ }^\circ\text{C}$ a $60\text{ }^\circ\text{C}$, preferiblemente de $0\text{ }^\circ\text{C}$ a $40\text{ }^\circ\text{C}$ durante 0,1 horas a 24 horas, preferiblemente de 0,5 horas a 12 horas.

15 Segunda etapa

Un compuesto sd puede obtenerse añadiendo sulfato sódico y un aminoalcohol sc correspondiente a una sustancia objetivo al compuesto sb en presencia o ausencia de un disolvente, tal como tolueno, THF etc., y realizando una reacción de $0\text{ }^\circ\text{C}$ a $80\text{ }^\circ\text{C}$, preferiblemente de $20\text{ }^\circ\text{C}$ a $60\text{ }^\circ\text{C}$ durante 0,1 horas a 24 horas, preferiblemente de 0,5 horas a 12 horas.

20

Tercera etapa

Un compuesto se puede obtenerse sometiendo el compuesto sd a la reacción de desprotección de grupo amino general conocida.

5

Cuarta etapa

Un compuesto sg puede obtenerse añadiendo un compuesto sf al compuesto se en presencia de un disolvente, tal como tolueno, THF, dioxano etc., y realizando una reacción de 40 °C a 110 °C, preferiblemente de 60 °C a 100 °C durante 0,5 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 horas a 12 horas.

10

Quinta etapa

Un compuesto sh puede obtenerse sometiendo el compuesto sg a la reacción de desprotección de grupo amino general conocida y, posteriormente, realizando una reacción de 40 °C a 110 °C, preferiblemente de 60 °C a 100 °C durante 0,1 horas a 12 horas, preferiblemente de 0,2 horas a 6 horas, en presencia de un disolvente, tal como tolueno, THF, dioxano, etc.

15

Sexta etapa

Un compuesto si puede obtenerse sometiendo el compuesto sh a la reacción de desprotección de grupo carboxilo general conocida.

20

Séptima etapa

Un compuesto sj puede obtenerse sometiendo el compuesto si a la reacción de desprotección de grupo hidroxilo general conocida.

25

Octava etapa

Un compuesto descarbonizado sk puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto si durante 1 minuto a 2 horas en irradiación de microondas en un disolvente, tal como difenil éter etc.

30

Novena etapa

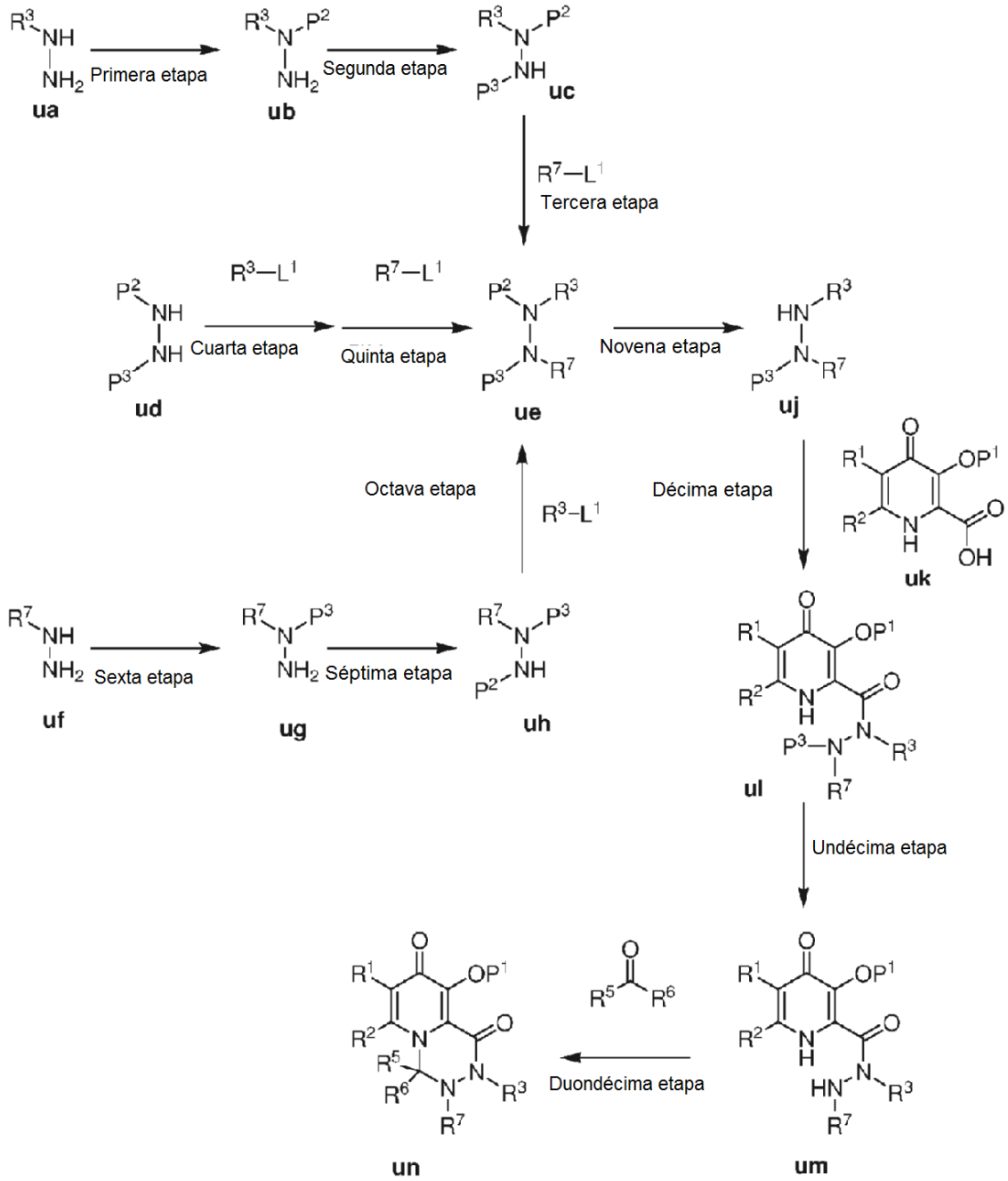
Un compuesto sl puede obtenerse sometiendo el compuesto sk a la reacción de desprotección de grupo hidroxilo general conocida.

35

Síntesis del compuesto un (véase: Ejemplo 177)

40

[Fórmula química 102]



(en la que L^1 representa un grupo saliente tal como halógeno, OMs, OTs, etc., y cada uno de los otros símbolos es como se ha definido anteriormente)

5 Primera etapa

Un compuesto ub puede obtenerse sometiendo un compuesto ua a una reacción de protección de grupo amino secundario.

10 Segunda etapa

Un compuesto uc puede obtenerse sometiendo el compuesto ub a una reacción de protección de grupo amino general.

15

Tercera etapa

- 5 Un compuesto ue puede obtenerse añadiendo un compuesto R^7-L^1 correspondiente a un compuesto objetivo, al compuesto uc en presencia de un disolvente, tal como DMF, DMA, NMP, etc. y una base tal como NaH etc., y realizando una reacción de 0 °C a 80 °C, preferiblemente de 20 °C a 60 °C durante 0,5 horas a 12 horas, preferiblemente de 1 horas a 6 horas. Cuarta etapa, Quinta etapa (en la que R^3 y R^7 pueden estar enlazados de un modo adyacente y, en este caso, una cuarta etapa y una quinta etapa se realizan simultáneamente).
- 10 Un compuesto ue puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto ud secuencialmente con compuestos correspondientes a un compuesto objetivo, R^3-L^1 y R^7-L^1 en presencia de un disolvente, tal como DMF, DMA, NMP etc. y una base tal como NaH etc.

Sexta etapa

- 15 Un compuesto ug puede obtenerse sometiendo un compuesto uf a una reacción de protección de grupo amino secundario.

Séptima etapa

- 20 Un compuesto uh puede obtenerse sometiendo el compuesto ug a una reacción de protección de grupo amino secundario.

Octava etapa

- 25 Un compuesto ue puede obtenerse añadiendo una base, tal como NaH etc. al compuesto uh en presencia de un disolvente, tal como DMF, DMA, NMP, acetonitrilo etc. o en un disolvente mixto de los mismos, y realizando una reacción con un compuesto R^3-L^1 correspondiente a un compuesto objetivo.

Novena etapa

30 Un compuesto uj puede obtenerse sometiendo el compuesto ue a una reacción de desprotección de amina secundaria general.

Décima etapa

- 40 Un compuesto ul puede obtenerse añadiendo un agente de condensación, tal como HATU, WSC·HCl etc. a un compuesto uk en presencia de un disolvente, tal como DMF, DMA, THF, etc., añadiendo amina uj correspondiente a una sustancia objetivo, y amina terciaria, tal como piridina, trietilamina, N-metilmorfolina etc., y realizando una reacción de 10 °C a 60 °C, preferiblemente de 20 °C a 40 °C durante 0,1 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 horas a 12 horas.

Undécima etapa

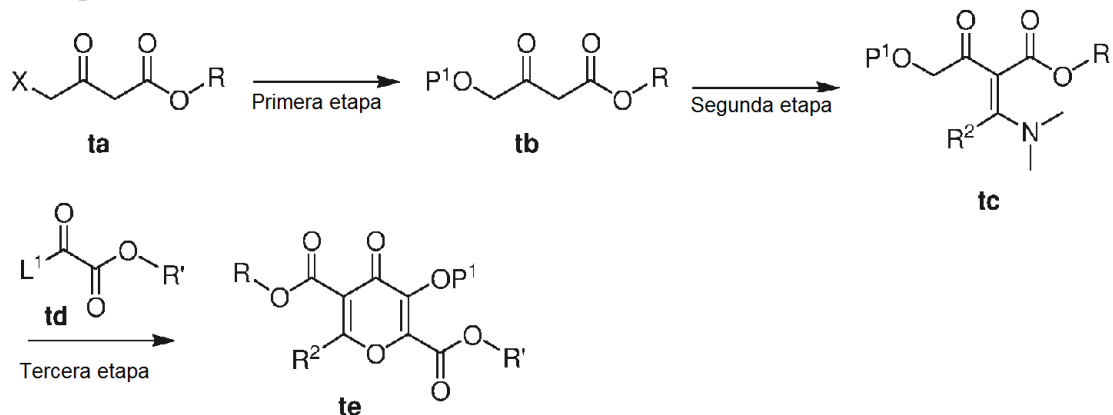
- 45 Un compuesto um puede obtenerse sometiendo el compuesto ul a una reacción de protección de grupo amino general.

Duodécima etapa

- 50 Un compuesto un puede obtenerse añadiendo $R^5-C(=O)-R^6$, amina terciaria, tal como, trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, etc. al compuesto um en presencia de un disolvente, tal como tolueno, DMF, DMA, NMP etc., y realizando una reacción de 60 °C a 120 °C, preferiblemente de 80 °C a 100 °C durante 0,1 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 horas a 12 horas.

Síntesis del compuesto te

[Fórmula química 103]



5

(en la que R' puede ser un grupo que puede protegerse y/o desprotegerse por el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons) etc. y, por ejemplo, R' es alquilo inferior, etc. X es halógeno, y cada uno de los otros símbolos es como se ha definido anteriormente.) Primera etapa

10 Un alcohol (P¹-OH) correspondiente a una sustancia objetivo se añade a una base organometálica, tal como terc-pentóxido sódico, n-butil litio, terc-butillitio, etc. en un disolvente, tal como THF, éter, diclorometano, DMI, DMF, DMA, etc. o en una solución mixta de los mismos. Una solución de un compuesto ta se le añade gota a gota y se realiza una reacción de -20 °C a 40 °C, preferiblemente de 0 °C a 30 °C durante 0,1 horas a 12 horas, preferiblemente de 0,5 horas a 6 horas, de este modo, puede obtenerse un compuesto tb.

15

Segunda etapa

20 Un compuesto tc puede obtenerse añadiendo N,N-dimetilformamidodimetilacetal al compuesto tb en un disolvente, tal como THF, dioxano, tolueno, acetato de etilo etc. o en un disolvente mixto de los mismos, o sin ningún disolvente, y realizando una reacción de 0 °C a 80 °C, preferiblemente de 20 °C a 40 °C durante 0,5 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 horas a 12 horas.

Tercera etapa

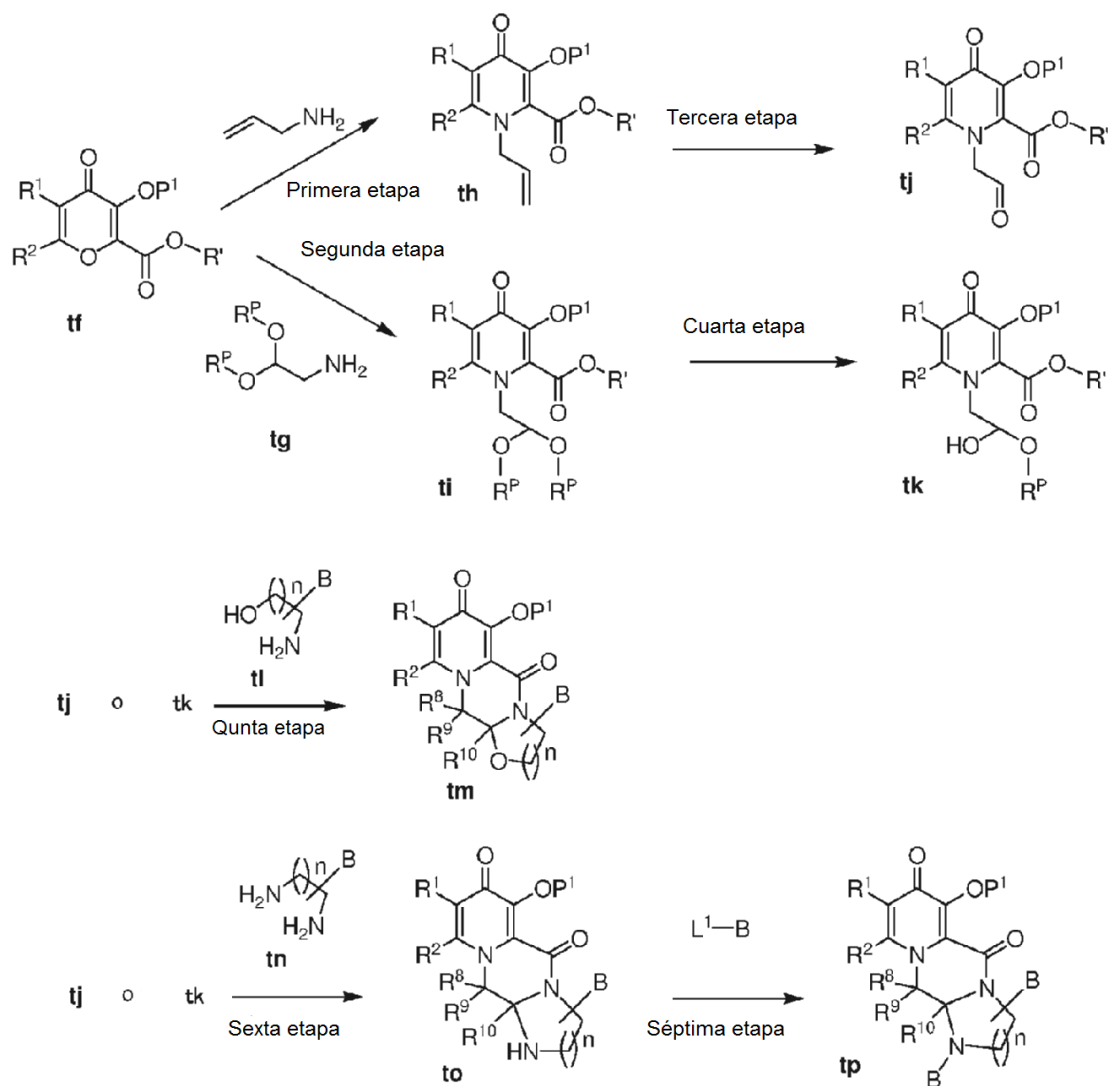
25 Un compuesto td correspondiente a una sustancia objetivo se añade a una base organometálica, tal como terc-pentóxido sódico, n-butil litio, terc-butillitio, metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido sódico, terc-butóxido potásico, etc. en un disolvente, tal como THF, éter, DMI, metanol, etanol, etc. o en un disolvente mixto de los mismos. Una solución del compuesto tc se le añade gota a gota, se realiza una reacción de -20 °C a 60 °C, preferiblemente de 0 °C a 30 °C durante 0,5 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 12 horas y, posteriormente, un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc. se añade para realizar una reacción de -20 °C a 60 °C, preferiblemente de 0 °C a 30 °C durante 0,5 horas a 24 horas, preferiblemente 1 hora a 12 horas, de este modo, puede obtenerse un compuesto te.

30

Síntesis del compuesto tm y el compuesto tp (véase: Ejemplos 165 y 169)

35

[Fórmula química 104]



(en la que R^{P} puede ser un grupo protector de acetal que puede protegerse y/o puede desprotegerse por el método descrito en *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W Green (John Wiley & Sons) etc. y, por ejemplo, R^{P} es alquilo inferior etc. Cada uno de los otros símbolos es como se ha definido anteriormente).

Primera etapa

Un compuesto **th** puede obtenerse añadiendo alilamina a un compuesto **tf** que puede sintetizarse por el mismo método que el de un compuesto **te** en presencia de un disolvente, tal como etanol, THF, dioxano, acetonitrilo, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, y realizando una reacción de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente de $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 0,5 horas a 48 horas, preferiblemente de 1 hora a 24 horas.

Segunda etapa

Un compuesto **ti** puede obtenerse añadiendo un compuesto **tg** a un compuesto **tf** en presencia de un disolvente, tal como etanol, THF, dioxano, acetonitrilo, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, y realizando una reacción de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente de $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 0,5 horas a 48 horas, preferiblemente de 1 hora a 24 horas.

Tercera etapa

Un compuesto **tj** puede obtenerse añadiendo dihidrato de osmiato potásico, peryodato sódico y agua al compuesto **th** en presencia de un disolvente, tal como THF, acetato de etilo, dioxano, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, y realizando una reacción de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente de $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 0,5 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 12 horas.

Como alternativa, un compuesto tj puede obtenerse introduciendo ozono en el compuesto th de -10 °C a 20 °C en presencia de un disolvente, tal como THF, acetato de etilo, dioxano etc. o en un disolvente mixto de los mismos y, tras la finalización de la reacción, añadiendo ácido cinc-acético, (EtO)₃P o sulfuro de dimetilo.

5 Cuarta etapa

Un compuesto tk puede obtenerse añadiendo un ácido, tal como ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido paratoluenosulfónico, etc. al compuesto ti en un disolvente, tal como acetona, acetonitrilo, etanol, agua, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, o añadiendo ácido sulfúrico en un disolvente de ácido fórmico y realizando una reacción de 0 °C a 90 °C, preferiblemente de 20 °C a 80 °C durante 0,5 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 12 horas.

Quinta etapa

15 Un compuesto tm puede obtenerse añadiendo un compuesto tl y ácido acético al compuesto tj o el compuesto tk en presencia de un disolvente, tal como cloroformo, diclorometano, THF, etc., y realizando una reacción de 0 °C a 40 °C, preferiblemente de 10 °C a 30 °C durante 0,5 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 12 horas.

Sexta etapa

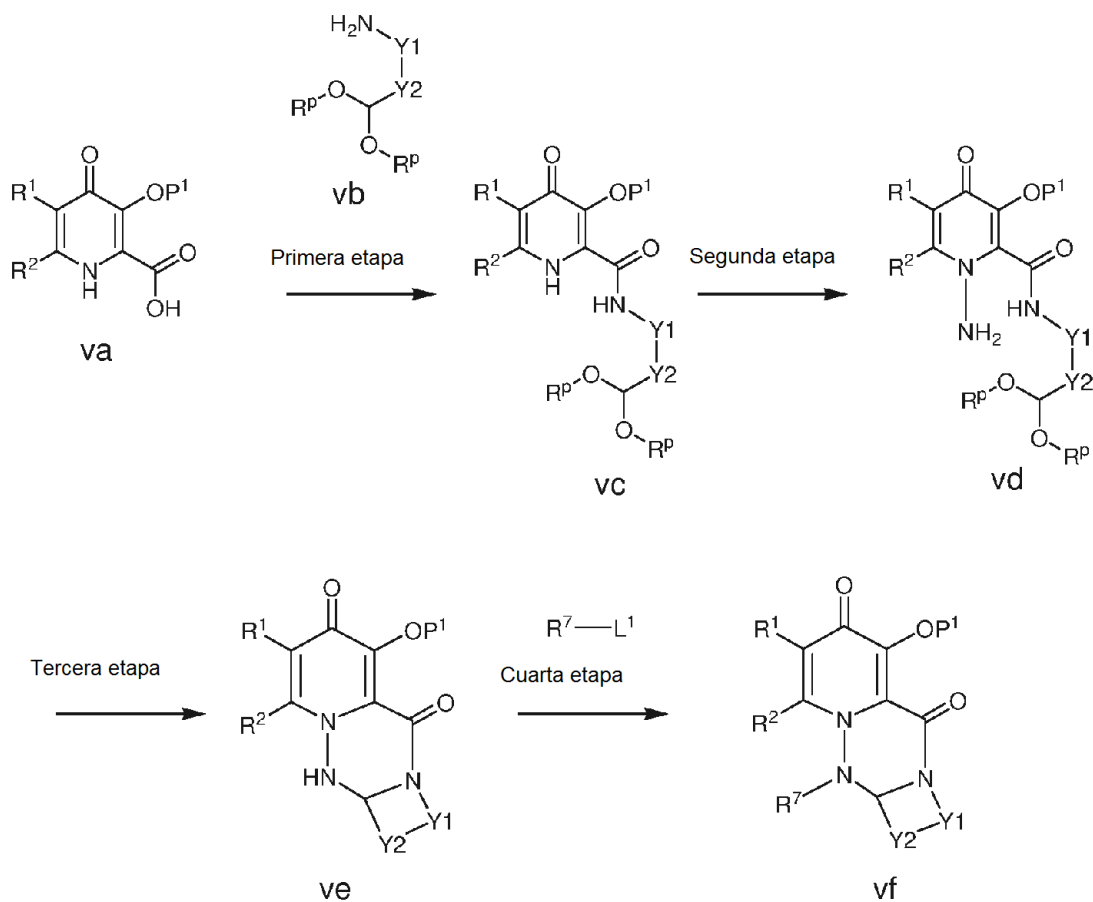
20 Un compuesto to puede obtenerse añadiendo un compuesto tn y ácido acético al compuesto tj o el compuesto tk en presencia de un disolvente, tal como cloroformo, diclorometano, THF, etc., y realizando una reacción de 0 °C a 40 °C, preferiblemente de 10 °C a 30 °C durante 0,5 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 12 horas.

25 Séptima etapa

Un compuesto tp puede obtenerse añadiendo un compuesto B-L¹ correspondiente a un compuesto objetivo, al compuesto to en presencia de un disolvente, tal como DMF, DMA, NMP, THF, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, y realizando una reacción de 0 °C a 80 °C, preferiblemente de 20 °C a 60 °C durante 0,5 horas a 12 horas, preferiblemente de 1 hora a 6 horas.

Síntesis del compuesto vf (véase: Ejemplos 583 y 584)

[Fórmula química 105]



(en la que Y1 es un sustituyente correspondiente a R³ o R^{3a}, e Y2 es un sustituyente correspondiente a R¹¹ o R^{11a}. Cada uno de los otros símbolos es como se ha definido anteriormente).

5

Primera etapa

Un compuesto vc puede obtenerse añadiendo un compuesto vb que tiene un sustituyente correspondiente a un compuesto objetivo, a un compuesto va en presencia de un agente de deshidratación-condensación, tal como dicitohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol, dicitohexilcarbodiimido-N-hidroxibenzotriazol, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, ácido hexafluorofosfórico 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, WSC·HCl, HATU, etc. en un disolvente, tal como DMF, THF, diclorometano, acetonitrilo etc. o en un disolvente mixto de los mismos, y realizando una reacción de -20 °C a 60 °C, preferiblemente de -10 °C a 40 °C durante 0,1 hora a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 12 horas.

15

Como alternativa, un compuesto vc puede obtenerse añadiendo un reactivo de acilación, tal como difenilclorofosfato, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, etc. a un compuesto va en presencia o ausencia de una base, tal como piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, 1-metilimidazol, etc. en presencia de un disolvente, tal como THF, dioxano, diclorometano, DMF, etc., de este modo, generando cloruro de ácido, y añadiendo un compuesto vb que tiene un sustituyente correspondiente a un compuesto objetivo, y realizando una reacción de -20 °C a 60 °C, preferiblemente de -10 °C a 40 °C durante 0,1 hora a 24 horas, preferiblemente de 0,5 horas a 12 horas.

20

Segunda etapa

Un compuesto vd puede obtenerse añadiendo carbonato potásico, carbonato sódico y O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina al compuesto vc en presencia de un disolvente, tal como DMF, DMA, NMP, THF, etc., y realizando una reacción de 10 °C a 60 °C, preferiblemente de 20 °C a 40 °C durante 0,1 horas a 48 horas, preferiblemente de 1 hora a 24 horas.

25

Tercera etapa

Una reacción de desprotección de un grupo protector de acetal del compuesto vd puede realizarse mediante el método general descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons) etc.

30

Posteriormente, un grupo aldehído generado se somete a una reacción intramolecular, de este modo, puede obtenerse un compuesto ve.

- 5 Por ejemplo, un compuesto ve puede obtenerse añadiendo ácido acético y/o ácido paratoluenosulfónico al compuesto vd en presencia de un disolvente, tal como DMF, tolueno, THF, etc., y realizando una reacción de 10 °C a 80 °C, preferiblemente de 30 °C a 60 °C durante 0,5 horas a 12 horas, preferiblemente de 1 horas a 6 horas.

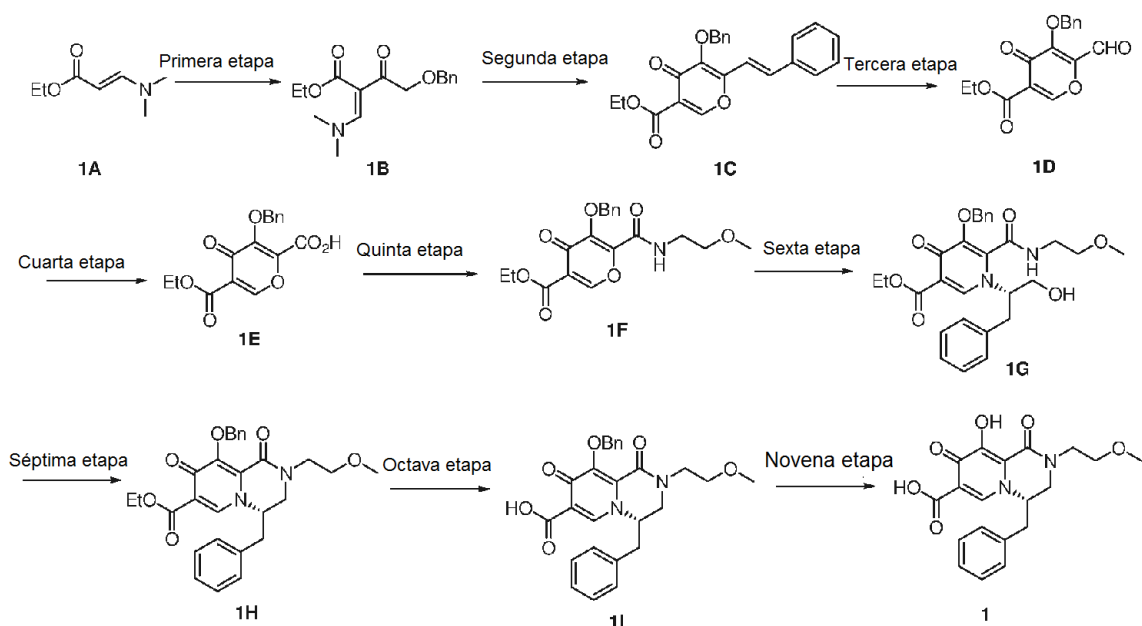
Cuarta etapa

- 10 Un compuesto vf puede obtenerse añadiendo un compuesto R^7-L^1 correspondiente a una sustancia objetivo, y una base tal como carbonato sódico, carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc. al compuesto ve en presencia de un disolvente, tal como DMF, DMA, NMP, THF, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, y realizando una reacción de 0 °C a 60 °C, preferiblemente de 10 °C a 40 °C durante 0,1 horas a 48 horas, preferiblemente de 1 horas a 24 horas.

- 15 La presente invención se explicará a continuación con mayor detalle por medio de Ejemplos y Ejemplos de Referencia, así como Ejemplos de Ensayo de la presente invención, pero la presente invención no se limita a los mismos.

- 20 Ejemplo 1

[Fórmula química 106]



- 25 Primera etapa

Una solución en diclorometano (90 ml) del compuesto 1A (12,8 g, 89,4 mmol) y piridina (8,50 g, 107 mmol) se enfrió a de 1 a 3 °C, y se añadió gota a gota una solución en diclorometano (90 ml) de cloruro de benciloacetato (19,8 g, 107 mmol) durante 50 minutos mientras se mantenía la misma temperatura. Después de agitar la solución de reacción a la misma temperatura durante 30 minutos, la temperatura se elevó gradualmente a 15 °C durante 60 minutos, y se añadió agua enfriada con hielo. La capa de diclorometano se separó y la capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron tres veces con agua, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secaron. El disolvente se retiró por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron en primer lugar con n-hexano y, después, con n-hexano-acetato de etilo (1:1, v/v). La concentración de la fracción objetivo proporcionó 22,2 g del compuesto 1B en forma de un aceite.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,90 (3H, s), 3,24 (3H, s), 4,15 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,45 (2H, s), 4,58 (2H, s), 7,25-7,38 (5H, m), 7,72 (1H, s).

- 40 Segunda etapa

Una solución en THF de litiohexametildisilazano 1 N (4,29 ml, 4,29 mmol) se enfrió a -78 °C, y se añadieron gota a gota una solución en THF (4 ml) del compuesto 1B (500 mg, 1,72 mmol) y cloruro de cinnamoilo (343,2 mg, 2,06

mmol) durante 3 minutos mientras se mantenía la misma temperatura. Después de agitar la solución de reacción a la misma temperatura durante 25 minutos, se añadió ácido clorhídrico 2 N (10 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la solución de reacción se añadió acetato de etilo, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. A partir de la fracción eluida con n-hexano-acetato de etilo (1:1, v/v), se obtuvieron 364,3 mg

(rendimiento 56 %) del compuesto 1C en forma de un sólido.
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,40 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,39 (2H, c, J = 7,2 Hz), 5,27 (2H, s), 6,99 (1H, d, J = 16,2 Hz), 7,23 (1H, d, J = 16,2), 7,26-7,48 (10H, m), 8,45 (1H, s).

Tercera etapa

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

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,39 (3H, t, J = 6,9 Hz), 4,40 (2H, c, J = 6,9 Hz), 5,54 (2H, s), 7,37 (5H, s), 8,48 (1H, s), 9,85 (1H, s).

Cuarta etapa

A una solución en MeCN (15 ml) del compuesto 1D (1,00 g, 3,31 mmol) se añadió una solución acuosa (10 ml) de ácido sulfúrico al 96 % (421,7 mg, 4,30 mmol) y ácido amidosulfúrico (642,7 mg, 6,62 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó y se añadió gota a gota una solución acuosa (10 ml) de clorito sódico (388,9 mg, 4,30 mmol) durante 5 minutos mientras se mantenía la misma temperatura. Después de agitar la solución de reacción a la misma temperatura durante 5 minutos, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro sódico y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron en primer lugar con cloroformo y, después, con cloroformo-MeOH (7:3, v/v). La concentración de la fracción objetivo proporcionó 748,8 mg (rendimiento 71 %) del compuesto 1E en forma de un aceite. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,40 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,93 (1H, s a), 4,40 (2H, c, J = 7,2 Hz), 5,61 (2H, s), 7,38-7,44 (10H, m), 8,52 (1H, s).

Quinta etapa

A una solución en DMF (10 ml) del compuesto 1E (1,00 g, 3,14 mmol) se añadieron WSC HCl (1,20 g, 6,28 mmol) y HOBt (551,6 mg, 4,08 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 90 minutos. La solución de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución en DMF (2 ml) de 2-metoxietanamina (236,0 mg, 3,14 mmol) durante 3 minutos. La solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. El extracto se lavó tres veces con agua y se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiraron por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron en primer lugar con n-hexano-acetato de etilo (1:1, v/v) y, después, con n-hexano-acetato de etilo (1:9, v/v). La concentración de la fracción objetivo proporcionó 928,5 mg (rendimiento 79%) del compuesto 1F en forma de un aceite. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,39 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,29 (3H, s), 3,41 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,47-3,53 (2H, m), 4,39 (2H, c, J = 7,2 Hz), 5,44 (2H, s), 7,36 (3H, m), 7,44-7,47 (2H, m), 8,07 (1H, s a), 8,54 (1H, s).

Sexta etapa

Una solución en xileno (2 ml) del compuesto 1F (500 mg, 1,33 mmol) y (S)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (604,2 mg, 4,0 mmol) se calentó a 120 °C y se agitó durante 30 minutos. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente y de retirar el disolvente por destilación, el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron en primer lugar con cloroformo y, después, con cloroformo-MeOH (9:1, v/v). La concentración de la fracción objetivo proporcionó 487 mg (rendimiento 72%) del compuesto 1G en forma de un aceite.

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

Séptima etapa

A una solución en THF (6 ml) del compuesto 1G (2,86 g, 5,63 mmol) y trifenilfosfina (2,21 g, 8,45 mmol) se añadió

gota a gota una solución en tolueno de DEAD al 40 % en peso (3,68 g, 8,45 mmol) a temperatura ambiente durante 3 minutos. La solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, el disolvente se retiró por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. A partir de una fracción eluida con acetato de etilo-MeOH (9:1, v/v), se obtuvieron 1,37 g (rendimiento 50 %) del compuesto 1H en forma de un aceite.

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

Octava etapa

10 A una solución en EtOH (6 ml) del compuesto 1H (1,0 g, 2,04 mmol) se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N y el sólido precipitado se filtró y se secó para obtener 754 mg (rendimiento 80 %) del compuesto 1I. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,10 (2H, d, J = 7,8 Hz), 3,33 (3H, s), 3,57-3,69 (4H, m), 3,82-3,90 (1H, m), 3,95 (1H, dd, J = 3,3 Hz, 13,8 Hz), 4,36 (1H, dd, J = 6,3 Hz, 7,5 Hz), 5,36 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,45 (1H, d, J = 10,2 Hz), 6,98-7,01 (2H, m), 7,28-7,39 (6H, m), 7,59 (2H, dd, J = 1,8 Hz, 8,1 Hz), 7,87 (1H, s).

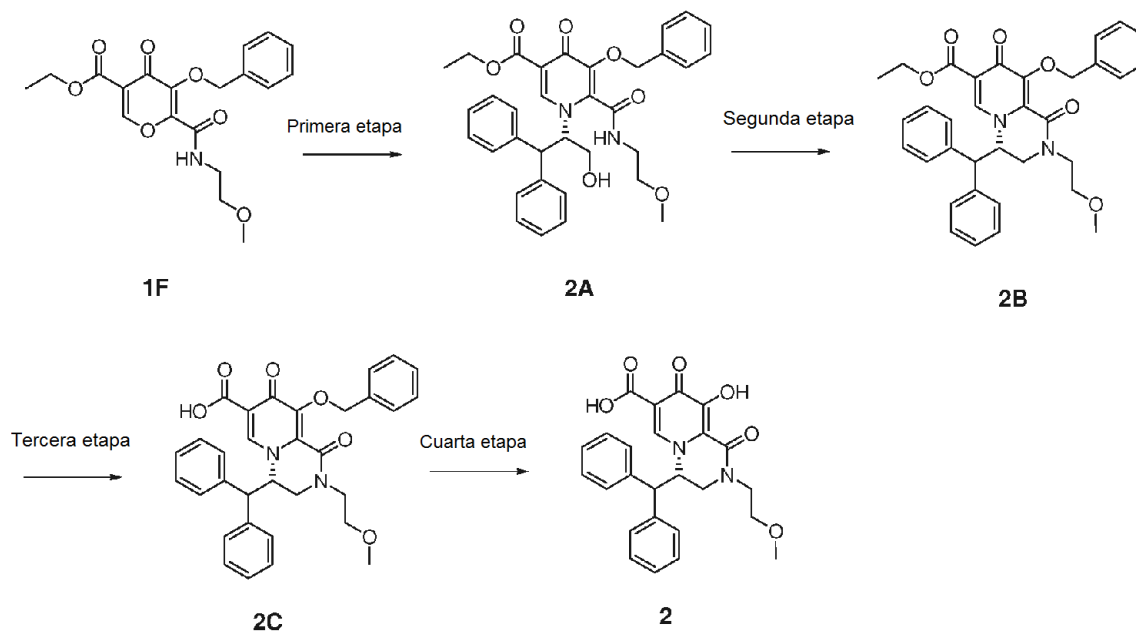
Novena etapa

20 El compuesto 1I (1,0 g, 2,16 mmol) se disolvió en THF (10 ml), se añadió Pd al 10 %-C (200 mg) y la mezcla se sometió a una reducción catalítica en una corriente de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo resultante se lavó con éter para obtener 512 mg (rendimiento 64 %) del compuesto 1. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,24 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,36 (3H, s), 3,60-3,86 (5H, m), 4,14 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,47 (1H, s), 7,03-7,05 (2H, m), 7,30-7,35 (3H, m), 7,88 (1H, s), 12,68 (1H, s), 14,83 (1H, s).

25

Ejemplo 2

[Fórmula química 107]



30

Primera etapa

A 3-hidroxi-1,1-difenilpropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (5,00 g, 15,3 mmol) se añadió ácido trifluoroacético (40 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora en refrigeración con hielo. Después de retirar ácido trifluoroacético por destilación, se añadió tolueno y se retiró de nuevo por destilación a presión reducida para obtener (S)-2-amino-3,3-difenilpropan-1-ol en bruto. Al (S)-2-amino-3,3-difenilpropan-1-ol resultante se añadieron el compuesto 1F (5,73 g, 15,3 mmol), tolueno (50 ml) y trietilamina (6,4 ml, 45,8 mmol), la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente y, posteriormente, el disolvente se retiró por destilación. Al residuo resultante se añadió diclorometano y la mezcla se lavó con ácido clorhídrico 2 N, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después de la separación de la capa orgánica, y después de añadir sulfato de magnesio, la mezcla se filtró con celite y el filtrado se retiró por destilación para obtener un compuesto parecido al caramelo 2A (9,12 g).

EM: m/z = 585,2 [M+H]⁺.

Segunda etapa

El compuesto 2A (8,60 g, 14,7 mmol) y trifenilfosfina (7,72 g, 29,4 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (90 ml) y se añadió gota a gota una solución 2,2 M en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (10,0 ml, 22,0 mmol) en refrigeración con hielo. Después de agitar la mezcla durante 2 horas en refrigeración con hielo, y durante 18 horas a temperatura ambiente, el disolvente se retiró por destilación. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener un compuesto espumoso 2B (3,88 g, 6,85 mmol).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,18 (3H, m), 3,11 (3H, s), 3,16 (1H, m), 3,28 (1H, m), 3,76 (1H, m), 3,97-4,13 (3H, m), 4,31 (1H, d, J = 11,3 Hz), 5,08 (2H, s), 5,52 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,18-7,25 (6H, m), 7,25-7,45 (6H, m), 7,55-7,66 (6H, m).
EM: m/z = 567,7 [M+H]⁺.

Tercera etapa

Al compuesto 2B (3,4 g, 6,0 mmol) se añadieron etanol (36 ml), agua (12 ml) y una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (4,5 ml, 9,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, posteriormente, se añadieron etanol (10 ml) y agua (10 ml), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 minutos. El etanol se retiró por destilación, se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se agitó vigorosamente y, posteriormente, las capas se separaron. La capa de acetato de etilo se lavó tres veces con hidróxido sódico 2 N y las capas acuosas se combinaron en una capa acuosa. A la capa acuosa se añadió acetato de etilo, la mezcla se neutralizó usando ácido clorhídrico 2 N, después la mezcla se agitó vigorosamente y, posteriormente, se separó la capa de acetato de etilo. A la capa de acetato de etilo se añadió sulfato de magnesio, la mezcla se filtró con celite y el filtrado se retiró por destilación. El residuo resultante se disolvió en MeOH y el disolvente se retiró por destilación para obtener un sólido del compuesto 2C (3,0 g, 5,64 mmol).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,11 (3H, s), 3,16 (1H, m), 3,25 (1H, m), 3,75 (1H, m), 4,11 (1H, m), 4,36 (1H, d, J = 11,6 Hz), 5,18 (2H, dd, J = 15,7 Hz, 10,4 Hz), 5,71 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,08-7,20 (5H, m), 7,29-7,45 (6H, m), 7,55 (2H, d, J = 6,7 Hz), 7,61 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,98 (1H, s).
EM: m/z = 539,4 [M+H]⁺.

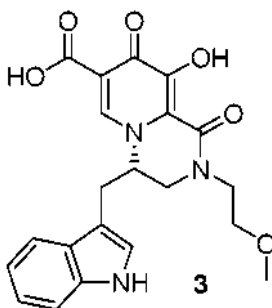
Cuarta etapa

Al compuesto 2C (1,50 g, 2,79 mmol) se añadieron metanol (22 ml) y paladio al 10 %-carbono-50 % húmedo (150 mg) y la mezcla se agitó durante 1 hora en una atmósfera de hidrógeno. Se añadió acetato de etilo (44 ml), la mezcla se filtró con celite y el filtrado se retiró por destilación. El residuo resultante se disolvió en metanol (20 ml), se añadió agua (10 ml) y el metanol se retiró por destilación. El precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto 2 (1,15 g, 2,56 mmol).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,15 (3H, s), 3,50-3,70 (5H, m), 4,19 (1H, dd, J = 13,8 Hz, 3,1 Hz), 4,49 (1H, d, J = 11,6 Hz), 5,78 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,10-7,27 (6H, m), 7,34 (1H, m), 7,46 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,63 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,94 (1H, s), 12,94 (1H, s), 15,08 (1H, s).
EM: m/z = 449,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

[Fórmula química 108]

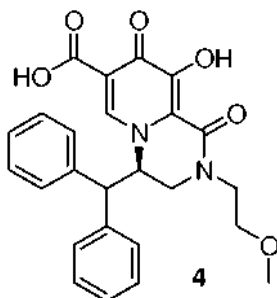


De acuerdo con el Ejemplo 2, el compuesto 3 se sintetizó por el mismo procedimiento.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,15 (1H, m), 3,26 (3H, s), 3,52-3,70 (4H, m), 3,70-3,80 (2H, m), 4,10 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,92 (1H, s a), 6,98 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,03 (1H, s a), 7,08 (1H, t, 7,6 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,47 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,80 (1H, s), 10,94 (1H, s a), 15,38 (1H, s a).
EM: m/z = 412,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

[Fórmula química 109]



5

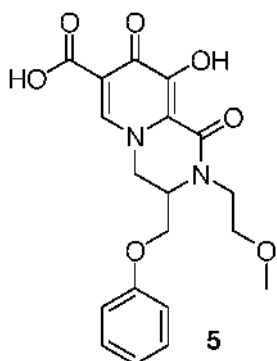
De acuerdo con el Ejemplo 2, el compuesto 4 se sintetizó por el mismo procedimiento.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,13 (3H, s), 3,46-3,72 (5H, m), 4,16 (1H, d, J = 12,6 Hz), 4,48 (1H, d, J = 10,9 Hz), 5,77 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,10-7,27 (6H, m), 7,32 (1H, m), 7,44 (2H, m), 7,61 (2H, m), 7,93 (1H, s), 15,04 (1H, s). EM: m/z = 449,3 [M+H] $^+$.

10

Ejemplo 5

[Fórmula química 110]



15

De acuerdo con el Ejemplo 2, el compuesto 5 se sintetizó por el mismo procedimiento.

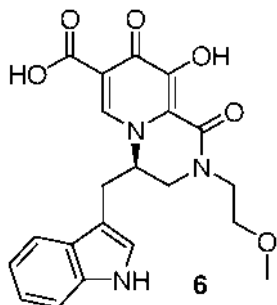
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,28 (3H, s), 3,52-3,68 (4H, m), 4,06 (1H, m), 4,25 (2H, m), 4,41 (1H, s a), 4,56 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,82 (1H, d, J = 13,9 Hz), 6,74 (2H, d, J = 7,6 Hz), 6,92 (1H, t, J = 7,20 Hz), 7,25 (2H, t, J = 7,8 Hz), 8,58 (1H, s), 12,48 (1H, s a), 15,55 (1H, s a).

EM: m/z = 389,4 [M+H] $^+$.

20

Ejemplo 6

[Fórmula química 111]



25

De acuerdo con el Ejemplo 2, el compuesto 6 se sintetizó por el mismo procedimiento.

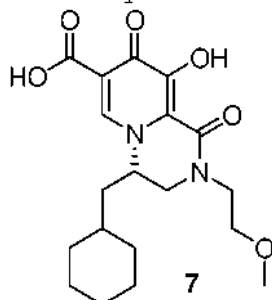
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,16 (1H, m), 3,26 (3H, s), 3,50-3,70 (4H, m), 3,70-3,80 (2H, m), 4,10 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,92 (1H, s a), 6,98 (1H, t, J = 7,1 Hz), 7,03 (1H, s a), 7,08 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,48 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,81 (1H, s), 12,91 (1H, s), 15,36 (1H, s).

30

EM: m/z = 412,4 [M+H] $^+$.

Ejemplo 7

[Fórmula química 112]



5

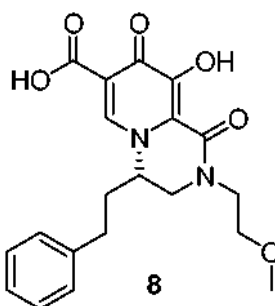
De acuerdo con el Ejemplo 2, el compuesto 7 se sintetizó por el mismo método.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 0,85-0,95 (2H, m), 1,05-1,25 (5H, m), 1,45-1,80 (8H, m), 3,28 (3H, s), 3,46 (1H, m), 3,58 (1H, m), 3,72 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,93 (1H, m), 4,04 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,88 (1H, s), 8,56 (1H, s), 12,80 (1H, s), 15,51 (1H, s). EM: m/z = 379,3 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 8

[Fórmula química 113]



15

De acuerdo con el Ejemplo 2, el compuesto 8 se sintetizó por el mismo procedimiento.

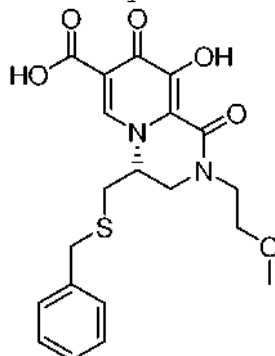
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,07 (2H, m), 2,55 (1H, m), 2,74 (1H, m), 3,17 (1H, s), 3,23 (3H, s), 3,48-3,65 (4H, m), 3,79 (1H, d, J = 13,6 Hz), 3,87 (1H, m), 4,09 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,80 (1H, s), 7,10-7,29 (5H, m), 8,59 (1H, s), 12,77 (1H, s), 15,49 (1H, s).

EM: m/z = 387,3 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 9

[Fórmula química 114]



25

De acuerdo con el Ejemplo 2, el compuesto 9 se sintetizó por el mismo procedimiento.

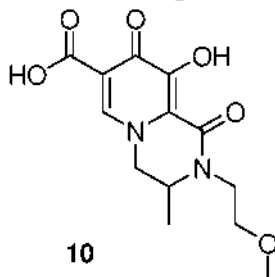
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,80 (1H, dd, J = 14,5 Hz, J₂ = 8,5 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 14,4 Hz, 5,6 Hz), 3,21 (3H, s), 3,40-3,55 (4H, m), 3,77 (2H, s), 3,82 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,88 (1H, m), 4,13 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,85 (1H, s), 7,20-7,35 (5H, m), 8,61 (1H, s), 12,79 (1H, s), 15,43 (1H, s).

30

EM: m/z = 419,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 10

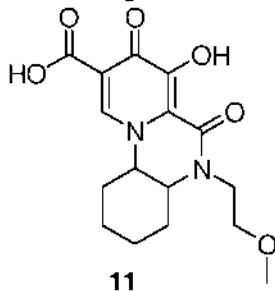
[Fórmula química 115]



5 De acuerdo con el Ejemplo 2, el compuesto 10 se sintetizó por el mismo procedimiento.
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,22 (3H, d, J = 6,2 Hz), 3,29 (3H, s), 3,43 (1H, m), 3,58 (2H, m), 3,94 (1H, m), 4,12 (1H, s a), 4,41 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,49 (1H, d, J = 13,1 Hz), 8,59 (1H, s), 12,65 (1H, s), 15,53 (1H, s).
 EM: m/z = 297,2 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 11

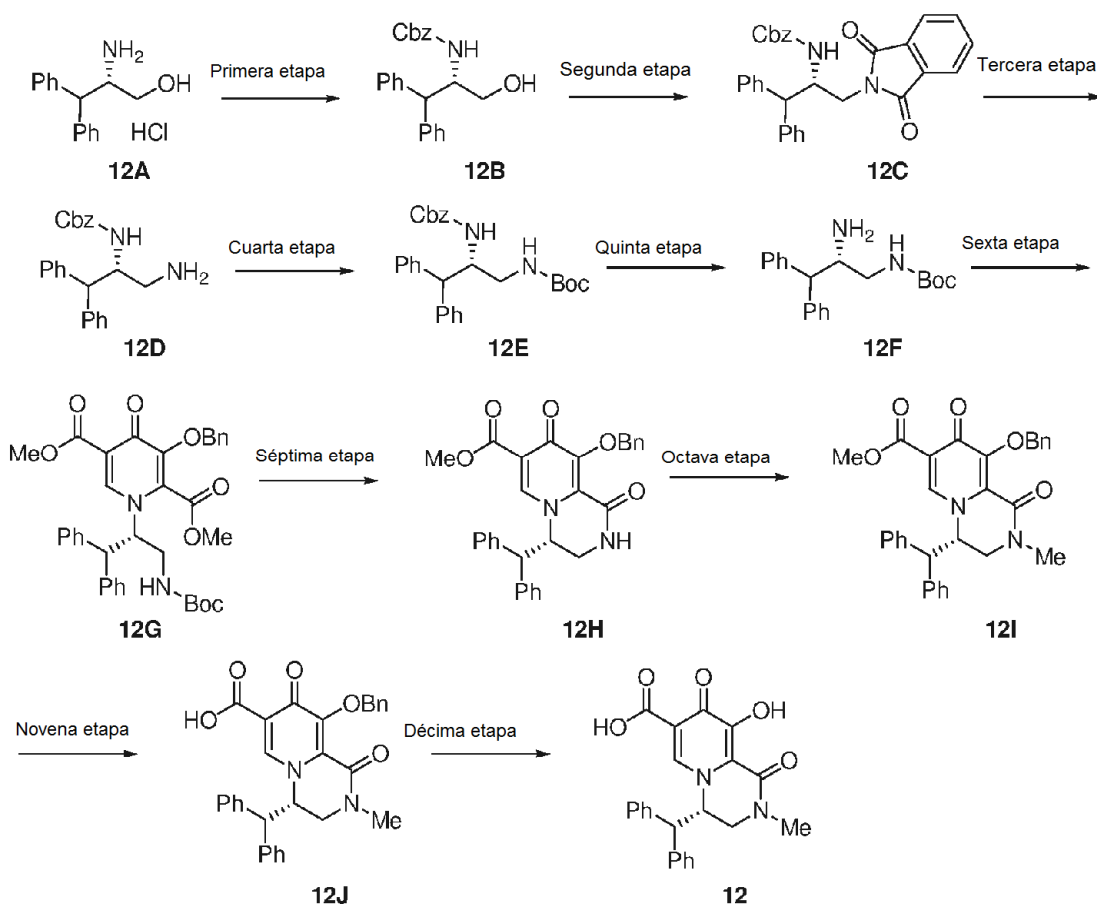
[Fórmula química 116]



15 De acuerdo con el Ejemplo 2, el compuesto 11 se sintetizó por el mismo procedimiento.
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,46 (4H, s a), 1,76-1,90 (2H, m), 2,22 (1H, s a), 3,27 (3H, s), 3,57 (1H, d, J = 5,3 Hz), 4,07 (1H, m), 4,69 (1H, m), 8,47 (1H, s), 13,04 (1H, s), 15,52 (1H, s).
 EM: m/z = 337,2 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 12

[Fórmula química 117]



Primera etapa

- 5 El compuesto 12A (1,53 g, 5,80 mmol) se disolvió en THF (6 ml) y agua (6 ml), se añadió carbonato potásico (2,41 g, 17,4 mmol), la mezcla se agitó y se añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (1,09 g, 6,38 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 10 minutos, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se vertió en bicarbonato sódico acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con ácido clorhídrico 1 N y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación para obtener 2,32 g del compuesto 12B en forma de un sólido gomoso e incoloro.
- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,98 (1H, s a), 3,55 (1H, m), 3,75 (1H, m), 4,20 (1H, d, J = 10,5 Hz), 4,58 (1H, m), 4,83 (1H, s a), 5,07 (2H, s), 7,16-7,39 (15H, m).

Segunda etapa

- 15 El compuesto 12B (1,94 g, 5,37 mmol), trifenilfosfina (2,11 g, 8,05 mmol) y ftalimida (948 mg, 6,44 mmol) se añadieron a THF (20 ml) y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (2,2 M en tolueno, 3,66 ml, 8,05 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo, 1:1, v/v) para obtener 2,39 g del compuesto 12C en forma de un sólido incoloro.
- 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,73 (2H, m), 4,05 (1H, d, J = 10,1 Hz), 4,70 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,77 (2H, d, J = 7,2 Hz), 5,02 (1H, m), 7,03-7,42 (15H, m), 7,68 (2H, dd, J = 5,7, 2,1 Hz), 7,78 (2H, dd, J = 5,7, 2,1 Hz).

Tercera etapa

- 25 El compuesto 12C (2,39 g, 4,87 mmol) se añadió a THF (20 ml) y metanol (20 ml), se añadió hidrato de hidrazina (4,88 g, 97,4 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 horas. El precipitado de color blanco se retiró por filtración y se lavó con metanol. Después de retirar el filtrado por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de amino (cloroformo-metanol, 99:1, v/v) para obtener 1,41 g del compuesto 12D en forma de un sólido incoloro.
- 30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,63 (1H, dd, J = 13,2, 5,8 Hz), 2,86 (1H, d, J = 9,9 Hz), 4,07 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,53 (1H, m), 4,81 (1H, m), 5,00 (2H, d, 8,4 Hz), 7,20-7,36 (10H, m).

Cuarta etapa

El compuesto 12D (1,41 g, 3,91 mmol) se disolvió en THF (15 ml) y se añadió Boc_2O (896 mg, 4,11 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1,5 horas, el disolvente se concentró a presión reducida. El

5 producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo, 1:1, v/v) para obtener 1,77 g del compuesto 12E en forma de un sólido incoloro.
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,41 (9H, s), 3,23 (2H, m a), 3,97 (1H, d, J = 9,8 Hz), 4,58-4,80 (3H, m), 5,00 (2H, d, J = 9,8 Hz), 7,15-7,29 (10H, m).

10 Quinta etapa

El compuesto 12E (1,73 g, 3,76 mmol) y paladio-carbono activo (10 %, húmedo, 200 mg) se añadieron a metanol (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en una atmósfera de hidrógeno. Después de la filtración con celite, el disolvente se concentró a presión reducida para obtener 1,01 g de una sustancia oleosa e

15 incolora 12F. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, s), 2,82 (1H, m), 3,31 (1H, m), 3,73 (2H, d, J = 6,9 Hz), 4,98 (1H, s), 7,18-7,39 (10H, m).

Sexta etapa

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

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,36 (9H, s), 3,40 (1H, m), 3,53 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,29 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,78 (1H, m), 4,82 (1H, m), 5,11 (1,9H, d, J = 7,5 Hz), 7,10-7,38 (10H, m), 8,27 (1H, s).

Séptima etapa

30 Al compuesto 12G (1,45 g, 2,31 mmol) se añadió HCl 4 N (solución de acetato de etilo, 20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadió bicarbonato sódico acuoso y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Esta se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, el

35 producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 95:5, v/v) para obtener 1,01 g del compuesto 12H en forma de un sólido incoloro.
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,40 (1H, dd, J = 13,6, 6,6 Hz), 3,78 (3H, s), 3,80 (1H, m), 4,37 (1H, d, J = 11,6 Hz), 4,59 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,43 (2H, d, J = 10,2 Hz), 5,93 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,03-7,21 (5H, m), 7,37 (9H, m), 7,63 (2H, m).

Octava etapa

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

45

Novena etapa

50 El compuesto 12I (49 mg, 0,096 mmol) se disolvió en THF (0,5 ml) y metanol (0,5 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,24 ml, 0,48 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Después de añadir ácido clorhídrico 1 N y de extraer la mezcla con acetato de etilo, el extracto se secó con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, se obtuvieron 54 mg del compuesto 12J en forma de un sólido incoloro.

55 EM: m/z = 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Décima etapa

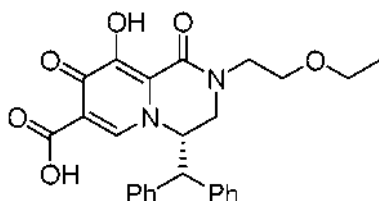
60 Al compuesto 12J obtenido en la novena etapa se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 3 con bicarbonato sódico acuoso y ácido clorhídrico 2 N, y la mezcla se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadieron cloroformo-metanol-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 26 mg del compuesto 12 en forma de un sólido incoloro.

65 RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 3,01 (3H, s), 3,26 (1H, t, J = 14,4 Hz), 4,23 (1H, dd, J = 13,5, 3,8 Hz), 4,57 (1H, d, J = 11,6 Hz), 5,78 (1H, d, J = 11,3 Hz), 7,16-7,70 (10H, m), 8,00 (1H, s), 13,00 (1H, s), 15,10 (1H, s).

EM: m/z = 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 13

[Fórmula química 118]



13

5

De acuerdo con el Ejemplo 12, el compuesto 13 se sintetizó por el mismo procedimiento.

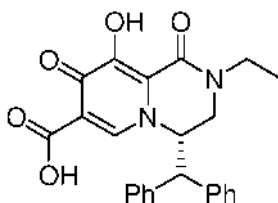
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,05 (3H, t, J = 6,9 Hz), 3,43-3,65 (3H, m), 4,22 (1H, d, J = 10,6 Hz), 4,55 (1H, d, J = 11,6 Hz), 5,81 (1H, d, J = 10,1 Hz), 7,15-7,68 (10H, m), 7,97 (1H, s), 12,96 (1H, s), 15,07 (1H, s).

EM: m/z = 463 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 14

[Fórmula química 119]



14

15

De acuerdo con el Ejemplo 12, el compuesto 14 se sintetizó por el mismo procedimiento.

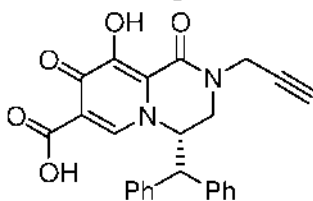
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 0,98 (3H, t, J = 7,17 Hz), 3,44-3,64 (3H, m), 4,15 (1H, dd, J = 13,7, 3,5 Hz), 4,45 (1H, d, J = 11,6 Hz), 5,79 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,08-7,63 (10H, m), 7,89 (1H, s), 13,01 (1H, s), 15,06 (1H, s).

EM: m/z = 419 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 15

[Fórmula química 120]



15

25

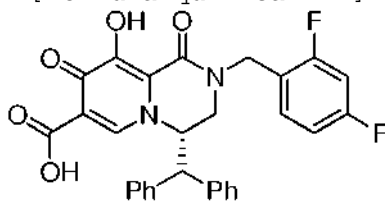
De acuerdo con el Ejemplo 12, el compuesto 15 se sintetizó por el mismo procedimiento.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,22 (1H, s), 3,47 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,17 (2H, m), 4,44 (2H, dd, J = 16,7, 3,0 Hz), 5,79 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,10-7,64 (10H, m), 7,98 (1H, s), 12,56 (1H, s), 15,05 (1H, s a).

30

Ejemplo 16

[Fórmula química 121]



16

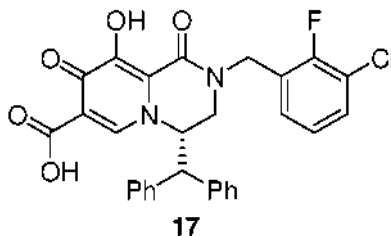
De acuerdo con el Ejemplo 12, el compuesto 16 se sintetizó por el mismo procedimiento.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,24 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,23 (1H, m), 4,25 (1H, d, J = 14,7 Hz), 4,40 (1H, d, J = 14,8 Hz), 4,92 (1H, d, J = 15,4 Hz), 5,79 (1H, m), 7,03-7,48 (10H, m), 7,93 (1H, s), 12,82 (1H, s), 15,06 (1H, s).

5

Ejemplo 17

[Fórmula química 122]



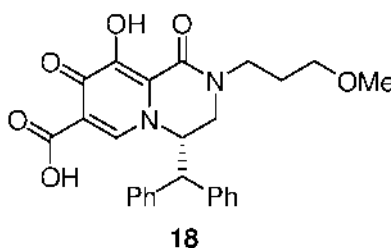
10

De acuerdo con el Ejemplo 12, el compuesto 17 se sintetizó por el mismo procedimiento.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,23 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,22 (1H, m), 4,25 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,45 (1H, d, J = 14,9 Hz), 4,93 (1H, d, J = 15,3 Hz), 5,77 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,09-7,56 (10H, m), 7,92 (1H, s), 12,74 (1H, s), 15,06 (1H, s).

15 Ejemplo 18

[Fórmula química 123]



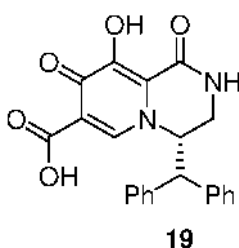
20 De acuerdo con el Ejemplo 12, el compuesto 18 se sintetizó por el mismo procedimiento.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,63 (2H, m), 3,20 (3H, s), 3,44 (5H, m), 4,19 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,51 (1H, d, J = 11,8 Hz), 5,80 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,13-7,65 (10H, m), 7,93 (1H, s), 13,02 (1H, s).

EM: m/z = 463 [M+H] $^+$.

25 Ejemplo 19

[Fórmula química 124]



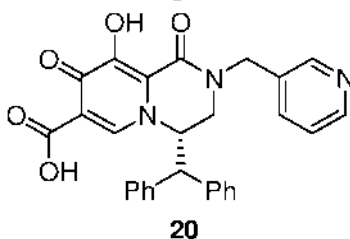
30 De acuerdo con el Ejemplo 12, el compuesto 19 se sintetizó por el mismo procedimiento.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,15 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,95 (1H, dd, J = 13,5, 3,4 Hz), 4,51 (1H, d, J = 11,6 Hz), 5,74 (1H, d, J = 11,1 Hz), 7,11-7,62 (10H, m), 7,93 (1H, s), 9,34 (1H, s), 12,97 (1H, s), 15,07 (1H, s a).

EM: m/z = 391 [M+H] $^+$.

Ejemplo 20

[Fórmula química 125]



5

De acuerdo con el Ejemplo 12, el compuesto 20 se sintetizó por el mismo procedimiento.

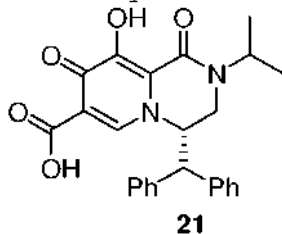
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,26 (1H, m), 4,24 (1H, m), 4,27 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,41 (1H, d, J = 14,8 Hz), 4,87 (1H, d, J = 14,9 Hz), 5,75 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,09-7,77 (12H, m), 7,93 (1H, s), 8,52 (2H, m), 12,79 (1H, s), 15,07 (1H, s a).

EM: m/z = 482 [M+H] $^+$.

10

Ejemplo 21

[Fórmula química 126]



15

De acuerdo con el Ejemplo 12, el compuesto 21 se sintetizó por el mismo procedimiento.

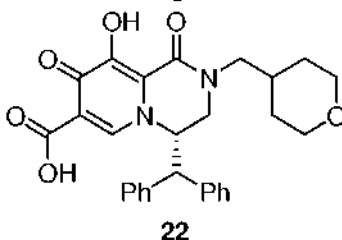
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,62 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,82 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,18 (1H, m), 3,75 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,25 (1H, d, J = 11,8 Hz), 4,58 (1H, m), 5,65 (1H, d, J = 11,3 Hz), 6,89-7,43 (10H, m), 7,67 (1H, s), 12,94 (1H, s).

EM: m/z = 433 [M+H] $^+$.

20

Ejemplo 22

[Fórmula química 127]



25

De acuerdo con el Ejemplo 12, el compuesto 22 se sintetizó por el mismo procedimiento.

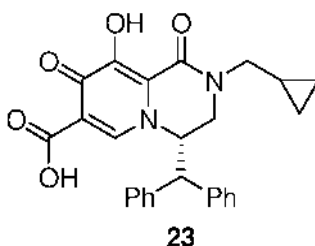
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,07-1,70 (5H, m), 3,04-3,34 (5H, m), 3,82 (2H, dm), 4,18 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,42 (1H, d, J = 12,0 Hz), 5,81 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,11-7,59 (10H, m), 7,86 (1H, s), 12,96 (1H, s), 15,07 (1H, s a).

EM: m/z = 489 [M+H] $^+$.

30

Ejemplo 23

[Fórmula química 128]



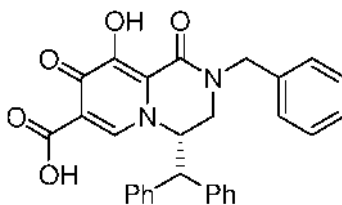
De acuerdo con el Ejemplo 12, el compuesto 23 se sintetizó por el mismo procedimiento.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,01-0,79 (5H, m), 3,05 (1H, dd, $J = 14,1, 7,5$ Hz), 3,49-3,59 (2H, m), 4,16 (1H, dd, $J = 14,0, 3,3$ Hz), 4,50 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 5,82 (1H, d, $J = 11,1$ Hz), 7,11-7,62 (10H, m), 7,89 (1H, s), 12,99 (1H, s), 15,07 (1H, s a). EM: $m/z = 445$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

Ejemplo 24

[Fórmula química 129]



24

10

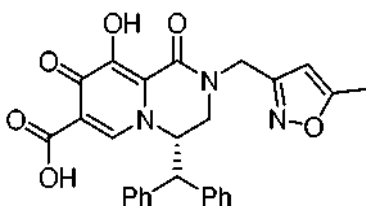
De acuerdo con el Ejemplo 12, el compuesto 24 se sintetizó por el mismo procedimiento.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,23 (1H, d, $J = 13,7$ Hz), 4,16 (1H, dd, $J = 13,2, 3,3$ Hz), 4,19 (2H, d, $J = 12,0$ Hz), 4,38 (1H, d, $J = 14,6$ Hz), 4,84 (1H, d, $J = 14,6$ Hz), 5,72 (1H, d, $J = 11,4$ Hz), 7,08-7,33 (15H, m), 7,98 (1H, s), 12,88 (1H, s), 15,07 (1H, s). EM: $m/z = 481$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Ejemplo 25

[Fórmula química 130]



25

20

De acuerdo con el Ejemplo 12, el compuesto 25 se sintetizó por el mismo procedimiento.

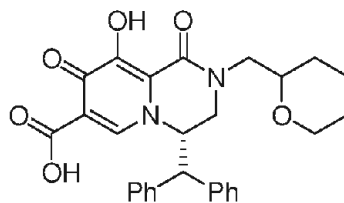
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,39 (3H, s), 3,37 (1H, m), 4,21 (1H, dd, $J = 14,4, 3,9$ Hz), 4,40 (1H, dd, $J = 11,7$ Hz), 4,45 (1H, d, $J = 15,3$ Hz), 4,81 (1H, d, $J = 15,4$ Hz), 5,78 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 6,30 (1H, s), 7,09-7,42 (10H, m), 7,95 (1H, s), 12,65 (1H, s), 15,07 (1H, s).

25

EM: $m/z = 486$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 26

[Fórmula química 131]



26

30

De acuerdo con el Ejemplo 12, el compuesto 26 se sintetizó por el mismo procedimiento.

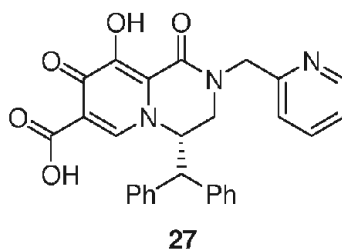
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,20-1,77 (6H, m), 3,11-3,61 (6H, m), 4,21 (1H, d, $J = 9,9$ Hz), 4,53 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 5,80 (1H, d, $J = 11,8$ Hz), 7,14-7,65 (10H, m), 7,95 (1H, s), 12,95 (1H, s a), 15,06 (1H, s a).

35

EM: $m/z = 489$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 27

[Fórmula química 132]



5

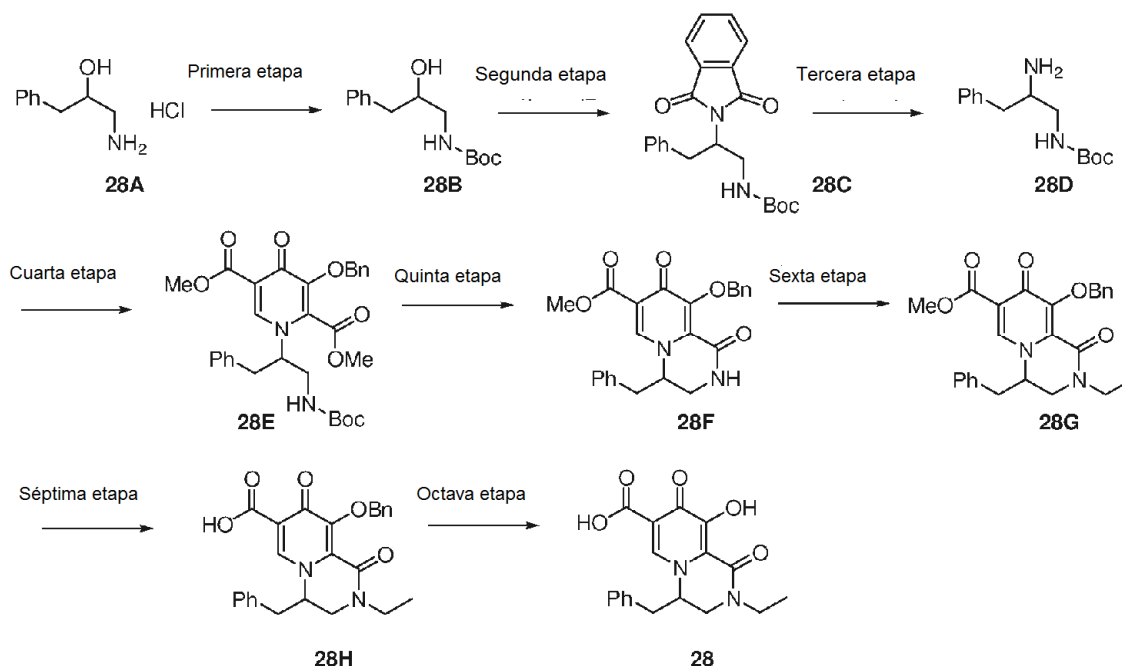
De acuerdo con el Ejemplo 12, el compuesto 27 se sintetizó por el mismo procedimiento.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,36 (1H, m), 4,28 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,54 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,62 (1H, d, J = 15,3 Hz), 4,79 (1H, d, J = 15,4 Hz), 5,77 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,09-7,79 (13H, m), 7,98 (1H, s), 8,46 (1H, d, J = 4,6 Hz), 12,82 (1H, s a), 15,06 (1H, s a).

10 EM: m/z = 482 [M+H]⁺.

Ejemplo 28

[Fórmula química 133]



15

Primera etapa

20 El compuesto 28A (3,20 g, 17,1 mmol) se añadió a THF (20 ml), se añadió trietilamina (2,60 ml, 18,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de añadir Boc₂O (4,09 g, 18,8 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 2 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener 5,17 g del compuesto 28B en forma de un sólido incoloro.

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

Segunda etapa

30 El compuesto 28B (4,29 g, 17,1 mmol), trifenilfosfina (5,37 g, 20,5 mmol) y ftalimida (2,76 g, 18,8 mmol) se añadieron a THF (60 ml) y se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (2,2 M en tolueno, 11,6 ml, 25,6 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre

gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo, 2:1, v/v) para obtener 6,13 g del compuesto 28C en forma de un sólido incoloro.

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

5

Tercera etapa

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

10

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

Cuarta etapa

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

20

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

EM: m/z = 551 [M+H]⁺.

25

Quinta etapa

Al compuesto 28E (315 mg, 0,572 mmol) se añadió HCl 4 N (solución de acetato de etilo, 5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadió bicarbonato sódico acuoso y agua, y la mezcla se extrajo con cloroformo, y se secó con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 95:5, v/v) para obtener 210 mg del compuesto 28F en forma de un sólido incoloro.

30

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

35

EM: m/z = 419 [M+H]⁺.

Sexta etapa

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

40

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

45

EM: m/z = 447 [M+H]⁺.

50

Séptima etapa

El compuesto 28G (47 mg, 0,11 mmol) se disolvió en THF (0,5 ml) y metanol (0,5 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,26 ml, 0,53 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de añadir ácido clorhídrico 1 N y de extraer la mezcla con acetato de etilo, el extracto se secó con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, se obtuvieron 40 mg del compuesto 28H en forma de un sólido incoloro.

55

EM: m/z = 433 [M+H]⁺.

60

Octava etapa

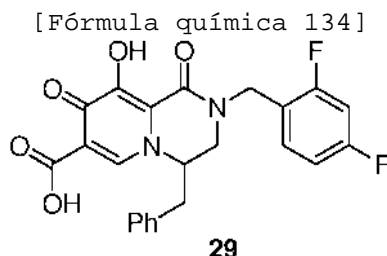
Al compuesto 28H obtenido en la séptima etapa se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 3 con bicarbonato sódico acuoso y ácido clorhídrico 2 N, la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadieron cloroformo-metanol-

65

éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 17 mg del compuesto 28 en forma de un sólido incoloro.
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,17 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,08 (2H, m), 3,51-3,63 (3H, m), 4,08 (1H, dd, J = 13,6, 3,9 Hz), 5,03 (1H, s a), 7,21 (5H, m), 8,07 (1H, s), 12,98 (1H, s), 15,07 (1H, s a).
 EM: m/z = 343 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 29



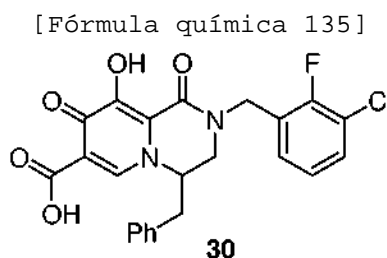
10

De acuerdo con el Ejemplo 28, el compuesto 29 se sintetizó por el mismo procedimiento.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,96 (2H, d, J = 7,6 Hz), 3,46 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,06 (1H, dd, J = 13,6, 3,8 Hz), 4,64 (1H, d, J = 14,9 Hz), 4,89 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,98 (1H, m), 6,97 (2H, m), 7,10-7,37 (5H, m), 7,57 (1H, m), 8,12 (1H, s), 12,75 (1H, s), 15,07 (1H, s a).

15

Ejemplo 30



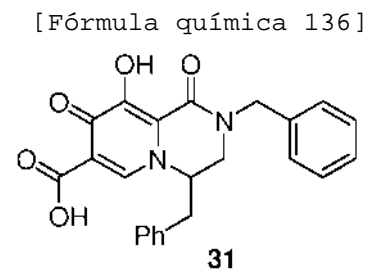
20

De acuerdo con el Ejemplo 28, el compuesto 30 se sintetizó por el mismo procedimiento.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,99 (2H, dd, J = 7,5, 3,6 Hz), 3,48 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,09 (1H, dd, J = 13,4, 4,0 Hz), 4,73 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,92 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,99 (1H, m), 6,97 (2H, m), 7,18-7,29 (4H, m), 7,49 (1H, m), 7,61 (1H, m), 8,15 (1H, s), 12,69 (1H, s), 15,06 (1H, s a).

25

Ejemplo 31



30

De acuerdo con el Ejemplo 28, el compuesto 31 se sintetizó por el mismo procedimiento.

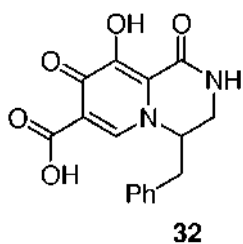
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,91 (2H, m), 3,45 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,02 (1H, dd, J = 13,6, 4,0 Hz), 4,57 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,91 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,93 (1H, m), 6,89 (2H, m), 7,18 (3H, m), 7,40 (5H, m), 8,16 (1H, s), 12,86 (1H, s a), 15,06 (1H, s a).

35

EM: m/z = 405 [M+H]⁺.

Ejemplo 32

[Fórmula química 137]



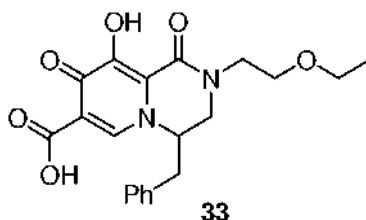
De acuerdo con el Ejemplo 28, el compuesto 32 se sintetizó por el mismo procedimiento.

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,10 (2H, m), 3,39 (1H, d, J = 13,6 Hz), 3,84 (1H, dd, J = 13,6, 4,0 Hz), 4,94 (1H, m), 7,23 (5H, m), 8,19 (1H, s), 9,44 (1H, s a), 12,97 (1H, s), 15,06 (1H, s a).
EM: m/z = 315 [M+H]⁺.

Ejemplo 33

10

[Fórmula química 138]



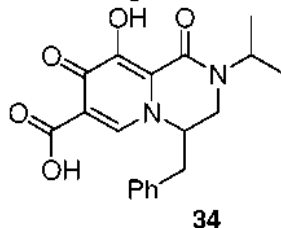
De acuerdo con el Ejemplo 28, el compuesto 33 se sintetizó por el mismo procedimiento.

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,09 (3H, t, J = 6,9 Hz), 3,10 (2H, m), 3,42-3,50 (2H, m), 3,71 (5H, m), 4,11 (1H, dd, J = 13,6, 3,8 Hz), 4,99 (1H, s a), 7,11-7,29 (5H, m), 7,99 (1H, s), 12,88 (1H, s), 15,06 (1H, s a).
EM: m/z = 387 [M+H]⁺.

Ejemplo 34

20

[Fórmula química 139]



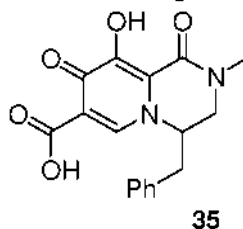
De acuerdo con el Ejemplo 28, el compuesto 34 se sintetizó por el mismo procedimiento.

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,16 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,21 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,98 (1H, dd, J = 13,6, 9,8 Hz), 3,13 (1H, dd, J = 13,7, 5,8 Hz), 3,68 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,87 (1H, dd, J = 13,6, 3,7 Hz), 4,83 (1H, quin., J = 6,8 Hz), 5,07 (1H, s a), 7,19 (5H, m), 7,90 (1H, s), 13,09 (1H, s), 15,08 (1H, s a).
EM: m/z = 357 [M+H]⁺.

Ejemplo 35

30

[Fórmula química 140]



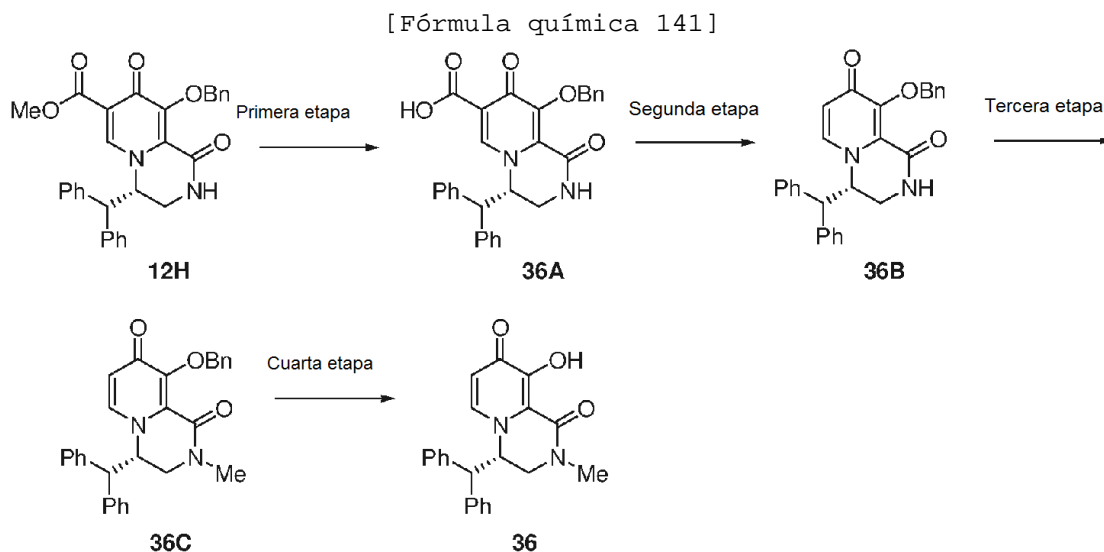
De acuerdo con el Ejemplo 28, el compuesto 35 se sintetizó por el mismo procedimiento.

35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,07 (3H, s), 3,14 (2H, m), 3,49 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,08 (1H, dd, J = 13,7, 4,0 Hz), 4,99 (1H, m), 7,13-7,31 (5H, m), 8,18 (1H, s), 12,95 (1H, s), 15,06 (1H, s a).

EM: $m/z = 329 [M+H]^+$.

Ejemplo 36

5



Primera etapa

- 10 El compuesto 12H (460 mg, 0,930 mmol) se disolvió en THF (2,5 ml) y metanol (2,5 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (2,33 ml, 4,65 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Después de añadir ácido clorhídrico 1 N y de extraer la mezcla con acetato de etilo, el extracto se secó con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, se obtuvieron 405 mg del compuesto 36A en forma de un sólido incoloro.
- 15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,45 (1H, ddd, $J = 13,8, 6,9, 1,3$ Hz), 3,80 (1H, dd, $J = 13,5, 2,1$ Hz), 4,35 (1H, d, $J = 11,6$ Hz), 4,77 (1H, d, $J = 11,3$ Hz), 5,46 (1H, d, $J = 10,5$ Hz), 5,52 (1H, d, $J = 10,5$ Hz), 6,11 (1H, d, $J = 5,8$ Hz), 6,94-6,98 (2H, m), 7,17 (3H, m), 7,31-7,46 (8H, m), 7,58 (3H, m).

Segunda etapa

- 20 El compuesto 36A (402 mg, 0,837 mmol) se añadió a difenil éter (5 ml) y la mezcla se agitó a 245 °C durante 1 hora en irradiación de microondas. La solución de reacción se vertió en n-hexano y el sólido precipitado se filtró. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de amino (cloroformo-metanol, 99:1, v/v) para obtener 164 mg del compuesto 36B en forma de un sólido incoloro.
- 25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,36 (1H, dd, $J = 13,0, 7,0$ Hz), 3,72 (1H, d, $J = 11,1$ Hz), 4,35 (1H, d, $J = 11,4$ Hz), 4,49 (1H, d, $J = 10,2$ Hz), 5,38 (1H, d, $J = 10,5$ Hz), 5,43 (1H, d, $J = 10,4$ Hz), 5,94 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 6,29 (1H, d, $J = 6,6$ Hz), 6,38 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 6,99 (2H, m), 7,17 (3H, m), 7,36 (8H, m), 7,60 (2H, m).

Tercera etapa

- 30 El compuesto 36B (40 mg, 0,092 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) y se añadió carbonato de cesio (179 mg, 0,55 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió yodometano (0,029 ml, 0,46 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Después de verter la solución de reacción en agua y de extraer la mezcla con acetato de etilo, el extracto se secó con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 95:5, v/v) para obtener 44 mg del compuesto 36C en forma de una sustancia gomosa e incolora.
- 35

Cuarta etapa

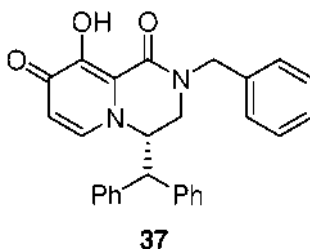
- 40 Al compuesto 36C obtenido en la tercera etapa se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 6 con bicarbonato sódico acuoso y ácido clorhídrico 2 N, la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadieron cloroformo-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 24 mg del compuesto 36 en forma de un sólido incoloro.
- 45 RMN ^1H ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,93 (3H, s), 3,17 (1H, d, $J = 13,0$ Hz), 4,13 (1H, dd, $J = 13,6, 3,4$ Hz), 4,47 (1H, d, $J = 11,4$ Hz), 5,52 (1H, dd, $J = 9,3, 3,4$ Hz), 5,99 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,18 (4H, m), 7,30 (3H, m), 7,41 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,60

(2H, d, J = 7,2 Hz).
EM: m/z = 361 [M+H]⁺.

Ejemplo 37

5

[Fórmula química 142]



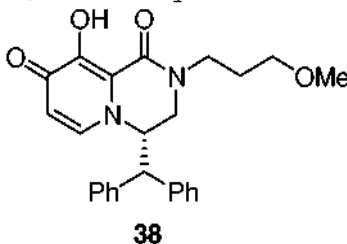
De acuerdo con el Ejemplo 36, el compuesto 37 se sintetizó por el mismo procedimiento.

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,16 (2H, d, J = 13,3 Hz), 4,05 (1H, d, J = 10,5 Hz), 4,15 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,38 (1H, d, J = 14,9 Hz), 4,74 (1H, d, J = 14,5 Hz), 5,35 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,65 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,99 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,21 (15H, m). EM: m/z = 437 [M+H]⁺.

Ejemplo 38

15

[Fórmula química 143]



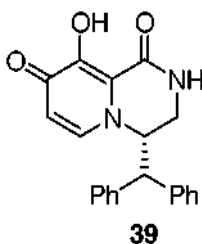
De acuerdo con el Ejemplo 36, el compuesto 38 se sintetizó por el mismo procedimiento.

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,57 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,21-3,31 (5H, m), 4,07 (1H, dd, J = 13,5, 3,7 Hz), 4,36 (1H, d, J = 11,6 Hz), 5,42 (1H, d, J = 9,2 Hz), 5,61 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,89 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,13-7,31 (6H, m), 7,40 (2H, t, J = 6,3 Hz), 7,57 (2H, d, J = 7,3 Hz), 12,31 (1H, s a).
EM: m/z = 419 [M+H]⁺.

Ejemplo 39

25

[Fórmula química 144]



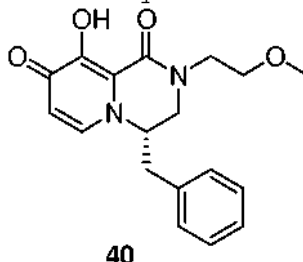
30 De acuerdo con el Ejemplo 36, el compuesto 39 se sintetizó por el mismo procedimiento.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,12 (1H, dd, J = 13,6, 5,5 Hz), 3,87 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,44 (1H, d, J = 11,7 Hz), 5,45 (1H, d, J = 10,4 Hz), 5,83 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,04 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,14-7,31 (6H, m), 7,40 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,58 (2H, d, J = 7,5 Hz), 9,09 (1H, d, J = 5,2 Hz).
EM: m/z = 347 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 40

[Fórmula química 145]



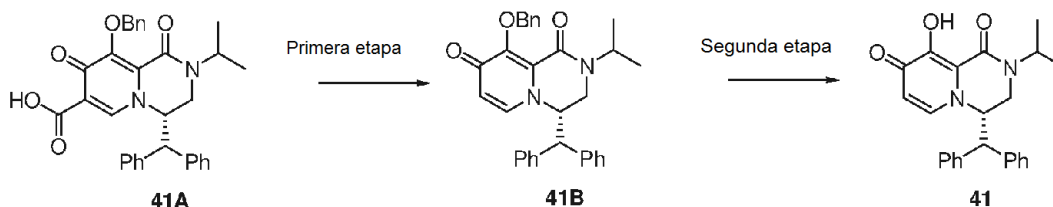
5

De acuerdo con el Ejemplo 36, el compuesto 40 se sintetizó por el mismo procedimiento.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,88-3,15 (2H, m), 3,27 (3H, s), 3,53-3,73 (5H, m), 3,99 (1H, dd, J = 13,27, 3,97 Hz), 4,56-4,60 (1H, m), 5,89 (1H, d, J = 7,32 Hz), 7,08-7,30 (6H, m).

10 Ejemplo 41

[Fórmula química 146]



15 Primera etapa

El compuesto 41A (290 mg, 0,555 mmol) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 12 se añadió a difenil éter (5 ml) y la mezcla se agitó a 245 °C durante 1 hora en irradiación de microondas. La solución de reacción se vertió en n-hexano y el sólido precipitado se filtró. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de amino (cloroformo-metanol, 99:1→97:3, v/v) para obtener 86 mg del compuesto 41B en forma de un sólido incoloro.

20

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,76 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,98 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,43-3,52 (2H, m), 3,62 (1H, dd, J = 13,6, 3,5 Hz), 4,22 (1H, d, J = 11,6 Hz), 4,52 (1H, d, J = 11,6 Hz), 4,86-4,95 (1H, m), 5,37 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,45 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,90 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,22 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,89 (2H, m), 7,15 (3H, m), 7,36 (8H, m), 7,67 (2H, m).

25 Segunda etapa

Al compuesto 41B obtenido en la primera etapa se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 6 con bicarbonato sódico acuoso y ácido clorhídrico 2 N, la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadieron cloruro de metileno-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 45 mg del compuesto 41 en forma de un sólido incoloro.

30

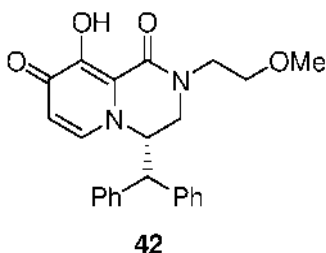
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 0,82 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,05 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,90 (1H, dd, J = 13,6, 3,4 Hz), 4,39 (1H, d, J = 11,9 Hz), 4,77-4,86 (1H, m), 5,50 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,69 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,92 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,15-7,48 (8H, m), 7,63 (2H, d, J = 7,7 Hz), 12,51 (1H, s a).

35

EM: m/z = 389 [M+H]⁺.

Ejemplo 42

[Fórmula química 147]



40

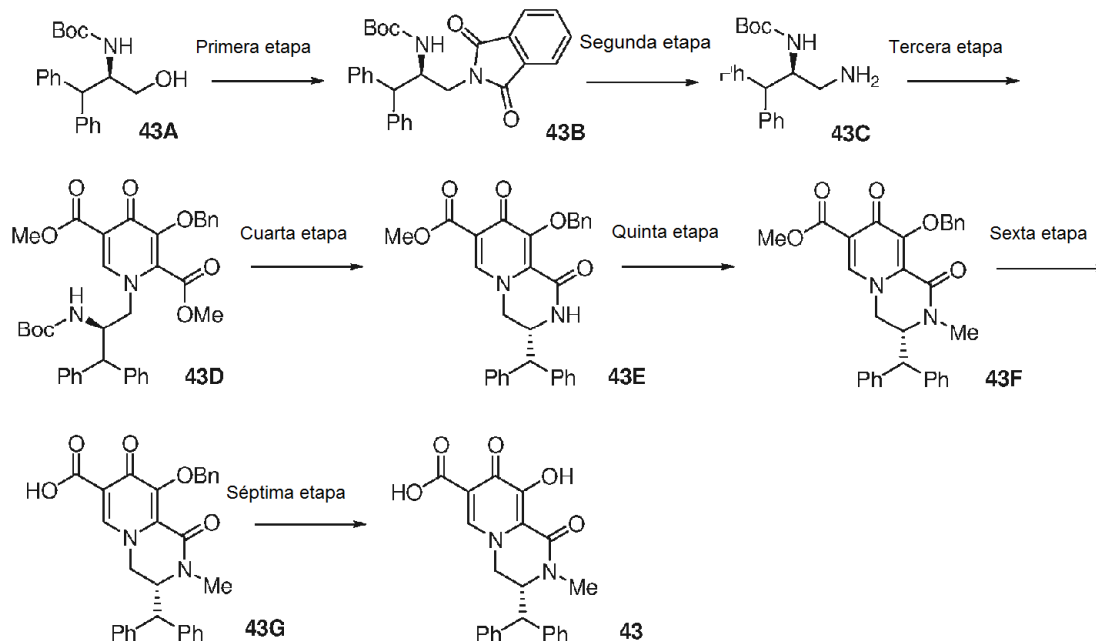
De acuerdo con el Ejemplo 41, el compuesto 42 se sintetizó por el mismo procedimiento.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,12 (3H, s), 3,51 (5H, m), 4,05 (1H, dd, $J = 13,9, 3,5$ Hz), 4,37 (1H, d, $J = 11,4$ Hz), 5,38 (1H, d, $J = 11,6$ Hz), 5,60 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 6,90 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,22 (6H, m), 7,40 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,56 (2H, d, $J = 7,2$ Hz). EM: $m/z = 405$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

Ejemplo 43

[Fórmula química 148]



10

Primera etapa

El compuesto 43A (2,00 g, 6,11 mmol), trifenilfosfina (2,40 g, 9,16 mmol) y ftalimida (1,08 g, 7,33 mmol) se añadieron a THF (20 ml) y se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (2,2 M en tolueno, 4,16 ml, 9,16 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo, 1:1, v/v) para obtener 2,39 g del compuesto 43B en forma de un sólido incoloro.

15

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,00 (9H, s), 3,30 (1H, m), 3,61 (1H, dd, $J = 13,4, 10,2$ Hz), 4,15 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 4,75 (1H, m), 6,79 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 7,25 (15H, m), 7,76-7,89 (4H, m).

20

Segunda etapa

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

25

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,32 (9H, s), 2,55 (1H, dd, $J = 13,3, 6,0$ Hz), 2,80 (1H, dd, $J = 13,3, 3,5$ Hz), 3,99 (1H, d, $J = 10,1$ Hz), 4,47 (2H, m), 7,13-7,33 (10H, m).

30

Tercera etapa

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

35

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,28 (9H, s), 3,63 (3H, s), 3,80 (1H, m), 3,87 (3H, s), 4,02 (1H, dd, $J = 14,5, 10,1$ Hz), 4,21 (1H, d, $J = 10,4$ Hz), 4,47 (2H, m), 5,20 (1H, d, $J = 10,8$ Hz), 5,26 (1H, d, $J = 10,7$ Hz), 7,30 (15H, m), 8,05 (1H, s).

40

EM: $m/z = 627$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Cuarta etapa

- Al compuesto 43D (664 mg, 1,06 mmol) se añadió HCl 4 N (solución de acetato de etilo, 10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadieron THF y bicarbonato sódico acuoso saturado y la mezcla se agitó durante 2,5 horas. Este se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadieron cloruro de metileno-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 458 mg del compuesto 43E en forma de un sólido incoloro.
- RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,86 (3H, m), 3,92 (3H, s), 4,41-4,48 (1H, m), 5,32 (1H, d, J = 10,8 Hz), 5,42 (1H, d, J = 10,1 Hz), 5,92 (1H, s), 7,21-7,39 (13H, m), 7,59 (2H, m), 7,89 (1H, s).
- EM: m/z = 495 [M+H]⁺.

Quinta etapa

- El compuesto 43E (50 mg, 0,10 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) y se añadió carbonato de cesio (165 mg, 0,51 mmol). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió yodometano (0,025 ml, 0,40 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de verter la solución de reacción en agua y de extraer la mezcla con acetato de etilo, el extracto se secó con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo metanol, 97:3→95:5, v/v) para obtener 60 mg del compuesto 43F en forma de un sólido incoloro.
- RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,57 (3H, s), 3,75 (2H, d, J = 11,3 Hz), 3,93 (3H, s), 4,20-4,29 (2H, m), 5,25 (1H, d, J = 9,9 Hz), 5,57 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,15-7,41 (13H, m), 7,63 (1H, s), 7,72-7,76 (2H, m).

Sexta etapa

- El compuesto 43F obtenido en la quinta etapa se disolvió en THF (0,5 ml) y metanol (0,5 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,25 ml, 0,50 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de añadir ácido clorhídrico 1 N y de extraer la mezcla con acetato de etilo, el extracto se secó con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, se obtuvo un compuesto gomoso e incoloro 43G.

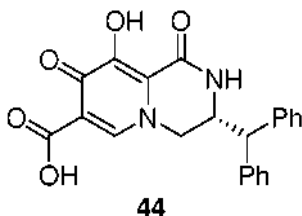
Séptima etapa

- Al compuesto 43G obtenido en la sexta etapa se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 3 con bicarbonato sódico acuoso y ácido clorhídrico 2 N, la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadieron cloroformo-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 27 mg del compuesto 43 en forma de un sólido incoloro.
- RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,53 (3H, s), 4,26 (1H, d, J = 10,9 Hz), 4,35 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,58 (1H, dd, J = 13,8, 3,5 Hz), 5,06 (1H, d, J = 10,9 Hz), 7,36 (10H, m), 8,36 (1H, s), 12,58 (1H, s), 15,62 (1H, s).
- EM: m/z = 405 [M+H]⁺.

Ejemplo 44

45

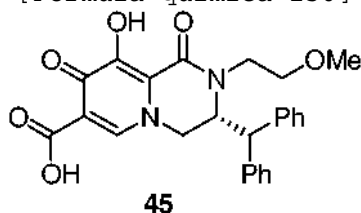
[Fórmula química 149]



- De acuerdo con el Ejemplo 43, el compuesto 44 se sintetizó por el mismo procedimiento.
- RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 4,19 (2H, m), 4,42 (1H, dd, J = 13,3, 3,8 Hz), 4,90 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,17-7,41 (10H, m), 8,40 (1H, s), 9,66 (1H, s), 12,70 (1H, s), 15,60 (1H, s).
- EM: m/z = 391 [M+H]⁺.

Ejemplo 45

[Fórmula química 150]



5

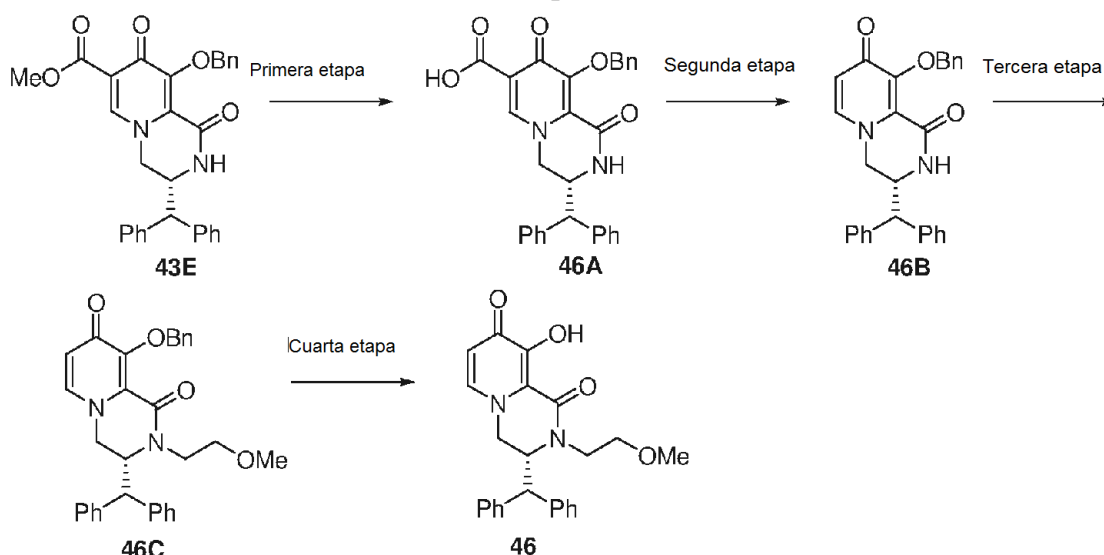
De acuerdo con el Ejemplo 43, el compuesto 45 se sintetizó por el mismo procedimiento.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,17-2,26 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,39 (2H, m), 3,58-3,67 (1H, m), 4,19 (1H, d, J = 10,7 Hz), 4,38 (2H, m), 4,95 (1H, d, J = 10,8 Hz), 7,20-7,44 (10H, m), 8,28 (1H, s), 12,40 (1H, s), 15,60 (1H, s).EM: m/z = 449 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 46

[Fórmula química 151]



15

Primera etapa

El compuesto 43E (289 mg, 0,584 mmol) obtenido en el Ejemplo 35 se disolvió en THF (3 ml) y metanol (3 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (1,46 ml, 2,92 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Después de añadir ácido clorhídrico 1 N y de extraer la mezcla con acetato de etilo, el extracto se secó con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación, se obtuvieron 342 mg del compuesto 46A en forma de un sólido incoloro.

20

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,72-4,04 (3H, m), 4,46 (1H, m), 5,39 (1H, d, J = 10,4 Hz), 5,44 (1H, d, J = 10,4 Hz), 6,04 (1H, s a), 7,19-7,60 (15H, m), 8,10 (1H, s).

25

Segunda etapa

El compuesto 46A (402 mg, 0,837 mmol) se añadió a difenil éter (5 ml) y la mezcla se agitó a 245 °C durante 1 hora en irradiación de microondas. La solución de reacción se vertió en n-hexano y el sólido precipitado se filtró. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 97:33→95:53→92:8, v/v) para obtener 85 mg del compuesto 46B en forma de un sólido incoloro.

30

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,86 (3H, m), 4,45 (1H, m), 5,35 (1H, d, J = 10,5 Hz), 5,41 (1H, d, J = 10,4 Hz), 5,94 (1H, s a), 6,48 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,00 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,25-7,44 (13H, m), 7,62 (2H, m).

35

Tercera etapa

El compuesto 46B (39 mg, 0,089 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) y se añadió carbonato de cesio (145 mg, 0,445 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió 1-bromo-2-metoxietano (0,033 ml, 0,36 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Después de verter la solución de reacción en agua y de extraer la mezcla con acetato de etilo, el extracto se secó con sulfato sódico. Después de

40

retirar el disolvente por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 97:33→95:53→92:8, v/v) para obtener 66 mg del compuesto 46C en forma de una sustancia gomosa e incolora.

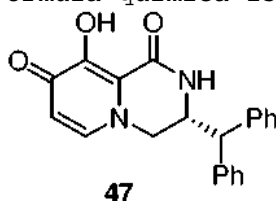
5 Cuarta etapa

Al compuesto 46C obtenido en la tercera etapa se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 6 con bicarbonato sódico acuoso y ácido clorhídrico 2 N, la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadieron cloruro de metileno-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 21 mg del compuesto 46 en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,12-2,21 (1H, m), 3,20 (3H, s), 3,55-3,64 (3H, m), 3,81 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,99 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,22 (1H, dd, J = 13,3, 3,1 Hz), 4,86 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,11 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,18-7,45 (11H, m).
EM: m/z = 405 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 47

[Fórmula química 152]

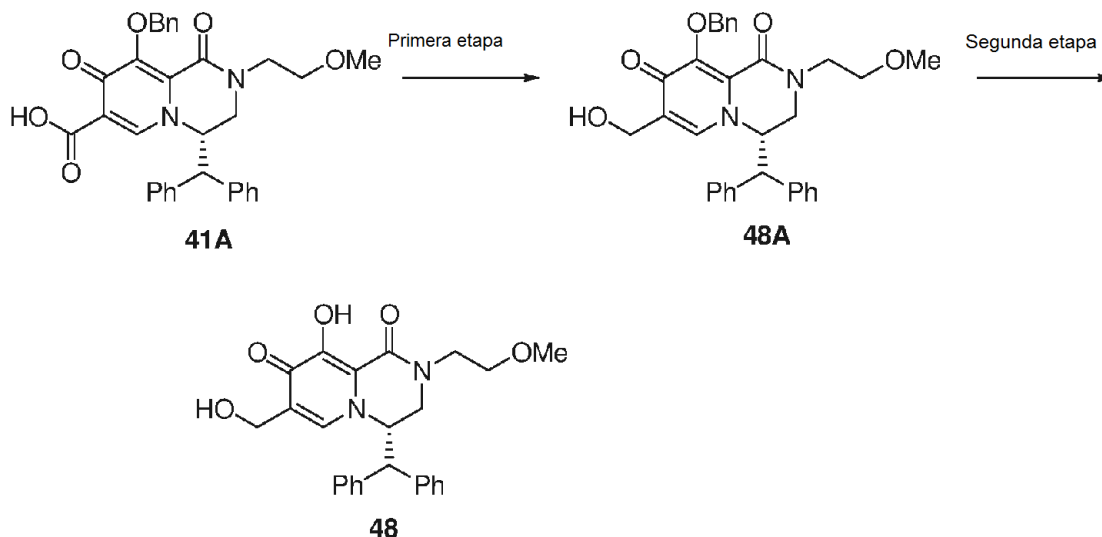


De acuerdo con el Ejemplo 46, el compuesto 47 se sintetizó por el mismo procedimiento.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,70 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,02 (1H, d, J = 10,7 Hz), 4,17 (1H, dd, J = 13,2, 3,6 Hz), 4,79 (1H, t, J = 3,4 Hz), 6,11 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,18-7,44 (11H, m), 9,23 (1H, d, J = 4,3 Hz).
EM: m/z = 347 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 48

[Fórmula química 153]



30 Primera etapa

El compuesto 41A (400 mg, 0,743 mmol) se disolvió en DMF (5 ml), se añadieron trietilamina (0,21 ml, 1,5 mmol) y cloroformiato de etilo (0,143 ml, 1,49 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Se añadió borohidruro sódico (70,2 mg, 1,86 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió adicionalmente borohidruro sódico (70,2 mg, 1,86 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se vertió en agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se secó con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 97,3, v/v) para obtener 160 mg del compuesto 48A en forma de un sólido incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,19 (3H, s), 3,37-3,54 (3H, m), 3,65-3,73 (1H, m), 3,87 (1H, m), 4,06 (2H, d, $J = 13,9$ Hz), 4,31 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 4,39 (1H, d, $J = 13,8$ Hz), 4,77 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 5,36 (1H, d, $J = 10,1$ Hz), 5,41 (1H, d, $J = 10,1$ Hz), 6,65 (1H, s a), 7,00 (2H, m), 7,19 (3H, m), 7,33-7,49 (8H, m), 7,70 (2H, m).

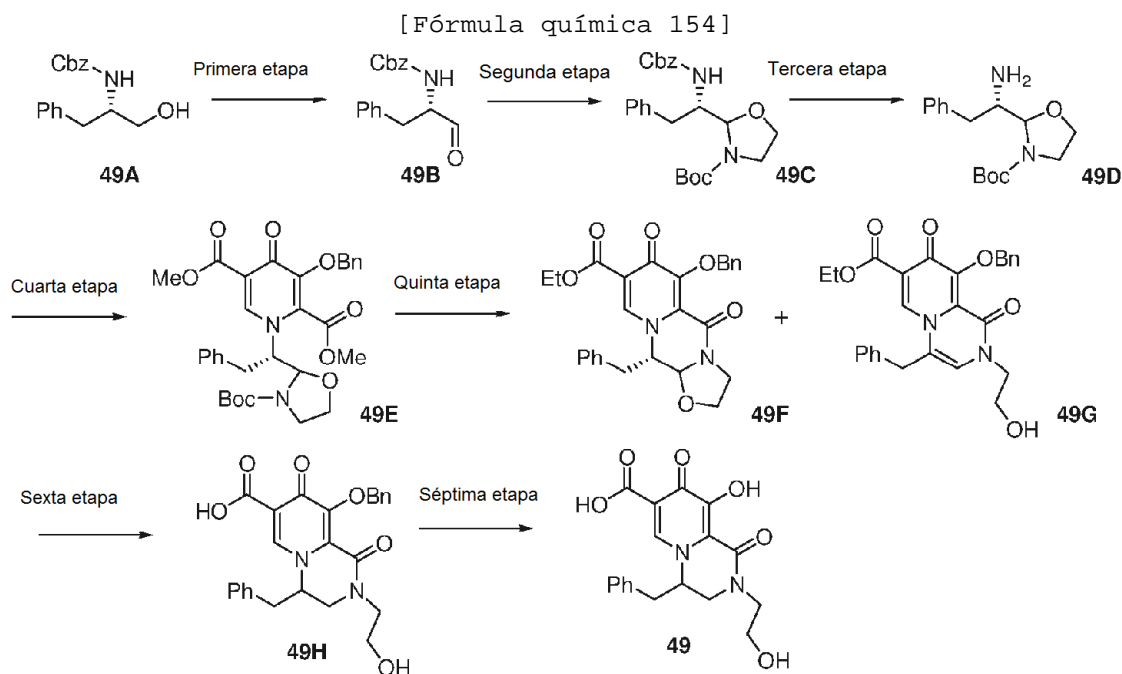
5 Segunda etapa

Al compuesto 48A (50 mg, 0,095 mmol) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 6 con bicarbonato sódico acuoso y ácido clorhídrico 2 N, la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, se añadieron cloroformo-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 3,5 mg del compuesto 48 en forma de un sólido incoloro.

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 3,12 (3H, s), 3,51 (5H, m), 3,71 (1H, d, $J = 13,7$ Hz), 4,02 (1H, d, $J = 9,9$ Hz), 4,09 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 4,36 (1H, d, $J = 11,6$ Hz), 4,73 (1H, s a), 5,45 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 7,00 (1H, s), 7,15 (5H, m), 7,28 (1H, t, $J = 7,2$ Hz), 7,40 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,59 (2H, d, $J = 7,6$ Hz).

EM: $m/z = 435$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 49



Primera etapa

A peryodinano de Dess-Martin (0,3 M, solución en cloruro de metileno, 52,0 ml, 15,6 mmol) se añadió gota a gota una solución de cloruro de metileno (20 ml) del compuesto 49A (2,97 g, 10,4 mmol) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y la mezcla se extrajo con éter etílico. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada 1 N de hidróxido sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, se obtuvieron 2,08 g del compuesto 49B en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,13 (2H, d, $J = 6,6$ Hz), 4,53 (1H, c, $J = 6,7$ Hz), 5,12 (2H, s), 5,28 (1H, s a), 7,26 (10H, m), 9,64 (1H, s).

Segunda etapa

El compuesto 49B (700 mg, 2,47 mmol), 2-aminoetanol (166 mg, 2,72 mmol) y sulfato sódico (1,76 g, 12,4 mmol) se añadieron a tolueno (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió Boc_2O (0,631 ml, 2,72 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 horas. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo, 1:1, v/v) para obtener 893 mg de 49C en forma de una sustancia gomosa e incolora.

Tercera etapa

5 El compuesto 49C (890 mg, 2,09 mmol) y paladio-carbono activo (10 % húmedo, 200 mg) se añadieron a etanol (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después de la filtración con celite, el disolvente se concentró a presión reducida para obtener 656 mg de una sustancia oleosa e incolora 49D. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,40 (9H, s), 2,65-2,86 (2H, m), 3,32 (2H, m), 3,80 (2H, m), 4,03-4,12 (1H, m), 4,86 (1H, s a), 7,22 (5H, m).

Cuarta etapa

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

Quinta etapa

20 Al compuesto 49E (860 mg, 1,45 mmol) se añadió HCl 4 N (solución de acetato de etilo, 10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Posteriormente, se añadieron tolueno (10 ml) y 2-aminoetanol (0,175 ml, 2,90 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 minutos. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 99:13→95:53→90:10, v/v) para obtener 157 mg
25 del compuesto 49F en forma de una sustancia gomosa e incolora y 217 mg del compuesto 49G en forma de un sólido de color amarillo.
49F: RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,48 (1H, dd, J = 14,0, 11,4 Hz), 3,22 (1H, dd, J = 14,1, 3,3 Hz), 3,69 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,83-3,95 (1H, m), 4,08 (1H, m), 4,29 (1H, m), 4,41 (1H, m), 5,34 (2H, m), 5,48 (1H, d, J = 10,1 Hz), 6,86 (2H, m), 7,20-7,39 (7H, m), 7,64 (2H, m); 49G: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,70 (2H, t, J = 5,3 Hz), 3,73 (3H, s), 3,86 (2H, t, J = 5,3 Hz), 4,14 (2H, s), 4,98 (1H, t, J = 5,0 Hz), 5,06 (2H, s), 6,98 (1H, s), 7,35 (8H, m), 7,62 (2H, d, J = 7,1 Hz), 8,34 (1H, d, J = 0,8 Hz).
30

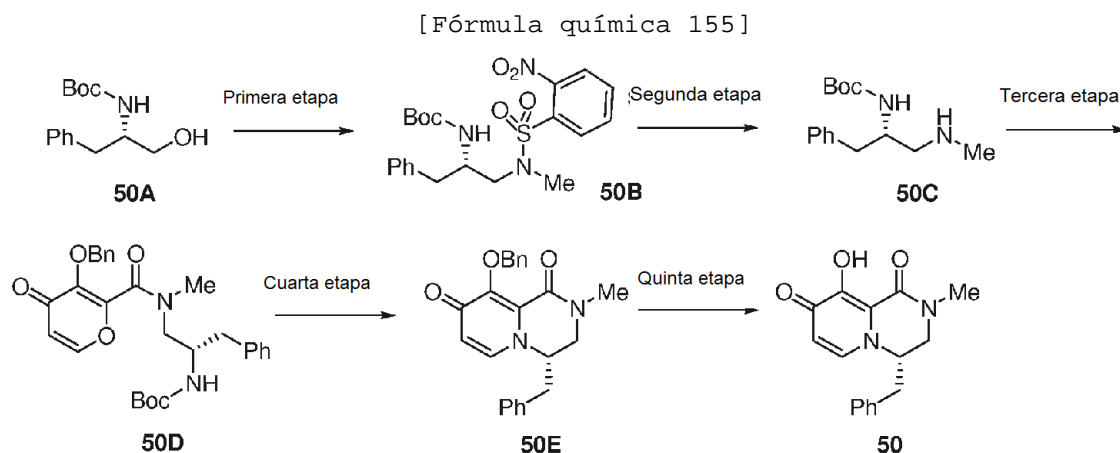
Sexta etapa

35 El compuesto 49G (214 mg, 0,465 mmol) se disolvió en THF (4 ml), etanol (2 ml) y cloruro de metileno (2 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (1,16 ml, 2,32 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2,5 horas. Después de añadir ácido clorhídrico 1 N y de extraer la mezcla con cloroformo, el extracto se secó con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, se obtuvieron 158 mg del compuesto 49H en forma de un sólido de color amarillo.
40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,70 (2H, c, J = 5,2 Hz), 3,89 (2H, t, J = 5,3 Hz), 4,22 (2H, s), 4,97 (1H, t, J = 5,6 Hz), 5,12 (2H, s), 7,23-7,41 (9H, m), 7,60 (2H, m), 8,54 (1H, s).

Séptima etapa

45 El compuesto 49H (50,0 mg, 0,112 mmol) y paladio-carbono activo (10 %, húmedo, 12 mg) se añadieron a metanol (1 ml) y DMF (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después de la filtración con celite, el disolvente se concentró a presión reducida, se añadieron cloroformo-metanol-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 9,0 mg del compuesto 49 en forma de un sólido incoloro.
50 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,10 (2H, m), 3,51-3,69 (4H, m), 4,10 (1H, d, J = 10,7 Hz), 4,94 (2H, m), 7,11-7,26 (5H, m), 8,03 (1H, s), 12,94 (1H, s a), 15,30 (1H, s a).
EM: m/z = 359 [M+H]⁺.

Ejemplo 50



5

Primera etapa

El compuesto 50A (1,00 g, 3,98 mmol), trifenilfosfina (1,15 g, 4,48 mmol) y N-metil-2-nitrobenzenosulfonamida (860 mg, 3,98 mmol) se añadieron a THF (10 ml), se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (2,2 M en tolueno, 1,99 ml, 4,38 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo, 1;1, v/v) para obtener 710 mg del compuesto 50B en forma de una sustancia gomosa e incolora.

10

15 Segunda etapa

El compuesto 50B (458 mg, 1,02 mmol) se disolvió en acetonitrilo, se añadieron carbonato potásico (422 mg, 3,06 mmol) y benzenotiol (0,126 ml, 1,22 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico, la mezcla se extrajo con cloruro de metileno y el extracto se secó con sulfato sódico. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de amino (cloroformo-metanol, 95:5, v/v) para obtener 147 mg del compuesto 50C en forma de una sustancia oleosa e incolora. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,36 (9H, s), 2,40 (3H, s), 2,51-2,89 (4H, m), 3,90 (1H, s), 4,69 (1H, s), 7,17-7,31 (5H, m).

20

25 Tercera etapa

El compuesto 50C (140 mg, 0,530 mmol) y ácido 3-(benciloxi)-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico (documento WO 2006/116764, 119 mg, 0,482 mmol) se añadieron a THF (3 ml), se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (111 mg, 0,578 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (65,1 mg, 0,482 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reacción se vertió en bicarbonato sódico acuoso, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se secó con sulfato sódico. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 97;3, v/v) para obtener 219 mg del compuesto 50D en forma de un sólido incoloro.

30

EM: m/z = 493 [M+H]⁺.

35

Cuarta etapa

Al compuesto 50D (216 mg, 0,439 mmol) se añadió HCl 4 N (solución de acetato de etilo, 3 ml). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Posteriormente, se añadieron etanol (4 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (3 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después de añadir agua y de extraer la mezcla con acetato de etilo, el extracto se secó con sulfato sódico. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de amino (cloroformo-metanol, 95;5, v/v) para obtener 108 mg del compuesto 50E en forma de una sustancia gomosa de color amarillo pálido.

40

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,00 (2H, m), 3,13 (3H, s), 3,18 (1H, m), 3,88 (1H, dd, J = 13,5, 3,4 Hz), 4,00-4,07 (1H, m), 5,26 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,46 (1H, d, J = 10,1 Hz), 6,25 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,73 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,99-7,02 (2H, m), 7,28-7,37 (6H, m), 7,63-7,67 (2H, m).

45

Quinta etapa

Al compuesto 50E (105 mg, 0,280 mmol) se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura

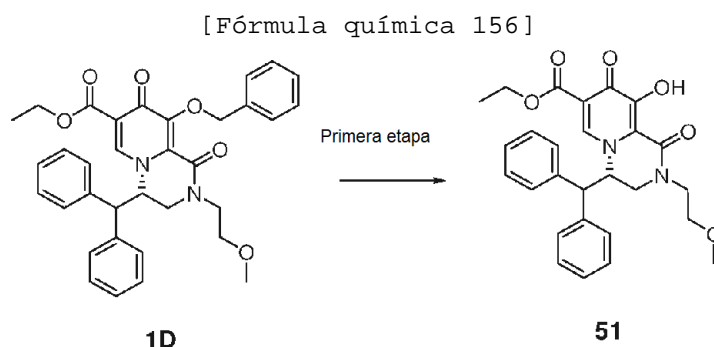
50

ambiente durante 30 minutos. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 6 con bicarbonato sódico acuoso y ácido clorhídrico 2 N, la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadieron cloruro de metileno-metanol-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 29 mg del compuesto 50 en forma de un sólido incoloro.

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,99 (3H, s), 3,26-3,47 (3H, m), 4,07 (1H, d, J = 11,1 Hz), 4,80 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,11-7,29 (5H, m), 7,50 (1H, d, J = 6,9 Hz).
EM: m/z = 285 [M+H]⁺.

Ejemplo 51

10



Primera etapa

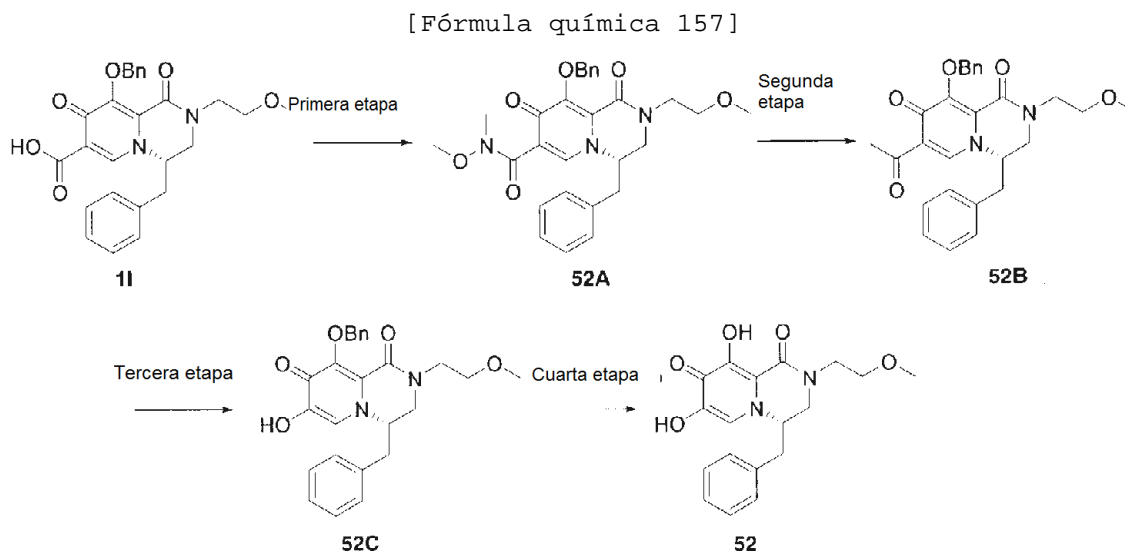
15

El compuesto 1D (60 mg, 0,11 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se retiró por destilación y el residuo resultante se purificó por CL/EM para obtener el compuesto 51 (43 mg, 0,09 mmol).

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,17 (3H, t, J = 6,9 Hz), 3,11 (3H, s), 3,48-3,58 (2H, m), 3,95-4,12 (3H, m), 4,40 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,59 (1H, d, J = 11,4 Hz), 7,11 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,17 (2H, t, J = 7,2 Hz), 7,26 (2H, d, J = 7,1 Hz), 7,30 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,42 (2H, t, J = 7,2 Hz), 7,60 (3H, m), 12,55 (1H, s a).
EM: m/z = 477,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 52

25



Primera etapa

30

A una solución en DMF (10 ml) del compuesto 1I (2,0 g, 4,32 mmol) se añadieron WSC HCl (1,24 g, 6,49 mmol) y HOBt (876,9 mg, 6,49 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la solución de reacción se añadieron clorhidrato de O,N-dimetilhidroxilamina (842,7 mg, 8,64 mmol) y trietilamina (2,19 g, 21,6 mmol), la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas, posteriormente, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después de lavar el extracto tres veces con agua y de secar con sulfato sódico, el disolvente se retiró por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de

35

sílice. Los materiales se eluyeron en primer lugar con n-hexano-acetato de etilo (7:3, v/v) y, después, con únicamente acetato de etilo. La concentración de una fracción objetivo proporcionó 543 mg (rendimiento 25 %) del compuesto 52A en forma de un aceite.

EM: $m/z = 506 [M+H]^+$.

5

Segunda etapa

Una solución en THF (5 ml) del compuesto 52A (543 mg, 1,07 mmol) se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, se añadió una solución en THF 0,97 M de bromuro de metilmagnesio (1,66 ml, 1,61 mmol) y la temperatura se elevó hasta $-20\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después de secar el extracto con sulfato sódico, el disolvente se retiró por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron en primer lugar con n-hexano-acetato de etilo (7:3, v/v) y, después, con únicamente acetato de etilo. La concentración de una fracción objetivo proporcionó 256,8 mg (rendimiento 52 %) del compuesto 52B en forma de un aceite.

10

15

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,65 (3H, s), 3,08 (2H, d, $J = 7,5$ Hz), 3,12 (3H, s), 3,53-3,68 (4H, m), 3,79-3,95 (1H, m), 3,92 (1H, dd, $J = 3,3$ Hz, 13,5 Hz), 4,10-4,16 (1H, m), 5,30 (1H, d, $J = 10,2$ Hz), 5,45 (1H, d, $J = 10,2$ Hz), 6,99-7,02 (2H, m), 7,25-7,38 (6H, m), 7,49 (1H, s), 7,63-7,66 (2H, m).

Tercera etapa

20

A una solución en diclorometano (4 ml) del compuesto 52B (256 mg, 0,558 mmol) se añadió mCPBA (144,3 mg, 0,836 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa de tiosulfato sódico y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después de lavar el extracto dos veces con bicarbonato sódico acuoso saturado y de secar con sulfato sódico, el disolvente se retiró por destilación, el aceite resultante se disolvió en etanol (4 ml) y se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (1 ml), seguido de reflujo durante 1 hora. Después de retirar el disolvente por destilación, el sólido precipitado se lavó con éter diisopropílico para obtener 242 mg (rendimiento 100 %) del compuesto 52C.

25

30

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,09 (2H, d, $J = 6,9$ Hz), 3,32 (3H, s), 3,54 (1H, d, $J = 14,1$ Hz), 3,59-3,71 (2H, m), 3,76-3,85 (1H, m), 3,92 (1H, dd, $J = 3,6$ Hz, 13,5 Hz), 4,03 (1H, t a), 5,28 (1H, d, $J = 10,2$ Hz), 5,47 (1H, d, $J = 10,2$ Hz), 6,68 (1H, s), 7,00-7,04 (2H, m), 7,23-7,37 (6H, m), 7,64 (2H, d, $J = 6,3$ Hz).

Cuarta etapa

A una solución en THF (3 ml) del compuesto 52C (242 mg, 0,558 mmol) se añadió Pd al 10 %-C (50 mg) y la mezcla se sometió a una reducción catalítica en una corriente de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. Al residuo resultante se añadió éter diisopropílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 60 mg (rendimiento 31 %) del compuesto 52.

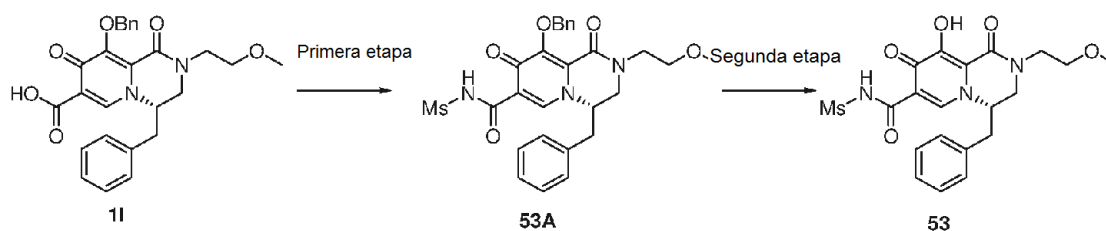
35

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,05 (2H, s a), 3,36 (3H, s), 3,58 (1H, d, $J = 12$ Hz), 3,66-3,68 (2H, m), 3,74-3,75 (2H, m), 4,11-4,19 (2H, m), 6,80 (1H, s a), 6,90-7,04 (2H, m), 7,30 (3H, s a).

40

Ejemplo 53

[Fórmula química 158]



45

Primera etapa

A una solución en DMF (10 ml) del compuesto 11 (1,0 mg, 2,23 mmol) se añadieron trietilamina (677 mg, 6,69 mmol) y clorocarbonato de etilo (729 mg, 6,69 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la solución de reacción se añadieron metanosulfonamida (1,06 g, 11,15 mmol) y DMAP (272,4 mg, 2,23 mmol) y la mezcla se calentó con agitación a $80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después de lavar el extracto tres veces con agua y de secar con sulfato sódico, el disolvente se retiró por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron en primer lugar con únicamente cloroformo y, después, con cloroformo-MeOH (9:1, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 535 mg (rendimiento 46%) del compuesto 53A en forma de un aceite.

55

EM: $m/z = 463 [M+H]^+$.

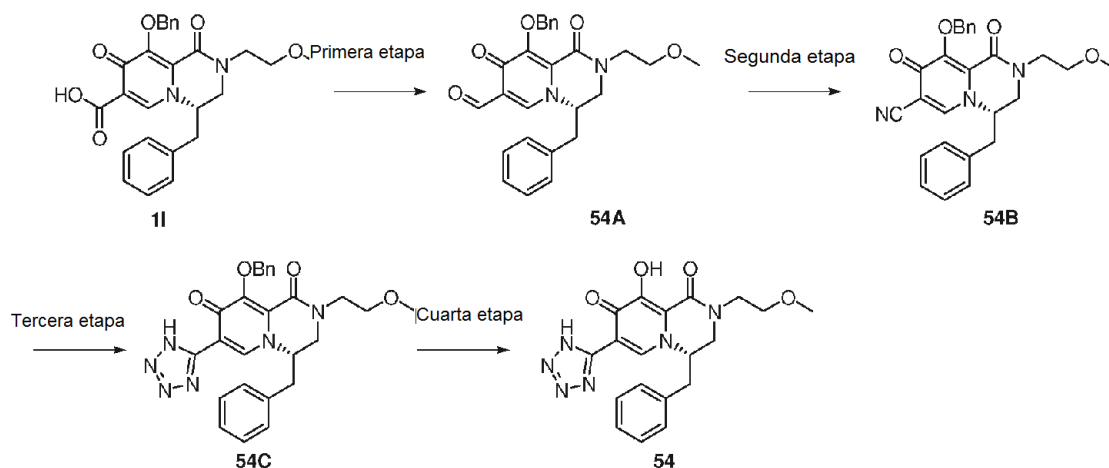
Segunda etapa

A una solución en THF (5 ml) del compuesto 53A (535 mg, 0,991 mmol) se añadió Pd al 10 %-C (218 mg) y la mezcla se sometió a una reducción catalítica en una corriente de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. Al residuo resultante se añadió éter diisopropílico y el sólido precipitado se filtró para obtener

235 mg (rendimiento 53%) del compuesto 53.
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,99-3,17 (2H, m), 3,27 (3H, s), 3,33 (3H, s), 3,53-3,76 (5H, m), 4,06 (1H, dd, J = 3,6 Hz, 13,8 Hz), 4,98 (1H, s a), 7,14 (2H, d, J = 6,6 Hz), 7,19-7,30 (3H, m), 8,07 (1H, s), 12,84 (1H, s), 13,24 (1H, s).

10 Ejemplo 54

[Fórmula química 159]



15 Primera etapa

A una solución en DMF (10 ml) del compuesto 11 (1,0 mg, 2,23 mmol) se añadieron trietilamina (677 mg, 6,69 mmol) y clorocarbonato de etilo (729 mg, 6,69 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. La solución de reacción se añadió gota a gota a una solución enfriada con hielo de borohidruro sódico (441 mg, 11,7 mmol) en agua (5 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 2 N para detener la reacción y la mezcla se neutralizó con una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después de lavar el extracto tres veces con agua y de secar con sulfato sódico, el disolvente se retiró por destilación y el producto en bruto resultante se disolvió en diclorometano (5 ml).

A la solución de diclorometano se añadió dióxido de manganeso (2,1 g, 24,15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de filtrar la solución de reacción y de retirar el disolvente por destilación, el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo-MeOH (9:1, v/v) y la concentración de una fracción objetivo proporcionaron 188 mg (rendimiento 19 %) del compuesto 54A.

EM: m/z = 447 [M+H]⁺.

Segunda etapa

El compuesto 54A (188 mg, 0,422 mmol) se disolvió en THF (6 ml), amoníaco acuoso al 28 % y yodo (117,7 mg, 0,464 mmol) se añadieron a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa de tiosulfato sódico y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después de secar el extracto con sulfato sódico, el disolvente se retiró por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo-MeOH (9:1, v/v) y la concentración de una fracción objetivo proporcionaron 54,7 mg (rendimiento 29 %) del compuesto 54B.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,05 (2H, d, J = 7,5 Hz), 3,33 (3H, s), 3,56-3,79 (5H, m), 3,99 (1H, dd, J = 3,6 Hz, 13,8 Hz), 4,08 (1H, t a), 5,33 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,46 (1H, d, J = 10,2 Hz), 6,83 (1H, s), 6,93-6,97 (2H, m), 7,25-7,37 (5H, m), 7,58-7,62 (2H, m).

45 Tercera etapa

A una solución en tolueno (2 ml) del compuesto 54B (216 mg, 0,487 mmol) se añadieron azida sódica (95 mg, 1,46 mmol) y trietilamina (201 mg, 1,46 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La solución de reacción se extrajo dos veces con una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico y el extracto se neutralizó con

ácido clorhídrico 2 N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después de secar la capa orgánica con sulfato sódico, el disolvente se retiró por destilación para obtener 65 mg (rendimiento 27 %) del compuesto 54C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,08-3,21 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,55-3,70 (4H, m), 3,81-3,90 (1H, m), 3,96-4,01 (1H, m), 4,51 (1H, t a), 5,31 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,42 (1H, d, J = 10,2 Hz), 7,03-7,05 (2H, m), 7,18-7,37 (6H, m), 7,58-7,61 (2H, m), 8,33 (1H, s).

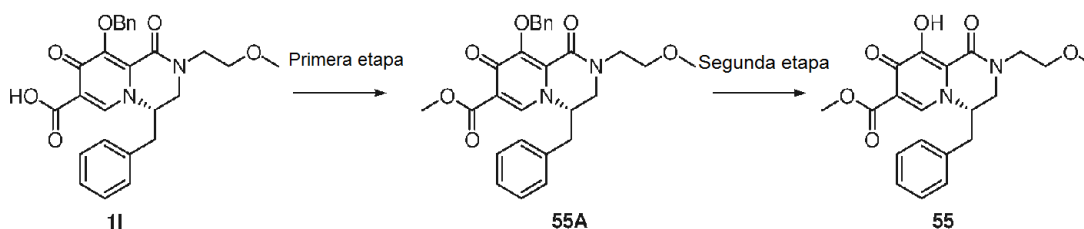
Cuarta etapa

A una solución en THF (2 ml)-MeOH (2 ml) del compuesto 54C (500 mg, 1,03 mmol) se añadió Pd al 10 %-C (100 mg) y la mezcla se sometió a una reducción catalítica en una corriente de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (10 ml) y la solución se extrajo dos veces con una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico. Después de neutralizar el extracto con ácido clorhídrico 2 N, la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, el disolvente se retiró por destilación y el sólido resultante se lavó con éter diisopropílico y se filtró para obtener 55 mg (rendimiento 14 %) del compuesto 54.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,01-3,19 (2H, m), 3,28 (3H, s), 3,51-3,79 (5H, m), 4,09 (1H, dd, J = 3,9 Hz, 13,5 Hz), 4,95 (1H, s a), 7,13-7,26 (5H, m), 8,20 (1H, s), 12,23 (1H, s).

Ejemplo 55

[Fórmula química 160]



Primera etapa

A una solución en THF (5 ml) del compuesto 11 (500 mg, 1,08 mmol) se añadió una solución en hexano 2 M de trimetilsilildiazometano (1 ml, 2,0 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 50 °C y se agitó. Después de retirar el disolvente por destilación, el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con n-hexano-acetato de etilo (1;1, v/v) y la concentración de la fracción objetivo proporcionaron 115 mg (rendimiento 22 %) del compuesto 55A.

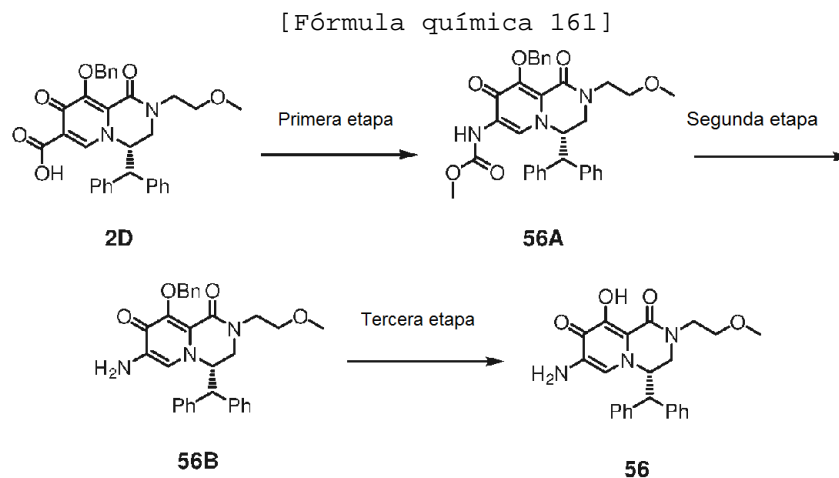
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,06 (2H, d, J = 7,5 Hz), 3,31 (3H, s), 3,51-3,72 (5H, m), 3,81 (3H, s), 3,98 (1H, dd, J = 3,6 Hz, 13,5 Hz), 4,11 (1H, t a), 5,22 (1H, d, J = 9,6 Hz), 5,46 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,99-7,02 (2H, m), 7,26-7,37 (6H, m), 7,46 (1H, s), 7,65-7,69 (2H, m).

Segunda etapa

El compuesto 55A (210 mg, 0,441 mmol) se disolvió en THF (2 ml), se añadió Pd al 10 %-C (85,7 mg) y la mezcla se sometió a una reducción catalítica en una corriente de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo resultante se lavó con éter diisopropílico para obtener 50 mg (rendimiento 23 %) del compuesto 55.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,55 (2H, d, J = 7,5 Hz), 3,37 (3H, s), 3,59-3,84 (5H, m), 4,23-4,32 (2H, m), 7,00 (2H, dd, J = 1,5 Hz, 6,9 Hz), 7,23-7,32 (3H, m), 7,39 (1H, s), 12,31 (1H, s a).

Ejemplo 56



5

Primera etapa

Una solución en DMF (5 ml) del compuesto 2D (424 mg, 0,787 mmol) se enfrió con hielo y trietilamina (327 μ l, 2,36 mmol) y, posteriormente, se añadieron cloroformiato de etilo (150 μ l, 1,57 mmol). Después de agitar la solución de reacción a temperatura ambiente durante 10 minutos, se enfrió de nuevo con hielo, se añadió azida sódica (154 mg, 2,36 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la solución de reacción se añadieron diclorometano, agua y una pequeña cantidad de metanol, la capa de diclorometano se separó y la capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano. Los extractos combinados se concentraron, se añadió metanol (8 ml) al residuo resultante, la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas y el disolvente se retiró por destilación. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron en primer lugar con n-hexano-acetato de etilo (1:1, v/v) y, después, con únicamente acetato de etilo. La concentración de la fracción objetivo proporcionó 160 mg del compuesto 56A en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,08-3,18 (4H, m), 3,35-3,49 (3H, m), 3,68 (3H, s), 3,98 (2H, dt, J = 23,1, 5,6 Hz), 4,32 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,59 (1H, d, J = 11,3 Hz), 5,37 (2H, dd, J = 12,0, 10,4 Hz), 6,98-7,70 (15H, m). EM: m/z = 568,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

Segunda etapa

El compuesto 56A (160 mg, 0,102 mmol) se disolvió en EtOH (10 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (14 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después de concentrar la solución de reacción a presión reducida, el residuo se distribuyó entre diclorometano y agua. La capa de diclorometano se separó y la capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. El disolvente se retiró por destilación para obtener el compuesto 56B.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,97-3,06 (1H, m), 3,15 (3H, s), 3,38-3,44 (3H, m), 3,71 (2H, s), 3,93-3,99 (2H, m), 4,35 (2H, dd, J = 19,3, 11,1 Hz), 5,37 (2H, dd, J = 31,6, 10,1 Hz), 6,04 (1H, s), 6,98 (2H, dd, J = 6,4, 2,9 Hz), 7,17 (4H, t, J = 3,3 Hz), 7,28-7,69 (12H, m).

EM: m/z = 509,23 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

Tercera etapa

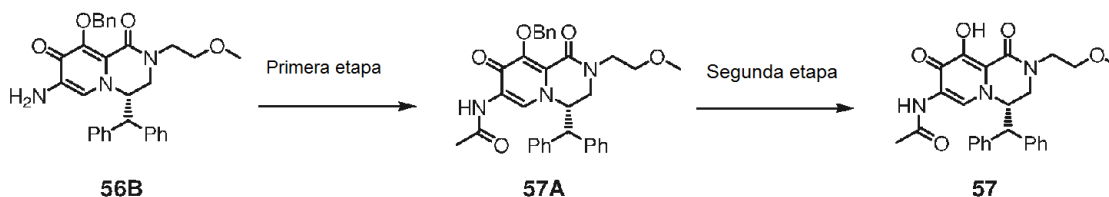
El compuesto 56B (56 mg, 0,11 mmol) se disolvió en TFA (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se sometió a destilación azeotrópica con tolueno y el residuo resultante se purificó usando un dispositivo de fraccionamiento de CLEM. El disolvente eluido se retiró por destilación, se añadió éter isopropílico al residuo y el sólido precipitado se filtró. El lavado con éter isopropílico y el secado proporcionaron 7 mg del compuesto 56.

EM: m/z = 420,07 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

Ejemplo 57

[Fórmula química 162]



5

Primera etapa

A una solución en THF (1 ml) del compuesto 56B (25 mg, 0,049 mmol) se añadieron trietilamina (20 μ l, 0,015 mmol) y, posteriormente, anhídrido del ácido acético (7,0 μ l, 0,074 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, se añadió 4-fluorobencilamina (330 mg, 1,75 mmol) y la mezcla se agitó durante 7 horas. Además, se añadieron trietilamina (20 μ l, 0,15 mmol) y, posteriormente, anhídrido del ácido acético (7,0 μ l, 0,074 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. A la solución de reacción se añadieron agua, acetato de etilo y salmuera, la capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. A los extractos combinados se añadió sulfato sódico y la filtración y la concentración proporcionaron 18 mg del compuesto 57A en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,05 (3H, s), 3,09-3,14 (4H, m), 3,41-3,45 (3H, m), 3,95-4,02 (2H, m), 4,31 (1H, d, $J = 11,4$ Hz), 4,59 (1H, d, $J = 12,4$ Hz), 5,36 (2H, s), 7,00 (2H, d, $J = 4,0$ Hz), 7,11-7,16 (3H, m), 7,36 (7H, tt, $J = 14,5, 5,1$ Hz), 7,62 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 8,02 (1H, s), 8,18 (1H, s).

EM: $m/z = 552,20$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

Segunda etapa

El compuesto 57A (21 mg, 0,038 mmol) se disolvió en TFA (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se sometió a destilación azeotrópica con tolueno, se añadió éter isopropílico al residuo resultante y el sólido precipitado se filtró. El lavado con éter isopropílico y el secado proporcionaron 10 mg del compuesto 57.

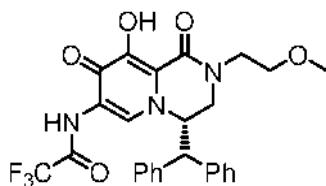
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,12 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,39-3,60 (4H, m), 3,76-3,86 (1H, m), 4,08 (1H, dd, $J = 13,7, 3,7$ Hz), 4,31 (1H, d, $J = 11,5$ Hz), 4,68 (1H, dd, $J = 8,5, 4,3$ Hz), 6,96-7,19 (4H, m), 7,30-7,44 (6H, m), 8,11 (1H, s).

EM: $m/z = 462,20$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

Ejemplo 58

[Fórmula química 163]

**58**

35

De acuerdo con el Ejemplo 57, el compuesto 58 se sintetizó por el mismo procedimiento.

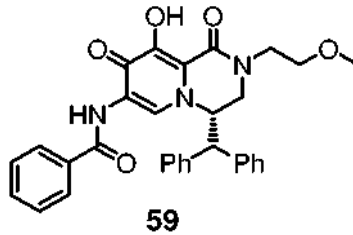
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,20 (3H, s), 3,41-3,54 (3H, m), 3,60-3,68 (2H, m), 3,73-3,85 (1H, m), 4,12 (1H, dt, $J = 14,0, 3,5$ Hz), 4,31 (1H, d, $J = 11,4$ Hz), 4,68 (1H, dd, $J = 11,4, 2,6$ Hz), 6,95-7,21 (5H, m), 7,39 (5H, dt, $J = 26,9, 7,6$ Hz), 7,94 (1H, s), 8,88 (1H, s).

EM: $m/z = 516,10$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

Ejemplo 59

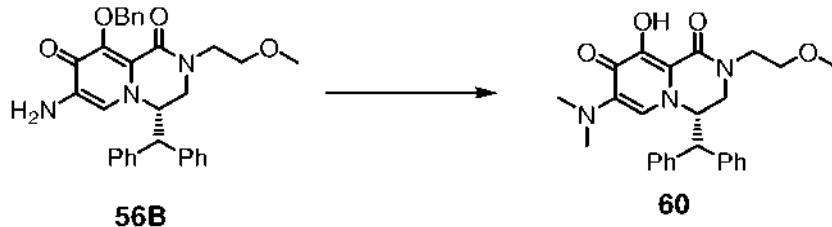
[Fórmula química 164]



5 De acuerdo con el Ejemplo 57, el compuesto 59 se sintetizó por el mismo procedimiento.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,21 (3H, s), 3,43-3,63 (4H, m), 3,82 (1H, d, J = 14,0 Hz), 4,12 (1H, dd, J = 8,3, 4,2 Hz), 4,35 (1H, d, J = 11,2 Hz), 4,74 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,90-7,18 (5H, m), 7,34-7,60 (8H, m), 7,82 (2H, d, J = 6,8 Hz), 8,34 (1H, s), 8,89 (1H, s).
 10 EM: m/z = 523,21 [M+H]⁺.

Ejemplo 60

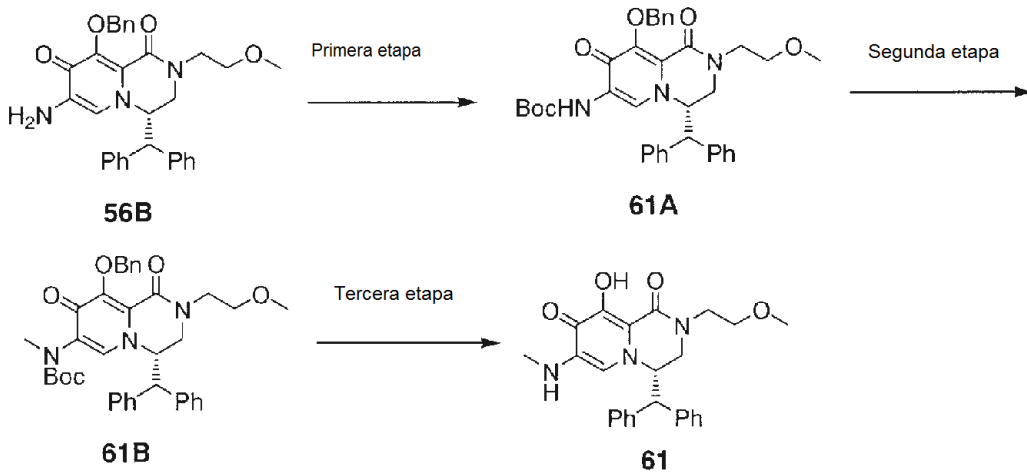
[Fórmula química 165]



15 Al compuesto 56B (30 mg, 0,059 mmol) se añadieron ácido fórmico (1,0 ml, 26 mmol) y, posteriormente, una solución al 37 % de formaldehído (0,5 ml, 6,7 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 7 horas. La solución de reacción se sometió a destilación azeotrópica con tolueno, se añadió DMSO, los materiales insolubles se filtraron y, posteriormente, se realizó la purificación usando un dispositivo de fraccionamiento de CLEM. El disolvente eluido se retiró por destilación, se añadió éter isopropílico al residuo y el sólido precipitado se filtró. El lavado con éter isopropílico y el secado proporcionaron 3 mg del compuesto 60.
 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,37 (6H, s), 3,18 (3H, s), 3,29-3,66 (4H, m), 3,82 (1H, d, J = 12,5 Hz), 4,06-4,15 (1H, m), 4,31 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,54 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,97 (1H, s), 7,01 (2H, dd, J = 6,4, 2,8 Hz), 7,17 (3H, t, J = 2,9 Hz), 7,32-7,45 (6H, m). EM: m/z = 448,15 [M+H]⁺.
 25

Ejemplo 61

[Fórmula química 166]



30

Primera etapa

El compuesto 56B (50 mg, 0,098 mmol) se disolvió en THF (1 ml), se añadieron Boc_2O (0,068 ml, 0,29 mmol) y, posteriormente, DMAP (6,0 mg, 0,049 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la solución de reacción se le añadieron agua y acetato de etilo, la capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. A los extractos combinados se añadió sulfato sódico, la mezcla se filtró y el disolvente se retiró por destilación. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. La concentración de una fracción objetivo proporcionó 20 mg del compuesto 61A en forma de un aceite transparente e incoloro.

EM: $m/z = 610,50$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Segunda etapa

El compuesto 61A (20 mg, 0,033 mmol) se disolvió en DMF (1 ml), se añadió hidruro sódico (2,6 mg, 0,066 mmol) en refrigeración con hielo, la mezcla se agitó durante 10 minutos, se añadió yoduro de metilo (4,1 μl , 0,066 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadieron agua enfriada con hielo, acetato de etilo y salmuera, la capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. A los extractos combinados se añadió sulfato sódico, la mezcla se filtró y el disolvente se retiró por destilación. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. La concentración de una fracción objetivo proporcionó 13 mg del compuesto 61B en forma de un sólido de color blanco.

EM: $m/z = 624,25$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tercera etapa

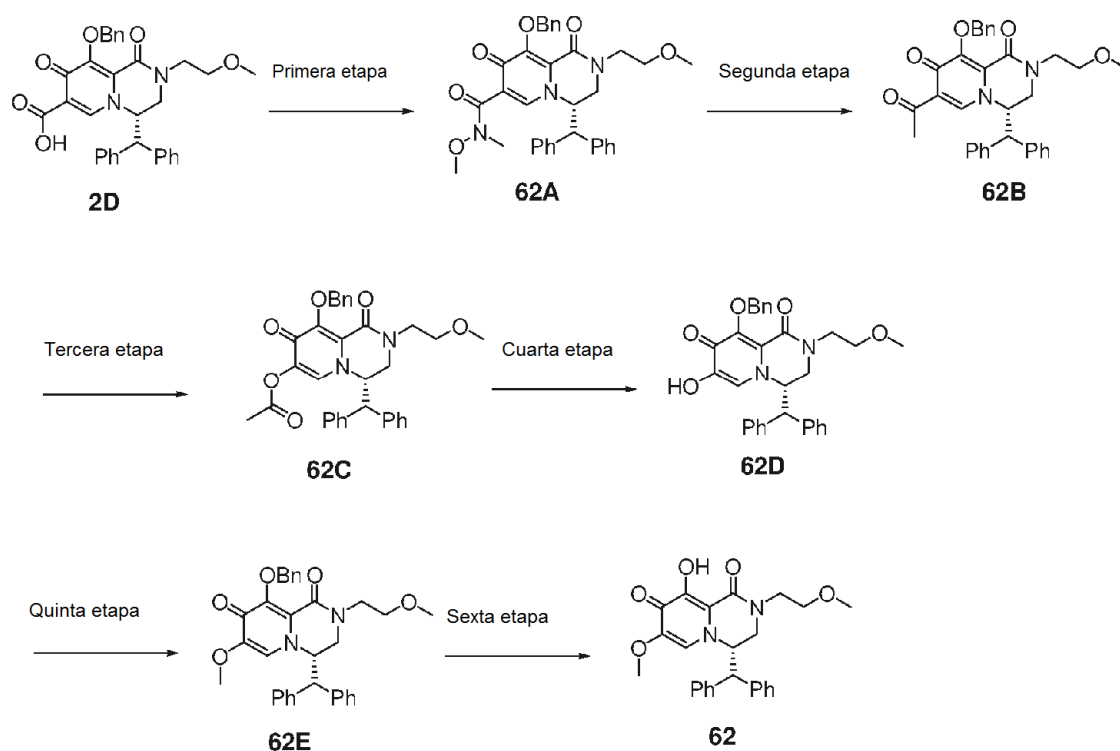
El compuesto 61B (13 mg, 0,021 mmol) se disolvió en TFA (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se sometió a destilación azeotrópica con tolueno y el residuo resultante se purificó usando un dispositivo de fraccionamiento de CLEM. El disolvente eluido se retiró por destilación, se añadieron éter isopropílico-hexano al residuo y el sólido precipitado se filtró. El lavado con éter isopropílico y el secado proporcionaron 7,5 mg del compuesto 61. RMN^1H (CDCl_3) δ : 2,19 (3H, s), 3,26 (3H, s), 3,46-3,70 (4H, m), 4,23 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 4,58-4,60 (1H, m a), 5,41-5,44 (1H, m a), 6,28 (1H, s a), 6,99 (2H, s a), 7,13 (3H, s a), 7,31-7,46 (6H, m).

EM: $m/z = 434,10$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 62

35

[Fórmula química 167]



Primera etapa

El compuesto 2D (112 mg, 0,208 mmol) se disolvió en DMF (2 ml), se añadieron trietilamina (0,144 ml, 1,04 mmol) y, posteriormente, cloroformiato de etilo (0,040 ml, 0,42 mmol) en refrigeración con hielo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, posteriormente, se añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxiamina (41 mg, 0,42 mmol) y, posteriormente, DMAP (3 mg, 0,02 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, la capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. A los extractos combinados se añadió sulfato sódico, la mezcla se filtró y el disolvente se retiró por destilación. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. La concentración de una fracción objetivo proporcionó 127 mg de un producto purificado en bruto 62A en forma de un aceite de color amarillo. EM: m/z = 582,20 [M+H]⁺.

Segunda etapa

El compuesto 62A (137 mg, 0,236 mmol) se disolvió en THF (8 ml), se añadió una solución 2 M en THF de bromuro de metilmagnesio (0,444 ml, 0,471 mmol) a -78 °C en una corriente de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 30 minutos mientras se elevaba la temperatura a -50 °C. A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 M (4 ml), la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos, se añadió acetato de etilo, la capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se neutralizaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se añadió sulfato sódico a la capa orgánica, la mezcla se filtró y el disolvente se retiró por destilación. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. La concentración de una fracción objetivo proporcionó 67 mg del compuesto 62B en forma de un aceite de color amarillo.
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,55 (3H, s), 3,01-3,14 (1H, m), 3,16 (3H, s), 3,37-3,54 (3H, m), 3,91-4,07 (2H, m), 4,28 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,50-4,60 (1H, m), 5,42 (2H, d, J = 1,2 Hz), 6,97-6,99 (2H, m), 7,14-7,17 (4H, m), 7,31-7,45 (8H, m), 7,65 (2H, d, J = 6,5 Hz).
EM: m/z = 537,20 [M+H]⁺.

Tercera etapa

El compuesto 62B (67 mg, 0,13 mmol) se disolvió en diclorometano (4 ml), se añadió mCPBA (32 mg, 0,19 mmol) a 0 °C en una corriente de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió con hielo, se añadieron una solución acuosa de tiosulfato sódico y acetato de etilo, la capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se neutralizaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se añadió sulfato sódico a la capa orgánica, la mezcla se filtró y el disolvente se retiró por destilación para obtener 64 mg del compuesto 62C.
EM: m/z = 553,23 [M+H]⁺.

Cuarta etapa

El compuesto 62C (64 mg, 0,12 mmol) se disolvió en etanol (8 ml) y la solución se calentó a reflujo durante 4 horas. La solución de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. La concentración de una fracción objetivo proporcionó 42 mg del compuesto 62D.
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,93-3,09 (1H, m), 3,16 (3H, s), 3,33-3,53 (4H, m), 3,90-4,07 (2H, m), 4,29-4,47 (2H, m), 5,41 (2H, c, J = 10,4 Hz), 6,34 (1H, s), 6,95-6,99 (2H, m), 7,12-7,21 (4H, m), 7,33-7,42 (8H, m), 7,64 (2H, d, J = 6,9 Hz).
EM: m/z = 511,21 [M+H]⁺.

Quinta etapa

El compuesto 62D (41 mg, 0,080 mmol) se disolvió en DMF (1 ml), se añadió hidruro sódico (6,4 mg, 0,16 mmol) en refrigeración con hielo, la mezcla se agitó durante 10 minutos, se añadió yoduro de metilo (0,010 ml, 0,16 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la solución de reacción se añadieron agua enfriada con hielo y acetato de etilo, la capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. A los extractos combinados se añadió sulfato sódico, la mezcla se filtró y el disolvente se retiró por destilación. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. La concentración de una fracción objetivo proporcionó 41 mg del compuesto 62E en forma de un sólido de color blanco.
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,99-3,09 (1H, m), 3,16 (3H, s), 3,25 (3H, s), 3,32-3,38 (1H, m), 3,42-3,50 (2H, m), 3,94-4,03 (2H, m), 4,28 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,43 (1H, s a), 5,40 (2H, dd, J = 28,3, 10,2 Hz), 6,01 (1H, s), 6,90-7,19 (5H, m), 7,28-7,44 (8H, m), 7,66 (2H, d, J = 6,4 Hz).
EM: m/z = 525,21 [M+H]⁺.

Sexta etapa

El compuesto 62E (40 mg, 0,076 mmol) se disolvió en TFA (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se sometió a destilación azeotrópica con tolueno y el residuo resultante se purificó usando un dispositivo de fraccionamiento de CLEM. El disolvente eluido se retiró por destilación, se

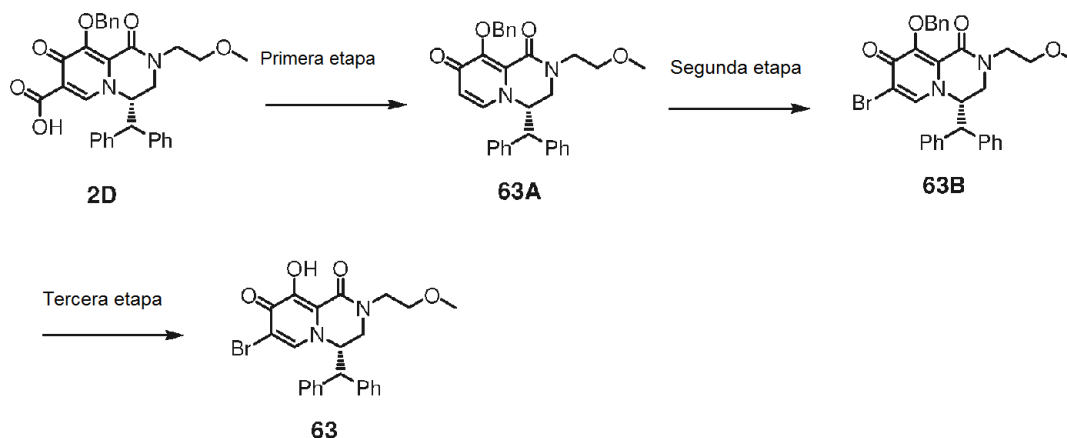
añadieron acetato de etilo-éter isopropílico-hexano al residuo y el sólido precipitado se filtró. El lavado con éter isopropílico y el secado proporcionaron 7,1 mg del compuesto 62 en forma de un sólido de color rosa.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,17 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,40-3,53 (4H, m), 3,63-3,71 (1H, m), 4,24 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,45 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,60 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,08 (1H, d, J = 11,7 Hz), 6,96-6,99 (2H, m a), 7,13-7,17 (3H, m), 7,30-7,43 (5H, m).

EM: m/z = 435,15 [M+H]⁺.

Ejemplo 63

10 [Fórmula química 168]



Primera etapa

15 El compuesto 2D (164 mg, 0,304 mmol) se disolvió en difenil éter (1 ml), la mezcla se agitó a 245 °C durante 1 hora usando un aparato de microondas y, posteriormente, la solución de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. La concentración de una fracción objetivo proporcionó 72 mg del compuesto 63A en forma de un sólido de color pardo.

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,92-3,01 (1H, m), 3,16 (3H, s), 3,32-3,50 (3H, m), 3,90-4,46 (4H, m), 5,42 (2H, dd, J = 26,1, 10,3 Hz), 5,94 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,28 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,96-6,99 (2H, m), 7,15-7,19 (3H, m), 7,28-7,44 (8H, m), 7,62-7,65 (2H, m).

EM: m/z = 495,21 [M+H]⁺.

Segunda etapa

25 A una solución en diclorometano (4 ml) del compuesto 63A (21 mg, 0,042 mmol) se añadió NBS (11 mg, 0,062 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La solución de reacción se dejó enfriar y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. La concentración de una fracción objetivo proporcionó 26 mg del compuesto 63B en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,01-3,09 (1H, m), 3,16 (3H, s), 3,35-3,53 (3H, m), 3,92-4,47 (4H, m), 5,41 (2H, dd, J = 32,6, 10,0 Hz), 6,72 (1H, s), 6,97-7,00 (2H, m a), 7,20-7,22 (3H, m), 7,30-7,46 (8H, m), 7,66-7,70 (2H, m).

EM: m/z = 573,20 [M+H]⁺.

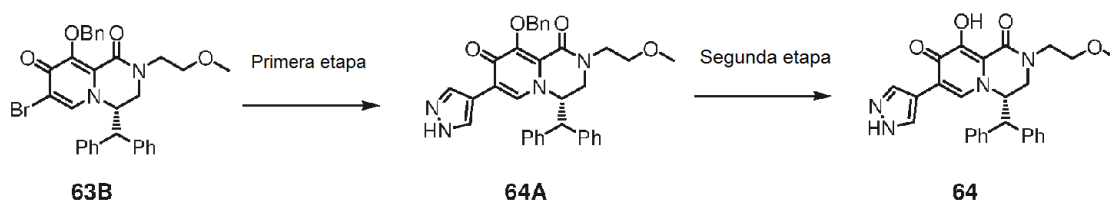
Tercera etapa

35 El compuesto 63B (10 mg, 0,017 mmol) se disolvió en TFA (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La mezcla de reacción se sometió a destilación azeotrópica con tolueno, se añadió éter isopropílico al residuo resultante y el sólido precipitado se filtró. El lavado con éter isopropílico y el secado proporcionaron 1,4 mg del compuesto 63 en forma de un sólido de color naranja.

40 EM: m/z = 483,15 [M+H]⁺.

Ejemplo 64

[Fórmula química 169]



5

Primera etapa

A una solución en DMF (2 ml) del compuesto 63B (20 mg, 0,035 mmol) se añadieron pinacol éster del ácido pirazol-4-borónico (36 mg, 0,19 mmol) y, posteriormente, carbonato potásico (29 mg, 0,21 mmol) y, posteriormente, se añadió tetraaquistrifenilfosfinapaladio (24 mg, 0,021 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 110 °C durante 8,5 horas. Después de concentrar la solución de reacción, se añadieron acetato de etilo y metanol, y los materiales insolubles se retiraron. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. La concentración de una fracción objetivo proporcionó 18 mg del compuesto 64A en forma de un sólido de color blanco.

EM: $m/z = 561,30 [M+H]^+$.

15

Segunda etapa

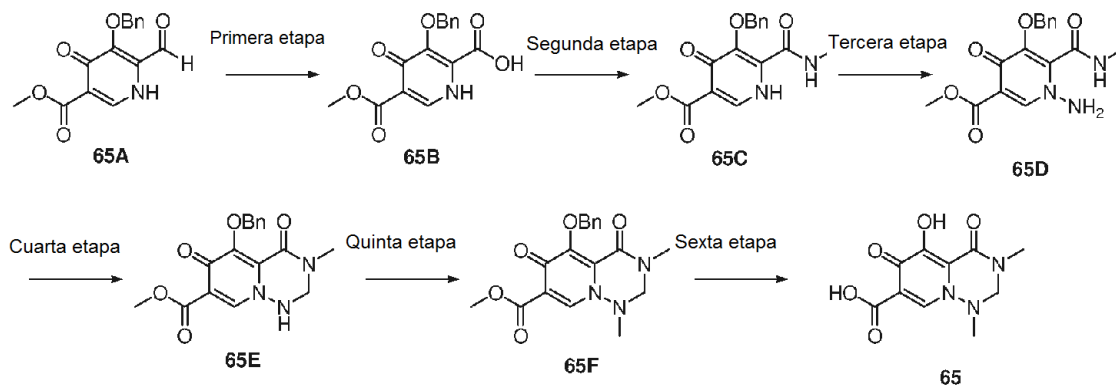
El compuesto 64B (14 mg, 0,025 mmol) se disolvió en TFA (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se sometió a destilación azeotrópica con tolueno y el residuo resultante se purificó usando un dispositivo de fraccionamiento de CLEM. El disolvente eluido se retiró por destilación, se añadió éter isopropílico al residuo y el sólido precipitado se filtró. El lavado con éter isopropílico y el secado proporcionaron 1,1 mg del compuesto 64 en forma de un sólido de color naranja.

EM: $m/z = 471,20 [M+H]^+$.

20

Ejemplo 65

[Fórmula química 170]



30

Primera etapa

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

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

40

Segunda etapa

El compuesto 65B (2,0 g, 6,59 mmol) se disolvió en DMF (340 ml), se añadieron HATU (2,76 g, 7,25 mmol),

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

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

10 Tercera etapa

A una solución en DMF (20 ml) del compuesto 65C (1,2 g, 3,79 mmol) se añadieron carbonato potásico (1,04 g, 7,59 mmol) y O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (831 mg, 4,17 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se añadió agua y el sólido precipitado se filtró y se lavó con agua para obtener 1,0 g de un producto en bruto purificado del compuesto 65D. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,74 (3H, s), 3,83 (3H, s a), 5,05 (2H, s), 6,46 (2H, s a), 7,31-7,38 (5H, m), 8,20 (1H, s), 8,52 (1H, s a).

Cuarta etapa

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

EM: m/z = 344 [M+H]⁺.

Quinta etapa

30 A una solución en DMF (1 ml) del compuesto 65E (17,0 mg, 0,05 mmol) se añadieron carbonato de cesio (81,4 mg, 0,25 mmol) y metilamina (solución en THF 2 mol/l, 0,125 ml, 0,25 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se filtró y el filtrado se fraccionó y se purificó por CLEM para obtener el compuesto 65F.

EM: m/z = 358 [M+H]⁺.

35

Sexta etapa

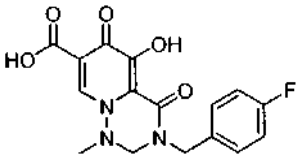
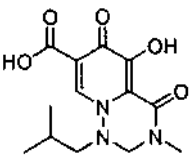
40 A una solución en DMF (0,5 ml) del compuesto 65F se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió una resina de intercambio iónico DOWEX (50W-X8) y la mezcla se filtró y se lavó con DMF. Después de la concentración del filtrado, se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas. Después de la concentración de la solución de reacción, se añadieron agua y cloroformo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se concentró, se fraccionó y se purificó por CLEM para obtener 6,47 mg del compuesto 65.

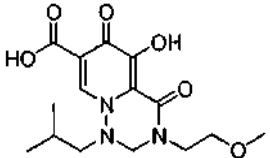
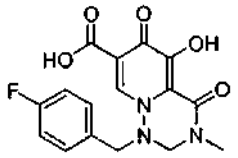
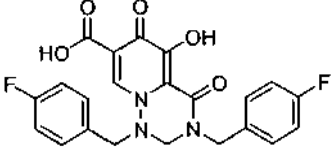
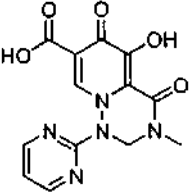
EM: m/z = 254 [M+H]⁺.

45

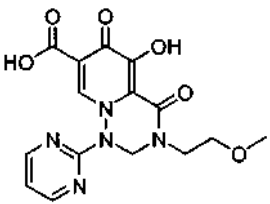
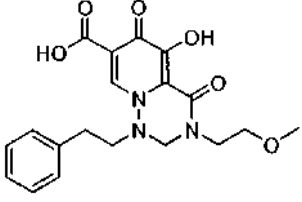
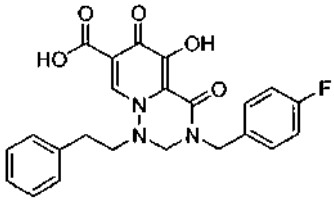
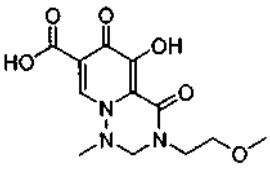
De acuerdo con el Ejemplo 65, los siguientes compuestos se sintetizaron por el mismo procedimiento.

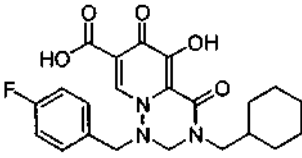
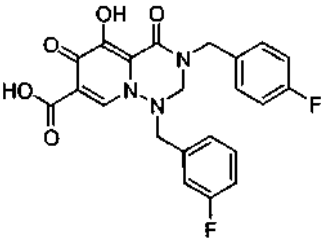
[Tabla 1]

Ejemplo	Estructura	EM
Ejemplo 66		348
Ejemplo 67		296

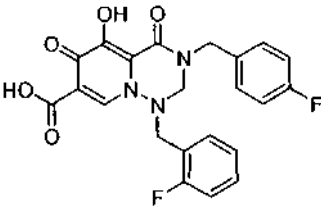
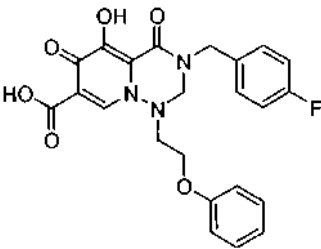
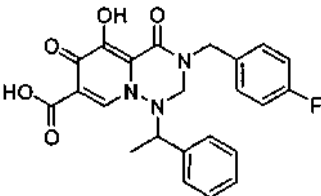
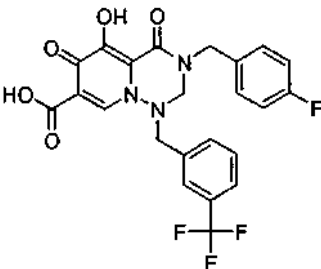
Ejemplo 68		340
Ejemplo 69		348
Ejemplo 70		442
Ejemplo 71		318

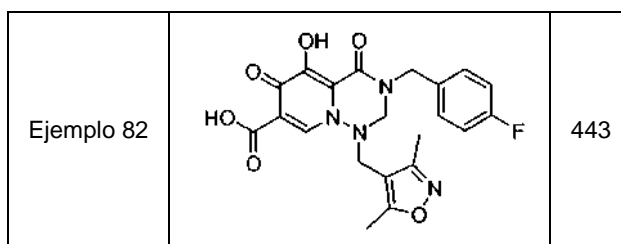
[Tabla 2]

Ejemplo	Estructura	EM
Ejemplo 72		362
Ejemplo 73		388
Ejemplo 74		438
Ejemplo 75		298

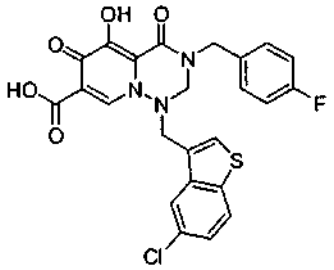
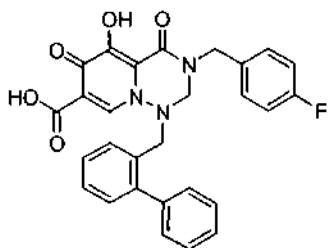
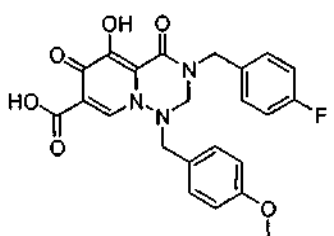
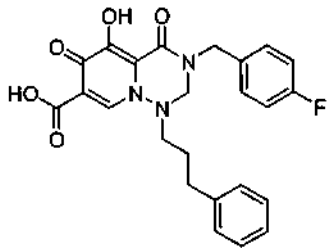
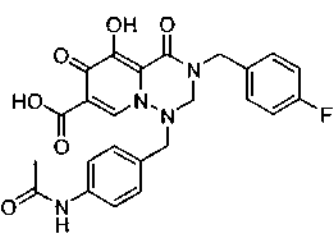
Ejemplo 76		430
Ejemplo 77		442

[Tabla 3]

Ejemplo	Estructura	EM
Ejemplo 78		442
Ejemplo 79		454
Ejemplo 80		438
Ejemplo 81		492



[Tabla 4]

Ejemplo	Estructura	EM
Ejemplo 83		513
Ejemplo 84		500
Ejemplo 85		454
Ejemplo 86		452
Ejemplo 87		480

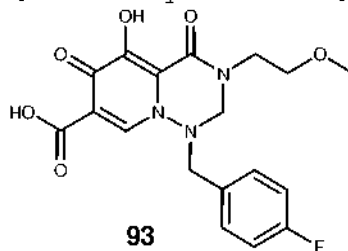
[Tabla 5]

Ejemplo	Estructura	EM
Ejemplo 88		406
Ejemplo 89		445
Ejemplo 90		500
Ejemplo 91		416
Ejemplo 92		450

Ejemplo 93

5

[Fórmula química 171]

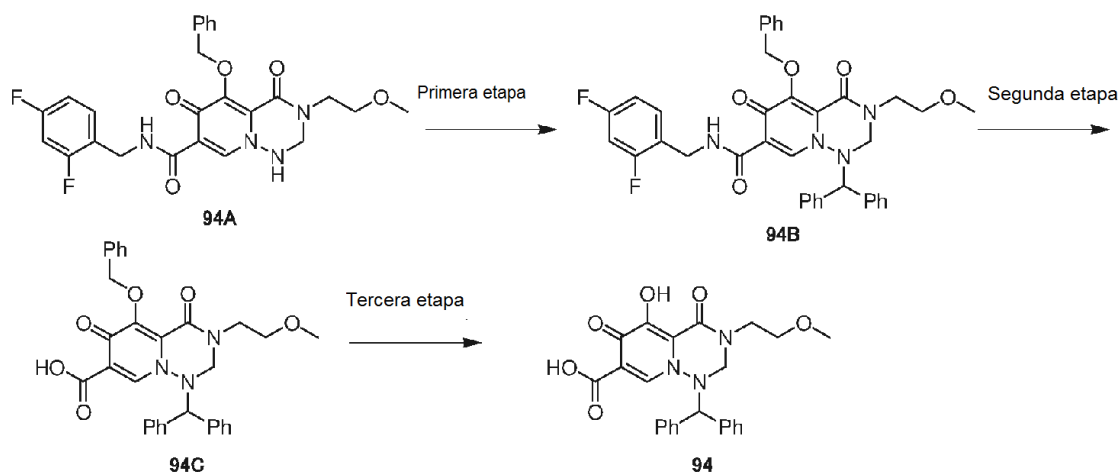


De acuerdo con el Ejemplo 65, el compuesto 93 se sintetizó por el mismo procedimiento.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,34 (3H, s), 3,57-3,68 (2H, m), 3,73 (2H, s a), 4,18 (2H, s), 4,75 (2H, s a), 7,06-7,12 (2H, m), 7,21-7,24 (2H, m), 8,10 (1H, s), 11,96 (1H, s a), 14,52 (1H, s a).

Ejemplo 94

[Fórmula química 172]



5

Primera etapa

Usando el compuesto 94A (documento WO 2007/049675) y de acuerdo con el mismo procedimiento que el de la quinta etapa del Ejemplo 65, se sintetizó el compuesto 94B.

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,00-3,09 (1H, m), 3,18 (3H, s), 3,44 (2H, dd, $J = 7,55, 2,82$ Hz), 4,02-4,08 (1H, m), 4,44-4,59 (3H, m), 4,86 (1H, d, $J = 13,57$ Hz), 5,25 (1H, s), 5,36 (2H, dd, $J = 14,87, 9,99$ Hz), 6,74-6,84 (2H, m), 7,09-7,60 (16H, m), 7,90 (1H, s), 10,07 (1H, t, $J = 5,87$ Hz).

Segunda etapa

15

A una solución en MeCN (20 ml) del compuesto 94B (1,1 g, 1,655 mmol) se añadieron DMAP (202 mg, 1,655 mmol) y Boc_2O (20 ml, 86 mmol) a temperatura ambiente en una corriente de nitrógeno y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Además, se añadió Boc_2O (20 ml, 86 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de concentración a presión reducida, al residuo se añadieron etanol (20,00 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico (40 %, 25 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo-agua para hacer ácida la capa acuosa. Después de la extracción con acetato de etilo (2 x 200 ml), la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después de secar con sulfato de magnesio, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 20:1) para obtener el compuesto 94C. (750 mg, 63 %)

25 RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 3,13 (3H, s), 3,25-3,34 (3H, m), 3,79 (1H, d, $J = 13,73$ Hz), 4,42 (1H, d, $J = 14,03$ Hz), 5,11-5,27 (3H, m), 5,48 (1H, s), 7,18-7,21 (5H, m), 7,33-7,49 (6H, m), 7,56-7,58 (2H, m), 7,74 (2H, d, $J = 7,32$ Hz), 8,01 (1H, s).

Tercera etapa

30

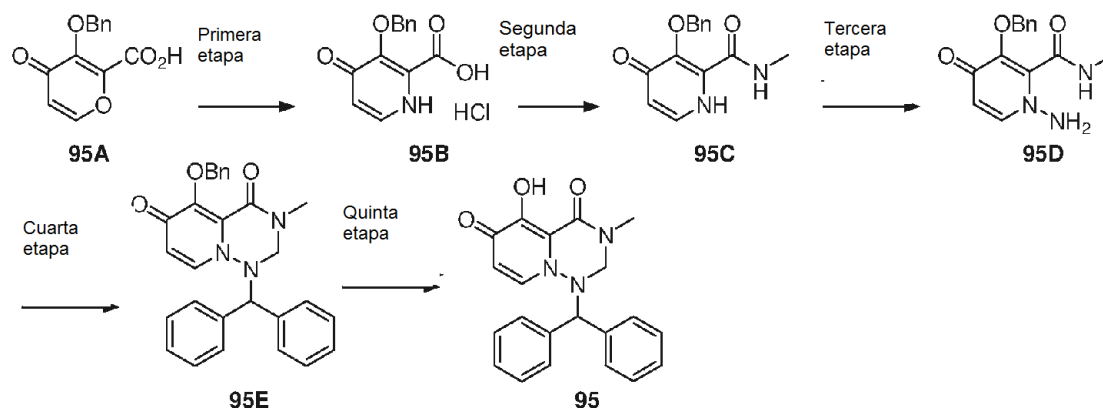
Usando el compuesto 94C, y de acuerdo con el mismo procedimiento que el de la décima etapa del Ejemplo 12, se sintetizó el compuesto 94.

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 3,13 (3H, s), 3,41-3,56 (4H, m), 4,50 (1H, d, $J = 13,57$ Hz), 5,21 (1H, d, $J = 13,42$ Hz), 5,58 (1H, s), 7,16-7,50 (8H, m), 7,72 (2H, d, $J = 7,32$ Hz), 7,93 (1H, s), 12,12 (1H, s).

35

Ejemplo 95

[Fórmula química 173]



Primera etapa

5

El compuesto 95A (documento WO 2006/116764, 1 g, 4,06 mmol) se disolvió en amoníaco acuoso al 28 % y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la concentración de la solución de reacción, el residuo resultante se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N y el sólido precipitado se suspendió en acetato de etilo, se filtró y se secó para obtener 1,14 g (rendimiento 100 %) del compuesto 95B.

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 5,14 (2H, s), 7,31 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,34-7,41 (3H, m), 7,45-7,51 (2H, m), 8,17 (1H, d, J = 6,6 Hz).

Segunda etapa

15 A una solución en DMF (10 ml) del compuesto 95B (3,00 g, 10,65 mmol) se añadieron WSC HCl (3,06 g, 15,98 mmol) y HOBt (1,58 g, 11,7 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 10 minutos y se añadió gota a gota una solución en etanol al 33 % en peso de metilamina (1,50 g, 15,98 mmol). Después de agitar la solución de reacción a la misma temperatura durante 2 horas, se añadió agua y la mezcla se extrajo cinco veces con cloroformo. El extracto se secó con sulfato sódico, el disolvente se retiró por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. A partir de una fracción eluida con acetato de etilo-MeOH (6:4, v/v), se obtuvieron 2,62 g (rendimiento 95 %) del compuesto 95C en forma de un sólido. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,77 (3H, d, J = 4,8 Hz), 5,49 (2H, s), 6,57 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,25-7,43 (5H, m), 7,48 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,23 (1H, s a), 9,77 (1H, s a).

20

Tercera etapa

25

En una solución en DMF (10 ml) del compuesto 95C (2,62 g, 10,14 mmol) se suspendió carbonato potásico (4,20 g, 30,42 mmol) a temperatura ambiente, la suspensión se agitó durante 5 minutos, se añadió O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (3,03 g, 15,21 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. A la solución de reacción se añadió agua, la mezcla se extrajo cinco veces con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación, el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. A partir de una fracción eluida con acetato de etilo-MeOH (6:4, v/v), se obtuvieron 1,41 g (rendimiento 51%) del compuesto 95D en forma de un sólido.

30

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,62 (3H, d, J = 5,1 Hz), 5,06 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,18 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,25-7,36 (5H, m), 5,89 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,57 (1H, c, J = 5,1 Hz).

35

Cuarta etapa

A una solución en tolueno (10 ml) del compuesto 95D (1,0 g, 3,66 mmol) se añadieron paraformaldehído (109,9 mg, 3,66 mmol) y ácido acético (22 mg, 0,37 mmol) y la mezcla se calentó con agitación a 100 °C durante 40 minutos. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se retiró por destilación, el residuo se disolvió en DMF (10 ml) sin purificación, se añadió carbonato de cesio (3,58 g, 10,98 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A la solución de reacción se añadió bromuro de benzohidrido (1,36 g, 5,49 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. El extracto se lavó tres veces con agua y se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiraron por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. A partir de una fracción eluida con acetato de etilo-MeOH (9:1, v/v), se obtuvieron 1,26 g (rendimiento 71%) del compuesto 95E en forma de un sólido. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,91 (3H, s), 4,26 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,77 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,12 (1H, s), 5,42 (1H, J = 13,2 Hz), 5,45 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,82 (1H, J = 7,5 Hz), 6,71 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,10-7,23 (5H, m), 7,27-7,46 (6H, m), 7,52 (2H, d, J = 6,9 Hz), 7,60-7,64 (2H, m).

45

50

Quinta etapa

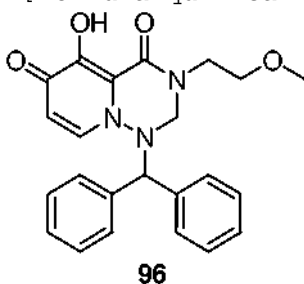
El compuesto 95E (100 mg, 0,221 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró por destilación, el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y la solución se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La solución resultante se hizo ácida con una solución acuosa de ácido cítrico y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación, el sólido resultante se lavó con éter diisopropílico para obtener 50 mg (rendimiento 63 %) del compuesto 95.

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,95 (3H, s), 4,36 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,95 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,22 (1H, s), 5,71 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,75 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,21 (5H, s a), 7,33-7,47 (4H, m), 7,55 (2H, d, J = 6,6 Hz).

De acuerdo con el Ejemplo 95, los siguientes compuestos se sintetizaron por el mismo procedimiento.

15 Ejemplo 96

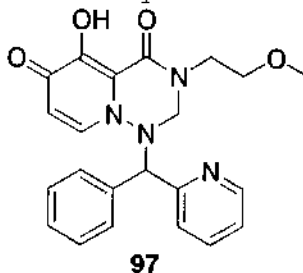
[Fórmula química 174]



20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,12-3,18 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,38-3,52 (2H, m), 3,81 (1H, ddd, J = 3,3 Hz, 4,2 Hz, 14,1 Hz), 4,52 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,00 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,28 (1H, s), 5,71 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,74 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,14-7,21 (5H, m), 7,32-7,46 (3H, m), 7,53 (2H, d, J = 7,5 Hz).

25 Ejemplo 97

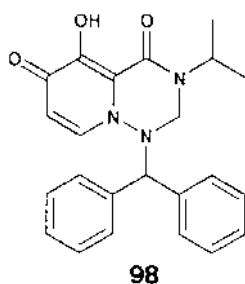
[Fórmula química 175]



30 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,99-3,06 (0,54H, m), 3,18-3,23 (3,9H, m), 3,42-3,54 (2,5H, m), 3,86-3,91 (0,42H, m), 4,03-4,08 (0,58H, m), 4,37 (0,58H, d, J = 13,5 Hz), 4,54 (0,42H, d, J = 13,8 Hz), 4,98 (0,58H, d, J = 13,5 Hz), 5,08 (0,42H, d, J = 13,8 Hz), 5,36 (0,58H, s), 5,43 (0,42H, s), 5,70-5,77 (1H, m), 6,77 (0,42H, d, J = 7,5 Hz), 6,94 (0,58H, d, J = 7,8 Hz), 7,08-7,53 (6H, m), 7,60-7,78 (2H, m), 8,55 (0,58H, d, J = 4,2 Hz), 8,72 (0,42H, d, J = 3,9 Hz).

35 Ejemplo 98

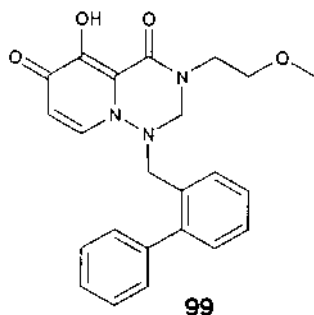
[Fórmula química 176]



RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,930 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,09 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 4,58 (1H, d, $J = 12,6$ Hz), 4,79 (1H, d, $J = 12,6$ Hz), 4,83-4,90 (1H, m), 5,20 (1H, s), 5,67 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 6,66 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,07-7,09 (2H, m), 7,13-7,19 (3H, m), 7,34-7,46 (3H, m), 7,52 (1H, d, $J = 7,5$ Hz).

5 Ejemplo 99

[Fórmula química 177]

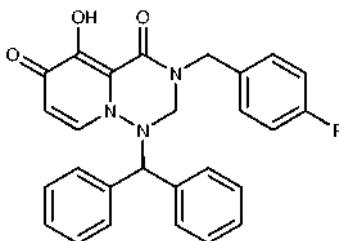


10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,30 (3H, s), 3,49 (1H, s a), 3,54-3,56 (2H, m), 3,73 (1H, s a), 4,11 (2H, s a), 4,25 (1H, s a), 4,78 (1H, s a), 6,00 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 8,33 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,19-7,24 (3H, m), 7,34-7,37 (2H, m), 7,38-7,48 (4H, m).

Ejemplo 100

15

[Fórmula química 178]

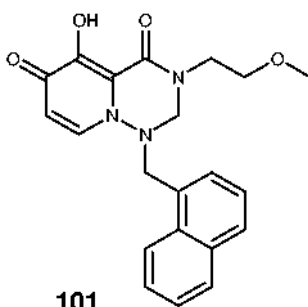


20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 4,32 (1H, d, $J = 14,7$ Hz), 4,41 (1H, d, $J = 12,9$ Hz), 4,69 (1H, d, $J = 14,7$ Hz), 4,88 (1H, d, $J = 12,9$ Hz), 4,97 (1H, s), 5,68 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 6,70 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 6,91-6,98 (2H, m), 7,05-7,08 (2H, m), 7,12-7,20 (7H, m), 7,30-7,32 (4H, m).

Ejemplo 101

25

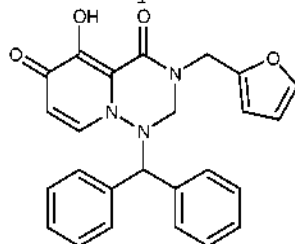
[Fórmula química 179]



30 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,35 (3H, s), 3,66-3,69 (3H, m), 3,89 (1H, s a), 4,51 (1H, s a), 4,64 (2H, s a), 5,05 (1H, s a), 5,89 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 6,58 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,11 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,26-7,40 (1H, m), 7,54-7,62 (2H, m), 7,86-7,93 (2H, m), 8,13 (1H, d, $J = 8,4$ Hz).

Ejemplo 102

[Fórmula química 180]

**102**

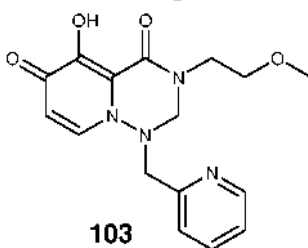
5

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 4,54 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,56 (2H, s), 4,94 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,14 (1H, s), 5,68 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,20 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,25-6,27 (1H, m), 6,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,10-7,37 (11H, m).

Ejemplo 103

10

[Fórmula química 181]

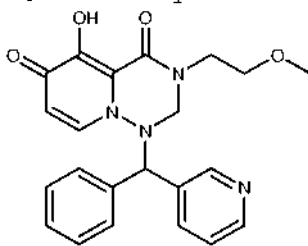
**103**

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,33 (3H, s), 3,63-3,66 (2H, m), 3,75 (2H, s a), 4,27 (2H, s a), 4,67 (1H, s a), 5,00 (1H, s a), 6,09 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,99 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,18 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,27-7,32 (1H, m), 7,66-7,71 (1H, m), 8,63-8,65 (1H, m).

Ejemplo 104

20

[Fórmula química 182]

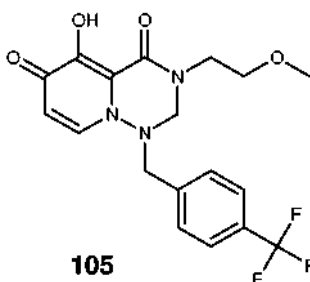
**104**

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,12-3,22 (1H, m), 3,21 (3H, m), 3,38-3,55 (3H, m), 3,74-3,80 (0,55H, m), 3,87-3,94 (0,44H, m), 4,46-4,54 (1H, m), 5,00-5,07 (1H, m), 5,30-5,39 (1H, m), 5,70 (0,55H, d, J = 7,5 Hz), 5,77 (0,45H, d, J = 7,5 Hz), 6,74 (0,55H, d, J = 7,8 Hz), 6,81 (0,45H, d, J = 7,8 Hz), 7,11-7,54 (7,45H, m), 7,90 (0,55H, d, J = 7,8 Hz), 8,459-8,783 (2H, m).

Ejemplo 105

30

[Fórmula química 183]

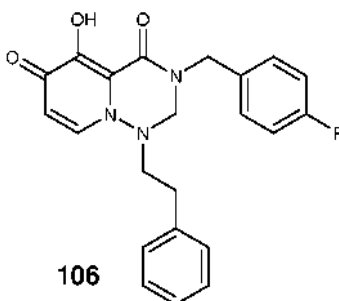


RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,34 (3H, s), 3,65-3,70 (4H, m), 4,18 (1H, s a), 4,21 (1H, s a), 4,48 (1H, s a), 4,98 (1H, s a), 6,12 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,97 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,36 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,49 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,61-7,66 (2H, m).

5

Ejemplo 106

[Fórmula química 184]



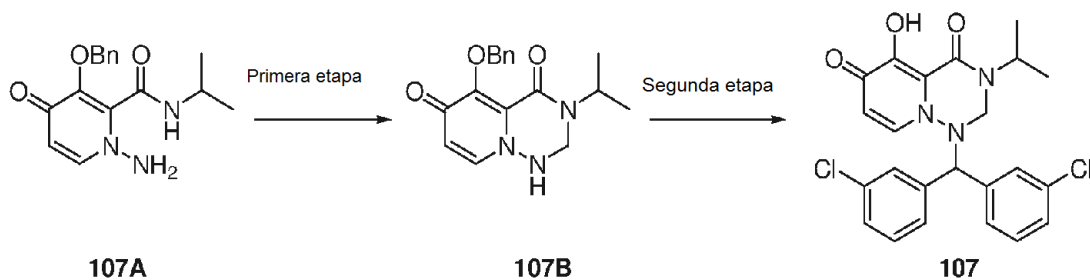
10

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,54 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,01 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,38 (2H, s a), 4,77 (2H, s a), 6,27 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,96-7,00 (2H, m), 7,04-7,09 (3H, m), 7,19-7,33 (5H, m).

Ejemplo 107

15

[Fórmula química 185]



Primera etapa

20

A una solución en DMF (30 ml) del compuesto 107A (3,0 g, 9,96 mmol) sintetizado de acuerdo con el método de síntesis del compuesto 95D se añadieron paraformaldehído (299 mg, 9,96 mmol) y ácido acético (1 ml) y la mezcla se calentó con agitación a 120 °C durante 4 horas. Después de retirar el disolvente por destilación, al residuo se añadieron acetato de etilo-éter diisopropílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 2,85 g (rendimiento 91 %) del compuesto 107B.

25

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,19 (6H, J = 6,6 Hz), 4,34 (2H, J = 7,5 Hz), 4,72-4,86 (1H, m), 5,30 (2H, s), 5,49 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,36 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,26-7,35 (4H, m), 7,37 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,55-7,58 (2H, m).

Segunda etapa

30

A una solución en ácido acético (2 ml) del compuesto 107B (100 mg, 0,319 mmol) se añadieron ácido sulfúrico al 96 % (0,5 ml) y bis(3-clorofenil)metanol (242,3 mg, 0,957 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con agua y se secó con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación, al residuo se añadió éter diisopropílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 42 mg (rendimiento 29 %) del compuesto 107.

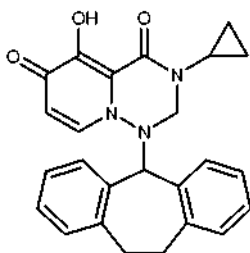
35

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,953 (3H, d, J = 3,9 Hz), 1,12 (3H, d, J = 4,2 Hz), 4,51 (1H, 13,5 Hz), 4,83 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,83-4,92 (1H, m), 5,18 (1H, s), 5,74 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,90 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,12 (2H, dd, J = 7,2 Hz, 8,1 Hz), 7,19-7,22 (1H, m), 7,37-7,41 (3H, m), 7,55 (1H, s).

5 De acuerdo con el Ejemplo 107, los siguientes compuestos se sintetizaron por el mismo procedimiento.

Ejemplo 108

[Fórmula química 186]

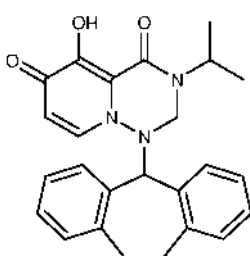


10 **108**

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,465-0,549 (1H, m), 0,642-0,738 (1H, m), 0,754-0,907 (2H, m), 2,71-2,79 (1H, m), 2,86 (1H, ddd, J = 4,8 Hz, 5,7 Hz, 14,7 Hz), 3,01 (2H, ddd, J = 4,2 Hz, 16,0 Hz, 16,8 Hz), 3,88 (1H, ddd, J = 4,8 Hz, 5,1 Hz, 16,8 Hz), 4,08-4,14 (1H, m), 4,16 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,70 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,96 (1H, s), 5,75 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,58 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,61 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 6,0 Hz, 7,5 Hz), 7,11-7,80 (6H, m).

Ejemplo 109

[Fórmula química 187]

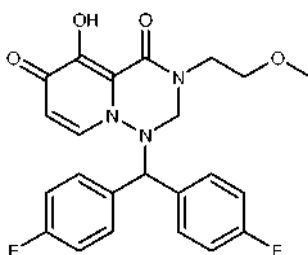


20 **109**

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,14 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,18 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,82 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,8 Hz, 14,1 Hz), 3,08 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 13,2 Hz, 17,7 Hz), 3,53 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 4,5 Hz, 17,7 Hz), 4,27 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,26-4,37 (1H, m), 4,62-4,71 (1H, m), 4,68 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,05 (1H, s), 5,71 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,63 (2H, d, J = 7,2 Hz), 6,90 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,08-7,63 (6H, m).

Ejemplo 110

[Fórmula química 188]



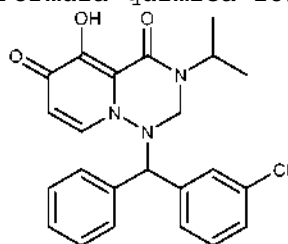
30 **110**

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,16-3,28 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,46-3,50 (2H, m), 3,86 (1H, ddd, J = 3,6 Hz, 3,6 Hz, 14,4 Hz), 4,47 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,01 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,30 (1H, s), 5,76 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,72 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,90 (2H, t, J = 8,4 Hz), 7,06-7,18 (4H, m), 7,51 (2H, dd, J = 5,4 Hz, 8,7 Hz).

35

Ejemplo 111

[Fórmula química 189]

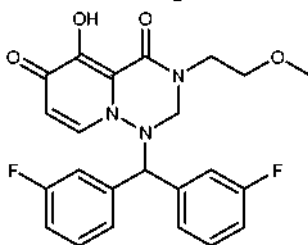
**111**

5

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,903 (1,3H, d, J = 6,9 Hz), 0,982 (1,5H, d, J = 6,6 Hz), 1,08-1,14 (3,2H, m), 4,55 (1H, dd, J = 13,2 Hz, 16,5 Hz), 4,78-4,93 (2H, m), 5,20 (1H, s), 5,66 (0,58H, d, J = 7,5 Hz), 5,75 (0,42H, d, J = 7,5 Hz), 6,67 (0,55H, d, J = 7,5 Hz), 6,73 (0,45H, d, J = 7,5 Hz), 6,92 (0,45H, d, J = 7,2 Hz), 7,04-7,59 (8,6H, m).

10 Ejemplo 112

[Fórmula química 190]

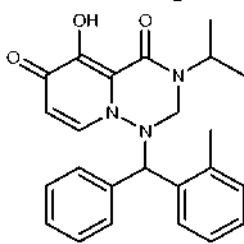
**112**

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,22 (3H, s), 3,24-3,32 (1H, m), 3,47-3,50 (2H, m), 3,84 (1H, ddd, J = 3,3 Hz, 3,9 Hz, 14,4 Hz), 4,51 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,03 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,32 (1H, s), 5,77 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,80 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,84 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,93 (2H, t, J = 8,4 Hz), 7,06-7,20 (2H, m), 7,25-7,29 (2H, m), 7,39-7,47 (1H, m).

Ejemplo 113

20

[Fórmula química 191]

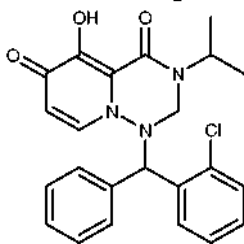
**113**

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,10 (3H, s), 4,62-4,69 (1H, m), 4,79-4,92 (2H, m), 5,32 (1H, s), 5,64 (0,74H, 7,5 Hz), 5,72 (0,26H, d, J = 7,5 Hz), 6,61 (0,74H, d, J = 7,8 Hz), 6,82 (0,26H, d, J = 7,8 Hz), 6,96-7,52 (8,26H, m), 7,48 (0,74H, d, J = 7,5 Hz).

Ejemplo 114

30

[Fórmula química 192]

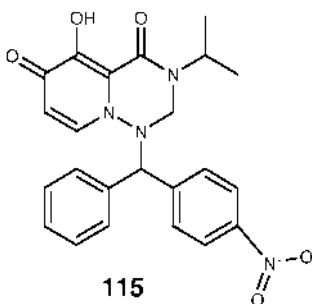
**114**

ES 2 671 550 T3

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,976 (2H, d, J = 6,9 Hz), 1,09-1,14 (3H, m), 5,63 (0,74H, d, J = 7,8 Hz), 5,65 (0,74H, s), 5,73 (0,26H, d, J = 7,8 Hz), 6,20 (0,26H, s), 6,65 (0,74H, d, J = 7,8 Hz), 6,79 (0,26H, d, J = 7,8 Hz), 7,05-7,24 (4,26H, m), 7,31-7,56 (4H, m), 8,02 (0,74H, d, J = 6,3 Hz).

5 Ejemplo 115

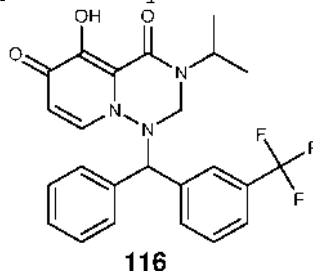
[Fórmula química 193]



10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,893 (1,2H, d, J = 6,6 Hz), 0,958 (1,8H, d, J = 6,9 Hz), 1,09-1,13 (3H, m), 4,44 (0,56H, d, J = 13,2 Hz), 4,63 (0,44H, d, J = 13,5 Hz), 4,81-4,93 (2H, m), 5,35 (1H, m), 5,67 (0,56H, d, J = 7,8 Hz), 5,72 (0,44H, d, J = 7,8 Hz), 6,67-6,73 (1H, m), 7,03 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,20-7,51 (5H, m), 7,75 (1H, d, 8,4 Hz), 8,06 (0,88H, d, J = 8,7 Hz), 8,33 (1,1H, d, J = 8,7 Hz).

15 Ejemplo 116

[Fórmula química 194]

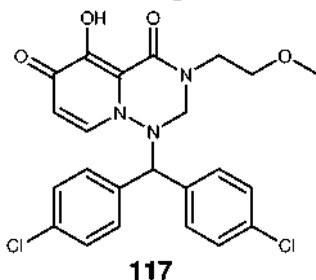


20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,91-0,948 (3H, m), 1,10-1,14 (3H, m), 3,61-3,68 (1H, m), 4,44 (0,56H, d, J = 12,9 Hz), 4,59 (0,44H, d, J = 12,9 Hz), 4,79-4,91 (2H, m), 5,29 (1H, s), 5,67-5,69 (1H, m), 6,63-6,70 (2H, m), 6,90-7,81 (8H, m).

Ejemplo 117

25

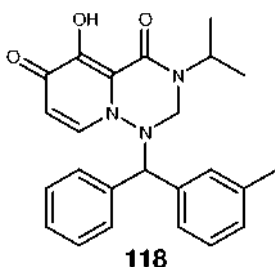
[Fórmula química 195]



30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,19-3,28 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,46-3,50 (2H, m), 3,85 (1H, ddd, J = 3 Hz, 4,2 Hz, 14,4 Hz), 4,47 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,01 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,28 (1H, s), 5,78 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,19 (2H, d, 8,4 Hz), 7,36-7,50 (4H, m).

Ejemplo 118

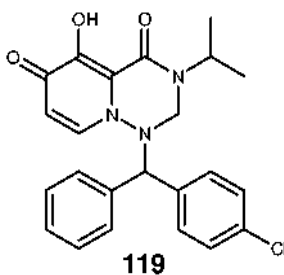
[Fórmula química 196]



5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,914-0,957 (3H, m), 1,08-1,14 (3H, m), 2,20 (1,4H, s), 2,39 (1,6H, s), 4,56 (0,48H, d, J = 4,5 Hz), 4,60 (0,52H, d, J = 4,2 Hz), 4,77-4,89 (2H, m), 5,16 (1H, s), 5,66-5,70 (1H, m), 6,65-6,69 (1H, m), 6,85-6,91 (1H, m), 6,98-7,10 (2H, m), 7,14-7,19 (2H, m), 7,30-7,39 (2H, m), 7,44 (1H, t, J = 6,9 Hz), 7,51 (1H, d, J = 6,9 Hz).

10 Ejemplo 119

[Fórmula química 197]

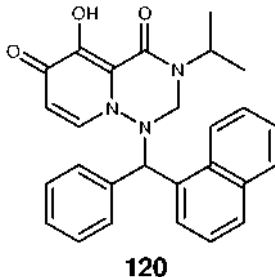


15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,893-0,982 (3H, m), 1,08-1,14 (3H, m), 4,49-4,60 (1H, m), 4,78-4,90 (2H, m), 5,20 (1H, s), 5,65 (0,57H, J = 7,5 Hz), 5,76 (0,43H, d, J = 7,8 Hz), 6,64-6,70 (1H, m), 7,03 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,10-7,20 (3H, m), 7,28-7,51 (4H, m).

Ejemplo 120

20

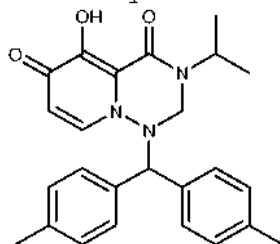
[Fórmula química 198]



25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,526 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,01 (3H, d, J = 6,6 Hz), 4,69 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,75-4,83 (1H, m), 4,86 (1H, d, J = 13,8 Hz), 5,69 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,03 (1H, s), 6,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,16 (5H, s), 7,40-7,48 (2H, m), 7,67 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,81-7,91 (3H, m), 8,16 (1H, d, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 121

[Fórmula química 199]

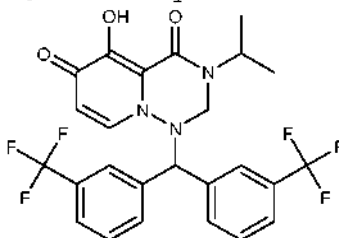
**121**

5

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,947 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,09 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,22 (3H, s), 2,37 (3H, s), 4,58 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,76 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,78-4,88 (1H, m), 5,13 (1H, s), 5,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,67 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,72 (1H, s), 6,90-6,98 (4H, m), 7,22 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,38 (2H, d, J = 7,8 Hz).

10 Ejemplo 122

[Fórmula química 200]

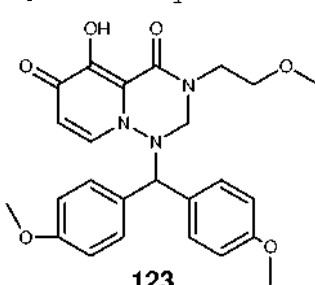
**122**

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,932 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,9 Hz), 4,44 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,86 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,87-4,93 (1H, m), 5,38 (1H, s), 5,67 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,67 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,21-7,24 (1H, m), 7,32-7,40 (2H, m), 7,52 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,60-7,72 (2H, m), 7,77-7,79 (2H, m).

Ejemplo 123

20

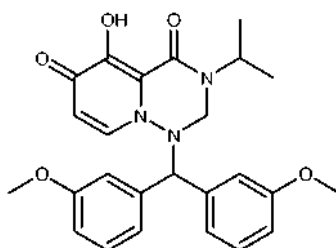
[Fórmula química 201]

**123**

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,08-3,17 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,40-3,54 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,95 (1H, ddd, J = 3,3 Hz, 3,9 Hz, 14,4 Hz), 4,48 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,96 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,16 (1H, s), 5,76 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,70 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,73 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,7 Hz).

Ejemplo 124

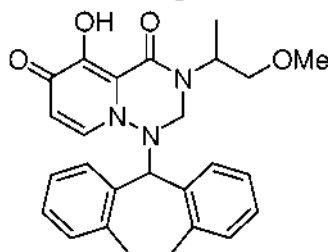
[Fórmula química 202]

**124**

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,966 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,67 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,60 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,78 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,80-4,90 (1H, m), 5,13 (1H, m), 5,23 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,66 (2H, d, J = 7,2 Hz), 6,72-6,87 (2H, m), 6,87-6,90 (1H, m), 7,06-7,11 (3H, m), 7,34 (1H, t, J = 8,1 Hz).

10 Ejemplo 125

[Fórmula química 203]

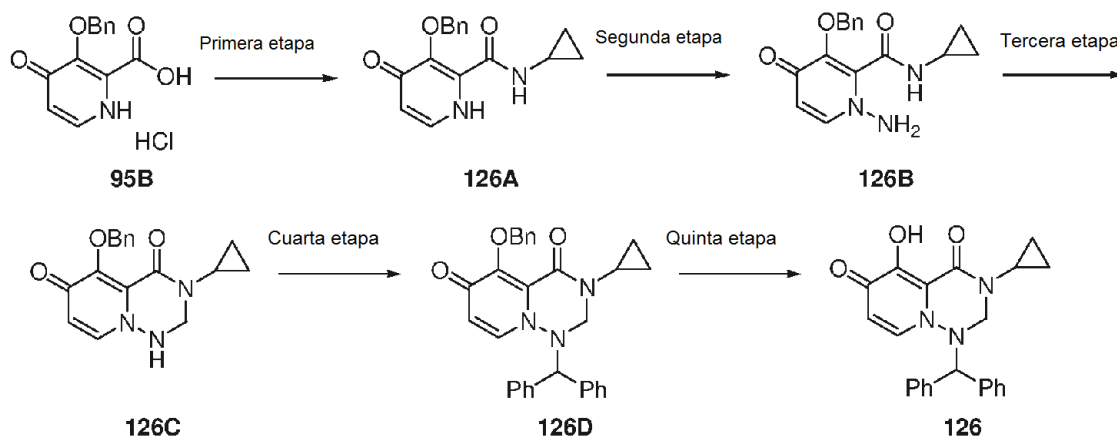
**125**

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,05 (2H, d, J = 7,0 Hz), 1,15 (1H, d, J = 7,5 Hz), 2,73-3,63 (8H, m), 4,20-4,93 (4H, m), 5,25 (0,4H, s), 5,30 (0,6H, s), 5,46 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,68-7,46 (11H, m).
EM: m/z = 446 [M+H]⁺.

Ejemplo 126

20

[Fórmula química 204]



Primera etapa

25

El compuesto 95B (1,00 g, 3,55 mmol) y ciclopropanamina (0,492 ml, 7,10 mmol) se añadieron a piridina (20 ml), se añadieron secuencialmente 1-hidroxibenzotriazol (544 mg, 3,55 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,36 g, 7,10 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 95:5, v/v) y, posteriormente, cromatografía en columna de amino

30

(cloroformo-metanol, 99:1, v/v) para obtener 1,19 g del compuesto 126A en forma de un sólido incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,22 (1H, m), 0,70 (2H, m), 2,76-2,83 (1H, m), 5,50 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J = 7,0, 1,9$ Hz), 7,44 (5H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,53 (1H, dd, $J = 6,9, 6,2$ Hz), 8,30 (1H, s a), 9,71 (1H, s a).

5 Segunda etapa

El compuesto 126A (1,19 g, 4,19 mmol) se disolvió en DMF (15 ml), se añadió carbonato potásico (2,90 g, 20,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (1,67 g, 8,38 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la solución de reacción se

añadió cloroformo, el precipitado de color amarillo precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de amino (cloroformo-metanol, 97:33→95:5, v/v) para obtener 851 mg del compuesto 126B en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,41-0,46 (2H, m), 0,76 (2H, m), 2,73-2,81 (1H, m), 5,19 (2H, s), 5,61 (2H, s), 6,26 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,38 (5H, s), 7,44 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,70 (1H, s).

15

Tercera etapa

El compuesto 126B (847 mg, 2,83 mmol) y paraformaldehído (255 mg, 8,49 mmol) se añadieron a etanol (12 ml) y la mezcla se agitó a 140 °C durante 30 minutos en irradiación de microondas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 97:33→95:53→90:10, v/v) y, posteriormente, cromatografía en columna de amino (cloroformo-metanol, 97:3, v/v), se añadieron cloruro de metileno-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 665 mg del compuesto 126C en forma de un sólido incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,61-0,66 (2H, m), 0,87 (2H, m), 2,68-2,76 (1H, m), 4,32 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 5,28 (2H, s), 6,33 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 6,45 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,33 (3H, m), 7,38 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,52 (2H, m).

25

Cuarta etapa

El compuesto 126C (100 mg, 0,321 mmol) se disolvió en DMF (0,5 ml), se añadieron carbonato de cesio (314 mg, 0,964 mmol) y (bromometileno)dibenceno (119 mg, 0,482 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se vertió en agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 97:33 → 95:5, v/v) para obtener 124 mg del compuesto 126D en forma de una sustancia gomosa e incolora.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,37-0,47 (2H, m), 0,74 (2H, m), 2,63-2,68 (1H, m), 4,35 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 4,65 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 5,07 (1H, s), 5,40 (1H, d, $J = 10,7$ Hz), 5,47 (1H, d, $J = 10,5$ Hz), 5,79 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,67 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,04-7,62 (15H, m).

35

Quinta etapa

Al compuesto 126D obtenido en la cuarta etapa se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 6 con bicarbonato sódico acuoso y ácido clorhídrico 2 N, y la mezcla se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadieron cloruro de metileno-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 52 mg del compuesto 126 en forma de un sólido incoloro.

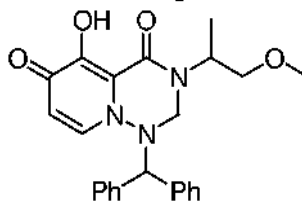
RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : -0,19--0,06 (1H, m), 0,44-0,54 (1H, m), 0,82 (2H, m), 2,62-2,69 (1H, m), 4,21 (1H, d, $J = 13,3$ Hz), 5,11 (1H, d, $J = 13,1$ Hz), 5,32 (1H, s), 5,47 (1H, t, $J = 11,1$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,23 (3H, m), 7,28-7,47 (8H, m), 7,69 (2H, t, $J = 8,5$ Hz).

EM: $m/z = 388$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

50

Ejemplo 127

[Fórmula química 205]



127

55

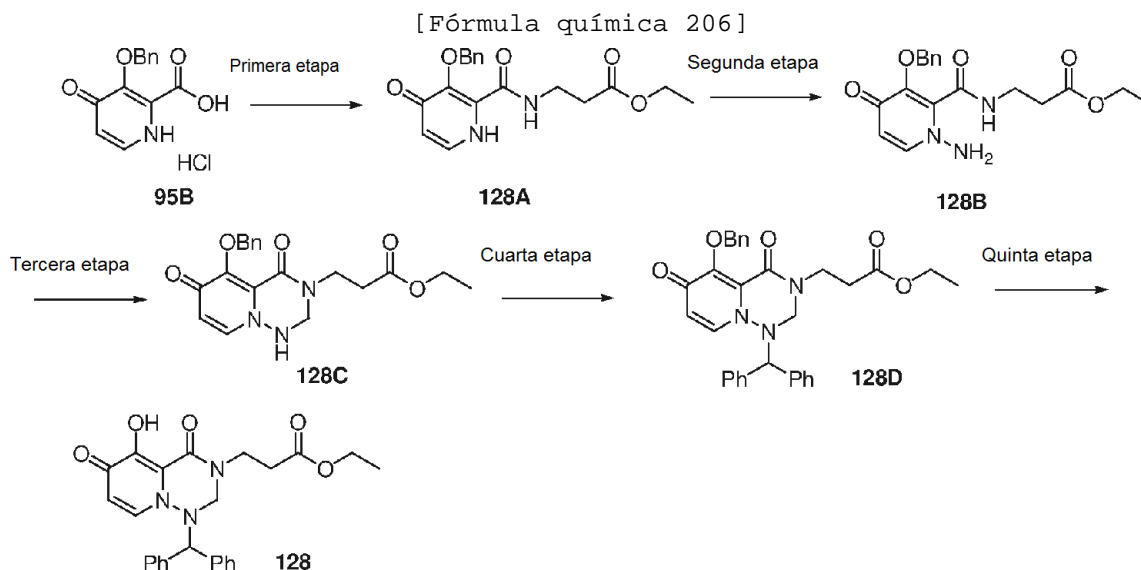
De acuerdo con el Ejemplo 126, el compuesto 127 se sintetizó por el mismo procedimiento.

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 0,86 (1,5H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,04 (1,5H, d, $J = 7,2$ Hz), 3,08 (1,5H, s), 3,16 (1,5H, s), 4,52-5,05 (3H, m), 5,48 (2H, m), 7,31-7,47 (9H, m), 7,66 (2H, t, $J = 8,4$ Hz).

EM: $m/z = 420 [M+H]^+$.

Ejemplo 128

5



Primera etapa

- 10 El compuesto 95B (2,40 g, 8,52 mmol) y clorhidrato de 3-aminopropanoato de etilo (2,62 g, 17,0 mmol) se añadieron a piridina (30 ml), se añadieron secuencialmente 1-hidroxibenzotriazol (1,31 g, 8,52 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (3,27 g, 17,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de (cloroformo-metanol, 95:5, v/v) para obtener 1,90 g del compuesto 128A en forma de un sólido incoloro. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,48 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,58 (2H, c, J = 6,3 Hz), 4,17 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,59 (2H, s), 6,57 (1H, dd, J = 7,1, 1,6 Hz), 7,37-7,52 (6H, m), 8,73 (1H, s a), 9,72 (1H, s a).

Segunda etapa

- 20 El compuesto 128A (2,58 g, 7,49 mmol) se disolvió en DMF (30 ml), se añadió carbonato potásico (5,18 g, 37,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (2,98 g, 15,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A la solución de reacción se añadió cloroformo, el precipitado de color amarillo precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de amino (cloroformo-metanol, 97:33 \rightarrow 95:5, v/v) y, posteriormente, cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 95:53 \rightarrow 92:8, v/v) para obtener 1,67 g del compuesto 128B en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,42 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,43 (2H, c, J = 6,4 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,13 (2H, s), 5,53 (2H, s), 6,21 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,33 (5H, s), 7,39 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,85 (1H, t, J = 5,6 Hz).

30 Tercera etapa

- El compuesto 128B (1,66 g, 4,62 mmol) y paraformaldehído (416 mg, 13,9 mmol) se añadieron a etanol (20 ml) y la mezcla se agitó a 140 °C durante 30 minutos en irradiación de microondas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de amino (cloroformo-metanol, 99:13 \rightarrow 95:5, v/v) para obtener 1,57 g del compuesto 128C en forma de un sólido incoloro. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,27 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,70 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,57 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,13 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,50 (2H, d, J = 7,9 Hz), 5,27 (2H, s), 5,87 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,32 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,31 (4H, m), 7,54 (2H, m).

Cuarta etapa

- 40 El compuesto 128C (1,00 g, 2,69 mmol) se disolvió en DMF (10 ml), se añadieron carbonato de cesio (2,63 g, 8,08 mmol) y (bromometileno)dibenceno (998 mg, 4,04 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reacción se vertió en agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 98:2, v/v) para obtener 500 mg del compuesto 128D en forma de una sustancia gomosa e incolora. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,25 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,46 (1H, m), 2,70-2,80 (1H, m), 2,87-2,96 (1H, m), 4,11 (2H, c, J = 7,3

Hz), 4,12 (1H, m), 4,48 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,85 (1H, d, J = 13,7 Hz), 5,10 (1H, s), 5,47 (2H, s), 5,83 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,73 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,37 (15H, m).

Quinta etapa

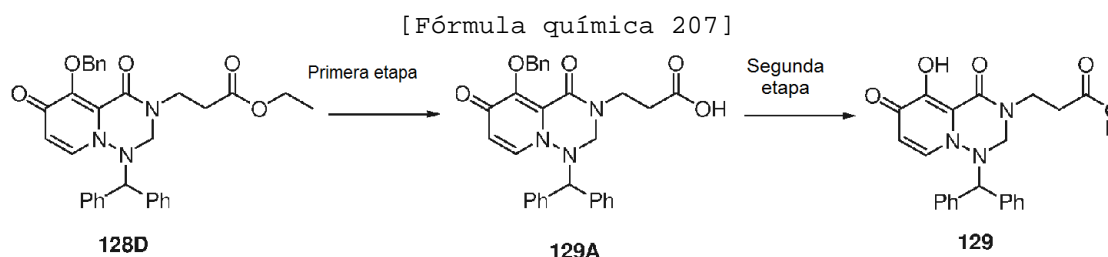
5 Al compuesto 128D (40 mg, 0,074 mmol) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 6 con bicarbonato sódico acuoso y ácido clorhídrico 2 N, y la mezcla se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadieron cloruro de metileno-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 20 mg del compuesto 128 en forma de un sólido incoloro.

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,16 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,45-2,58 (3H, m), 3,70 (1H, m), 4,02 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,39 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,09 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,48 (1H, d, J = 3,2 Hz), 5,51 (1H, s), 7,19-7,38 (7H, m), 7,45 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,69 (2H, d, J = 7,2 Hz).

EM: m/z = 448 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 129



20

Primera etapa

El compuesto 128D (426 mg, 0,792 mmol) se disolvió en etanol (3 ml) y THF (3 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (1,19 ml, 2,38 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 2 N y la mezcla se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato sódico. Al producto en bruto resultante se añadieron cloruro de metileno-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 359 mg del compuesto 129A en forma de un sólido incoloro.

25

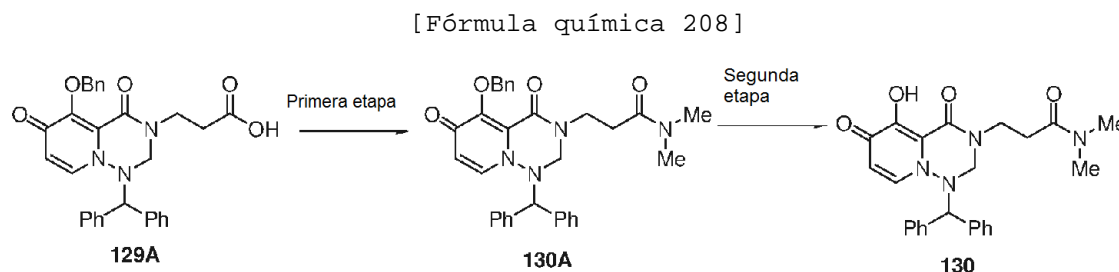
Segunda etapa

30 Al compuesto 129A (40 mg, 0,079 mmol) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 3 con bicarbonato sódico acuoso y ácido clorhídrico 2 N, y la mezcla se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadieron cloroformo-metanol-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 25 mg del compuesto 129 en forma de un sólido incoloro.

35

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,31-2,41 (1H, m), 2,57 (1H, m), 3,63-3,72 (1H, m), 4,37 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,09 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,47 (1H, s), 5,50 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,28 (7H, m), 7,44 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,69 (2H, d, J = 7,2 Hz), 12,40 (1H, s a). EM: m/z = 420 [M+H]⁺.

40 Ejemplos 130



45

Primera etapa

El compuesto 129A (50 mg, 0,098 mmol) se añadió a DMF (1 ml), se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (14 mg, 0,098 mmol), clorhidrato de dimetilamina (24 mg, 0,29 mmol), trietilamina (0,048 ml, 0,34 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (28 mg, 0,15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5

50

horas. La solución de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso y se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto 130A en forma de una sustancia gomosa e incolora.

5 Segunda etapa

Al compuesto 130A obtenido en la primera etapa se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 6 con bicarbonato sódico acuoso y una solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, se añadieron cloroformo-éter

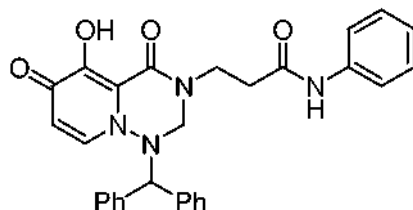
10 etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 25 mg del compuesto 130 en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,33-2,43 (1H, m), 2,66 (1H, m), 2,78 (3H, s), 2,89 (3H, s), 3,56 (2H, m), 4,45 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,05 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,47 (s, 1H), 5,49 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,27 (7H, m), 7,44 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,69 (2H, d, J = 7,3 Hz).

15

Ejemplo 131

[Fórmula química 209]



131

20

De acuerdo con el Ejemplo 130, el compuesto 131 se sintetizó por el mismo procedimiento.

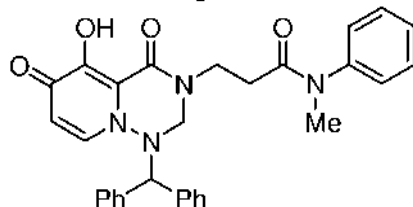
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,60-2,77 (3H, m), 3,94 (1H, m), 4,42 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,15 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,49 (1H, s), 5,55 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,07 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,12-7,49 (13H, m), 7,73 (2H, d, J = 7,2 Hz), 10,01 (1H, s).

EM: m/z = 495 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 132

[Fórmula química 210]



132

30

De acuerdo con el Ejemplo 130, el compuesto 132 se sintetizó por el mismo procedimiento.

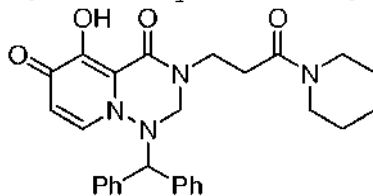
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,14 (3H, s), 3,65 (4H, m), 4,34 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,06 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,42 (1H, s), 5,53 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,42-7,58 (16H, m).

EM: m/z = 509 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 133

[Fórmula química 211]



133

40

De acuerdo con el Ejemplo 130, el compuesto 133 se sintetizó por el mismo procedimiento.

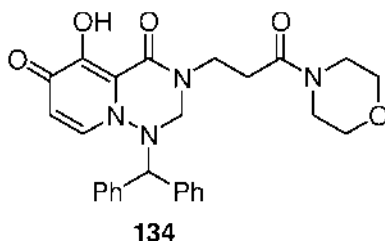
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,08-1,55 (8H, m), 2,33 (1H, m), 2,68 (1H, m), 4,45 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,05 (1H, d, J = 13,6

Hz), 5,50 (2H, s a), 7,46-7,68 (11H, m).
EM: $m/z = 487 [M+H]^+$.

Ejemplo 134

5

[Fórmula química 212]



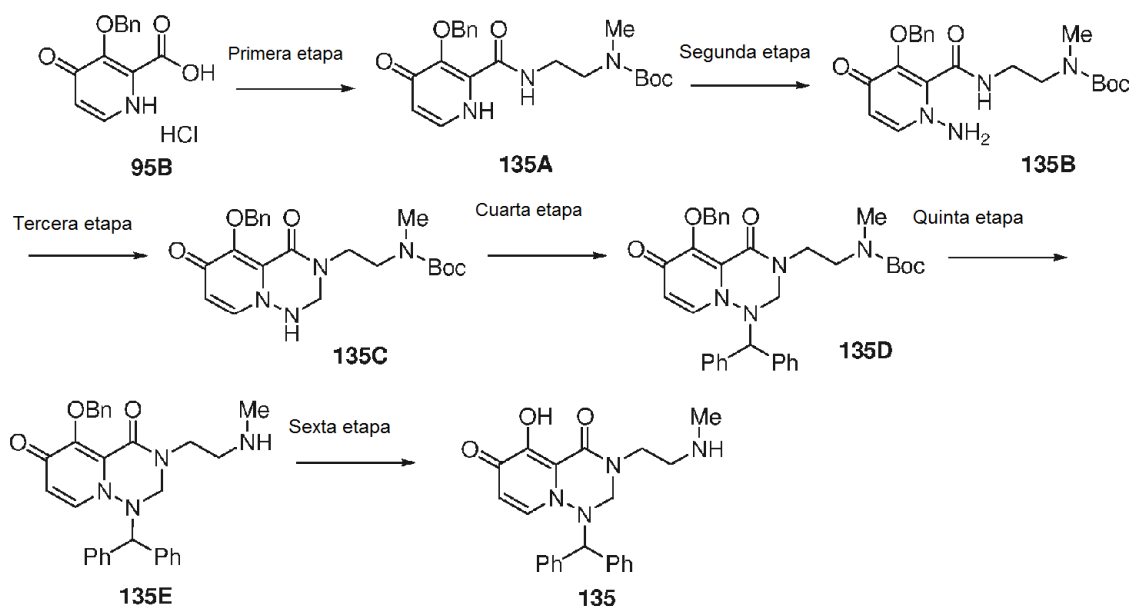
De acuerdo con el Ejemplo 130, el compuesto 134 se sintetizó por el mismo procedimiento.

10 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,34-2,40 (1H, m), 2,61-2,77 (1H, m), 3,51-3,69 (10H, m), 4,44 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 5,03-5,11 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 5,51 (2H, s), 7,18-7,52 (9H, m), 7,69-7,75 (2H, m).

Ejemplo 135

15

[Fórmula química 213]



Primera etapa

20 El compuesto 95B (1,50 g, 5,32 mmol) y 2-aminoetil(metil)carbamato de terc-butilo (1,86 g, 10,7 mmol) se añadieron a piridina (20 ml), se añadieron secuencialmente 1-hidroxibenzotriazol (815 mg, 5,32 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,04 g, 10,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de (cloroformo-metanol, 95:5, v/v) y, posteriormente, cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 95:5, v/v) para obtener 1,63 g del compuesto 135A en forma de una sustancia gomosa e incolora. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, s), 2,82 (3H, s), 3,28 (4H, m), 5,59 (2H, s), 6,57 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,46 (6H, m), 8,46 (1H, m), 9,68 (1H, s a).

30 Segunda etapa

35 El compuesto 135A (1,05 g, 2,62 mmol) se disolvió en DMF (15 ml), se añadió carbonato potásico (1,81 g, 13,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (1,04 g, 5,23 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la solución de reacción se añadió cloroformo, el precipitado de color amarillo precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de amino (cloroformo-

metanol, 97:33→95:5, v/v) para obtener 887 mg del compuesto 135B en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,44 (9H, s), 2,84 (3H, s), 3,38 (4H, m), 5,33 (2H, s), 5,68 (1H, s a), 5,80 (1H, s a), 6,35 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,74 (1H, s a), 7,39 (5H, m a), 7,52 (1H, t, J = 9,5 Hz).

5 Tercera etapa

El compuesto 135B (880 mg, 2,11 mmol) y paraformaldehído (190 mg, 6,34 mmol) se añadieron a etanol (18 ml) y la mezcla se agitó a 140 °C durante 30 minutos en irradiación de microondas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 97:33→95:53→90:10 v/v) y, posteriormente, cromatografía en columna de amino (cloroformo-metanol, 97:3, v/v) para obtener 721 mg del compuesto 135C en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,29 (9H, s), 2,95 (3H, s), 4,38 (2H, s a), 5,33 (2H, s a), 6,36 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,85 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,33 (4H, m), 7,55 (2H, m).

EM: m/z = 429 [M+H]⁺.

15

Cuarta etapa

El compuesto 135C (720 mg, 1,68 mmol) se disolvió en DMF (3,5 ml), se añadieron carbonato de cesio (1,64 g, 5,04 mmol) y (bromometileno)dibenceno (623 mg, 2,52 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reacción se vertió en agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 97:3→95:5 v/v) para obtener 732 mg del compuesto 135D.

20

25 Quinta etapa

Al compuesto 135D (727 mg, 1,22 mmol) se añadió HCl 4 N (solución de acetato de etilo, 10ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado, la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, al producto en bruto resultante se añadieron cloruro de metileno-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 575 mg del compuesto 135E en forma de un sólido incoloro.

30

35 Sexta etapa

Al compuesto 135E (50 mg, 0,10 mmol) se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 6 con bicarbonato sódico acuoso y una solución acuosa de cloruro de amonio, la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadieron cloruro de etileno-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 15 mg del compuesto 135 en forma de un sólido incoloro.

40

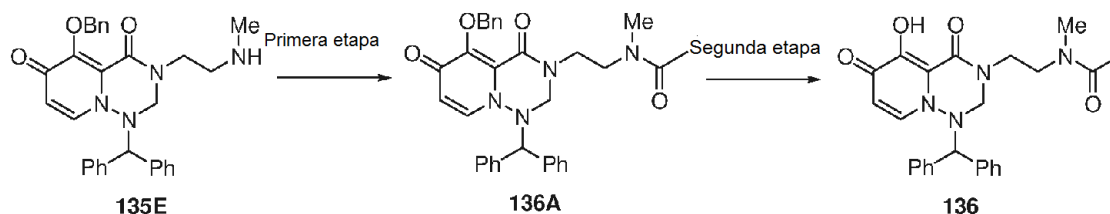
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,40 (3H, s), 2,80 (1H, s), 3,12 (3H, m), 3,87 (1H, m), 4,37 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,10 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,52 (1H, s), 5,53 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,15-7,70 (11H, m).

EM: m/z = 405 [M+H]⁺.

45

Ejemplo 136

[Fórmula química 214]



50

Primera etapa

El compuesto 135E (50 mg, 0,10 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (1 ml), se añadieron trietilamina (0,042 ml, 0,30 mmol) y cloruro de acetilo (0,011 ml, 0,15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 97:33→95:5, v/v) y, posteriormente, cromatografía en columna de amino (cloroformo-metanol, 97:3, v/v) para obtener 72 mg del compuesto 136A en forma de un sólido incoloro.

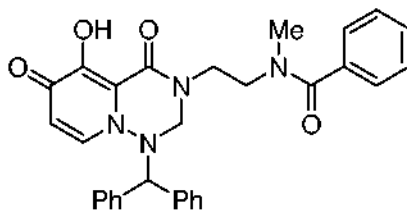
55

Segunda etapa

Al compuesto 136A obtenido en la primera etapa se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 6 con bicarbonato sódico acuoso y una solución acuosa de cloruro de amonio, la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadieron cloruro de metileno-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 23 mg del compuesto 136 en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,89 (2H, s), 1,92 (1H, s), 2,73 (1H, s), 2,95 (2H, s), 3,00-3,06 (1H, m), 3,43 (2H, m), 3,80 (1H, m), 4,34 (0,7H, d, J = 13,3 Hz), 4,45 (0,3H, d, J = 13,1 Hz), 5,11 (1H, m), 5,49 (2H, m), 7,20-7,73 (11H, m).

Ejemplo 137

[Fórmula química 215]

**137**

15

De acuerdo con el Ejemplo 136, el compuesto 137 se sintetizó por el mismo procedimiento.

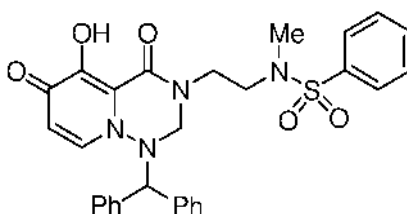
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,95 (3H, s), 3,13-4,07 (4H, m), 4,46 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,16 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,51 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,62 (1H, s), 7,17-7,78 (16H, m).

EM: m/z = 509 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 138

[Fórmula química 216]

**138**

25

De acuerdo con el Ejemplo 136, el compuesto 138 se sintetizó por el mismo procedimiento.

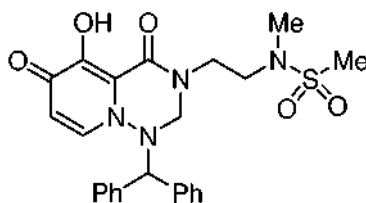
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,62 (3H, s), 3,03-3,22 (4H, m), 3,72 (2H, d, J = 13,3 Hz), 4,39 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,08 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,53 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,55 (1H, s), 7,19-7,79 (16H, m).

EM: m/z = 545 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 139

[Fórmula química 217]

**139**

35

De acuerdo con el Ejemplo 136, el compuesto 139 se sintetizó por el mismo procedimiento.

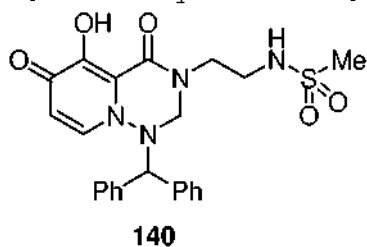
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,72 (3H, s), 2,88 (3H, s), 3,12-3,24 (3H, m), 3,75-3,80 (1H, m), 4,37 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,10 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,51 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,54 (1H, s), 7,19-7,46 (19H, m), 7,72 (2H, d, J = 7,0 Hz).

EM: m/z = 483 [M+H]⁺.

40

Ejemplo 140

[Fórmula química 218]



5

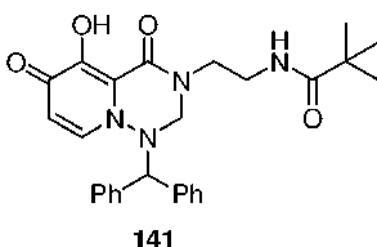
De acuerdo con el Ejemplo 136, el compuesto 140 se sintetizó por el mismo procedimiento.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,88 (3H, s), 2,98-3,12 (3H, m), 3,77 (1H, m), 4,31 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,13 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,51 (1H, s), 5,52 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,13-7,46 (9H, m), 7,71 (2H, d, J = 7,2 Hz).EM: m/z = 469 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 141

[Fórmula química 219]



15

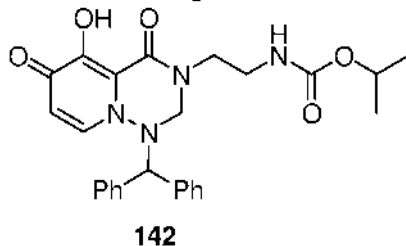
De acuerdo con el Ejemplo 136, el compuesto 141 se sintetizó por el mismo procedimiento.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,07 (9H, s), 2,84 (1H, m), 3,19 (2H, d, J = 3,9 Hz), 3,96 (1H, d, m), 4,28 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,21 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,52 (1H, s), 5,56 (1H, t, J = 4,2 Hz), 7,25-7,59 (10H, m), 7,75 (2H, d, J = 7,7 Hz).EM: m/z = 475 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 142

[Fórmula química 220]



25

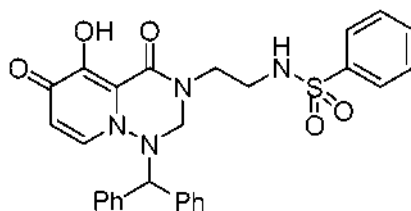
De acuerdo con el Ejemplo 136, el compuesto 142 se sintetizó por el mismo procedimiento.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,10 (6H, m), 2,98 (3H, m), 3,78 (1H, m), 4,27 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,68 (1H, m), 5,11 (1H, d, J = 12,8 Hz), 5,51 (2H, m), 7,07-7,46 (10H, m), 7,70 (2H, d, J = 7,2 Hz).EM: m/z = 477 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 143

[Fórmula química 221]

**143**

5

De acuerdo con el Ejemplo 136, el compuesto 143 se sintetizó por el mismo procedimiento.

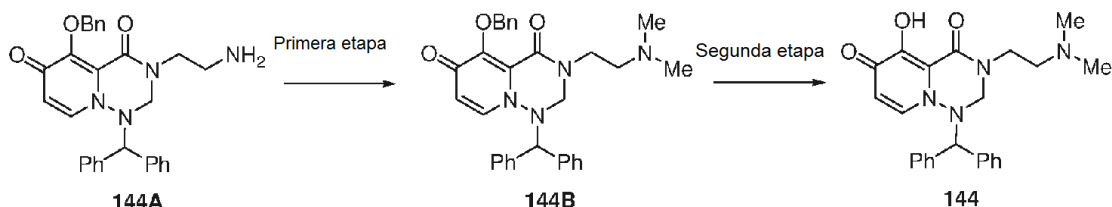
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,89 (3H, m), 3,62 (1H, m), 4,17 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,99 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,45 (1H, s), 5,51 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,18-7,77 (17H, m).

EM: m/z = 531 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 144

[Fórmula química 222]

**144A****144B****144**

15

Primera etapa

Al compuesto 144A sintetizado de acuerdo con las etapas primera a quinta del Ejemplo 135 se añadieron ácido fórmico y formalina y la mezcla se agitó a 80 grados durante 1,5 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado, después la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. El disolvente se concentró a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 95:5 →92:8, v/v) para obtener 26 mg del compuesto 144B. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,06 (6H, s), 2,18-2,26 (1H, m), 2,36-2,45 (1H, m), 2,89-2,98 (1H, m), 3,91 (1H, dt, J = 14,1, 5,9 Hz), 4,43 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,82 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,20 (1H, s), 5,41 (1H, d, J = 10,8 Hz), 5,46 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,80 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,69 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,05-7,64 (15H, m).

20

25

Segunda etapa

Al compuesto 144B obtenido en la primera etapa se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 6 con bicarbonato sódico acuoso y una solución acuosa de cloruro de amonio, después la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadieron cloruro de metileno-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 13 mg del compuesto 144 en forma de un sólido incoloro.

30

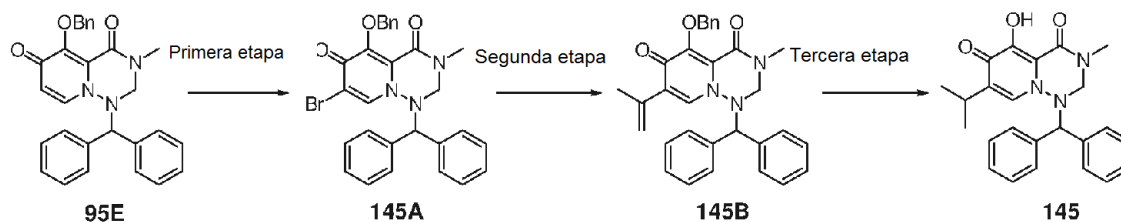
35

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,17 (6H, s), 2,38-2,46 (3H, m), 3,59 (1H, m), 4,41 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,09 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,50 (1H, d, J = 6,4 Hz), 5,51 (1H, s), 7,19-7,47 (9H, m), 7,66 (2H, d, J = 7,3 Hz).

EM: m/z = 419 [M+H]⁺.

Ejemplo 145

[Fórmula química 223]



5

Primera etapa

A una solución en diclorometano (5 ml) del compuesto 95E (300 mg, 0,664 mmol) se añadió NBS (130 mg, 0,731 mmol) en refrigeración con hielo, la temperatura se elevó a temperatura ambiente y, posteriormente, la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de retirar el disolvente por destilación, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron en primer lugar con n-hexano-acetato de etilo (1:1, v/v) y, después, con acetato de etilo. La concentración de una fracción objetivo proporcionó 326,7 mg (rendimiento 93%) del compuesto 145A en forma de un sólido.

10

15

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,93 (3H, s), 4,27 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,82 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,13 (1H, s), 5,41 (2H, s), 5,41-7,12 (2H, m), 7,15 (1H, s), 7,17-7,28 (3H, m), 7,31-7,47 (6H, m), 7,52 (2H, d, J = 6,6 Hz), 7,63-7,67 (2H, m).

Segunda etapa

A una solución en DMF (3 ml) del compuesto 145A (100 mg, 0,189 mmol) se añadieron una solución de carbonato potásico (78,4 mg, 0,567 mmol) en agua (0,5 ml), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (47,6 mg, 0,284 mmol) y tetaquitrifenilfosfinapaladio (21,8 mg, 0,189 mmol) y la mezcla se calentó con agitación a 80 °C durante 4 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. El extracto se lavó tres veces con agua y se secó con sulfato sódico y, posteriormente, el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elusión con únicamente acetato de etilo y la concentración de una fracción objetivo proporcionaron 42,0 mg (rendimiento 45%) del compuesto 145B en forma de un aceite.

20

25

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,73 (3H, s), 2,92 (3H, s), 4,29 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,83 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,96-4,97 (1H, m), 5,15 (1H, s), 5,21-5,21 (1H, m), 5,37 (1H, d, J = 10,8 Hz), 5,40 (1H, d, J = 10,8 Hz), 6,82 (1H, s), 7,15-7,21 (5H, m), 7,27-7,47 (6H, m), 7,54 (2H, d, J = 6,9 Hz), 7,64-7,69 (2H, m).

30

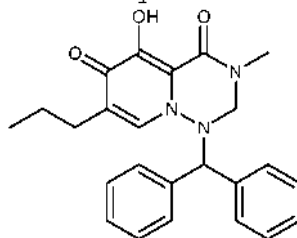
Tercera etapa

A una solución en THF (2 ml) del compuesto 145B (40 mg, 0,081 mmol) se añadió Pd al 10 %-C (8 mg) y la mezcla se sometió a una reducción catalítica en una corriente de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo resultante se lavó con éter para obtener 6,8 mg (rendimiento 21%) del compuesto 145. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,629 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,900 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,87-3,00 (1H, m), 2,94 (3H, s), 4,37 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,93 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,21 (1H, s), 6,69 (1H, s), 7,21 (5H, s), 7,35-7,47 (3H, m), 7,57 (2H, d, J = 7,5 Hz).

35

40 Ejemplo 146

[Fórmula química 224]

**146**

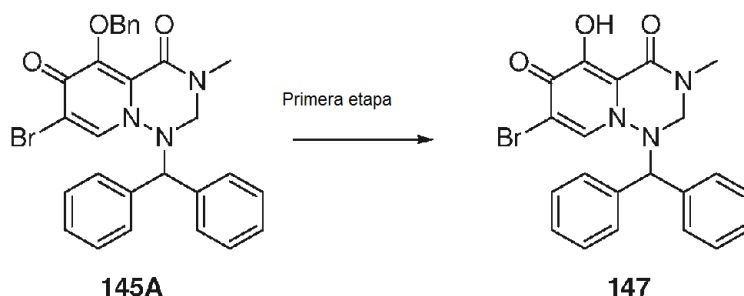
45

De acuerdo con el Ejemplo 145, el compuesto 146 se sintetizó por el mismo procedimiento.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,738 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,05-1,18 (2H, m), 2,01-2,18 (2H, m), 2,94 (3H, s), 4,35 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,95 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,22 (1H, s), 6,71 (1H, s), 7,20 (5H, s), 7,35-7,47 (3H, m), 7,55 (2H, d, J = 6,9 Hz).

Ejemplo 147

[Fórmula química 225]



5

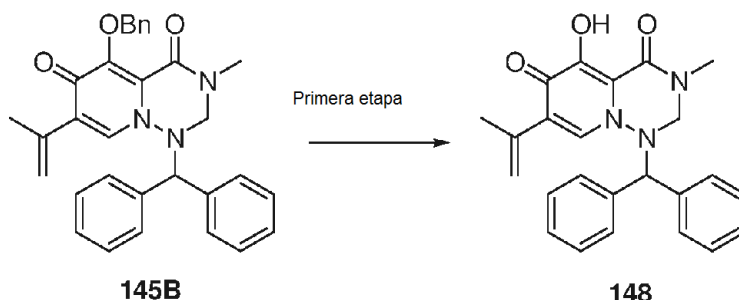
Primera etapa

El compuesto 145A (60 mg, 0,113 mg) se disolvió en ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró por destilación, el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y la solución se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La solución resultante se hizo ácida con una solución acuosa de ácido cítrico y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación, el sólido resultante se lavó con éter diisopropílico para obtener 30 mg (rendimiento 60%) del compuesto 147. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,97 (3H, s), 4,36 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,01 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,21 (1H, s), 7,14 (1H, s), 7,17-7,25 (5H, m), 7,36-7,48 (3H, m), 7,54 (2H, d, J = 7,2 Hz).

15

Ejemplo 148

[Fórmula química 226]



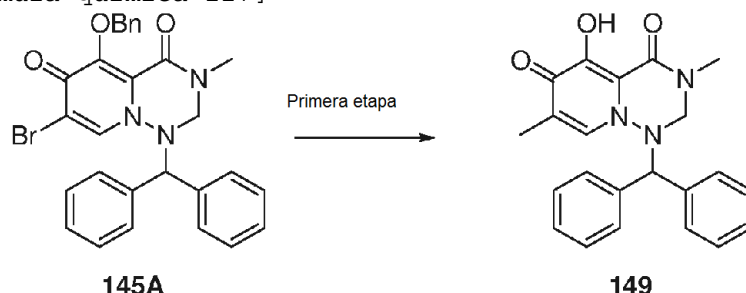
20

El compuesto 145B (41 mg, 0,083 mg) se disolvió en ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró por destilación, el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y la solución se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La solución resultante se hizo ácida con una solución acuosa de ácido cítrico y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación, el sólido resultante se lavó con éter diisopropílico para obtener 12 mg (rendimiento 36%) del compuesto 148. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,70 (3H, s), 2,95 (3H, s), 4,36 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,95 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,96-4,98 (1H, m), 5,23 (1H, s), 5,32-5,33 (1H, m), 6,86 (1H, s), 7,21 (5H, s), 7,35-7,48 (3H, m), 7,56 (2H, d, J = 7,2 Hz).

30

Ejemplo 149

[Fórmula química 227]



5

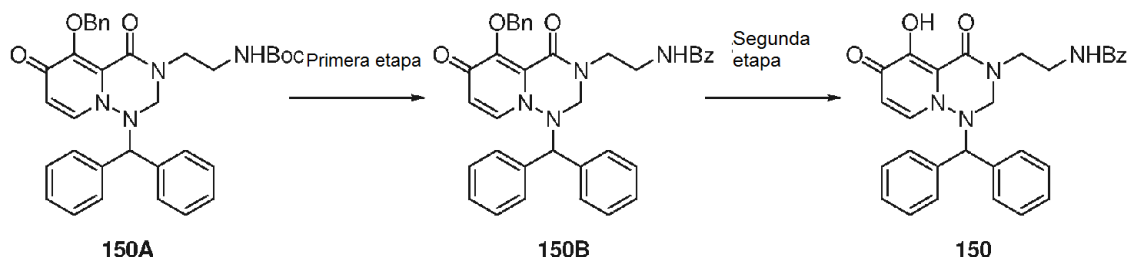
A una solución en THF (2 ml) del compuesto 145A (100 mg, 0,189 mmol) se añadieron una solución en THF 2 N de cloruro de metilcinc (0,377 ml, 0,754 mmol) y tetraquitrifenilfosfinapaladio (10,9 mg, 0,0945 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó con agitación a 60 °C durante 4 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. Después de secar el extracto con sulfato sódico, el disolvente se retiró por destilación y el aceite resultante se purificó mediante una columna de fase inversa accionada por EM para obtener 9,6 mg (rendimiento 14 %) del compuesto 149.

10

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,63 (3H, s), 2,95 (3H, s), 4,34 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,68 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,21 (1H, s), 6,70 (1H, s), 7,18 (5H, s), 7,37-7,47 (3H, m), 7,54 (2H, d, J = 6,9 Hz).

15 Ejemplo 150

[Fórmula química 228]



20 Primera etapa

El compuesto 150A (465 mg, 0,801 mmol) sintetizado de acuerdo con la primera a la cuarta etapas del Ejemplo 135 se disolvió en una solución en dioxano 4 N de ácido clorhídrico (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo tres veces con diclorometano. Después de secar el extracto con sulfato sódico, el disolvente se retiró por destilación y se disolvieron 100 mg del aceite resultante en diclorometano (2 ml). A la solución de diclorometano se añadieron trietilamina (63,2 mg, 0,624 mmol) y cloruro de benzoilo (31,9 mg, 0,312 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Después de secar el extracto con sulfato sódico, el disolvente se retiró por destilación y el residuo resultante se lavó con éter dietílico para obtener 68 mg (rendimiento 56 %) del compuesto 150B.

30

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,05-3,12 (1H, m), 3,38-3,45 (1H, m), 3,64-3,70 (1H, m), 3,93-3,99 (1H, m), 4,22 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,04 (1H, s), 5,07 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,22 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,31 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,55 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,98 (2H, d, J = 6,6 Hz), 7,08-7,19 (4H, m), 7,29-7,46 (5H, m), 7,49-7,53 (2H, m), 7,87 (2H, d, J = 7,2 Hz), 8,06 (1H, s a).

35

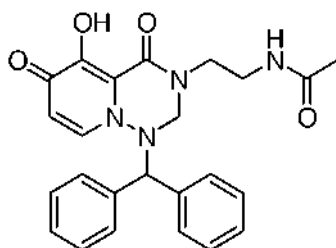
Segunda etapa

El compuesto 150B (30 mg, 0,051 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró por destilación, el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y la solución se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La solución resultante se hizo ácida con una solución acuosa de ácido cítrico y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación, el sólido resultante se lavó con éter diisopropílico para obtener 15 mg (rendimiento 59%) del compuesto 150. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,91-2,98 (1H, m), 3,54-3,66 (1H, m), 3,76-3,84 (1H, m), 4,13-4,18 (1H, m), 4,28 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,11 (1H, s), 5,43 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,45 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,68 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,10-7,18 (4H, m), 7,35-7,47 (8H, m), 7,89 (2H, d, J = 7,2 Hz), 8,41 (1H, s).

45

Ejemplo 151

[Fórmula química 229]

**151**

5

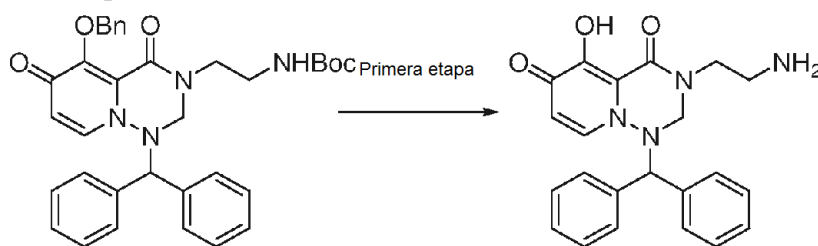
De acuerdo con el Ejemplo 150, el compuesto 151 se sintetizó por el mismo procedimiento.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,02 (3H, s), 2,69 (1H, t a, J = 10,8 Hz), 3,40-3,49 (1H, m), 3,06-3,74 (1H, m), 4,12-4,22 (1H, m), 4,20 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,08 (1H, s), 5,47 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,50 (1H, d, J = 12,9 Hz), 6,67 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,12-7,21 (5H, m), 7,28-7,46 (5H, m), 8,31 (1H, s a).

10

Ejemplo 152

[Fórmula química 230]

**150A****152**

15

Primera etapa

El compuesto 150A (50 mg, 0,801 mmol) se disolvió en una solución en dioxano 4 N de ácido clorhídrico (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo tres veces con diclorometano. Después de secar el extracto con sulfato sódico, el disolvente se retiró por destilación y se disolvieron 50 mg del aceite resultante en metanol (2 ml). A la solución de metanol se añadió Pd al 10 %-C (10 mg) y la mezcla se sometió a una reducción catalítica en una corriente de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. Al residuo resultante se añadió éter diisopropílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 10 mg (rendimiento 25%) del compuesto 152.

20

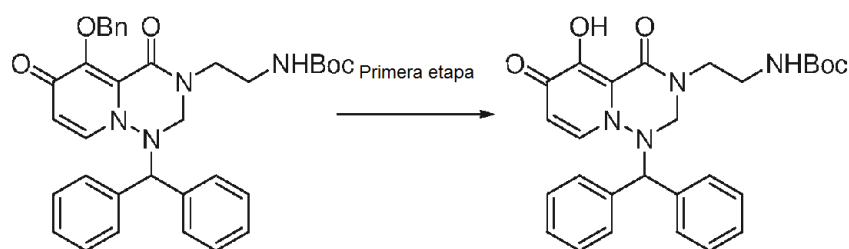
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,74-2,78 (2H, m), 3,00-3,07 (1H, m), 3,78-3,85 (1H, m), 4,34 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,13 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,48-5,54 (1H, m), 5,10 (1H, s), 7,20-7,47 (9H, m), 7,63-7,71 (2H, m).

25

Ejemplo 153

30

[Fórmula química 231]

**150A****153**

Primera etapa

A una solución en THF (3 ml) del compuesto 150A (30 mg, 0,052 mmol) se añadió Pd al 10 %-C (10 mg) y la mezcla

35

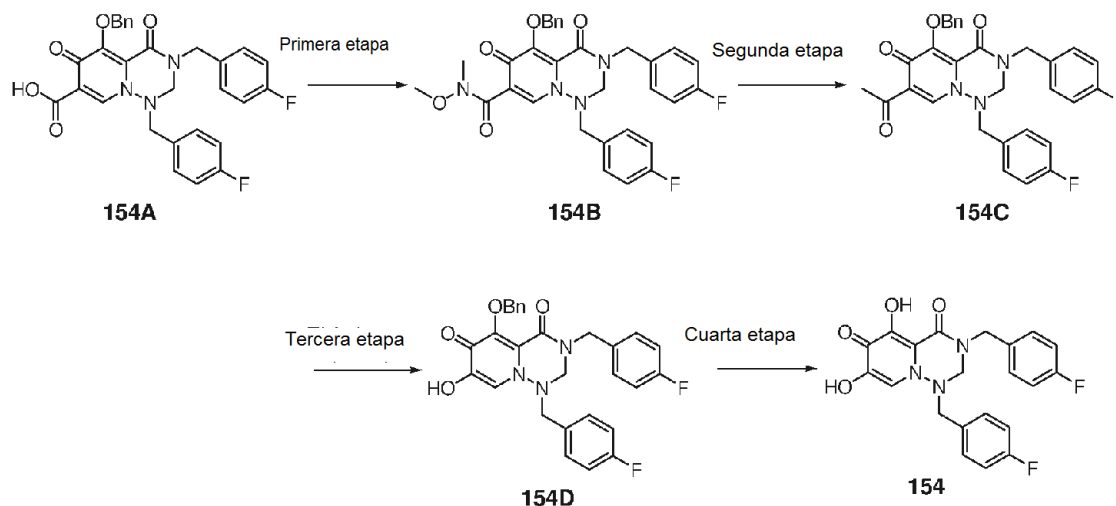
se sometió a una reducción catalítica en una corriente de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. Al residuo resultante se añadió éter diisopropílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 20 mg (rendimiento 79%) del compuesto 153.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,34 (9H, s), 2,84-2,91 (1H, m), 3,18-3,25 (2H, m), 4,03-4,11 (1H, m), 4,35 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,20 (1H, s), 5,24 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,49 (1H, s a), 5,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,16-7,20 (5H, m), 7,32-7,46 (3H, m), 7,53 (2H, d, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 154

10

[Fórmula química 232]



Primera etapa

15 A una solución en DMF (10 ml) del compuesto 154A (539 mg, 1,01 mmol) sintetizado de acuerdo con el método de síntesis del Ejemplo 65 se añadieron trietilamina (615,7 mg, 6,08 mmol) y clorocarbonato de etilo (328,8 mg, 3,03 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la solución de reacción se añadieron clorhidrato de O,N-dimetilhidroxilamina (295,0 mg, 3,03 mmol) y DMAP (12,3 mg, 0,101 mmol), la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas, se añadió agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después de lavar el extracto tres veces con agua y de secar con sulfato sódico, el disolvente se retiró por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron en primer lugar con n-hexano-acetato de etilo (7:3, v/v) y, después, con únicamente acetato de etilo. La concentración de una fracción objetivo proporcionó 445,4 mg (rendimiento 76%) del compuesto 154B en forma de un aceite.

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,09 (3H, s), 3,52 (3H, s), 3,94 (2H, s), 4,40 (1H, s a), 4,64 (2H, s), 4,96 (1H, s a), 5,15 (2H, s), 7,06-7,15 (4H, m), 7,21 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,28-7,38 (3H, m), 7,43 (2H, dd, J = 5,7 Hz, 8,4 Hz), 7,52-7,54 (2H, m), 7,66 (1H, s).

Segunda etapa

30

Una solución en THF (5 ml) del compuesto 154B (250 mg, 0,435 mmol) se enfrió a -78 °C, se añadió una solución en THF 0,97 M de bromuro de metilmagnesio (0,673 ml, 0,653 mmol) y la temperatura se elevó a -20 °C durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después de secar el extracto con sulfato sódico, el disolvente se retiró por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron en primer lugar con únicamente cloroformo y, después, con cloroformo-metanol (7:3, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 117,0 mg (rendimiento 51 %) del compuesto 154C en forma de un aceite.

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,68 (3H, s), 3,80 (2H, s a), 4,29 (2H, s a), 4,71 (2H, s a), 5,45 (2H, s a), 6,83 (2H, m), 6,92-6,98 (2H, m), 7,03-7,10 (2H, m), 7,28-7,39 (5H, m), 7,90 (1H, s).

40

Tercera etapa

A una solución en diclorometano (2 ml) del compuesto 154C (117 mg, 0,221 mmol) se añadió mCPBA (52,7 mg, 0,332 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa de tiosulfato sódico y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después de lavar el extracto dos veces con bicarbonato sódico acuoso saturado y de secar con sulfato sódico, el

45

disolvente se retiró por destilación, el aceite resultante se disolvió en etanol (2 ml) y la solución se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de retirar el disolvente por destilación, el sólido precipitado se lavó con éter diisopropílico para obtener 54 mg (rendimiento 49%) del compuesto 154D.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,74 (1H, s a), 3,85 (1H, s a), 4,20 (2H, s a), 4,61 (1H, s a), 4,93 (1H, s a), 5,41 (2H, s a), 6,79-6,86 (2H, m), 6,91-6,96 (2H, m), 7,02-7,09 (2H, m), 7,15-7,16 (1H, m), 7,26-7,34 (5H, m), 7,56-7,65 (2H, m).

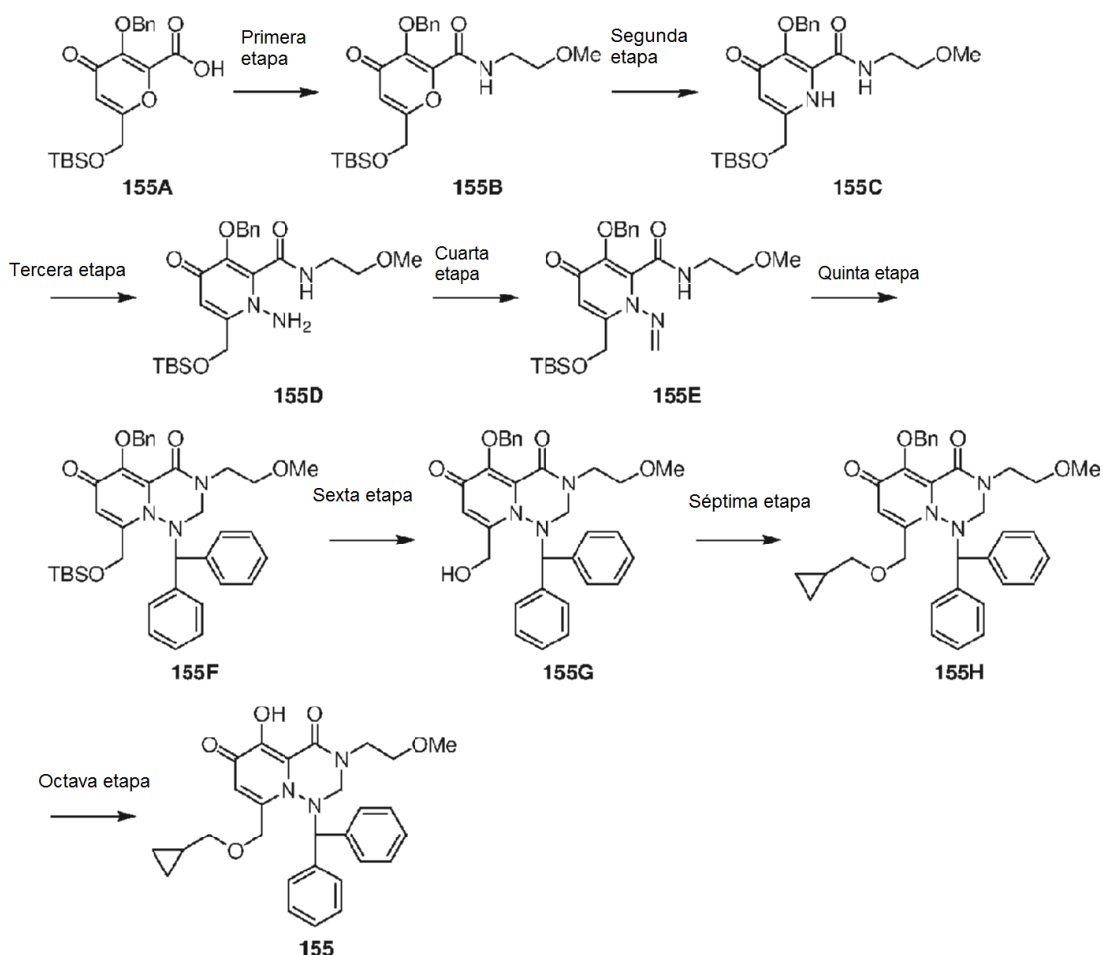
Cuarta etapa

A una solución en THF (3 ml) del compuesto 154D (54 mg, 0,107 mmol) se añadió Pd al 10 %-C (20 mg) y la mezcla se sometió a una reducción catalítica en una corriente de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. Al residuo resultante se añadió éter diisopropílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 21 mg (rendimiento 47%) del compuesto 154.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,90 (2H, s a), 3,95 (2H, s), 4,66 (2H, s a), 7,07-7,12 (4H, m), 7,22 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,29 (1H, s), 7,43-7,47 (2H, m).

Ejemplo 155

[Fórmula química 233]



20

Primera etapa

A una solución en tolueno (150 ml) del compuesto 155A (documento WO 2006/066414, 15,0 g, 38,4 mmol) se añadieron secuencialmente N,N-diisopropiletilamina (16,1 ml, 92,0 mmol), 1-metilimidazol (3,70 ml, 46,4 mmol) y 2-metoxietilamina (4,05 ml, 46,4 mmol) en refrigeración con hielo y, posteriormente, se añadió adicionalmente gota a gota clorofosfato de difenilo (9,60 ml, 46,1 mmol) durante 10 minutos. Después de agitar la solución de reacción durante 20 minutos en refrigeración con hielo, se añadió acetonitrilo (50 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa de ácido acético (10 %, 100 ml) en refrigeración con hielo y, posteriormente, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con agua (100 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (150 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml) y, después de esto, se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a

30

presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 25 %→50 %) para obtener el compuesto 155B (7,86 g, 46 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,10 (6H, s), 0,93 (9H, s), 3,29 (3H, s), 3,39 (2H, m), 3,47 (2H, m), 4,56 (2H, d, J = 1,2 Hz), 5,41 (2H, s), 6,60 (1H, s), 7,35-7,42 (5H, m), 8,11 (1H, t a).

5

Segunda etapa

A una solución en etanol (80 ml) del compuesto 155B (7,70 g, 17,2 mmol) se añadió amoniaco acuoso (40 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 75%→100%) para obtener el compuesto 155C (7,15 g, 93%) en forma de un aceite incoloro.

10

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,14 (6H, s), 0,97 (9H, s), 3,28 (3H, s), 3,38 (2H, m), 3,49 (2H, m), 4,64 (2H, s), 5,53 (2H, s), 6,31 (1H, s), 7,34-7,49 (5H, m), 8,61 (1H, s a), 9,94 (1H, s a).

15 Tercera etapa

A una solución en DMF (125 ml) del compuesto 155C (7,15 g, 16,0 mmol) y carbonato potásico (6,64 g, 48,0 mmol) se añadió O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (7,97 g, 40,0 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 días. A la solución de reacción se añadió agua (250 ml) en refrigeración con hielo y, posteriormente, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 2). Después de lavar el extracto secuencialmente con agua (300 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (300 ml x 2) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (150 ml), la mezcla se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 0 %→10 %) para obtener el compuesto 155D (6,47 g, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,11 (6H, s), 0,94 (9H, s), 3,26 (3H, s), 3,35 (4H, m), 4,66 (2H, s), 5,16 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,43 (1H, s), 7,31-7,40 (5H, m), 7,59 (1H, s a).

25

Cuarta etapa

A una solución en tolueno (100 ml) del compuesto 155D (6,47 g, 14,0 mmol) y ácido acético (0,080 ml, 1,4 mmol) se añadió paraformaldehído (0,422 g, 14,1 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante del compuesto 155E se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

30

35 Quinta etapa

A una solución en DMF (100 ml) del producto en bruto del compuesto 155E obtenido en la cuarta etapa se añadió carbonato de cesio (22,7 g, 69,8 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 1 hora. En enfriamiento con hielo, se añadió bromodifenilmetano (5,20 g, 21,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. A la solución de reacción se añadió agua (200 ml) en refrigeración con hielo y, posteriormente, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). El extracto se lavó secuencialmente con agua (200 ml x 2) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml) y se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante del compuesto 155F se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

40

45 EM: m/z = 640 [M+H]⁺.

Sexta etapa

A una solución en metanol (100 ml) del producto en bruto del compuesto 155F obtenido en la quinta etapa se añadió cloruro de hidrógeno (solución 4 N de acetato de etilo, 40 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2,5 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (2 N, 75 ml) para realizar la neutralización (pH = 6) en refrigeración con hielo y la mezcla se extrajo con cloroformo (200 ml x 3). El extracto se secó con sulfato sódico, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 5 % →40 %) para obtener el compuesto 155G (5,18 g, 3 etapas 70 %) en forma de un aceite de color naranja. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,16 (3H, s), 3,18-3,43 (3H, m), 3,60-3,74 (2H, m), 4,06 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,19 (1H, s a), 4,58 (1H, d, J = 14,7 Hz), 5,00 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,24 (1H, s), 5,27 (2H, s), 5,96 (1H, s), 6,78 (2H, m), 6,98-7,10 (3H, m), 7,30-7,42 (8H, m), 7,72 (2H, m).

55

Séptima etapa

A una solución en THF (2 ml) del compuesto 155G (100 mg, 0,190 mmol), (bromometil)ciclopropano (0,110 ml, 1,12 mmol) y yoduro sódico (5,0 mg, 0,033 mmol) se añadió terc-butóxido potásico (78,0 mg, 0,695 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas y, posteriormente, la mezcla se agitó a 100 °C durante 10 minutos en irradiación de microondas. A la solución de reacción se añadieron agua y ácido clorhídrico (2 N) (pH=1), la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante del compuesto 155H se utilizó en la

60

65

siguiente etapa sin purificación. EM: $m/z = 580 [M+H]^+$.

Octava etapa

- 5 A una solución en DMF (2 ml) del producto en bruto del compuesto 155H obtenido en la séptima etapa se añadió cloruro de litio (35,0 mg, 0,826 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 150 °C durante 15 minutos en irradiación de microondas. La solución de reacción se purificó por CLEM preparativa para obtener el compuesto 155 (4,3 mg, 2 etapas 5 %) en forma de un sólido de color blanco.

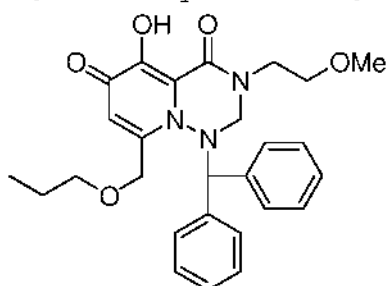
10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,16 (2H, m), 0,52 (2H, m), 0,98 (1H, m), 3,08 (3H, m), 3,20 (3H, s), 3,46 (2H, m), 3,68 (1H, dd, $J = 0,6, 14,1$ Hz), 3,90 (1H, m), 4,52 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 4,58 (1H, d, $J = 14,1$ Hz), 4,93 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 5,38 (1H, s), 6,01 (1H, s), 6,98 (2H, m), 7,11-7,48 (8H, m).

EM: $m/z = 490 [M+H]^+$.

Ejemplo 156

15

[Fórmula química 234]



156

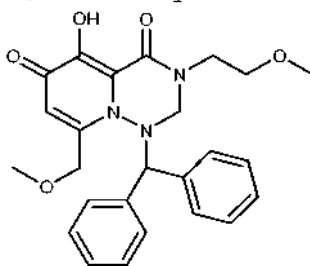
De acuerdo con el Ejemplo 155, el compuesto 156 se sintetizó por el mismo procedimiento.

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,51 (2H, m), 3,15-3,23 (6H, m), 3,46 (2H, m), 3,69 (1H, dd, $J = 0,6, 14,1$ Hz), 3,88 (1H, m), 4,54 (2H, d, $J = 14,1$ Hz), 4,58 (1H, d, $J = 14,1$ Hz), 4,93 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 5,39 (1H, s), 6,12 (1H, s), 6,97 (2H, m), 7,12-7,47 (8H, m).

EM: $m/z = 478 [M+H]^+$.

25 Ejemplo 157

[Fórmula química 235]



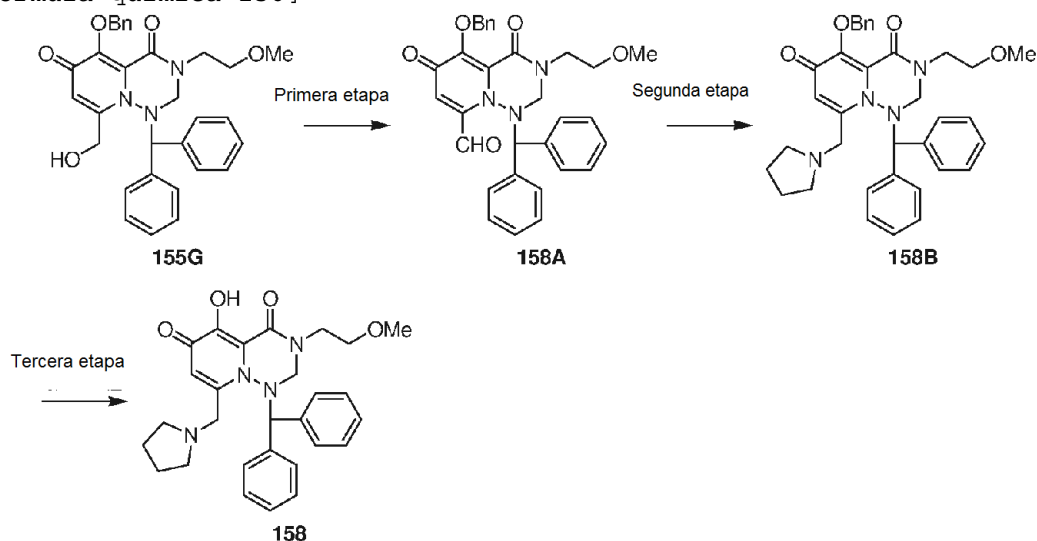
157

30 De acuerdo con el Ejemplo 155, el compuesto 157 se sintetizó por el mismo procedimiento.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,13-3,22 (1H, m), 3,18 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,41-3,51 (2H, m), 3,60 (1H, d, $J = 13,8$ Hz), 3,89 (1H, ddd, $J = 3,3$ Hz, 4,2 Hz, 14,4 Hz), 4,52 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 4,53 (1H, d, $J = 13,8$ Hz), 4,92 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 5,38 (1H, s), 5,98 (1H, s), 6,98 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,11-7,22 (3H, m), 7,36-7,48 (5H, m).

Ejemplo 158

[Fórmula química 236]



5

Primera etapa

A una solución en THF (100 ml) del compuesto 155G (960 mg, 1,83 mmol) se añadió dióxido de manganeso (2,06 g, 92,0 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 días. Después de filtrar la solución de reacción, el filtrado se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 60 %→100 %) para obtener el compuesto 158A (554 mg, 58 %) en forma de una espuma de color amarillo pálido.

10

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,96 (1H, m), 3,18 (3H, s), 3,44 (2H, m), 4,18 (1H, m), 4,56 (1H, d, $J = 13,8$ Hz), 4,98 (1H, d, $J = 13,8$ Hz), 5,28 (1H, s), 5,54 (1H, d, $J = 10,5$ Hz), 5,64 (1H, d, $J = 10,5$ Hz), 6,35 (1H, s), 6,85 (2H, m), 7,03 (2H, m), 7,18 (1H, m), 7,26-7,48 (8H, m), 7,64 (2H, m), 10,10 (1H, s).

15

Segunda etapa

A una solución en cloruro de metileno (4 ml) del compuesto 158A (83,0 mg, 0,159 mmol), pirrolidina (0,0400 ml, 0,484 mmol) y ácido acético (0,100 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (136 mg, 0,642 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 28 horas. A la solución de reacción se añadió agua, la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante del compuesto 158B se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

20

EM: $m/z = 579$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

Tercera etapa

A una solución en DMF (2 ml) del producto en bruto del compuesto 158B obtenido en la segunda etapa se añadió cloruro de litio (39,2 mg, 0,925 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 150 °C durante 15 minutos en irradiación de microondas. La solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por CLEM preparativa para obtener el compuesto 158 (8,8 mg, 2 etapas 11 %) en forma de un aceite de color amarillo.

30

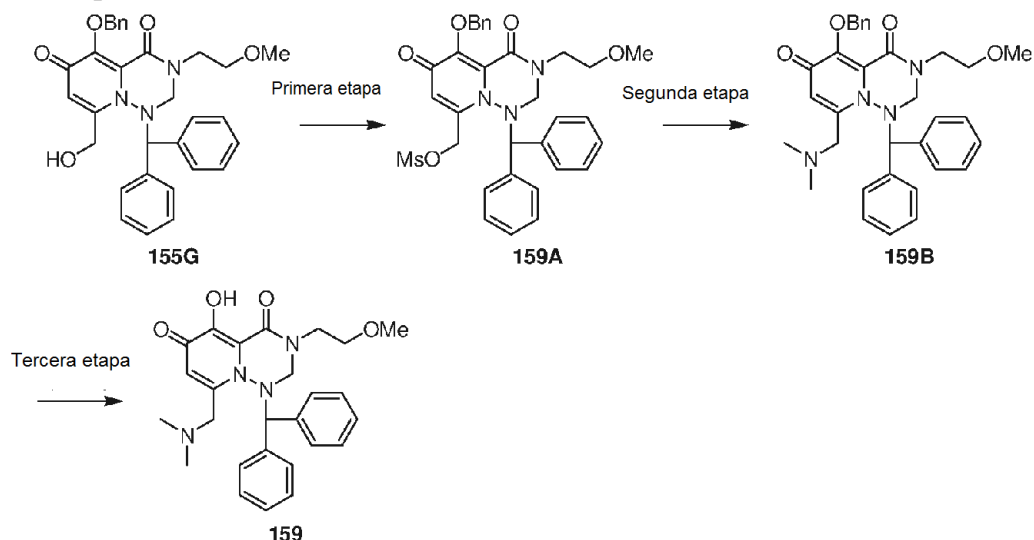
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,84 (4H, m), 2,70-2,85 (5H, m), 3,19 (3H, s), 3,20-3,47 (3H, m), 3,80 (1H, m), 4,25 (1H, d, $J = 14,7$ Hz), 4,57 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 5,07 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 5,39 (1H, s), 6,06 (1H, s), 6,97 (2H, m), 7,12-7,54 (8H, m), 8,29 (1H, s).

35

EM: $m/z = 489$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 159

[Fórmula química 237]



5

Primera etapa

A una solución en cloruro de metileno (20 ml) del compuesto 155G (950 mg, 1,81 mmol) y N,N-diisopropiletamina (0,380 ml, 2,18 mmol) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,148 ml, 1,90 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 90 minutos. A la solución de reacción se añadió agua (20 ml), la mezcla se extrajo con cloroformo (50 ml) y el extracto se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante (1,06 g) del compuesto 159A se utilizó en la etapa siguiente sin purificación. EM: $m/z = 604 [M+H]^+$.

15 Segunda etapa

Al producto en bruto (161 mg) del compuesto 159A obtenido en la primera etapa se añadió dimetilamina (solución 2 M en THF, 2,00 ml, 4,00 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 días. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro sódico (2 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante del compuesto 159B se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. EM: $m/z = 553 [M+H]^+$.

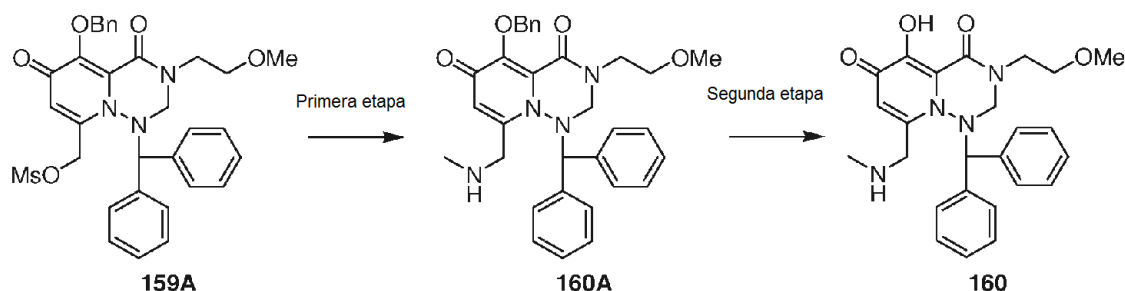
25 Tercera etapa

A una solución en DMF (2 ml) del producto en bruto del compuesto 159B obtenido en la segunda etapa se añadió cloruro de litio (56,0 mg, 1,32 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 150 °C durante 30 minutos en irradiación de microondas. La solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por CLEM preparativa para obtener el compuesto 159 (33,6 mg, 3 etapas 27%) en forma de un sólido de color blanco.

30 RMN 1H (CDCl₃) δ : 2,37 (6H, s), 2,69 (1H, d, $J = 14,4$ Hz), 3,19 (3H, s), 3,30-3,46 (3H, m), 3,76 (1H, m), 4,00 (1H, d, $J = 14,4$ Hz), 4,60 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 5,20 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 5,40 (1H, s), 6,01 (1H, s), 6,97 (2H, m), 7,11-7,42 (8H, m). EM: $m/z = 463 [M+H]^+$.

Ejemplo 160

[Fórmula química 238]



5

Primera etapa

A un producto en bruto (95,8 mg) del compuesto 159A se añadió metilamina (solución 2 M en THF, 2,00 ml, 4,00 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 días. La solución de reacción se filtró, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante del compuesto 160A se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

10

EM: $m/z = 539 [M+H]^+$.

Segunda etapa

15

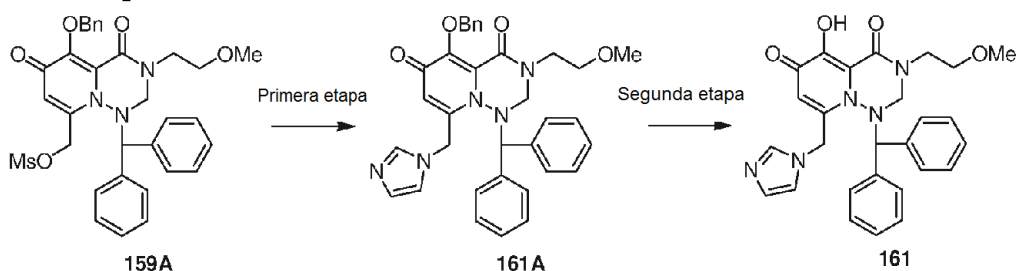
A una suspensión en acetonitrilo (3 ml) del producto en bruto del compuesto 160A y yoduro sódico (100 mg, 0,667 mmol) se añadió clorotrimetilsilano (0,0850 ml, 0,665 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 5 horas. A la solución de reacción se añadió agua (1 ml), el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por CLEM preparativa para obtener el compuesto 160 (59,8 mg, 3 etapas 84 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,75 (3H, s), 3,08 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 3,24 (3H, s), 3,30-3,40 (3H, m), 3,75 (1H, m), 4,32 (1H, d, $J = 13,8$ Hz), 4,66 (1H, d, $J = 13,8$ Hz), 5,33 (1H, s), 5,58 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 6,40 (1H, s), 6,98 (2H, m), 7,12-7,25 (3H, m), 7,40-7,51 (2H, m), 7,60 (2H, m).

20

EM: $m/z = 449 [M+H]^+$.

Ejemplo 161

[Fórmula química 239]



30 Primera etapa

Después, una suspensión en DMF (2 ml) de un producto en bruto (156 mg) del compuesto 159A, imidazol (19,5 mg, 0,286 mmol) y carbonato potásico (37,7 mg, 0,273 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se añadió hidruro sódico (60 %, 11,7 mg, 0,293 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 días. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa de ácido acético (10 %), la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante del compuesto 161A se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

35

EM: $m/z = 576 [M+H]^+$.

40 Segunda etapa

Al producto en bruto del compuesto 161A se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 horas y, posteriormente, la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. La solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por CLEM preparativa para obtener el compuesto 161 (19,8 mg, 3 etapas 16 %) en forma de una sustancia amarga de color naranja pálido.

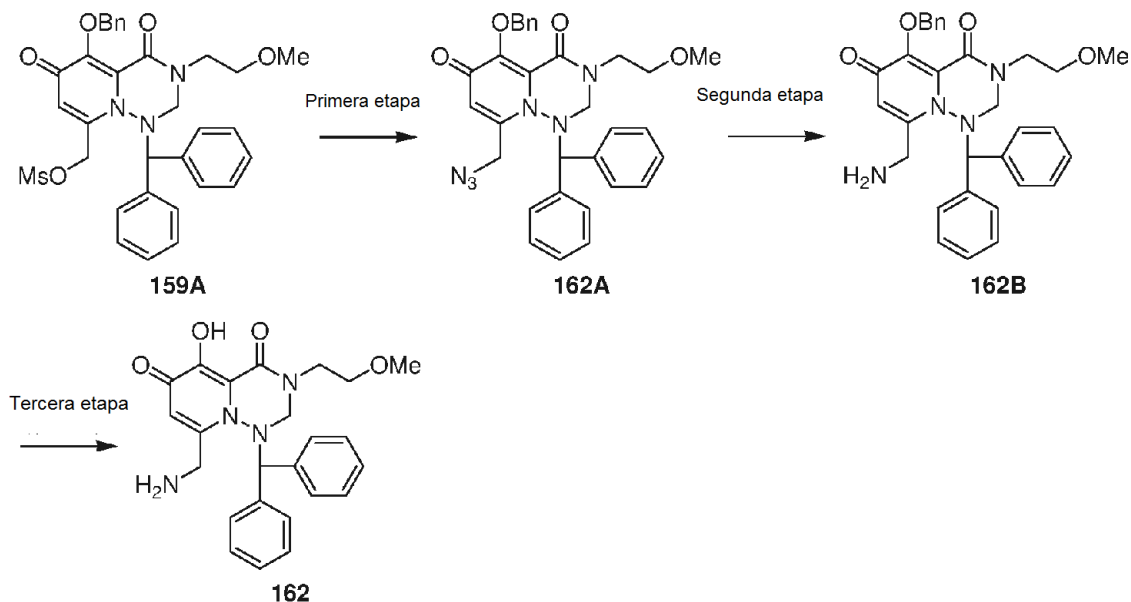
45

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,17-3,25 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,38-3,47 (2H, m), 3,82 (1H, m), 4,40 (1H, d, $J = 16,5$ Hz), 4,54

(1H, d, J = 13,5 Hz), 5,02 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,09 (1H, s), 5,32 (1H, d, J = 16,5 Hz), 5,40 (1H, s), 6,65 (1H, s a), 7,03 (2H, m), 7,15-7,49 (8H, m), 8,08 (1H, s a).
EM: m/z = 486 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 162

[Fórmula química 240]



10 Primera etapa

A una solución en DMF (2 ml) de un producto en bruto (192 mg) del compuesto 159A se añadió azida sódica (24,2 mg, 0,372 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. La solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante del compuesto 162A se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.
EM: m/z = 551 [M+H]⁺.

Segunda etapa

20 A una solución en THF (4 ml) del producto en bruto del compuesto 162A se añadieron secuencialmente agua (0,200 ml) y trifetilfosfina (83,0 mg, 0,316 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. La solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por CLEM preparativa para obtener el compuesto 162B (110 mg, 3 etapas 66 %) en forma de un aceite incoloro.
EM: m/z = 525 [M+H]⁺.

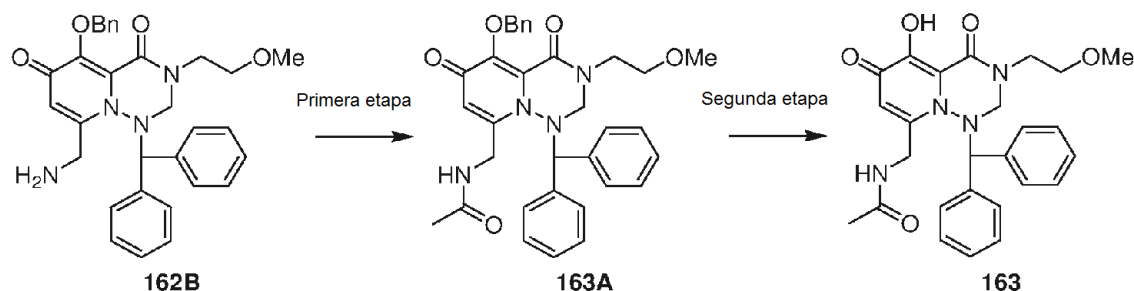
25

Tercera etapa

30 A una suspensión en acetonitrilo (1 ml) del compuesto 162B (50,0 mg, 0,0950 mmol) y yoduro sódico (56,2 mg, 0,375 mmol) se añadió clorotrimetilsilano (0,0490 ml, 0,381 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 6 horas. A la solución de reacción se añadió agua (0,5 ml), el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por CLEM preparativa para obtener el compuesto 162 (25,9 mg, 63 %) en forma de un sólido de color naranja pálido. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,12 (1H, d, J = 14,7 Hz), 3,27 (3H, s), 3,35-3,48 (3H, m), 3,81 (1H, m), 4,65 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,31 (1H, s), 5,59 (1H, d, J = 13,5 Hz), 6,40 (1H, s), 6,98 (2H, m), 7,19 (3H, m), 7,40 (1H, m), 7,50 (2H, m), 7,62 (2H, m), 8,11 (1H, s).
35 EM: m/z = 435 [M+H]⁺.

Ejemplo 163

[Fórmula química 241]



5

Primera etapa

A una solución en acetonitrilo (3 ml) del compuesto 162B (50,0 mg, 0,0950 mmol) y N,N-diisopropiletamina (0,0366 ml, 0,210 mmol) se añadió anhídrido acético (0,0100 ml, 0,106 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 6 horas. La solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante del compuesto 163A se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

10

EM: $m/z = 567 [M+H]^+$.

Segunda etapa

15

A una suspensión en acetonitrilo (5 ml) del producto en bruto del compuesto 163A y yoduro sódico (59,2 mg, 0,395 mmol) se añadió clorotrimetilsilano (0,0487 ml, 0,381 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 horas. A la solución de reacción se añadió agua (0,5 ml), el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por CLEM preparativa para obtener el compuesto 163 (28,1 mg, 2 etapas 62 %) en forma de una espuma de color naranja pálido.

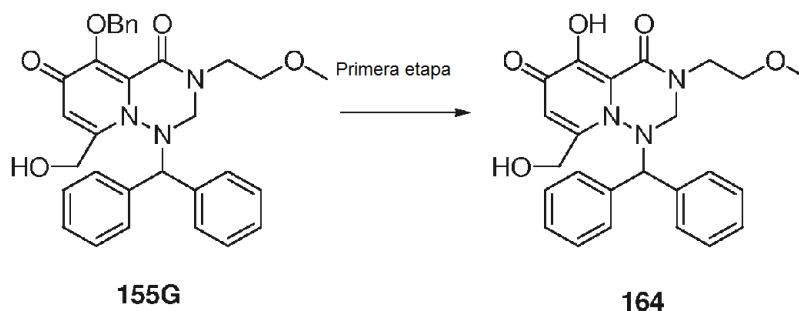
20

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,07 (3H, s), 3,24 (3H, s), 3,27-3,52 (4H, m), 3,67 (1H, m), 4,54 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 4,78 (1H, dd, $J = 6,5, 14,9$ Hz), 5,17 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 5,28 (1H, s), 5,61 (1H, s), 7,01 (2H, m), 7,01-7,58 (9H, m).

EM: $m/z = 477 [M+H]^+$.

25 Ejemplo 164

[Fórmula química 242]



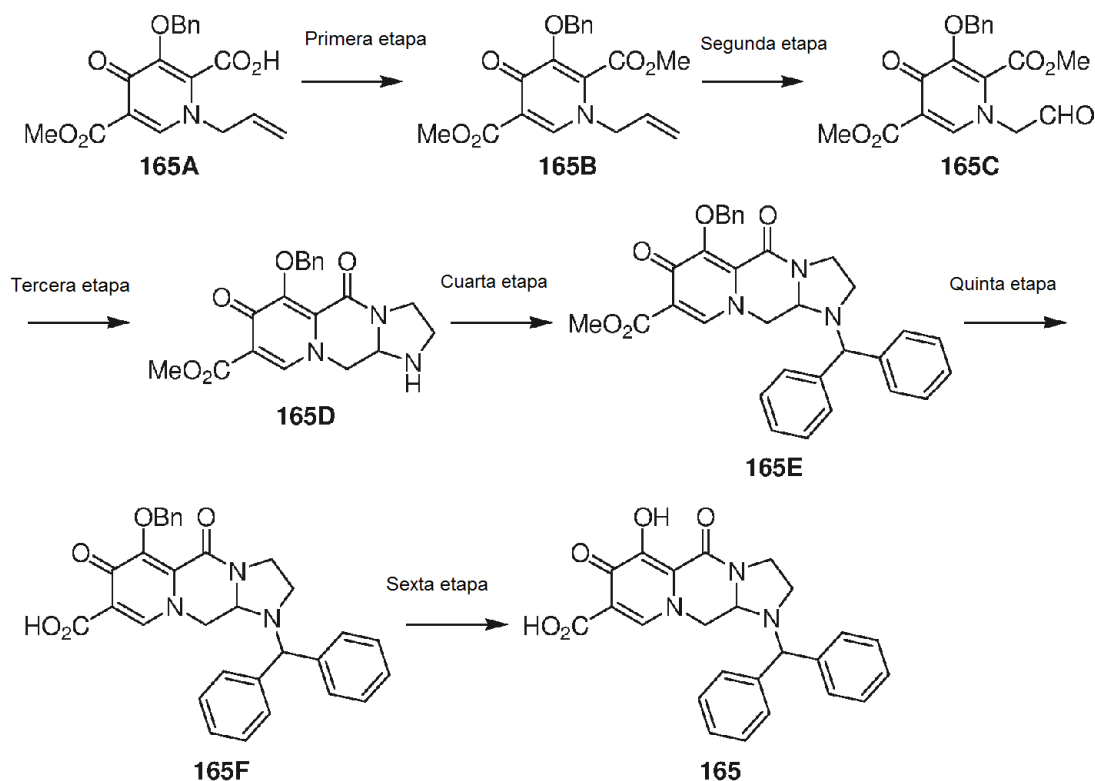
30 Primera etapa

El compuesto 155G (43,3 mg, 0,221 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró por destilación, el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y la solución se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La solución resultante se hizo ácida con una solución acuosa de ácido cítrico y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación, el sólido resultante se lavó con éter diisopropílico para obtener 22 mg (rendimiento 61%) del compuesto 164. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,13 (6H, d, $J = 6,0$ Hz), 3,18-3,77 (7H, m), 3,26 (3H, s), 4,49 (1H, d, $J = 12,3$ Hz), 4,76 (1H, d, $J = 12,3$ Hz), 5,27 (2H, s), 5,89 (1H, s), 6,90 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 6,98-7,14 (3H, m), 7,315-7,50 (5H, m).

40

Ejemplo 165

[Fórmula química 243]



5

Primera etapa

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

Segunda etapa

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

Tercera etapa

A una suspensión en tolueno (25 ml) del compuesto 165C (1,38 g, 3,66 mmol) se añadieron secuencialmente etilendiamina (0,247 ml, 3,66 mmol) y ácido acético (0,0210 ml, 0,366 mmol) a temperatura ambiente y, posteriormente, la mezcla se agitó durante 1 hora y se agitó adicionalmente a 50 °C durante 17 horas. El sólido precipitado se filtró y se lavó con éter para obtener el compuesto 165D (1,11 g, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,05 (2H, m), 3,26 (1H, m), 3,63 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,87 (1H, m), 4,52 (1H, dd, J = 3,3, 12,6 Hz), 4,69 (1H, m), 4,99 (1H, d, J = 10,4 Hz), 5,15 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,35 (3H, m), 7,54 (2H, m), 8,41 (1H, s).

Cuarta etapa

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

10

Quinta etapa

15 A una solución en etanol (30 ml) del compuesto 165E (2,72 g, 5,08 mmol) se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (2 N, 10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 días. A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico (1 N, 20 ml) (pH = 1) a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con cloroformo (100 ml x 2) y el extracto se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 0 %→10 %) para obtener el compuesto 165F (1,77 g, 67 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,63 (1H, m), 3,16 (1H, m), 3,49 (1H, m), 3,73 (1H, m), 4,12 (2H, m), 4,56 (1H, m), 5,04 (1H, s), 5,09 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,19 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,28-7,53 (15H, m), 8,32 (1H, s), 8,39 (1H, s).

20

Sexta etapa

25 Una solución en N,N'-dimetilimidazolidinona (20 ml) del compuesto 165F (1,77 g, 3,39 mmol) y cloruro de litio (0,515 g, 12,2 mmol) se agitó a 90 °C durante 1 hora. A la solución de reacción se añadieron secuencialmente agua (10 ml), ácido clorhídrico (2 N, 10 ml) y agua (10 ml) a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtró y se lavó con éter, se añadieron DMF-agua y el sólido precipitado se filtró para obtener el compuesto 165 (599 mg, 41 %) en forma de un sólido de color blanco.

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,60 (1H, m), 3,20 (1H, m), 3,64 (2H, m), 4,00 (2H, m), 4,55 (1H, m), 5,01 (1H, s), 7,28-7,47 (10H, m), 8,16 (1H, s), 11,97 (1H, s a).

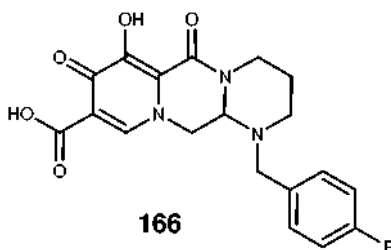
30

EM: m/z = 432 [M+H]⁺.

Ejemplo 166

35

[Fórmula química 244]



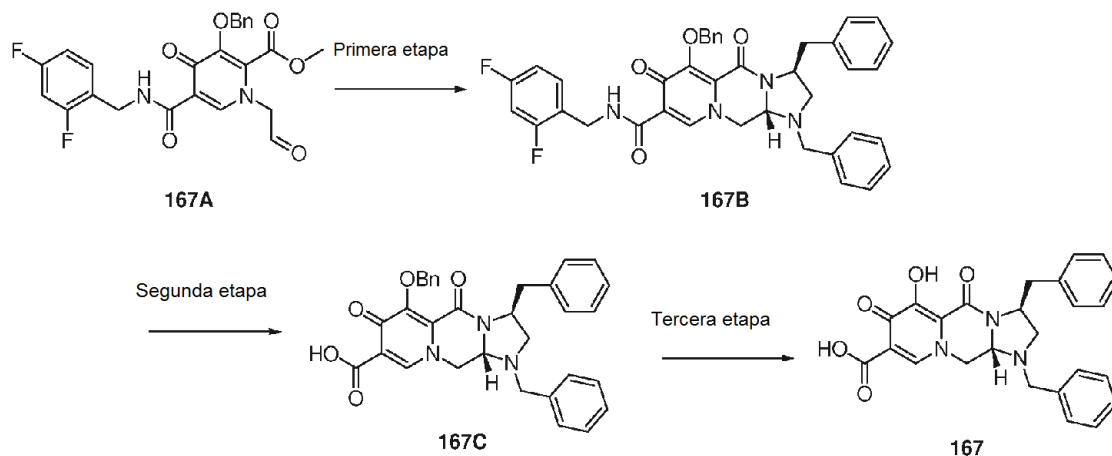
De acuerdo con el Ejemplo 165, siguiendo el compuesto 166 se sintetizó mediante el mismo procedimiento.

40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,54 (1H, d, J = 12,6 Hz), 1,66-1,78 (1H, m), 2,60 (1H, t, J = 9,9 Hz), 2,83 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,01 (1H, t, J = 11,7 Hz), 3,34-3,38 (1H, m), 3,94 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,44-4,59 (3H, m), 4,82 (1H, d, J = 14,7 Hz), 7,06 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,18-7,23 (2H, m), 8,27 (1H, s), 12,84 (1H, s a).

40

Ejemplo 167

[Fórmula química 245]



5

Primera etapa

A una solución en xileno (30 ml) del compuesto 167A (documento WO 2006/11674, 3,58 g, 7,61 mmol) se añadieron (S)-N1-bencil-3-fenilpropano-1,2-diamina (Journal of the American Chemical Society; English; 127; 30; 2005; 10504, 1,83 g, 7,61 mmol) y ácido acético (0,5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron en primer lugar con n-hexano-acetato de etilo (9:1, v/v) y, después, con n-hexano-acetato de etilo (1:1, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 349 mg (rendimiento 7%) del compuesto 167B en forma de un aceite.

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

Segunda etapa

20

A una solución en MeCN (10 ml) del compuesto 167B (968 mg, 1,47 mmol) se añadieron Boc₂O (3 ml) y DMAP (180 mg, 1,47 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico para detener la reacción, la solución de reacción se neutralizó usando ácido clorhídrico 2 N y, posteriormente, la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después de lavar el extracto con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, el disolvente se retiró por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron en primer lugar con n-hexano-acetato de etilo (6:4, v/v) y, después, únicamente con acetato de etilo. La concentración de una fracción objetivo proporcionó 349 mg (rendimiento 45 %) del compuesto 167C.

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

Tercera etapa

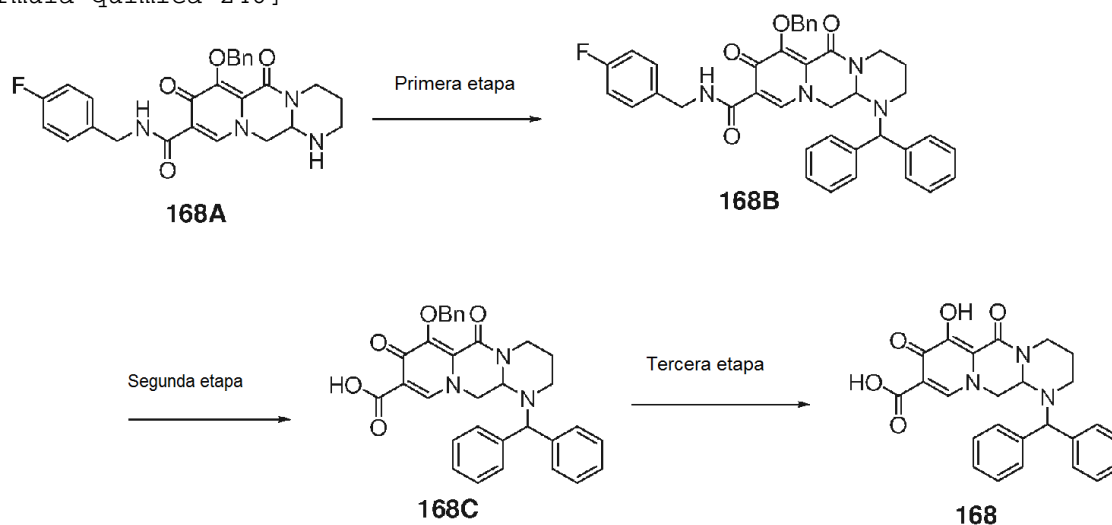
35

El compuesto 167C (150 mg, 0,280 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró por destilación, el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y la solución se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La solución resultante se hizo ácida con una solución acuosa de ácido cítrico y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación, el sólido resultante se lavó con éter diisopropílico para obtener 71 mg (rendimiento 57%) del compuesto 167. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,65 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 9,6 Hz), 2,97 (1H, dd, J = 9 Hz, 13,5 Hz), 3,43 (1J, dd, J = 7,2 Hz, 9,6 Hz), 3,55 (1H, dd, J = 3,0 Hz, 13,2 Hz), 3,61-3,80 (4H, m), 4,15 (1H, dd, J = 4,2 Hz, 9,9 Hz), 4,51-4,60 (1H, m), 7,15-7,18 (2H, m), 7,28-7,38 (8H, m), 8,02 (1H, s), 12,04 (1H, s).

45

Ejemplo 168

[Fórmula química 246]



5

Primera etapa

A una solución en DMF (3 ml) del compuesto 168A (documento WO 2006/116764, 400 mg, 0,840 mmol) se añadieron carbonato de cesio (821 mg, 2,52 mmol) y, posteriormente, bromometilenodibenceno (311 mg, 1,26 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 5 horas. A la solución de reacción se añadieron ácido clorhídrico 2 N, agua y acetato de etilo, la capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. La concentración de una fracción objetivo proporcionó 100 mg del compuesto 168B en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,79-1,84 (2H, m), 2,67-2,77 (1H, m), 2,84-3,05 (2H, m), 4,03 (1H, dd, J = 13,0, 4,2 Hz), 4,28 (1H, dd, J = 13,6, 6,5 Hz), 4,49 (1H, dd, J = 6,4, 3,8 Hz), 4,57 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,78 (1H, dd, J = 13,4, 5,7 Hz), 4,93 (1H, s), 5,27 (2H, s), 7,00 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,15-7,37 (14H, m), 7,57-7,63 (2H, m), 7,76 (1H, s), 10,44 (1H, t, J = 5,9 Hz). EM: m/z = 643,20 [M+H]⁺.

20

Segunda etapa

El compuesto 168B (100 mg, 0,156 mmol) se disolvió en acetonitrilo (3 ml), se añadieron Boc₂O (4,0 ml, 17,3 mmol) y, posteriormente, DMAP (84 mg, 0,69 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 6 horas. La solución de reacción se dejó enfriar, se añadieron una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (8 ml) y, posteriormente, etanol (3 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. A la solución de reacción se añadieron ácido clorhídrico 2 N y acetato de etilo, la capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se retiró por destilación y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo-metanol y la concentración de una fracción objetivo proporcionaron 84 mg del compuesto 168C.

30

EM: m/z = 536,25 [M+H]⁺.

Tercera etapa

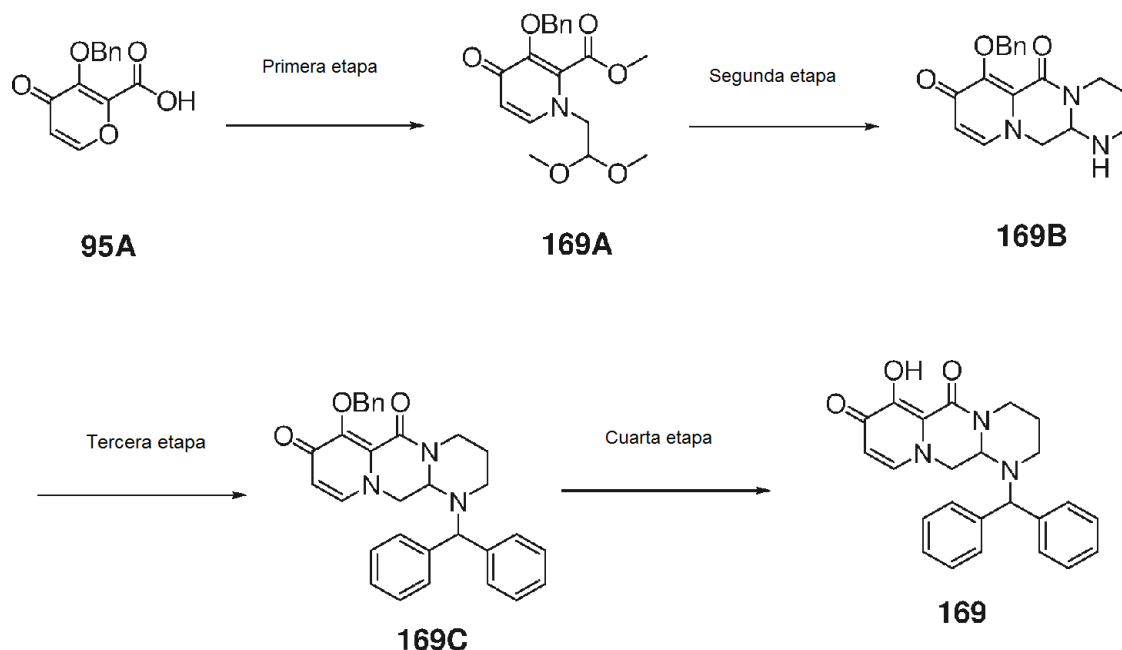
A una solución en DMI (2 ml) del compuesto 168C (80 mg, 0,15 mmol) se añadió cloruro de litio (19 mg, 0,45 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadieron agua y ácido clorhídrico 2 N, el sólido precipitado se filtró y el sólido resultante se purificó usando un dispositivo de fraccionamiento de CLEM. El disolvente eluido se retiró por destilación, al residuo se añadió éter isopropílico y el sólido precipitado se filtró. El lavado con éter isopropílico y el secado proporcionaron 12 mg del compuesto 168.

EM: m/z = 446,05 [M+H]⁺.

40

Ejemplo 169

[Fórmula química 247]



5

Primera etapa

A una solución en etanol (5 ml) del compuesto 95A (documento WO 2006/116764, 500 mg, 2,03 mmol) se añadió 2,2-dimetoxietanamina (0,49 ml, 4,47 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. Después de dejar enfriar la solución de reacción, se añadió ácido acético (0,27 ml, 4,69 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DMF (5 ml), se añadieron DBU (0,66 ml, 4,4 mmol) y, posteriormente, yoduro de metilo (1,02 ml, 16,2 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo, la capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. A los extractos combinados se añadió sulfato sódico, la mezcla se filtró y se concentró, y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con cloroformo-metanol (9:1) y la concentración de una fracción objetivo proporcionaron 258 mg del compuesto 169A en forma de un aceite de color pardo.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,37 (6H, s), 3,80 (3H, s), 3,87 (2H, d, J = 4,8 Hz), 4,46 (1H, t, J = 4,8 Hz), 5,30 (2H, s), 6,75 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,30-7,41 (6H, m).

20

Segunda etapa

Al compuesto 169A (1,00 g, 2,88 mmol) se añadieron ácido fórmico (31 ml) y, posteriormente, agua (5 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 6,5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, la capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Después de lavar los extractos combinados con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y de añadir sulfato sódico, la mezcla se filtró después y se concentró, y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo metanol, y la concentración de una fracción objetivo proporcionó una mezcla de hidruro de aldehído y metilacetil en forma de un aceite transparente e incoloro. El aceite resultante se disolvió en diclorometano (5 ml), se añadieron diclorhidrato de 1,3-diaminopropano (354 mg, 2,41 mmol) y, posteriormente, ácido acético (0,069 ml, 1,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La solución de reacción se diluyó con diclorometano, los materiales insolubles se filtraron y, posteriormente, la mezcla se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto purificado del compuesto 169B. EM: m/z = 326,20 [M+H]⁺.

35

Tercera etapa

A una solución en acetonitrilo (4 ml) del compuesto 168B (391 mg, 1,20 mmol) se añadieron carbonato potásico (498 mg, 3,61 mmol) y, posteriormente, bromometilendibenceno (890 mg, 3,61 mmol). Después de agitar la solución de reacción a 90 °C durante 2 horas, a la solución de reacción se añadieron agua, acetato de etilo y salmuera, la capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo. Después de secar los extractos combinados con sulfato de magnesio, la mezcla se filtró después y se concentró. El residuo resultante se

40

purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. La elusión con acetato de etilo-metanol, y la concentración de una fracción objetivo proporcionaron 106 mg del compuesto 169C en forma de un sólido de color naranja.
EM: $m/z = 492,15 [M+H]^+$.

5 Cuarta etapa

A una solución en DMI (2 ml) del compuesto 169C (105 mg, 0,214 mmol) se añadió cloruro de litio (27,2 mg, 0,641 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 horas. Además, se añadió cloruro de litio (27,2 mg, 0,641 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo

10 resultante se purificó usando un dispositivo de fraccionamiento de CLEM. El disolvente eluido se retiró por destilación, al residuo se añadió éter dietílico y el sólido precipitado se filtró. El lavado con éter dietílico y el secado

proporcionaron 27 mg del compuesto 169.

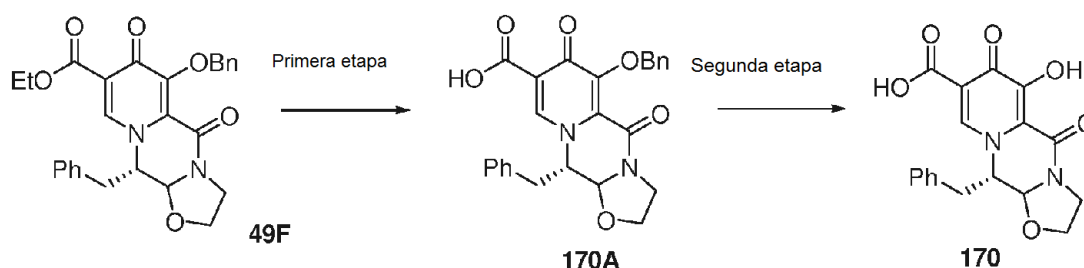
RMN ^1H (CD_3OD) δ : 1,63 (1H, dd, $J = 13,4, 2,8$ Hz), 1,84 (1H, s a), 2,55-2,64 (1H, m), 2,90-3,10 (2H, m), 4,30 (1H, dd, $J = 14,5, 4,0$ Hz), 4,52 (4H, dd, $J = 14,5, 3,8$ Hz), 4,63-4,75 (4H, m), 5,16 (1H, s), 6,16 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 6,78

15 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,16-7,32 (10H, m).

EM: $m/z = 402,10 [M+H]^+$.

Ejemplo 170

20 [Fórmula química 248]



Primera etapa

25 El compuesto 49F (87 mg, 0,19 mmol) se disolvió en etanol (1 ml) y THF (1 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,47 ml, 0,95 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 2 N, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se secó con sulfato sódico. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol 95:5→90:10, v/v) para obtener 60 mg del compuesto 170A.

30 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,48 (1H, dd, $J = 13,8, 11,8$ Hz), 3,27 (1H, dd, $J = 14,2, 3,4$ Hz), 3,73-3,80 (1H, m), 3,92 (1H, m), 4,16 (1H, m), 4,45 (2H, m), 5,34 (1H, d, $J = 3,5$ Hz), 5,47 (1H, d, $J = 10,4$ Hz), 5,52 (1H, d, $J = 10,7$ Hz), 6,73 (2H, d, $J = 6,9$ Hz), 7,18-7,42 (7H, m), 7,60 (2H, d, $J = 6,9$ Hz), 14,63 (1H, s).

Segunda etapa

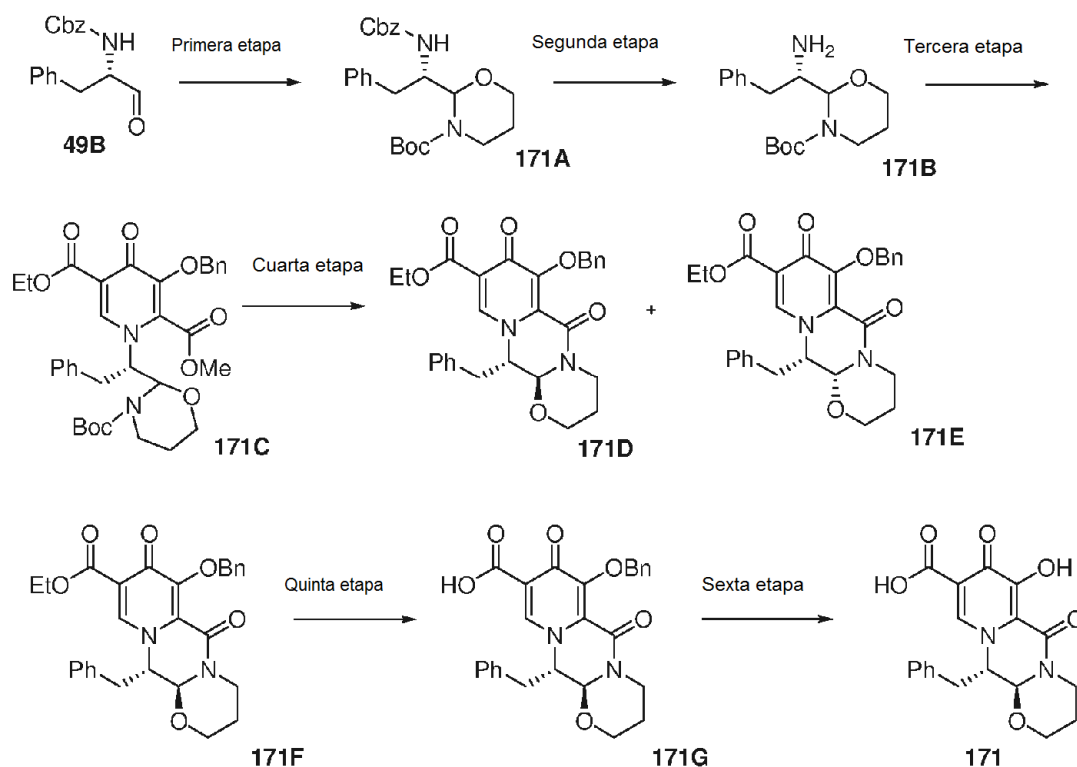
35 Al compuesto 170A (57 mg, 0,13 mmol) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 3 con bicarbonato sódico acuoso y ácido clorhídrico 2 N, después la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadieron cloroformo-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 19 mg del compuesto 170 en forma de un sólido incoloro.

40 RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,74 (1H, t, $J = 12,1$ Hz), 3,10-3,22 (1H, m), 3,76 (2H, m), 4,12 (1H, c, $J = 8,0$ Hz), 4,44 (1H, m), 5,35 (1H, m), 5,49 (1H, d, $J = 3,4$ Hz), 7,05 (5H, m), 7,77 (1H, s), 12,05 (1H, s a).

Ejemplo 171

45

[Fórmula química 249]



Primera etapa

5

El compuesto 49B (950 mg, 3,35 mmol), 3-aminopropan-1-ol (277 mg, 3,69 mmol) y sulfato sódico (1,91 g, 13,4 mmol) se añadieron a tolueno (25 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió Boc_2O (0,856 ml, 3,69 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 horas. Además, Se añadió Boc_2O (0,400 ml, 1,72 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 60 horas. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo, 1:1, v/v) para obtener 1,02 g del compuesto 171A en forma de una sustancia gomosa e incolora.

10

Segunda etapa

15

El compuesto 171A (1,01 g, 2,29 mmol) y paladio-carbono activo (10 %, húmedo, 200 mg) se añadieron a etanol (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después de la filtración con celite, el disolvente se concentró a presión reducida para obtener 755 mg de una sustancia oleosa e incolora 171B. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,42 (5H, s), 1,49 (4H, s), 1,56-1,92 (2H, m), 2,49 (0,4H, dd, J = 13,6, 9,8 Hz), 2,62 (0,6H, dd, J = 13,6, 8,5 Hz), 2,81 (0,4H, dd, J = 13,5, 3,6 Hz), 3,16 (1,6H, m), 3,60-4,14 (4H, m), 5,13 (0,6H, d, J = 8,8 Hz), 5,19 (0,4H, d, J = 8,5 Hz), 7,22-7,37 (5H, m).

20

Tercera etapa

25

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

30

Cuarta etapa

35

Al compuesto 171C (991 mg, 1,60 mmol) se añadió HCl 4 N (solución de acetato de etilo, 12 ml). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Posteriormente, se añadieron tolueno (12 ml) y 3-aminopropan-1-ol (0,244 ml, 3,19 mmol), la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 minutos. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 99:1→95:5→90:10, v/v)

para obtener 341 mg del compuesto 171D en forma de una sustancia gomosa de color amarillo y 338 mg del compuesto 171E en forma de un sólido incoloro.

171D: RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,51 (1H, d, J = 13,7 Hz), 1,97 (1H, m), 2,91 (1H, dd, J = 13,8, 9,8 Hz), 2,99-3,10 (2H, m), 3,90 (1H, td, J = 12,1, 2,5 Hz), 4,12 (2H, m), 4,25 (2H, m), 4,83 (2H, m), 5,33 (1H, d, J = 10,1 Hz), 5,51 (1H, d, J = 10,1 Hz), 6,88 (2H, m), 7,23-7,40 (7H, m), 7,68 (2H, m); 171E: RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,19 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,82-1,99 (2H, m), 2,73 (1H, dd, J = 14,0, 11,3 Hz), 3,13 (1H, m), 3,35 (1H, dd, J = 14,0, 3,4 Hz), 3,63 (1H, m), 3,90-4,26 (4H, m), 4,43 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,27 (1H, t, J = 3,5 Hz), 5,31 (2H, s), 6,78 (2H, dd, J = 6,3, 3,2 Hz), 7,01 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,18 (3H, t, J = 3,1 Hz), 7,28-7,39 (3H, m), 7,67 (2H, m).

10 Quinta etapa

El compuesto 171D (329 mg, 0,673 mmol) se disolvió en etanol (2 ml) y THF (4 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (1,69 ml, 3,38 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 2 N, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se secó con sulfato sódico. El disolvente se concentró a presión reducida para obtener 215 mg del compuesto 171F en forma de un sólido incoloro.

EM: $m/z = 461$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Sexta etapa

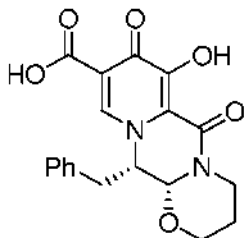
Al compuesto 171F (50 mg, 0,11 mmol) se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 6 con bicarbonato sódico acuoso y ácido clorhídrico 2 N, la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadieron cloroformo-metanol-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 24 mg del compuesto 171 en forma de un sólido incoloro.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,63 (1H, d, J = 12,6 Hz), 1,83 (1H, m), 2,96-3,29 (3H, m), 4,05 (2H, m), 4,55 (1H, dd, J = 13,2, 4,4 Hz), 5,08 (1H, dd, J = 9,2, 5,4 Hz), 5,30 (1H, s), 7,19 (5H, m), 8,09 (1H, s), 12,84 (1H, s a).

EM: $m/z = 371$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Ejemplo 172

[Fórmula química 250]



172

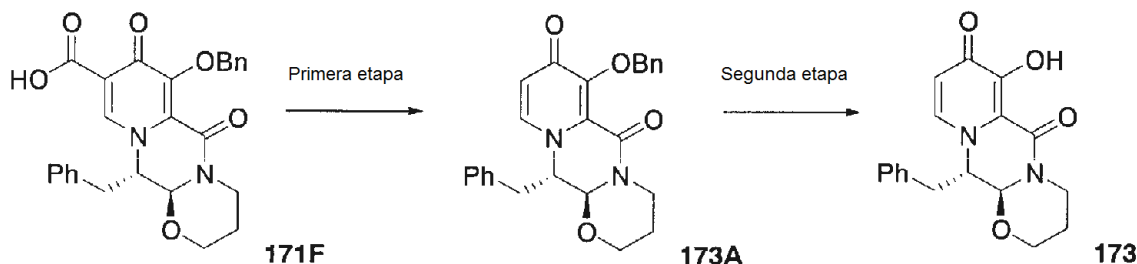
35 De acuerdo con el Ejemplo 171, usando el compuesto 171E, el compuesto 172 se sintetizó por el mismo procedimiento. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,91 (2H, m), 2,94 (1H, dd, J = 14,0, 10,8 Hz), 3,11-3,21 (3H, m), 3,71 (1H, m), 4,19 (1H, m), 4,29-4,35 (1H, m), 5,08-5,14 (1H, m), 5,47 (1H, d, J = 4,0 Hz), 6,92-7,22 (5H, m), 7,71 (1H, s), 12,80 (1H, s a), 15,06 (1H, s a).

EM: $m/z = 371$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

Ejemplo 173

[Fórmula química 251]



45

Primera etapa

- 5 El compuesto 171F (159 mg, 0,345 mmol) se añadió a difenil éter (2,5 ml) y la mezcla se agitó a 245 °C durante 1 hora en irradiación de microondas. La solución de reacción se vertió en n-hexano y el sólido precipitado se filtró. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 95:5→90:10, v/v) para obtener el compuesto 173A.

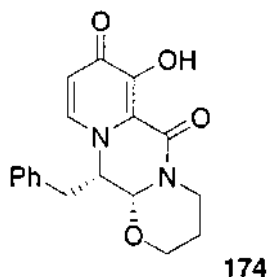
Segunda etapa

- 10 Al compuesto 173A obtenido en la primera etapa se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 6 con bicarbonato sódico acuoso y ácido clorhídrico 2 N, la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadieron cloruro de metileno-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 10 mg del compuesto 173 en forma de un sólido incoloro.
- 15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,55-1,86 (2H, m), 2,84-3,26 (3H, m), 3,92-4,09 (2H, m), 4,55 (2H, m), 5,15 (1H, s), 5,89 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,17 (6H, m), 12,11 (1H, s a)
EM: m/z = 327 [M+H]⁺.

Ejemplo 174

20

[Fórmula química 252]

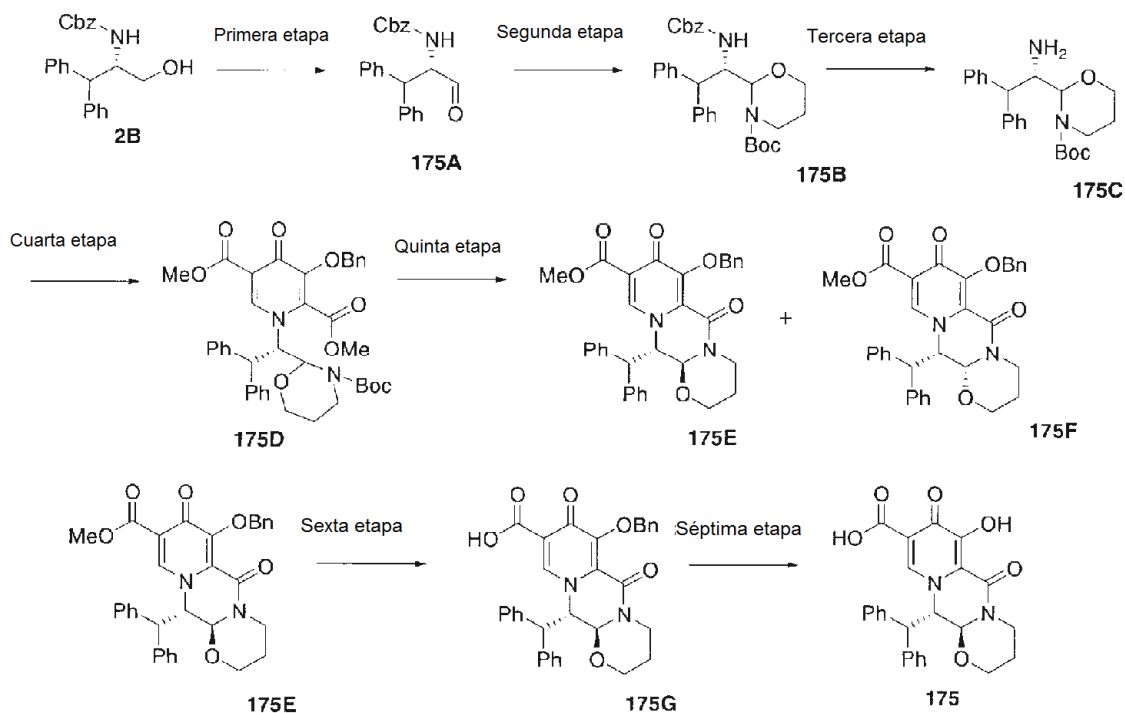


De acuerdo con el Ejemplo 173, el compuesto 174 se sintetizó por el mismo procedimiento.

- 25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,86 (2H, m), 2,87 (1H, t, J = 12,3 Hz), 3,18 (2H, m), 3,68 (1H, t, J = 10,4 Hz), 4,16 (1H, d, J = 10,1 Hz), 4,29 (1H, d, J = 12,4 Hz), 4,71 (1H, d, J = 9,2 Hz), 5,37 (1H, d, J = 3,5 Hz), 5,75 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,00 (6H, m), 12,51 (1H, s a).
EM: m/z = 327 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 175

[Fórmula química 253]



Primera etapa

- 5 A peryodinano de Dess-Martin (0,3 M, solución en cloruro de metileno, 25,0 ml, 7,50 mmol) se añadió gota a gota una solución en cloruro de metileno (10 ml) del compuesto 2B (1,98 g, 5,48 mmol) a 0 °C. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla se vertió en una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y se extrajo con éter etílico. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada 1 N de hidróxido sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, se realizó purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo, 2:1, v/v) para obtener 1,73 g del compuesto 175A en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,55 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,09 (2H, s), 5,14 (2H, m), 7,22-7,35 (15H, m), 9,62 (1H, s).
- 10

Segunda etapa

- 15 El compuesto 175A (1,30 g, 4,59 mmol), 3-aminopropan-1-ol (379 mg, 5,05 mmol) y sulfato sódico (3,26 g, 22,4 mmol) se añadieron a tolueno (40 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió Boc₂O (1,17 ml, 5,05 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 horas. Se añadieron Boc₂O (1,17 ml, 5,05 mmol) y sulfato sódico (3,26 g, 22,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 60 horas. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo, 1:1, v/v) para obtener 635 mg del compuesto 175B en forma de un sólido incoloro.
- 20

Tercera etapa

- 25 El compuesto 175B (632 mg, 1,22 mmol) y paladio-carbono activo (10 %, húmedo, 100 mg) se añadieron a etanol (10 ml) y THF (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después de la filtración con celite, el disolvente se concentró a presión reducida para obtener 502 mg de una sustancia oleosa e incolora 175C.
- 30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (9H, s), 1,77 (2H, m), 3,18-3,27 (1H, m), 3,43-3,51 (1H, m), 4,04 (4H, m), 4,92 (1H, d, J = 4,7 Hz), 7,28 (10H, m).

Cuarta etapa

- 35 Se añadieron 3-(benciloxi)-4-oxo-4H-piran-2,5-dicarboxilato de dimetilo (390 mg, 1,22 mmol) y el compuesto 175C (468 mg, 1,22 mmol) a tolueno (5 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo, 1:1, v/v) para obtener 391 mg del compuesto 175D en forma de una sustancia gomosa de color amarillo pálido.
- 40

Quinta etapa

Al compuesto 175D (388 mg, 0,568 mmol) se añadió HCl 4 N (solución de acetato de etilo, 4 ml). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida.

5 Posteriormente, se añadieron tolueno (4 ml) y 3-aminopropan-1-ol (0,0870 ml, 1,14 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 98:2, v/v) para obtener 57 mg del compuesto 175E en forma de una sustancia gomosa de color amarillo y 44 mg del compuesto 175F en forma de una sustancia gomosa de color pardo.

10 175E: RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,91-2,00 (2H, m), 2,87 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,87 -4,15 (3H, m), 4,61 (1H, d, J = 12,1 Hz), 4,78 (2H, m), 5,33 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,63 (1H, d, J = 10,2 Hz), 6,95 (2H, m), 7,13-7,53 (12H, m), 7,76 (2H, m); 175F: RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,83-1,97 (2H, m), 3,12-3,22 (1H, m), 3,50 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,90 (1H, m), 4,34-4,40 (1H, m), 4,74 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,84-4,89 (1H, m), 5,09 (1H, d, J = 3,3 Hz), 5,15 (1H, d, J = 9,9 Hz), 5,26 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,08-7,50 (13H, m), 7,65-7,77 (3H, m).

15 Sexta etapa

El compuesto 175E (57 mg, 0,10 mmol) se disolvió en THF (0,5 ml) y etanol (0,5 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,25 ml, 0,50 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de añadir ácido clorhídrico 1 N y de extraer la mezcla con cloroformo, el extracto se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 98:2, v/v) para obtener el compuesto 175G.

Séptima etapa

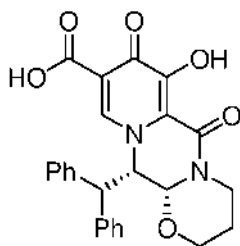
25 Al compuesto 175G obtenido en la sexta etapa se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 3 con bicarbonato sódico acuoso y ácido clorhídrico 2 N, después la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadieron cloroformo-metanol-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 11 mg del compuesto 175 en forma de un sólido incoloro.

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,50 (1H, d, J = 13,1 Hz), 1,79 (1H, m), 3,17 (1H, m), 3,86 (1H, t, J = 11,0 Hz), 4,03 (1H, dd, J = 10,8, 4,1 Hz), 4,46 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,53 (1H, dd, J = 12,7, 4,2 Hz), 4,84 (1H, s), 5,85 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,22 (7H, m), 7,44 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,65 (2H, d, J = 7,3 Hz), 8,14 (1H, s), 12,75 (1H, s), 15,33 (1H, s a).

35 EM: m/z = 447 [M+H]⁺.

Ejemplo 176

[Fórmula química 254]



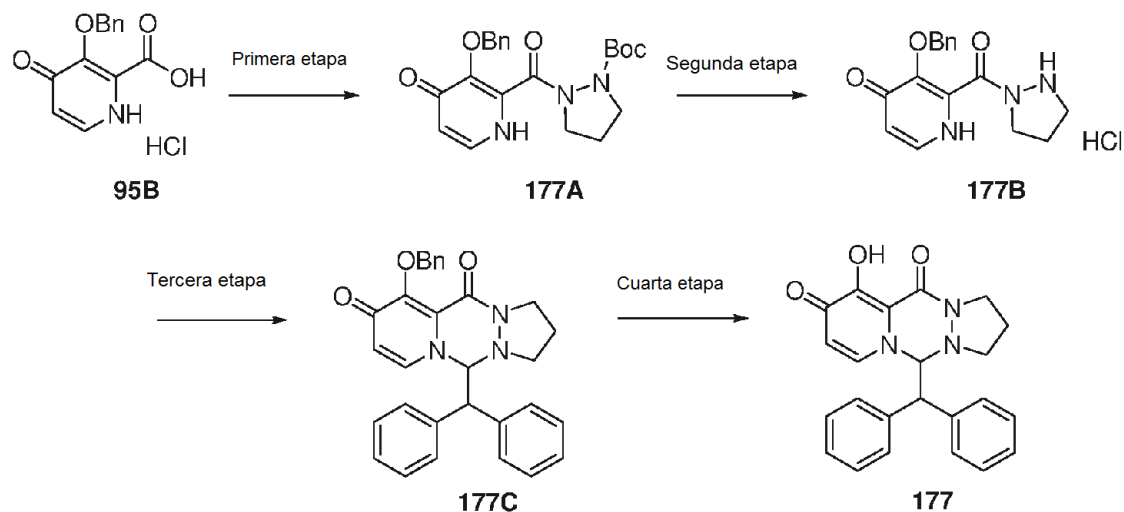
40 **176**

De acuerdo con el Ejemplo 175, usando el compuesto 175F, el compuesto 176 se sintetizó por el mismo procedimiento. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,75 (2H, m), 3,17 (2H, m), 3,43 (1H, m), 3,60 (1H, d, J = 10,7 Hz), 4,31 (1H, d, J = 12,7 Hz), 4,73 (1H, d, J = 9,8 Hz), 5,52 (1H, d, J = 3,4 Hz), 5,87 (1H, dd, J = 9,9, 3,4 Hz), 7,10 (7H, m), 7,29 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,58 (2H, d, J = 7,3 Hz), 8,37 (1H, s), 12,65 (1H, s a).

45 EM: m/z = 447 [M+H]⁺.

Ejemplo 177

[Fórmula química 255]



5

Primera etapa

Se disolvieron pirazolidin-1-carboxilato de terc-butilo (275 mg, 1,60 mmol) sintetizado de acuerdo con el método de la referencia (Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999), 1975, p. 1712) y el compuesto 95B (409 mg, 1,45 mmol) en piridina (5 ml), se añadió HATU (607 mg, 1,60 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 horas. La solución de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N, después la mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 97:3 →95:5, v/v) para obtener 529 mg del compuesto 177A en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,35 (9H, s), 1,88-2,10 (2H, m), 3,04 (1H, s), 3,31 (1H, s), 3,86 (2H, m), 4,96 (1H, d, J = 9,3 Hz), 5,45 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,56 (1H, d, J = 6,7 Hz), 7,29-7,43 (6H, m).

Segunda etapa

Al compuesto 177A (525 mg, 1,31 mmol) se añadió HCl 4 N (solución de dioxano, 6 ml). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener 413 mg del compuesto 177B en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,95-2,05 (2H, m), 2,78 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,41-3,54 (2H, m), 5,11 (2H, s), 7,38 (5H, m), 7,46 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,36 (1H, d, J = 6,7 Hz).

Tercera etapa

El compuesto 177B (100 mg, 0,298 mmol) se añadió a etanol (2 ml), se añadieron 2,2-difenilacetaldehído (58 mg, 0,30 mmol), trietilamina (0,083 ml, 0,596 mmol) y ácido acético (0,051 ml, 0,89 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. La solución de reacción se vertió en agua, la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 97:3→95:5→93:7→90:10, v/v) para obtener 106 mg del compuesto 177C en forma de una sustancia gomosa de color amarillo.

EM: m/z = 478 [M+H]⁺.

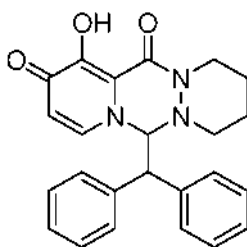
Cuarta etapa

Al compuesto 177C obtenido en la tercera etapa se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 6 con bicarbonato sódico acuoso y ácido clorhídrico 2 N, la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadieron cloruro de metileno-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 7 mg del compuesto 177 en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,95 (2H, m), 2,76 (1H, m), 2,96-3,17 (2H, m), 4,04 (1H, m), 4,68 (1H, d, J = 10,4 Hz), 5,66 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,56 (1H, d, J = 10,5 Hz), 7,03 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,17 (6H, m), 7,34 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,55 (2H, d, J = 7,5 Hz). EM: m/z = 388 [M+H]⁺.

Ejemplo 178

[Fórmula química 256]

**178**

5

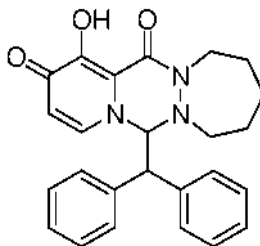
De acuerdo con el Ejemplo 177, el compuesto 178 se sintetizó por el mismo procedimiento.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,55 (4H, m), 2,35-7,49 (1H, m), 2,39 (1H, t, J = 12,6 Hz), 2,77 (1H, t, J = 10,0 Hz), 3,09 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,34 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,55 (1H, d, J = 10,8 Hz), 5,71 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,17 (1H, d, J = 10,8 Hz), 6,82 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,13-7,40 (8H, m), 7,48 (2H, d, J = 7,3 Hz).

10 EM: m/z = 402 [M+H]⁺.

Ejemplo 179

[Fórmula química 257]

**179**

15

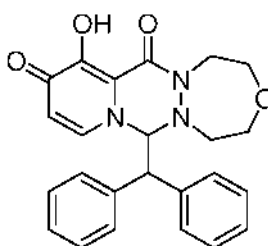
De acuerdo con el Ejemplo 177, el compuesto 179 se sintetizó por el mismo procedimiento.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,31 (6H, m), 2,68 (2H, m), 3,21 (1H, m), 4,04 (1H, m), 4,40 (1H, d, J = 10,8 Hz), 5,77 (1H, t, J = 5,2 Hz), 6,26 (1H, d, J = 10,8 Hz), 6,78 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,27 (8H, m), 7,53 (2H, d, J = 7,2 Hz).

20 EM: m/z = 416 [M+H]⁺.

Ejemplo 180

[Fórmula química 258]

**180**

25

De acuerdo con el Ejemplo 177, el compuesto 180 se sintetizó por el mismo procedimiento.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,78-3,74 (7H, m), 4,17 (1H, m), 4,49 (1H, d, J = 10,8 Hz), 5,79 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,32 (1H, d, J = 10,8 Hz), 6,79 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,28 (8H, m), 7,55 (2H, d, J = 7,6 Hz).

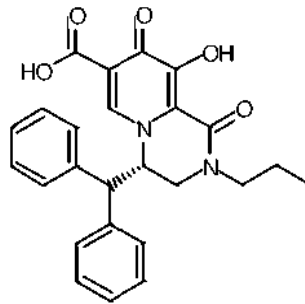
30 EM: m/z = 418 [M+H]⁺.

Usando aminas que están disponibles en el mercado o son conocidas en las referencias y haluros que están disponibles en el mercado o son conocidos en las referencias, y de acuerdo con el método del Ejemplo 12, se sintetizaron los Ejemplos 181 a 187.

35

Ejemplo 181

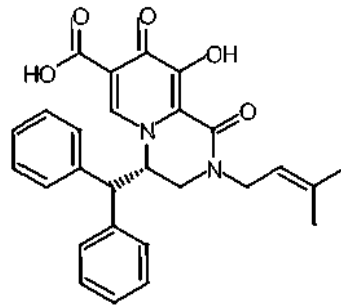
[Fórmula química 259]



5 EM: $m/z = 433 [M+H]^+$.

Ejemplo 182

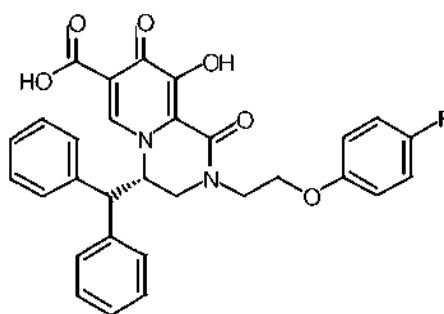
10 [Fórmula química 260]



EM: $m/z = 459 [M+H]^+$.

15 Ejemplo 183

[Fórmula química 261]

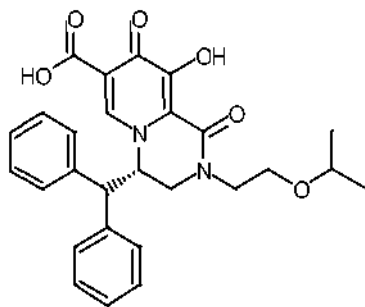


20 EM: $m/z = 529 [M+H]^+$

Ejemplo 184

[Fórmula química 262]

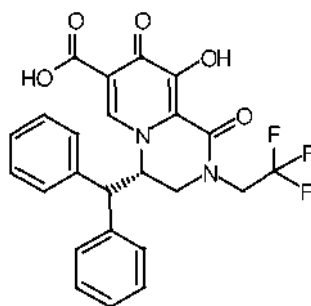
ES 2 671 550 T3



EM: $m/z = 477 [M+H]^+$.

5 Ejemplo 185

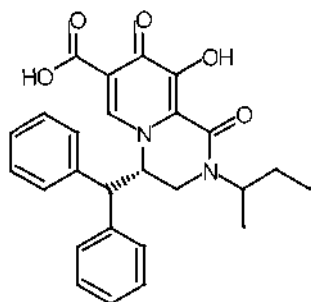
[Fórmula química 263]



10 EM: $m/z = 473 [M+H]^+$.

Ejemplo 186

[Fórmula química 264]



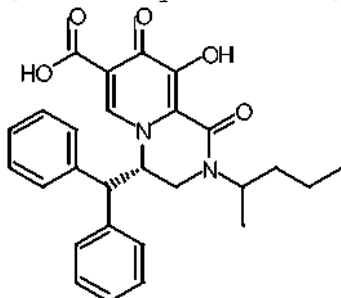
15

EM: $m/z = 447 [M+H]^+$

Ejemplo 187

20

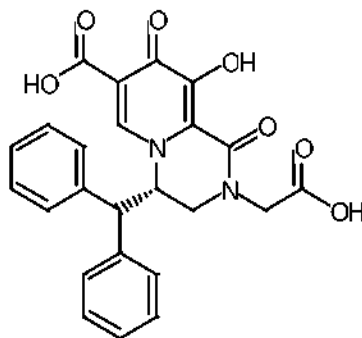
[Fórmula química 265]



EM: $m/z = 461 [M+H]^+$

Ejemplo 188

[Fórmula química 266]



5

De acuerdo con el Ejemplo 12 y el Ejemplo 129, el compuesto 188 se sintetizó por el mismo procedimiento.
EM: $m/z = 449 [M+H]^+$.

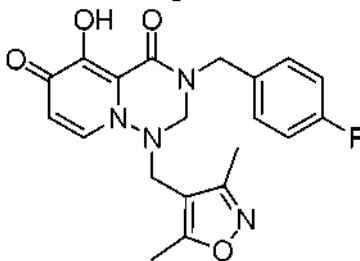
Usando aminas que están disponibles en el mercado o son conocidas en las referencias y haluros que están disponibles en el mercado o son conocidos en las referencias, y de acuerdo con el método del Ejemplo 95, se sintetizaron los Ejemplos 189 a 229.

10

Ejemplo 189

15

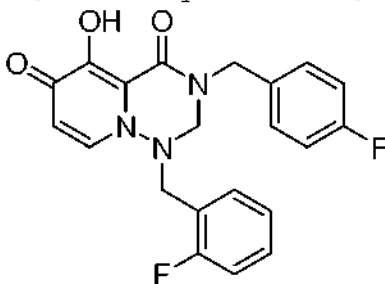
[Fórmula química 267]



EM: $m/z = 399 [M+H]^+$

20 Ejemplo 190

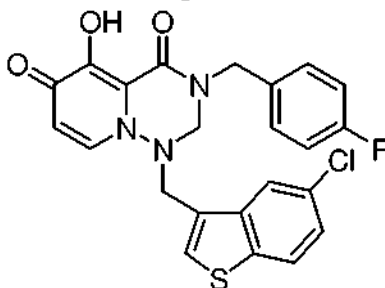
[Fórmula química 268]



25 EM: $m/z = 488 [M+H]^+$

Ejemplo 191

[Fórmula química 269]



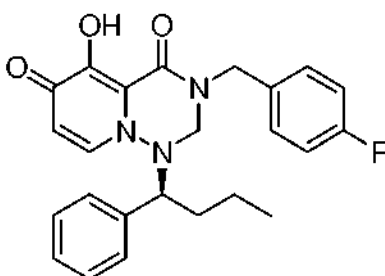
5

EM: m/z = 470 [M+H]⁺

Ejemplo 192

10

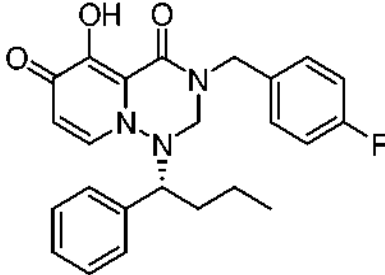
[Fórmula química 270]



EM: m/z = 422 [M+H]⁺

15 Ejemplo 193

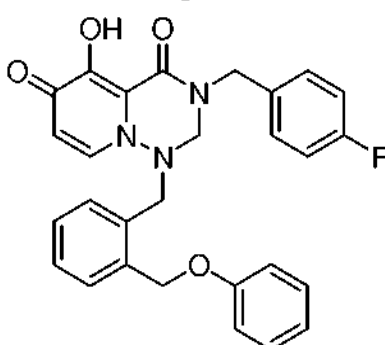
[Fórmula química 271]



20 EM: m/z = 422 [M+H]⁺

Ejemplo 194

[Fórmula química 272]



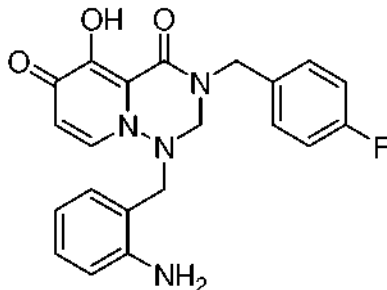
25

EM: $m/z = 486 [M+H]^+$

Ejemplo 195

5

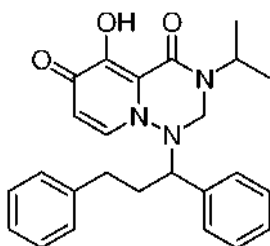
[Fórmula química 273]



EM: $m/z = 365 [M+H]^+$

10 Ejemplo 196

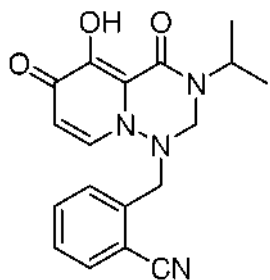
[Fórmula química 274]



15 EM: $m/z = 418 [M+H]^+$

Ejemplo 197

[Fórmula química 275]



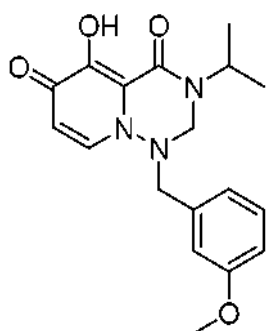
20

EM: $m/z = 339 [M+H]^+$

Ejemplo 198

25

[Fórmula química 276]

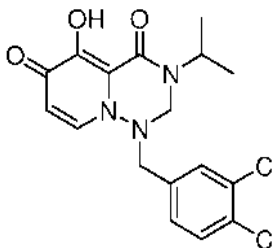


EM: m/z = 344 [M+H]⁺

Ejemplo 199

5

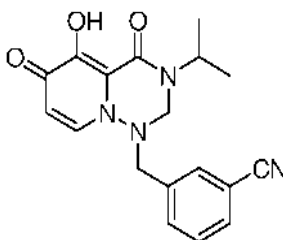
[Fórmula química 277]



EM: m/z = 383 [M+H]⁺

10 Ejemplo 200

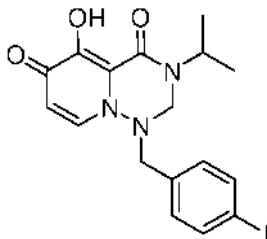
[Fórmula química 278]



15 EM: m/z = 339 [M+H]⁺

Ejemplo 201

[Fórmula química 279]



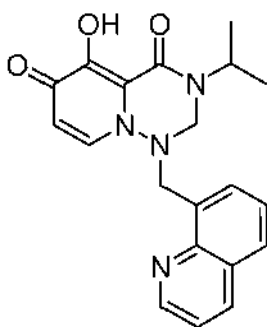
20

EM: m/z = 440 [M+H]⁺

Ejemplo 202

25

[Fórmula química 280]

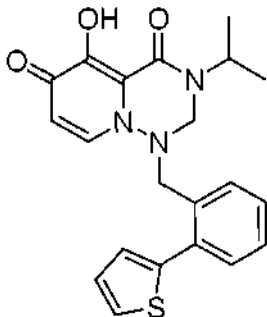


EM: $m/z = 365 [M+H]^+$

Ejemplo 203

5

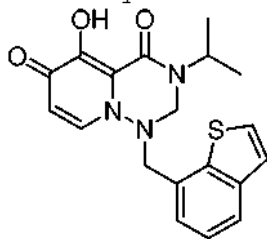
[Fórmula química 281]



EM: $m/z = 396 [M+H]^+$

10 Ejemplo 204

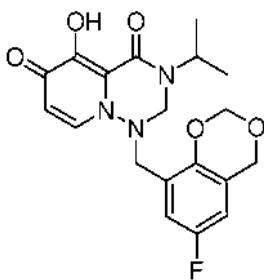
[Fórmula química 282]



15 EM: $m/z = 370 [M+H]^+$

Ejemplo 205

[Fórmula química 283]



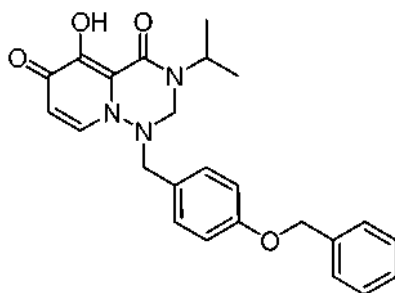
20

EM: $m/z = 390 [M+H]^+$

Ejemplo 206

25

[Fórmula química 284]

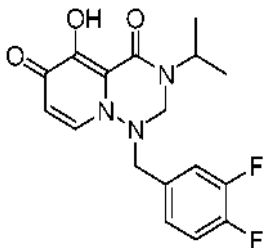


EM: $m/z = 420 [M+H]^+$

Ejemplo 207

5

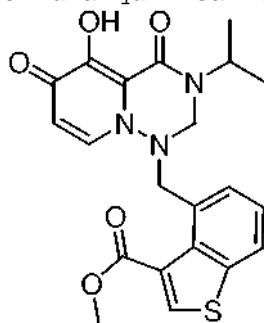
[Fórmula química 285]



EM: $m/z = 350 [M+H]^+$

10 Ejemplo 208

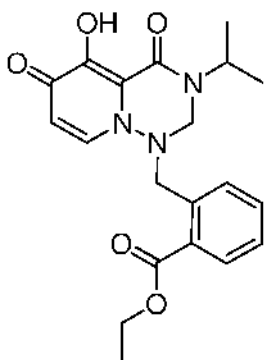
[Fórmula química 286]



15 EM: $m/z = 428 [M+H]^+$

Ejemplo 209

[Fórmula química 287]

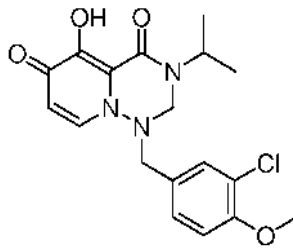


20

EM: $m/z = 386 [M+H]^+$

Ejemplo 210

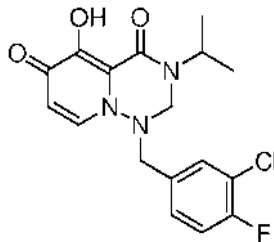
[Fórmula química 288]



5 EM: m/z = 378 [M+H]⁺

Ejemplo 211

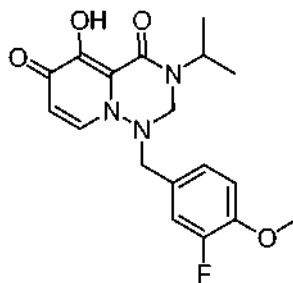
10 [Fórmula química 289]



EM: m/z = 366 [M+H]⁺

15 Ejemplo 212

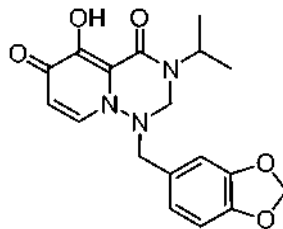
[Fórmula química 290]



20 EM: m/z = 362 [M+H]⁺

Ejemplo 213

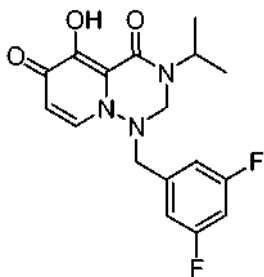
[Fórmula química 291]



25 EM: m/z = 358 [M+H]⁺

Ejemplo 214

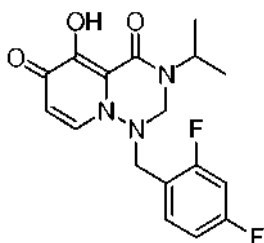
[Fórmula química 292]



5 EM: $m/z = 350 [M+H]^+$

Ejemplo 215

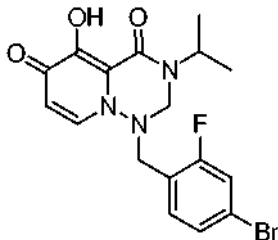
10 [Fórmula química 293]



EM: $m/z = 350 [M+H]^+$

15 Ejemplo 216

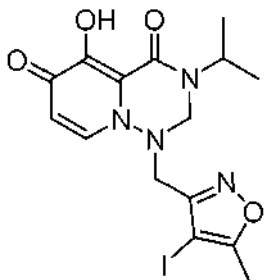
[Fórmula química 294]



20 EM: $m/z = 411 [M+H]^+$

Ejemplo 217

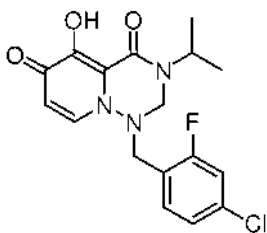
[Fórmula química 295]



25 EM: $m/z = 445 [M+H]^+$

Ejemplo 218

[Fórmula química 296]



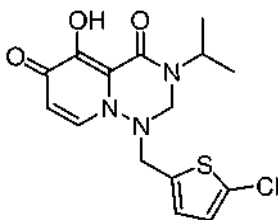
5

EM: $m/z = 366 [M+H]^+$

Ejemplo 219

10

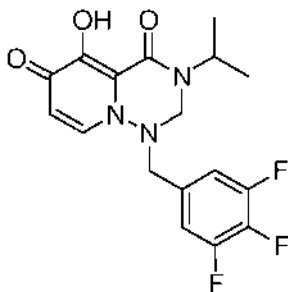
[Fórmula química 297]



EM: $m/z = 354 [M+H]^+$

15 Ejemplo 220

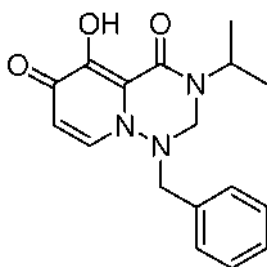
[Fórmula química 298]



20 EM: $m/z = 368 [M+H]^+$

Ejemplo 221

[Fórmula química 299]

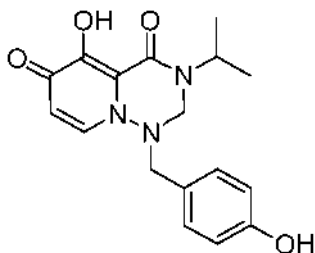


25

EM: $m/z = 314 [M+H]^+$

Ejemplo 222

[Fórmula química 300]

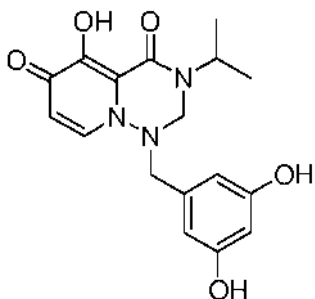


5 EM: $m/z = 330 [M+H]^+$

Ejemplo 223

10

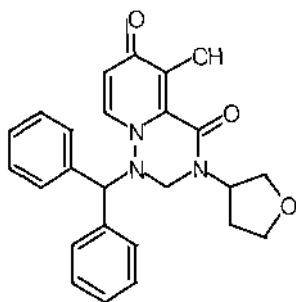
[Fórmula química 301]



EM: $m/z = 346 [M+H]^+$

15 Ejemplo 224

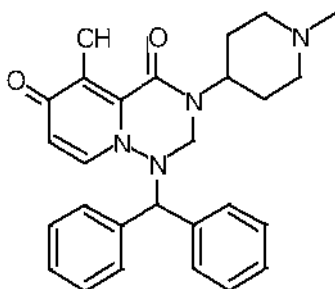
[Fórmula química 302]



20 EM: $m/z = 418 [M+H]^+$.

Ejemplo 225

[Fórmula química 303]



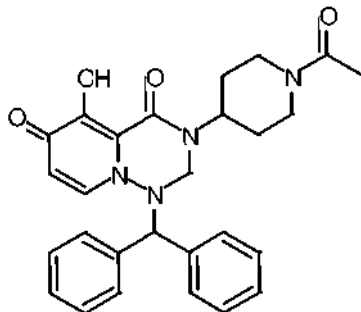
25

EM: $m/z = 445 [M+H]^+$.

Ejemplo 226

5

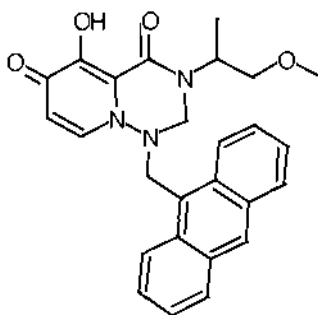
[Fórmula química 304]



EM: $m/z = 473 [M+H]^+$.

10 Ejemplo 227

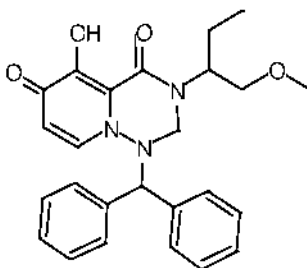
[Fórmula química 305]



15 EM: $m/z = 444 [M+H]^+$

Ejemplo 228

[Fórmula química 306]



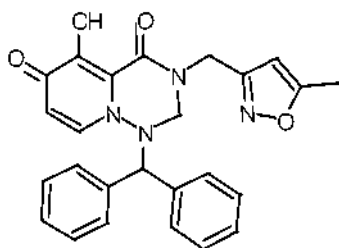
20

EM: $m/z = 434 [M+H]^+$.

Ejemplo 229

25

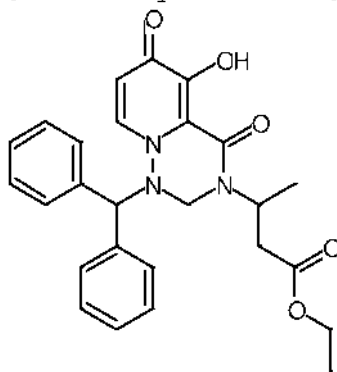
[Fórmula química 307]



EM: $m/z = 443 [M+H]^+$.

5 Ejemplo 230

[Fórmula química 308]

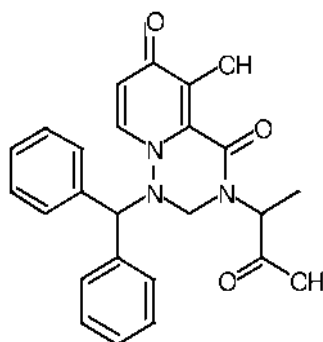


10 De acuerdo con el Ejemplo 128, el compuesto 230 se sintetizó por el mismo procedimiento.
EM: $m/z = 461 [M+H]^+$.

Ejemplo 231

15

[Fórmula química 309]

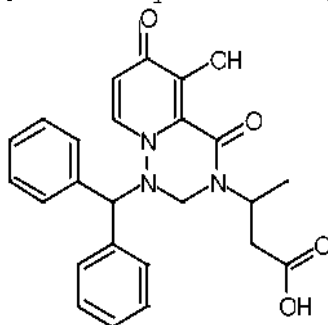


De acuerdo con el Ejemplo 129, el compuesto 231 se sintetizó por el mismo procedimiento.
EM: $m/z = 420 [M+H]^+$.

20

Ejemplo 232

[Fórmula química 310]



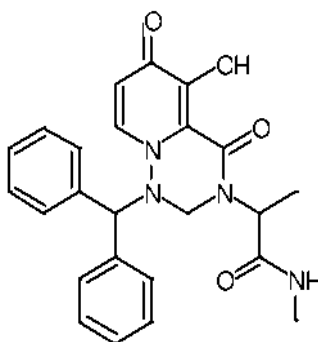
5

De acuerdo con el Ejemplo 129, el compuesto 232 se sintetizó por el mismo procedimiento. EM: m/z = 434 [M+H]⁺

Ejemplo 233

10

[Fórmula química 311]

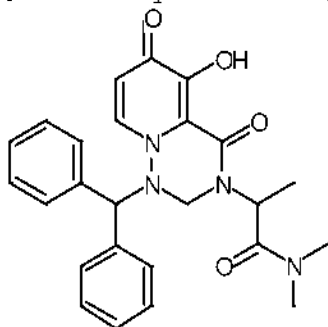


15

De acuerdo con el Ejemplo 130, el compuesto 233 se sintetizó por el mismo procedimiento. EM: m/z = 433 [M+H]⁺

Ejemplo 234

[Fórmula química 312]

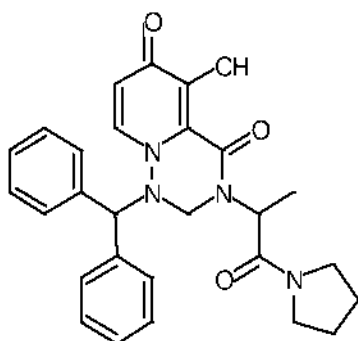


20

De acuerdo con el Ejemplo 130, el compuesto 234 se sintetizó por el mismo procedimiento. EM: m/z = 447 [M+H]⁺

Ejemplo 235

[Fórmula química 313]



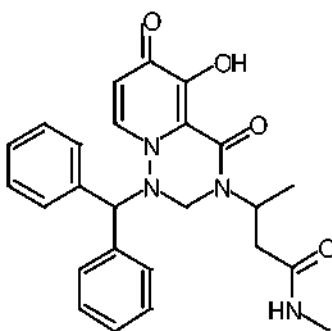
5

De acuerdo con el Ejemplo 130, el compuesto 235 se sintetizó por el mismo procedimiento.
EM: $m/z = 473 [M+H]^+$.

Ejemplo 236

10

[Fórmula química 314]



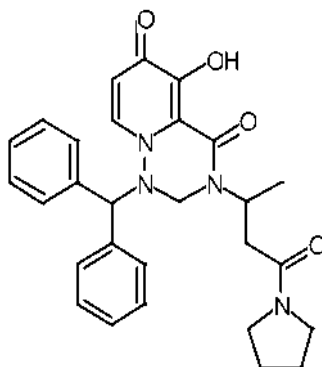
15

De acuerdo con el Ejemplo 130, el compuesto 236 se sintetizó por el mismo procedimiento.
EM: $m/z = 447 [M+H]^+$.

Ejemplo 237

20

[Fórmula química 315]

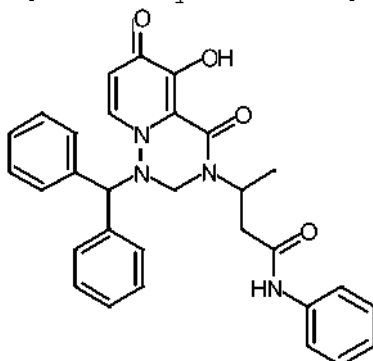


De acuerdo con el Ejemplo 130, el compuesto 237 se sintetizó por el mismo procedimiento.
EM: $m/z = 487 [M+H]^+$.

25

Ejemplo 238

[Fórmula química 316]



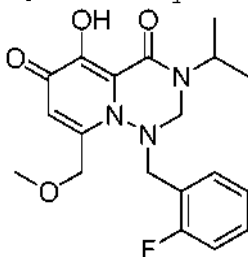
5

De acuerdo con el Ejemplo 130, el compuesto 238 se sintetizó por el mismo procedimiento.
EM: m/z = 509 [M+H]⁺.

Ejemplo 239

10

[Fórmula química 317]



EM: m/z = 376 [M+H]⁺

15

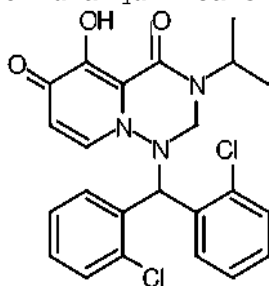
De acuerdo con el Ejemplo 157, el compuesto 239 se sintetizó por el mismo procedimiento.

Usando aminas que están disponibles en el mercado o son conocidas en las referencias y alcoholes que están disponibles en el mercado o son conocidos en las referencias, y de acuerdo con el método del Ejemplo 107, se sintetizaron los Ejemplos 240 a 245.

20

Ejemplo 240

[Fórmula química 318]



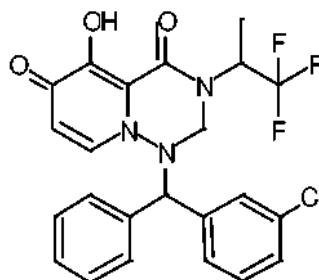
25

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,05 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,04-1,14 (4H, m), 4,49 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,83 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,91-4,99 (1H, m), 5,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,50 (1H, s), 6,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,12-7,30 (4H, m), 7,33-7,43 (2H, m), 7,46-7,54 (1H, m), 8,06 (1H, d, J = 7,5 Hz).

30

Ejemplo 241

[Fórmula química 319]



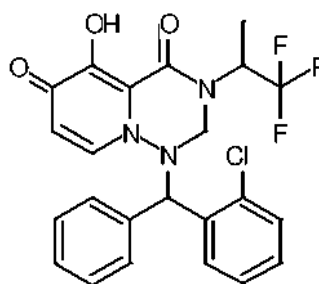
5

EM: $m/z = 478 [M+H]^+$

Ejemplo 242

10

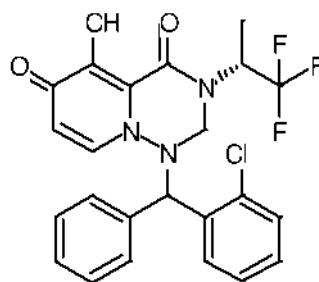
[Fórmula química 320]



EM: $m/z = 478 [M+H]^+$

15 Ejemplo 243

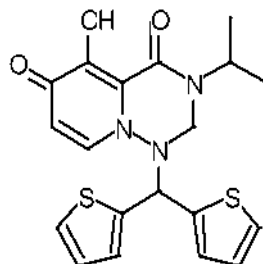
[Fórmula química 321]



20 EM: $m/z = 478 [M+H]^+$

Ejemplo 244

[Fórmula química 322]

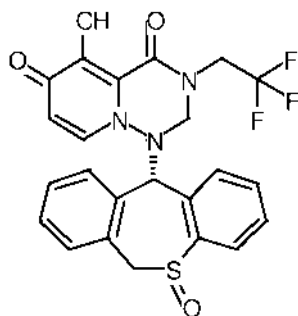


25

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,14 (6H, d, J = 6,9 Hz), 4,59 (1H, d, J = 12,6 Hz), 4,77 (1H, d, J = 12,6 Hz), 4,81-4,91 (1H, m), 5,82 (1H, d, J = 7,5 Hz), 5,82 (1H, s), 6,71 (1H, s a), 6,78 (1H, s a), 6,87 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,05 (1H, s a), 7,16 (1H, s a), 7,25 (1H, s a), 7,41 (1H, s a).

5 Ejemplo 245

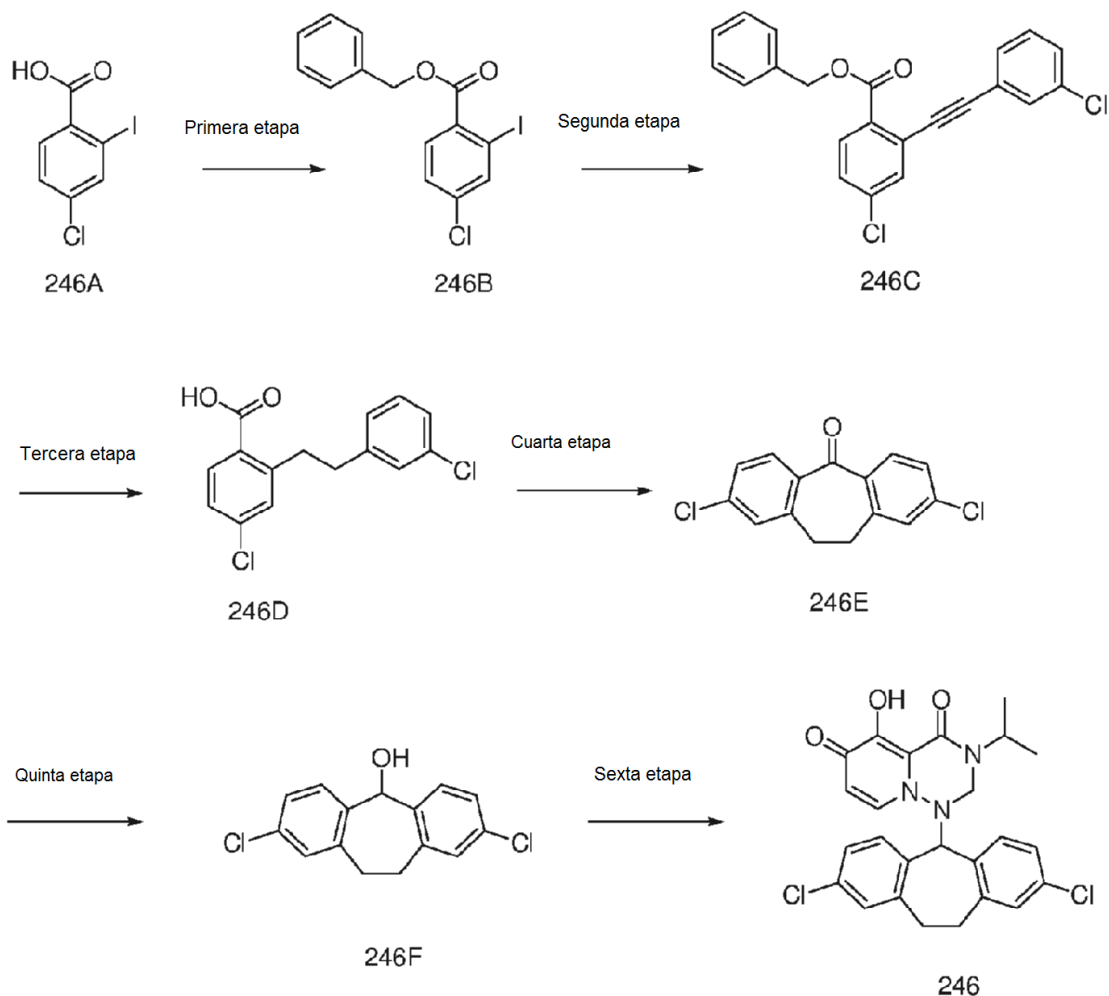
[Fórmula química 323]



10 EM: m/z = 490 [M+H]⁺.

Ejemplo 246

[Fórmula química 324]



15

Primera etapa

A una solución en dimetilformamida (20 ml) del compuesto 246A (5,30 g, 18,76 mmol) y carbonato potásico (5,19 g,

27,53 mmol) se añadió bromuro de bencilo (3,21 g, 18,76 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se añadió acetato de etilo (80 ml), los materiales insolubles se retiraron por filtración y se añadió ácido clorhídrico 1 N. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua y, adicionalmente, se lavaron una vez con bicarbonato sódico acuoso y una vez con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La solución resultante se secó con sulfato sódico y el disolvente se retiró por destilación para obtener 6,98 g del compuesto 246B en forma de un aceite.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,36 (2H, s), 7,35-7,47 (6H, m), 7,78 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,1 Hz).

10 Segunda etapa

A una solución en dimetilformamida (15 ml) del compuesto 246B (3 g, 8,05 mmol) y 1-cloro-3-etinilbenceno (1,32 g, 9,66 mmol) y trietilamina (4,07 g, 40,25 mmol) se añadieron cloruro de cobre (76,6 mg, 0,403 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (282,5 mg, 0,403 mmol) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron tres veces con agua y se secaron con sulfato sódico, después el disolvente se retiraron por destilación. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. El material se eluyó en primer lugar con hexano y, después, con hexano-acetato de etilo (7:3, v/v). La concentración de un fracción objetivo proporcionó 3,10 g del compuesto 246C en forma de un aceite.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,39 (2H, s), 7,21-7,46 (9H, m), 7,62 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,98 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Tercera etapa

A una solución en metanol (30 ml) del compuesto 246C (3,10 g, 8,05 mmol) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (620 mg, 20 % en peso) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en un entorno de 1 atm de hidrógeno. La solución de reacción se filtró con celite, el disolvente se retiró por destilación, al producto en bruto resultante se añadieron acetato de etilo-éter diisopropílico y el residuo precipitado se filtró para obtener 618 mg del compuesto 246D en forma de un sólido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,90 (2H, dd, J = 7,8 Hz, 10,8 Hz), 3,29 (2H, dd, J = 7,5 Hz, 10,5 Hz), 7,06-7,09 (1H, m), 7,18-7,25 (4H, m), 7,31 (1H, dd, J = 2,1 Hz, 8,7 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Cuarta etapa

Al compuesto 246D (2,20 g, 7,45 mmol) se añadió ácido polifosfórico (20 g) y la mezcla se agitó a 200 °C durante 1 hora. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado y se secaron con sulfato sódico y, posteriormente, el disolvente se retiró por destilación. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron en primer lugar con hexano y, después, con hexano-acetato de etilo (7:3, v/v). La concentración de un fracción objetivo proporcionó 1,05 g del compuesto 246E en forma de un aceite.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,17 (4H, s), 7,24 (2H, d, J = 2,1 Hz), 7,32 (2H, dd, J = 2,1 Hz, 8,4 Hz, 8,00 (2H, d, J = 8,4 Hz).

Quinta etapa

Una suspensión en metanol (10 ml) de borohidruro sódico (409 mg, 10,82 mmol) se enfrió a 1 a 3 °C y se añadió el compuesto 246E (1,0 g, 3,61 mmol) mientras se mantenía la misma temperatura. Después de agitar la solución de reacción a la misma temperatura durante 30 minutos, se añadió agua. El sólido precipitado se filtró para obtener 968 mg del compuesto 246F.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,25 (1H, d, J = 3,0 Hz), 3,05-3,16 (2H, m), 3,27-3,38 (2H, m), 5,95 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,14-7,17 (4H, m), 7,39 (2H, d, J = 8,1 Hz).

Sexta etapa

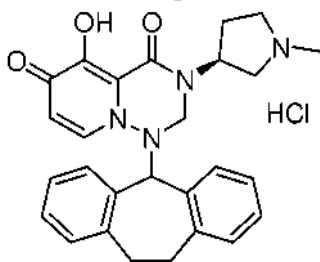
De acuerdo con el Ejemplo 107, el compuesto 246 se sintetizó por el mismo procedimiento.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,14 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,20 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,79 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz, 14,4 Hz), 2,99-3,11 (1H, m), 3,50 (1H, ddd, J = 4,8 Hz, 4,8 Hz, 17,7 Hz), 4,21-4,33 (1H, m), 4,23 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,62-4,74 (2H, m), 5,04 (1H, s), 5,84 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,57 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,65-6,72 (2H, m), 6,89-6,92 (1H, m), 7,11-7,30 (4H, m).

Usando aminas que están disponibles en el mercado o son conocidas en las referencias e intermedios correspondientes al compuesto 246A al compuesto 246F que están disponibles en el mercado o son conocidos en las referencias, y de acuerdo con el método del Ejemplo 246, se sintetizaron los compuestos 247 a 284.

Ejemplo 247

[Fórmula química 325]



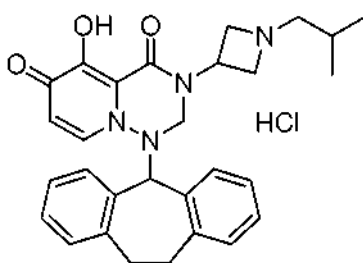
5

EM: $m/z = 457 [M+H]^+$.

Ejemplo 248

10

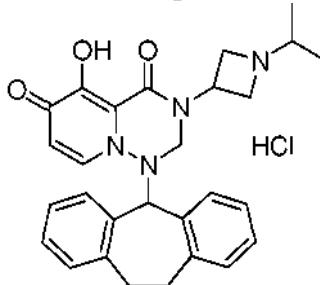
[Fórmula química 326]



EM: $m/z = 485 [M+H]^+$.

15 Ejemplo 249

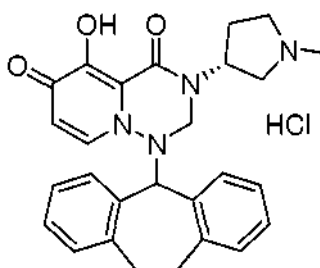
[Fórmula química 327]



20 EM: $m/z = 471 [M+H]^+$.

Ejemplo 250

[Fórmula química 328]

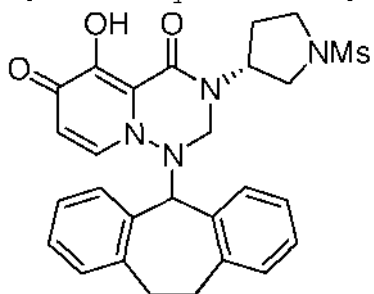


25

EM: $m/z = 457 [M+H]^+$.

Ejemplo 251

[Fórmula química 329]

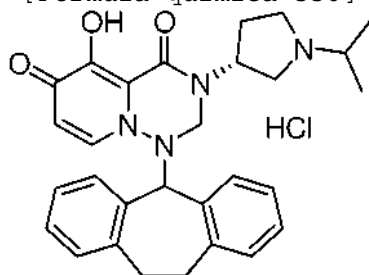


5 EM: $m/z = 521 [M+H]^+$.

Ejemplo 252

10

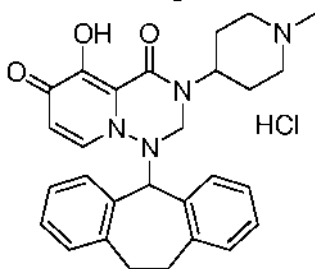
[Fórmula química 330]



EM: $m/z = 485 [M+H]^+$.

15 Ejemplo 253

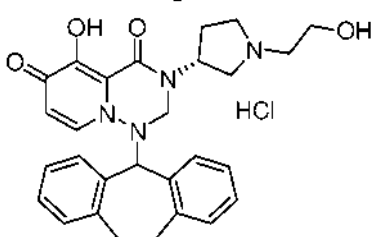
[Fórmula química 331]



20 EM: $m/z = 471 [M+H]^+$.

Ejemplo 254

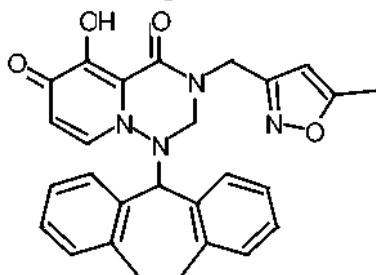
[Fórmula química 332]



25 EM: $m/z = 487 [M+H]^+$.

Ejemplo 255

[Fórmula química 333]



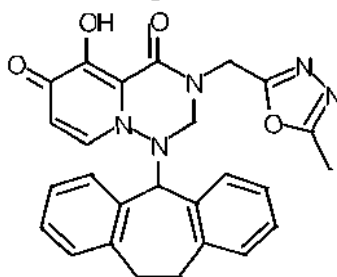
5

EM: m/z = 469 [M+H]⁺

Ejemplo 256

10

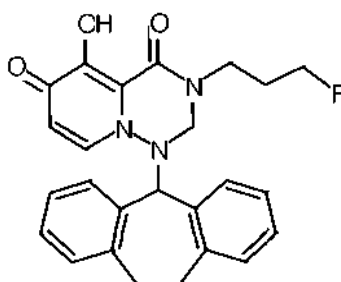
[Fórmula química 334]



EM: m/z = 470 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 257

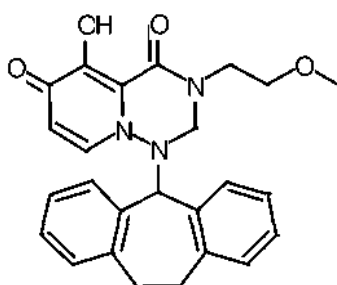
[Fórmula química 335]



20 EM: m/z = 434 [M+H]⁺

Ejemplo 258

[Fórmula química 336]



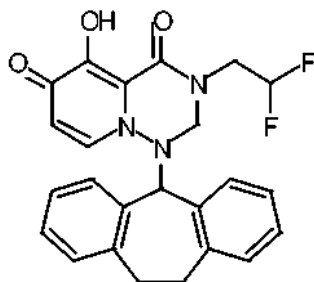
25

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,88 (3H, m), 3,43 (2H, m), 3,69 (1H, dt, J = 16,9, 5,1 Hz), 4,01 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,07-4,17

(2H, m), 4,97 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,24 (1H, s), 5,50 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,73 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,85-6,94 (2H, m), 7,14-7,41 (6H, m), 11,73 (1H, s).
EM: m/z = 432 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 259

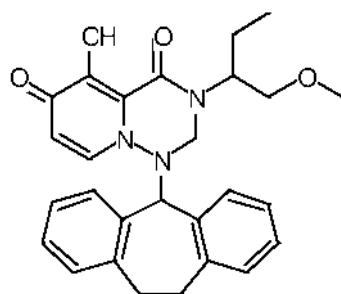
[Fórmula química 337]



10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,80 (1H, td, J = 9,6, 4,5 Hz), 2,86-2,99 (1H, m), 3,00-3,18 (1H, m), 3,67 (1H, dt, J = 17,1, 5,0 Hz), 4,03-4,19 (2H, m), 4,32-4,52 (1H, m), 5,05 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,26 (1H, s), 5,53 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,17 (1H, tt, J = 55,0, 3,5 Hz), 6,72 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,87-6,94 (2H, m), 7,12-7,27 (3H, m), 7,30-7,43 (3H, m).
EM: m/z = 438 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 260

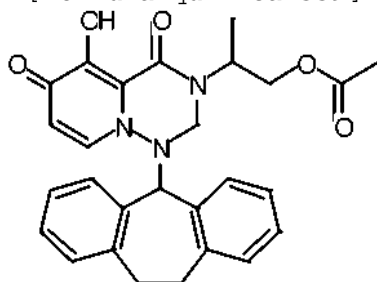
[Fórmula química 338]



20 EM: m/z = 460 [M+H]⁺

Ejemplo 261

[Fórmula química 339]

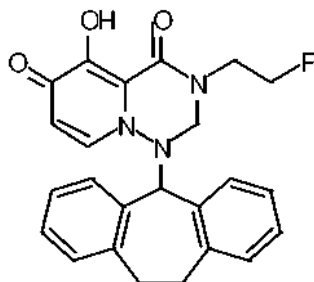


25

EM: m/z = 474 [M+H]⁺.

Ejemplo 262

[Fórmula química 340]

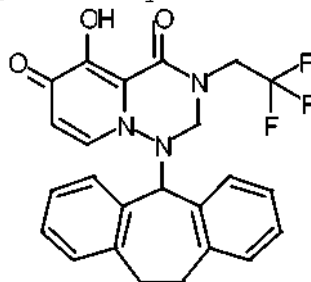


5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,80 (1H, dt, J = 14,2, 5,1 Hz), 2,86-2,99 (1H, m), 3,00-3,18 (1H, m), 3,68 (1H, dt, J = 16,9, 5,3 Hz), 4,05 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,07-4,32 (2H, m), 4,37-4,52 (1H, m), 4,53-4,67 (1H, m), 5,02 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,26 (1H, s), 5,50 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,73 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,85-6,94 (2H, m), 7,12-7,27 (3H, m), 7,30-7,43 (3H, m). EM: m/z = 420 [M+H] $^+$.

10

Ejemplo 263

[Fórmula química 341]

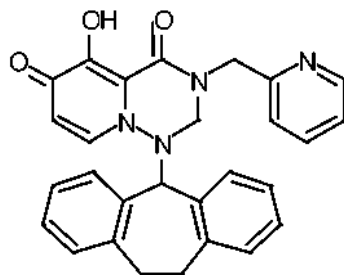


15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,76-3,00 (2H, m), 3,46-3,73 (2H, m), 4,06-4,22 (2H, m), 4,77-4,91 (1H, m), 5,15 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,24 (1H, s), 5,56 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,72 (1H, d, J = 7,1 Hz), 6,88-6,95 (1H, m), 6,96 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,09-7,41 (7H, m). EM: m/z = 456 [M+H] $^+$

20

Ejemplo 264

[Fórmula química 342]

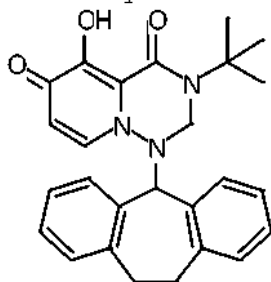


25 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,74-2,99 (2H, m), 3,62-3,73 (1H, m), 4,01-4,20 (3H, m), 5,12 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,15 (1H, d, J = 15,7 Hz), 5,34 (1H, s), 5,52 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,89-6,96 (2H, m), 7,10-7,23 (5H, m), 7,27-7,35 (3H, m), 7,43 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,79 (1H, td, J = 7,6, 1,8 Hz), 8,45-8,50 (1H, m). EM: m/z = 465 [M+H] $^+$.

30

Ejemplo 265

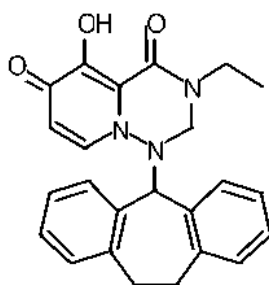
[Fórmula química 343]



- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,32 (9H, s), 2,76-2,86 (1H, m), 2,87-3,01 (1H, m), 3,59-3,70 (1H, m), 4,12-4,25 (1H, m), 4,29 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,90 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,20 (1H, s), 5,49 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,81 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,91 (1H, t, J = 6,6 Hz), 7,12-7,21 (2H, m), 7,22-7,30 (1H, m), 7,33-7,38 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 7,4 Hz).
- 10 EM: m/z = 430 [M+H]⁺.

Ejemplo 266

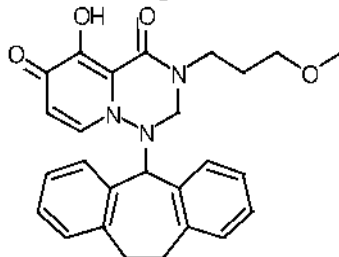
[Fórmula química 344]



- 15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,05 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,80 (1H, dt, J = 14,4, 5,1 Hz), 2,85-2,99 (2H, m), 3,68 (1H, dt, J = 16,8, 5,0 Hz), 3,74-3,87 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,06-4,19 (1H, m), 4,98 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,22 (1H, s), 5,48 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,73 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,83-6,94 (2H, m), 7,12-7,40 (6H, m).
- 20 EM: m/z = 402 [M+H]⁺.

Ejemplo 267

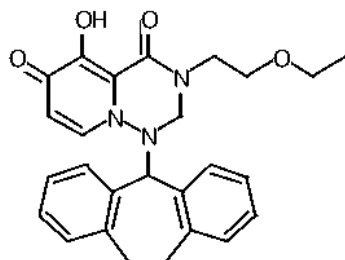
[Fórmula química 345]



- 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,74-1,86 (2H, m), 2,71-2,82 (1H, m), 2,83-2,93 (1H, m), 2,98-3,11 (1H, m), 3,25 (3H, s), 3,39 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,62-3,74 (1H, m), 4,02-4,14 (2H, m), 4,16-4,28 (1H, m), 4,82 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,03 (1H, s), 5,76 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,58 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,64 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,89-6,97 (1H, m), 7,12-7,39 (6H, m). EM:
- 30 m/z = 446 [M+H]⁺.

Ejemplo 268

[Fórmula química 346]



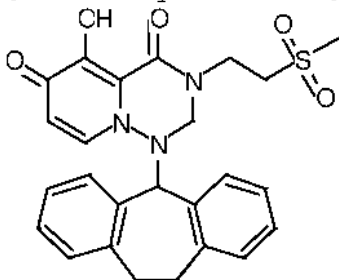
5

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,09 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,65-2,77 (1H, m), 2,83-2,94 (1H, m), 2,97-3,10 (1H, m), 3,40 (2H, c, $J = 7,0$ Hz), 3,45-3,52 (1H, m), 3,55-3,64 (1H, m), 3,65-3,76 (1H, m), 4,00-4,15 (2H, m), 4,36-4,45 (1H, m), 4,90 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 5,02 (1H, s), 5,79 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 6,59 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 6,63 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 6,90-6,97 (1H, m), 7,13-7,39 (6H, m).

10 EM: $m/z = 446$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 269

[Fórmula química 347]



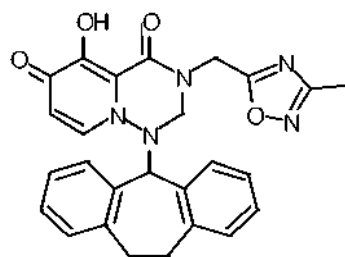
15

EM: $m/z = 480$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 270

20

[Fórmula química 348]

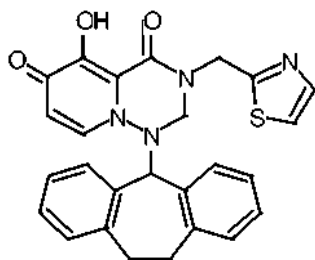


25 RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 2,33 (3H, s), 2,85 (2H, m), 3,68 (1H, m), 4,16 (1H, m), 4,29 (1H, d, $J = 13,3$ Hz), 4,45 (1H, d, $J = 17,1$ Hz), 5,12 (1H, d, $J = 13,1$ Hz), 5,26 (1H, d, $J = 17,4$ Hz), 5,36 (1H, s), 5,55 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,74 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,89-7,38 (8H, m).

EM: $m/z = 470$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 271

[Fórmula química 349]

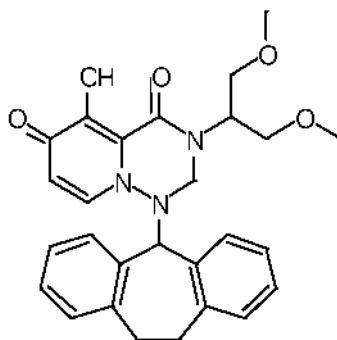


5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,87 (2H, m), 3,61-3,69 (1H, m), 4,15 (1H, m), 4,18 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,51 (1H, d, J = 15,9 Hz), 5,08 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,21 (1H, s), 5,22 (1H, d, J = 15,6 Hz), 5,52 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,72 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,89-7,32 (8H, m), 7,76 (2H, s).
EM: m/z = 471 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 272

[Fórmula química 350]



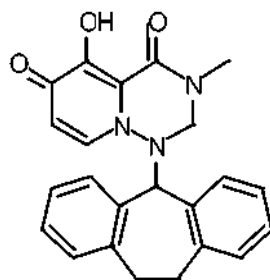
15

EM: m/z = 476 [M+H]⁺

Ejemplo 273

20

[Fórmula química 351]

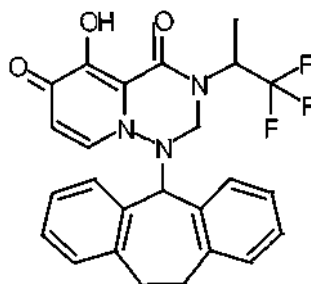


25

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,84-2,93 (1H, m), 2,98 (3H, s), 2,98-3,09 (1H, m), 3,66-3,75 (1H, m), 3,99-4,15 (1H, m), 4,06 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,80 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,03 (1H, s), 5,74 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,56 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,63 (1H, d, J = 6,6 Hz), 6,90-6,96 (1H, m), 7,14-7,37 (6H, m).

Ejemplo 274

[Fórmula química 352]



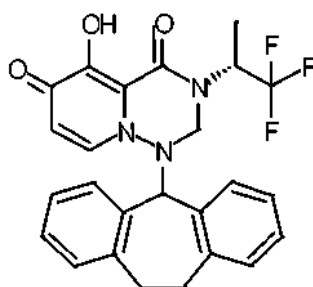
5

EM: $m/z = 470 [M+H]^+$.

Ejemplo 275

10

[Fórmula química 353]

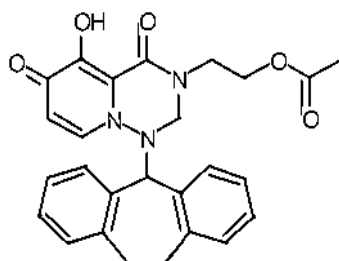


15

EM: $m/z = 470 [M+H]^+$

Ejemplo 276

[Fórmula química 354]



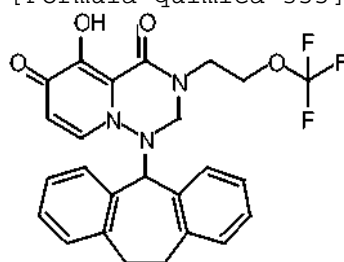
20

EM: $m/z = 460 [M+H]^+$

Ejemplo 277

25

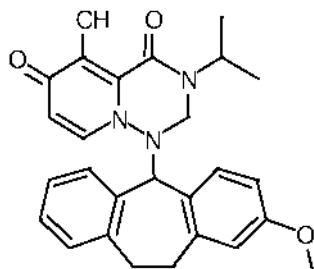
[Fórmula química 355]



EM: $m/z = 486 [M+H]^+$.

Ejemplo 278

[Fórmula química 356]

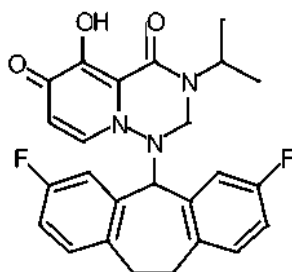


5 EM: $m/z = 446 [M+H]^+$

Ejemplo 279

10

[Fórmula química 357]

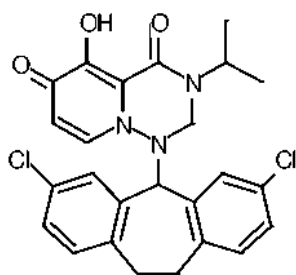


15 RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 1,08-1,21 (6H, m), 2,84 (1H, ddd, $J = 4,8$ Hz, 4,8 Hz, 14,4 Hz), 2,97-3,08 (1H, m), 3,54 (1H, ddd, $J = 4,8$ Hz, 6,6 Hz, 17,1 Hz), 4,09-4,26 (1H, m), 4,24 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 4,64-4,74 (m, 1H), 4,70 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 4,94 (1H, s), 5,81 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,42 (1H, dd, $J = 2,7$ Hz, 9,0 Hz), 6,67 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,89-7,12 (4H, m), 7,19-7,36 (1H, m).

Ejemplo 280

20

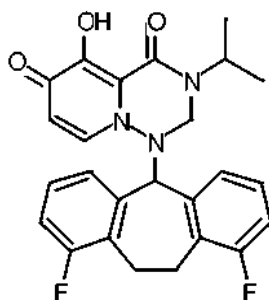
[Fórmula química 358]



25 RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 1,15 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,20 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 2,84 (1H, ddd, $J = 4,8$ Hz, 5,1 Hz, 14,4 Hz), 2,96-3,07 (1H, m), 3,55 (1H, ddd, $J = 4,8$ Hz, 5,1 Hz, 17,4 Hz), 4,11-4,23 (1H, m), 4,21 (1H, d, $J = 12,9$ Hz), 4,65-4,74 (1H, m), 4,70 (1H, d, $J = 12,9$ Hz), 4,95 (1H, s), 5,78 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,63 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,69 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,18 (1H, dd, $J = 2,1$ Hz, 8,4 Hz), 7,23-7,26 (2H, m), 7,24 (1H, dd, $J = 2,1$ Hz, 8,1 Hz).

Ejemplo 281

[Fórmula química 359]

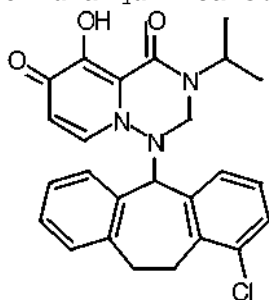


5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,13 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,20 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,90-3,32 (1H, m), 3,36 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz, 9,6 Hz), 3,42-3,51 (1H, m), 3,95-4,02 (1H, m), 4,28 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,64-4,75 (1H, m), 1,89 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,15 (1H, s), 5,80 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,46-6,49 (1H, m), 6,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,88-7,00 (2H, m), 7,03-7,06 (1H, m), 7,11-7,22 (2H, m).

10

Ejemplo 282

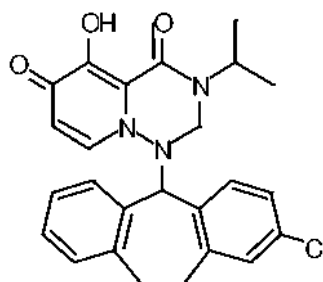
[Fórmula química 360]



15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,09-1,19 (6H, m), 2,80-3,10 (2H, m), 3,40-3,60 (1H, m), 4,16-4,41 (2H, m), 4,61-4,47 (2H, m), 5,06-5,10 (1H, m), 5,71 (0,45 H, d, J = 7,5 Hz), 5,74 (0,55H, d, J = 7,8 Hz), 6,60-6,72 (2H, m), 6,86-6,94 (1H, m), 7,10-7,46 (6H, m).

20 Ejemplo 283

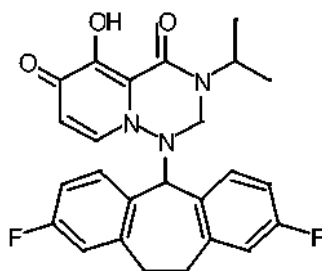
[Fórmula química 361]



25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,10-1,21 (6H, m), 2,75-2,86 (1H, m), 2,99-3,14 (1H, m), 4,23-4,37 (2H, m), 4,59-4,74 (2H, m), 5,04 (1H, s), 5,67-5,80 (1H, m), 6,58-6,67 (2H, m), 6,88-7,08 (1H, m), 7,11-7,38 (5H, m).

Ejemplo 284

[Fórmula química 362]

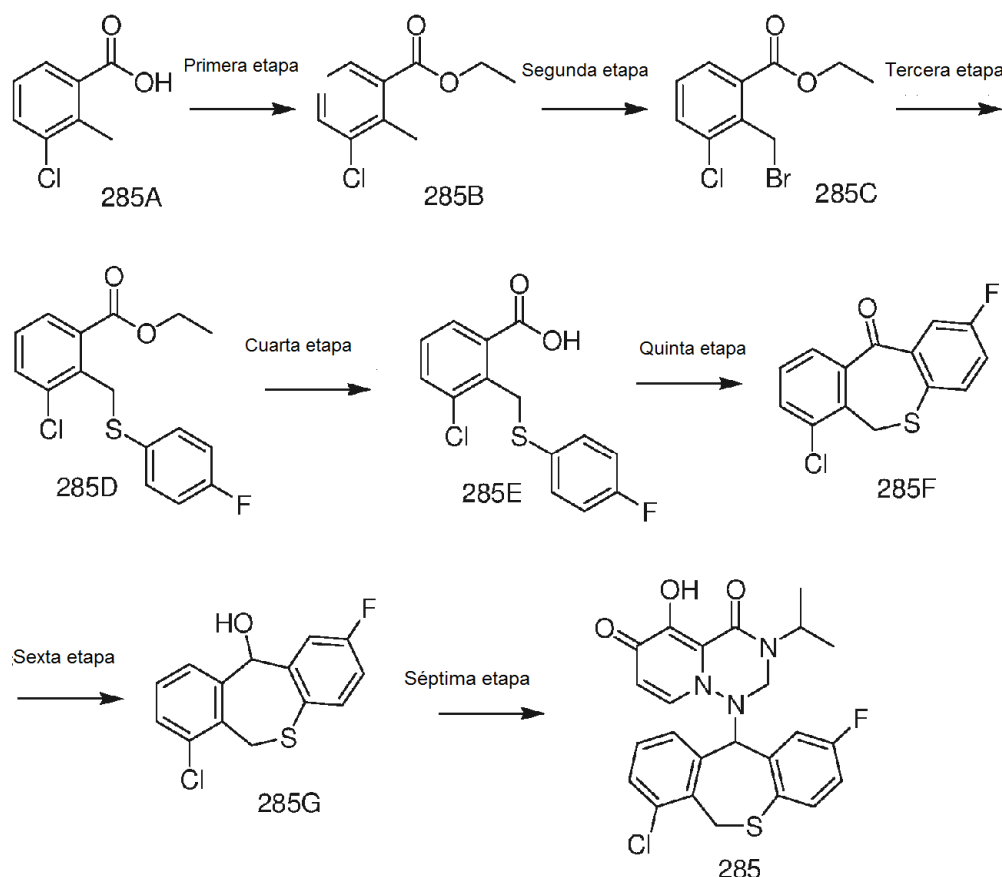


5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,15 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,20 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,80 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz, 9,9 Hz), 3,07 (1H, t, J = 3,9 Hz, 13,2 Hz, 13,2 Hz), 3,50 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 4,2 Hz, 18,0 Hz), 4,24 (1H, 6,9 Hz), 4,34 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 13,5 Hz, 13,5 Hz), 4,63-4,74 (2H, m), 5,06 (1H, s), 5,81 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,57-6,64 (2H, m), 6,65 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,82 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,90 (1H, ddd, J = 2,7 Hz, 8,4 Hz, 8,4 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 2,7 Hz, 9,0 Hz), 7,19-7,26 (2H, m).

10

Ejemplo 285

[Fórmula química 363]



15

Primera etapa

20 El compuesto 285A (5,00 g, 29,3 mmol) se disolvió en dimetilformamida (150 ml), se añadieron carbonato potásico (14,2 mmol) y yodoetano (7,11 ml, 88,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió hexano y la mezcla se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó con sulfato sódico y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener una sustancia oleosa e incolora 285B.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,40 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,60 (3H, s), 4,37 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,17 (1H, td, J = 7,9, 0,6 Hz), 7,49

(1H, ddd, J = 8,0, 1,4, 0,4 Hz), 7,68 (1H, ddd, J = 7,8, 1,4, 0,3 Hz).

Segunda etapa

- 5 El compuesto 285B (5,63 g, 28,3 mmol) obtenido en la primera etapa se disolvió en tetracloruro de carbono (150 ml), se añadió N-bromosuccinimida (5,55 g, 31,2 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 18 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó con sulfato sódico y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener 8,08 g de una sustancia oleosa de color naranja 285C.
- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,43 (3H, t, J = 7,6 Hz), 4,42 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,10 (2H, s), 7,31 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,1 Hz).

Tercera etapa

- 15 El compuesto 285C (2,17 g, 7,8 mmol) obtenido en la segunda etapa se disolvió en acetona (25 ml), se añadieron 4-fluorobencenotiol (1,00 g, 7,80 mmol) y carbonato potásico (1,62 g, 11,7 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la solución de reacción se vertió en agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, el extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con n-hexano-acetato de etilo (4:1, v/v) para obtener 2,20 g de una sustancia oleosa e incolora 285D.
- 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,25 (2H, d, J = 7,5 Hz), 4,65 (2H, s), 6,91 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,19-7,31 (3H, m), 7,48 (1H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 7,6, 1,5 Hz).

Cuarta etapa

- El compuesto 285D (2,20 g, 6,77 mmol) obtenido en la tercera etapa se disolvió en etanol (20 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (16,9 ml, 33,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se añadió agua, la mezcla se hizo ácida con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al compuesto resultante se añadió n-hexano y el residuo precipitado se filtró para obtener 1,81 g de un sólido de color blanco 285E.
- 30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,74 (2H, s), 6,95 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,34 (3H, m), 7,59 (1H, dd, J = 7,9, 1,5 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 7,9, 1,3 Hz).

Quinta etapa

- Al compuesto 285E (1,81 g, 6,10 mmol) obtenido en la cuarta etapa se añadió ácido polifosfórico (10,0 g) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 5 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, el disolvente se concentró a presión reducida, al compuesto resultante se añadieron n-hexano-acetato de etilo, y el residuo precipitado se filtró para obtener 1,18 g de un sólido de color blanco 285F.
- 40 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,28 (2H, s), 7,18 (1H, ddd, J = 9,3, 6,6, 2,3 Hz), 7,33 (2H, m), 7,46 (1H, dd, J = 7,7, 1,5 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 7,9, 1,3 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 10,1, 2,9 Hz).

Sexta etapa

- Al compuesto 285F (1,17 g, 4,20 mmol) se añadió metanol (15 ml), se añadió borohidruro sódico (191 mg, 5,04 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se vertió en agua, la mezcla se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se secó con sulfato sódico y el disolvente se retiró por destilación. Al compuesto resultante se añadieron n-hexano-diclorometano, y el residuo precipitado se filtró para obtener 945 mg de un sólido de color blanco 285G.
- 50 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,58 (1H, d, J = 3,2 Hz), 4,46 (1H, d, J = 14,3 Hz), 4,58 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,33 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,82 (1H, td, J = 8,3, 2,9 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,5, 5,4 Hz), 7,20 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,33 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 6,9 Hz).

Séptima etapa

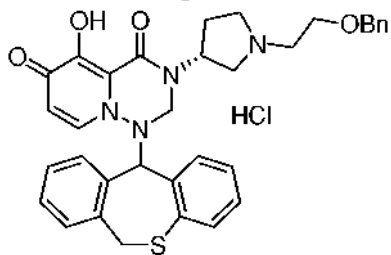
- De acuerdo con el mismo procedimiento que el del Ejemplo 107, se sintetizó el compuesto 285.
- 60 EM: m/z = 486 [M+H]⁺

Usando aminas que están disponibles en el mercado o se conocen en las referencias y los intermedios correspondientes al compuesto 285A al compuesto 285G que están disponibles en el mercado o se conocen en las referencias. Después, de acuerdo con el método del Ejemplo 285, se sintetizaron los compuestos 286 al compuesto 359.

65

Ejemplo 286

[Fórmula química 364]

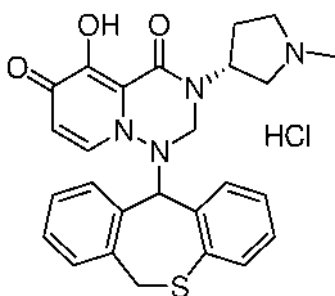


5 EM: $m/z = 595 [M+H]^+$.

Ejemplo 287

10

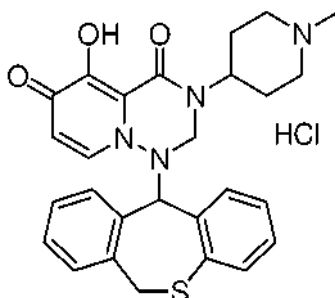
[Fórmula química 365]



EM: $m/z = 475 [M+H]^+$.

15 Ejemplo 288

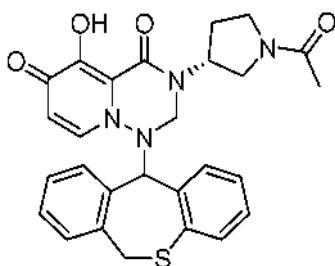
[Fórmula química 366]



20 RMN 1H (DMSO- d_6) δ : 1,57 (1H, s a), 1,84-1,99 (2H, m), 2,68 (3H, d, $J = 4,6$ Hz), 3,08-3,17 (2H, m), 3,39 (3H, s a), 3,89 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 4,16 (1H, d, $J = 13,3$ Hz), 4,54 (1H, s a), 5,10 (1H, d, $J = 12,7$ Hz), 5,50 (1H, s), 5,63 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 5,73 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,82-7,94 (9H, m).
EM: $m/z = 489 [M+H]^+$.

25 Ejemplo 289

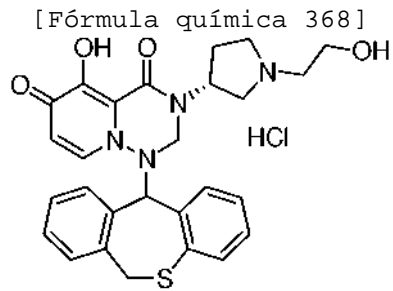
[Fórmula química 367]



EM: m/z = 503 [M+H]⁺.

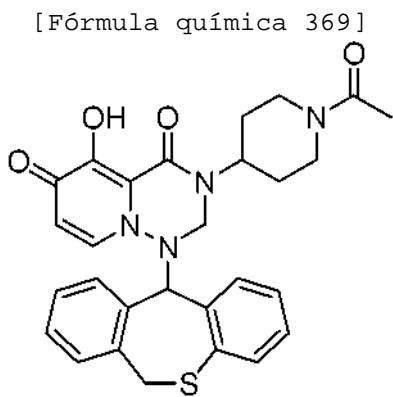
Ejemplo 290

5



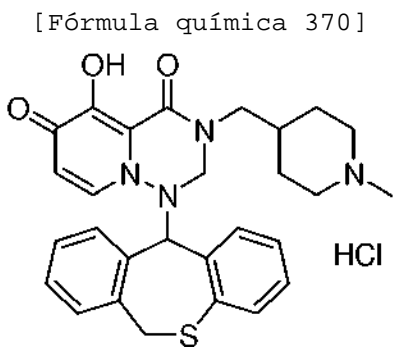
EM: m/z = 505 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 291



15 EM: m/z = 517 [M+H]⁺

Ejemplo 292

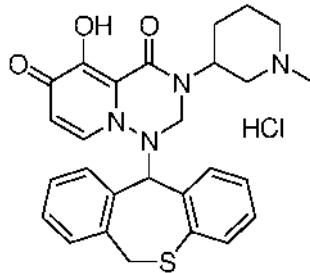


20

EM: m/z = 503 [M+H]⁺.

Ejemplo 293

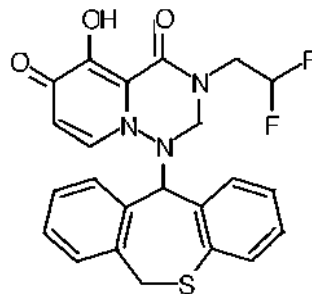
[Fórmula química 371]



5 EM: $m/z = 489 [M+H]^+$.

Ejemplo 294

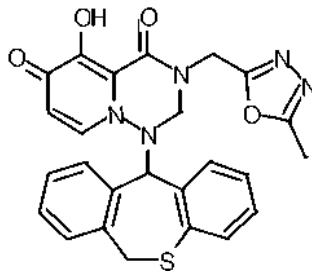
10 [Fórmula química 372]



EM: $m/z = 456 [M+H]^+$.

15 Ejemplo 295

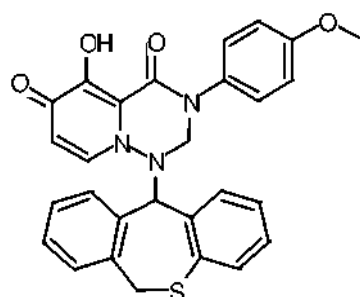
[Fórmula química 373]



20 EM: $m/z = 488 [M+H]^+$.

Ejemplo 296

[Fórmula química 374]



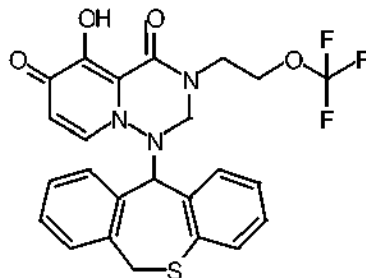
25

EM: $m/z = 498 [M+H]^+$

Ejemplo 297

5

[Fórmula química 375]

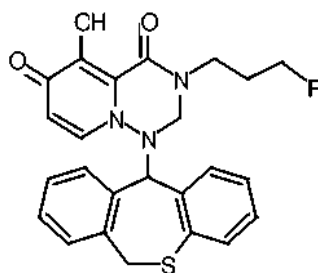


RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,21 (1H, m), 3,85 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 4,08-4,18 (3H, m), 4,28 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 5,10 (1H, d, $J = 13,7$ Hz), 5,45 (1H, s), 5,57-5,64 (2H, m), 6,82-7,50 (10H, m).

10 EM: $m/z = 504 [M+H]^+$.

Ejemplo 298

[Fórmula química 376]

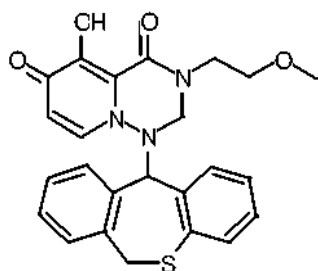


15

De acuerdo con el Ejemplo 107, el compuesto 298 se sintetizó por el mismo procedimiento.
EM: $m/z = 452 [M+H]^+$.

20 Ejemplo 299

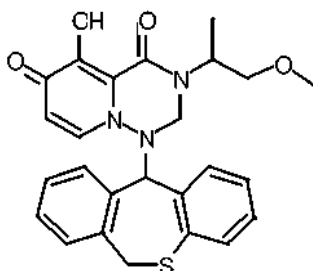
[Fórmula química 377]



25 EM: $m/z = 450 [M+H]^+$.

Ejemplo 300

[Fórmula química 378]

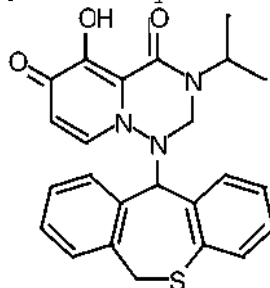


5 EM: m/z = 464 [M+H]⁺.

Ejemplo 301

10

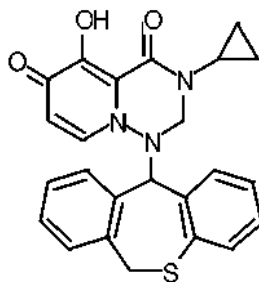
[Fórmula química 379]



15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,00 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,06 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,88 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,32 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,67 (1H, m), 4,97 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,43 (1H, s), 5,59 (2H, m), 6,84-7,45 (9H, m), 11,90 (1H, s a). EM: m/z = 434 [M+H]⁺.

Ejemplo 302

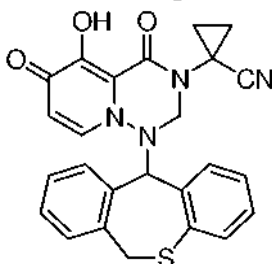
[Fórmula química 380]



20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 0,11 (1H, m), 0,54-0,92 (3H, m), 2,71 (1H, m), 3,85 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,06 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,06 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,35 (1H, s), 5,57 (2H, m), 7,15 (9H, m), 11,66 (1H, s a).
 25 EM: m/z = 432 [M+H]⁺.

Ejemplo 303

[Fórmula química 381]

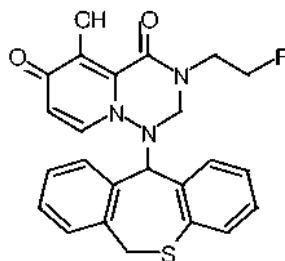


5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,14 (1H, m), 1,54 (2H, m), 1,67 (1H, m), 3,60 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 4,39 (1H, d, $J = 12,6$ Hz), 5,02 (1H, s), 5,07 (1H, d, $J = 12,6$ Hz), 5,60 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 5,77 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 6,69 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,07-7,13 (3H, m), 7,25-7,44 (4H, m).
EM: $m/z = 457,10$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Ejemplo 304

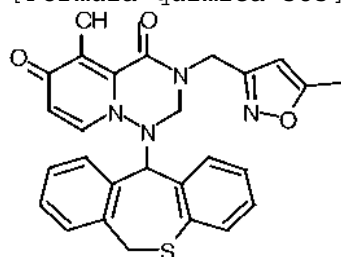
[Fórmula química 382]



15 RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,33-3,42 (1H, m), 3,84 (1H, d, $J = 13,1$ Hz), 3,90-4,10 (1H, m), 4,24 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 4,35-4,66 (2H, m), 5,13 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 5,43 (1H, s), 5,54-5,64 (2H, m), 6,80-6,95 (2H, m), 7,04-7,50 (8H, m).
EM: $m/z = 438$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Ejemplo 305

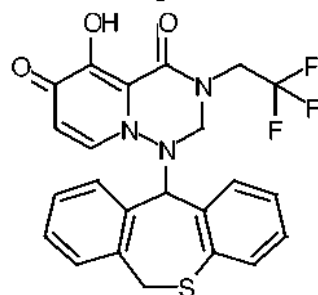
[Fórmula química 383]



25 EM: $m/z = 487$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 306

[Fórmula química 384]



30

ES 2 671 550 T3

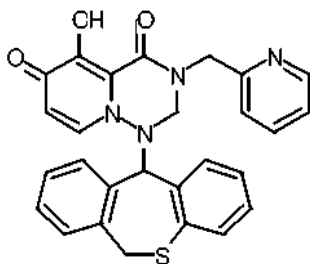
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,69-3,82 (1H, m), 3,89 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,40 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,60-4,77 (1H, m), 5,27 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,43 (1H, s), 5,60 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,70 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,84-6,95 (1H, m), 7,08-7,55 (9H, m).

EM: m/z = 474 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 307

[Fórmula química 385]



10

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,81 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,29 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,33 (1H, d, J = 16,2 Hz), 4,96 (1H, d, J = 16,2 Hz), 5,23 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,49 (1H, s), 5,59 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,64 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,82-6,97 (2H, m), 7,05-7,41 (10H, m), 7,80 (1H, td, J = 7,6, 1,7 Hz), 8,47 (1H, d, J = 4,9 Hz).

EM: m/z = 483 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 308

[Fórmula química 386]



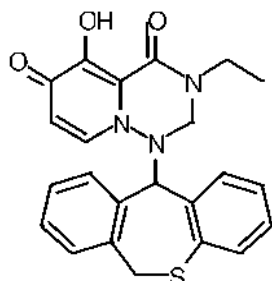
20

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,28 (9H, s), 3,86 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,42 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,99 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,32 (1H, s), 5,53 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,60 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,81-7,63 (10H, m). EM: m/z = 448 [M+H]⁺.

Ejemplo 309

25

[Fórmula química 387]



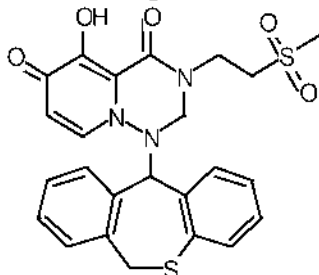
30

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,03 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,12-3,26 (1H, m), 3,43-3,58 (1H, m), 3,85 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,21 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,07 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,40 (1H, s), 5,57 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,59 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,80-6,88 (1H, m), 6,91 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,03-7,55 (8H, m).

EM: m/z = 420 [M+H]⁺.

Ejemplo 310

[Fórmula química 388]



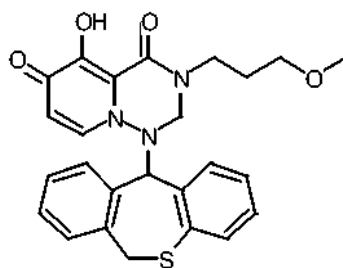
5

EM: m/z = 498 [M+H]⁺

Ejemplo 311

10

[Fórmula química 389]



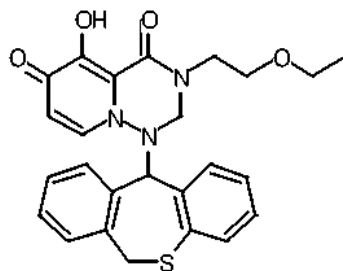
15

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,73-1,85 (2H, m), 2,96-3,07 (1H, m), 3,27 (3H, s), 3,42 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,56 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,93-4,04 (1H, m), 4,25 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,95 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,13 (1H, s), 5,65 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,82 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,69 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,78-6,86 (1H, m), 7,03-7,15 (3H, m), 7,17-7,47 (5H, m).
EM: m/z = 464 [M+H]⁺.

Ejemplo 312

20

[Fórmula química 390]

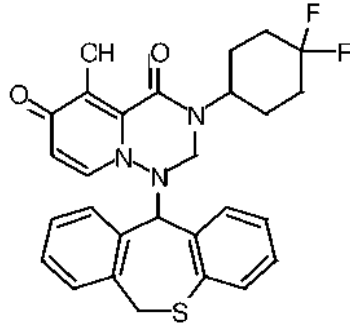


25

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,10 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,79-2,91 (1H, m), 3,41 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,46-3,69 (3H, m), 4,30 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,01 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,12 (1H, s), 5,65 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,83 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,68 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,77-6,86 (1H, m), 7,03-7,12 (3H, m), 7,16-7,46 (5H, m).
EM: m/z = 464 [M+H]⁺.

Ejemplo 313

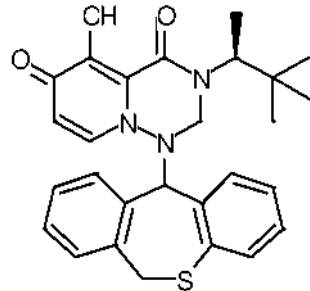
[Fórmula química 391]



5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,30-1,47 (1H, m), 1,49-1,67 (1H, m), 1,73-2,02 (4H, m), 2,09-2,23 (2H, m), 3,60 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,39 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,45-4,64 (1H, m), 4,93 (1H, d, J = 12,6 Hz), 5,10 (1H, s), 5,65 (1H, d, J = 13,5 Hz),
 10 5,87 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,67 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,76-6,85 (1H, m), 7,08 (2H, d, J = 3,8 Hz), 7,16 (2H, d, J = 7,7 Hz),
 7,23-7,31 (1H, m), 7,34-7,48 (2H, m).
 EM: m/z = 510 [M+H]⁺.

Ejemplo 314

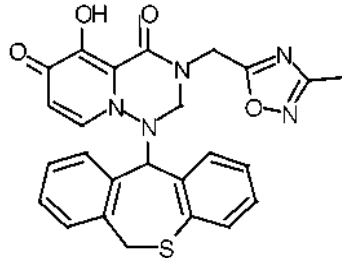
[Fórmula química 392]



15 EM: m/z = 476 [M+H]⁺

Ejemplo 315

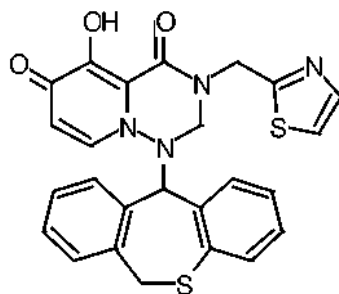
[Fórmula química 393]



20 EM: m/z = 488 [M+H]⁺
 25

Ejemplo 316

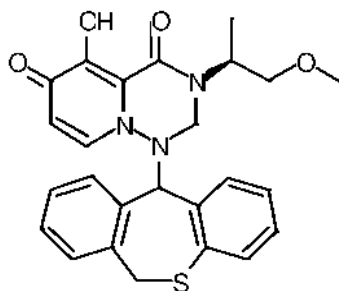
[Fórmula química 394]



- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,83 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,34 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,67 (1H, d, J = 15,9 Hz), 5,05 (1H, d, J = 15,9 Hz), 5,20 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,33 (1H, s), 5,60 (1H, d, J = 13,8 Hz), 5,64 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,87 (3H, m), 7,05-7,19 (4H, m), 7,35-7,44 (2H, m), 7,74 (1H, d, 3,3 Hz), 7,77 (1H, d, 3,3 Hz).

10 Ejemplo 317

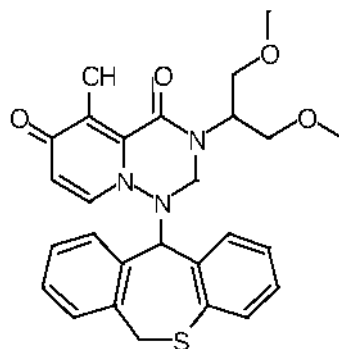
[Fórmula química 395]



- 15 EM: m/z = 464 [M+H]⁺

Ejemplo 318

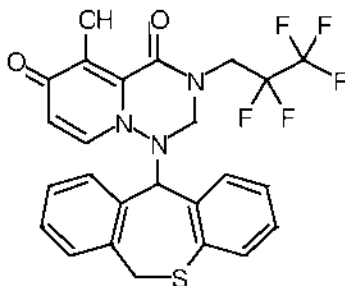
[Fórmula química 396]



- 20 EM: m/z = 494 [M+H]⁺

Ejemplo 319

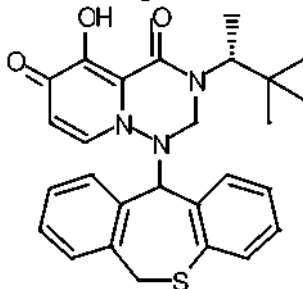
[Fórmula química 397]



5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,18-3,35 (1H, m), 3,60 (1H, d, $J = 13,7$ Hz), 4,37 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 4,75-4,95 (1H, m), 5,07-5,15 (2H, m), 5,60 (1H, d, $J = 13,7$ Hz), 5,85 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 6,68 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 6,79-6,88 (1H, m), 7,09-7,14 (3H, m), 7,16 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,29-7,36 (1H, m), 7,36-7,41 (1H, m), 7,42-7,50 (1H, m).
 10 EM: $m/z = 524$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 320

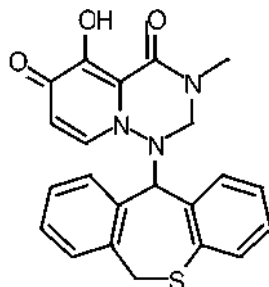
[Fórmula química 398]



15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,89 (9H, s), 0,97 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 3,61 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 4,43 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 4,84-4,92 (2H, m), 5,11 (1H, s), 5,70 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 5,83 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 6,72 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 6,79-6,85 (1H, m), 7,03-7,09 (2H, m), 7,16-7,24 (3H, m), 7,29-7,44 (2H, m).
 20 EM: $m/z = 476$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 321

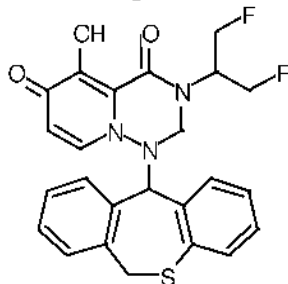
[Fórmula química 399]



25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,87 (0,75 H, s), 3,01 (2,25H, s), 3,55 (1,5H, d, $J = 10,2$ Hz), 3,62 (0,5H, 13,5 Hz), 4,17 (0,5H, d, $J = 13,2$ Hz), 4,22 (1,5 Hz, $J = 12,9$ Hz), 4,97 (1H, d, $J = 12,9$ Hz), 5,02 (0,25H, s), 5,11 (0,75H, s), 5,63 (0,75H, d, $J = 13,5$ Hz), 5,77-5,83 (1,25H, m), 6,64-6,68 (1H, m), 6,76-6,85 (1H, m), 7,01 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,05-7,13 (2H, m), 7,17-7,45 (3H, m).
 30

Ejemplo 322

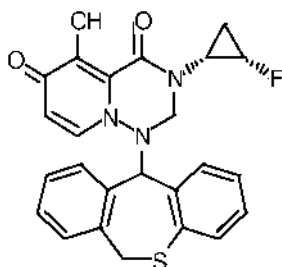
[Fórmula química 400]



5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,63 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,51-4,59 (2H, m), 4,68-4,98 (4H, m), 5,13 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,28 (1H, s), 5,71 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,85 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,77 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,82-6,89 (1H, m), 7,12 (2H, d, J = 3,5 Hz), 7,24 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,33 (2H, d, J = 4,4 Hz), 7,39 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,42-7,50 (1H, m).
 10 EM: m/z = 470 [M+H]⁺.

Ejemplo 323

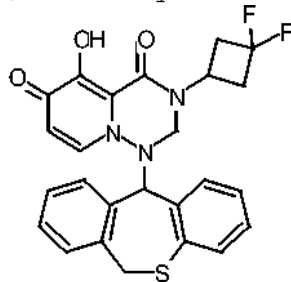
[Fórmula química 401]



15 EM: m/z = 450 [M+H]⁺

Ejemplo 324

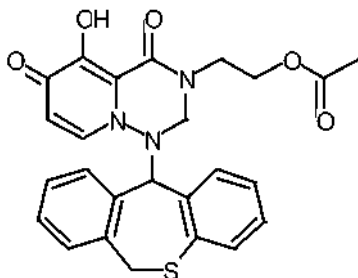
[Fórmula química 402]



EM: m/z = 482 [M+H]⁺

Ejemplo 325

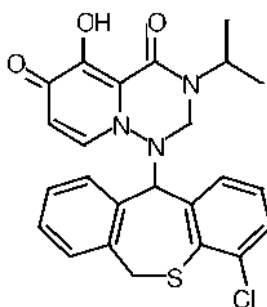
[Fórmula química 403]



- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,93 (3H, s), 3,13 (1H, m), 3,86 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,06 (3H, m), 4,26 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,14 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,44 (1H, s), 5,60 (2H, m), 6,82-7,49 (10H, m).
EM: m/z = 478 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 326

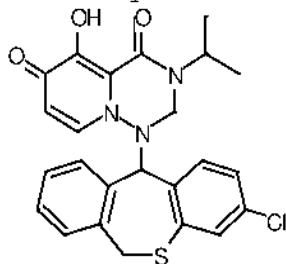
[Fórmula química 404]



- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,07 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,70 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,37 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,75-4,85 (2H, m), 5,18 (1H, s), 5,76 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,82 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 7,8 Hz), 6,77 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,07 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,18-7,30 (3H, m), 7,35-7,46 (2H, m).

20 Ejemplo 327

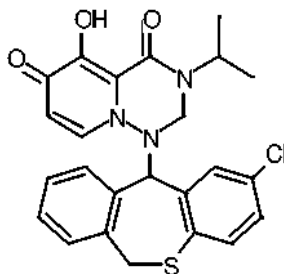
[Fórmula química 405]



- 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,06 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,15 (3H, d, J = 7,2 Hz), 3,60 (H, d, J = 13,5 Hz), 4,36 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,75-4,83 (2H, m), 5,10 (1H, s), 5,67 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,86 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,65 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 1,8 Hz, 8,1 Hz), 7,08-7,18 (2H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,33-7,36 (1H, m), 7,39-7,45 (1H, m).

Ejemplo 328

[Fórmula química 406]

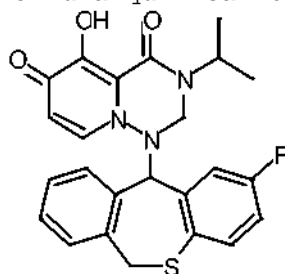


5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,98 (0,4H, d, J = 7,2 Hz), 1,07 (2,6H, d, J = 6,6 Hz), 1,15 (2,6H, d, J = 6,9 Hz), 1,27 (0,4H, d, J = 0,6 Hz), 3,62 (0,9H, d, J = 13,2 Hz), 3,73 (0,1H, d, J = 13,8 Hz), 4,36 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,77-4,88 (1H, m), 4,83 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,07 (1H, s), 5,62 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,77 (0,1H, d, J = 7,5 Hz), 5,85 (0,9H, d, J = 7,8 Hz), 6,69-6,83 (1H, m), 6,98-7,07 (2H, m), 7,18 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,25-7,35 (2H, m), 7,40-7,45 (1H, m).

10

Ejemplo 329

[Fórmula química 407]

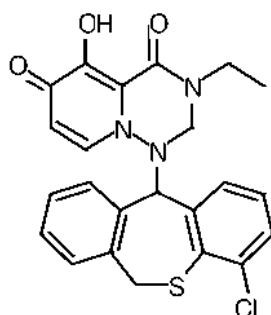


15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,07 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,63 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,37 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,77-4,8 (1H, m), 4,82 (1H, d, J = 12,6 Hz), 5,06 (1H, s), 5,60 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,85 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,53 (1H, dd, J = 3,0 Hz, 9,0 Hz), 6,80-6,86 (1H, m), 7,03 (1H, dd, J = 4,2 Hz, 9,0 Hz), 7,16-7,30 (3H, m), 7,35 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,40-7,45 (1H, m).

20

Ejemplo 330

[Fórmula química 408]



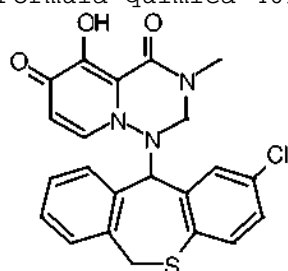
25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,02 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,07-3,22 (1H, m), 3,44-3,59 (1H, m), 4,00 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,21 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,06 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,47-5,76 (3H, m), 6,84-6,92 (1H, m), 6,92-6,99 (1H, m), 7,04 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,10-7,52 (6H, m).

30

EM: m/z = 454 [M+H]⁺.

Ejemplo 331

[Fórmula química 409]

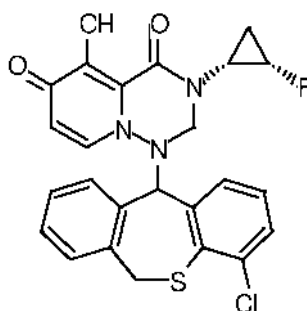


5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,96 (0,79H, s), 3,00 (2,2H, s), 3,59 (0,75H, d, J = 13,2 Hz), 3,62 (0,25H, d, J = 13,8 Hz), 4,15 (0,25H, d, J = 13,2 Hz), 4,21 (0,75H, d, J = 12,9 Hz), 4,95-5,01 (2H, m), 5,07 (1H, s), 5,56 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,75-5,79 (1H, m), 5,88 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,63 (0,36H, d, J = 7,8 Hz), 6,73 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,83 (0,39H, d, J = 7,2 Hz), 7,01-7,46 (7,25H, m).

10

Ejemplo 332

[Fórmula química 410]



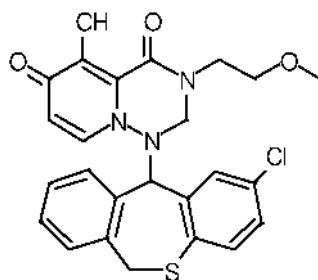
15

EM: m/z = 484 [M+H]⁺

Ejemplo 333

20

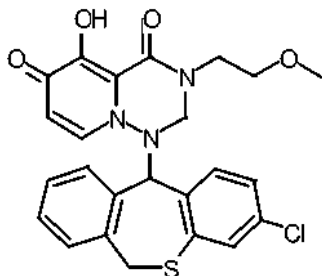
[Fórmula química 411]



EM: m/z = 484 [M+H]⁺

Ejemplo 334

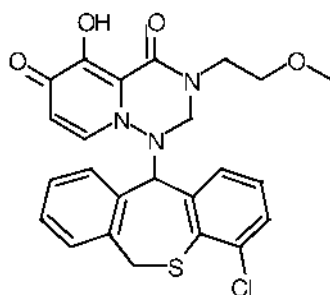
[Fórmula química 412]



5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,01-3,10 (1H, m), 3,16 (3H, s), 3,40 (2H, m), 3,89 (2H, d, J = 13,4 Hz), 4,19 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,06 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,49 (1H, s), 5,58 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,89-7,48 (8H, m), 11,36 (1H, s).

10 Ejemplo 335

[Fórmula química 413]

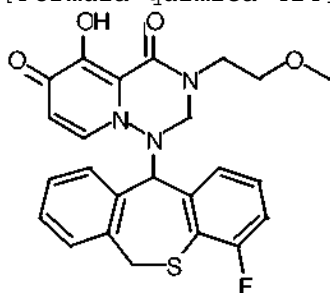


15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,00-3,09 (1H, m), 3,15 (3H, s), 3,39 (2H, m), 3,94 (1H, m), 4,00 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,20 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,06 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,54 (1H, s), 5,65 (2H, m), 6,86-7,50 (8H, m), 11,54 (1H, s a).

Ejemplo 336

20

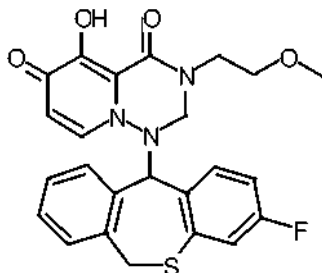
[Fórmula química 414]



25 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,01-3,09 (1H, m), 3,15 (3H, s), 3,40 (2H, m), 3,87-3,94 (1H, m), 3,98 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,20 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,06 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,54 (1H, s), 5,62 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,67 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,78-7,50 (8H, m).
EM: m/z = 468 [M+H] $^+$

Ejemplo 337

[Fórmula química 415]

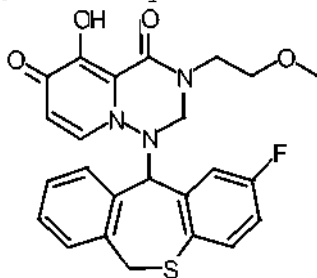


5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,07 (1H, m), 3,16 (3H, s), 3,41 (2H, s), 3,89 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,91 (1H, m), 4,19 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,06 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,48 (1H, s), 5,61 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,69 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,70-7,48 (9H, m).

10 EM: m/z = 468 [M+H] $^+$

Ejemplo 338

[Fórmula química 416]

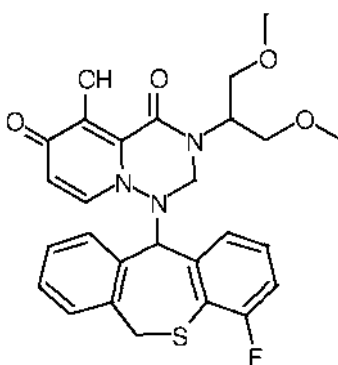


15 EM: m/z = 468 [M+H] $^+$

Ejemplo 339

20

[Fórmula química 417]

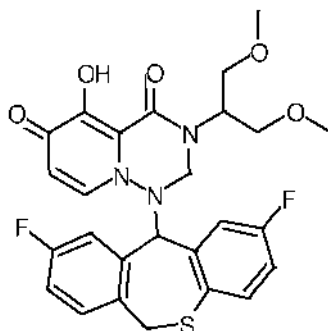


25 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,14 (3H, s), 3,18 (s, 3H), 3,50 (4H, m), 4,00 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,49 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,77 (1H, m), 4,95 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,56 (1H, s), 5,68 (2H, m), 7,14 (8H, m).

EM: m/z = 512 [M+H] $^+$

Ejemplo 340

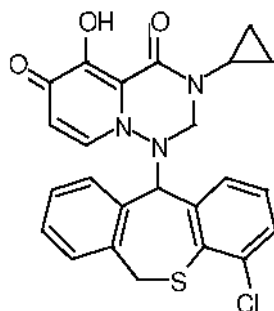
[Fórmula química 418]



5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,12 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,51 (4H, m), 3,96 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,53 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,75 (1H, m), 4,97 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,50 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,54 (1H, s), 5,67 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,87-7,54 (8H, m). EM: m/z = 530 [M+H]⁺

10 Ejemplo 341

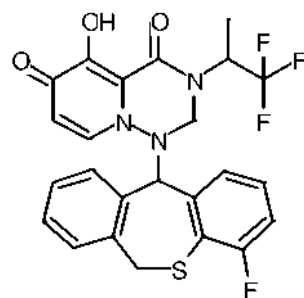
[Fórmula química 419]



15 EM: m/z = 466 [M+H]⁺

Ejemplo 342

[Fórmula química 420]

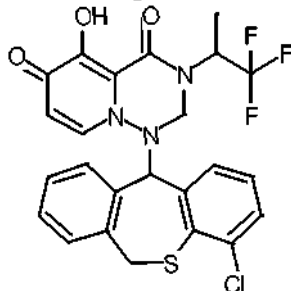


20

EM: m/z = 506 [M+H]⁺

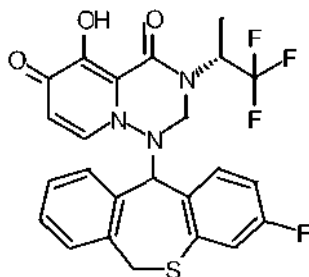
Ejemplo 343

[Fórmula química 421]



5 EM: m/z = 522 [M+H]⁺

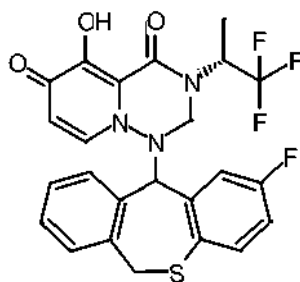
Ejemplo 344 [Fórmula química 422]



10 EM: m/z = 506 [M+H]⁺

Ejemplo 345

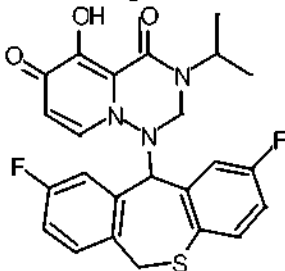
15 [Fórmula química 423]



EM: m/z = 506 [M+H]⁺

20 Ejemplo 346

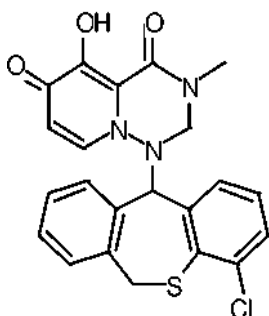
[Fórmula química 424]



25 EM: m/z = 470 [M+H]⁺

Ejemplo 347

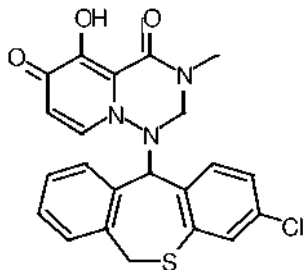
[Fórmula química 425]



5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,88 (0,60H, s), 2,99 (2,40H, s), 3,67 (0,80H, d, J = 13,8 Hz), 3,73 (0,20H, d, J = 14,1 Hz), 4,16 (0,20H, d, J = 11,1 Hz), 4,20 (0,80H, d, J = 12,9 Hz), 4,97 (0,80H, d, J = 12,9 Hz), 4,99 (0,20H, d, J = 15 Hz), 5,10 (0,20H, s), 5,18 (0,80H, s), 5,69 (0,80H, d, J = 13,5 Hz), 5,79 (0,20H, d, J = 7,8 Hz), 5,85 (0,80H, d, J = 7,5 Hz), 5,88 (0,20H, J = 13,5 Hz), 6,62-6,66 (1H, m), 6,75-6,85 (1H, m), 6,98 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,03-7,16 (0,5H, m), 7,19 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,24-7,39 (2,5H, m), 7,43-7,48 (1H, m).

Ejemplo 348

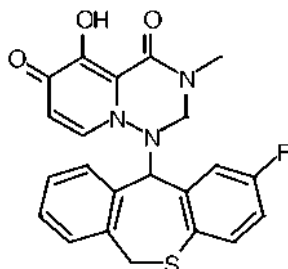
[Fórmula química 426]



15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,91 (0,75H, s), 2,99 (2,25H, s), 3,57 (0,75H, d, J = 13,8 Hz), 3,63 (0,25H, d, 13,8 Hz), 4,17 (0,25H, d, J = 12,9 Hz), 4,10 (0,75H, d, J = 12,9 Hz), 4,99 (0,75H, d, J = 12,9 Hz), 5,00 (0,25H, s), 5,01 (0,25H, d, J = 12,3 Hz), 5,10 (0,75H, s), 5,61 (0,75H, d, J = 13,5 Hz), 5,78 (0,25H, J = 7,5 Hz), 5,80 (0,25H, J = 15 Hz), 5,89 (0,75H, d, J = 7,5 Hz), 6,60 (0,75H, d, J = 8,4 Hz), 6,64 (0,25H, d, J = 7,8 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 2,1 Hz, 8,1 Hz), 7,03 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,04-7,21 (2H, m), 7,26-7,36 (2H, m), 7,41-7,47 (1H, m).

Ejemplo 349

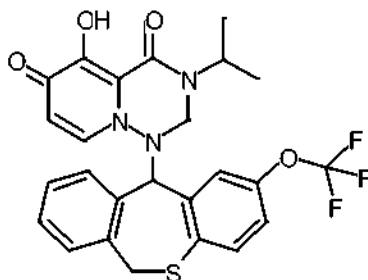
[Fórmula química 427]



25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,94 (0,66H, s), 3,00 (2,34H, s), 3,60 (0,78H, d, J = 13,5 Hz), 3,65 (0,22H, d, J = 3,8 Hz), 4,22 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,94-5,00 (1H, m), 5,06 (1H, s), 5,54 (0,78H, d, J = 13,2 Hz), 5,71 (0,22H, d, J = 13,8 Hz), 5,78 (0,22H, d, J = 7,5 Hz), 5,88 (0,78H, d, J = 7,8 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 3,0 Hz, 9,0 Hz), 6,66 (0,22H, d, J = 7,8 Hz), 6,82-6,88 (1H, m), 6,97-7,13 (2H, m), 7,16-7,21 (1H, m), 7,29-7,36 (2H, m), 7,41-7,46 (1H, m).

Ejemplo 350

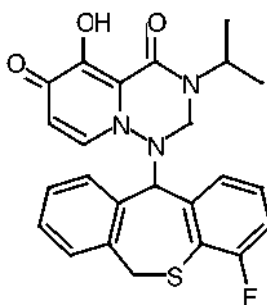
[Fórmula química 428]



- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,08 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,63 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,37 (1H, d, J = 12,6 Hz), 4,78-4,87 (1H, m), 5,10 (1H, s), 5,67 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,82 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,65 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,96-6,99 (1H, m), 7,08-7,12 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 13,5 Hz), 7,25-7,32 (1H, m), 7,35-7,37 (1H, m), 7,42-7,47 (1H, m).

10 Ejemplo 351

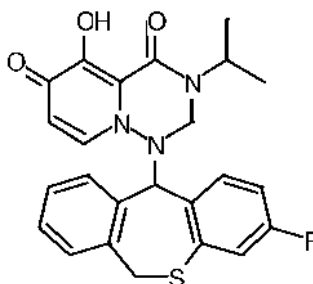
[Fórmula química 429]



- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,08 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,68 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,37 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,76-4,84 (2H, m), 5,18 (1H, s), 5,72 (1H, d, J = 13,5, 5 Hz), 5,81 (1H, dd, J = 0,9 Hz, 7,5 Hz), 6,56 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,76-6,83 (1H, m), 6,90 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,07-7,11 (1H, m), 7,19 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,25-7,30 (1H, m), 7,35-7,45 (2H, m).

20 Ejemplo 352

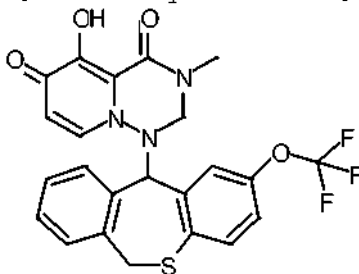
[Fórmula química 430]



- 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,07 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,15 (3H, d, J = 7,1 Hz), 3,59 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,36 (1H, d, J = 9,9 Hz), 4,75-4,85 (2H, m), 5,11 (1H, s), 5,70 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,84 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,48-6,55 (1H, m), 6,71 (1H, dd, J = 5,4 Hz, 8,4 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 2,4 Hz, 9,3 Hz), 7,11 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 0,9 Hz, 7,5 Hz), 7,25-7,30 (1H, m), 7,32-7,36 (1H, m), 7,39-7,45 (1H, m).

Ejemplo 353

[Fórmula química 431]

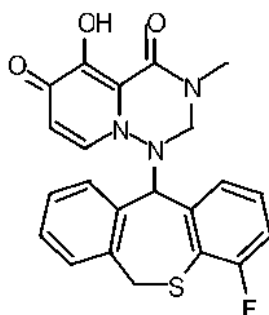


5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,92 (0,66H, s), 3,01 (2,34H, s), 3,59 (0,78H, d, J = 13,5 Hz), 3,67 (0,22H, d, J = 13,8 Hz), 4,18 (0,22H, d, J = 13,2 Hz), 4,21 (0,78H, d, J = 12,9 Hz), 5,03 (1H, J = 12,9 Hz), 5,05 (0,22H, s), 5,10 (0,78H, s), 5,62 (0,78H, d, J = 13,5 Hz), 5,76-5,82 (0,44H, m), 5,87 (0,78H, d, J = 7,8 Hz), 6,62 (0,78H, s a), 6,68 (0,22H, d, J = 8,1 Hz), 6,85 (0,22H, d, J = 7,8 Hz), 6,98-7,04 (1,56H, m), 7,11-7,39 (3H, m), 7,44-7,49 (1H, m).

10

Ejemplo 354

[Fórmula química 432]

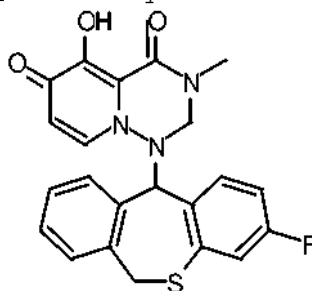


15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,89 (0,48H, s), 3,00 (2,52H, s), 3,64 (0,84H, d, J = 13,5 Hz), 3,71 (0,16H, d, J = 13,8 Hz), 4,21 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,94 (0,84H, d, J = 12,9 Hz), 4,98 (0,16H, d, J = 12,9 Hz), 5,10 (0,16H, s), 5,19 (0,84H, s), 5,65 (0,84H, d, J = 7,5 Hz), 5,77-5,85 (1,32H, m), 6,52 (0,84H, d, J = 7,8 Hz), 6,64 (0,16H, d, J = 7,8 Hz), 6,77-6,84 (1H, m), 6,89-6,95 (1H, m), 6,99 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,07-7,25 (1H, m), 7,29-7,38 (2H, m), 7,42-7,47 (1H, m).

20

Ejemplo 355

[Fórmula química 433]

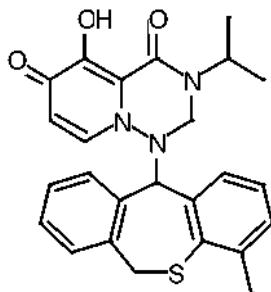


25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,91 (0,48H, s), 3,00 (2,52H, s), 3,56 (d, J = 13,8 Hz), 3,62 (0,16H, d, J = 13,8 Hz), 4,18 (0,16H, d, J = 12,9 Hz), 4,20 (0,84H, d, J = 12,9 Hz), 4,96 (0,84H, d, J = 12,9 Hz), 4,98 (0,16H, d, J = 13,8 Hz), 5,03 (0,16H, s), 5,12 (0,84H, s), 5,64 (0,84H, d, J = 13,5 Hz), 5,78-5,87 (0,32H, m), 5,89 (0,84H, d, J = 7,8 Hz), 6,50-6,56 (0,84H, m), 6,63-6,69 (1,16H, m), 6,84 (1H, dd, J = 2,4 Hz, 9,3 Hz), 6,94-6,97 (0,16H, m), 7,02 (0,84H, d, J = 7,5 Hz), 7,13-7,23 (1H, m), 7,33-7,38 (2H, m), 7,42-7,47 (1H, m).

30

Ejemplo 356

[Fórmula química 434]

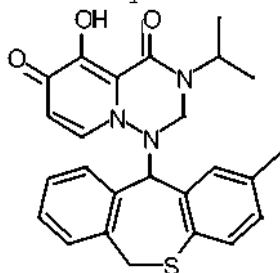


5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,08 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,24 (3H, s), 3,68 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,38 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,76-4,85 (1H, m), 4,80 (1H, d, J = 12,6 Hz), 5,14 (1H, s), 5,72 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,76 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,59 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,72 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,99 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,07 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,17-7,27 (2H, m), 7,33-7,42 (2H, m).

10

Ejemplo 357

[Fórmula química 435]

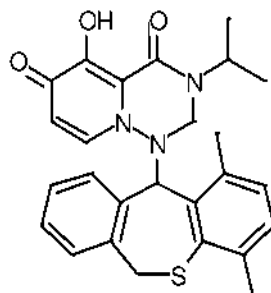


15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,10 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,58 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,37 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,76-4,87 (1H, m), 4,85 (1H, d, J = 12,6 Hz), 5,06 (1H, s), 5,65 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,79 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,54 (1H, s), 6,89 (1H, dd, J = 1,5 Hz, 8,4 Hz), 6,95 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,14-7,19 (1H, m), 7,22-7,28 (1H, m), 7,33-7,43 (2H, m).

20

Ejemplo 358

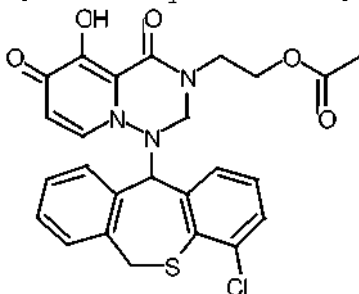
[Fórmula química 436]



25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,07 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,20 (3H, s), 2,23 (3H, s), 3,77 (1H, d, J = 12,6 Hz), 4,47 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,78-4,86 (1H, m), 4,88 (1H, 12,9 Hz), 5,49 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,83 (1H, d, J = 11,1 Hz), 5,85 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,64 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,86 (1H, J = 7,8 Hz), 7,16-7,40 (5H, m).

Ejemplo 359

[Fórmula química 437]

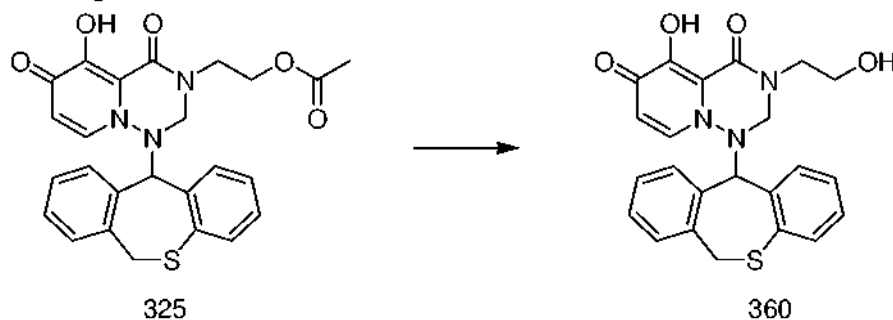


5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,94 (3H, s), 3,07 (1H, m), 3,98-4,12 (4H, m), 4,25 (2H, d, J = 13,4 Hz), 5,13 (2H, d, J = 13,3 Hz), 5,56 (1H, s), 5,66 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,68 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,87-7,51 (8H, m).

Ejemplo 360

10

[Fórmula química 438]

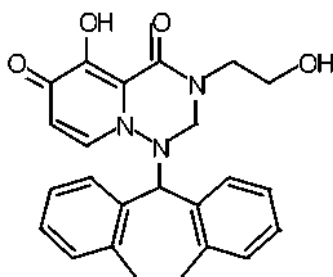


15 El compuesto 325 (46,0 mg, 0,0960 mmol) se disolvió en metanol (0,5 ml) y tetrahidrofurano (0,5 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,241 ml, 0,482 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico diluido para hacer la solución ácida y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico y la solución de reacción se concentró a presión reducida. Al compuesto resultante 360 se añadieron n-hexano-éter dietílico, y el residuo precipitado se filtró para obtener 33 mg de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,85-2,94 (1H, m), 3,52 (2H, m), 3,89 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,98 (1H, td, J = 9,1, 4,5 Hz), 4,24 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,84 (1H, s a), 5,16 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,48 (1H, s), 5,65 (2H, m), 6,86-7,55 (9H, m).
20 EM: m/z = 436 [M+H]⁺

25 Usando cuerpos de éster sintetizados de acuerdo con los Ejemplos 107, 246 y 285, y de acuerdo con el método del Ejemplo 320, se sintetizaron los compuestos 361 a 382.

Ejemplo 361

[Fórmula química 439]

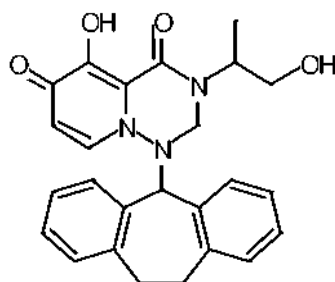


30

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,82 (3H, m), 3,49 (1H, s a), 3,71 (1H, dt, J = 16,7, 5,0 Hz), 4,03 (1H, t, J = 7,8 Hz), 4,08-4,15 (2H, m), 4,79 (1H, s a), 5,01 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,25 (1H, s), 5,51 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,72-7,41 (9H, m).

Ejemplo 362

[Fórmula química 440]

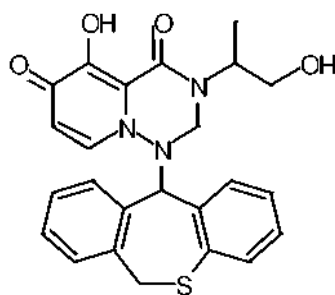


5 EM: $m/z = 432 [M+H]^+$.

Ejemplo 363

10

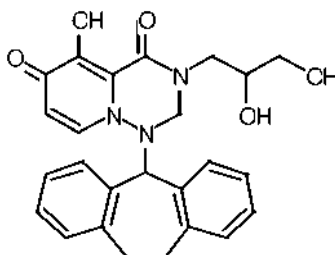
[Fórmula química 441]



EM: $m/z = 450 [M+H]^+$.

15 Ejemplo 364

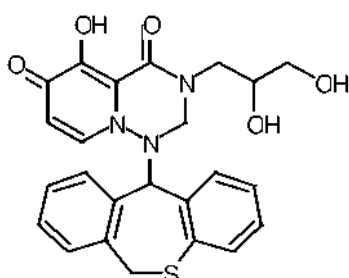
[Fórmula química 442]



20 EM: $m/z = 448 [M+H]^+$.

Ejemplo 365

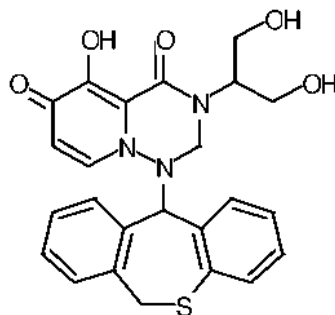
[Fórmula química 443]



25 EM: $m/z = 466 [M+H]^+$.

Ejemplo 366

[Fórmula química 444]

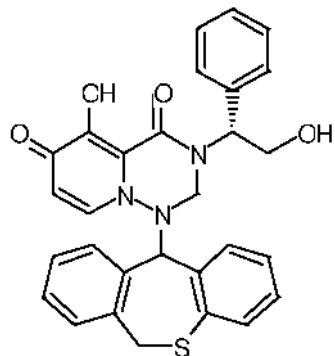


5 EM: $m/z = 466 [M+H]^+$.

Ejemplo 367

10

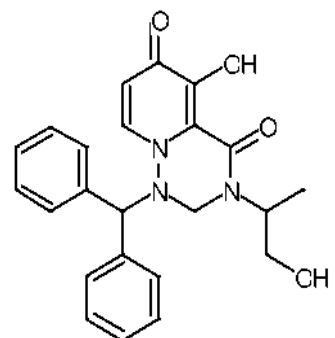
[Fórmula química 445]



EM: $m/z = 512 [M+H]^+$.

15 Ejemplo 368

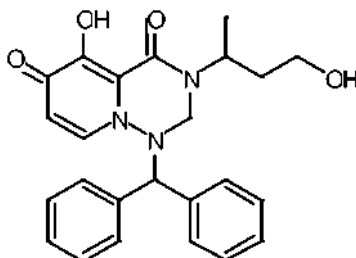
[Fórmula química 446]



20 EM: $m/z = 406 [M+H]^+$.

Ejemplo 369

[Fórmula química 447]



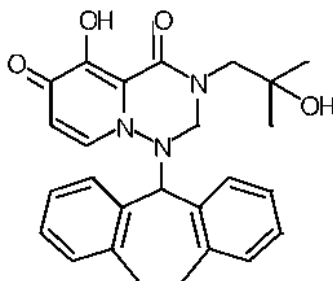
5

EM: $m/z = 420 [M+H]^+$.

Ejemplo 370

10

[Fórmula química 448]



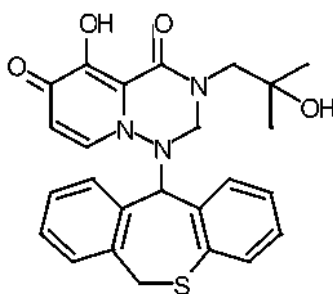
15

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,23 (3H, s), 1,24 (3H, s), 2,43 (1H, d, $J = 13,7$ Hz), 2,81-2,91 (1H, m), 2,96-3,10 (1H, m), 3,61-3,72 (1H, m), 4,02-4,14 (1H, m), 4,15 (1H, d, $J = 13,7$ Hz), 4,42 (1H, d, $J = 14,0$ Hz), 4,95 (1H, s), 5,15 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 5,74 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 6,54-6,61 (2H, m), 6,86-6,94 (1H, m), 7,11-7,39 (8H, m).
EM: $m/z = 446 [M+H]^+$.

Ejemplo 371

20

[Fórmula química 449]

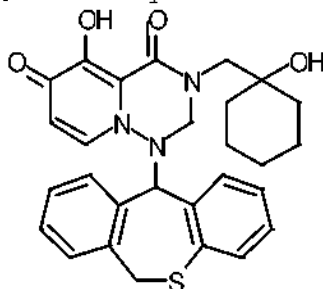


25

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,24 (3H, s), 1,26 (3H, s), 2,52 (1H, d, $J = 14,0$ Hz), 3,56 (1H, d, $J = 13,7$ Hz), 4,34 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 4,36 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 5,04 (1H, s), 5,23 (1H, d, $J = 13,7$ Hz), 5,63 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 5,84 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 6,65 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 6,76-6,84 (1H, m), 7,03-7,18 (5H, m), 7,27-7,47 (4H, m).
EM: $m/z = 464 [M+H]^+$.

Ejemplo 372

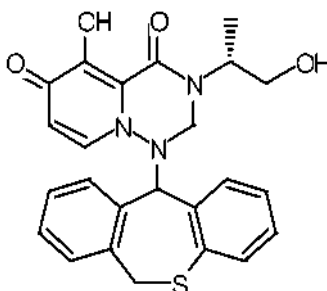
[Fórmula química 450]



5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,21-1,68 (10H, m), 2,47 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,55 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,34 (1H, d, J = 13,6 Hz),
 4,35 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,03 (1H, s), 5,25 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,63 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,79 (1H, d, J = 7,7 Hz),
 6,64 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,76-6,84 (1H, m), 7,03 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,06-7,10 (2H, m), 7,15 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,28-
 7,37 (2H, m), 7,37-7,46 (1H, m).
 10 EM: m/z = 504 [M+H]⁺.

Ejemplo 373

[Fórmula química 451]

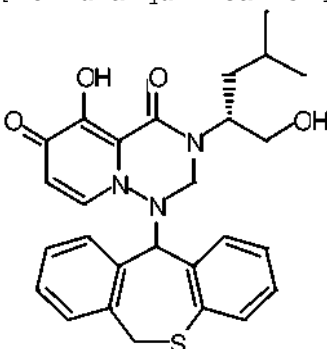


15 EM: m/z = 450 [M+H]⁺.

Ejemplo 374

20

[Fórmula química 452]

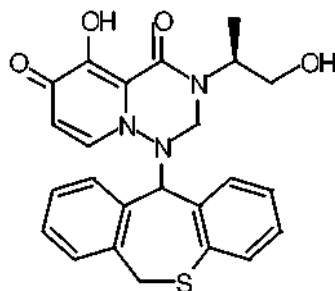


25 EM: m/z = 492 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 375

[Fórmula química 453]

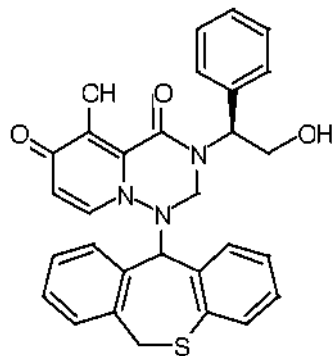


5 EM: $m/z = 445 [M+H]^+$.

Ejemplo 376

10

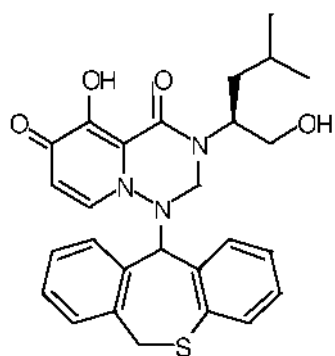
[Fórmula química 454]



EM: $m/z = 512 [M+H]^+$

15 Ejemplo 377

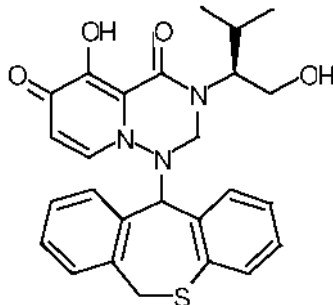
[Fórmula química 455]



20 EM: $m/z = 492 [M+H]^+$.

Ejemplo 378

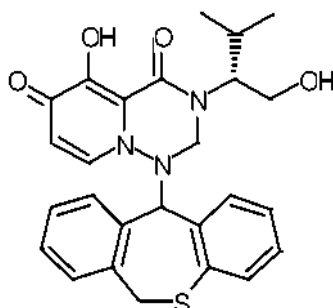
[Fórmula química 456]



5 EM: $m/z = 478 [M+H]^+$

Ejemplo 379

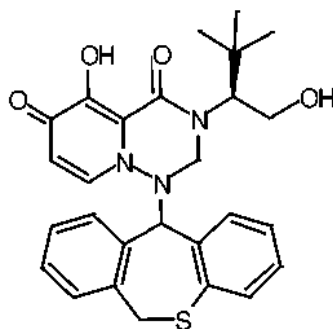
10 [Fórmula química 457]



EM: $m/z = 478 [M+H]^+$

15 Ejemplo 380

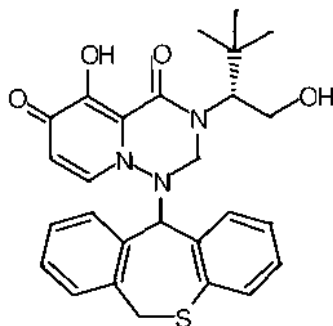
[Fórmula química 458]



20 EM: $m/z = 492 [M+H]^+$

Ejemplo 381

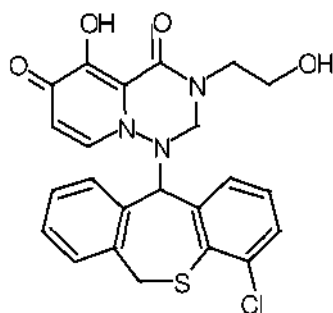
[Fórmula química 459]



5 EM: $m/z = 492 [M+H]^+$

Ejemplo 382

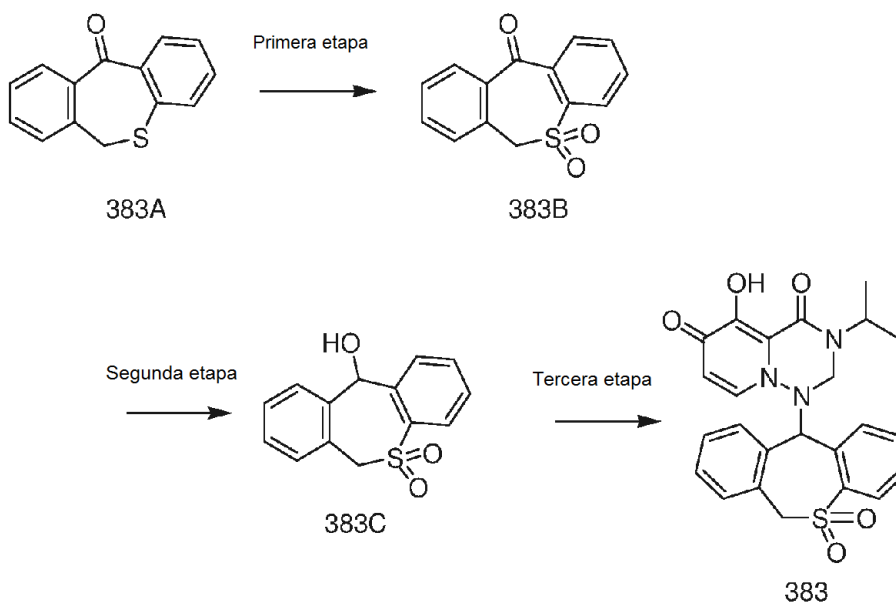
10 [Fórmula química 460]



15 RMN 1H (DMSO- d_6) δ : 2,76-2,85 (1H, m), 3,58 (2H, m), 3,92 (1H, m), 3,98 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 4,18 (1H, d, $J = 13,6$ Hz), 4,80 (1H, s a), 5,10 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 5,50-5,68 (3H, m), 6,87-7,52 (8H, m).

Ejemplo 383

[Fórmula química 461]



Primera etapa

El compuesto 383A (1,00 g, 4,42 mmol) se disolvió en diclorometano (50 ml), se añadió mCPBA (2,67 g, 15,5 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa de sulfito sódico y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico y se secó con sulfato sódico y el disolvente se retiró por destilación. Al compuesto resultante se añadieron n-hexano-diclorometano, y el residuo precipitado se filtró para obtener 1,06 g de un sólido de color blanco 383B.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,81 (2H, s), 7,29-8,12 (6H, m).

Segunda etapa

Al compuesto 383B (1,05 g, 4,07 mmol) se añadió metanol (11 ml), se añadió borohidruro sódico (185 mg, 4,88 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se vertió en agua, la mezcla se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se secó con sulfato sódico y el disolvente se retiró por destilación. Al compuesto resultante se añadieron n-hexano-diclorometano, y el residuo precipitado se filtró para obtener 1,01 g de un sólido de color blanco 383C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,84 (1H, d, J = 3,7 Hz), 4,76 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,25 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,23 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,28-7,96 (8H, m).

Tercera etapa

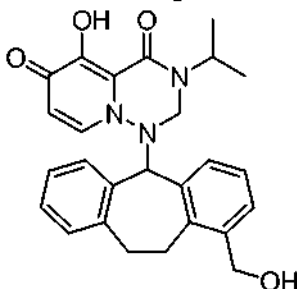
De acuerdo con el Ejemplo 107, el compuesto 383 se sintetizó por el mismo procedimiento.

EM: m/z = 466 [M+H]⁺.

Usando intermedios correspondientes a 383A a 383C que están disponibles en el mercado o se conocen en las referencias, y de acuerdo con el método del Ejemplo 383, se sintetizaron los compuestos 384 a 389.

Ejemplo 384

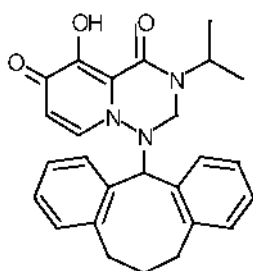
[Fórmula química 462]



RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,12-1,25 (6H, m), 2,87-3,26 (3H, m), 3,42-3,67 (1H, m), 4,00-4,08 (1H, m), 4,28-4,35 (1H, m), 4,56-4,83 (3H, m), 5,10-5,30 (1H, m), 5,89-6,11 (1H, m), 6,55-6,63 (0,5H, m), 6,71-6,75 (0,5H, m), 6,84-6,94 (1H, m), 7,03-7,47 (4H, m), 8,18-8,20 (0,5H, m), 8,48-8,49 (0,5H, m).

Ejemplo 385

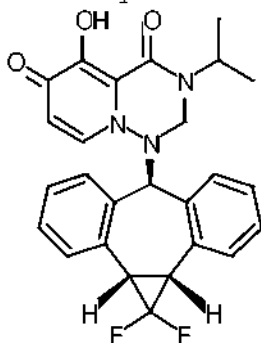
[Fórmula química 463]



RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,59 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,07-1,14 (4H, m), 1,19-1,28 (1H, m), 2,22-2,32 (1H, m), 2,73-3,12 (3H, m), 4,71-4,81 (1H, m), 4,83 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,96 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,88 (1H, d, J = 7,5 Hz), 5,89 (1H, s), 6,89 (1H, m), 7,00-7,04 (2H, m), 7,08-7,18 (2H, m), 7,22-7,27 (1H, m), 7,38 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,58-7,61 (1H, m), 7,79 (1H, d, J = 7,5 Hz).

Ejemplo 386

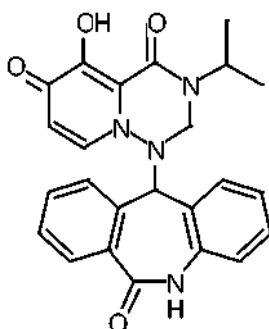
[Fórmula química 464]



- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,95 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,17 (3H, d, 6,9 Hz), 3,34 (2H, d, J = 12,3 Hz), 4,39 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,56-4,65 (1H, m), 4,85 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,93 (1H, m), 5,77 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,77-6,81 (1H, m), 6,79 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,00-7,05 (1H, m), 7,21-7,29 (2H, m), 7,32-7,42 (3H, m).

10 Ejemplo 387

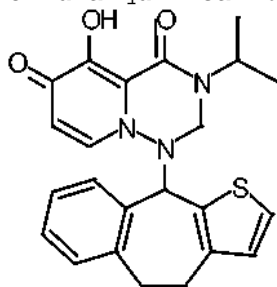
[Fórmula química 465]



- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,06-1,17 (6H, m), 4,02-4,17 (1H, m), 4,61-4,78 (2H, m), 5,16 (1H, d, J = 5,1 Hz), 5,72 (1H, t, J = 8,1 Hz), 6,54 (0,5H, d, J = 7,8 Hz), 6,84 (0,5H, d, J = 7,8 Hz), 6,91-7,08 (2H, m), 7,16-7,47 (4H, m), 7,56-7,59 (1H, m), 8,00 (0,5H, J = 6,3 Hz), 8,09-8,12 (0,5H, m), 8,51 (0,5H, s), 8,68 (0,5H, s).

20 Ejemplo 388

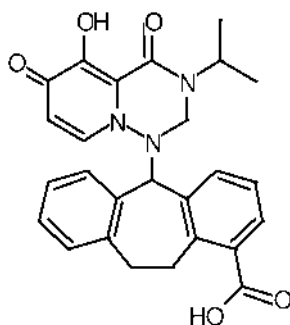
[Fórmula química 466]



- 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,19 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,25 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,76-2,91 (2H, m), 3,23-3,31 (1H, m), 4,17-4,33 (2H, m), 4,54-4,84 (2H, m), 5,18 (1H, s), 5,87 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,70 (1H, d, J = 5,1 Hz), 6,86 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,04 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,19-7,25 (2H, m), 7,32-7,38 (2H, m).

Ejemplo 389

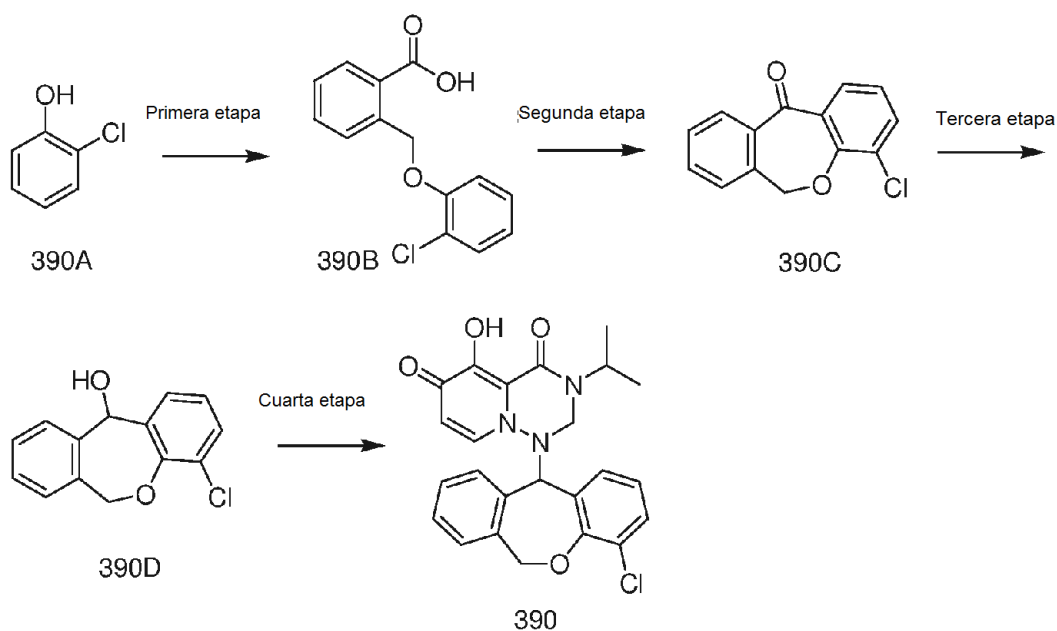
[Fórmula química 467]



5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,04-1,20 (6H, m), 2,83-3,02 (1H, m), 3,46-3,57 (1H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 4,13-4,26 (1H, m), 4,32-4,50 (1H, m), 4,56-4,62 (1H, m), 4,89 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,36 (1H, s), 5,44-5,50 (1H, m), 6,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,86 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,95-6,98 (1H, m), 7,09-6,54 (5H, m).

10 Ejemplo 390

[Fórmula química 468]



15 Primera etapa

El compuesto 390A (14,8 g, 115 mmol) se añadió a metanol (200 ml), se añadió metóxido sódico (solución en metanol al 28 %, 22,2 g, 115 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener 17,3 g de un sólido de color blanco. A 5,61 g de este se añadió ftaluro (5,00 g, 37,3 mmol) y la mezcla se agitó a 200 °C durante 1 hora. La solución de reacción se vertió en agua, la mezcla se hizo ácida con ácido clorhídrico y el precipitado de color blanco generado se filtró. Este se disolvió en cloroformo, la solución se secó con sulfato sódico y el disolvente se retiró por destilación. Al compuesto resultante se añadieron n-hexano-cloroformo-éter diisopropílico y el residuo precipitado se filtró para obtener 2,44 g de un sólido de color pardo pálido 390B. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,61 (2H, s), 6,92 (1H, td, J = 7,6, 1,4 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 8,3, 1,3 Hz), 7,21 (1H, ddd, J = 8,7, 7,0, 1,2 Hz), 7,32-7,54 (2H, m), 7,66 (1H, td, J = 7,6, 1,4 Hz), 7,92-7,99 (1H, m), 8,17 (1H, dd, J = 7,9, 1,3 Hz).

Segunda etapa

30 El compuesto 390B (2,44 g, 9,29 mmol) se disolvió en diclorometano (30 ml), se añadieron anhídrido del ácido trifluoroacético (1,44 ml, 10,2 mmol) y eterato trifluoruro de boro (0,235 ml, 1,86 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se vertió en agua, la mezcla se extrajo con

diclorometano, la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y el disolvente se retiró por destilación. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se eluyó con n-hexano-acetato de etilo (4:1, v/v) para obtener 1,76 g de un sólido de color amarillo pálido 390C.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,36 (2H, s), 7,11 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,43-7,66 (4H, m), 7,93 (1H, d, J = 6,5 Hz), 8,19 (1H, dd, J = 8,1, 1,8 Hz).

Tercera etapa

- 10 Al compuesto 390C (1,76 g, 7,19 mmol) se añadió metanol (20 ml), se añadió borohidruro sódico (327 mg, 8,63 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se vertió en agua, la mezcla se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se secó con sulfato sódico y el disolvente se retiró por destilación. Al compuesto resultante se añadieron n-hexano-diclorometano, y el residuo precipitado se filtró para obtener 1,44 g de un sólido de color blanco 390D.

- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,75 (1H, d, J = 5,0 Hz), 5,18 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,69 (1H, d, J = 5,0 Hz), 5,89 (1H, d, J = 13,6 Hz), 6,93 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,19-7,43 (6H, m).

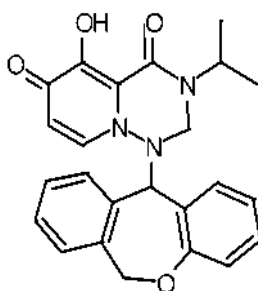
Cuarta etapa

- 20 El compuesto 390 se sintetizó por los mismos procedimientos que los del Ejemplo 107.
EM: m/z = 452 [M+H]⁺

- 25 Usando aminas que están disponibles en el mercado o se conocen en las referencias e intermedios correspondientes a 390A a 390D que están disponibles en el mercado o se conocen en las referencias, y de acuerdo con el método del Ejemplo 390, se sintetizaron los compuestos 391 a 412.

Ejemplo 391

[Fórmula química 469]



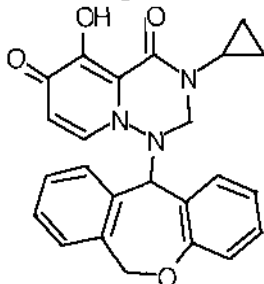
30

EM: m/z = 418 [M+H]⁺.

Ejemplo 392

35

[Fórmula química 470]

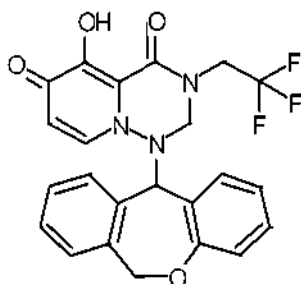


40

EM: m/z = 416 [M+H]⁺.

Ejemplo 393

[Fórmula química 471]

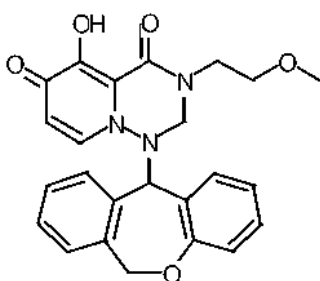


5 EM: m/z = 458 [M+H]⁺.

Ejemplo 394

10

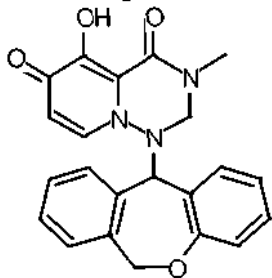
[Fórmula química 472]



EM: m/z = 434 [M+H]⁺

15 Ejemplo 395

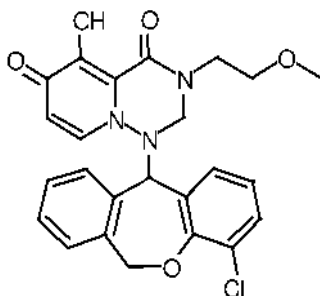
[Fórmula química 473]



20 EM: m/z = 390 [M+H]⁺

Ejemplo 396

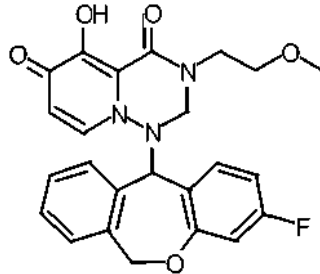
[Fórmula química 474]



25 EM: m/z = 468 [M+H]⁺

Ejemplo 397

[Fórmula química 475]

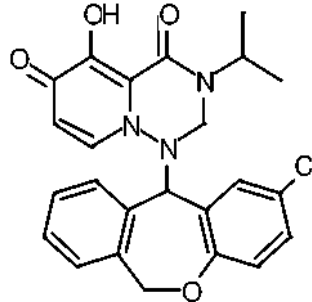


5 EM: m/z = 452 [M+H]⁺

Ejemplo 398

10

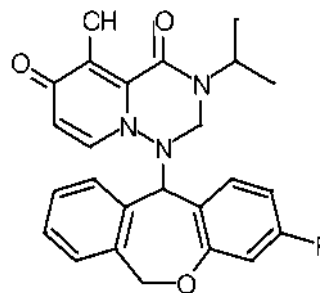
[Fórmula química 476]



15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,12-1,32 (6H, m), 4,25 (0,52H, d, J = 12,9 Hz), 4,41 (0,48H, d, J = 13,2 Hz), 4,58-4,79 (2H, m), 4,92-5,03 (2H, m), 5,73 (0,48H, d, J = 7,8 Hz), 5,89 (0,52H, d, J = 7,8 Hz), 6,12 (0,48H, d, J = 12 Hz), 6,46-6,58 (1,52H, m), 6,74-6,78 (1H, m), 6,98 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,10-7,14 (1H, m), 7,20-7,50 (4H, m).

Ejemplo 399

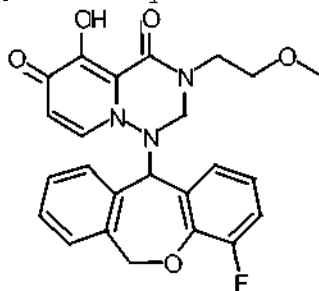
[Fórmula química 477]



20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,12-1,31 (6H, m), 4,25 (0,75H, d, J = 12,9 Hz), 4,43 (0,25H, d, J = 12,9 Hz), 4,53-4,60 (0,50H, m), 4,67-4,78 (1,5H, m), 4,90-5,05 (2H, m), 5,70 (0,25H, d, J = 7,8 Hz), 5,86 (0,75H, d, J = 7,5 Hz), 6,18 (0,25H, d, J = 13,5 Hz), 6,36-6,42 (0,75H, m), 6,49-6,56 (2H, m), 6,69-6,80 (1H, m), 6,94 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,10-7,19 (0,25H, m), 25 7,21-7,50 (3,75H, m).

Ejemplo 400

[Fórmula química 478]

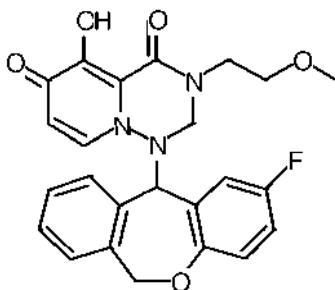


5 EM: $m/z = 452 [M+H]^+$

Ejemplo 401

10

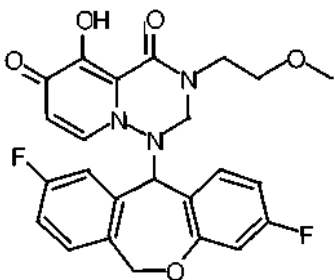
[Fórmula química 479]



EM: $m/z = 452 [M+H]^+$

15 Ejemplo 402

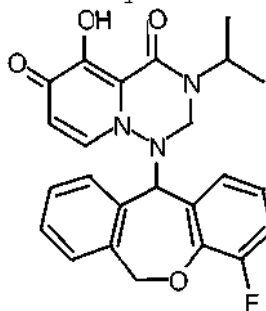
[Fórmula química 480]



20 EM: $m/z = 470 [M+H]^+$

Ejemplo 403

[Fórmula química 481]



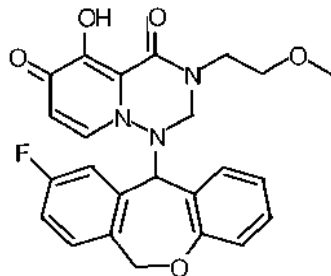
25

EM: $m/z = 436 [M+H]^+$

Ejemplo 404

5

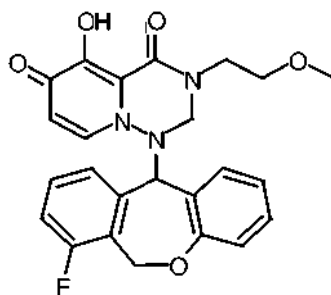
[Fórmula química 482]



EM: $m/z = 452 [M+H]^+$

10 Ejemplo 405

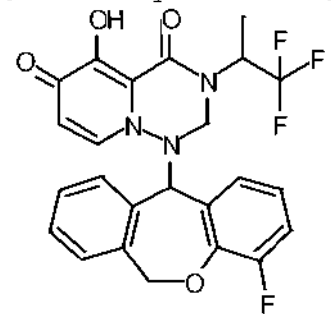
[Fórmula química 483]



15 EM: $m/z = 452 [M+H]^+$

Ejemplo 406

[Fórmula química 484]

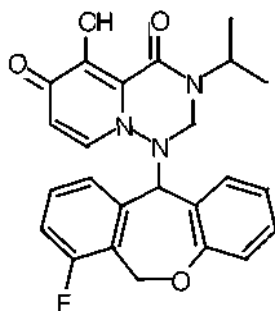


20

EM: $m/z = 490 [M+H]^+$

Ejemplo 407

[Fórmula química 485]

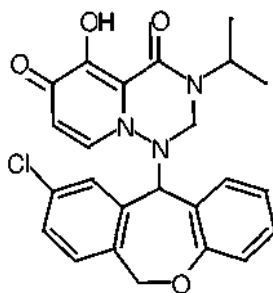


5 EM: m/z = 436 [M+H]⁺

Ejemplo 408

10

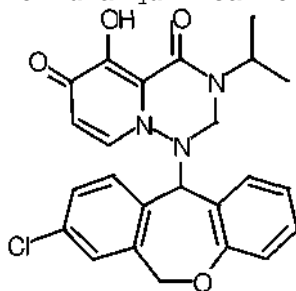
[Fórmula química 486]



EM: m/z = 452 [M+H]⁺

15 Ejemplo 409

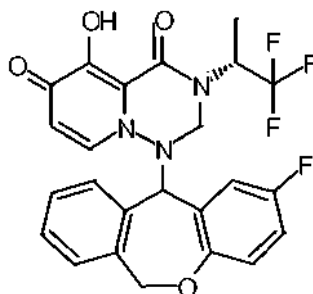
[Fórmula química 487]



20 EM: m/z = 452 [M+H]⁺

Ejemplo 410

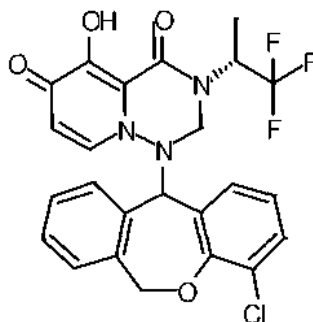
[Fórmula química 488]



5 EM: $m/z = 490 [M+H]^+$

Ejemplo 411

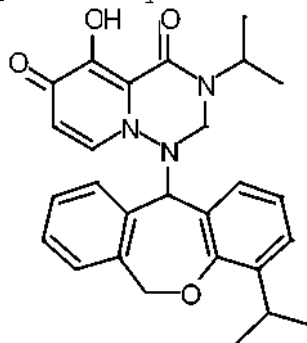
10 [Fórmula química 489]



EM: $m/z = 506 [M+H]^+$

15 Ejemplo 412

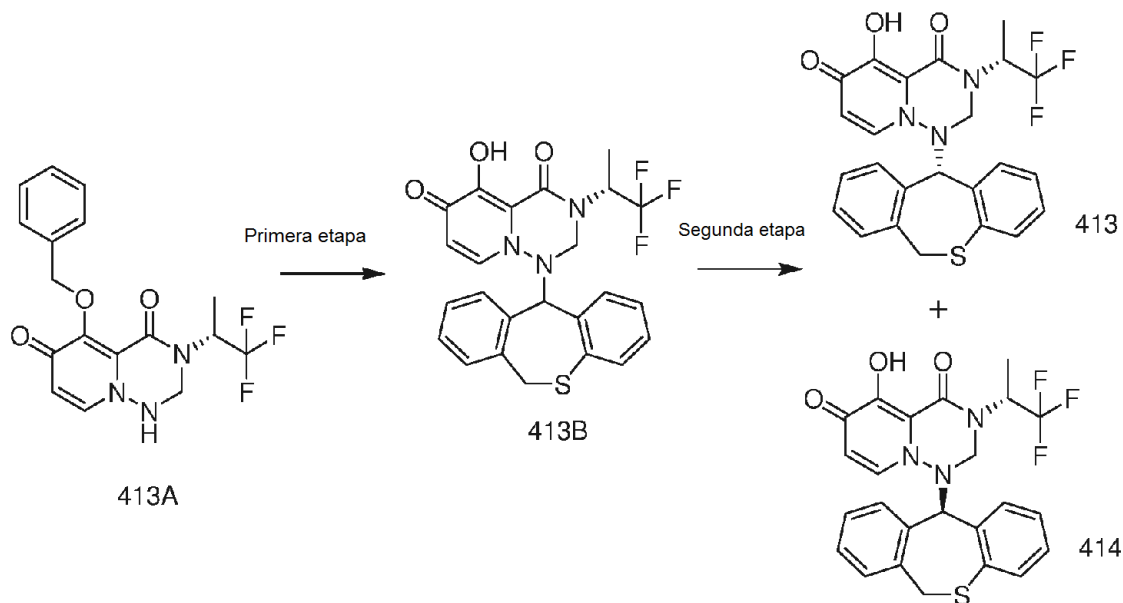
[Fórmula química 490]



20 RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 1,13-1,31 (12H, m), 3,28-3,37 (0,50H, m), 3,44-3,53 (0,50H, m), 4,29-4,36 (1H, m), 4,65-4,76 (2H, m), 4,98-5,05 (2H, m), 6,37 (0,5H, d, $J = 12,9$ Hz), 6,45 (0,5H, d, $J = 7,5$ Hz), 6,67 (0,5H, t, $J = 7,8$ Hz), 6,81 (0,5H, 7,8 Hz), 6,98-7,08 (2H, m), 7,14 (0,5H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,22-7,45 (2,5H, m).

Ejemplo 413, Ejemplo 414

[Fórmula química 491]



5

Primera etapa

El compuesto 413A (200 mg, 0,544 mmol) obtenido por los mismos procedimientos que los del Ejemplo 95, y 6,11-dihidrodibenzo[b,e]tiepin-11-ol (124 mg 0,554 mmol) se disolvieron en ácido acético (8 ml) y se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (2 ml) en refrigeración con agua. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto de 413B.

15

Segunda etapa

El compuesto 413B obtenido en la primera etapa se disolvió en diclorometano (2 ml), se añadieron anhídrido del ácido acético (0,154 ml, 1,63 mmol), trietilamina (0,226 ml, 1,63 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (cat.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se retiró por destilación, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (97:3, v/v), y los diastereómeros se resolvieron. Estos se disolvieron en metanol (1 ml) y tetrahydrofrano (1 ml), respectivamente, se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,198 ml, 0,397 mmol) y la mezcla se agitó temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se vertió en agua y la mezcla se hizo ácida con ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al compuesto resultante se añadieron acetato de etilo-éter dietílico, y el residuo precipitado por fraccionado se filtró para obtener el compuesto 413 (22 mg) y el compuesto 414 (20 mg), respectivamente.

Ejemplo 413

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,20 (3H, d, J = 7,4 Hz), 3,92 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,45 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,12 (1H, d, J = 12,8 Hz), 5,60 (4H, m), 6,87-7,60 (9H, m).
EM: m/z = 488 [M+H]⁺

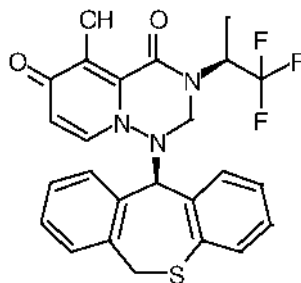
Ejemplo 414

35 EM: m/z = 488 [M+H]⁺

De acuerdo con el Ejemplo 413, se sintetizaron los compuestos 414 a 475 usando el mismo procedimiento.

Ejemplo 415

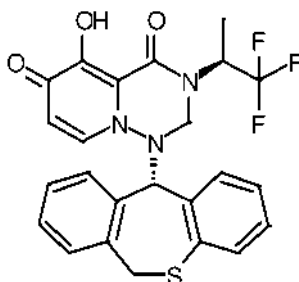
[Fórmula química 492]



- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,16 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,88 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,41 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,07 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,42-5,52 (1H, m), 5,62 (3H, m), 6,82-7,56 (9H, m).
EM: m/z = 488 [M+H]⁺

10 Ejemplo 416

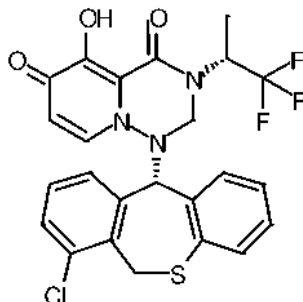
[Fórmula química 493]



- 15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,35 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,88 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,44 (1H, d, J = 12,7 Hz), 5,15 (1H, d, J = 12,5 Hz), 5,16 (1H, m), 5,29 (1H, s), 5,57 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,64 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,81-7,45 (9H, m).
EM: m/z = 488 [M+H]⁺

20 Ejemplo 417

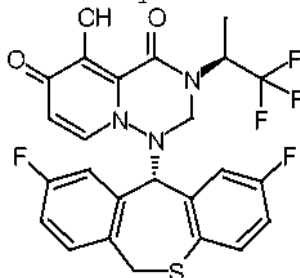
[Fórmula química 494]



- 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,22 (3H, d, J = 7,2 Hz), 4,32 (1H, d, J = 13,9 Hz), 4,49 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,90 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,15 (1H, s), 5,47-5,65 (2H, m), 5,83 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,69 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,80-6,87 (1H, m), 7,07-7,24 (5H, m), 7,54 (1H, d, J = 7,9 Hz).
EM: m/z = 522 [M+H]⁺

Ejemplo 418

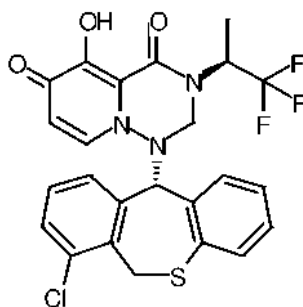
[Fórmula química 495]



- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,48 (3H, d, J = 7,1 Hz), 3,63 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,49 (1H, d, J = 12,6 Hz), 5,03 (1H, s), 5,28-5,45 (2H, m), 5,53 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,73 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,50 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz), 6,79-6,86 (1H, m), 6,90 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 8,8, 5,2 Hz), 7,10 (1H, ddd, J = 8,1, 2,5, 1,2 Hz), 7,25 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 8,5, 5,5 Hz).
- 10 EM: m/z = 524 [M+H]⁺.

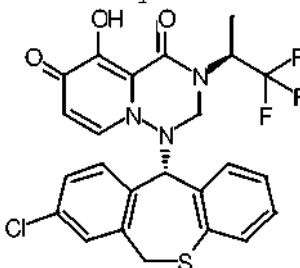
Ejemplo 419

[Fórmula química 496]



- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,50 (3H, d, J = 7,1 Hz), 4,28 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,50 (1H, d, J = 12,4 Hz), 5,17 (1H, s), 5,26-5,44 (2H, m), 5,60-5,69 (2H, m), 6,65 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,73-6,80 (1H, m), 7,01-7,21 (5H, m), 7,48 (1H, d, J = 8,0 Hz). EM: m/z = 522 [M+H]⁺.
- 20 Ejemplo 420

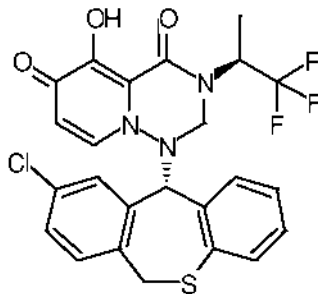
[Fórmula química 497]



- 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,49 (3H, d, J = 7,4 Hz), 3,51 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,48 (1H, d, J = 12,6 Hz), 5,12 (1H, s), 5,28-5,44 (2H, m), 5,60-5,70 (2H, m), 6,65 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,73-6,80 (1H, m), 7,00-7,06 (2H, m), 7,10 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,31 (1H, d, J = 1,9 Hz).
- 30 EM: m/z = 522 [M+H]⁺.

Ejemplo 421

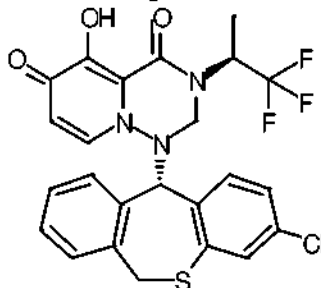
[Fórmula química 498]



5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,53 (3H, d, J = 7,4 Hz), 3,59 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,51 (1H, d, J = 12,6 Hz), 5,12 (1H, s), 5,30-5,48 (2H, m), 5,62-5,70 (2H, m), 6,71 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,80-6,83 (1H, m), 7,07-7,11 (2H, m), 7,18 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,22 (1H, s), 7,28 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,1 Hz).
 10 EM: m/z = 522 [M+H]⁺.

Ejemplo 422

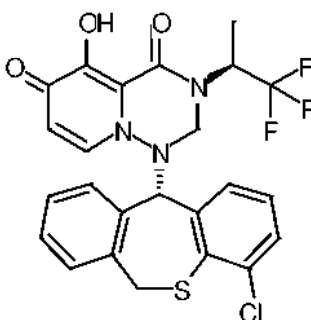
[Fórmula química 499]



15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,49 (3H, d, J = 7,4 Hz), 3,59 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,48 (1H, d, J = 12,4 Hz), 5,12 (1H, s), 5,29-5,39 (2H, m), 5,66 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,73 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,61 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,04 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,12-7,20 (2H, m), 7,23-7,27 (1H, m), 7,31 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,36-7,44 (1H, m).
 20 EM: m/z = 522 [M+H]⁺.

Ejemplo 423

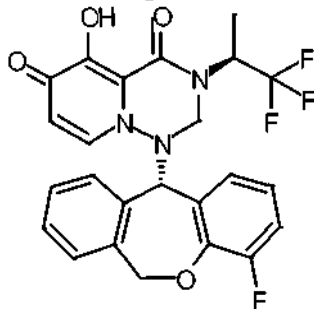
[Fórmula química 500]



25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,47 (3H, d, J = 7,1 Hz), 3,69 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,49 (1H, d, J = 12,6 Hz), 5,21 (1H, s), 5,27 (1H, d, J = 12,6 Hz), 5,30-5,40 (1H, m), 5,70 (1H, d, J = 7,7 Hz), 5,75 (1H, d, J = 13,5 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 7,8, 1,5 Hz), 6,73 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,13 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,15-7,22 (2H, m), 7,25-7,29 (1H, m), 7,32 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,37-7,45 (1H, m).
 30 EM: m/z = 522 [M+H]⁺.

Ejemplo 424

[Fórmula química 501]

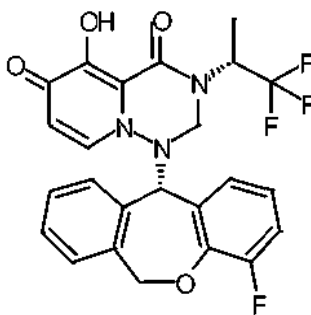


5 EM: m/z = 490 [M+H]⁺.

Ejemplo 425

10

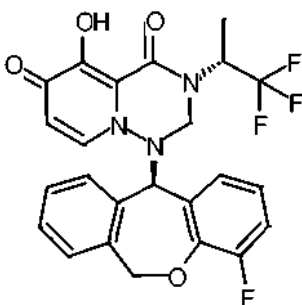
[Fórmula química 502]



EM: m/z = 490 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 426

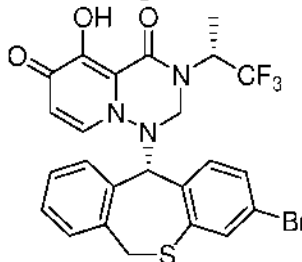
[Fórmula química 503]



20 EM: m/z = 490 [M+H]⁺.

Ejemplo 427

[Fórmula química 504]

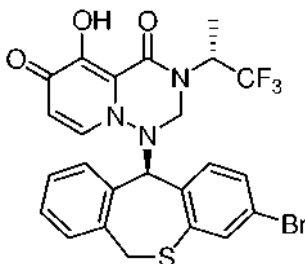


25

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,14 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,64 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,48 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,88 (1H, d, J = 12,8 Hz), 5,08 (1H, s), 5,51 (1H, m), 5,60 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,93 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,58 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 2,0, 8,1 Hz), 7,18 (2H, m), 7,29 (1H, m), 7,37-7,45 (2H, m).

5 Ejemplo 428

[Fórmula química 505]

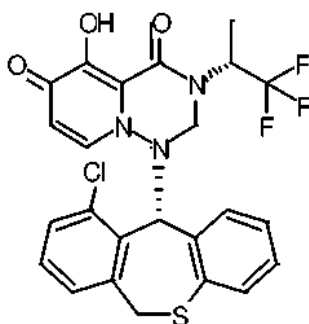


10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,41 (3H, d, J = 7,5 Hz), 3,61 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,55 (1H, d, J = 12,5 Hz), 5,06 (1H, d, J = 12,5 Hz), 5,16 (1H, s), 5,34 (1H, m), 5,63 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,87 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,61 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 1,8, 8,1 Hz), 7,16-7,41 (5H, m).

Ejemplo 429

15

[Fórmula química 506]

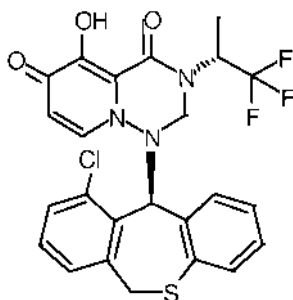


20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,15 (3H, d, J = 7,4 Hz), 3,64 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,44 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,87 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,44-5,57 (1H, m), 5,68 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,83 (1H, d, J = 7,7 Hz), 5,94 (1H, s), 6,78-6,91 (2H, m), 7,08-7,18 (3H, m), 7,28-7,38 (3H, m).
EM: m/z = 522 [M+H]⁺.

Ejemplo 430

25

[Fórmula química 507]



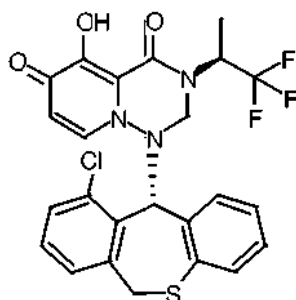
EM: m/z = 522 [M+H]⁺.

30

1

Ejemplo 431

[Fórmula química 508]



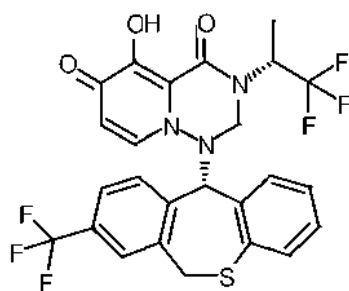
5

EM: m/z = 522 [M+H]⁺

Ejemplo 432

10

[Fórmula química 509]



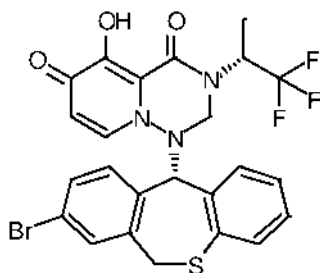
15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,21 (3H, d, J = 7,4 Hz), 3,70 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,43 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,93 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,21 (1H, s), 5,46-5,60 (1H, m), 5,70 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,84 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,73 (1H, d, J = 7,1 Hz), 6,82-6,89 (1H, m), 7,08-7,17 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,67 (1H, s).

EM: m/z = 071 [M+H]⁺.

Ejemplo 433

20

[Fórmula química 510]

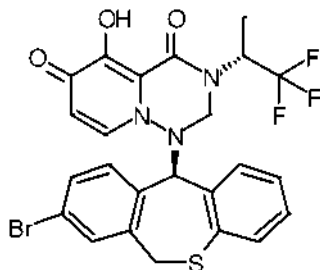


25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,22 (3H, d, J = 7,1 Hz), 3,56 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,48 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,90 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,09 (1H, s), 5,46-5,60 (1H, m), 5,62 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,82 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,69 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,84 (1H, dt, J = 10,0, 3,5 Hz), 7,04-7,14 (3H, m), 7,17 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,55 (1H, d, J = 1,9 Hz).

EM: m/z = 433 [M+H]⁺.

Ejemplo 434

[Fórmula química 511]

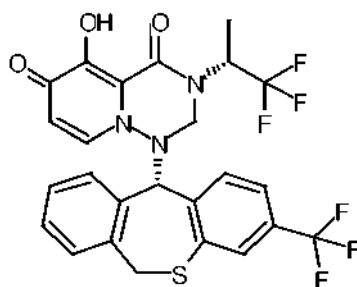


5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,44 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 3,54 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 4,54 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 5,10 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 5,16 (1H, s), 5,31-5,45 (1H, m), 5,65 (1H, d, $J = 13,3$ Hz), 5,73 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,71 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,77-6,84 (1H, m), 7,03-7,11 (3H, m), 7,22 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,40 (1H, dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 2,0$ Hz). EM: $m/z = 433$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Ejemplo 435

[Fórmula química 512]

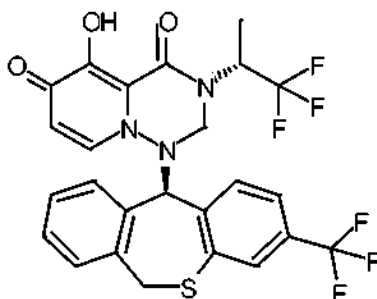


15 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,14 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 3,70 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 4,51 (1H, d, $J = 13,1$ Hz), 4,90 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 5,19 (1H, s), 5,44-5,58 (1H, m), 5,62 (1H, d, $J = 13,3$ Hz), 5,87 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,86 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,07 (1H, dd, $J = 8,2, 1,4$ Hz), 7,15-7,22 (2H, m), 7,27-7,51 (4H, m). EM: $m/z = 433$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

Ejemplo 436

[Fórmula química 513]

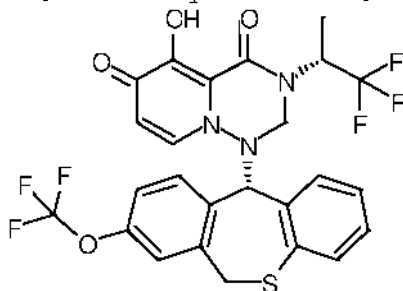


25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,48 (3H, d, $J = 7,4$ Hz), 3,71 (1H, d, $J = 13,3$ Hz), 4,60 (1H, d, $J = 12,6$ Hz), 5,21 (1H, d, $J = 12,6$ Hz), 5,29 (1H, s), 5,32-5,46 (1H, m), 5,70 (1H, d, $J = 13,3$ Hz), 5,80 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 6,91 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,20-7,29 (2H, m), 7,33-7,51 (4H, m). EM: $m/z = 433$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

Ejemplo 437

[Fórmula química 514]



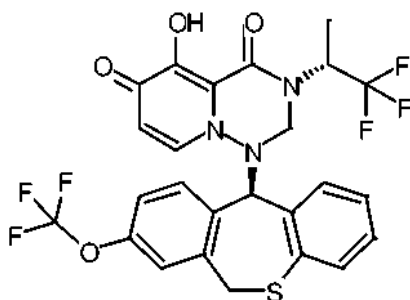
5

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,21 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 3,60 (1H, d, $J = 13,6$ Hz), 4,46 (1H, d, $J = 13,1$ Hz), 4,90 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 5,15 (1H, s), 5,47-5,59 (1H, m), 5,68 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 5,83 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,70 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 6,80-6,88 (1H, m), 7,07-7,26 (6H, m).
EM: $m/z = 433$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Ejemplo 438

[Fórmula química 515]



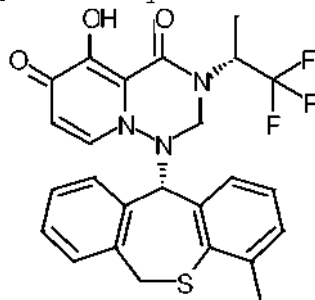
15

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,42 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 3,57 (1H, d, $J = 13,3$ Hz), 4,55 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 5,05 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 5,23 (1H, s), 5,32-5,47 (1H, m), 5,70 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 5,77 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,74 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,79-6,87 (1H, m), 7,04-7,26 (6H, m).
EM: $m/z = 433$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

Ejemplo 439

[Fórmula química 516]



25

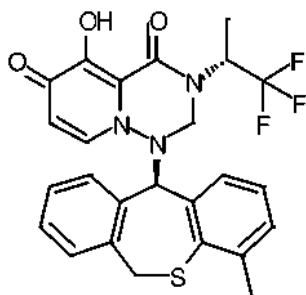
RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,20 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,29 (3H, s), 3,76 (1H, d, $J = 13,3$ Hz), 4,54 (1H, d, $J = 13,1$ Hz), 4,92 (1H, d, $J = 13,1$ Hz), 5,18 (1H, s), 5,50-5,62 (1H, m), 5,71 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 5,84 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 6,63 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 6,78 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,23 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,28-7,34 (1H, m), 7,39-7,51 (2H, m).

30

EM: $m/z = 433$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 440

[Fórmula química 517]

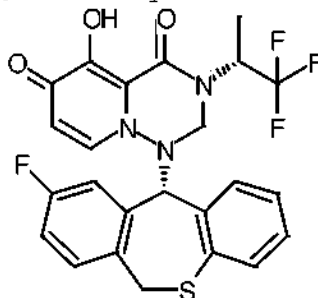


5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,27 (3H, s), 3,74 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,61 (1H, d, J = 12,4 Hz), 5,07 (1H, d, J = 12,4 Hz), 5,27 (1H, s), 5,31-5,44 (1H, m), 5,75 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,80 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,67 (1H, d, J = 7,1 Hz), 6,77 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,04 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,21-7,47 (5H, m).
EM: m/z = 433 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 441

[Fórmula química 518]

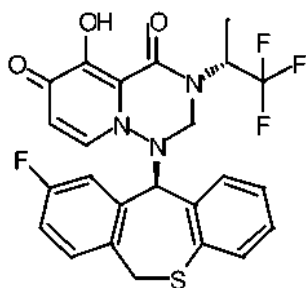


15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,22 (3H, d, J = 7,2 Hz), 3,94 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,45 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,08 (1H, d, J = 12,8 Hz), 5,56 (4H, dm), 6,84-7,54 (8H, m).

Ejemplo 442

20

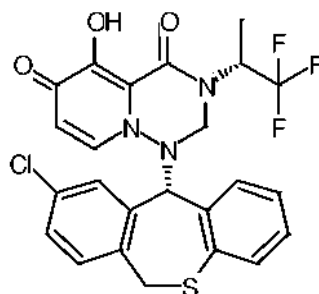
[Fórmula química 519]



25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,37 (3H, d, J = 7,2 Hz), 3,98 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,48 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,21 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,22 (1H, m), 5,38 (1H, s), 5,52 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,67 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,87-7,57 (8H, m).

Ejemplo 443

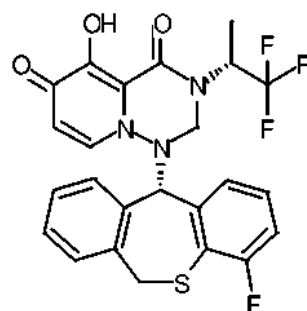
[Fórmula química 520]



- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,19 (3H, d, J = 7,2 Hz), 3,92 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,43 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,05 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,54 (4H, m), 7,29 (8H, m).
EM: m/z = 522 [M+H]⁺

10 Ejemplo 444

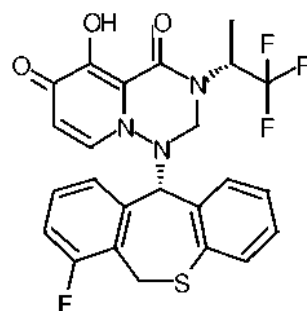
[Fórmula química 521]



- 15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,13 (3H, d, J = 7,0 Hz), 4,00 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,40 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,05 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,44 (1H, m), 5,62-5,71 (3H, m), 6,82-7,56 (8H, m).
EM: m/z = 506 [M+H]⁺

20 Ejemplo 445

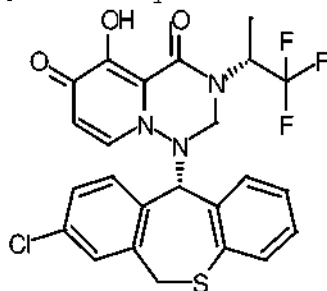
[Fórmula química 522]



- 25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,23 (3H, d, J = 7,2 Hz), 4,14 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,60 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,10 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,48 (1H, d, J = 15,6 Hz), 5,49 (1H, m), 5,69 (1H, d, J = 7,9 Hz), 5,70 (1H, s), 6,89-7,47 (8H, m).
EM: m/z = 506 [M+H]⁺

Ejemplo 446

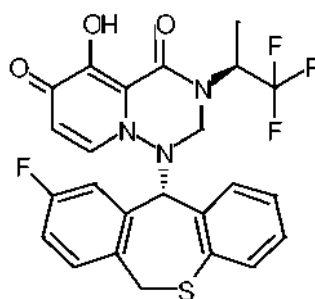
[Fórmula química 523]



- 5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,22 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,93 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,49 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,05 (1H, d, J = 13,7 Hz), 5,57 (4H, m), 6,87-7,61 (8H, m).
EM: m/z = 522 [M+H] $^+$

10 Ejemplo 447

[Fórmula química 524]

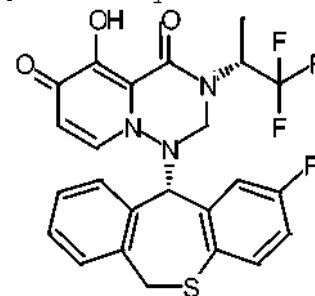


- 15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,41 (3H, d, J = 7,2 Hz), 3,98 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,48 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,21 (1H, d, J = 14,4 Hz), 5,22 (1H, m), 5,39 (1H, s), 5,52 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,67 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,88-7,57 (8H, m).
EM: m/z = 506 [M+H] $^+$

Ejemplo 448

20

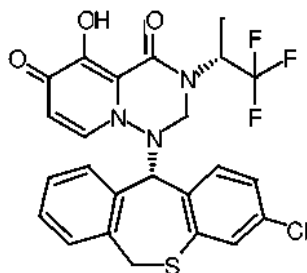
[Fórmula química 525]



- 25 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,19 (3H, d, J = 7,2 Hz), 3,94 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,44 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,12 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,46-5,68 (3H, m), 5,76 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,27 (8H, m).
EM: m/z = 506 [M+H] $^+$

Ejemplo 449

[Fórmula química 526]

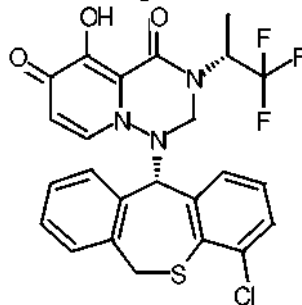


5

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,14 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 3,93 (1H, d, $J = 13,3$ Hz), 4,40 (1H, d, $J = 13,1$ Hz), 5,07 (1H, d, $J = 13,0$ Hz), 5,46 (1H, m), 5,62 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 5,64 (1H, s), 5,75 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,94-7,55 (8H, m).
EM: $m/z = 522$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 Ejemplo 450

[Fórmula química 527]

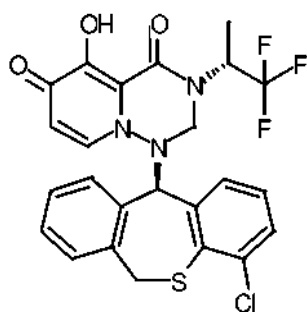


15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,14 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 4,03 (1H, d, $J = 13,3$ Hz), 4,41 (1H, d, $J = 13,3$ Hz), 5,06 (1H, d, $J = 13,0$ Hz), 5,46 (1H, m), 5,69 (3H, m), 6,88-7,57 (8H, m).
EM: $m/z = 522$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 451

20

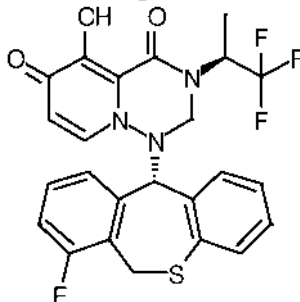
[Fórmula química 528]



25 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,35 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 4,03 (1H, d, $J = 13,3$ Hz), 4,43 (1H, d, $J = 13,0$ Hz), 5,14 (1H, t, $J = 12,6$ Hz), 5,15 (1H, m), 5,42 (1H, s), 5,63 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 5,65 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,88-7,44 (8H, m).
EM: $m/z = 522$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 452

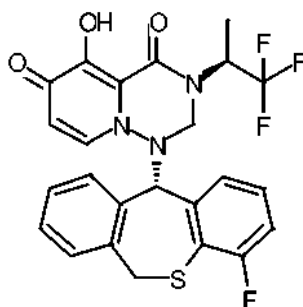
[Fórmula química 529]



- 5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,42 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 4,14 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 4,57 (1H, d, $J = 13,1$ Hz), 5,14 (1H, d, $J = 13,0$ Hz), 5,15 (1H, m), 5,30 (1H, d, $J = 13,0$ Hz), 5,40 (1H, s), 5,68 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 6,89-7,38 (8H, m).
EM: $m/z = 506$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 Ejemplo 453

[Fórmula química 530]

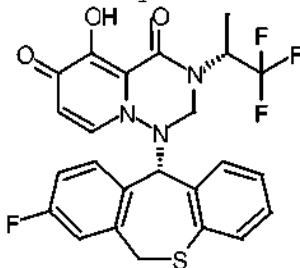


- 15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,40 (3H, d, $J = 7,4$ Hz), 4,05 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 4,47 (1H, d, $J = 13,1$ Hz), 5,18 (1H, m), 5,19 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 5,46 (1H, s), 5,65 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 5,74 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,89-7,52 (8H, m).
EM: $m/z = 506$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 454

20

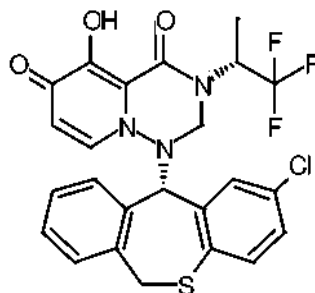
[Fórmula química 531]



- 25 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,20 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 3,89 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 4,46 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 5,05 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 5,44-5,66 (4H, m), 6,83-7,63 (8H, m).
EM: $m/z = 506$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 455

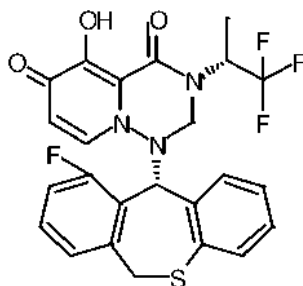
[Fórmula química 532]



- 5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,16 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,92 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,39 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,07 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,47 (1H, m), 5,60 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,68 (1H, s), 5,72 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,07-7,54 (8H, m).
EM: m/z = 522 [M+H] $^+$

10 Ejemplo 456

[Fórmula química 533]

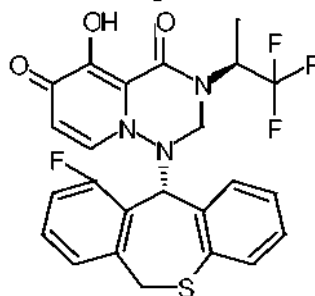


- 15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,13 (5H, d, J = 6,3 Hz), 4,00 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,52 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,09 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,49-5,69 (4H, m), 6,84-7,51 (8H, m).
EM: m/z = 506 [M+H] $^+$

Ejemplo 457

20

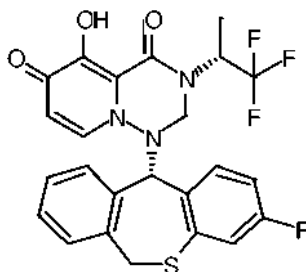
[Fórmula química 534]



- 25 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,40 (3H, d, J = 7,2 Hz), 4,02 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,53 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,20 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,26 (1H, m), 5,67 (3H, m), 7,18 (8H, m).
EM: m/z = 506 [M+H] $^+$

Ejemplo 458

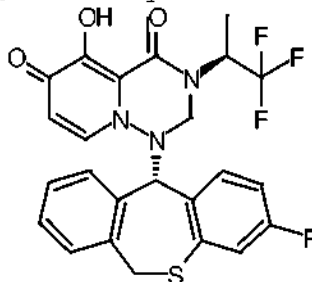
[Fórmula química 535]



- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,15 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,91 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,39 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,06 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,45 (1H, m), 5,62 (1H, s), 5,63 (1H, t, J = 13,5 Hz), 5,74 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,71-7,55 (8H, m).
EM: m/z = 506 [M+H]⁺

10 Ejemplo 459

[Fórmula química 536]

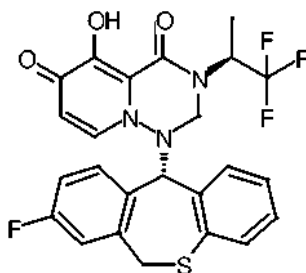


- 15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,39 (3H, d, J = 7,4 Hz), 3,95 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,46 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,19 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,20 (1H, m), 5,41 (1H, s), 5,62 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,76 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,72-7,50 (8H, m).
EM: m/z = 506 [M+H]⁺

Ejemplo 460

20

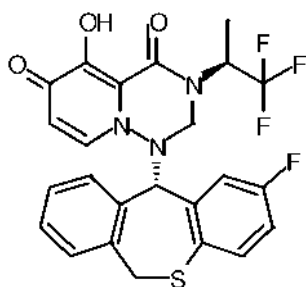
[Fórmula química 537]



- 25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,42 (3H, d, J = 7,2 Hz), 3,94 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,50 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,17 (1H, d, J = 12,4 Hz), 5,18 (1H, m), 5,39 (1H, s), 5,60-5,69 (2H, m), 6,87-7,42 (8H, m).
EM: m/z = 506 [M+H]⁺

Ejemplo 461

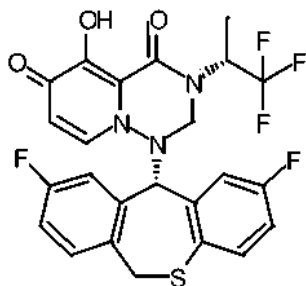
[Fórmula química 538]



- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,35 (3H, d, J = 7,2 Hz), 3,91 (1H, d, J = 13,0 Hz), 4,43 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,15 (1H, d, J = 12,8 Hz), 5,16 (1H, m), 5,41 (1H, s), 5,47 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,69 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,00-7,45 (8H, m).
EM: m/z = 506 [M+H]⁺

10 Ejemplo 462

[Fórmula química 539]

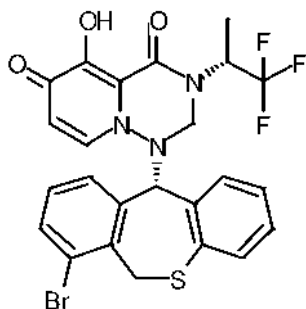


- 15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,21 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,97 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,46 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,09 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,50 (1H, m), 5,51 (1H, d, J = 12,8 Hz), 5,65 (1H, s), 5,72 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,85-7,55 (7H, m).
EM: m/z = 524 [M+H]⁺

Ejemplo 463

20

[Fórmula química 540]

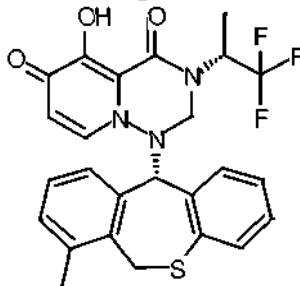


EM: m/z = 568 [M+H]⁺

25

Ejemplo 464

[Fórmula química 541]

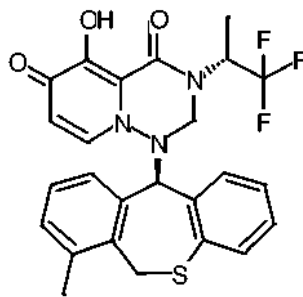


5 EM: m/z = 502 [M+H]⁺

Ejemplo 465

10

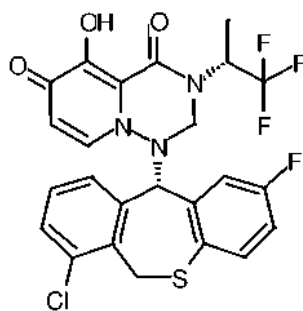
[Fórmula química 542]



EM: m/z = 502 [M+H]⁺

15 Ejemplo 466

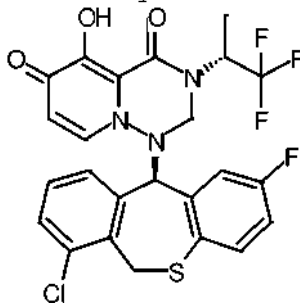
[Fórmula química 543]



20 EM: m/z = 540 [M+H]⁺

Ejemplo 467

[Fórmula química 544]



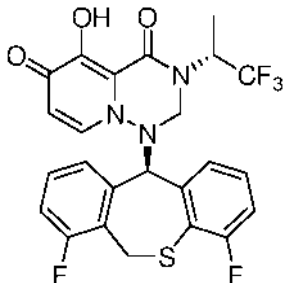
25

EM: m/z = 540 [M+H]⁺

Ejemplo 468

5

[Fórmula química 545]

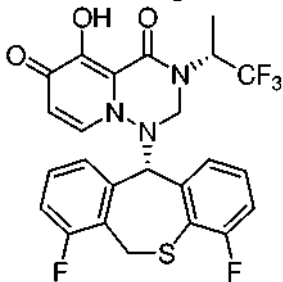


RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,13 (3H, d, J = 5,8 Hz), 4,20 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,58 (1H, d, J = 12,7 Hz), 4,99 (1H, d, J = 12,7 Hz), 5,29-5,42 (3H, m), 5,84 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,60 (1H, m), 6,79-7,01 (3H, m), 7,19-7,28 (4H, m).

10 EM: m/z = 524 [M+H]⁺.

Ejemplo 469

[Fórmula química 546]



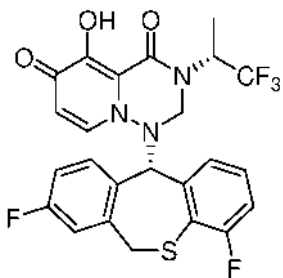
15

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,19 (3H, d, J = 7,6 Hz), 4,21 (1H, d, J = 13,9 Hz), 4,48 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,89 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,22 (1H, s), 5,37 (1H, dd, J = 2,1, 13,9 Hz), 5,52 (1H, m), 5,86 (1H, d, J = 7,6), 6,55 (1H, m), 6,83 (1H, m), 6,96 (1H, m), 7,14 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,19-7,30 (4H, m).

20 EM: m/z = 524 [M+H]⁺.

Ejemplo 470

[Fórmula química 547]



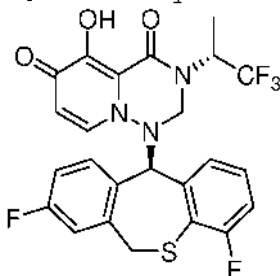
25

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,19 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,65 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,47 (1H, d, J = 13,0 Hz), 4,87 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,18 (1H, s), 5,50 (1H, m), 5,69 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,85 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,53 (1H, m), 6,83 (1H, m), 6,91-7,01 (2H, m), 7,11 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,10-7,20 (3H, m).

30 EM: m/z = 524 [M+H]⁺.

Ejemplo 471

[Fórmula química 548]

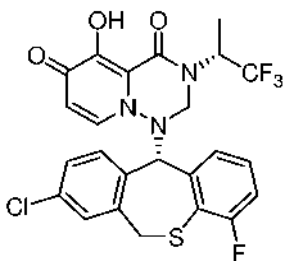


5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,13 (3H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,63 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 4,56 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 5,02 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 5,26 (1H, s), 5,38 (1H, m), 5,71 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 5,81 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,57 (1H, m), 6,81 (1H, m), 6,91 (1H, m), 6,99 (1H, dd, $J = 2,6, 8,2$ Hz), 7,05 (1H, dd, $J = 2,6, 8,7$ Hz), 7,17 (2H, m), 7,19 (1H, d, $J = 7,6$ Hz).
EM: $m/z = 524$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Ejemplo 472

[Fórmula química 549]

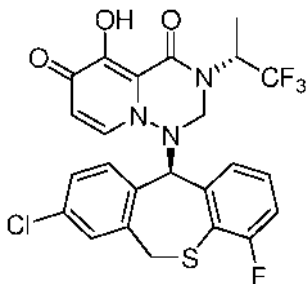


15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, d, $J = 7,4$ Hz), 3,66 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 4,47 (1H, d, $J = 13,3$ Hz), 4,88 (1H, d, $J = 13,3$ Hz), 5,17 (1H, s), 5,52 (1H, m), 5,66 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 5,85 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 6,54 (1H, m), 6,83 (1H, m), 6,95 (1H, m), 7,11-7,14 (2H, m), 7,23-7,29 (2H, m), 7,41 (1H, d, $J = 2,0$ Hz).
EM: $m/z = 540$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

Ejemplo 473

[Fórmula química 550]

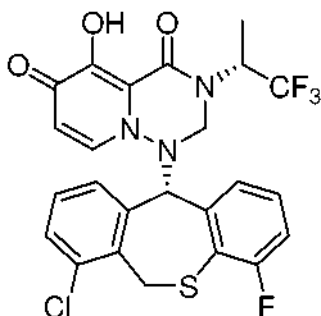


25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,13 (3H, d, $J = 6,2$ Hz), 3,63 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 4,55 (1H, d, $J = 12,6$ Hz), 5,04 (1H, d, $J = 12,6$ Hz), 5,25 (1H, s), 5,38 (1H, m), 5,69 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 5,80 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 6,58 (1H, m), 6,82 (1H, m), 6,92 (1H, m), 7,13 (1H, m), 7,19 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,24-7,29 (2H, m), 7,34 (1H, d, $J = 2,2$ Hz).
EM: $m/z = 540$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

Ejemplo 474

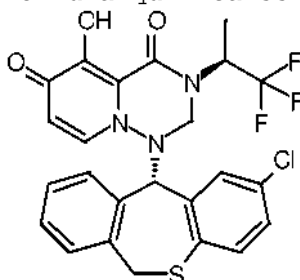
[Fórmula química 551]



5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,19 (3H, d, J = 7,3 Hz), 4,40 (1H, d, J = 13,9 Hz), 4,59 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,02 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,31 (1H, s), 5,39 (1H, m), 5,66 (1H, d, J = 13,9 Hz), 5,84 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,58 (1H, m), 6,82 (1H, m), 6,92 (1H, m), 7,10 (1H, m), 7,19 (1H, dd, J = 3,7, 7,9 Hz), 7,20-7,26 (2H, m), 7,51 (1H, m).
 10 EM: m/z = 540 [M+H]⁺.

Ejemplo 475

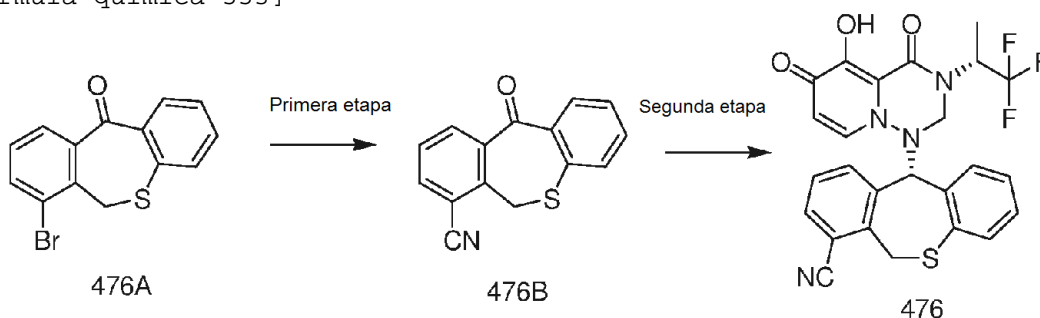
[Fórmula química 552]



15 EM: m/z = 522 [M+H]⁺

Ejemplo 476

20 [Fórmula química 553]



Primera etapa

25 El compuesto 476A (3,00 g, 9,83 mmol) sintetizado por el mismo procedimiento que el del Ejemplo se disolvió en dimetilformamida (30 ml), se añadió cianuro de cobre (I) (2,64 g, 29,5 mmol) y la mezcla se agitó a 150 °C durante 7 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró con celite. Al filtrado se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se eluyó con n-hexano-acetato de etilo (1:1, v/v). Al compuesto resultante se añadió n-hexano y el residuo precipitado se filtró para obtener 1,81 g de un sólido de color blanco 476B.
 30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,29 (2H, s), 7,28-7,48 (4H, m), 7,78 (2H, t, J = 7,5 Hz), 8,20 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz).

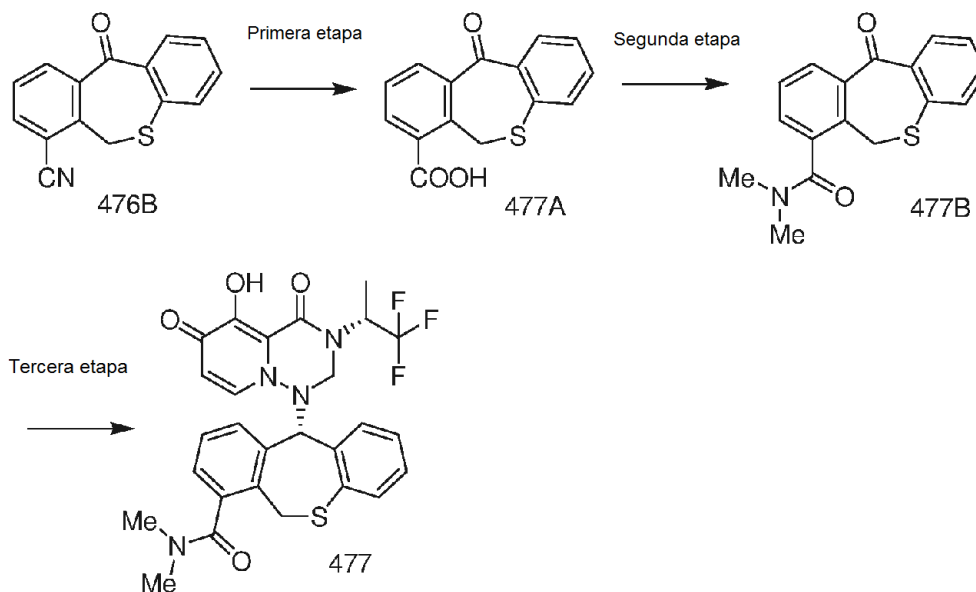
Segunda etapa

El compuesto 476 se sintetizó por los mismos procedimientos que los del Ejemplo 107.

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,16 (3H, d, J = 7,0 Hz), 4,01 (1H, d, J = 14,0 Hz), 4,65 (1H, d, J = 13,7 Hz), 5,04 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,45 (1H, t, J = 8,1 Hz), 5,66 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,74 (1H, s), 5,84 (1H, d, J = 14,0 Hz), 6,87-7,93 (7H, m).
EM: m/z = 513 [M+H]⁺

Ejemplo 477

10 [Fórmula química 554]



Primera etapa

15 Al compuesto 476B (859 mg, 3,42 mmol) se añadió ácido sulfúrico concentrado (13 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y a 60 °C durante 2 horas. La solución de reacción se añadió a agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El disolvente se concentró a presión reducida para obtener 387 mg de un sólido de color amarillo pálido. Al compuesto resultante se añadió metanol (10 ml), se añadió una solución acuosa 10 N de hidróxido sódico (6 ml) y la mezcla se agitó a 90 °C durante

20 5 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se lavó con diclorometano. A la capa acuosa se añadió ácido clorhídrico diluido, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El disolvente se concentró a presión reducida para obtener 296 mg de un sólido de color amarillo 477A.

25 Segunda etapa

El compuesto 477A (179 mg, 0,662 mmol) obtenido en la primera etapa se disolvió en diclorometano (4 ml), se añadieron clorhidrato de dimetilamina (108 mg, 1,32 mmol), EDCI (190 mg, 0,993 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (89,0 mg, 0,662 mmol) y trietilamina (0,3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico y se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se eluyó con n-hexano-acetato de etilo (1:1, v/v), para obtener 170 mg de una sustancia gomosa e incolora 477B.

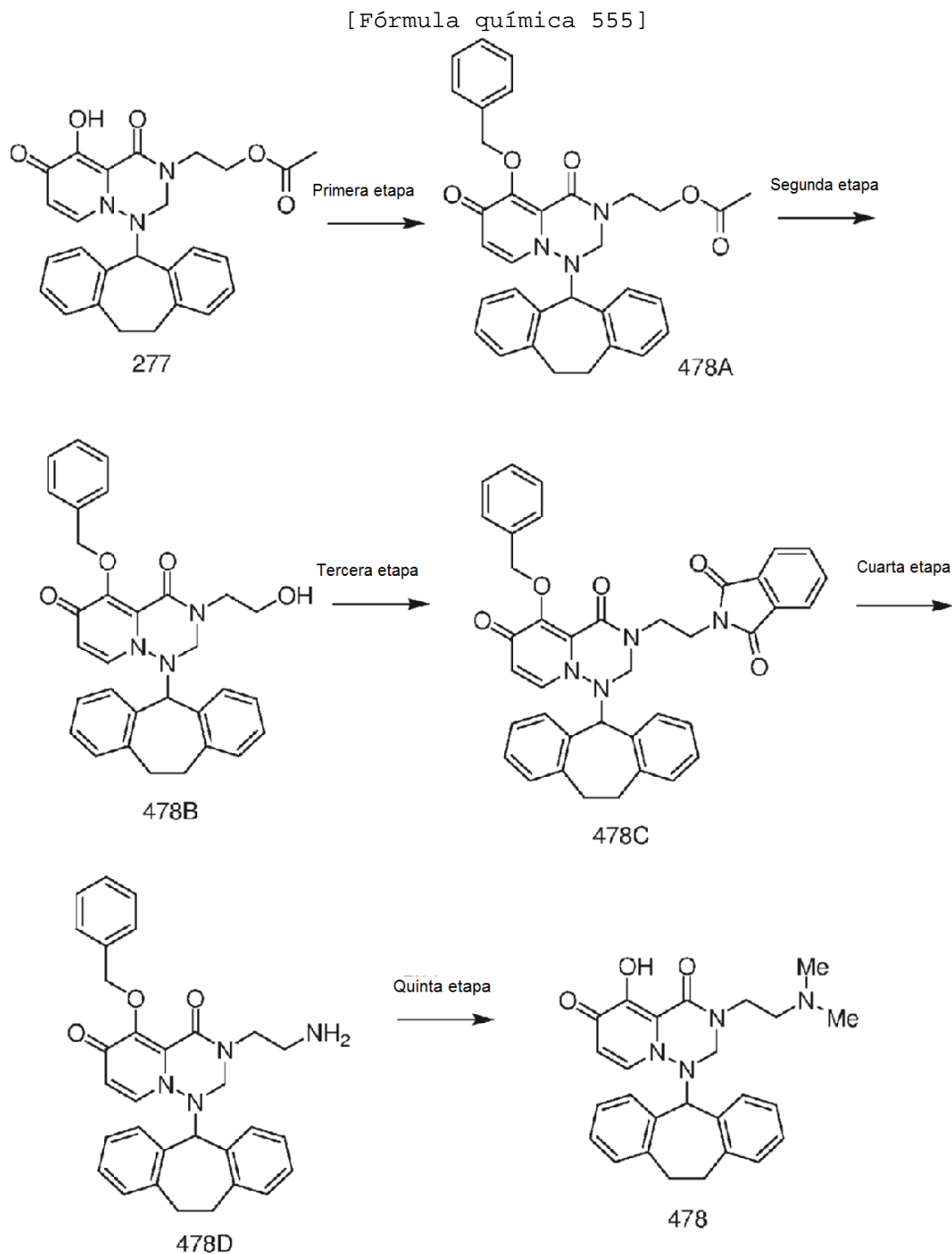
30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,99 (3H, s), 3,23 (3H, s), 4,08 (2H, s), 7,28-7,44 (5H, m), 7,58 (1H, t, J = 4,4 Hz), 8,22 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz).

Tercera etapa

El compuesto 477 se sintetizó por los mismos procedimientos que los del Ejemplo 107.

40 EM: m/z = 559 [M+H]⁺

Ejemplo 478



5

Primera etapa

El compuesto 277 (971 mg, 2,11 mmol) se disolvió en dimetilformamida (10 ml), se añadieron carbonato de cesio (2,75 g, 8,45 mmol) y bromuro de bencilo (0,753 ml, 6,34 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se vertió en agua, después se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, al compuesto resultante se añadieron diclorometano-éter dietílico, y el residuo precipitado se filtró para obtener 740 mg de un sólido de color blanco 478A.

15 Segunda etapa

El compuesto 478A (740 mg, 1,35 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (7 ml) y metanol (7 ml), se añadió una

solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (3,37 ml, 6,73 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico diluido para hacer la solución ácida, la mezcla se extrajo con cloroformo y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El disolvente se concentró a presión reducida para obtener 618 mg de un sólido de color blanco 478B.

5 EM: $m/z = 508 [M+H]^+$

Tercera etapa

10 El compuesto 478B (505 mg, 0,995 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), se añadieron trifenilfosfina (391 mg, 1,49 mmol), ftalimida (220 mg, 1,49 mmol) y diisopropil éster del ácido azodicarboxílico (0,290 ml, 1,49 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (97:3, v/v). Al compuesto resultante se añadieron diclorometano-éter dietílico y el residuo precipitado se filtró para obtener 578 mg de un sólido de color blanco 478C.

15 EM: $m/z = 637 [M+H]^+$

Cuarta etapa

20 Al compuesto 478C (667 mg, 1,05 mmol) se añadió etanol (10 ml), se añadió hidrato de hidrazina (0,254 ml, 5,24 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió cloroformo, los materiales insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de amino y se eluyó con cloroformo-metanol (97:3, v/v). Al compuesto resultante se añadieron diclorometano-éter dietílico, y el residuo precipitado se filtró para obtener 462 mg de un sólido de color blanco 478D.

25 EM: $m/z = 507 [M+H]^+$

Quinta etapa

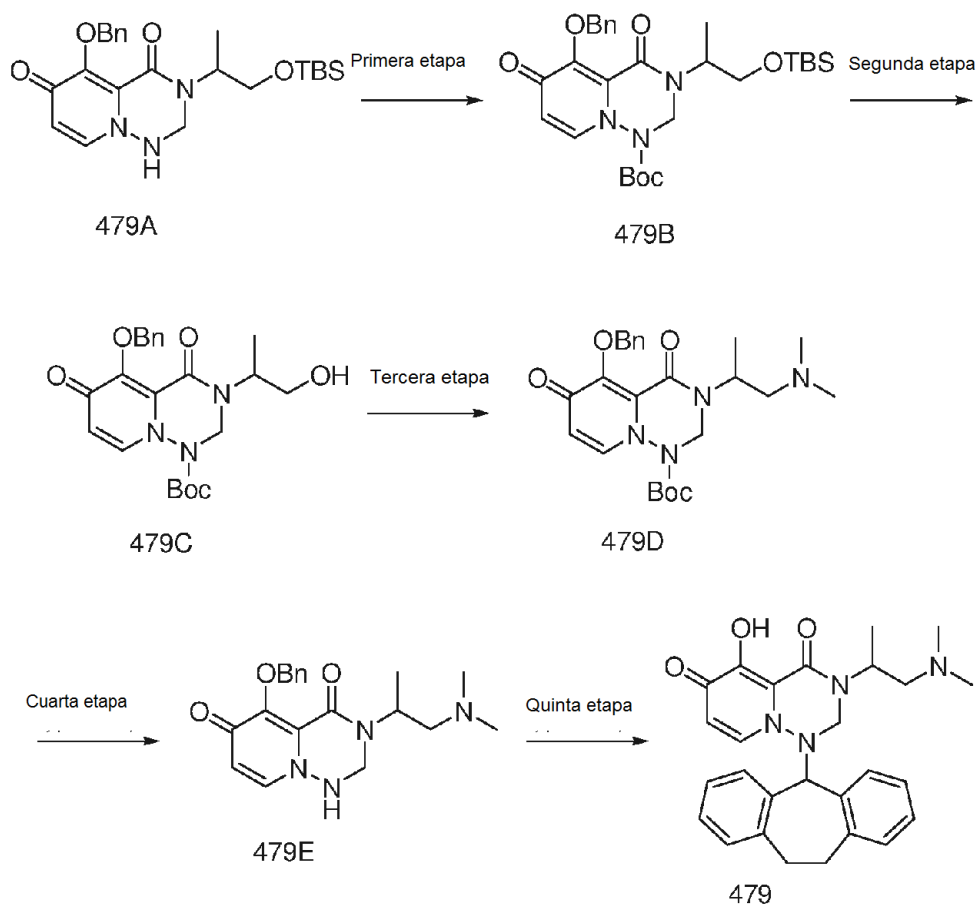
30 Al compuesto 478D (100 mg, 0,197 mmol) se añadieron ácido fórmico (1,0 ml) y una solución acuosa de formalina (1,0 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico, la mezcla se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de amino y se eluyó con cloroformo-metanol (97:3, v/v), para obtener 56 mg de una sustancia oleosa e incolora. Este compuesto se disolvió en ácido acético (2,0 ml), se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa de bicarbonato sódico y se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, al producto en bruto resultante se añadieron diclorometano-acetato de etilo-éter dietílico, y el residuo precipitado se filtró para obtener 12 mg de un sólido de color blanco 478.

35 EM: $m/z = 445 [M+H]^+$

40

Ejemplo 479

[Fórmula química 556]



Primera etapa

- 5 A una solución en diclorometano (50 ml) del compuesto 479A (5,25 g, 11,8 mmol) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 95, DIPEA (6,20 ml, 35,5 mmol) y Boc_2O (5,17 g, 23,7 mmol) se añadió DMAP (434 mg, 3,55 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de concentrar la solución de reacción a presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,5 N y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiraron por
- 10 destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron en primer lugar con cloroformo y, después, con cloroformo-metanol (97:3, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 5,22 g del compuesto 479B en forma de un aceite.
EM: $m/z = 544$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Segunda etapa

- A una solución en THF (340 ml) del compuesto 479B (29,7 g, 102 mmol) y ácido acético (29,7 g, 102 mmol) se añadió TBAF (solución 1 M en THF, 23,6 g, 310 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción se añadieron acetato de etilo y agua, y la capa de acetato de
- 20 etilo se separó, se lavó con agua y se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación y el aceite resultante se solidificó añadiendo diclorometano-éter, para obtener 2,76 g del compuesto 479C.
EM: $m/z = 430$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tercera etapa

- 25 A una suspensión en acetato de etilo (20 ml) del compuesto 479C (500 mg, 1,16 mmol) se añadió IBX (652 mg, 2,33 mmol) y la mezcla se calentó con agitación durante 3 horas. Después de diluirse la solución de reacción con acetato de etilo, los materiales insolubles se filtraron y el filtrado resultante se lavó secuencialmente con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y agua, y se secó con sulfato sódico. Después de retirar el disolvente por destilación y de
- 30 disolver el aceite resultante en THF (5 ml), se añadieron dimetilamina (solución 2 M en THF, 0,873 ml, 1,75 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (370 mg, 1,75 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de añadir ácido clorhídrico 2 N a la solución de reacción en refrigeración con hielo, la mezcla se hizo básica con una solución acuosa de bicarbonato sódico. Esta se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiraron por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Los

materiales se eluyeron en primer lugar con cloroformo y, después, con cloroformo-metanol (93:7, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 437 mg del compuesto 479D en forma de una sustancia amorfa. EM: m/z = 457 [M+H]⁺.

5 Cuarta etapa

El compuesto 479D (430 mg, 0,942 mmol) se disolvió en ácido acético (10 ml) y la solución se calentó con agitación durante 1 hora. El disolvente se retiraron por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron en primer lugar con cloroformo y, después, con cloroformo-metanol (95:5, v/v).

10 La concentración de una fracción objetivo proporcionó 330 mg del compuesto 479E en forma de un aceite. EM: m/z = 357 [M+H]⁺.

Quinta etapa

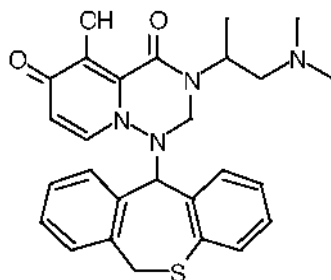
15 A una solución en ácido acético (2 ml) del compuesto 479E (50 mg, 0,140 mmol) y dibenzosuberol (29,5 mg, 0,140 mmol) se añadió gota a gota ácido sulfúrico (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la solución de reacción se añadieron acetato de etilo y agua, posteriormente, la capa acuosa se separó y se neutralizó con una solución acuosa de bicarbonato sódico. La extracción se realizó usando la capa de acetato de etilo y el extracto se lavó con agua y se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación, y el aceite resultante se solidificó

20 añadiendo éter, para obtener 17,0 mg del compuesto 479. EM: m/z = 354 [M+H]⁺.

De acuerdo con el Ejemplo 478 o el Ejemplo 479, se sintetizaron los Ejemplos 480 a 490 usando el mismo procedimiento.

25 Ejemplo 480

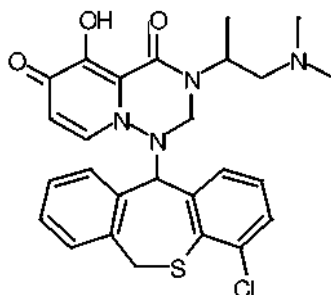
[Fórmula química 557]



30 EM: m/z = 477 [M+H]⁺

Ejemplo 481

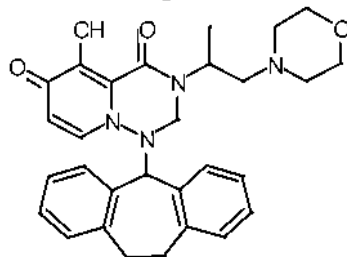
35 [Fórmula química 558]



EM: m/z = 512 [M+H]⁺

Ejemplo 482

[Fórmula química 559]

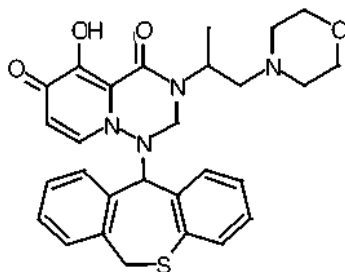


5 EM: $m/z = 501 [M+H]^+$.

Ejemplo 483

10

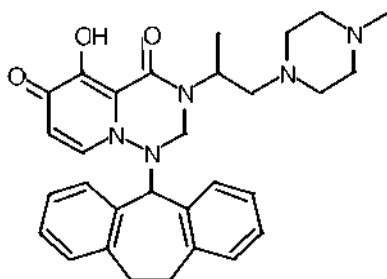
[Fórmula química 560]



EM: $m/z = 519 [M+H]^+$

15 Ejemplo 484

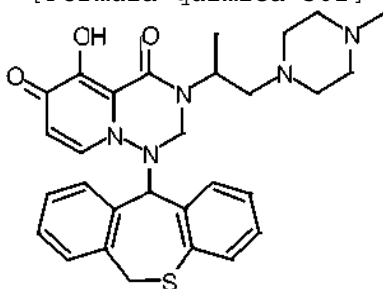
[Fórmula química 561]



20 EM: $m/z = 514 [M+H]^+$

Ejemplo 485

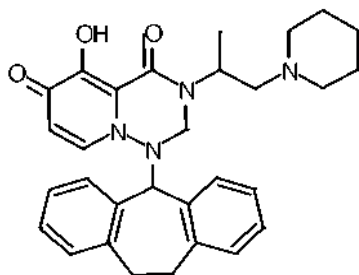
[Fórmula química 562]



25 EM: $m/z = 532 [M+H]^+$

Ejemplo 486

[Fórmula química 563]

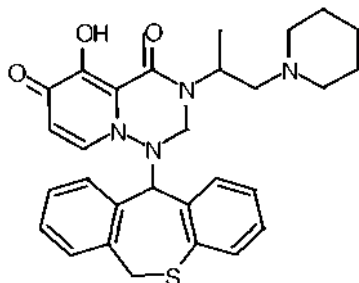


5 EM: $m/z = 499 [M+H]^+$

Ejemplo 487

10

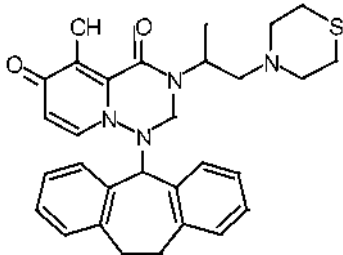
[Fórmula química 564]



EM: $m/z = 517 [M+H]^+$

15 Ejemplo 488

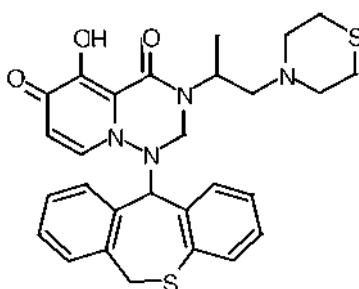
[Fórmula química 565]



20 EM: $m/z = 517 [M+H]^+$

Ejemplo 489

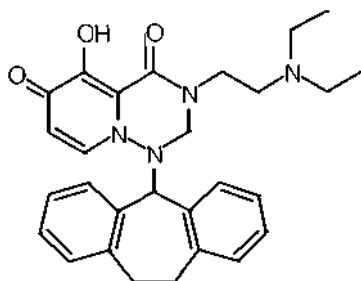
[Fórmula química 566]



25 EM: $m/z = 535 [M+H]^+$

Ejemplo 490

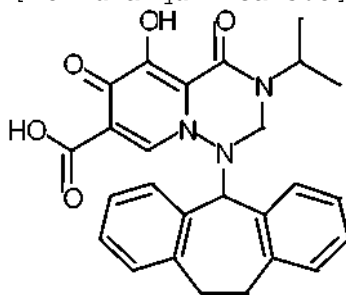
[Fórmula química 567]



5 EM: m/z = 473 [M+H]⁺

Ejemplo 491

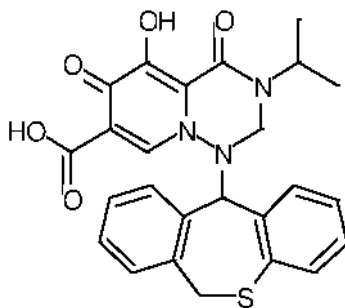
10 [Fórmula química 568]



15 De acuerdo con el Ejemplo 65 y el Ejemplo 107, el compuesto 491 se sintetizó por el mismo procedimiento. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,10 (3H, d, J = 4,0 Hz), 1,12 (3H, d, J = 4,6 Hz), 2,82-3,06 (2H, m), 3,56 (1H, d, J = 17,8 Hz), 4,26 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,31 (1H, m), 4,51-4,60 (1H, m), 4,97 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,39 (1H, s), 6,74-7,52 (8H, m).
EM: m/z = 460 [M+H]⁺

Ejemplo 492

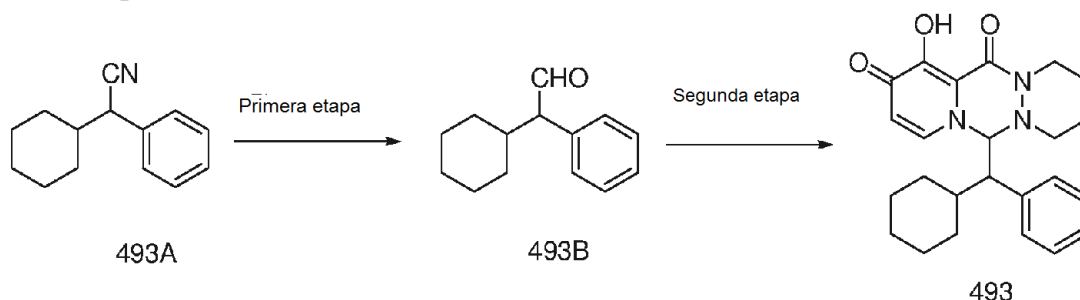
20 [Fórmula química 569]



25 De acuerdo con el Ejemplo 65 y el Ejemplo 107, el compuesto 492 se sintetizó por el mismo procedimiento.
EM: m/z = 478 [M+H]⁺

Ejemplo 493

[Fórmula química 570]



5

Primera etapa

Una solución en diclorometano (5 ml) del compuesto 493A (258 mg, 1,30 mmol) se enfrió a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió gota a gota una solución en tolueno (1 M, 1,96 ml) de DIBAL-H durante 5 minutos mientras se mantenía la misma temperatura. Después de agitar la solución de reacción a la misma temperatura durante 1 hora, la temperatura se elevó a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2,5 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, posteriormente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y los materiales insolubles se retiraron por filtración. La capa de diclorometano se separó y la capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron tres veces con agua, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secaron. El disolvente se retiró por destilación y el aceite resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con n-hexano-acetato de etilo. La concentración de una fracción objetivo proporcionó 148 mg del compuesto 493B en forma de un aceite. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,03-1,44 (5H, m), 1,63-1,83 (5H, m), 2,05-2,13 (1H, m), 3,25 (1H, dd, $J = 9,5\text{ Hz}, 3,4\text{ Hz}$), 7,16-7,19 (2H, ms), 7,27-7,38 (3H, m), 9,69 (1H, d, $J = 3,5\text{ Hz}$).

15

Segunda etapa

De acuerdo con el Ejemplo 177, el compuesto 493 se sintetizó por el mismo procedimiento.

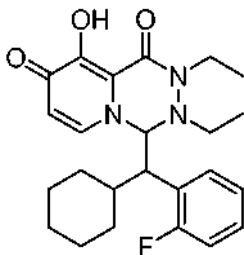
EM: $m/z = 410\text{ [M+H]}^+$

20

Usando aldehídos que están disponibles en el mercado o se conocen en las referencias e hidrazinas que están disponibles en el mercado o se conocen en las referencias, y de acuerdo con Ejemplo 493, se sintetizaron los compuestos 494 a 505.

30 Ejemplo 494

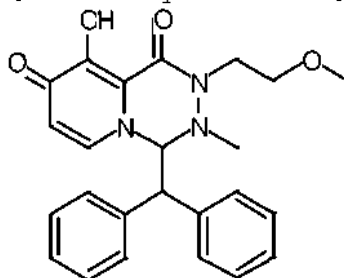
[Fórmula química 571]



35 EM: $m/z = 428\text{ [M+H]}^+$

Ejemplo 495

[Fórmula química 572]

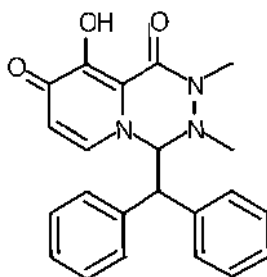


5 EM: $m/z = 420 [M+H]^+$.

Ejemplo 496

10

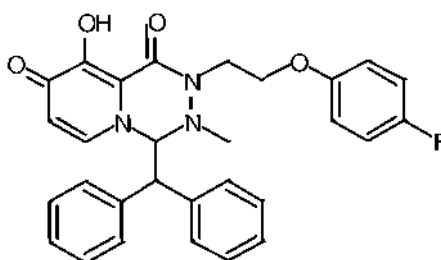
[Fórmula química 573]



EM: $m/z = 376 [M+H]^+$

15 Ejemplo 497

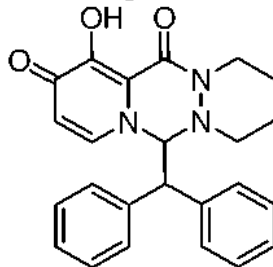
[Fórmula química 574]



20 EM: $m/z = 500 [M+H]^+$.

Ejemplo 498

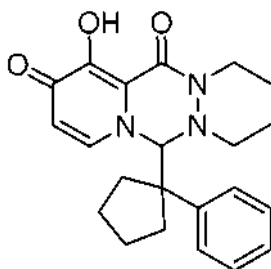
[Fórmula química 575]



25 EM: $m/z = 404 [M+H]^+$.

Ejemplo 499

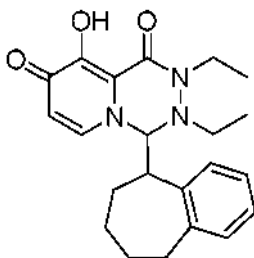
[Fórmula química 576]



5 EM: m/z = 382 [M+H]⁺.

Ejemplo 500

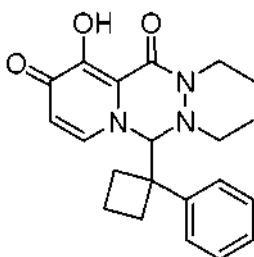
10 [Fórmula química 577]



EM: m/z = 382 [M+H]⁺

15 Ejemplo 501

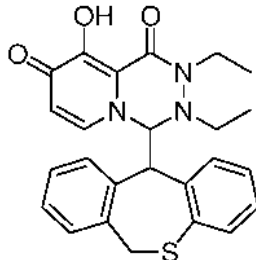
[Fórmula química 578]



20 EM: m/z = 368 [M+H]⁺.

Ejemplo 502

[Fórmula química 579]

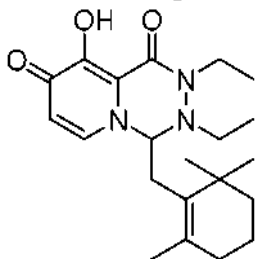


25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,94 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,87-2,94 (2H, m), 3,10-3,22 (1H, m), 3,79-3,89 (1H, m), 3,98 (1H, d, J = 16,9 Hz), 4,17 (1H, d, J = 16,8 Hz), 4,28 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,04 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,54 (2H, t, J = 8,1 Hz), 6,73 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,95-7,33 (6H, m), 7,66 (1H, dd, J = 5,3, 3,6 Hz).

30 EM: m/z = 448 [M+H]⁺.

Ejemplo 503

[Fórmula química 580]



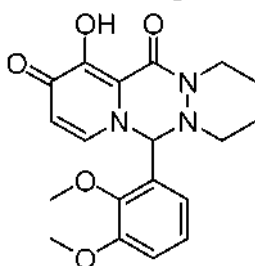
5

EM: m/z = 374 [M+H]⁺

Ejemplo 504

10

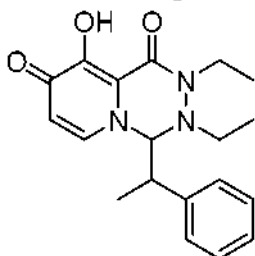
[Fórmula química 581]



EM: m/z = 374 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 505

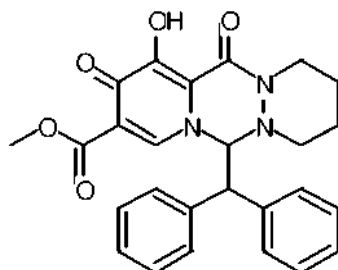
[Fórmula química 582]



20 EM: m/z = 342 [M+H]⁺.

Ejemplo 506

[Fórmula química 583]

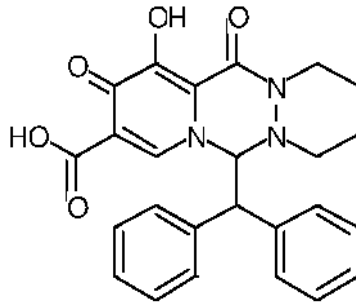


25

De acuerdo con el Ejemplo 177, usando el compuesto 65B, el compuesto 506 se sintetizó por el mismo procedimiento. EM: m/z = 470 [M+H]⁺.

Ejemplo 507

[Fórmula química 584]

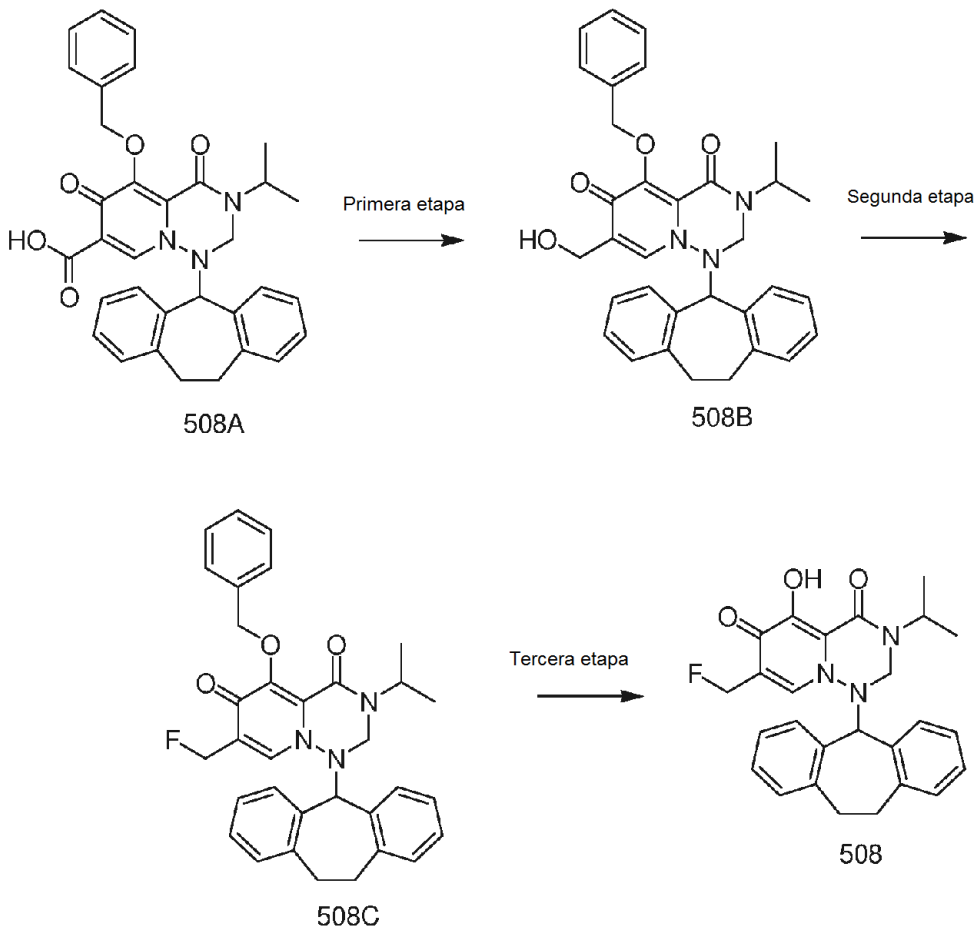


5 De acuerdo con el Ejemplo 65, usando el compuesto 506, el compuesto 507 se sintetizó por el mismo procedimiento. EM: m/z = 446 [M+H]⁺.

Ejemplo 508

10

[Fórmula química 585]



Primera etapa

15 El compuesto 508A (261 mg, 0,475 mmol) que es un intermedio sintético del Ejemplo 491 se disolvió en dimetilformamida (3 ml), se añadieron trietilamina (0,132 ml, 0,950 mmol) y clorofornato de etilo (0,0910 ml, 0,950 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió una solución acuosa (0,5 ml) de borohidruro sódico (71,9 mg, 1,90 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se vertió en agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía

20

en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (97:3, v/v). Se añadió éter dietílico y el residuo precipitado se filtró para obtener 107 mg de un sólido de color blanco 508B.
EM: m/z = 536 [M+H]⁺

5 Segunda etapa

El compuesto 508B (100 mg, 0,187 mmol) obtenido en la primera etapa se disolvió en diclorometano (1 ml), se añadió DAST (33,1 mg, 0,205 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se vertió en agua, la mezcla se extrajo con cloroformo y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (97:3, v/v), para obtener 28 mg de una sustancia gomosa de color amarillo pálido 508C.
EM: m/z = 538 [M+H]⁺

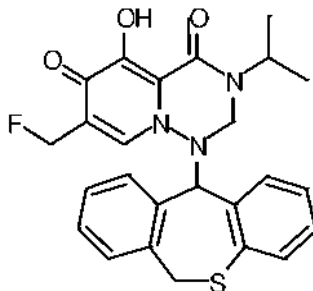
15 Tercera etapa

Al compuesto 508C obtenido en la segunda etapa se añadieron ácido acético (2 ml) y ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La solución de reacción se vertió en agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. Se añadió éter dietílico y el residuo precipitado se filtró para obtener 4,5 mg de un sólido de color blanco 508.
EM: m/z = 448 [M+H]⁺

Ejemplo 509

25

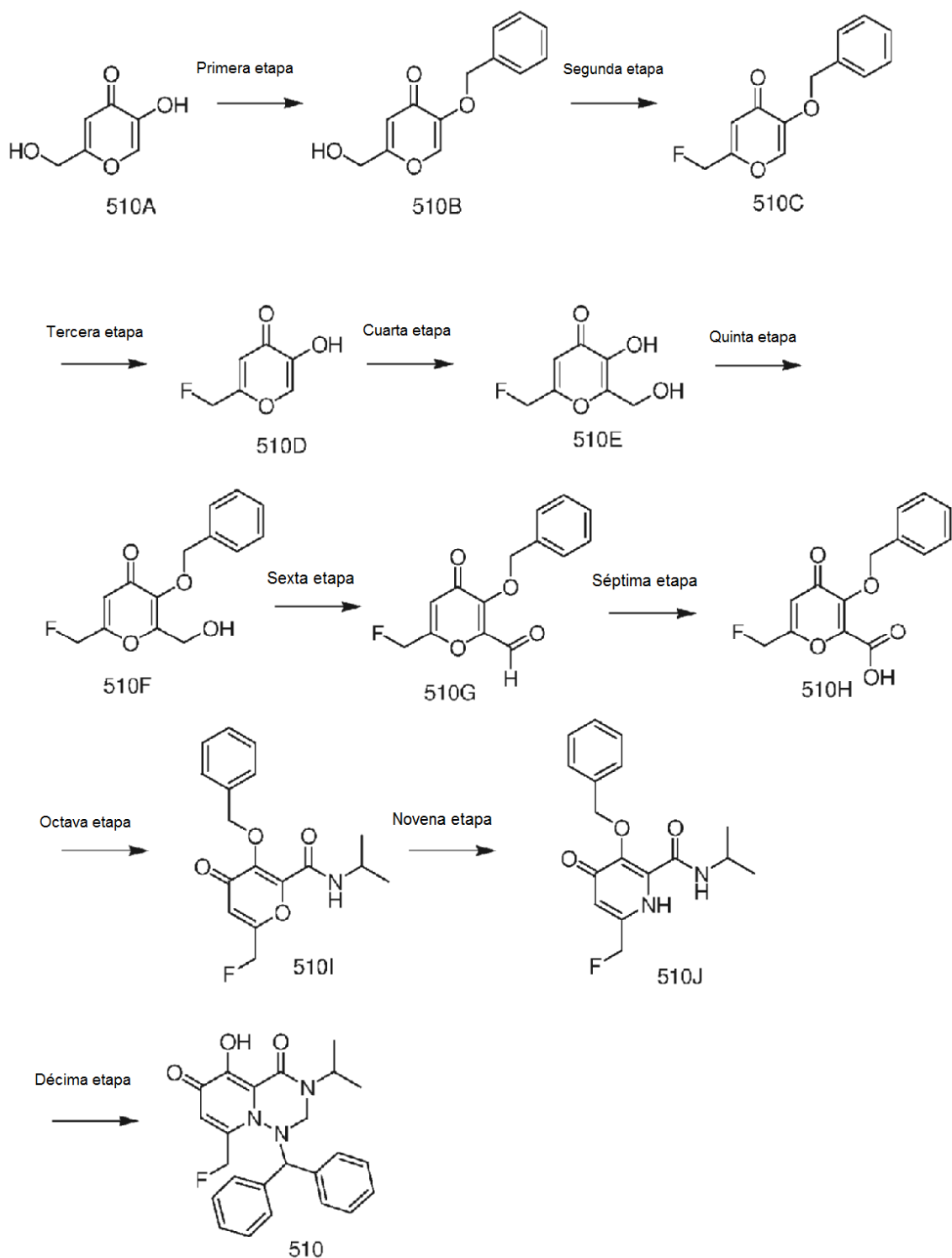
[Fórmula química 586]



De acuerdo con el Ejemplo 508, el compuesto 509 se sintetizó por el mismo procedimiento. EM: m/z = 466 [M+H]⁺

30 Ejemplo 510

[Fórmula química 587]



Primera etapa

- 5 El compuesto 510A (36,8 g, 259 mmol) se disolvió en dimetilformamida (380 ml), se añadieron carbonato potásico (39,3 g, 285 mmol) y bromuro de bencilo (30,7 ml, 259 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 8 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, los materiales insolubles se retiraron por filtración y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió agua y el residuo precipitado se filtró y se secó a presión reducida para obtener 46,21 g de un sólido de color pardo pálido 510B.

Segunda etapa

Al compuesto 510B (4,79 g, 20,6 mmol) obtenido en la primera etapa se añadió diclorometano (70 ml), se añadieron trietilamina (4,29 ml, 30,9 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (1,93 ml, 24,8 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro sódico, la mezcla se extrajo con diclorometano, el extracto se secó con sulfato sódico y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al compuesto resultante se añadieron n-hexano-diclorometano, y el residuo precipitado se filtró para obtener 6,56 g de un sólido de color blanco. Este compuesto se disolvió en acetonitrilo (40 ml), se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución acuosa al 75 %, 21,6 g, 61,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó con sulfato sódico y se retiró por destilación a presión reducida, y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con n-hexano-acetato de etilo (1:1, v/v), para obtener 2,51 g de un sólido de color blanco 510C.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 4,96 (3H, s), 5,30 (3H, d, J = 46,4 Hz), 6,56 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,39 (5H, m), 8,30 (1H, s).

Tercera etapa

El compuesto 510C (2,40 g, 10,3 mmol) obtenido en la segunda etapa se disolvió en diclorometano (40 ml), se añadió gota a gota tribromuro de boro (solución 1M en diclorometano, 10,3 ml, 10,3 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió metanol, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el sólido resultante se lavó con éter dietílico para obtener 940 mg de 510D.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,20 (2H, d, J = 46,3 Hz), 6,40 (1H, s), 6,62 (1H, s), 7,91 (1H, s).

Cuarta etapa

El compuesto 510D (940 mg, 6,52 mmol) obtenido en la tercera etapa se disolvió en metanol (8 ml), se añadieron una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (3,26 ml, 6,52 mmol) y una solución acuosa al 37 % de formaldehído (1,46 ml, 19,6 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico, la mezcla se extrajo con cloroformo y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, al compuesto resultante se añadieron n-hexano-diclorometano-acetato de etilo y el residuo precipitado se filtró para obtener 858 mg de un sólido de color amarillo pálido 510E.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,73 (2H, s), 5,19 (2H, d, J = 46,1 Hz), 6,55 (1H, s).

Quinta etapa

El compuesto 510E (855 mg, 4,91 mmol) obtenido en la cuarta etapa se disolvió en dimetilformamida (10 ml), se añadieron carbonato potásico (746 mg, 5,40 mmol) y bromuro de bencilo (0,583 ml, 4,91 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas. Los materiales insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se retiró por destilación a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (97:3, v/v), para obtener 887 mg de un sólido de color naranja pálido 510F.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,39 (1H, t, J = 7,1 Hz), 4,31 (2H, d, J = 7,2 Hz), 5,12 (2H, dd, J = 46,3, 0,7 Hz), 5,23 (2H, s), 6,50 (1H, s), 7,33-7,43 (5H, m).

Sexta etapa

El compuesto 510F (887 mg, 3,36 mmol) obtenido en la quinta etapa se disolvió en cloroformo, se añadió dióxido de manganeso (2,00 g, 23,0 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró con celite y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener 812 mg de un sólido de color blanco 510G.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,18 (2H, dd, J = 45,8, 0,8 Hz), 5,52 (2H, s), 6,60 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,32-7,38 (5H, m), 9,86 (1H, s).

Séptima etapa

Al compuesto 510G (884 mg, 3,37 mmol) obtenido en la sexta etapa se añadieron acetonitrilo y agua, se añadieron dihidrogenofosfato monosódico (809 mg, 6,74 mmol) e hipoclorito sódico (1,01 g, 11,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró, el pH se ajustó a 3 con ácido clorhídrico, la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener 404 mg de un sólido de color blanco 510H.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 5,17 (2H, s), 5,38 (2H, d, J = 46,2 Hz), 6,73 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,34-7,51 (5H, m).

Octava etapa

El compuesto 510H (402 mg, 1,45 mmol) obtenido en la séptima etapa se disolvió en dimetilformamida, se añadieron clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (554 mg, 2,89 mmol) y 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (195 mg, 1,45 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después de añadir propan-2-amina (0,149 ml, 1,73 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico y se secó con sulfato sódico. La solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida, al compuesto resultante se añadió n-hexano y el residuo precipitado se filtró para obtener 3,56 g de un sólido de color blanco 5101.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,98 (6H, d, J = 6,6 Hz), 4,05 (1H, m), 5,24 (2H, dd, J = 45,9, 0,9 Hz), 5,41 (2H, s), 6,59 (1H, c, J = 0,9 Hz), 7,40 (5H, m), 7,56 (1H, s a).

Novena etapa

El compuesto 5101 (392 mg, 1,23 mmol) obtenido en la octava etapa se disolvió en etanol (6 ml), se añadió amoníaco acuoso (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (97:3, v/v), para obtener 333 mg de un sólido de color blanco 510J.

EM: m/z = 319 [M+H]⁺

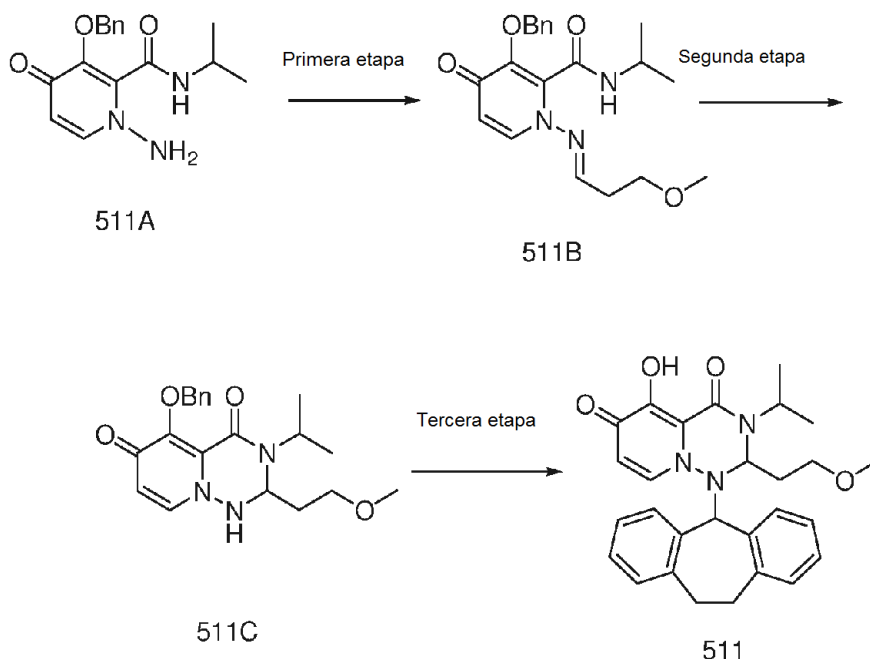
Décima etapa

El compuesto 510 se sintetizó por los mismos procedimientos que los del Ejemplo 95.

EM: m/z = 422 [M+H]⁺

Ejemplo 511

[Fórmula química 588]



30

Primera etapa

Una solución en diclorometano (90 ml) del compuesto 511A (200 mg, 0,664 mmol) y 1,1,3-trimetoxipropano (178,2 mg, 1,33 mmol) se enfrió a 1 a 3 °C y se añadió gota a gota un complejo de trifluoruro de boro éter dietílico (113 mg, 0,797 mmol) mientras se mantenía la misma temperatura. Después de agitar la solución de reacción a la misma temperatura durante 30 minutos, se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa de diclorometano se separó y la capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Después de secar los extractos combinados con sulfato sódico, el disolvente se retiró por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron en primer lugar con acetato de etilo y, después, con acetato de etilometanol (3:2, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 179,2 mg del compuesto 511B en forma de

40

un aceite.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,14 (6H, d, $J = 6,3$ Hz), 2,71 (2H, dd, $J = 6,0$ Hz), 3,34 (3H, s), 3,64 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 4,06-4,17 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,34 (1H, s a), 6,37 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,26-7,43 (6H, m), 7,90 (1H, t, $J = 5,4$ Hz).

5 Segunda etapa

Una solución en dimetilformamida (3 ml) del compuesto 511B (179,2 mg, 0,482 mmol) se enfrió a 1 a 3 $^\circ\text{C}$, se añadió carbonato de cesio (786 mg, 2,41 mmol) mientras se mantenía la misma temperatura y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con cloroformo.

10 Después de secar los extractos combinados con sulfato sódico, el disolvente se retiró por destilación para obtener 130 mg del compuesto 511C en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,22 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,28 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,59 (2H, s a), 3,22-3,41 (2H, m), 3,12 (3H, s), 4,57-4,70 (2H, m), 5,19 (1H, d, $J = 10,5$ Hz), 5,38 (1H, s a), 5,54 (1H, d, $J = 10,5$ Hz), 6,34 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,26-7,32 (4H, m), 7,49-7,52 (2H, m).

15

Tercera etapa

A una solución en ácido acético (2 ml) del compuesto 511C (130 mg, 0,350 mmol) y dibenzosuberol (368 mg, 1,75 mmol) se añadió gota a gota ácido sulfúrico (0,4 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. El extracto se lavó una vez con agua y se secó con sulfato sódico, posteriormente, el disolvente se retiró por destilación y el sólido resultante se lavó con éter diisopropílico para obtener 65 mg del compuesto 511 en forma de un sólido.

20

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,27 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,49 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,64-1,74 (1H, m), 1,88-1,99 (1H, m), 2,83 (1H, d, $J = 4,5$ Hz, 4,5 Hz, 9,3 Hz), 3,06 (1H, ddd, $J = 5,6$ Hz, 13,2 Hz, 13,2 Hz), 3,19 (3H, s), 3,30-3,44 (1H, m), 3,50-3,57 (1H, m), 3,78-3,92 (1H, m), 4,28 (1H, ddd, $J = 4,2$ Hz, 13,5 Hz, 13,5 Hz), 4,53 (1H, dd, $J = 3,3$ Hz, 10,8 Hz), 4,96 (1H, s), 5,73 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 6,61 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 6,65 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 6,89-6,93 (1H, m), 7,08-7,36 (6H, m).

25

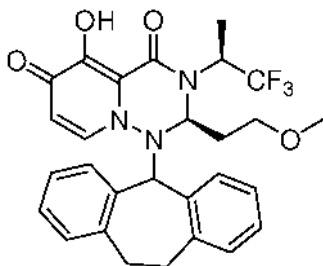
Usando aminas que están disponibles en el mercado o se conocen en las referencias y acetales que están disponibles en el mercado o se conocen en las referencias, y de acuerdo con Ejemplo 511, se sintetizaron los compuesto 512 a 515.

30

Ejemplo 512

35

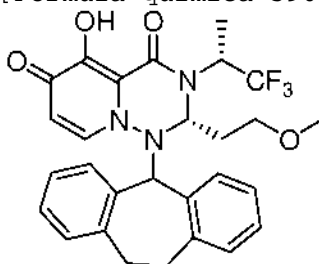
[Fórmula química 589]



EM: $m/z = 528$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

40 Ejemplo 513

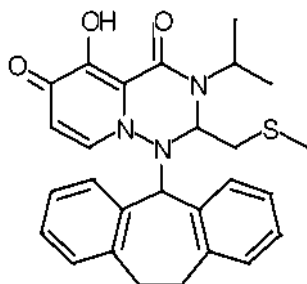
[Fórmula química 590]



45 EM: $m/z = 528$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 514

[Fórmula química 591]

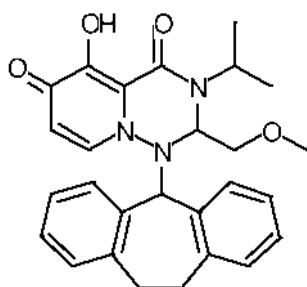


5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,27 (1H, 3H, d, J = 6,9 Hz), 1,48 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,95 (3H, s), 2,63-2,68 (2H, m), 2,84 (1H, ddd, J = 4,8 Hz, 9,3 Hz, 9,3 Hz), 3,05 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 13,2 Hz, 13,2 Hz), 3,60 (1H, ddd, J = 4,8 Hz, 4,8 Hz, 17,4 Hz), 3,87-3,98 (1H, m), 4,42 (1H, dd, J = 6,6 Hz, 8,1 Hz), 4,59 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 13,5 Hz, 13,5 Hz), 4,93 (1H, s), 5,77 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,64 (1H, d, J = 6,9 Hz), 6,69 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,91 (1H, t, J = 6,0 Hz), 7,09-7,38 (6H, m).

10

Ejemplo 515

[Fórmula química 592]

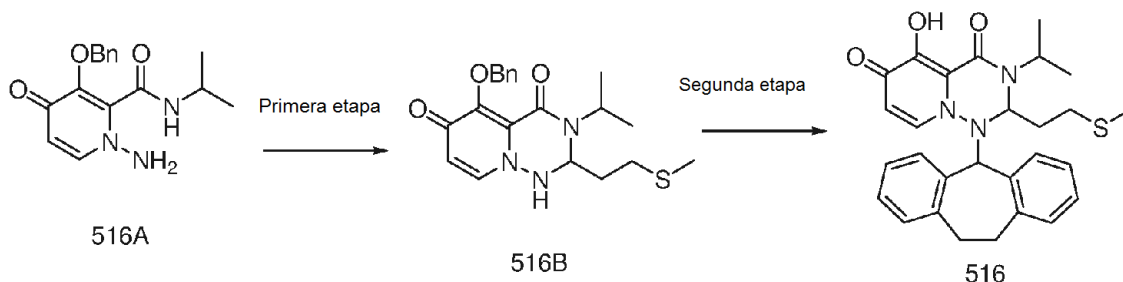


15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,20 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,44 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,80 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz, 9,3 Hz), 3,07 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 13,5 Hz, 13,5 Hz), 3,25 (3H, s), 3,22-3,43 (2H, m), 3,55 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 4,2 Hz, 8,7 Hz), 3,85-3,94 (1H, m), 4,36 (1H, dd, J = 5,1 Hz, 14,1 Hz), 4,42-4,48 (1H, m), 4,92 (1H, s), 5,78 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,59 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,64 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,91 (1H, t, J = 6,9 Hz), 7,09-7,36 (6H, m).

20

Ejemplo 516

[Fórmula química 593]



25

Primera etapa

A una solución en tolueno (3 ml) del compuesto 516A (100 mg, 0,332 mmol) y 3-(metiltilio)propanal (52 mg, 0,498 mmol) se añadió ácido acético (30 mg, 0,500 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el disolvente se retiró por destilación y el producto en bruto resultante se disolvió en dimetilformamida (3 ml). La solución se enfrió a 1 a 3 °C, se añadió carbonato de cesio (541 mg, 1,66 mmol) mientras se mantenía la misma temperatura y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron tres veces con agua y se secaron con sulfato sódico y el disolvente se retiraron por destilación. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron en primer lugar

35

con acetato de etilo y, después, con acetato de etilo-metanol (7:3, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 84,7 mg del compuesto 516B en forma de un aceite.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,21 (3H, J = 6,9 Hz), 1,28 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,31-1,56 (2H, m), 2,05 (3H, s), 2,46 (2H, dd, J = 5,4 Hz, 7,8 Hz), 4,57-4,71 (2H, m), 5,18 (1H, d, J = 10,5 Hz), 5,51 (1H, d, J = 10,5 Hz), 5,66 (1H, s a), 6,33 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,19-7,35 (4H, m), 7,46-7,49 (2H, m).

Segunda etapa

El compuesto 516 se sintetizó por los mismos procedimientos que los del Ejemplo 511.

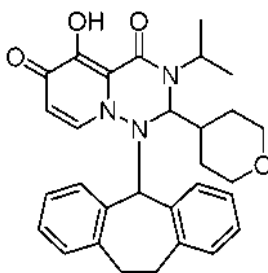
10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,29 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,49 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,82-1,89 (2H, m), 1,99 (3H, s), 2,41-2,58 (2H, m), 2,86 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz, 14,1 Hz), 2,99-3,11 (1H, m), 3,53 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz, 17,7 Hz), 4,87-3,96 (1H, m), 4,21 (1H, ddd, J = 3,9 Hz, 12,9 Hz, 12,9 Hz), 4,53 (1H, dd, J = 5,1 Hz, 8,7 Hz), 4,96 (1H, s), 5,74 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,62 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,64 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,89-6,94 (1H, m), 7,07-7,37 (6H, m).

15 Usando aminas que están disponibles en el mercado o se conocen en las referencias y aldehídos que están disponibles en el mercado o se conocen en las referencias, y de acuerdo con el Ejemplo 516, se sintetizaron los compuestos 517 a 526.

Ejemplo 517

20

[Fórmula química 594]

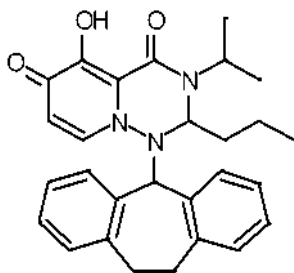


EM: m/z = 500 [M+H]⁺

25

Ejemplo 518

[Fórmula química 595]



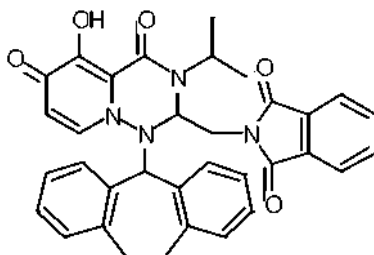
30

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,78 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,19-1,30 (1H, m), 1,29 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,43-1,62 (3H, m), 1,50 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,84 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz, 14,1 Hz), 3,00-3,11 (1H, ddd, J = 3,9 Hz, 12,9 Hz, 12,9 Hz), 3,52 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz, 17,4 Hz), 3,79-3,88 (1H, m), 4,23-4,35 (2H, m), 4,96 (1H, s), 5,74 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,61 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 7,8 Hz), 6,91 (1H, ddd, J = 1,5 Hz, 7,5 Hz, 7,5 Hz), 7,08-7,37 (6H, m).

35

Ejemplo 519

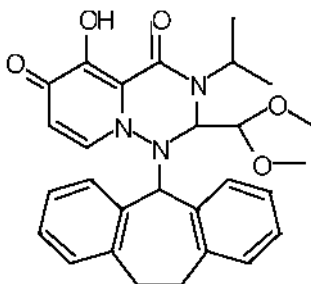
[Fórmula química 596]



5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,44 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,54 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,88 (1H, ddd, J = 3,9 Hz, 3,9 Hz, 14,4 Hz),
 2,72 (1H, ddd, J = 3,6 Hz, 14,1 Hz, 14,1 Hz), 3,15 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 4,2 Hz, 16,5 Hz), 3,54 (1H, dd, J = 3,0 Hz,
 14,4 Hz), 3,66 (1H, ddd, J = 3,9 Hz, 13,8 Hz, 13,8 Hz), 4,03 (1H, dd, J = 10,5 Hz, 14,1 Hz), 4,27-4,26 (1H, m), 4,64
 10 (1H, dd, J = 2,7 Hz, 10,5 Hz), 4,92 (1H, s), 5,80 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,62-6,70 (2H, m), 6,69 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,89
 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,96 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,09-7,25 (4H, m), 7,77-7,89 (4H, m).

Ejemplo 520

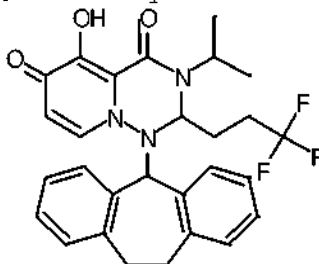
[Fórmula química 597]



15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,30 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,54 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,83 (1H, ddd, J = 4,8 Hz, 4,8 Hz, 14,1 Hz),
 3,03-3,14 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,53 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz, 17,7 Hz), 3,61-3,70 (1H, m), 4,18 (1H,
 d, J = 5,4 Hz), 4,26 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,45 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 13,8 Hz, 13,8 Hz), 4,92 (1H, s), 5,72 (1H, d, J = 7,8
 20 Hz), 6,63 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,65 (1H, d, J = 6,6 Hz), 6,91 (1H, t, J = 6,0 Hz), 7,08-7,36 (6H, m).

Ejemplo 521

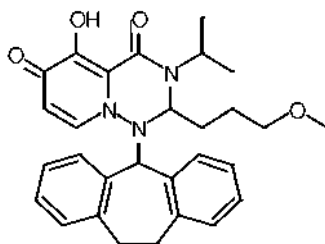
[Fórmula química 598]



25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,30 (2,52H, d, J = 6,9 Hz), 1,36 (0,48H, d, J = 6,9 Hz), 1,42 (0,48H, d, J = 6,9 Hz), 1,50 (2,52H,
 d, J = 6,9 Hz), 1,74-1,98 (1H, m), 2,00-2,12 (1H, m), 2,16-2,35 (1H, m), 2,89 (1H, ddd, J = 5,1 Hz, 5,1 Hz, 13,5 Hz),
 3,06 (1H, ddd, J = 3,9 Hz, 12,9 Hz, 12,9 Hz), 3,52 (1H, d, J = 4,2 Hz, 4,2 Hz, 17,4 Hz), 3,86-3,96 (1H, m), 4,15 (1H,
 30 ddd, J = 3,9 Hz, 13,5 Hz, 13,5 Hz), 4,32 (1H, dd, J = 3,9 Hz, 10,8 Hz), 4,48-4,64 (1H, m), 4,97 (0,84H, s), 5,30
 (0,16H, s), 5,73 (0,84H, d, J = 7,8 Hz), 6,20 (0,16H, d, J = 7,5 Hz), 6,45 (0,16H, s), 6,61 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,64
 (0,84H, d, J = 8,7 Hz), 6,92 (1H, t, J = 6,3 Hz), 7,10 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,15-7,39 (3H, m).

Ejemplo 522

[Fórmula química 599]

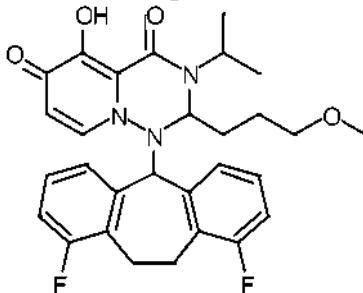


5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,49 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,54-1,79 (4H, m), 2,84 (1H, ddd, J = 4,8 Hz, 4,8 Hz, 14,1 Hz), 3,05 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 13,5 Hz, 13,5 Hz), 3,17 (3H, s), 3,17-3,21 (2H, m), 3,52 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 4,2 Hz, 17,7 Hz), 3,83-3,92 (1H, m), 4,22-4,32 (2H, m), 4,96 (1H, s), 5,73 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,62 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,65 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,92 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,07-7,37 (6H, m).

10

Ejemplo 523

[Fórmula química 600]

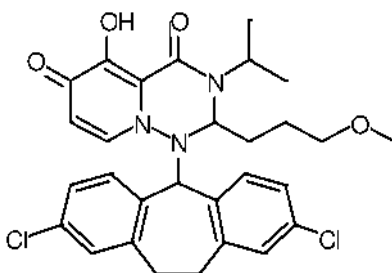


15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,19-1,28 (1H, m), 1,28 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,40-1,82 (4H, m), 1,48 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,89-3,00 (1H, m), 3,17 (3H, s), 3,20-3,27 (2H, m), 3,31-3,40 (1H, m), 3,44-3,53 (1H, m), 3,86-3,98 (2H, m), 4,38 (1H, dd, J = 3,6 Hz, 10,5 Hz), 5,05 (1H, s), 5,84 (1H, d, 7,5 Hz), 6,48-6,50 (1H, m), 6,66-6,69 (1H, m), 6,89-7,00 (2H, m), 7,05 (1H, d, 7,2 Hz), 7,11-7,24 (2H, m).

20

Ejemplo 524

[Fórmula química 601]

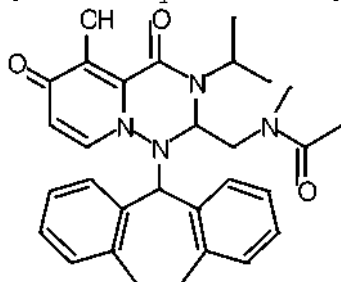


25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,29 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,42-1,83 (4H, m), 1,48 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,80 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz, 14,4 Hz), 2,94-3,11 (1H, m), 3,18 (3H, s), 3,21-3,26 (2H, m), 3,49 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 4,2 Hz, 18,0 Hz), 3,82-3,91 (1H, m), 4,20-4,33 (2H, m), 5,83 (1H, s), 5,84 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,58-6,72 (2H, m), 6,91-6,94 (1H, m), 7,11-7,30 (4H, m).

30

Ejemplo 525

[Fórmula química 602]

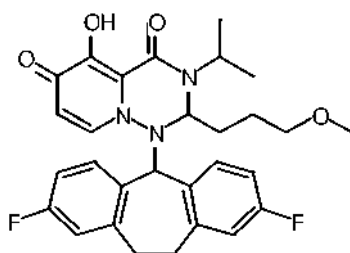


5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,29 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,47 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,10 (3H, s), 2,78 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 4,2 Hz, 13,8 Hz), 2,97 (3H, s), 3,01-3,13 (2H, m), 3,47 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 4,2 Hz, 17,7 Hz), 3,65 (1H, dd, J = 3,3 Hz, 14,1 Hz), 3,99-4,23 (2H, m), 4,70 (1H, dd, J = 3,3 Hz, 10,2 Hz), 4,95 (1H, s), 5,78 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,61 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,65 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,93 (1H, t, J = 6,6 Hz), 7,09 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,15-7,27 (4H, m), 7,30-7,37 (1H, m).

10

Ejemplo 526

[Fórmula química 603]

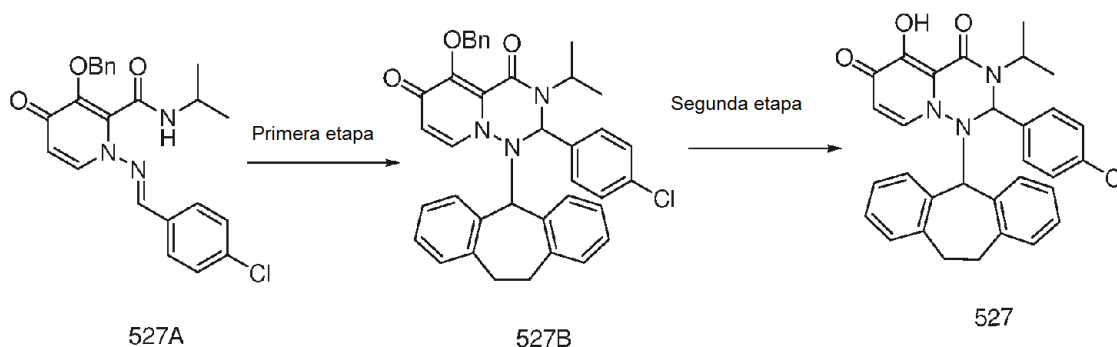


15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,57-1,34 (1H, m), 1,29 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,41-1,52 (1H, m), 1,48 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,59-1,81 (2H, m), 2,80 (1H, ddd, 4,5 Hz, 4,5 Hz, 14,4 Hz), 3,04 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 13,2 Hz, 13,2 Hz), 3,14-3,26 (2H, m), 3,18 (3H, s), 3,49 (1H, ddd, J = 4,8 Hz, 4,8 Hz, 17,7 Hz), 3,84-3,93 (1H, m), 4,23-4,34 (2H, m), 4,96 (1H, s), 5,81 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,60-6,79 (3H, m), 6,81 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,92 (1H, ddd, J = 2,7 Hz, 8,4 Hz, 8,4 Hz), 7,19-7,24 (1H, m).

20

Ejemplo 527

[Fórmula química 604]



25

Primera etapa

30 Una solución en DMF (0,2 ml) del compuesto 527A (36 mg, 0,09 mmol) sintetizada de acuerdo con el método para sintetizar el compuesto 516 se enfrió a 1 a 3 °C, se añadieron 5-clorodibenzosuberano (97 mg, 0,43 mmol) y carbonato de cesio (138 mg, 0,43 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se añadió agua y la mezcla se distribuyó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó. El disolvente se retiró por destilación y el aceite resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol. La

concentración de una fracción objetivo proporcionó 19 mg del compuesto 527B en forma de un aceite.
EM: $m/z = 616 [M+H]^+$.

Segunda etapa

5

El compuesto 527B (19 mg, 0,03 mmol) se disolvió en MeOH (0,6 ml), se añadió Pd al 10 %-C (3 mg) y la mezcla se sometió a una reducción catalítica en una corriente de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El aceite resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice de diol y se eluyó con cloroformo-metanol. La concentración de una fracción objetivo proporcionó 7 mg del compuesto 527 en forma de un

10

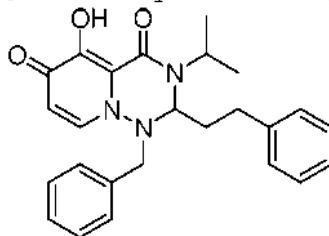
aceite.
EM: $m/z = 526 [M+H]^+$.

Usando haluros que están disponibles en el mercado o se conocen en las referencias y aldehídos que están disponibles en el mercado o se conocen en las referencias, y de acuerdo con el método del Ejemplo 527, se sintetizaron los compuestos 528 a 531.

15

Ejemplo 528

[Fórmula química 605]



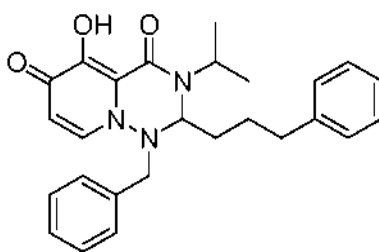
20

EM: $m/z = 418 [M+H]^+$

Ejemplo 529

25

[Fórmula química 606]

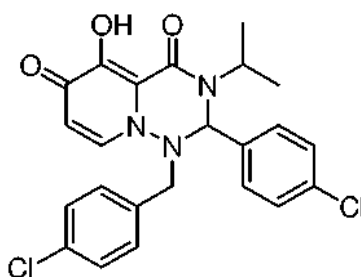


30

EM: $m/z = 432 [M+H]^+$

Ejemplo 530

[Fórmula química 607]

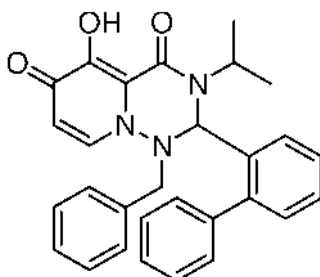


35

EM: $m/z = 459 [M+H]^+$

Ejemplo 531

[Fórmula química 608]



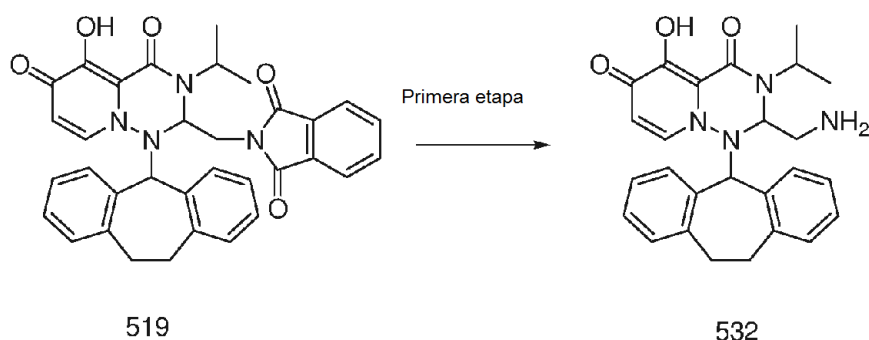
5

EM: m/z = 466 [M+H]⁺

Ejemplo 532

10

[Fórmula química 609]



Primera etapa

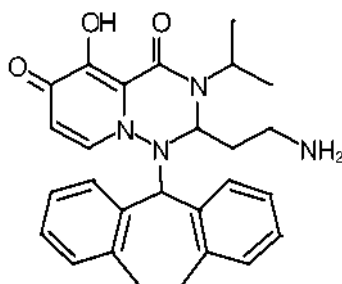
15 A una solución en metanol (5 ml) del compuesto 519 (440 mg, 0,766 mmol) se añadió hidrato de hidrazina (383 mg, 7,66 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriarse a temperatura ambiente, los materiales insolubles precipitados se retiraron por filtración. Después de retirar el disolvente por destilación, el residuo se suspendió en acetato de etilo, los materiales insolubles se retiraron por filtración y el disolvente se retiró por destilación. El producto en bruto resultante se suspendió en cloroformo y los materiales insolubles se retiraron por filtración. El disolvente se retiró por destilación y el producto en bruto resultante se lavó con acetato de etilo-éter diisopropílico para obtener 190 mg del compuesto 532 en forma de un sólido.

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,24 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,46 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,73-2,90 (3H, m), 3,08 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 12,9 Hz, 12,9 Hz), 3,54 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz, 17,7 Hz), 3,85-3,94 (1H, m), 4,19 (1H, dd, J = 7,2 Hz, 11,1 Hz), 4,35 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 13,8 Hz, 13,8 Hz), 4,97 (1H, s), 5,74 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,60 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,65 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,92 (1H, t, J = 6,3 Hz), 7,09-7,45 (6H, m).

25

Ejemplo 533

[Fórmula química 610]



30

El compuesto 533 se sintetizó por los mismos procedimientos que los del Ejemplo 532.

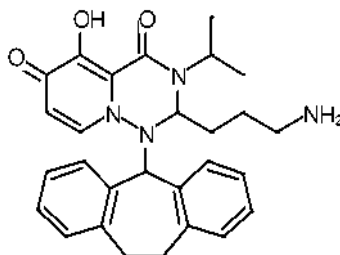
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,22 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,40 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,45-1,58 (1H, m), 1,62-1,75 (1H, m), 2,61-

2,69 (1H, m), 2,71-2,84 (1H, m), 2,88-2,95 (1H, m), 3,16-3,34 (1H, m), 3,60-3,64 (1H, m), 3,92-4,00 (1H, m), 4,24-4,33 (1H, m), 4,42-4,46 (1H, dd, J = 3,3 Hz, 10,8 Hz), 5,10 (1H, s), 5,47 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,70 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,88 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,02 (1H, d, J = 10,8 Hz), 7,09-7,16 (2H, m), 7,19-7,25 (1H, m), 7,33 (2H, d, 4,2 Hz), 7,42 (1H, d, J = 7,5 Hz).

5

Ejemplo 534

[Fórmula química 611]



10

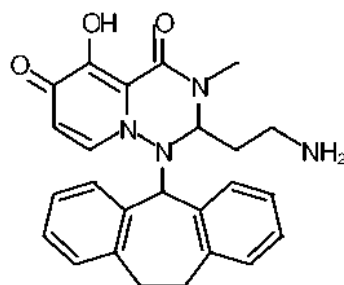
El compuesto 534 se sintetizó por los mismos procedimientos que los del Ejemplo 532.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,25 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,44 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,32-1,58 (2H, m), 1,77-1,79 (2H, m), 2,64-2,73 (1H, m), 2,79-3,00 (2H, m), 3,88-3,97 (2H, m), 4,19-4,28 (2H, m), 5,15 (1H, s), 5,67 (1H, d, J = 7,5 Hz), 5,73 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,90 (1H, t, J = 6,6 Hz), 7,03 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,13-7,32 (3H, m), 7,36 (2H, d, J = 4,2 Hz), 7,44 (1H, J = 7,2 Hz), 7,75 (1H, s a).

15

Ejemplo 535

[Fórmula química 612]



20

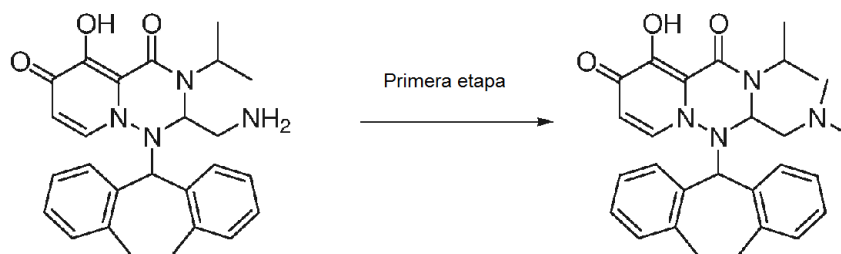
El compuesto 535 se sintetizó por los mismos procedimientos que los del Ejemplo 532.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,40-1,52 (1H, m), 1,61-1,72 (1H, m), 2,40-2,49 (1H, m), 2,58-2,62 (1H, m), 2,78-2,86 (1H, m), 2,89-2,95 (1H, m), 2,95 (3H, m), 3,66-3,74 (1H, m), 4,01-4,13 (1H, m), 4,28-4,32 (1H, m), 5,14 (1H, m), 5,51 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,72 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,91-6,94 (2H, m), 7,14-7,40 (6H, m).

25

Ejemplo 536

[Fórmula química 613]



532

536

30

Primera etapa

Una solución en diclorometano (1 ml) del compuesto 532 (30 mg, 0,0675 mmol) y una solución acuosa al 38 % de

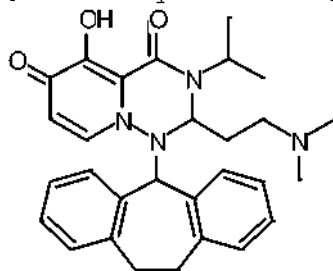
formalina (53,5 mg, 0,675 mmol) se enfrió a 1 a 3 °C, se añadieron triacetoxihidrobórato sódico (42,9 mg, 0,293 mmol) y ácido acético (10 mg, 0,166 mmol) mientras se mantenía la misma temperatura. Después de agitar la solución de reacción a la misma temperatura durante 30 minutos, se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron una vez con agua y se secaron con sulfato sódico y el disolvente se retiró por destilación. El producto en bruto resultante se lavó con acetato de etilo-éter diisopropílico para obtener 20 mg del compuesto 536 en forma de un sólido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,22 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,06 (6H, s), 2,29 (1H, dd, J = 4,5 Hz, 13,2 Hz), 4,23 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 13,2 Hz), 2,78 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz, 14,1 Hz), 3,06 (1H, J = 4,2 Hz, 13,5 Hz, 13,5 Hz), 3,55 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 4,2 Hz, 17,7 Hz), 3,83-3,92 (1H, m), 4,34 (1H, dd, J = 4,5 Hz, 8,4 Hz), 4,54 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 13,8 Hz, 13,8 Hz), 4,91 (1H, s), 5,74 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,63 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,64 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,88-6,93 (1H, m), 7,08-7,45 (6H, m).

Ejemplo 537

15

[Fórmula química 614]



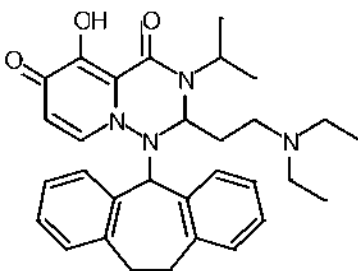
El compuesto 537 se sintetizó por los mismos procedimientos que los del Ejemplo 536.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,25 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,40 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,46-1,57 (1H, m), 1,68-1,79 (1H, m), 1,98 (6H, s), 2,04-2,11 (1H, m), 2,27-2,41 (1H, m), 2,72-2,94 (2H, m), 3,55-3,64 (1H, m), 3,91-4,00 (1H, m), 4,29-4,44 (2H, m), 5,10 (1H, s), 5,48 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,71 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,86-6,90 (1H, m), 7,05-7,24 (4H, m), 7,33 (2H, d, J = 4,2 Hz), 7,40 (1H, d, J = 7,5 Hz).

Ejemplo 538

25

[Fórmula química 615]



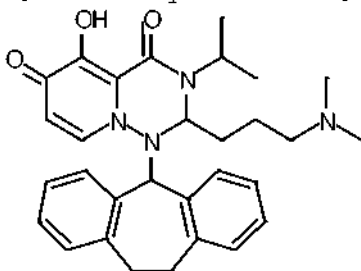
El compuesto 538 se sintetizó por los mismos procedimientos que los del Ejemplo 536.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 0,75 (6H, t, J = 6,6 Hz), 1,28 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,41 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,45-1,56 (1H, m), 1,67-1,78 (1H, m), 2,22-2,49 (4H, m), 2,74-2,97 (2H, m), 3,94-4,03 (1H, m), 4,29-4,41 (2H, m), 5,11 (1H, s), 5,48 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,71 (1H, d, J = 6,9 Hz), 6,87 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,06-7,25 (4H, m), 7,33 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,35 (1H, m).

Ejemplo 539

35

[Fórmula química 616]



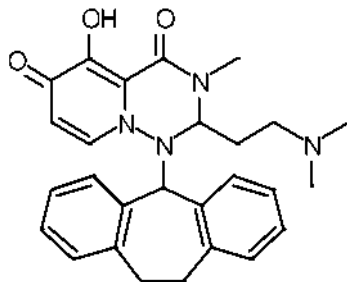
El compuesto 539 se sintetizó por los mismos procedimientos que los del Ejemplo 536.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,25 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,42-1,51 (2H, m), 1,75-1,91 (2H, m), 2,62-2,67 (1H, m), 2,65 (6H, s), 2,74-2,97 (3H, m), 3,57-3,63 (1H, m), 3,91-3,26 (4H, m), 5,16 (1H, s), 5,73 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,71 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,89 (1H, t, J = 6,9 Hz), 7,12-7,28 (4H, m), 7,33-7,45 (3H, m).

5

Ejemplo 540

[Fórmula química 617]



10

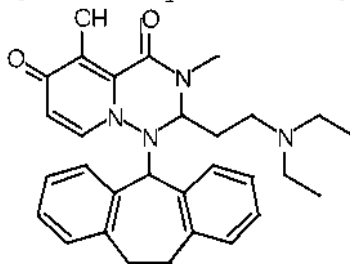
El compuesto 540 se sintetizó por los mismos procedimientos que los del Ejemplo 536.

RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,58-1,78 (2H, m), 2,06 (6H, s), 2,15-2,35 (2H, m), 2,84-2,93 (1H, m), 2,96-3,11 (1H, m), 3,00 (3H, s), 3,65-3,74 (1H, m), 3,99-4,14 (1H, m), 4,28-4,33 (1H, m), 4,94 (1H, s), 5,78 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,56 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,66 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,95 (t, J = 7,2 Hz), 7,13-7,38 (6H, m).

15

Ejemplo 541

[Fórmula química 618]



20

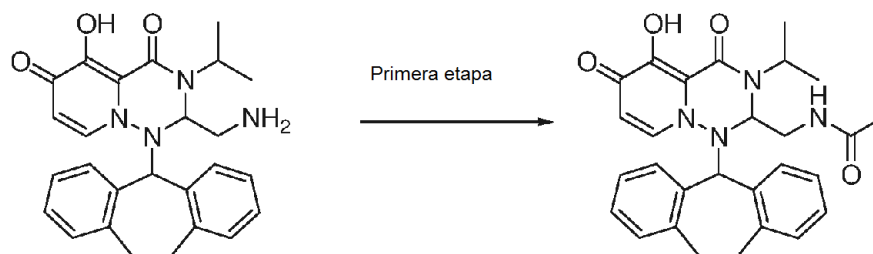
El compuesto 541 se sintetizó por los mismos procedimientos que los del Ejemplo 536.

RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 0,846 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,49-1,75 (2H, m), 2,30-2,41 (5H, m), 2,43-2,53 (1H, m), 2,85-2,93 (1H, m), 2,98-3,08 (1H, m), 3,01 (3H, s), 3,63-3,74 (1H, m), 3,97-4,07 (1H, m), 4,30 (1H, dd, J = 5,1 Hz, 8,1 Hz), 4,95 (1H, s), 5,77 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,56 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,65 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,95 (1H, t, J = 6,3 Hz), 7,13-7,38 (6H, m).

25

Ejemplo 542

[Fórmula química 619]



532

542

30

Primera etapa

Una solución en diclorometano (1 ml) del compuesto 532 (30 mg, 0,0675 mmol) y trietilamina (20,5 mg, 0,202 mmol) se enfrió a 1 a 3 °C y se añadió anhídrido del ácido acético (10,3 mg, 0,101 mmol) mientras se mantenía la misma

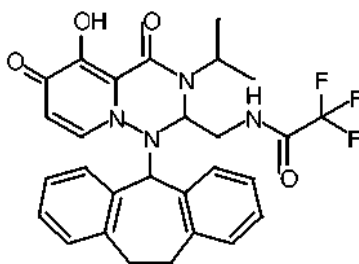
35

temperatura. Después de agitar la solución de reacción a la misma temperatura durante 30 minutos, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron una vez con agua y se secaron con sulfato sódico y el disolvente se retiró por destilación. El producto en bruto resultante se lavó con acetato de etilo-éter diisopropílico para obtener 15 mg del compuesto 542 en forma de un sólido.

- 5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,30 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,47 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,00 (3H, s), 2,78-2,94 (2H, m), 3,04 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 13,5 Hz, 13,5 Hz), 3,48-3,60 (1H, m), 3,98-3,07 (1H, m), 4,36 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 13,5 Hz, 13,5 Hz), 4,64 (1H, dd, J = 3,9 Hz, 9,3 Hz), 4,87 (1H, s), 5,43 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,57 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,68 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,85 (1H, t, J = 6,0 Hz), 7,09-7,36 (6H, m), 7,41 (1H, s a).

10 Ejemplo 543

[Fórmula química 620]

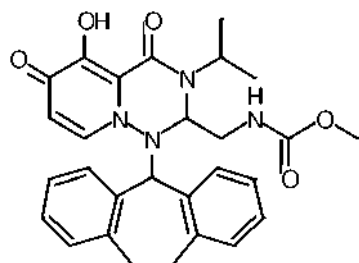


- 15 El compuesto 543 se sintetizó por los mismos procedimientos que los del Ejemplo 542.
 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,32 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,50 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,79 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 4,2 Hz, 14,4 Hz), 3,01 (1H, ddd, J = 3,9 Hz, 13,5 Hz, 13,5 Hz), 3,18-3,28 (1H, m), 3,46-3,59 (2H, m), 4,04-4,18 (1H, m), 4,27 (1H, ddd, J = 3,9 Hz, 13,5 Hz, 13,5 Hz), 4,69 (1H, dd, J = 3,3 Hz, 9,9 Hz), 4,87 (0,9H, s), 5,17 (0,1H, s), 5,37 (0,9H, d, J = 7,8 Hz), 4,50 (0,1H, d, J = 7,8 Hz), 6,32 (0,1H, d, J = 7,8 Hz), 6,54 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,78 (0,9H, d, J = 7,5 Hz), 6,84 (1H, t, J = 6,6 Hz), 6,91 (0,1H, d, J = 6,0 Hz), 7,06-7,51 (6H, m), 9,29 (1H, s a).

20

Ejemplo 544

[Fórmula química 621]



25

El compuesto 544 se sintetizó por los mismos procedimientos que los del Ejemplo 542.

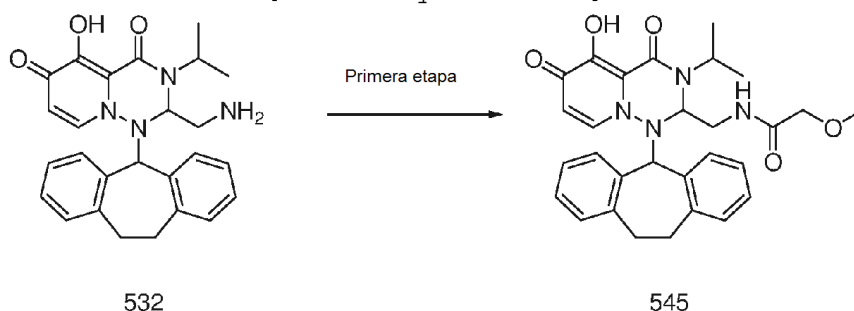
- 30 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,29 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,46 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,78 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz, 15,9 Hz), 2,94-3,10 (2H, m), 3,19-3,54 (2H, m), 3,64 (3H, s), 3,96-3,11 (1H, m), 4,28 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 13,5 Hz, 13,5 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 3,3 Hz, 9,9 Hz), 4,91 (1H, s), 5,57 (1H, s a), 5,70 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,60 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,66 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,89 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,08-7,47 (6H, m).

30

Ejemplo 545

35

[Fórmula química 622]



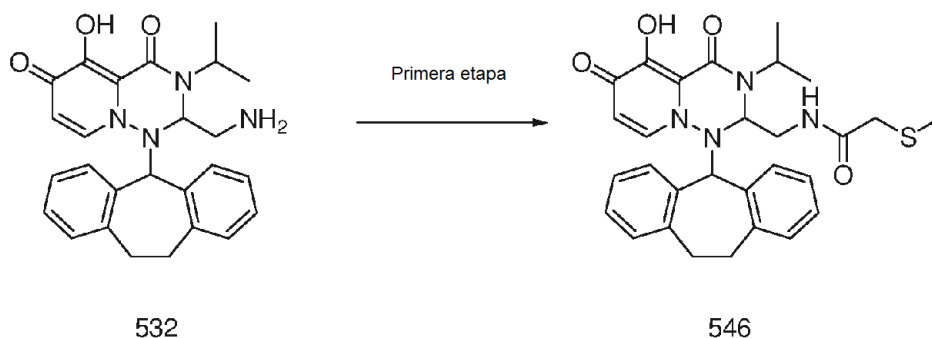
Primera etapa

Una solución en diclorometano (1 ml) del compuesto 532 (30 mg, 0,0675 mmol) y piridina (16 mg, 0,203 mmol) se enfrió a 1 a 3 °C y se añadió cloruro de 2-metoxiacetilo (11 mg, 0,101 mmol) mientras se mantenía la misma temperatura. Después de agitar la solución de reacción a la misma temperatura durante 30 minutos, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron una vez con agua y se secaron con sulfato sódico y el disolvente se retiró por destilación. El producto en bruto resultante se lavó con acetato de etilo-éter diisopropílico para obtener 22 mg del compuesto 545 en forma de un sólido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,31 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,49 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,77 (1H, ddd, J = 4,8 Hz, 4,8 Hz, 14,1 Hz), 2,99-3,11 (2H, m), 3,47 (3H, s), 3,47-3,55 (1H, m), 3,64-3,72 (1H, m), 3,77-3,88 (2H, m), 4,02-4,11 (1H, m), 4,23 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 13,8 Hz, 13,8 Hz), 4,47 (1H, dd, J = 3,3 Hz, 9,9 Hz), 4,94 (1H, s), 5,75 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,64 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,67 (1H, 7,8 Hz), 6,80 (1H, t a), 6,91 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,08-7,23 (5H, m), 7,29-7,36 (1H, m).

Ejemplo 546

[Fórmula química 623]

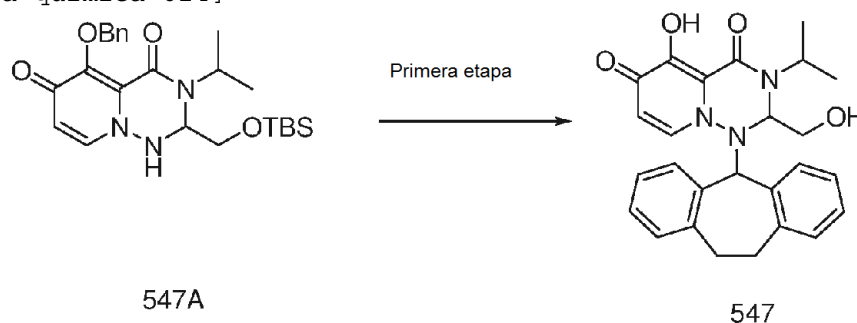


Primera etapa

A una solución en dimetilformamida (1 ml) de ácido 2-(metiltio)acético (15,7 mg, 0,148 mmol) se añadieron EDCI (28,5 mg, 0,148 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (11,4 mg, 0,0742 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos y se añadió el compuesto 532. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se diluyó con metanol (3 ml). La solución se enfrió a 1 a 3 °C, se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (1 ml), la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N (1 ml). La solución de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo, los extractos combinados se lavaron una vez con agua y se secaron con sulfato sódico y el disolvente se retiró por destilación. El producto en bruto resultante se lavó con acetato de etilo-éter diisopropílico para obtener 15 mg del compuesto 546 en forma de un sólido. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,32 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,50 (3H, J = 6,6 Hz), 2,11 (3, s), 2,79 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 4,2 Hz, 14,1 Hz), 2,99-3,16 (4H, m), 3,50 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz, 12,9 Hz), 3,68 (1H, d, J = 10,2 Hz), 3,97-4,11 (1H, m), 4,26 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 13,8 Hz, 13,8 Hz), 4,94 (3H, s), 5,69 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,63 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,90 (1H, t, J = 6,0 Hz), 7,09 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,20-7,25 (3H, m), 7,29-7,36 (1H, m), 7,36-7,49 (1H, m).

Ejemplo 547

[Fórmula química 624]



Primera etapa

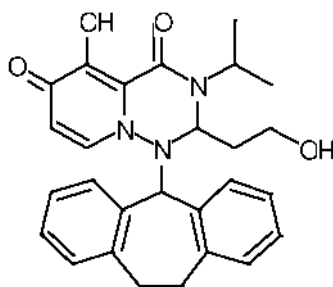
A una solución en ácido acético (3 ml) del compuesto 547A (367 mg, 0,812 mmol) sintetizada por el mismo procedimiento que el del Ejemplo 516 y dibenzosuberol (205 mg, 0,974 mmol) se añadió gota a gota ácido sulfúrico (0,6 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. El extracto se lavó una vez con agua y se secó con sulfato sódico, y el disolvente se retiró por destilación. El producto en bruto resultante se disolvió en metanol (3 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N (1 ml) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron con sulfato sódico y el disolvente se retiró por destilación. El producto en bruto resultante se lavó con acetato de etilo-éter diisopropílico para obtener 75 mg del compuesto 547 en forma de un sólido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,22 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,45 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,80 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz, 14,1 Hz), 2,99-3,11 (1H, m), 3,53 (1H, ddd, J = 3,9 Hz, 3,9 Hz, 17,7 Hz), 3,64 (1H, dd, J = 6,9 Hz, 12,3 Hz), 3,82 (1H, dd, J = 3,3 Hz, 12,3 Hz), 3,86-3,97 (1H, m), 4,34-4,44 (2H, m), 4,88 (1H, s), 5,35 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,52-6,58 (2H, m), 6,82 (1H, dt, J = 1,8 Hz, 7,2 Hz), 7,06-7,35 (6H, m).

Ejemplo 548

20

[Fórmula química 625]



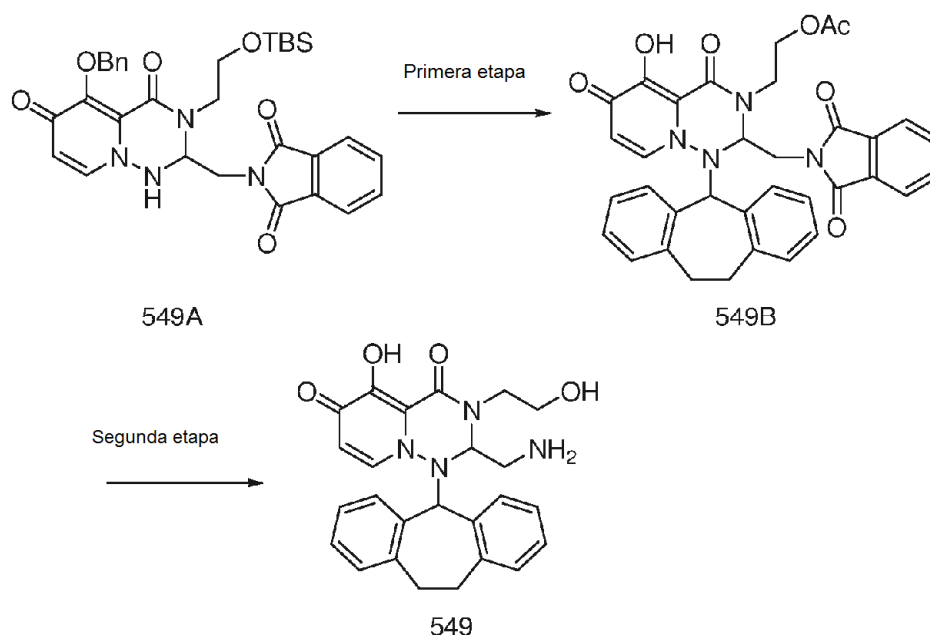
El compuesto 548 se sintetizó por los mismos procedimientos que los del Ejemplo 547.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,29 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,50 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,70-1,81 (1H, m), 1,88-2,00 (1H, m), 2,85 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz, 14,1 Hz), 2,99-3,11 (1H, m), 3,48-3,57 (1H, m), 3,68-3,73 (2H, m), 3,83-3,92 (1H, m), 4,30 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 13,8 Hz, 13,8 Hz), 4,54 (1H, dd, J = 3,6 Hz, 11,1 Hz), 4,67 (1H, s), 5,69 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,62 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,64 (1H, d, J = 5,7 Hz), 6,90 (1H, t, J = 6,9 Hz), 7,07-7,36 (6H, m).

Ejemplo 549

30

[Fórmula química 626]



Primera etapa

5 A una solución en ácido acético (3 ml) del compuesto 549A (997 mg, 1,69 mmol) sintetizada por el mismo procedimiento que el del Ejemplo 516 y dibenzosuberol (1,07 g, 5,08 mmol) se añadió gota a gota ácido sulfúrico (0,6 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. El extracto se lavó una vez con agua y se secó con sulfato sódico, y el disolvente se retiró por destilación. El producto en bruto resultante se lavó con acetato de etilo-éter diisopropílico para obtener 513 mg del compuesto 549B.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,09 (3H, s), 2,71 (1H, ddd, J = 3,6 Hz, 13,5 Hz, 13,5 Hz), 3,18-3,27 (1H, m), 3,42-3,56 (2H, m), 3,80 (1H, dd, J = 2,7 Hz, 14,1 Hz), 4,03 (1H, dd, J = 10,2 Hz, 14,1 Hz), 4,15 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 4,2 Hz, 9,3 Hz), 4,32-4,40 (1H, m), 4,49-4,53 (2H, m), 4,94 (1H, s), 5/83 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,63 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,69 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,76 (1H, d, J = 6,6 Hz), 6,91 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,12-7,17 (2H, m), 7,20-7,32 (2H, m), 7,82-7,89 (4H, m).

Segunda etapa

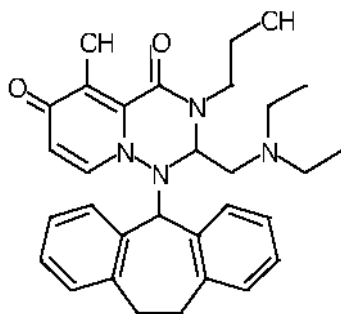
20 A una solución en metanol (5 ml) del compuesto 549B (513 mg, 0,829 mmol) se añadió hidrato de hidrazina (124,5 mg, 2,49 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, a la solución de reacción se añadieron ácido clorhídrico 2 N (30 ml) y acetato de etilo (30 ml). Después de separar las capas, la capa orgánica se extrajo dos veces con ácido clorhídrico 2 N. Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con bicarbonato sódico acuoso y se extrajeron tres veces con cloroformo-metanol. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y el disolvente se retiró por destilación. El producto en bruto resultante se lavó con acetato de etilo-éter diisopropílico para obtener 135 mg del compuesto 549.

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,40-2,50 (1H, m), 2,72-2,80 (1H, m), 2,83-2,98 (2H, m), 3,03-3,66 (4H, m), 3,79-3,87 (1H, m), 4,11 (1H, 4,2 Hz), 4,32-4,44 (1H, m), 5,12 (1H, s), 5,51 (1H, 7,5 Hz), 6,69 (d, J = 7,5 Hz), 6,84-6,90 (1H, m), 7,07-7,24 (4H, m), 7,30-7,34 (2H, m), 7,39-7,42 (1H, m).

30

Ejemplo 550

[Fórmula química 627]



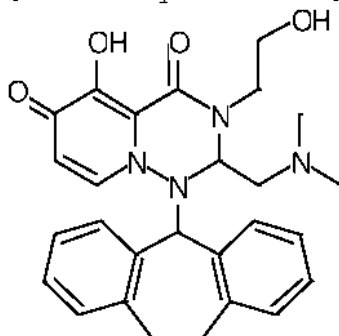
5

De acuerdo con el Ejemplo 536, el compuesto 550 se sintetizó a partir del 549 por el mismo procedimiento. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 0,77 (6H, t, 6,9 Hz), 1,99-2,36 (3H, m), 2,38-2,56 (1H, m), 2,64 (1H, dd, J = 3,9 Hz, 14,1 Hz), 2,75 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz, 14,4 Hz), 2,89-3,00 (1H, m), 3,09-3,68 (4H, m), 3,74-3,82 (1H, m), 4,09 (1H, s a), 4,17 (1H, dd, J = 3,6 Hz, 8,4 Hz), 5,03 (1H, s a), 5,17 (1H, s), 5,53 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,73 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,84 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,91 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,12-7,26 (4H, m), 7,31-7,44 (4H, m), 7,45 (1H, d, J = 7,2 Hz).

10

Ejemplo 551

[Fórmula química 628]



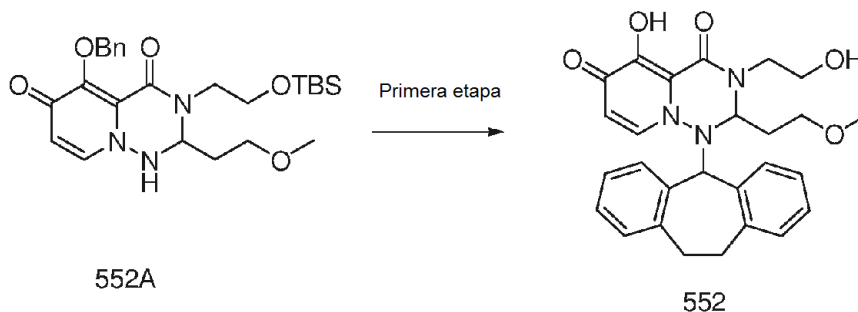
15

De acuerdo con el Ejemplo 536, el compuesto 551 se sintetizó a partir del 549 por el mismo procedimiento. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,99 (6H, s), 2,27 (1H, s a), 2,51-2,27 (3H, m), 3,56-3,70 (4H, m), 4,03 (2H, s a), 4,36 (1H, s a), 4,94 (2H, s a), 5,29 (1H, s a), 6,54-6,83 (3H, m), 7,11-7,33 (6H, m).

20

Ejemplo 552

[Fórmula química 629]



25

Primera etapa

A una solución en ácido acético (2 ml) del compuesto 552A (137 mg, 0,367 mmol) sintetizada por el mismo procedimiento que el del Ejemplo 516 y dibenzosuberol (386 mg, 1,83 mmol) se añadió gota a gota ácido sulfúrico (0,4 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. El extracto se lavó una vez con agua y se secó con sulfato sódico, y el disolvente se retiró por destilación. El producto en bruto resultante se disolvió en

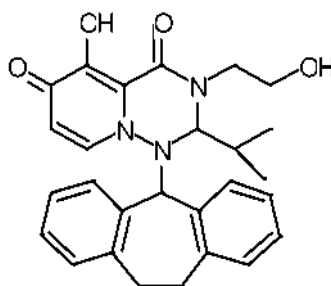
30

metanol (5 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N (2 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron con sulfato sódico y el disolvente se retiró por destilación. El producto en bruto resultante se lavó con acetato de etilo para obtener 62 mg del compuesto 552.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,71-1,82 (1H, m), 2,09-2,21 (1H, m), 2,82-2,90 (1H, m), 3,06 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 13,2 Hz, 13,2 Hz), 3,19 (3H, s), 3,22-3,43 (3H, m), 3,60 (1H, ddd, J = 10,5 Hz, 10,5 Hz, 17,4 Hz), 3,79-3,96 (3H, m), 4,12-4,21 (1H, m), 4,46 (1H, dd, J = 3,3 Hz, 10,2 Hz), 4,98 (1H, s), 5,89 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,62 (1H, d, J = 6,9 Hz), 6,64 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,88-6,93 (1H, m), 7,11-7,37 (6H, m).

10 Ejemplo 553

[Fórmula química 630]



- 15 El compuesto 553 se sintetizó por los mismos procedimientos que los del Ejemplo 552.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,80 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,94 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,94-2,00 (1H, m), 2,82-2,90 (1H, m), 3,00-3,11 (1H, m), 5,31-3,59 (2H, m), 3,64-3,74 (1H, m), 3,94-4,04 (3H, m), 4,25-4,36 (1H, m), 5,04 (1H, s), 5,87 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,65 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,12 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,92 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,10 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,15-7,38 (5H, m).

20

Ejemplo 554

[Fórmula química 631]



25

Primera etapa

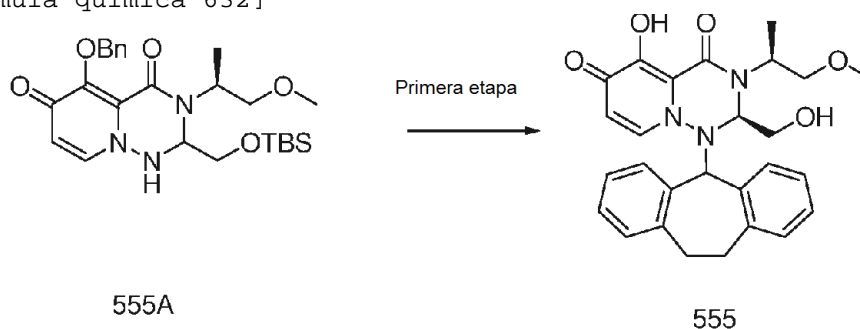
A una solución en ácido acético (2 ml) del compuesto 554A (100 mg, 0,177 mmol) sintetizada por el mismo procedimiento que el del Ejemplo 516 y dibenzosuberol (186 mg, 0,885 mmol) se añadió gota a gota ácido sulfúrico (0,4 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. El extracto se lavó una vez con agua y se secó con sulfato sódico, y el disolvente se retiró por destilación. El producto en bruto resultante se disolvió en metanol (5 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se neutralizó con una solución acuosa de ácido cítrico y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con bicarbonato sódico acuoso y se secaron con sulfato sódico, y el disolvente se retiró por destilación. El producto en bruto resultante se lavó con acetato de etilo para obtener 24 mg del compuesto 554.

- 35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,81-2,91 (2H, m), 2,98-3,09 (1H, m), 3,60-3,75 (2H, m), 3,91-4,04 (2H, m), 4,08-4,17 (2H, m), 4,22-4,33 (2H, m), 4,80 (1H, s), 5,69 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,48 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,59 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,80-6,85 (1H, m), 7,13-7,35 (6H, m).

40

Ejemplo 555

[Fórmula química 632]



5

A una solución en ácido acético (4 ml) del compuesto 555A (380 mg, 1,11 mmol) sintetizada de acuerdo con el Ejemplo 516 y dibenzosuberol (1,16 g, 5,52 mmol) se añadió gota a gota ácido sulfúrico (0,8 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. El extracto se lavó una vez con agua y se secó con sulfato sódico, y el disolvente se retiró por destilación. El producto en bruto resultante se disolvió en metanol (5 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se neutralizó con una solución acuosa de ácido cítrico y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron con sulfato sódico y el disolvente se retiró por destilación. Al producto en bruto resultante se añadieron acetato de etilo-éter diisopropílico y el residuo precipitado se filtró para obtener 22 mg del compuesto 555.

10

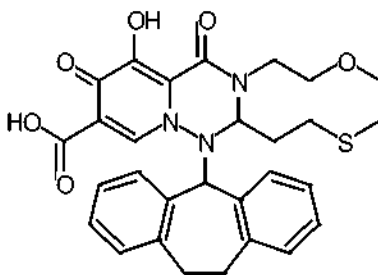
15

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,62 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,81 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 4,2 Hz, 14,4 Hz), 3,09 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 13,8 Hz, 13,8 Hz), 3,37 (3H, s), 3,37-3,53 (2H, m), 3,70 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,23-4,30 (2H, m), 4,33-4,44 (1H, m), 4,94 (1H, s), 5,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,59 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,64 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,88-6,92 (1H, m), 7,08-7,37 (6H, m).

20

Ejemplo 556

[Fórmula química 633]



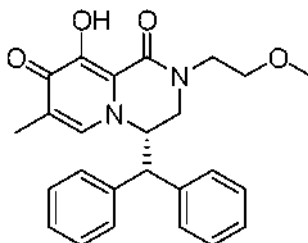
25

El compuesto 556 se sintetizó por los mismos procedimientos que los del Ejemplo 65 y el Ejemplo 516. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,66-1,78 (2H, m), 1,97 (3H, s), 2,19-2,31 (1H, m), 2,35-2,44 (1H, m), 2,49-2,57 (1H, m), 2,85-2,93 (1H, m), 3,06 (1H, J = 3,9 Hz, 12,9 Hz, 12,9 Hz), 3,27-3,39 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,58-3,73 (3H, m), 3,96-4,04 (1H, m), 4,08-4,18 (1H, m), 4,60 (1H, dd, J = 3,0 Hz, 11,1 Hz), 4,96 (1H, s), 6,52 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,87-6,92 (1H, m), 7,18-7,28 (4H, m), 7,31-7,40 (2H, m), 7,65 (1H, s), 12,04 (1H, s), 14,33 (1H, s).

30

Ejemplo 557

[Fórmula química 634]

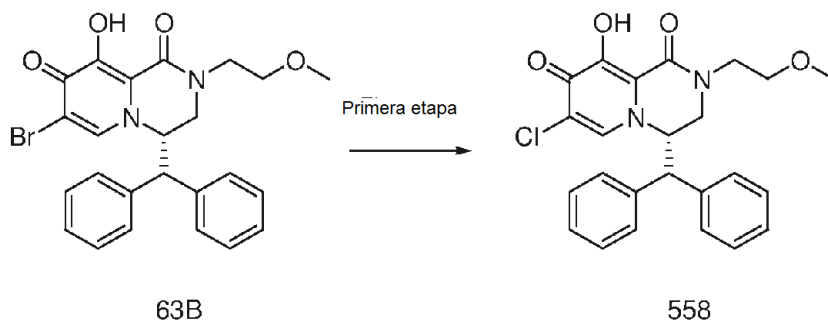


35

El compuesto 557 se sintetizó por los mismos procedimientos que los del Ejemplo 149. EM: $m/z = 419$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 558

[Fórmula química 635]



5

A una solución en DMSO (2 ml) del compuesto 63B (68,8 mg, 0,120 mmol) se añadió cloruro de cobre (39,2 mg, 0,396 mmol) y la mezcla se agitó a 110 grados durante 2 horas y, adicionalmente, a 120 grados durante 1 hora. Posteriormente, se añadió cloruro de cobre (50,0 mg, 0,505 mmol) y la mezcla se agitó a 200 grados durante 1 hora. La solución de reacción se purificó usando un dispositivo de fraccionamiento de CLEM, el disolvente eluido se retiró por destilación, al residuo concentrado se añadió éter dietílico y el sólido de color blanco precipitado se filtró. El lavado con éter dietílico y el secado proporcionaron 20,9 mg del compuesto 558.

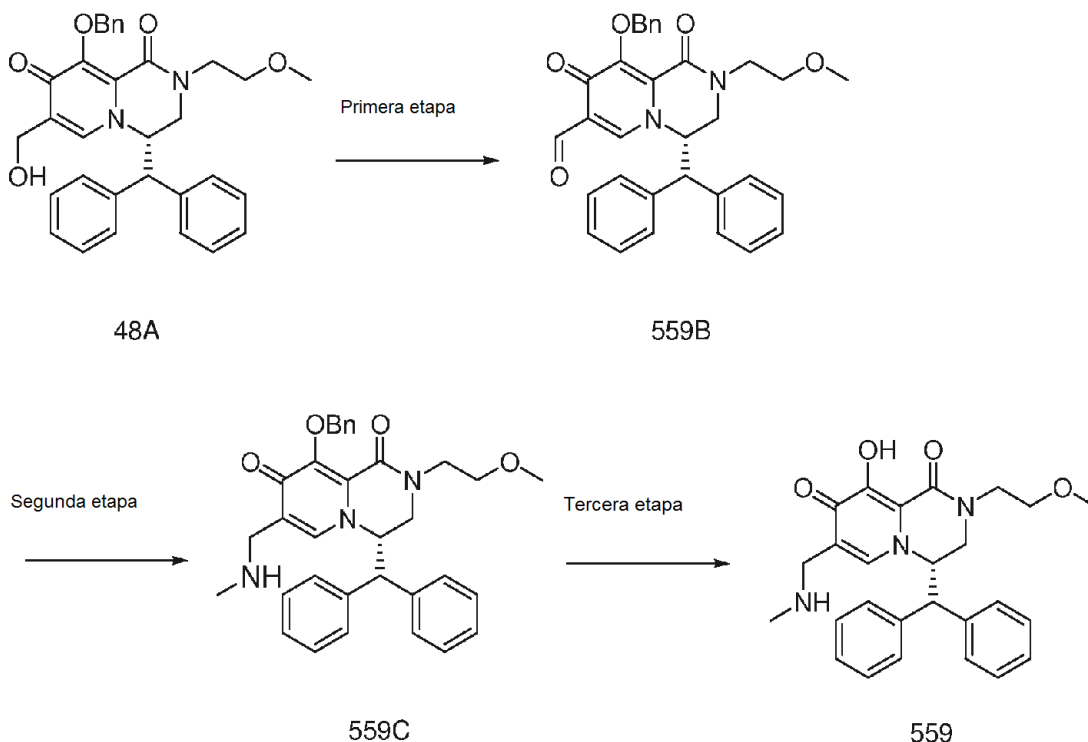
10

EM: $m/z = 439 [M+H]^+$.

Ejemplo 559

15

[Fórmula química 636]



Primera etapa

20

El compuesto 48A (43 mg, 0,083 mmol) se disolvió en diclorometano (6,0 ml), se añadió dióxido de manganeso (120 mg, 1,38 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de filtrar la solución de reacción con celite, el filtrado se concentró para obtener 22,3 mg del compuesto 559B en forma de un sólido de color amarillo pálido.

25

RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 3,17 (3H, s), 3,41-3,55 (4H, m), 3,95-4,07 (2H, m), 4,28 (1H, d, $J = 16,1$ Hz), 4,53 (1H, d, $J = 11,8$ Hz), 5,49 (2H, d, $J = 2,0$ Hz), 6,97-7,66 (16H, m), 10,07 (1H, s).

Segunda etapa

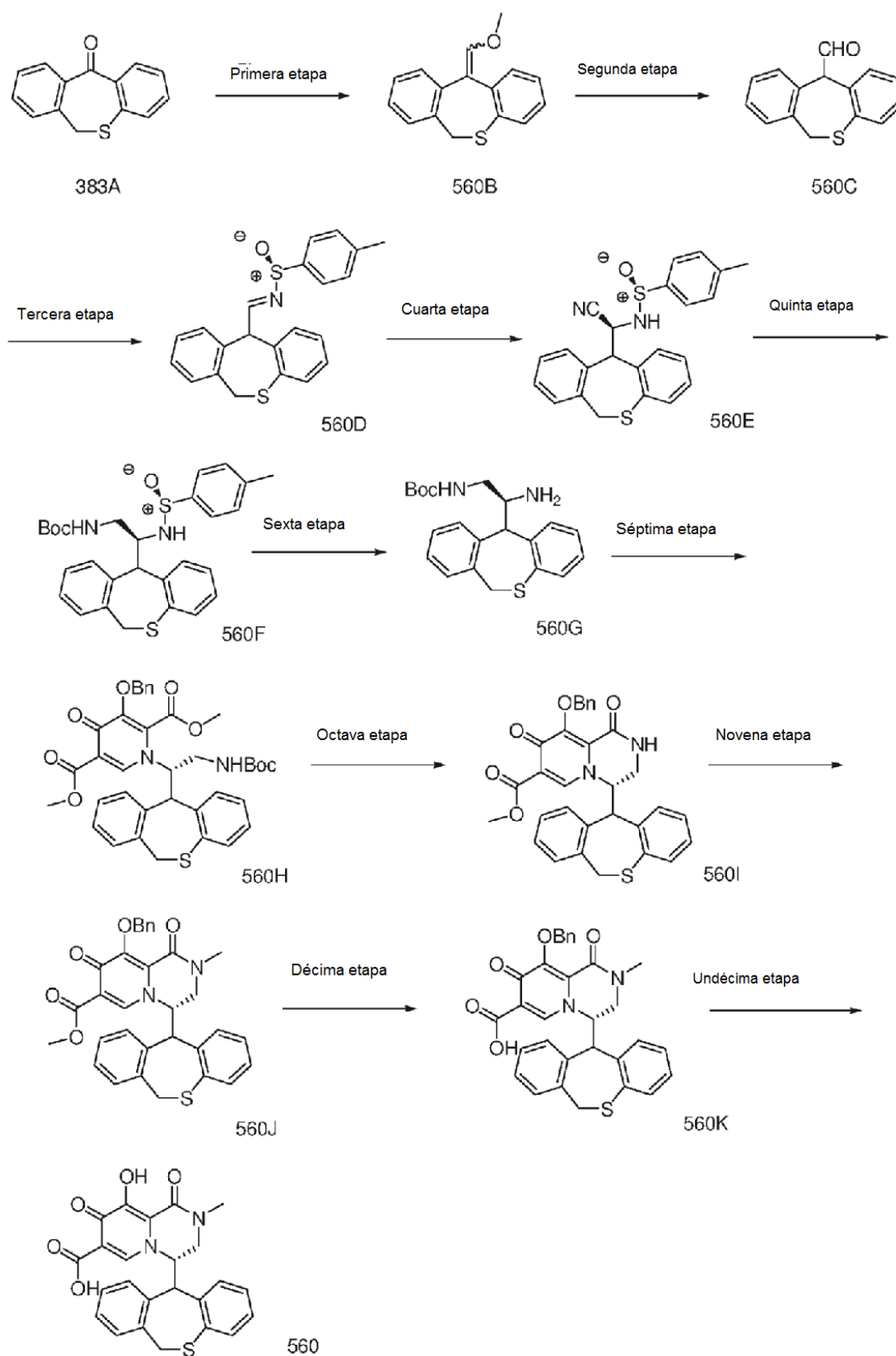
- 5 El compuesto 559B (22 mg, 0,043 mmol) en THF (6,0 ml), se añadieron una solución en metanol al 40 % de metanamina (6,5 ul, 0,064 mmol) y ácido acético (3,7 ul, 0,064 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La solución de reacción se enfrió con hielo, se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (14 mg, 0,064 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se añadieron agua y cloroformo y la capa de cloroformo se separó. La capa acuosa se extrajo con cloroformo y se añadió sulfato sódico a los extractos combinados para secarlos. El disolvente se retiró por destilación para obtener 24 mg del compuesto 559C en forma de un sólido de color amarillo pálido.
- 10 EM: $m/z = 538$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tercera etapa

- 15 El compuesto 559 se sintetizó por los mismos procedimientos que los del Ejemplo 1.
EM: $m/z = 448$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 560

[Fórmula química 637]



Primera etapa

- 5 Una solución mixta en dioxano (20 ml) de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (6,73 g, 19,0 mmol) se enfrió a 0 °C

y se añadió gota a gota una solución en tolueno 1,06 M de NaHMDS (18,0 ml, 19,0 mmol) mientras se mantenía la misma temperatura. Después de agitar la solución de reacción a la misma temperatura durante 30 minutos, se añadió el compuesto 383A y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y 30 minutos. La solución de reacción se devolvió a temperatura ambiente y se añadieron agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se separó y la

5 capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. A los extractos combinados se añadió sulfato sódico para secarlos. El disolvente se retiró por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con n-hexano-acetato de etilo (95:5, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 2,22 g del compuesto 560B en forma de un aceite.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,68 (3H, s), 3,73 (3H, s), 4,20 (4H, s), 6,17 (1H, s), 6,39 (1H, s), 6,96-7,07 (6H, m), 7,18-7,32 (9H, m), 7,32-7,46 (1H, m).

Segunda etapa

15 El compuesto 560B (1,98 g, 7,78 mmol) se disolvió en diclorometano (30 ml), se añadió una solución acuosa al 70 % de ácido perclórico (8,0 ml, 93 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de carbonato sódico y la capa de diclorometano se separó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y se añadió sulfato de magnesio a los extractos combinados para secarlos. El disolvente se retiró por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con n-hexano-acetato de etilo (90:10, v/v). La concentración de un fracción objetivo

20 proporcionó 1,80 g del compuesto 560C en forma de un aceite.
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,93 (1H, d, J = 16,1 Hz), 4,06 (1H, d, J = 16,1 Hz), 4,53 (1H, s), 7,11-7,50 (8H, m), 9,89 (1H, s).
EM: m/z = 241 [M+H]⁺.

Tercera etapa

25 A una solución en diclorometano (30 ml) del compuesto 560C (2,87 g, 11,9 mmol) se añadieron tetraisopropoxitanio (17,5 ml, 59,7 mmol) y (S)-4-metilbencenosulfonamida (2,27 g, 14,3 mmol) a temperatura ambiente, después la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y 30 minutos. La solución de reacción se enfrió con hielo, se añadió agua enfriada con hielo (30 ml), la mezcla se agitó durante 1 hora mientras se mantenía la temperatura a la misma temperatura, y el sólido precipitado se filtró usando celite. El filtrado resultante se extrajo con diclorometano y se

30 añadió sulfato de magnesio a los extractos combinados para secarlos. El disolvente se retiró por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con n-hexano-acetato de etilo (70:30, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 3,16 g del compuesto 560D en forma de un sólido de color amarillo.

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,39 (6H, s), 3,60 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,68 (1H, d, J = 14,9 Hz), 3,97 (1H, d, J = 15,0 Hz), 4,07 (1H, d, J = 15,0 Hz), 4,90 (1H, d, J = 2,7 Hz), 4,92 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,08-7,26 (20H, m), 7,46-7,51 (4H, m), 8,62 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,7 Hz). EM: m/z = 378 [M+H]⁺.

Cuarta etapa

40 Una solución en THF (30 ml) de una solución 1 M de cianodietilaluminio tolueno (16,7 ml, 16,7 mmol) se enfrió a 0 grados, se añadió 2-propanol (1,29 ml, 16,7 mmol) y, posteriormente, la mezcla se agitó durante 1 hora mientras la temperatura se mantenía a la misma temperatura. Posteriormente, la solución de reacción se enfrió a -60 grados, se

45 añadió gota a gota una solución en THF (12 ml) del compuesto 560D (3,16 g, 8,37 mmol), la mezcla se agitó durante 15 minutos mientras la temperatura se mantenía a la misma temperatura, posteriormente, la temperatura se elevó a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. La solución de reacción se enfrió con hielo, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos y, posteriormente, el sólido precipitado se filtró usando celite y se lavó con diclorometano. La capa de diclorometano se separó del filtrado y la capa acuosa se extrajo con diclorometano y, posteriormente, se añadió

50 sulfato sódico a los extractos combinados para secarlos. El disolvente se retiró por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (97:3, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 1,88 g del compuesto 560E.
EM: m/z = 427 [M+Na]⁺.

Quinta etapa

55 Una solución en metanol (4 ml) del compuesto 560E (235 mg, 0,581 mmol) se enfrió a 0 grados, se añadió hexahidrato de cloruro de cobalto (II) (55,3 mg, 0,232 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, la solución de reacción se enfrió con hielo, se añadió gota a gota una solución en DMF (4

60 ml) de borohidruro sódico (88 mg, 2,3 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora.

Después, se añadió Boc₂O (0,674 ml, 2,90 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la solución de reacción se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se añadió sulfato sódico a los extractos combinados para secarlos. El disolvente se retiró por destilación y el aceite resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (98:2, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó un

65

producto en bruto (211 mg) del compuesto 560F.
EM: $m/z = 509 [M+Na]^+$.

Sexta etapa

- 5 A una solución en metanol (6 ml) del producto en bruto (211 mg) del compuesto 560F se añadió TFA (0,128 ml, 1,66 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la solución de reacción se añadió trietilamina (0,230 ml, 1,66 mmol), el disolvente se retiró por destilación y el producto en bruto resultante del compuesto 560G se usó en una reacción posterior sin purificación.
- 10 EM: $m/z = 371 [M+H]^+$.

Séptima etapa

- 15 A una solución en tolueno (4 ml) del producto en bruto del compuesto 560G se añadió 3-(benciloxi)-4-oxo-4H-piran-2,5-dicarboxilato de dimetilo (132 mg, 0,416 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y 30 minutos. La solución de reacción se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se eluyó con cloroformo-metanol (100:0→90:10, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó un producto en bruto (287 mg) del compuesto 560H.
- 20 EM: $m/z = 671 [M+H]^+$.

Octava etapa

- 25 Al producto en bruto del compuesto 560H obtenido en la séptima etapa se añadió una solución en acetato de etilo 4 N de ácido clorhídrico (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se retiró por destilación, al residuo concentrado resultante se añadieron THF (2 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. A la solución de reacción se añadió agua, la mezcla se extrajo con cloroformo y se añadió sulfato sódico a los extractos combinados para secarlos. El disolvente se retiró por destilación y el aceite resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (100:0→94:6, v/v). La concentración de una fracción objetivo
- 30 proporcionó 27 mg del compuesto 560I en forma de un sólido de color amarillo.
- EM: $m/z = 539 [M+H]^+$.

Novena etapa

- 35 El compuesto 560I (27 mg, 0,050 mmol) se disolvió en DMF (2 ml), se añadieron carbonato de cesio (82 mg, 0,25 mmol) y yoduro de metilo (0,010 ml, 0,16 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. A la solución de reacción se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se añadió sulfato sódico a los extractos combinados para secarlos. El disolvente se retiró por destilación y el aceite resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (100:0→94:6, v/v). La
- 40 concentración de una fracción objetivo proporcionó un producto en bruto del compuesto 560J.
- EM: $m/z = 553 [M+H]^+$.

Décima etapa

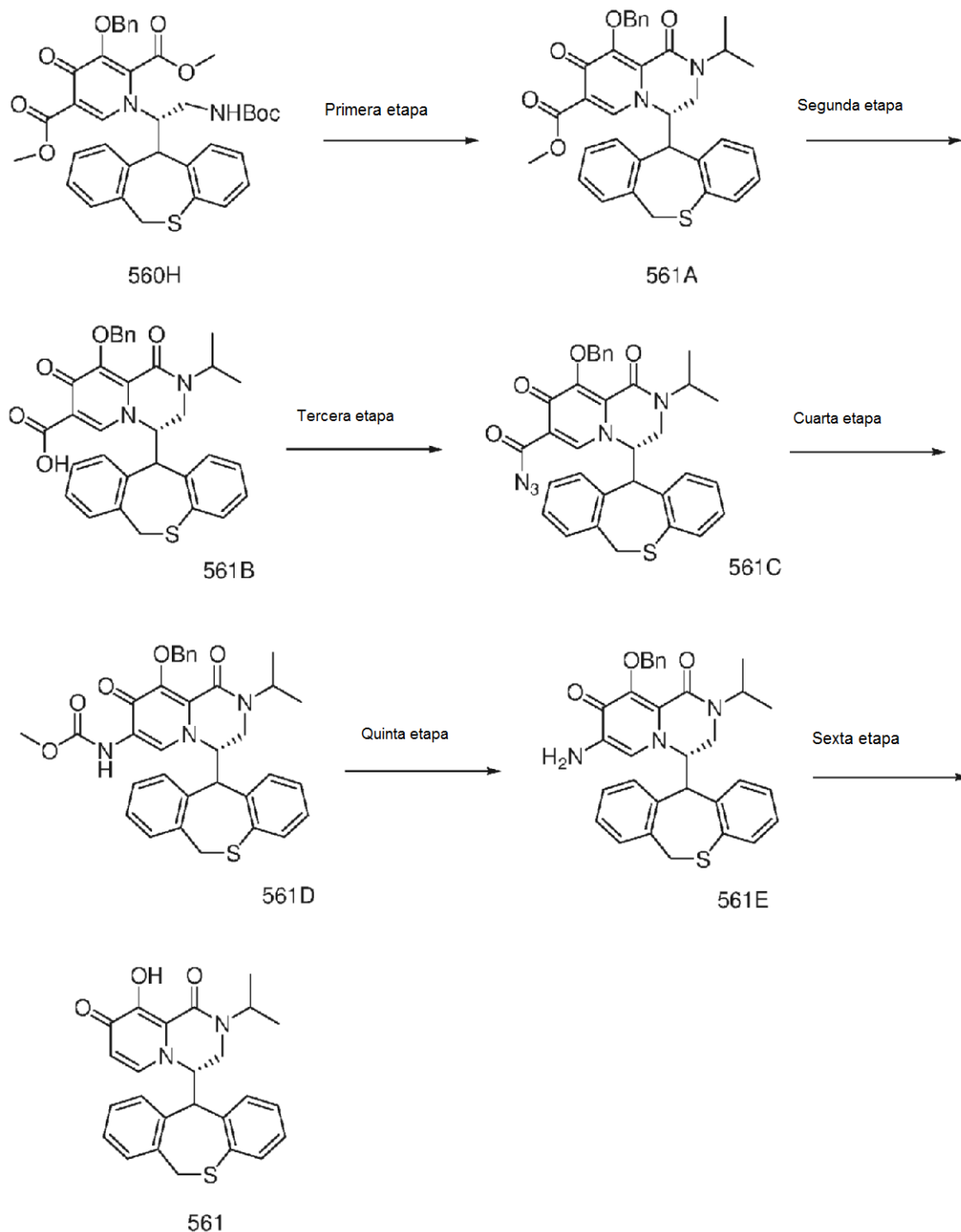
- 45 A una solución en EtOH (2 ml) del producto en bruto del compuesto 560J obtenido en la novena etapa se añadió NaOH 2 N (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa 2 N de HCl, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se añadió sulfato sódico a los extractos combinados para secarlos. El disolvente se retiró por destilación para obtener 17 mg del compuesto 560K en forma de un aceite de color blanco.
- 50 EM: $m/z = 539 [M+H]^+$.

Undécima etapa

- 55 Al compuesto 560K (17 mg, 0,032 mmol) se añadió TFA (2,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos. La solución de reacción se sometió a destilación azeotrópica con tolueno, al residuo concentrado resultante se añadió éter isopropílico y el sólido precipitado se filtró y se lavó para obtener 7,1 mg del compuesto 560 en forma de un sólido de color rosa.
- EM: $m/z = 449 [M+H]^+$.

Ejemplo 561

[Fórmula química 638]



5

Primera etapa

A un producto en bruto (433 mg) del compuesto 560H se añadió una solución en acetato de etilo 4 N de ácido clorhídrico (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró por destilación, a una solución en THF (2 ml) del residuo resultante se añadió acetona (2 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se añadió Na-BH(OAc)₃ (70 mg, 0,32 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. Posteriormente, a la solución de reacción se añadió una solución acuosa

- saturada de bicarbonato sódico (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se añadió agua, la mezcla se extrajo con cloroformo y se añadió sulfato sódico a los extractos combinados para secarlos. El disolvente se retiró por destilación y el aceite resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (100:0→94:6, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó un producto en bruto (79 mg) del compuesto 561A.
EM: m/z = 581 [M+H]⁺.

Segunda etapa

- 10 A una solución en EtOH (4 ml) del producto en bruto (79 mg) del compuesto 561A se añadió NaOH 2 N (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa 2 N de HCl, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se añadió sulfato sódico a los extractos combinados para secarlos. El disolvente se retiró por destilación y el aceite resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (100:0→94:6, v/v). La concentración de una fracción objetivo
15 proporcionó el compuesto 561B (53 mg).
EM: m/z = 567 [M+H]⁺.

Tercera etapa

- 20 Una solución en DMF (2 ml) del compuesto 561B (53 mg, 0,093 mmol) se enfrió a 0 grados, se añadieron trietilamina (0,039 ml, 0,28 mmol) y cloroformiato de etilo (0,018 ml, 0,187 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Posteriormente, la solución de reacción se enfrió a 0 grados, se añadió azida sódica (18 mg, 0,28 mmol) y la mezcla se agitó durante 50 minutos mientras la temperatura se mantenía a la misma temperatura. A la solución de reacción se añadió agua, la mezcla se extrajo con diclorometano y los extractos combinados se
25 concentraron para obtener un producto en bruto del compuesto 561C.
EM: m/z = 592 [M+H]⁺.

Cuarta etapa

- 30 El producto en bruto (55 mg) del compuesto 561C se disolvió en metanol (2 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. La solución de reacción se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se eluyó con cloroformo-metanol (100:0→94:6, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó un producto en bruto (43 mg) del compuesto 561D. EM: m/z = 596 [M+H]⁺.

35 Quinta etapa

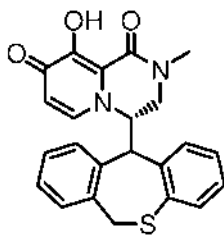
- A una solución en EtOH (2 ml) del producto en bruto (43 mg) del compuesto 561D se añadió NaOH 2 N (4 ml) y la mezcla se agitó a 60 grados durante 1 hora. El disolvente se retiró por destilación, se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y, posteriormente, se añadió sulfato sódico a los extractos combinados para secarlos. El
40 disolvente se retiró por destilación, el aceite resultante se sometió a amino cromatografía en columna y se eluyó con cloroformo-metanol (100:0→80:20, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 16 mg del compuesto 561E en forma de un sólido de color amarillo pálido.
EM: m/z = 538 [M+H]⁺.

45 Sexta etapa

- El compuesto 561E (16 mg, 0,029 mmol) se disolvió en EtOH (1 ml) y una solución acuosa al 48 % de ácido tetrafluorobórico (1 ml), la solución de reacción se enfrió a 0 grados, se añadió nitrato sódico (15 mg, 0,22 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora y 30 minutos mientras la temperatura se mantenía a la misma temperatura y,
50 adicionalmente, a temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos. A la solución de reacción se añadió agua, la mezcla se extrajo con cloroformo y se añadió sulfato sódico a los extractos combinados para secarlos. El disolvente se retiró por destilación, al residuo concentrado resultante se añadieron acetato de etilo y éter isopropílico, y el sólido precipitado se filtró y se lavó para obtener 5 mg del compuesto 561 en forma de un sólido de color blanco.
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,96 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,17 (3H, d, J = 6,8 Hz), 3,37 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 13,4, 4,3 Hz), 3,99 (1H, d, J = 14,9 Hz), 4,08 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,52 (1H, d, J = 14,9 Hz), 4,81-4,90 (1H, m), 5,67 (1H, dd, J = 11,3, 3,1 Hz), 5,94 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,59 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,72 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,86 (1H, t, J = 7,1 Hz), 7,09 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,16-7,31 (5H, m).

Ejemplo 562

[Fórmula química 639]



5

El compuesto 562 se sintetizó por los mismos procedimientos que los del Ejemplo 561.

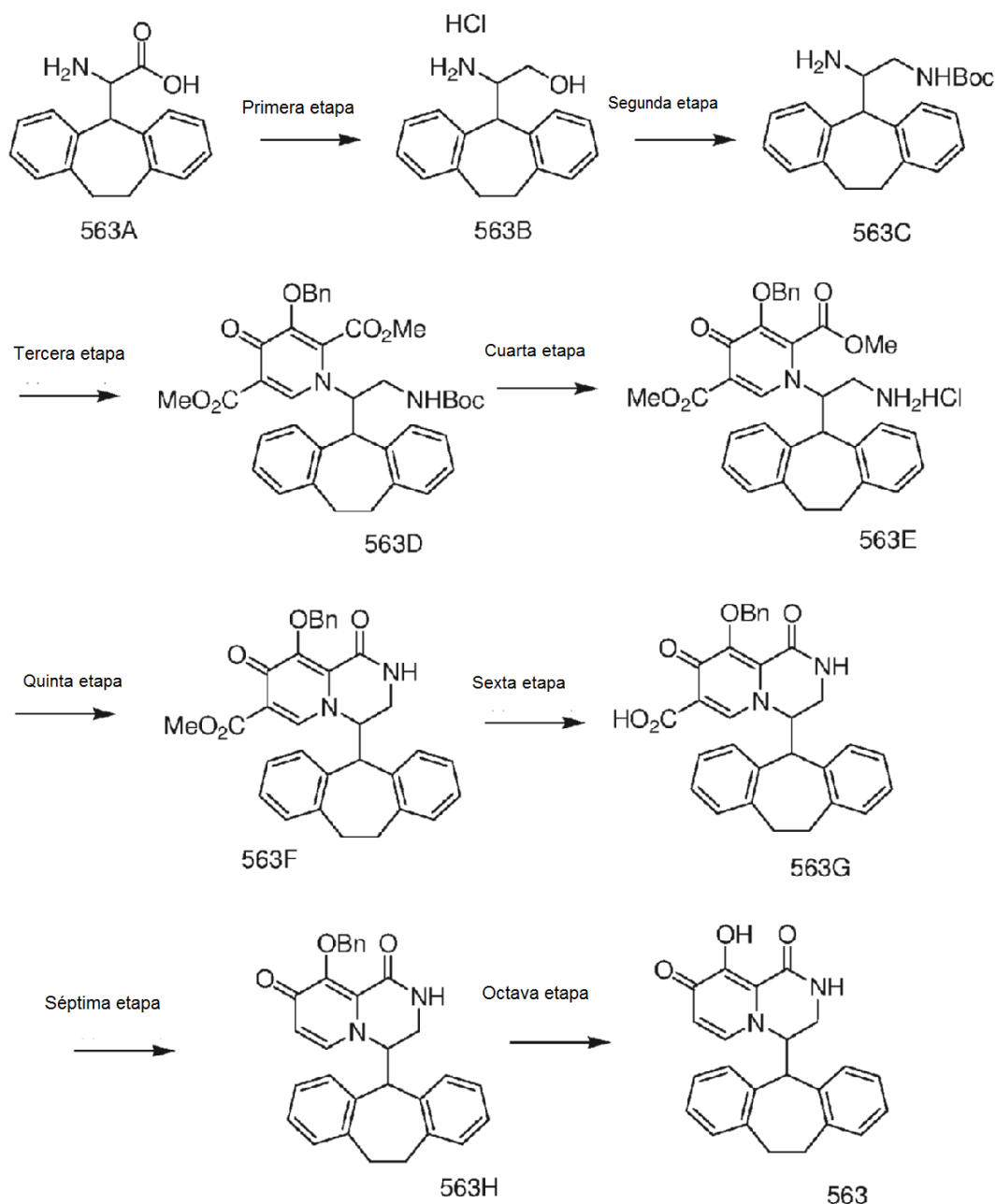
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,07 (3H, s), 3,21 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,00-4,31 (4H, m), 5,78 (1H, d, J = 10,5 Hz), 5,94 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,54 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,69 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,98 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,14-7,41 (6H, m).

EM: m/z = 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Ejemplo 563

[Fórmula química 640]



Primera etapa

- 5 El compuesto 563A (Tetrahedron Letters, 34, 953-956, 1993, 41,1 g, 154 mmol) se disolvió en THF (300 ml), se añadió lentamente BH_3 1 M-THF (770 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 horas. Se añadió lentamente ácido clorhídrico 3 N (513 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

CL-EM: $m/z = 254$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Segunda etapa

Usando una solución que contenía el compuesto 563B, de acuerdo con el Ejemplo 12, se sintetizó el compuesto 563C. CL-EM: $m/z = 353$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 15 RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): 1,40 (9H, s), 2,65-2,72 (1H, m), 2,86-2,92 (3H, m), 3,47-3,56 (3H, m), 3,56-3,69 (1H, m), 6,63 (1H, s), 7,11-7,26 (8H, m).

Tercera etapa

5 Una solución en tolueno (30 ml) del compuesto 563C (2,16 g, 6,79 mmol) y 3-(benciloxi)-4-oxo-4H-piran-2,5-dicarboxilato de dimetilo (2,38 g, 6,75 mmol) se agitó a 100 °C durante 4 horas. La solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante el compuesto 563D se usó en una reacción posterior sin purificación. EM: m/z = 653,05 [M+H]⁺.

Cuarta etapa

10 A una solución en acetato de etilo (20 ml) del producto en bruto del compuesto 563D se añadió cloruro de hidrógeno (solución 4 N en acetato de etilo, 20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante el compuesto 563E se usó en una reacción posterior sin purificación. EM: m/z = 553,05 [M+H]⁺.

15

Quinta etapa

20 A una solución en tetrahidrofurano (40 ml) del producto en bruto del compuesto 563E se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 horas. A la solución de reacción se añadió agua (50 ml), la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo y los extractos se combinaron y se secaron con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y se añadieron éter dietílico y cloroformo al residuo resultante para convertirlo en un polvo, para obtener el compuesto 563F (2,90 g, 70,2 %) en forma de un sólido de color blanco. EM: m/z = 521,05 [M+H]⁺.

25

Sexta etapa

30 A una suspensión en metanol (7,5 ml) del compuesto 563F (523 mg, 1,01 mmol) se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (2 M, 1,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 horas. A la solución de reacción se añadieron ácido clorhídrico (2 N, 1,5 ml) y agua (3 ml) a temperatura ambiente y, posteriormente, la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua y éter dietílico para obtener el compuesto 563G (418 mg, 82,0 %) en forma de un sólido de color blanco. EM: m/z = 507,00 [M+H]⁺.

35 Séptima etapa

40 Una suspensión en difenil éter (5 ml) del compuesto 563G (107 mg, 0,211 mmol) se agitó a 240 °C durante 1 hora en irradiación de microondas. La solución de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 0 %→5 %) para obtener el compuesto 563H (64,4 mg, 65,9 %) en forma de un sólido de color blanco. EM: m/z = 463,05 [M+H]⁺.

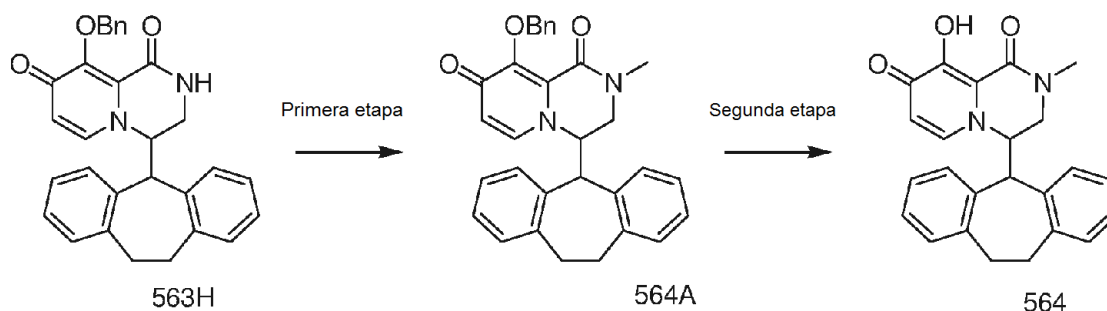
Octava etapa

45 Una solución en metanol (30 ml) del compuesto 563H (64,4 mg, 0,139 mmol) se hidrogenó pasándola a través de un CatCart de Pd al 10 %-C (H-Cube, modo completo de H₂, 25 °C) durante 3 horas. La solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida y se añadieron acetato de etilo y metanol al residuo resultante para convertirlo en un polvo, para obtener el compuesto 563 (31,1 mg, 60,0 %) en forma de un sólido de color blanco grisáceo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,50-3,03 (3H, m), 3,50-3,72 (3H, m), 4,29 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,12 (1H, m), 5,69 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,50 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,75 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,84 (1H, m), 7,14-7,30 (6H, m), 9,16 (1H, d, J = 4,8 Hz). EM: m/z = 372,90 [M+H]⁺.

50

Ejemplo 564

55 [Fórmula química 641]



Primera etapa

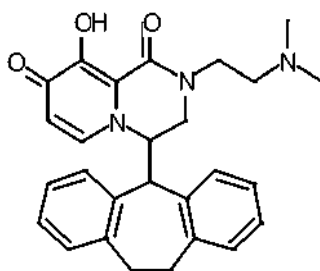
- 5 A una suspensión en dimetilformamida (2 ml) del compuesto 563H (64,2 mg, 0,139 mmol) y carbonato de cesio (220 mg, 0,675 mmol) se añadió yoduro de metilo (0,0430 ml, 0,688 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 horas. A la solución de reacción se añadió agua (10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml) y se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 2,5 %→10 %) para obtener el compuesto
- 10 564A (56,0 mg, 85,0 %) en forma de una sustancia gomosa e incolora.
EM: $m/z = 477,00 [M+H]^+$.

Segunda etapa

- 15 Una solución del compuesto 564A (56,0 mg, 0,118 mmol) en metanol (10 ml), acetato de etilo (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se hidrogenó pasándola a través de un CatCart de Pd al 10 %-C (H-Cube, modo completo de H_2 , 25 °C) durante 75 minutos. La solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida y se añadieron acetato de etilo y metanol al residuo resultante para convertirlo en un polvo, para obtener el compuesto
- 20 564 (22,0 mg, 48,4%) en forma de un sólido de color blanco grisáceo.
RMN 1H (DMSO- d_6) δ : 2,86-2,98 (6H, m), 3,51-3,58 (2H, m), 3,94 (1H, m), 4,30 (1H, d, $J = 11,1$ Hz), 5,19 (1H, d, $J = 10,2$ Hz), 5,79 (1H, d, $J = 6,9$ Hz), 6,49 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 6,74 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 6,85 (1H, m), 7,14 (2H, m), 7,25 (4H, m), 12,50 (1H, s a).
EM: $m/z = 387,05 [M+H]^+$.

Ejemplo 565

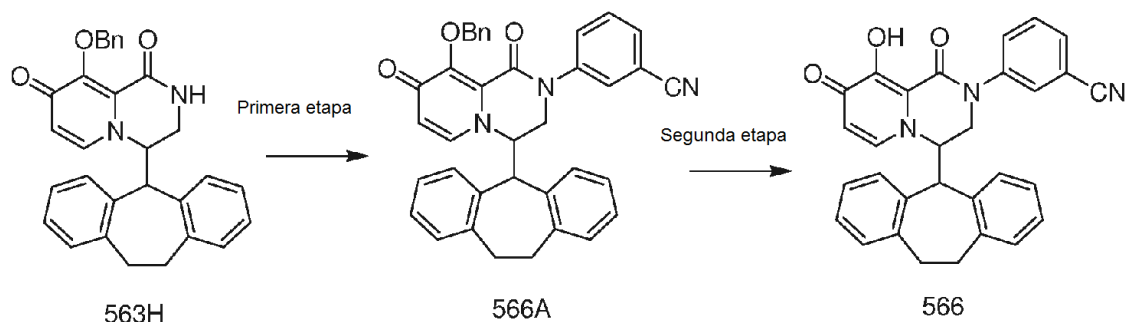
[Fórmula química 642]



- 30 El compuesto 565 se sintetizó por los mismos procedimientos que los del Ejemplo 564. EM: $m/z = 443,95 [M+H]^+$.

Ejemplo 566

[Fórmula química 643]



5

Primera etapa

Una suspensión en dimetilformamida (2 ml) del compuesto 563H (75,4 mg, 0,163 mmol), 3-yodobenzonitrilo (124 mg, 0,541 mmol), yoduro de cobre (I) (33,2 mg, 0,174 mmol), carbonato potásico (74,7 mg, 0,540 mmol) y N,N'-dimetiletilendiamina (0,0200 ml, 0,186 mmol) se agitó a 140 °C durante 2 horas en irradiación de microondas. A la solución de reacción se añadieron agua (10 ml) y ácido clorhídrico (2 M, 2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se filtró con celite y el filtrado se lavó con agua (10 ml x 2) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml) y se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante del compuesto 566A se usó en una reacción posterior sin purificación.

15

EM: $m/z = 564,05 [M+H]^+$.

Segunda etapa

A una solución en cloruro de metileno (10 ml) del producto en bruto del compuesto 566A obtenido en la primera etapa se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por CLEM preparativa para obtener el compuesto 566 (30,3 mg, 39,3 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,81-2,94 (2H, m), 3,38-3,58 (2H, m), 4,54 (1H, d, $J = 10,5$ Hz), 4,64 (1H, d, $J = 10,5$ Hz), 5,35 (1H, d, $J = 10,5$ Hz), 5,76 (1H, m), 6,66-6,71 (3H, m), 6,90 (1H, m), 7,06-7,15 (6H, m), 7,76 (2H, m), 7,90 (2H, m).

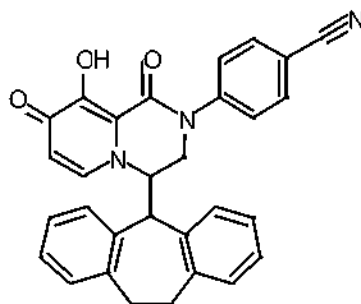
25

EM: $m/z = 473,90 [M+H]^+$.

Ejemplo 567

30

[Fórmula química 644]



El compuesto 567 se sintetizó por los mismos procedimientos que los del Ejemplo 566.

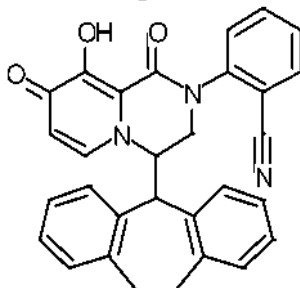
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,80-3,00 (2H, m), 3,40-3,70 (2H, m), 4,52 (1H, m), 4,64 (1H, m), 5,38 (1H, m), 5,76 (1H, m), 6,60-7,20 (10H, m), 7,60-7,90 (3H, m), 8,11 (1H, m).

35

EM: $m/z = 474,00 [M+H]^+$.

Ejemplo 568

[Fórmula química 645]



5

El compuesto 568 se sintetizó por los mismos procedimientos que los del Ejemplo 566.

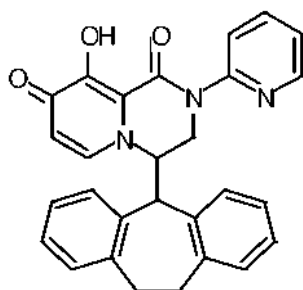
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,87-2,96 (2H, m), 3,34-3,73 (2H, m), 4,64 (2H, m), 5,33 (1H, m), 5,71 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,61 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,87-6,95 (3H, m), 7,00-7,27 (6H, m), 7,62 (2H, m), 7,86 (1H, m), 8,07 (1H, m).

EM: m/z = 474,00 [M+H] $^+$.

10

Ejemplo 569

[Fórmula química 646]



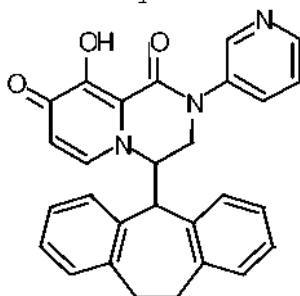
15

El compuesto 569 se sintetizó por los mismos procedimientos que los del Ejemplo 566. EM: m/z = 449,95 [M+H] $^+$.

Ejemplo 570

20

[Fórmula química 647]



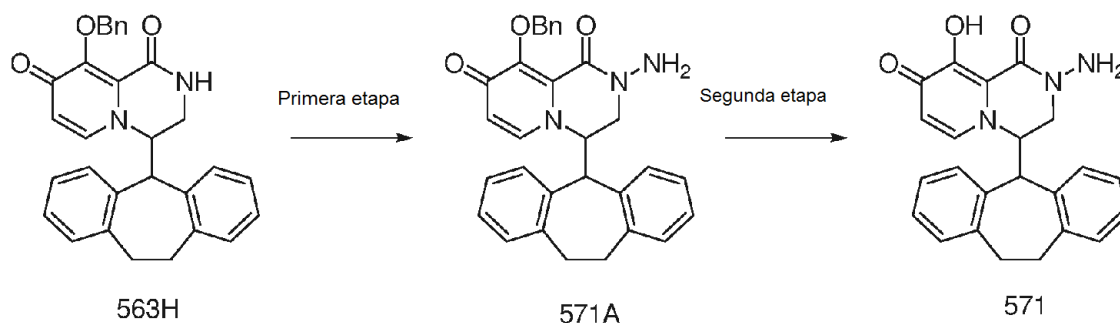
El compuesto 570 se sintetizó por los mismos procedimientos que los del Ejemplo 566.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,83-2,97 (3H, m), 3,16-3,62 (2H, m), 3,56 (1H, m), 3,66 (1H, d, J = 11,1 Hz), 5,35 (1H, d, J = 11,1 Hz), 5,73 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,68 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,92 (1H, m), 7,06-7,21 (5H, m), 7,49 (1H, m), 7,97 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,14 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,81 (1H, d, J = 2,1 Hz).

EM: m/z = 449,95 [M+H] $^+$.

Ejemplo 571

[Fórmula química 648]



5

Primera etapa

A una solución en DMF (1 ml) del compuesto 563H (50,0 mg, 0,108 mmol) se añadió carbonato de cesio (176 mg, 0,540 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la solución de reacción se añadió O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (64,6 mg, 0,324 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 9 horas. A la solución de reacción se añadió cloroformo y la mezcla se lavó con agua y se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron en primer lugar con cloroformo y, después, con cloroformo-metanol (98:2, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 28,3 mg del compuesto 571A en forma de una sustancia amorfa. EM: $m/z = 478 [M+H]^+$.

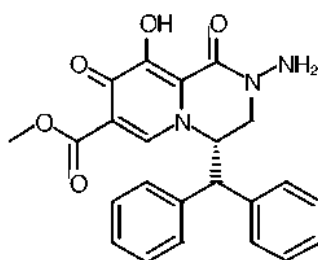
Segunda etapa

El compuesto 571A (27,0 g, 0,057 mmol) se disolvió en una solución de THF-metanol (1 ml, 1:1, v/v), se añadió paladio al 10 % sobre carbono (15,0 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después de la disolución con cloroformo, los materiales insolubles se retiraron mediante filtración con celite. Después de concentrar el filtrado a presión reducida, el residuo se solidificó con diclorometano-éter para obtener 12,0 mg del compuesto 571. EM: $m/z = 388 [M+H]^+$.

25

Ejemplo 572

[Fórmula química 649]

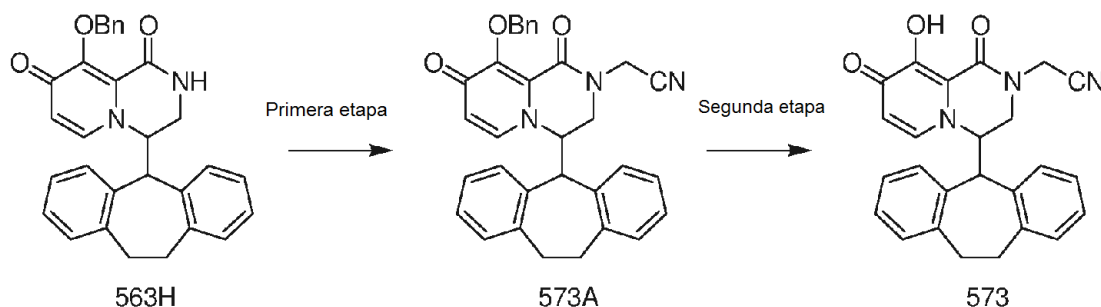


30

Usando el compuesto 12H y de acuerdo con el Ejemplo 571, el compuesto 572 se sintetizó por el mismo procedimiento. EM: $m/z = 420 [M+H]^+$.

Ejemplo 573

[Fórmula química 650]



5

Primera etapa

A una solución en dimetilformamida (1,5 ml) del compuesto 563H (83,2 mg, 0,160 mmol) se añadió hidruro sódico (60 %, 13,2 mg, 0,330 mmol) en refrigeración con hielo, la mezcla se agitó durante 30 minutos, posteriormente, se añadió bromoacetnitrilo (0,0190 ml, 0,270 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio (10 %, 3 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (10 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml) y se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante del compuesto 573A se usó en una reacción posterior sin purificación.

15 EM: m/z = 502,00 [M+H]⁺.

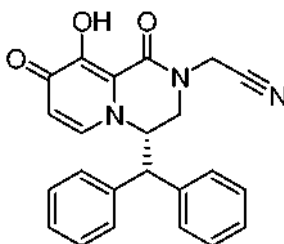
Segunda etapa

A una suspensión en acetonitrilo (4 ml) del producto en bruto del compuesto 573A obtenido en la primera etapa y yoduro sódico (111 mg, 0,741 mmol) se añadió clorotrimetilsilano (0,0920 ml, 0,720 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 24 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa de hidrógeno sulfito sódico (10 %, 10 ml) y, posteriormente, la mezcla se extrajo con cloroformo. Después de combinar los extractos y de secar con sulfato sódico, el disolvente se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por CLEM preparativa para obtener el compuesto 573 (22,0 mg, 29,7 %) en forma de un sólido de color blanco grisáceo.

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,86-2,95 (2H, m), 3,45-3,63 (2H, m), 4,01 (1H, m), 4,30 (1H, d, J = 10,8 Hz), 4,35 (1H, d, J = 17,4 Hz), 4,74 (1H, d, J = 17,4 Hz), 5,20 (1H, m), 5,66 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,52 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,73 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,83 (1H, m), 7,11-7,28 (6H, m).EM: m/z = 502,00 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 574

[Fórmula química 651]

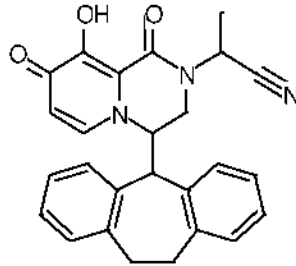


35 El compuesto 574 se sintetizó por los mismos procedimientos que los del Ejemplo 573.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 4,16 (1H, dd, J = 13,26, 3,53 Hz), 4,36 (1H, d, J = 11,58 Hz), 4,52 (2H, dd, J = 20,73, 17,54 Hz), 5,44 (1H, d, J = 11,41 Hz), 5,65 (1H, d, J = 7,39 Hz), 6,99 (1H, d, J = 7,55 Hz), 7,11-7,32 (6H, m), 7,36-7,45 (2H, m), 7,58 (2H, d, J = 7,39 Hz).

Ejemplo 575

[Fórmula química 652]



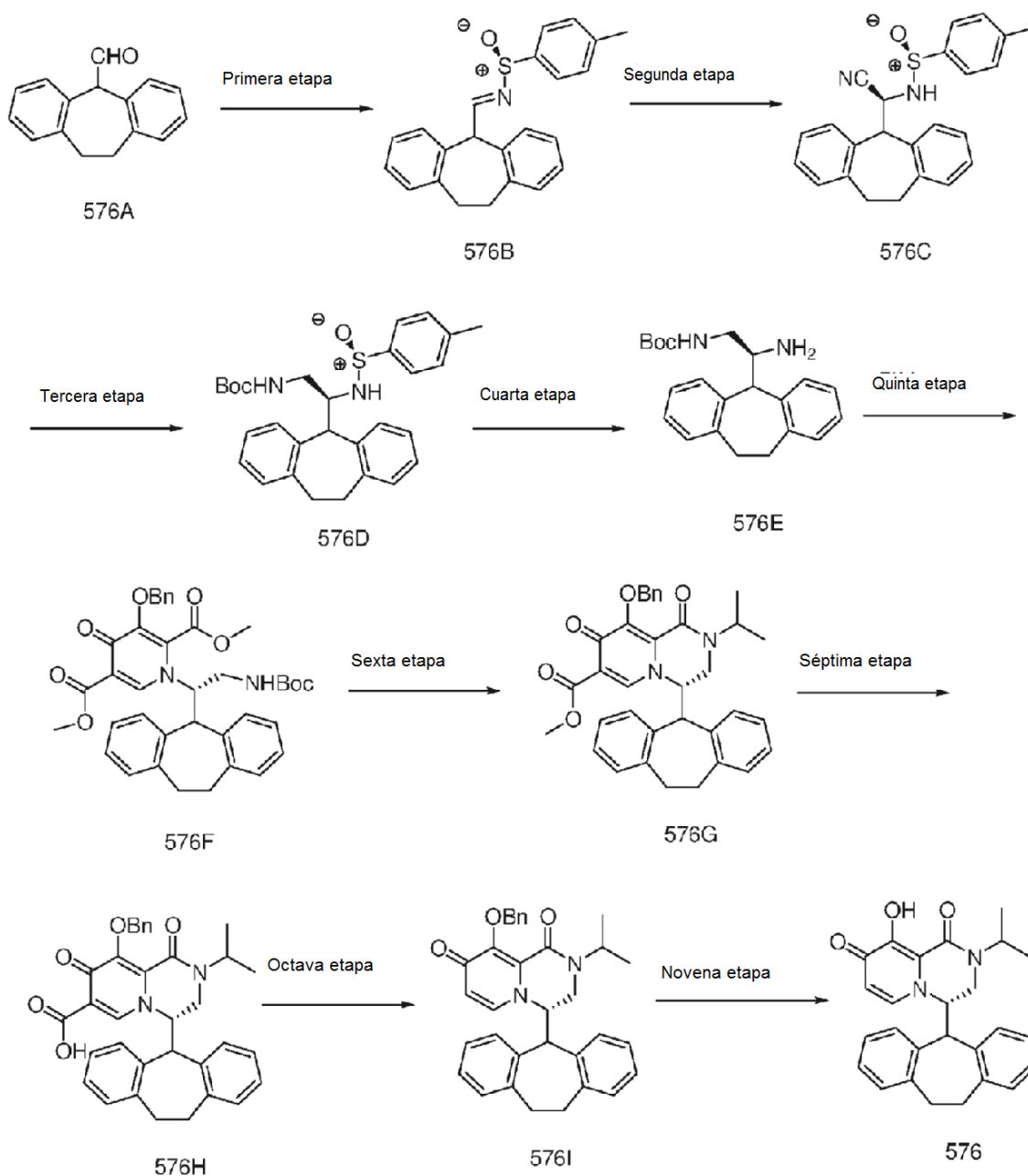
5

El compuesto 575 se sintetizó por los mismos procedimientos que los del Ejemplo 573. EM: $m/z = 425,95 [M+H]^+$.

Ejemplo 576

10

[Fórmula química 653]



Primera etapa

- 5 A una solución en diclorometano (30 ml) del compuesto 576A (Bioorg. Med. Chem., 2003, 11, 197-206) (2,26 g, 10,2 mmol) se añadieron tetraisopropoxititanio (10,0 ml, 33,1 mmol) y (S)-4-metilbencenosulfonamida (1,29 g, 8,13 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió con hielo, se añadió agua enfriada con hielo (40 ml), la mezcla se agitó durante 1 hora mientras se mantenía la temperatura a la misma temperatura, y el sólido precipitado se filtró usando celite. El filtrado resultante se extrajo con diclorometano y se añadió sulfato de magnesio a los extractos combinados para secarlos. El disolvente se retiró por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con n-hexano-acetato de etilo (100:0→70:30, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 1,35 g del compuesto 576B en forma de un sólido de color amarillo.
- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,32 (3H, s), 2,72-2,85 (2H, m), 3,03-3,16 (2H, m), 4,89 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,09-7,25 (10H, m), 7,39-7,42 (2H, m), 8,49 (1H, d, J = 3,6 Hz).
- 15 EM: m/z = 360 [M+H]⁺.

Segunda etapa

Una solución en THF (20 ml) de una solución en tolueno 1 M de cianodietilaluminio (7,51 ml, 7,51 mmol) se enfrió a 0 grados, se añadió 2-propanol (0,579 ml, 7,51 mmol) y, posteriormente, la mezcla se agitó durante 1 hora mientras la temperatura se mantenía a la misma temperatura. Posteriormente, la solución de reacción se enfrió a -60 grados, se añadió gota a gota una solución en THF (14 ml) del compuesto 576B, la mezcla se agitó durante 15 minutos mientras la temperatura se mantenía a la misma temperatura, posteriormente, la temperatura se elevó a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. La solución de reacción se enfrió con hielo, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos y, posteriormente, el sólido precipitado se filtró usando celite y se lavó con diclorometano. La capa de diclorometano se separó del filtrado, la capa acuosa se extrajo con diclorometano y se añadió sulfato sódico a los extractos combinados para secarlos. El disolvente se retiró por destilación, al aceite resultante se añadieron acetato de etilo y hexano, y el sólido precipitado se filtró y se lavó para obtener 976 mg del compuesto 576C en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,38 (3H, s), 2,92-3,055 (2H, m), 3,41-3,52 (2H, m), 4,25 (1H, d, J = 10,8 Hz), 4,28 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,94 (1H, dd, J = 10,6, 5,7 Hz), 7,14-7,41 (12H, m).

Tercera etapa

Una suspensión en metanol (8 ml) del compuesto 576C (500 mg, 1,29 mmol) se enfrió a 0 grados, se añadió hexahidrato de cloruro de cobalto (II) (123 mg, 0,517 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción se añadió cloroformo (5 ml), posteriormente, la mezcla se enfrió con hielo, se añadió gota a gota una solución en DMF (4 ml) de borohidruro sódico (196 mg, 5,17 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos y a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se añadió Boc₂O (1,0 ml, 4,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se añadió sulfato sódico a los extractos combinados para secarlos. El disolvente se retiró por destilación y el aceite resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (100:0→98:2, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó un producto en bruto (200 mg) del compuesto 576D.

EM: m/z = 491 [M+Na]⁺.

Cuarta etapa

A una solución en metanol (6 ml) del producto en bruto (200 mg) del compuesto 576D obtenido en la tercera etapa se añadió TFA (0,188 ml, 2,45 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la solución de reacción se añadió trietilamina (0,399 ml, 2,45 mmol), el disolvente se retiró por destilación y el producto en bruto resultante del compuesto 576E se usó en una reacción posterior sin purificación.

EM: m/z = 353 [M+H]⁺.

Quinta etapa

A una solución en tolueno (4 ml) del producto en bruto del compuesto 576E obtenido en la cuarta etapa se añadió 3-(benciloxi)-4-oxo-4H-piran-2,5-dicarboxilato de dimetilo (130 mg, 0,409 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución de reacción se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se eluyó con cloroformo-metanol (100:0→90:10, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó un producto en bruto (268 mg) del compuesto 576F.

EM: m/z = 653 [M+H]⁺.

Sexta etapa

Al producto en bruto (263 mg) del compuesto 576F obtenido en la quinta etapa se añadió una solución en acetato de etilo 4 N de ácido clorhídrico (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. El disolvente se retiró por destilación, a una solución en THF (4 ml) del residuo concentrado resultante se añadió acetona (1 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos, posteriormente, se añadió NaBH(OAc)₃ (180 mg, 0,807 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 15 minutos. Posteriormente, a la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se añadió agua, la mezcla se extrajo con cloroformo y se añadió sulfato sódico a los extractos combinados para secarlos. El disolvente se retiró por destilación y el aceite resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (100:0→94:6, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó un producto en bruto (160 mg) del compuesto 576G.

EM: m/z = 563 [M+H]⁺.

Séptima etapa

A una solución en EtOH (4 ml) del producto en bruto (160 mg) del compuesto 576G obtenido en la sexta etapa se

añadió NaOH 2 N (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa 2 N de HCl, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se añadió sulfato sódico a los extractos combinados para secarlos. El disolvente se retiró por destilación y el aceite resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (100:0→94:6, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 78 mg del compuesto 576H en forma de un sólido de color amarillo. EM: m/z = 549 [M+H]⁺.

Octava etapa

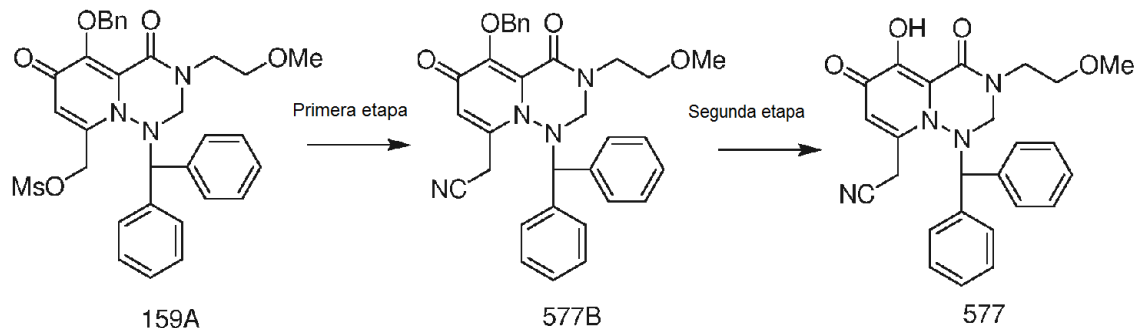
Al compuesto 576H (78 mg, 0,14 mmol) se añadió difenil éter (3 ml) y la mezcla se agitó a 245 grados durante 1 hora en irradiación de microondas. La solución de reacción se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se eluyó con cloroformo-metanol (100:0→90:10, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 43 mg del compuesto 576I en forma de un aceite de color bronce. EM: m/z = 505 [M+H]⁺.

Novena etapa

Al compuesto 576I (42 mg, 0,083 mmol) se añadió TFA (1,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos. La solución de reacción se sometió a destilación azeotrópica con tolueno, al residuo concentrado resultante se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se añadió sulfato sódico a los extractos combinados para secarlos. El disolvente se retiró por destilación, al aceite resultante se añadieron acetato de etilo y éter isopropílico, y el sólido precipitado se filtró y se lavó para obtener 14 mg del compuesto 576 en forma de un sólido de color pardo pálido. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,13 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,20 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,95-3,13 (2H, m), 3,28 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,37-3,59 (2H, m), 3,75 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,10 (1H, d, J = 10,8 Hz), 4,80-4,87 (2H, m), 5,91 (1H, d, J = 5,8 Hz), 6,41 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,85 (1H, t, J = 6,4 Hz), 7,05-7,35 (6H, m). EM: m/z = 415 [M+H]⁺.

Ejemplo 577

[Fórmula química 654]



Primera etapa

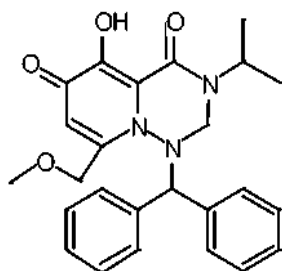
A una solución en dimetilformamida (3 ml) de un producto en bruto (140 mg) del compuesto 159A se añadió cianuro potásico (21,0 mg, 0,323 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 minutos y a 100 °C durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano=80 %→100 %) para obtener el compuesto 577B (41,5 mg, 33,5 %) en forma de una espuma de color naranja pálido. EM: m/z = 535,25 [M+H]⁺.

Segunda etapa

A una solución en acetonitrilo (4 ml) del compuesto 577B (41,5 mg, 0,078 mmol) y yoduro sódico (45,5 mg, 0,304 mmol) se añadió clorotrimetilsilano (0,0400 ml, 0,313 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió agua (1 ml), la solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por CLEM preparativa. Se añadió éter dietílico al residuo resultante para convertirlo en un polvo, para obtener el compuesto 577 (20,7 mg, 60,0 %) en forma de un sólido de color blanco grisáceo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,10 (3H, s), 3,51 (2H, m), 3,70 (1H, d, J = 18,9 Hz), 4,03 (1H, d, J = 18,9 Hz), 4,46 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,04 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,56 (1H, s), 5,69 (1H, s), 7,09-7,21 (5H, m), 7,39-7,63 (3H, m), 7,64 (2H, m). EM: m/z = 445,20 [M+H]⁺.

Ejemplo 578

[Fórmula química 655]



5

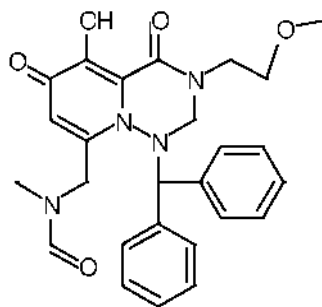
El compuesto 578 se sintetizó por los mismos procedimientos que los del Ejemplo 157.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,97 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,19 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,29 (3H, s), 3,97 (1H, d, J = 16,1 Hz), 4,56 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,82 (1H, m), 4,96 (1H, d, J = 16,1 Hz), 5,34 (1H, s), 5,97 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,78 (2H, m), 7,12 (2H, m), 7,44-7,51 (6H, m).

10 EM: m/z = 434,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 579

[Fórmula química 656]



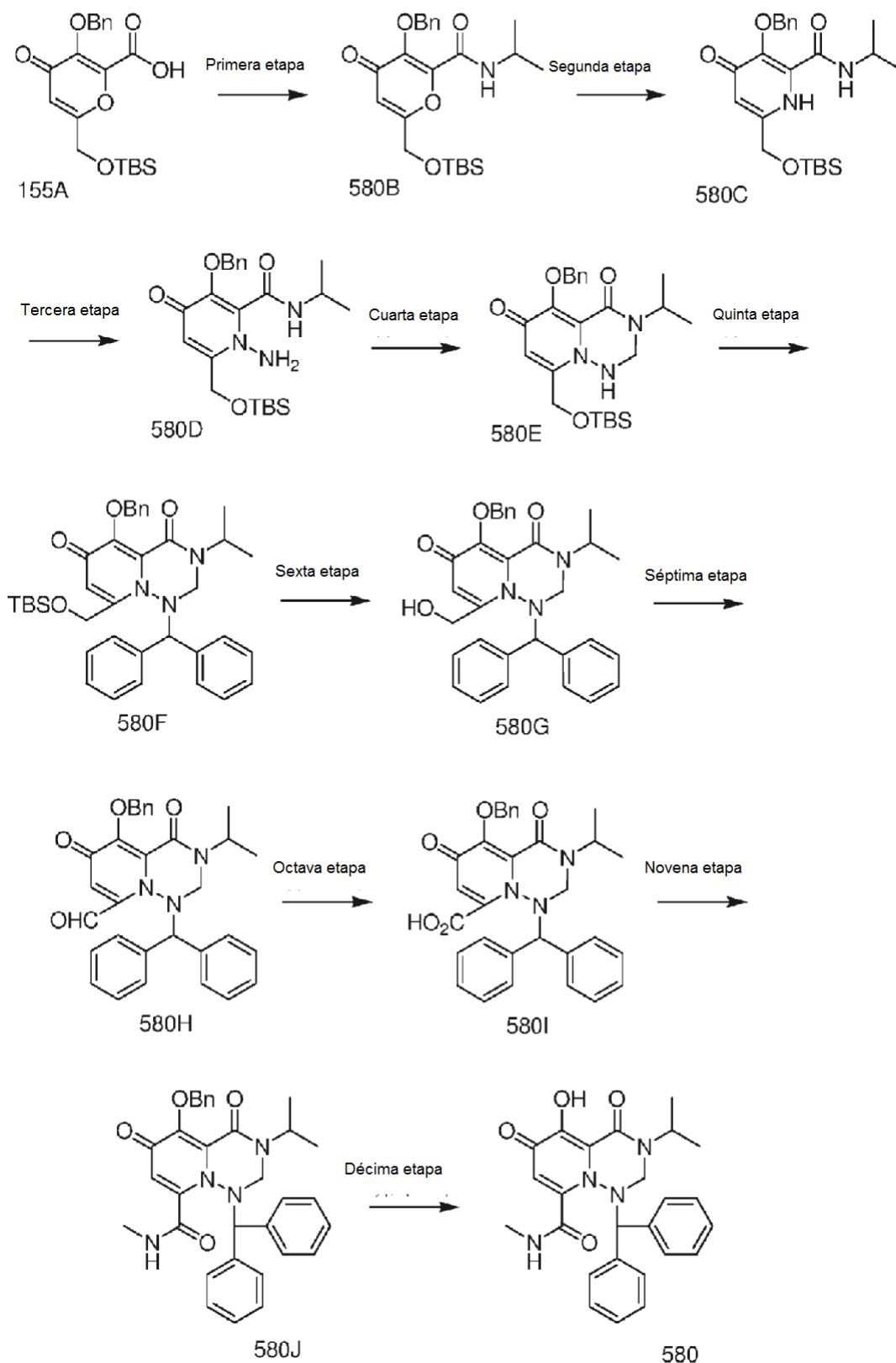
15

El compuesto 579 se sintetizó por los mismos procedimientos que los del Ejemplo 163.

EM: m/z = 477,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Ejemplo 580

[Fórmula química 657]



Primera etapa

- 5 A una solución del compuesto 155A (10,5 g, 26,9 mmol), diisopropiletamina (11,0 ml, 63,0 mmol), 1-metilimidazol (2,60 ml, 32,6 mmol) e isopropilamina (2,80 ml, 32,7 mmol) en tolueno (100 ml) y acetonitrilo (20 ml) se añadió gota

a gota cloruro del ácido difenilfosfórico (6,80 ml, 32,7 mmol) durante 5 minutos en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó en refrigeración con hielo durante 90 minutos, a temperatura ambiente durante 90 minutos. A la solución de reacción se añadieron cloruro de terc-butildimetilsililo (4,05 g, 26,9 mmol) y trietilamina (4,10 ml, 29,6 mmol) en refrigeración con hielo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 80 minutos, se añadieron 4-dimetilaminopiridina (164 mg, 1,35 mmol) y cloruro de metileno (100 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 15,5 horas. A la solución de reacción se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (2,04 g, 26,9 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 24 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa al 10 % de ácido acético (100 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con cloroformo, los extractos se combinaron, se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) y se secaron con sulfato sódico. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 15 %→40 %) para obtener el compuesto 580B (6,96 g, 59,9 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.
EM: m/z = 432,25 [M+H]⁺.

15 Segunda etapa

A una solución en etanol (50 ml) del compuesto 580B (6,96 g, 16,1 mmol) se añadió amoníaco acuoso (35 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 4 días. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 75 %→100 %, metanol/cloroformo = 0 %→15 %) para obtener el compuesto 580C (4,50 g, 64,8 %) en forma de una sustancia gomosa de color naranja pálido.
EM: m/z = 431,25 [M+H]⁺.

25 Tercera etapa

A una solución en dimetilformamida (90 ml) del compuesto 580C (4,50 g, 10,5 mmol) y carbonato potásico (7,27 g, 52,6 mmol) se añadió O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (6,29 g, 31,6 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 días. A la solución de reacción se añadió cloroformo (180 ml) a temperatura ambiente, los materiales insolubles precipitados se retiraron por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 0 %→10 %) para obtener el compuesto 580D (5,28 g, cuant.) en forma de un sólido de color amarillo.
EM: m/z = 446,25 [M+H]⁺.

35 Cuarta etapa

A una solución en etanol (15 ml) del compuesto 580D (1,29 g, 2,89 mmol) se añadió paraformaldehído (261 mg, 8,68 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 140 °C durante 3 horas en irradiación de microondas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 50 %→100 %) para obtener el compuesto 580E (2,47 g, 93,0 %) en forma de un sólido de color naranja pálido. EM: m/z = 458,20 [M+H]⁺.

Quinta etapa

A una solución en DMF (25 ml) del compuesto 580E (2,47 g, 5,40 mmol) se añadieron carbonato de cesio (5,28 g, 16,2 mmol) y bromodifenilmetano (4,02 g, 16,3 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. A la solución de reacción se añadió agua (50 ml) en refrigeración con hielo y, posteriormente, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2). Los extractos se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua (50 ml x 2) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml) y se secaron con sulfato sódico. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/ n-hexano = 50 %→100 %, metanol/cloroformo = 10 %→20 %) para obtener el compuesto 580F (1,60 g, 47,5 %) en forma de un material de color amarillo.
EM: m/z = 624,30 [M+H]⁺.

55 Sexta etapa

A una solución en metanol (40 ml) del compuesto 580F (1,60 g, 2,56 mmol) se añadió cloruro de hidrógeno (solución 4 N en acetato de etilo, 20 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, al residuo resultante se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) a temperatura ambiente y, posteriormente, la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. Los extractos se combinaron y se secaron con sulfato sódico, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) para obtener el compuesto 580G (920 mg, 70,4 %) en forma de una espuma de color blanco.
EM: m/z = 510,25 [M+H]⁺.

Séptima etapa

A una solución en THF (80 ml) del compuesto 580G (816 mg, 1,60 mmol) se añadió dióxido de manganeso (2,39 g, 27,5 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 19 horas. Después de filtrar la solución de reacción, el filtrado se retiró por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante (785 mg) del compuesto 580H se usó en una reacción posterior sin purificación.
EM: $m/z = 508,20 [M+H]^+$.

Octava etapa

A una solución del producto en bruto (635 mg, 1,25 mmol) del compuesto 580H obtenido en la séptima etapa y ácido amidosulfúrico (425 mg, 4,38 mmol) en metanol (30 ml) y agua (10 ml) se añadió gota a gota una solución de clorito sódico (396 mg, 4,38 mmol) en agua (4 ml) durante 10 minutos en refrigeración con hielo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió una solución acuosa al 5 % de hidrógeno sulfito sódico (10 ml). Se retiró metanol por destilación a presión reducida y el residuo resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml) y se secaron con sulfato sódico. El filtrado se retiró por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante del compuesto 580I se usó en una reacción posterior sin purificación.
EM: $m/z = 524,25 [M+H]^+$.

Novena etapa

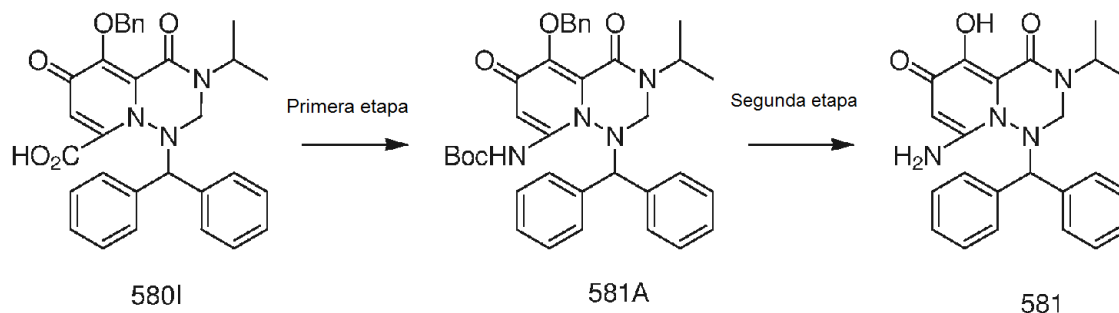
A una solución en cloruro de metileno (20 ml) del producto en bruto (164 mg, 0,313 mmol) del compuesto 580I obtenido en la octava etapa, diisopropiletilamina (0,131 ml, and 0,751 mmol), 1-metilimidazol (0,0300 ml, 0,376 mmol) y metilamina (solución 2,0 M en tetrahidrofurano, 0,188 ml, 0,376 mmol) se añadió cloruro del ácido difenilclorofosfórico (0,0780 ml, 0,375 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 3,5 horas, se añadió clorhidrato de metilamina (25,0 mg, 0,370 mmol) y la mezcla se agitó durante 6 días. La solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 75 %-100 %) para obtener el compuesto 580J (45,7 mg, 27,2 %) en forma de una espuma de color blanco.
EM: $m/z = 537,30 [M+H]^+$.

Décima etapa

A una solución en acetonitrilo (4 ml) del compuesto 580J (45,7 mg, 0,0850 mmol) y yoduro sódico (103 mg, 0,687 mmol) se añadió clorotrimetilsilano (0,0870 ml, 0,681 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 20 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa al 5 % de hidrógeno sulfito sódico (4 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. Después de combinar los extractos y de secar con sulfato sódico, el residuo obtenido mediante concentración a presión reducida se purificó por CLEM preparativa. Se añadieron éter dietílico y n-hexano al residuo resultante para convertirlo en un polvo, para obtener el compuesto 580 (17,1 mg, 45,0 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 0,93 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,11 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,83 (3H, d, J = 4,8 Hz), 4,53 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,85 (1H, m), 4,97 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,07 (1H, d a), 5,25 (1H, s), 5,86 (1H, s), 6,97 (2H, m), 7,15-7,24 (2H, m), 7,38-7,46 (6H, m).
EM: $m/z = 447,20 [M+H]^+$.

Ejemplo 581

[Fórmula química 658]



50

Primera etapa

A una solución en terc-butanol (4 ml) del compuesto 580I (398 mg, 0,760 mmol) se añadieron trietilamina (0,158 ml, 1,14 mmol) y azida del ácido difenilfosfórico (0,196 ml, 0,912 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a

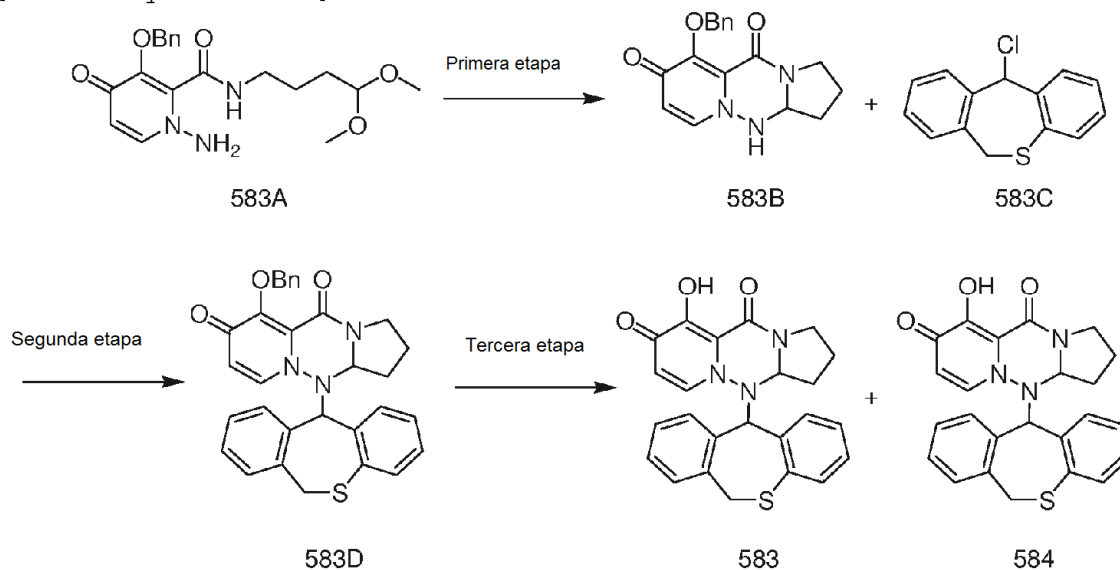
acuoso al 48 % (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100 °C durante 20 minutos en irradiación de microondas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y se añadieron éter dietílico y metanol al residuo resultante para convertirlo en un polvo, para obtener el compuesto 582 (160 mg, cuant.) en forma de un sólido de color amarillo.

- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 4,34 (1H, d, J = 14,7 Hz), 4,59 (1H, d, J = 14,7 Hz), 5,50 (1H, d, J = 14,3 Hz), 5,81 (1H, d, J = 14,3 Hz), 7,15-7,21 (2H, m), 7,35-7,40 (2H, m), 7,45-7,61 (2H, m), 7,78 (1H, m), 7,93 (1H, m), 8,42 (1H, s).
EM: m/z = 492,10 [M+H]⁺.

Ejemplo 583, Ejemplo 584

10

[Fórmula química 660]



Primera etapa

15

El compuesto 583A (3,0 g, 0,99 mmol) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 95 se añadió a tolueno (300 ml) y ácido acético (30,0 ml) para disolverlo, y se añadió TsOH H₂O (0,1 g, 0,526 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas con calentamiento a reflujo. Después de concentración a presión reducida, el residuo se purificó por amino cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃/MeO 50:1) para

20

obtener el compuesto 583B (1,8 g, 72,4 %).

EM: m/z = 312 [M+H]⁺.

Segunda etapa

25

El compuesto 583B (233 mg, 0,748 mmol) y el compuesto 583C (197 mg, 0,8 mmol) se suspendieron en THF (7,5 ml) y se añadió NaHMDS (1,123 ml, 1,123 mmol, solución 1 M en THF) a temperatura ambiente en una corriente de nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por

30

cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH 20:1) para obtener el compuesto 583D (90 mg, 23,1 %).

EM: m/z = 522 [M+H]⁺.

Tercera etapa

35

El compuesto 583D (90 mg, 0,173 mmol) en un disolvente mixto de MeOH (3 ml) y THF (3,00 ml) y se añadió paladio al 10 %-carbono (90 mg, 0,846 mmol). La mezcla se agitó durante 24 horas en una corriente de hidrógeno (2 atm) y los materiales insolubles se filtraron. El residuo se purificó usando HPLC (MeCN-H₂O) y se resolvieron los diastereómeros.

Primera fracción (compuesto 583)

40

(15 mg, 20,1 %)

EM: m/z = 432 [M+H]⁺.

Segunda fracción (compuesto 584)

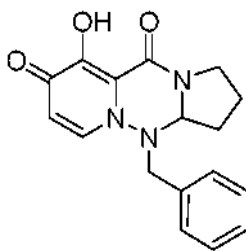
(45 mg, 60,4 %)

EM: m/z = 432 [M+H]⁺.

45

Ejemplo 585

[Fórmula química 661]



5

El compuesto 585 se sintetizó por los mismos procedimientos que los del Ejemplo 403.

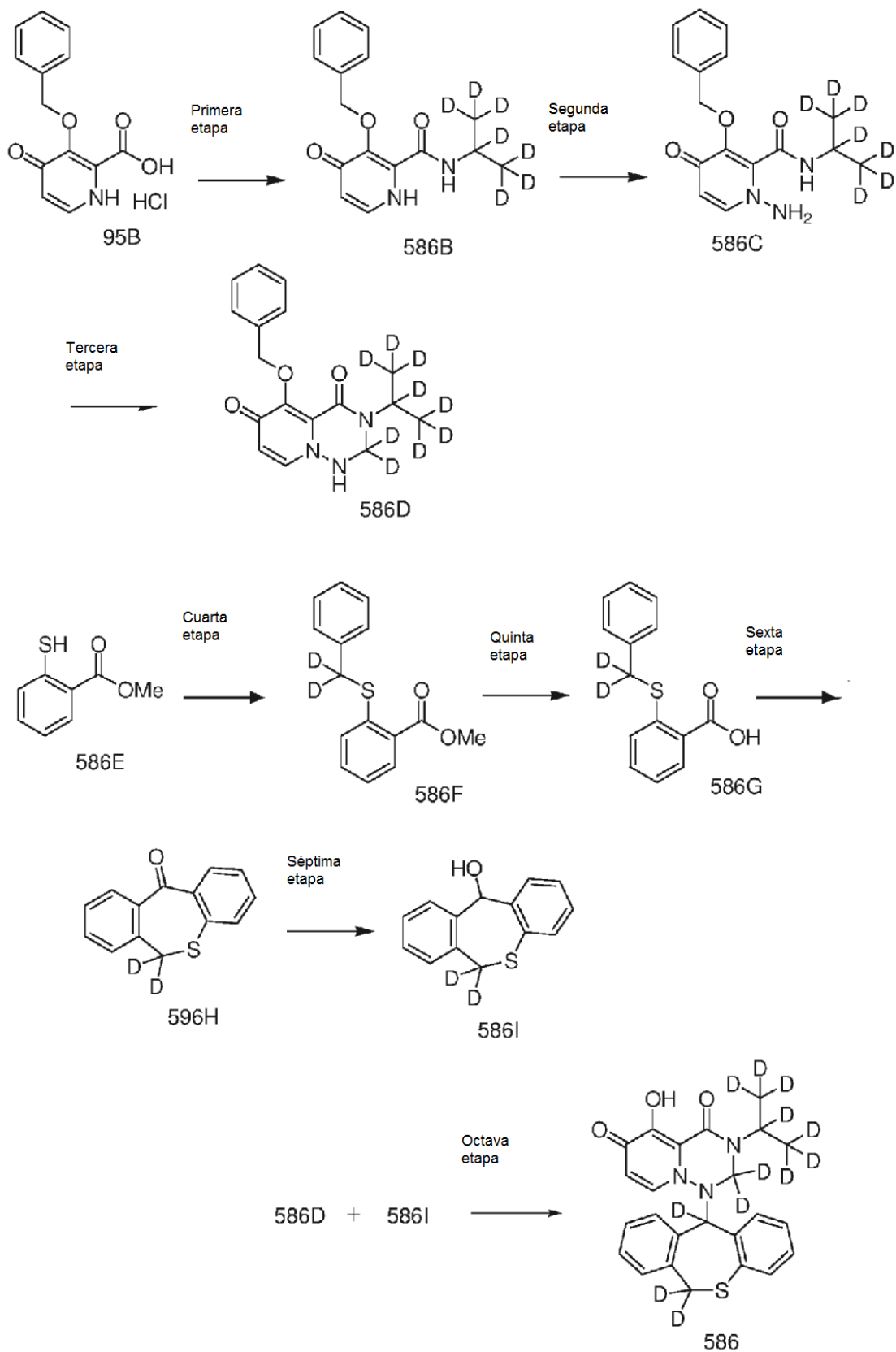
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,87-2,28 (4H, m), 3,40-3,80 (3H, m), 4,32 (1H, d, $J = 12,96$ Hz), 5,34 (1H, t, $J = 7,32$ Hz), 5,65 (1H, d, $J = 7,63$ Hz), 6,90 (1H, d, $J = 7,78$ Hz), 7,10-7,35 (5H, m).

EM: $m/z = 312$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Ejemplo 586

[Fórmula química 662]



Primera etapa

5 El compuesto 95B (2,29 g, 8,12 mmol) se disolvió en piridina (10 ml), se añadieron clorhidrato de iso-propil-D₇-amina

(1,00 g, 9,75 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (1,10 g, 8,12 mmol) y clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (3,11 g, 16,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por
 5 cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (97:3, v/v). Al compuesto resultante se añadió éter dietílico y el residuo precipitado se filtró para obtener 1,36 g de un sólido de color blanco 586B.

Segunda etapa

10 El compuesto 586B (1,36 g, 4,64 mmol) obtenido en la primera etapa se disolvió en dimetilformamida (20 ml), se añadió carbonato potásico (3,20 g, 23,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se añadió O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (1,85 g, 9,27 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la solución de reacción se añadió cloroformo, el precipitado generado se retiró por filtración y el filtrado se
 15 concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de amino y se eluyó con cloroformo-metanol (97:3, v/v) para obtener 835 mg de un sólido incoloro 586C.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,28 (2H, s), 5,63 (2H, s), 6,32 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,10 (1H, s a), 7,42 (6H, m).

Tercera etapa

20 El compuesto 586C (581 mg, 1,88 mmol) obtenido en la segunda etapa y paraformaldehído-D₂ (181 mg, 5,65 mmol) se añadieron a etanol (12 ml) y la mezcla se agitó a 140 °C durante 30 minutos en irradiación de microondas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de amino y se eluyó con cloroformo-metanol (97:3, v/v). Al compuesto resultante se añadió éter dietílico y el residuo precipitado se filtró para obtener 140 mg de un sólido de color blanco 586D.
 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,39 (2H, d, J = 8,1 Hz), 5,36 (2H, s), 5,42 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,37 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,48 (6H, m).

Cuarta etapa

30 El compuesto 586E (972 mg, 5,78 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), se añadieron hidruro sódico (60 %, 231 mg, 5,78 mmol) y bromuro de bencilo-D₂ (1,00 g, 5,78 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 minutos. La solución de reacción se añadió a ácido clorhídrico diluido, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener 1,48 g de un sólido de color blanco 586F.
 35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,95 (3H, s), 7,17-7,48 (8H, m), 8,00 (1H, dd, J = 7,8, 1,3 Hz).

Quinta etapa

40 El compuesto 586F (1,50 g, 5,76 mmol) obtenido en la cuarta etapa se disolvió en metanol (20 ml) y tetrahidrofurano (20 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (14,4 ml, 28,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico diluido para hacer la solución ácida, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, al
 45 compuesto resultante se añadieron n-hexano-acetato de etilo, y el residuo precipitado se filtró para obtener 1,17 g de un sólido de color blanco 586G.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,18-7,48 (8H, m), 8,11 (1H, dd, J = 7,9, 1,6 Hz).

Sexta etapa

50 Al compuesto 586G (1,15 g, 4,67 mmol) obtenido en la quinta etapa se añadió tolueno (10 ml), se añadieron dimetilformamida (0,100 ml, 1,29 mmol) y cloruro de tionilo (0,410 ml, 5,60 mmol) y la mezcla se agitó a 130 °C durante 1,5 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Al compuesto resultante se añadió n-hexano y el residuo precipitado se filtró para obtener 1,16 g de un sólido de color blanco. A cloruro de aluminio (718 mg, 5,38 mmol) se añadieron diclorometano (10 ml) y nitrometano (0,5 ml), se añadió una solución en diclorometano (5 ml) de 500 mg del compuesto obtenido anteriormente a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El disolvente se concentró a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con n-hexano-acetato de etilo (4:1, v/v). Al compuesto resultante se añadió n-hexano y el residuo precipitado se filtró para obtener 155 mg de un sólido de color amarillo pálido 586H.
 60 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,21-7,39 (6H, m), 7,46 (1H, td, J = 7,5, 1,4 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 7,5, 1,4 Hz), 8,21 (1H, dd, J = 8,0, 1,0 Hz).

Séptima etapa

65 El compuesto 586H (150 mg, 0,657 mmol) obtenido en la sexta etapa se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml), se

añadió hidruro de litio y aluminio-D₄ (13,8 mg, 0,329 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico diluido, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato sódico, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al compuesto resultante se añadieron n-hexano-diclorometano y el residuo precipitado se filtró para obtener 114 mg de un sólido de color blanco 5861. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,17 (6H, m), 7,40-7,52 (2H, m).

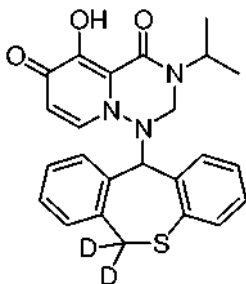
Octava etapa

El compuesto 586D (76,0 mg, 0,236 mmol) y 5861 (54,5 mg, 0,235 mmol) se disolvieron en ácido acético (3,2 ml) y se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (0,8 ml) en refrigeración con agua. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, al producto en bruto resultante se añadieron acetato de etilo-éter dietílico y el residuo precipitado se filtró para obtener 32 mg de un sólido de color blanco 586. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 5,57 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,82-7,44 (9H, m). EM: m/z = 446 [M+H]⁺

Usando un reactivo de hidrógeno pesado disponible en el mercado y de acuerdo con el Ejemplo 586, se sintetizaron los compuestos 587 a 591.

20 Ejemplo 587

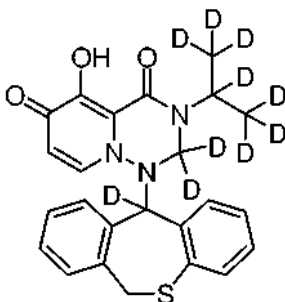
[Fórmula química 663]



25 Ejemplo 588

[Fórmula química 664]

EM: m/z = 436 [M+H]⁺

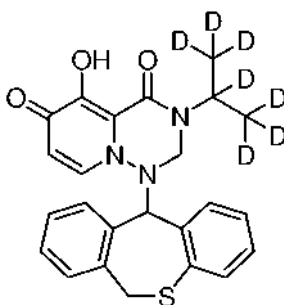


30

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,87 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,58 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,60 (1H, d, J = 12,6 Hz), 6,81-7,48 (9H, m).

35 Ejemplo 589

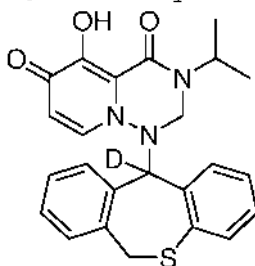
[Fórmula química 665]



EM: m/z = 441 [M+H]⁺

5 Ejemplo 590

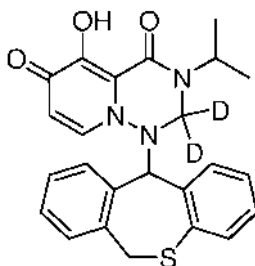
[Fórmula química 666]



10 EM: m/z = 435 [M+H]⁺

Ejemplo 591

[Fórmula química 667]

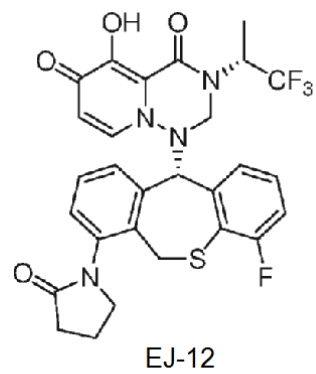
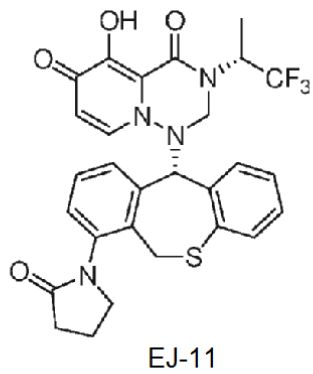
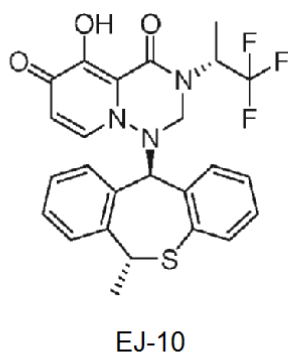
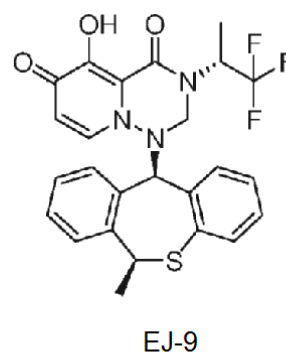
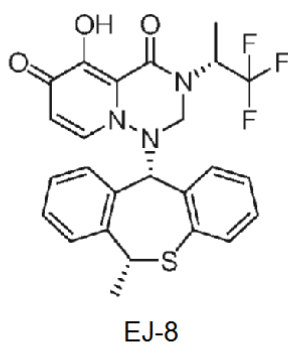
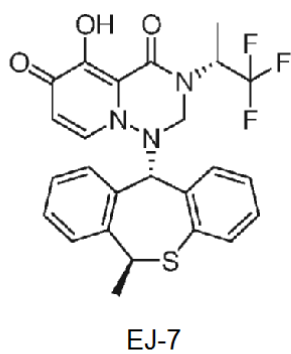
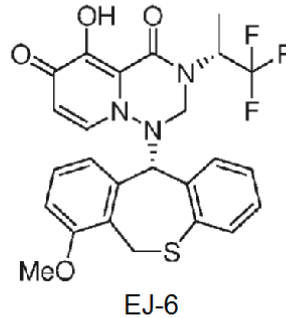
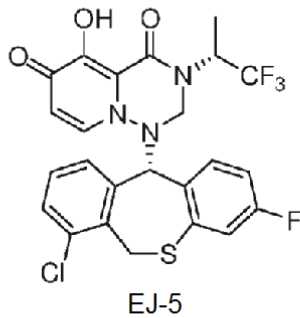
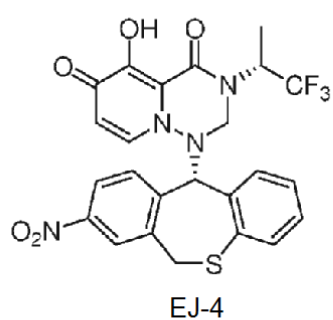
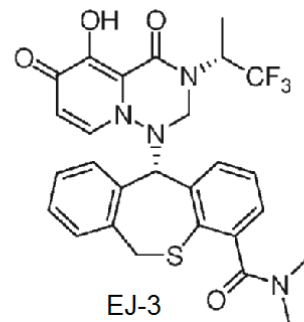
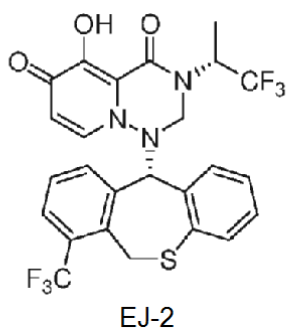
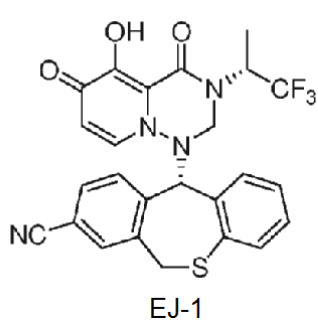


15

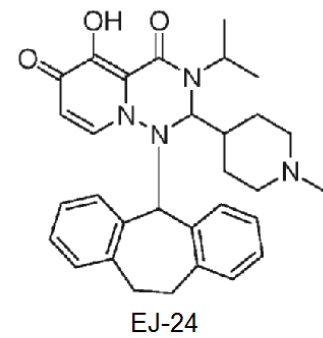
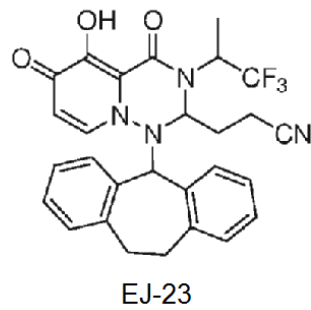
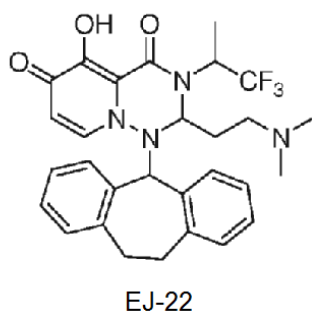
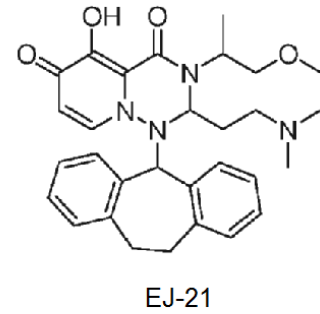
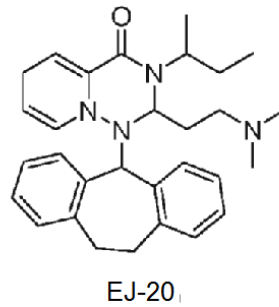
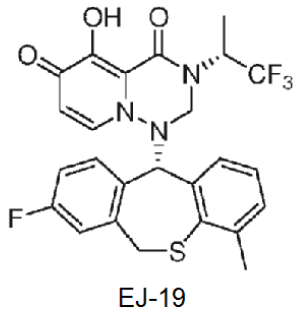
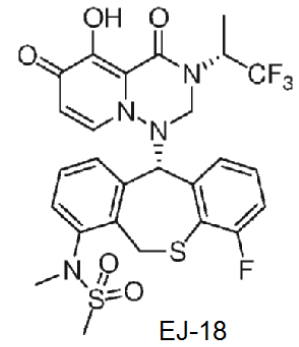
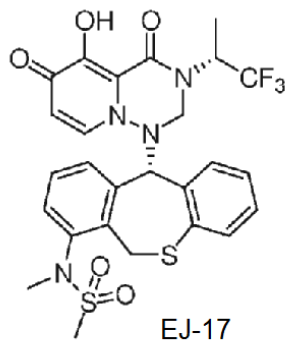
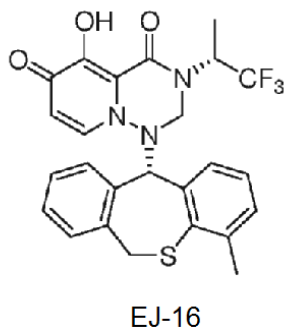
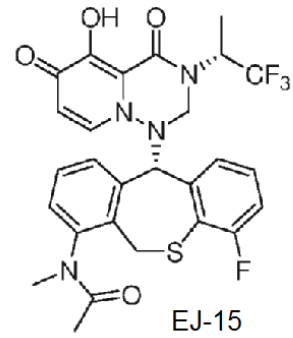
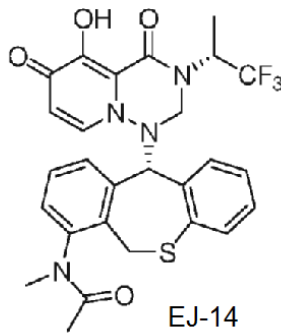
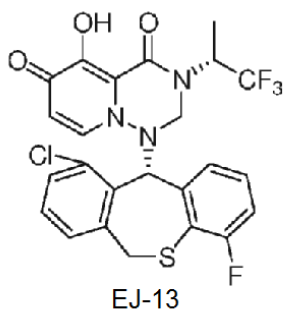
EM: m/z = 436 [M+H]⁺

20 Los siguientes EJ-1 a EJ-29 también pueden sintetizarse como los Ejemplos, y son una realización preferible de la presente invención.

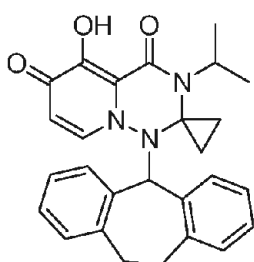
[Fórmula química 668]



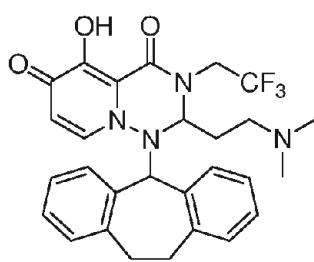
[Fórmula química 669]



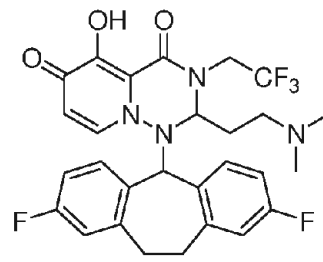
[Fórmula química 670]



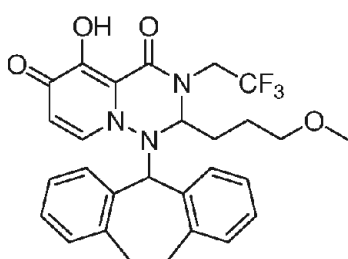
EJ-25



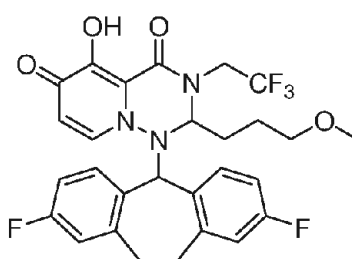
EJ-26



EJ-27



EJ-28



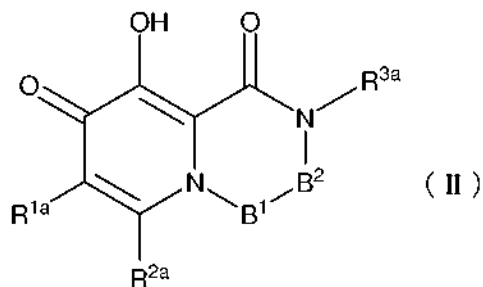
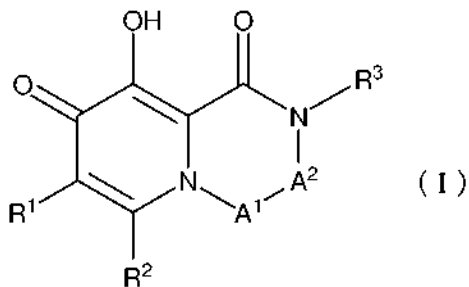
EJ-29

Además, las siguientes combinaciones de sustituyentes también pueden sintetizarse como los Ejemplos anteriores y son una realización preferible de la presente invención.

5

Los compuestos en los que, en la siguiente fórmula (I) o (II):

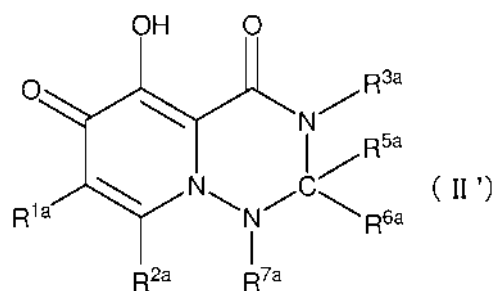
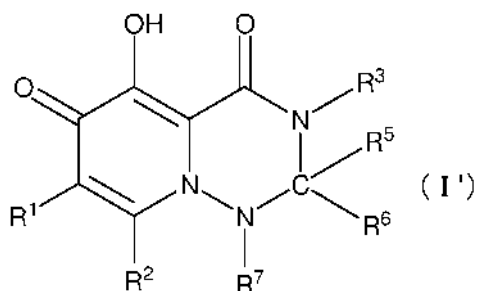
[Fórmula química 671]



10

, combinaciones de R³ o R^{3a}, así como R⁷ o R^{7a} de la siguiente fórmula (I') o (II'):

[Fórmula química 672]



15

se seleccionan entre las siguientes Tablas 6 a 10 y Tabla 11, respectivamente.

Combinaciones de (R³, R⁷) o (R^{3a}, R^{7a})=

(R3-1, R7-1), (R3-1, R7-2), (R3-1, R7-3), (R3-1, R7-4), (R3-1, R7-5), (R3-1, R7-6), (R3-1, R7-7), (R3-1, R7-8), (R3-1,

5 R7-9), (R3-1, R7-10), (R3-1, R7-11), (R3-1, R7-12), (R3-1, R7-13), (R3-1, R7-14), (R3-1, R7-15), (R3-1, R7-16), (R3-1, R7-17), (R3-1, R7-18), (R3-1, R7-19), (R3-1, R7-20), (R3-1, R7-21), (R3-1, R7-22), (R3-1, R7-23), (R3-1, R7-24), (R3-1, R7-25), (R3-1, R7-26), (R3-1, R7-27), (R3-1, R7-28), (R3-1, R7-29), (R3-1, R7-30), (R3-1, R7-31), (R3-1, R7-32), (R3-1, R7-33), (R3-1, R7-34), (R3-1, R7-35), (R3-1, R7-36), (R3-1, R7-37), (R3-1, R7-38), (R3-1, R7-39), (R3-1, R7-40), (R3-1, R7-41), (R3-1, R7-42), (R3-1, R7-43), (R3-1, R7-44), (R3-1, R7-45), (R3-1, R7-46), (R3-1, R7-47), (R3-1, R7-48), (R3-1, R7-49), (R3-1, R7-50), (R3-1, R7-51), (R3-1, R7-52), (R3-1, R7-53), (R3-1, R7-54), (R3-1, R7-55), (R3-1, R7-56), (R3-1, R7-57), (R3-1, R7-58), (R3-1, R7-59), (R3-1, R7-60), (R3-1, R7-61), (R3-1, R7-62), (R3-1, R7-63), (R3-1, R7-64), (R3-1, R7-65), (R3-1, R7-66), (R3-1, R7-67), (R3-1, R7-68), (R3-1, R7-69), (R3-1, R7-70), (R3-1, R7-71), (R3-1, R7-72), (R3-1, R7-73), (R3-1, R7-74), (R3-1, R7-75), (R3-1, R7-76), (R3-1, R7-77),
 10 (R3-2, R7-1), (R3-2, R7-2), (R3-2, R7-3), (R3-2, R7-4), (R3-2, R7-5), (R3-2, R7-6), (R3-2, R7-7), (R3-2, R7-8), (R3-2, R7-9), (R3-2, R7-10), (R3-2, R7-11), (R3-2, R7-12), (R3-2, R7-13), (R3-2, R7-14), (R3-2, R7-15), (R3-2, R7-16), (R3-2, R7-17), (R3-2, R7-18), (R3-2, R7-19), (R3-2, R7-20), (R3-2, R7-21), (R3-2, R7-22), (R3-2, R7-23), (R3-2, R7-24), (R3-2, R7-25), (R3-2, R7-26), (R3-2, R7-27), (R3-2, R7-28), (R3-2, R7-29), (R3-2, R7-30), (R3-2, R7-31), (R3-2, R7-32), (R3-2, R7-33), (R3-2, R7-34), (R3-2, R7-35), (R3-2, R7-36), (R3-2, R7-37), (R3-2, R7-38), (R3-2, R7-39), (R3-2, R7-40), (R3-2, R7-41), (R3-2, R7-42), (R3-2, R7-43), (R3-2, R7-44), (R3-2, R7-45), (R3-2, R7-46), (R3-2, R7-47), (R3-2, R7-48), (R3-2, R7-49), (R3-2, R7-50), (R3-2, R7-51), (R3-2, R7-52), (R3-2, R7-53), (R3-2, R7-54), (R3-2, R7-55), (R3-2, R7-56), (R3-2, R7-57), (R3-2, R7-58), (R3-2, R7-59), (R3-2, R7-60), (R3-2, R7-61), (R3-2, R7-62), (R3-2, R7-63), (R3-2, R7-64), (R3-2, R7-65), (R3-2, R7-66), (R3-2, R7-67), (R3-2, R7-68), (R3-2, R7-69), (R3-2, R7-70), (R3-2, R7-71), (R3-2, R7-72), (R3-2, R7-73), (R3-2, R7-74), (R3-2, R7-75), (R3-2, R7-76), (R3-2, R7-77),
 15 (R3-3, R7-1), (R3-3, R7-2), (R3-3, R7-3), (R3-3, R7-4), (R3-3, R7-5), (R3-3, R7-6), (R3-3, R7-7), (R3-3, R7-8), (R3-3, R7-9), (R3-3, R7-10), (R3-3, R7-11), (R3-3, R7-12), (R3-3, R7-13), (R3-3, R7-14), (R3-3, R7-15), (R3-3, R7-16), (R3-3, R7-17), (R3-3, R7-18), (R3-3, R7-19), (R3-3, R7-20), (R3-3, R7-21), (R3-3, R7-22), (R3-3, R7-23), (R3-3, R7-24), (R3-3, R7-25), (R3-3, R7-26), (R3-3, R7-27), (R3-3, R7-28), (R3-3, R7-29), (R3-3, R7-30), (R3-3, R7-31), (R3-3, R7-32), (R3-3, R7-33), (R3-3, R7-34), (R3-3, R7-35), (R3-3, R7-36), (R3-3, R7-37), (R3-3, R7-38), (R3-3, R7-39), (R3-3, R7-40), (R3-3, R7-41), (R3-3, R7-42), (R3-3, R7-43), (R3-3, R7-44), (R3-3, R7-45), (R3-3, R7-46), (R3-3, R7-47), (R3-3, R7-48), (R3-3, R7-49), (R3-3, R7-50), (R3-3, R7-51), (R3-3, R7-52), (R3-3, R7-53), (R3-3, R7-54), (R3-3, R7-55), (R3-3, R7-56), (R3-3, R7-57), (R3-3, R7-58), (R3-3, R7-59), (R3-3, R7-60), (R3-3, R7-61), (R3-3, R7-62), (R3-3, R7-63), (R3-3, R7-64), (R3-3, R7-65), (R3-3, R7-66), (R3-3, R7-67), (R3-3, R7-68), (R3-3, R7-69), (R3-3, R7-70), (R3-3, R7-71), (R3-3, R7-72), (R3-3, R7-73), (R3-3, R7-74), (R3-3, R7-75), (R3-3, R7-76), (R3-3, R7-77).
 20
 25
 30

[Tabla 6]

	R ³ o R ^{3a}
R3-1	
R3-2	
R3-3	

[Tabla 7]

	R ⁷ o R ^{7a}		R ⁷ o R ^{7a}		R ⁷ o R ^{7a}
R7-1		R7-7		R7-13	

R7-2		R7-8		R7-14	
R7-3		R7-9		R7-15	
R7-4		R7-10		R7-16	
R7-5		R7-11		R7-17	
R7-6		R7-12		R7-18	

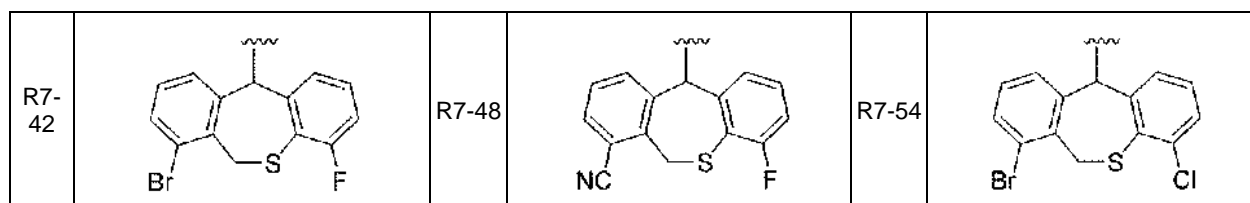
[Tabla 8]

	R^7 o R^{7a}		R^7 o R^{7a}		R^7 o R^{7a}
R7-19		R7-25		R7-31	
R7-20		R7-26		Fit7-32	
R7-21		R7-27		R7-33	

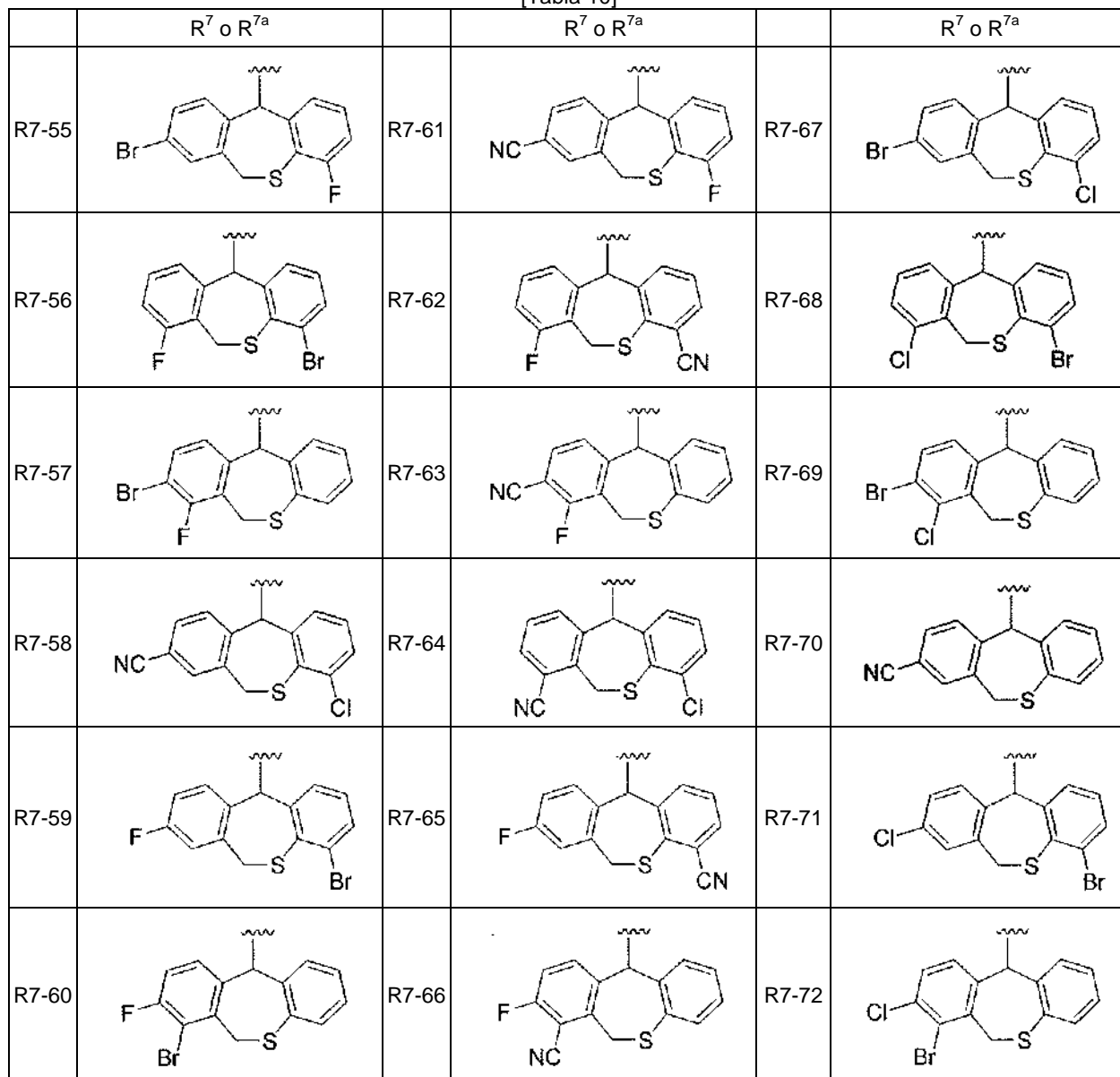
R7-22		R7-28		R7-34	
R7-23		R7-29		R7-35	
R7-24		R7-30		R7-36	

[Tabla 9]

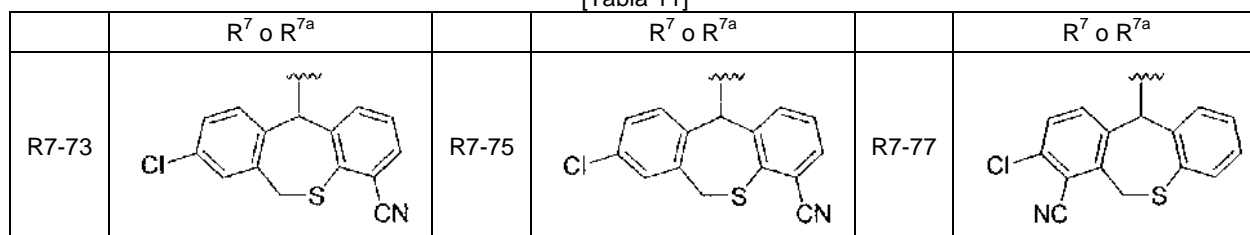
	R ⁷ o R ^{7a}		R ⁷ o R ^{7a}		R ⁷ o R ^{7a}
R7-37		R7-43		R7-49	
R7-38		R7-44		R7-50	
R7-39		R7-45		R7-51	
R7-40		R7-46		R7-52	
R7-41		R7-47		R7-53	

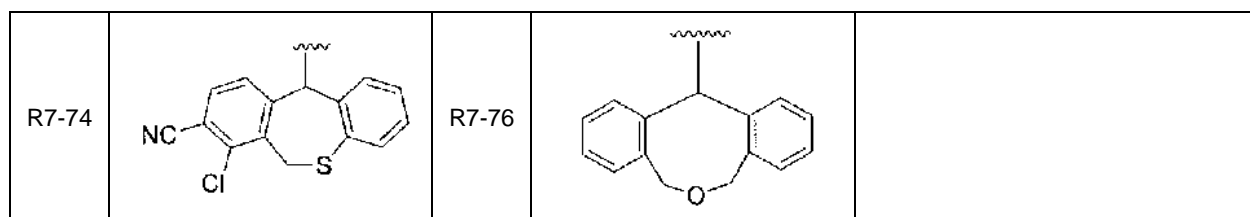


[Tabla 10]



[Tabla 11]

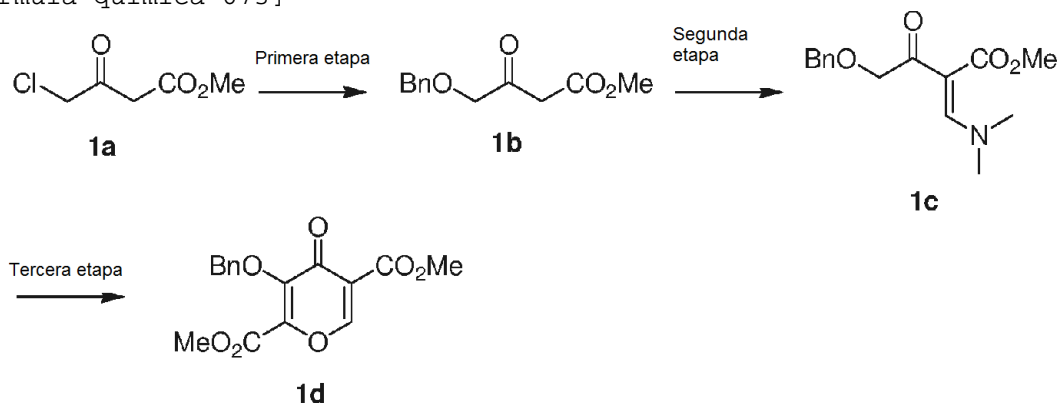




Como Ejemplos de Referencia, a continuación se muestra un método para sintetizar intermedios útiles para realizar la presente solicitud.

5 Ejemplo de referencia 1

[Fórmula química 673]



10 Primera etapa

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

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

Segunda etapa

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

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

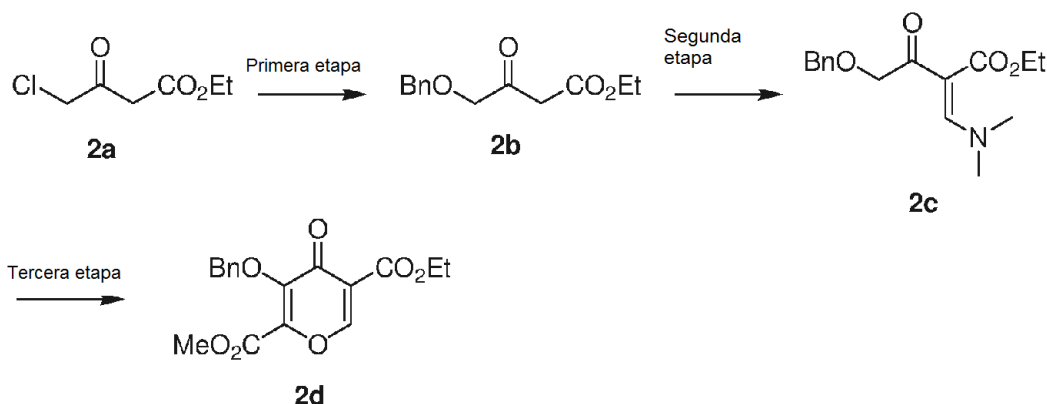
Tercera etapa

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

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

Ejemplo de referencia 2

[Fórmula química 674]



5

Primera etapa

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

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

10

15

Segunda etapa

El compuesto 2b (9,73 g, 41,2 mmol) se disolvió en tolueno (45 ml), se añadió N,N-dimetilformamida dimetil acetal (7,36 g, 61,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, seguido de la extracción dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secaron con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el producto de aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 1:1 a 3:7, v/v) para obtener 7,90 g (rendimiento 66%) del compuesto 2c en forma de un producto de aceite.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,95 (3H, a), 3,22 (3H, a), 4,15 (2H, c, J = 7,2Hz), 4,45 (2H, s), 4,59 (2H, s), 7,22-7,40 (5H, m), 7,73 (1H, s).

20

25

Tercera etapa

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

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

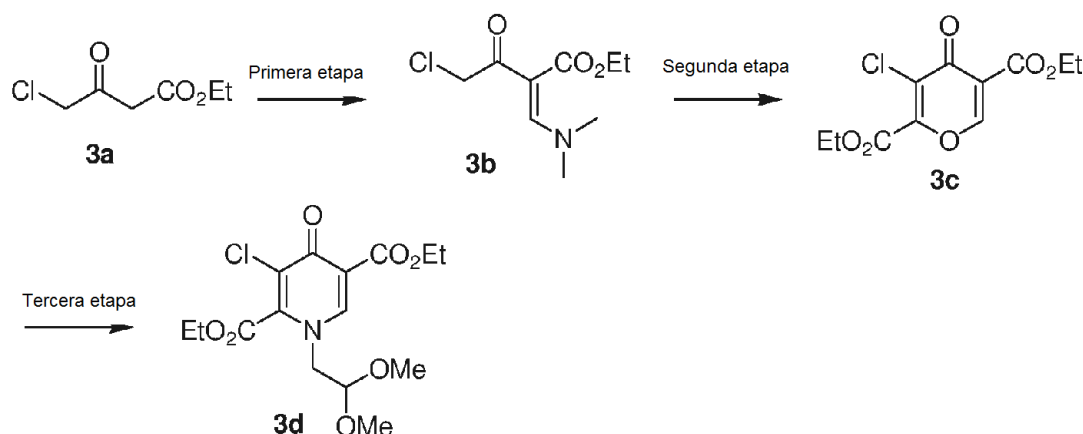
35

40

45

Ejemplo de referencia 3

[Fórmula química 675]



Primera etapa

- 5 Se añadió gota a gota N,N-dimetilformamida dimetil acetal (4,9 ml, 36,5 mmol) al compuesto 3a (5,0 g, 30,4 mmol) a 0 °C con refrigeración. Después de agitar a 0 °C durante 1 hora, se añadieron 100 ml de acetato de etilo a la solución de reacción, seguido de lavado con ácido clorhídrico 0,5 N (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron secuencialmente con bicarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado y después se secaron con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 1:1 (v/v) → acetato de etilo) para obtener 4,49 g (rendimiento 67 %) del compuesto 3b en forma de un producto de aceite.
- 10 RMN ¹H (CDCl₃)δ:1,32 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,90 (3H, s a), 3,29 (3H, s a), 4,23 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,54 (2H, s), 7,81 (1H, s).

15

Segunda etapa

- Se diluyó hexametildisilazida de litio (solución 1,0 M en tolueno, 49 ml, 49,0 mmol) con tetrahidrofurano (44 ml), se le añadió gota a gota una solución del compuesto 3b (4,49 g, 20,4 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -78 °C con refrigeración, y se añadió gota a gota una solución de cloruro de etil oxalilo (3,35 g, 24,5 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). Después de agitar a -78 °C durante 2 horas, la temperatura se elevó a 0 °C. Después de añadir ácido clorhídrico 2 N a la solución de reacción y de agitar la mezcla durante 20 minutos, la solución se extrajo con acetato de etilo (200 mlx2) y la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 7:3 → 5:5 → 0:10 (v/v)) para obtener 1,77 g (rendimiento 31 %) del compuesto 3c en forma de un sólido de color blanco.
- 20 RMN ¹H (CDCl₃)δ:1,36-1,46 (6H, m), 4,35-4,52 (8H, m), 8,53 (1H, s).

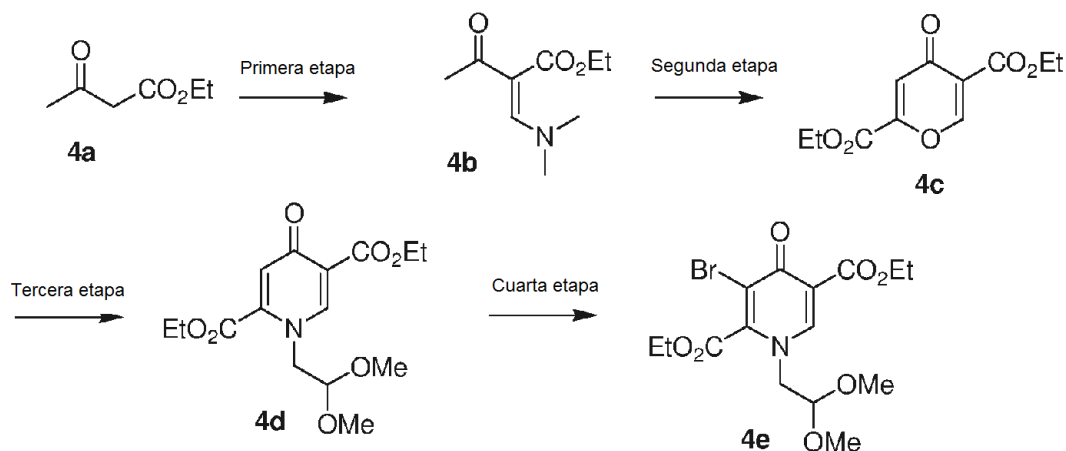
25

Tercera etapa

- 30 Se añadió aminoacetaldehído dimetil acetal (0,13 ml, 1,20 mmol) a una solución del compuesto 3c (300 mg, 1,09 mmol) en etanol (6 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y 30 minutos, a temperatura ambiente durante 18 horas y, después, a 60 °C durante 4 horas. Después de retirar el disolvente por destilación del disolvente de reacción a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 5:5 → 0:10(v/v)) para obtener 252 mg (rendimiento 64 %) del compuesto 3d en forma de un producto de aceite.
- 35 RMN ¹H (CDCl₃)δ:1,36-1,47 (6H, m), 3,42 (6H, s), 3,90 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,37 (3H, c, J = 7,2 Hz), 4,50 (2H, c, J = 7,2 Hz), 8,16 (1H, s).

Ejemplo de referencia 4

[Fórmula química 676]



5

Primera etapa

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

10

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

15

Segunda etapa

Se diluyó hexametildisilazida de litio (solución 1,0 M en tolueno, 24 ml, 24,0 mmol) con tetrahidrofurano (20 ml), se le añadió gota a gota una solución del compuesto 4b (1,85 g, 10,0 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a -78 °C con refrigeración y se añadió gota a gota una solución de cloruro de etil oxalilo (1,34 ml, 12,0 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). Después de agitar a -78 °C durante 2 horas, se añadió ácido clorhídrico 2 N a la solución de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La solución se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó secuencialmente con bicarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 75:25 → 455:5(v/v)) para obtener 1,03 g (rendimiento 43 %) del compuesto 4c en forma de un producto de aceite de color pardo.

20

25

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

30

Tercera etapa

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

35

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

40

Cuarta etapa

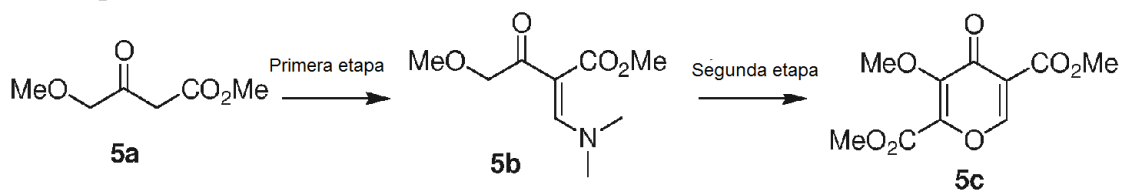
Se añadió N-bromosuccinimida (1,46 g, 8,18 mmol) a una solución del compuesto 4d (2,68 g, 8,18 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Después de añadir bicarbonato sódico acuoso saturado a la solución de reacción, la solución se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 90:10(v/v)) para obtener 2,83 g (rendimiento 85 %) del compuesto 4e en forma de un producto de aceite.

45

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

Ejemplo de referencia 5

[Fórmula química 677]



5

Primera etapa

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

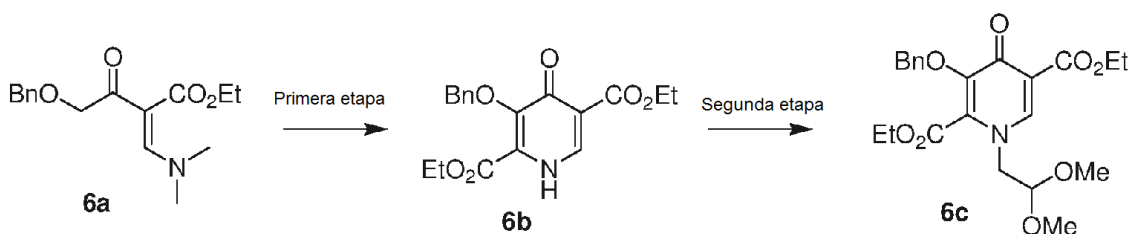
Segunda etapa

Se suspendió terc-butóxido sódico (400 mg, 4,16 mmol) en dimetil imidazolidinona (5 ml), se le añadió una solución del producto en bruto obtenido en la primera etapa en dimetilimidazolidinona (5 ml), se añadió gota a gota una solución de oxalato de dimetilo (983 mg, 8,32 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La solución de reacción se vertió en ácido clorhídrico 2 N-metanol (20 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Se añadió agua, la solución se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua, bicarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de retirar el disolvente por destilación, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 222 mg (rendimiento: 22 % de 5a) del compuesto 5c.

Ejemplo de referencia 6

25

[Fórmula química 678]



Primera etapa

30

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

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

Se añadieron carbonato de cesio (73,3 mg, 0,23 mmol) y bromoacetaldehído dimetil acetal (38,0 mg, 0,23 mmol) a una solución del compuesto 6b (51,8 mg, 0,15 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron adicionalmente carbonato de cesio (73,3 mg, 0,23 mmol) y bromoacetaldehído dimetil acetal (38,0 mg, 0,23 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente a 100 °C durante 20 minutos. Después de añadir agua a la solución de reacción, la solución se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y se secó con sulfato sódico anhidro.

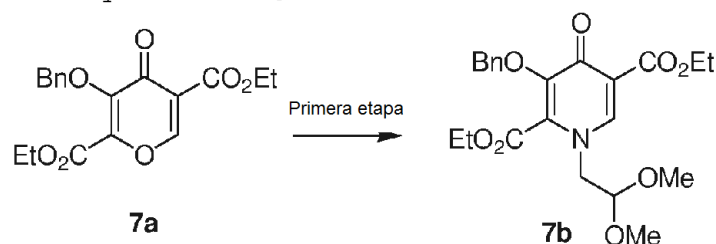
50

El disolvente se retiró por destilación y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 50:50 → 30:70 (v/v)) para obtener 35,3 mg (rendimiento 54 %) del compuesto 6c en forma de un producto de aceite incoloro.

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

Ejemplo de referencia 7

10 [Fórmula química 679]



Primera etapa

15 Se añadió aminoacetaldehído dimetil acetal (7,80 mmol) a una solución del compuesto 7a (900 mg, 2,60 mmol) en etanol (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml) a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo (5 ml). Después de lavar la capa orgánica con agua (10 ml), el disolvente se retiró por destilación y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 2:1) para obtener 0,37 g (rendimiento 33 %) del compuesto

20 7b en forma de un producto de aceite incoloro.
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,90 (1H, s), 7,45-7,43 (5H, m), 5,30 (2H, s), 4,51 (1H, t, J = 5,1 Hz), 4,40 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,30 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,91 (2H, d, J = 5,1 Hz), 3,46 (6H, s), 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz).

25 Los compuestos en relación con la presente invención son útiles para los síntomas y/o enfermedades que se inducen por el virus de la gripe. Por ejemplo, son útiles para tratar y/o prevenir, o mejorar síntomas de, síntomas de tipo resfriado acompañados de fiebre, algidez, cefalea, mialgia, malestar general, etc., síntomas de inflamación de las vías respiratorias tales como faringalgia, secreción nasal, congestión nasal, tos, expectoración, etc., síntomas gastrointestinales tales como dolor abdominal, vómitos, diarrea, etc. y, además, complicaciones acompañadas de infección secundaria, tal como encefalopatía aguda y neumonía.

30 Como los compuestos en relación con la presente invención tienen efectos tales como alta actividad inhibidora de la endonucleasa dependiente de la estructura de caperuza y alta selectividad debido a una enzima específica de virus, pueden ser medicamentos que tengan efectos secundarios reducidos. Además, como los compuestos en relación con la presente invención tienen ventajas de que la estabilidad del metabolismo es elevada, la solubilidad es elevada, la capacidad de absorción oral es elevada, se muestra buena biodisponibilidad, se muestra buena eliminación, la transitabilidad pulmonar es elevada, la semivida es larga, la tasa de unión a elementos que no son proteínas es elevada, la inhibición del canal hERG es baja, la inhibición de CYP es baja, el efecto inhibidor de CPE (efecto citopático) está reconocido y/o se muestra negatividad en un ensayo de fototoxicidad, un ensayo Ames y en ensayo de toxicidad génica, pueden ser excelentes medicamentos.

40 Los compuestos en relación con la presente invención pueden administrarse por vía oral o por vía parenteral. En el caso de administración oral, los presentes compuestos también pueden usarse como una preparación normal, por ejemplo, como cualquier forma farmacéutica de preparaciones sólidas tales como comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, etc.; soluciones; suspensiones oleaginosas; o preparaciones líquidas tales como jarabes o elixires, etc. En el caso de administración parenteral, los compuestos en relación con la presente invención pueden usarse como suspensiones inyectables acuosas u oleaginosas, o gotas para la nariz. Tras su preparación, se pueden usar de forma arbitraria excipientes convencionales, aglutinantes, lubricantes, disolventes acuosos, disolventes oleaginosos, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, estabilizantes, etc. La composición farmacéutica de la presente invención puede producirse combinando (por ejemplo, mezclando) una cantidad terapéuticamente eficaz

50 del presente compuesto con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
Una dosis de los compuestos en relación con la presente invención es diferente dependiendo del método de administración, la edad, el peso y el estado del paciente, y el tipo de enfermedad y, normalmente, en el caso de administración oral, puede administrarse de aproximadamente 0,05 mg a 3000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a 1000 mg por adulto al día, en caso necesario, por división. Además, en el caso de administración parenteral, se administra de aproximadamente 0,01 mg a 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,05 mg a 500 mg por adulto al día.

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

1) Preparación de sustrato

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

2) Preparación de enzima

15 RNP se preparó a partir de una partícula vírica usando un método convencional (documento de referencia:
VIROLOGY(1976) 73, pág. 327-338 OLGA M. ROCHOVANSKY). Específicamente, se inoculó el virus A/WSN/33
(1×10^3 UFP/ml, 200 μ l) en un huevo de gallina con embrión de 10 días de edad. Después de incubación a 37 °C
durante 2 días, se recuperó el líquido alantoideo del huevo de gallina. Se purificó una partícula vírica por
20 ultracentrifugación usando sacarosa al 20 %, se solubilizó usando TritonX-100 y lisolecitina, y se recogió una
fracción RNP (fracción de glicerol al 50-70 %) por ultracentrifugación usando un gradiente de densidad de glicerol del
30-70 %, y se usó como solución enzimática (que contenía aproximadamente 1 nM de complejo PB1 Φ B2 Φ A).

3) Reacción enzimática

25 Una solución de reacción enzimática (2,5 μ l) (composición: Tris-clorhidrato 53 mM (pH 7,8), MgCl₂ 1 mM, ditiotreitolo
1,25 mM, NaCl 80 mM, glicerol al 12,5 %, solución enzimática 0,15 μ l) se distribuyó en una placa de 384 pocillos
hecha de polipropileno. Después, se añadieron 0,5 μ l de una solución de sustancia de ensayo que se había diluido
en serie con dimetilsulfóxido (DMSO) a la placa. Como control positivo (CP) o control negativo (CN), se añadieron
0,5 μ l de DMSO a la placa, respectivamente. Cada placa se mezcló bien. Después, se añadieron 2 μ l de una
30 solución de sustrato (ARN de sustrato 1,4 nM, Tween20 al 0,05 %) para iniciar la reacción. Después de incubación a
temperatura ambiente durante 60 minutos, se recogió 1 μ l de la solución de reacción y se añadió a 10 μ l de una
solución de formamida Hi-Di (que contenía GeneScan 120 Liz Size Standard como marcador de tamaño: fabricado
por Applied Biosystem (ABI)) para detener la reacción. Para el CN, la reacción se detuvo por anticipado añadiendo
EDTA (4,5 mM) antes del inicio de la reacción (todas las concentraciones descritas anteriormente son
35 concentraciones finales).

3) Medición de la relación de inhibición (valor de CI₅₀)

40 La solución para la que se detuvo la reacción se calentó a 85 °C durante 5 minutos, se enfrió rápidamente en hielo
durante 2 minutos y se analizó con un analizador genético ABI PRISM 3730. Se cuantificó un pico del producto de
endonucleasa dependiente de caperuza por el programa informático de análisis ABI Genemapper, se obtuvo una
relación de inhibición de reacción CEN (%) de un compuesto de ensayo estableciendo las intensidades de
fluorescencia de CP CN a un 0 % de inhibición y un 100 % de inhibición, respectivamente, se obtuvo un valor de CI₅₀
usando un programa informático de ajuste a curva (XLfit2.0:Model 205 (fabricado por IDBS etc.)). Los valores de CI₅₀
45 de las sustancias de ensayo se muestran en la tabla 12 - 21.

Ejemplo de ensayo 2: Ensayo de inhibición de CYP

50 Usando microsoma hepático humano combinado disponible en el mercado y empleando, como marcadores, O-
desetilación de 7-etoxiresorufina (CYP1A2), metil-hidroxilación de tolbutamida (CYP2C9), 4'-hidroxilación de
mefenitoína (CYP2C19), O-desmetilación de dextrometorfano (CYP2D6) e hidroxilación de terfenidina como
reacciones de metabolismo de sustrato típicos de las cinco formas humanas principales de la enzima CYP (CYP1A2,
2C9, 2C19, 2D6, 3A4), se evaluó el grado inhibidor de cada cantidad de producción de metabolito por un compuesto
de ensayo.

55 Las condiciones de reacción fueron las siguientes: sustrato, 0,5 μ mol/l de etoxiresorufina (CYP1A2), 100 μ mol/l de
tolbutamida (CYP2C9), 50 μ mol/l de S-mefenitoína (CYP2C19), 5 μ mol/l de dextrometorfano (CYP2D6), 1 μ mol/l de
terfenidina (CYP3A4); tiempo de reacción, 15 minutos; temperatura de reacción, 37 °C; enzimas, microsoma
hepático humano combinado 0,2 mg de proteína/ml; concentración de fármaco de ensayo, 1, 5, 10, 20 μ mol/l (cuatro
60 puntos).

Cada uno de los cinco tipos de sustratos, microsoma hepático humano, o un fármaco de ensayo en tampón Hepes
50 mM como solución de reacción, se añadió a una placa de 96 pocillos en la composición como se describe
anteriormente, se añadió NADPH, como cofactor para iniciar la reacciones de metabolismo como marcadores y,
65 después de la incubación a 37 °C durante 15 minutos, se añadió una solución de metanol/acetonitrilo = 1/1 (v/v) para
detener la reacción. Después de la centrifugación a 3000 rpm durante 15 minutos, se cuantificó la resorufina

(metabolito CYP1A2) en el sobrenadante mediante un contador de fluorescencia de muchos marcadores y el hidróxido de tributamida (metabolito CYP2CP), el 4'-hidróxido de mefenitoína (metabolito CYP2C19), el dextrometorfano (metabolito CYP2D6) y el alcohol de terfenadina (metabolito CYP3A4) se cuantificaron por CL/EM/EM.

5 Se adoptó la adición de únicamente DMSO, que es un disolvente que disuelve un fármaco para un sistema de reacción, como control (100 %), se calculó la actividad restante (%) a cada concentración de fármaco de ensayo añadido como solución y se calculó la CI_{50} por hipótesis inversa mediante un modelo logístico usando una concentración y una tasa de inhibición.

10 Ejemplo de ensayo 3: Ensayo de solubilidad

15 La solubilidad de cada compuesto se determina en condiciones de adición de DMSO al 1 %. Se prepara una solución 10 mM del compuesto con DMSO, y se añaden 6 μ l de la solución de compuesto a 594 μ l de un jugo intestinal artificial (agua y se añaden 118 ml de 0,2 mol/l de reactivo NaOH a 250 ml de 0,2 mol/l de reactivo de dihidrogenofosfato de potasio hasta alcanzar 1000 ml) con pH de 6,8. La mezcla se deja reposar durante 16 horas a 25 °C, y la mezcla se filtra al vacío. El filtrado se diluye a factor dos con metanol/agua = 1/1, y se mide la concentración de compuesto en el filtrado con HPLC o CL/EM/EM por el método de calibrado absoluto.

20 Ejemplo de ensayo 4: Ensayo de estabilidad del metabolismo

Usando microsomas hepáticos humanos combinados disponibles en el mercado, se hizo reaccionar un compuesto de ensayo durante un tiempo constante, se calculó una tasa restante comparando una muestra que había reaccionado y una muestra sin reaccionar, de este modo, se evaluó un grado de metabolismo en el hígado.

25 Se realizó una reacción (reacción oxidativa) a 37 °C durante 0 minutos o 30 minutos en presencia de 1 mmol/l de NADPH en 0,2 ml de un tampón (50 mmol/l de Tris-HCl pH 7,4, 150 mmol/l de cloruro de potasio, 10 mmol/l de cloruro de magnesio) que contenía 0,5 mg de proteína/ml de microsomas hepáticos humanos. Después de la reacción, se añadieron 50 μ l de la solución de reacción a 100 μ l de metanol/acetonitrilo = 1/1 (v/v), se mezclaron y se centrifugaron a 3000 rpm durante 15 minutos. El compuesto de ensayo en el sobrenadante se cuantificó por CL/EM/EM, y se calculó la cantidad restante del compuesto de ensayo después de la reacción, dejando una cantidad de compuesto a 0 minutos de tiempo de reacción de un 100 %. La reacción de hidrólisis se realizó en ausencia de NADPH y la reacción de glucuronidación fue en presencia de UDP-ácido glucurónico 5 mM en lugar de NADPH, seguida de operaciones similares.

35 Ejemplo de ensayo 5: Ensayo de hERG

40 Con el fin de evaluar el riesgo de una prolongación del intervalo QT de un electrocardiograma, se estudiaron los efectos sobre la corriente de K^+ de rectificación retardada (I_{Kr}), que desempeña una función importante en el proceso de repolarización ventricular, usando células HEK293 que expresan canal del gen humano relacionado con éter a-go-go (hERG).

45 Después de que una célula quedara retenida a un potencial de membrana de -80 mV por el método de pinzamiento zonal de células completas usando un sistema automatizado de pinzamiento zonal (PatchXpress 7000A, Axon Instruments Inc.), se registró la I_{Kr} inducida por estimulación de impulsos de despolarización a +40 mV durante 2 segundos y, además, estimulación de impulsos de repolarización a -50 mV durante 2 segundos. Después de estabilizarse la corriente generada, una solución extracelular (NaCl: 135 mmol/l, KCl: 5,4 mmol/l, NaH_2PO_4 : 0,3 mmol/l, $CaCl_2 \cdot 2H_2O$: 1,8 mmol/l, $MgCl_2 \cdot 6H_2O$: 1 mmol/l, glucosa: 10 mmol/l, HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico): 10 mmol/l, pH = 7,4) en que se había disuelto el compuesto de ensayo a una concentración diana, se aplicó a la célula en condiciones de temperatura ambiente durante 10 minutos. Del registro de I_{Kr} , se midió un valor absoluto de la corriente del pico de cola basado en el valor de corriente al potencial de membrana en reposo usando un programa informático de análisis (DataXpress ver.1, Molecular Devices Corporation). Además, se calculó el % de inhibición respecto a la corriente del pico de cola antes de la aplicación de la sustancia de ensayo, y se comparó con el grupo al que se aplicó vehículo (solución de dimetilsulfóxido al 0,1 %) para evaluar la influencia de la sustancia de ensayo sobre I_{Kr} .

Ejemplo de ensayo 6 Ensayo de confirmación del efecto inhibidor de CPE

<Material>

60 FCS E-MEM al 2 % (preparado añadiendo kanamicina y FCS a MEM (medio esencial mínimo) (Invitrogen)) BSA E-MEM al 0,5 % (preparado añadiendo kanamicina y BSA a MEM (medio esencial mínimo) (Invitrogen))

65 HBSS (solución salina equilibrada de Hanks)

ES 2 671 550 T3

Célula MDBK

Las células se ajustaron a la cantidad apropiada de células (3×10^5 /ml) con FCS E-MEM al 2 %.

5 Célula MDCK

Después de lavar con HBSS dos veces, las células se ajustaron a la cantidad apropiada de células (5×10^5 /ml) con BSA E-MEM al 0,5 %.

10 Solución de tripsina

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

EnVision (Perkin Elmer)

15

WST-8 Kit (Kishida Chemical Co., Ltd.)

solución de SDS al 10 %

20 <Procedimiento de operación>

Dilución y distribución de la muestra de ensayo

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

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

35 En el uso de células MDCK, se añadió tripsina a las células para que fuera una concentración final de 3 μ g/ml únicamente para medir la actividad antigripal.

Dilución y distribución del virus de la gripe

40 Se diluyó un virus de la gripe con un medio de cultivo hasta una concentración apropiada por anticipado, y se distribuyeron 50 μ l/pocillo en una placa de 96 pocillos que contenía una sustancia de ensayo. Se distribuyeron 50 μ l/pocillo de un medio de cultivo en una placa que contenía una sustancia de ensayo para medir la citotoxicidad.

Dilución y distribución de células

45 Se distribuyeron 100 μ l/pocillo de células que se habían ajustado a la cantidad apropiada de células en una placa de 96 pocillos que contenía una sustancia de ensayo. Esto se mezcló con una mezcladora de placas y se incubó en una estufa de incubación de CO₂ durante 3 días para medir la actividad antigripal y medir la citotoxicidad.

Distribución de WST 8

50 Las células en la placa de 96 pocillos, que se había incubado durante 3 días, se observaron visualmente al microscopio, y se comprobó el aspecto de las células, la presencia o ausencia de un cristal de la sustancia de ensayo. Se retiró el sobrenadante de modo que las células no se absorbieran de la placa.

55 Se diluyó el kit WST-8 en factor 10 con un medio de cultivo y se distribuyeron 100 μ l en cada pocillo. Después de mezclar con una mezcladora de placas, las células se incubaron en una estufa de incubación de CO₂ durante 1 a 3 horas.

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

Medición de absorbancia

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

<Cálculo de cada valor de medición de los puntos>

ES 2 671 550 T3

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

Cálculo de la concentración eficaz para conseguir una inhibición de 50 % de CPE (CE_{50})

5

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

$$Z = (50 \% - \text{alto \%}) / (\text{alto \%} - \text{bajo \%}) \times \{\log\{\text{alta conc.}\} - \log\{\text{baja conc.}\}\} + \log(\text{alta conc.})$$

10 Los valores de CI_{50} de las sustancias de ensayo se muestran en la tabla 12 - 21.

[Tabla 12]

N.º de ejemplo	CI_{50} CEN (μM)	CE_{50} CPE (μM)
2	0,048	0,293
14	0,043	0,313
16	0,065	0,632
26	0,108	0,547
37	0,101	0,318
43	0,078	1,410
48	0,087	10,90
56	0,358	3,860
62	0,110	1,680
63	0,170	2,000
94	0,096	1,470
99	0,341	2,000
108	0,037	0,019
128	0,063	0,416
138	0,166	0,100
139	0,189	0,741
143	0,224	0,333
150	0,193	0,553
175	0,132	0,102
178	0,061	0,075

[Tabla 13]

N.º de ejemplo	CI_{50} CEN (μM)	CE_{50} CPE (μM)
181	0,049	0,349
182	0,099	0,562
183	0,074	2,370
184	0,055	0,403
185	0,132	1,920
186	0,085	0,159
187	0,085	0,282
190	0,143	2,640

ES 2 671 550 T3

191	0,238	2,820
199	0,236	2,720
204	0,299	2,360
224	0,276	0,119
225	0,283	0,663
228	0,243	0,141
230	0,282	0,525
233	0,228	2,240
238	0,101	0,440
240	0,037	0,048
241	0,197	0,063
242	0,114	0,059
243	0,076	0,020
244	0,249	0,108
246	0,082	0,026
247	0,282	2,260
248	0,103	0,489
249	0,151	1,890
250	0,113	0,476
251	0,058	0,157
252	0,107	0,454
253	0,235	0,280
254	0,135	0,564
255	0,052	0,319
256	0,038	0,400

[Tabla 14]

N.º de ejemplo	CI ₅₀ CEN (µM)	CE ₅₀ CPE (µM)
257	0,041	0,055
258	0,042	0,028
259	0,066	0,026
260	0,091	0,065
261	0,058	0,047
262	0,032	0,038
263	0,085	0,075
264	0,064	0,128
265	0,172	0,036
266	0,043	0,085
267	0,029	0,063

ES 2 671 550 T3

268	0,018	0,074
269	0,073	0,417
270	0,058	0,129
271	0,073	0,102
272	0,082	0,030
273	0,016	0,084
274	0,038	0,016
274	0,157	0,056
276	0,053	0,089
277	0,039	0,071
278	0,205	0,074
279	0,056	0,119
280	0,068	0,145
281	0,026	0,018
282	0,036	0,029
283	0,028	0,021
284	0,042	0,019
285	0,044	0,017
286	0,161	0,121
287	0,154	0,268
288	0,299	0,085
289	0,031	0,419

[Tabla 15]

N.º de ejemplo	CI ₅₀ CEN (µM)	CE ₅₀ CPE (µM)
290	0,067	0,492
292	0,155	2,230
293	0,290	0,437
294	0,035	0,018
295	0,052	0,334
296	0,130	0,397
297	0,045	0,033
298	0,044	0,012
299	0,050	0,015
300	0,058	0,021
301	0,062	0,017
302	0,035	0,014
304	0,018	0,015
305	0,059	0,103

ES 2 671 550 T3

306	0,076	0,021
307	0,052	0,095
308	0,072	0,019
309	0,040	0,013
310	0,108	0,522
311	0,040	0,026
312	0,019	0,029
313	0,189	0,050
314	0,149	0,026
315	0,057	0,115
316	0,069	0,083
317	0,048	0,017
318	0,130	0,015
320	0,045	0,011
321	0,019	0,019
322	0,113	0,028
323	0,077	0,019
324	0,107	0,035
325	0,032	0,025

[Tabla 16]

N.º de ejemplo	CI ₅₀ CEN (µM)	CE ₅₀ CPE (µM)
326	0,043	0,005
327	0,092	0,024
328	0,029	0,168
329	0,058	0,023
330	0,026	0,019
331	0,045	0,335
332	0,048	0,020
333	0,021	0,425
334	0,075	0,032
335	0,019	0,016
336	0,051	0,070
337	0,058	0,028
338	0,074	0,085
339	0,183	0,040
340	0,101	0,027
341	0,016	0,027
342	0,099	0,026

343	0,122	0,018
344	0,050	0,009
345	0,097	0,008
346	0,028	0,018
347	0,014	0,017
348	0,054	0,080
349	0,053	0,075
351	0,091	0,019
352	0,067	0,020
354	0,025	0,083
355	0,040	0,075
356	0,066	0,020
357	0,138	0,386
358	0,051	0,069
359	0,037	0,080
360	0,042	0,087

[Tabla 17]

N.º de ejemplo	CI ₅₀ CEN (µM)	CE ₅₀ CPE (µM)
361	0,039	0,145
362	0,084	0,067
363	0,058	0,067
364	0,112	0,515
365	0,041	2,250
366	0,090	0,838
368	0,140	0,470
369	0,294	0,434
370	0,113	0,061
371	0,161	0,074
372	0,164	0,146
373	0,065	0,050
374	0,137	0,154
375	0,037	0,073
376	0,063	0,092
377	0,024	0,022
378	0,047	0,022
380	0,123	0,018
381	0,200	0,034
382	0,032	0,094

ES 2 671 550 T3

384	0,153	0,293
386	0,075	0,096
387	0,300	1,150
388	0,133	0,063
390	0,095	0,029
391	0,264	0,071
392	0,153	0,025
394	0,087	0,064
395	0,043	0,089
396	0,056	0,060
397	0,055	0,077
398	0,034	0,118
399	0,105	0,061

[Tabla 18]

N.º de ejemplo	CI ₅₀ CEN (µM)	CE ₅₀ CPE (µM)
400	0,067	0,079
401	0,089	0,133
402	0,085	0,081
403	0,090	0,070
404	0,084	0,063
405	0,074	0,051
406	0,119	0,022
407	0,035	0,017
408	0,135	0,061
409	0,093	0,029
410	0,265	0,014
411	0,046	0,014
412	0,292	0,203
413	0,050	0,005
414	1,890	0,131
415	0,285	0,022
416	0,112	0,019
417	0,030	0,003
418	0,121	0,072
419	0,124	0,019
420	0,058	0,021
423	0,280	0,019
425	0,183	0,047

ES 2 671 550 T3

429	0,016	0,004
430	0,168	0,029
431	0,097	0,011
432	0,155	0,062
433	0,014	0,017
441	0,044	0,005
443	0,166	0,004
444	0,066	0,003
445	0,013	0,004
446	0,007	0,011

[Tabla 19]

N.º de ejemplo	CI ₅₀ CEN (µM)	CE ₅₀ CPE (µM)
447	0,096	0,018
448	0,039	0,008
449	0,062	0,021
450	0,023	0,014
452	0,177	0,016
453	0,186	0,049
454	0,012	0,004
455	0,025	0,071
456	0,032	0,004
457	0,242	0,014
458	0,048	0,014
459	0,287	0,048
460	0,085	0,009
461	0,255	0,074
462	0,069	0,011
463	0,012	0,005
464	0,024	0,014
469	0,016	0,004
470	0,008	0,003
475	0,164	0,441
476	0,031	0,014
478	0,088	0,129
479	0,117	0,064
480	0,151	0,084
481	0,114	0,086
482	0,103	0,031

ES 2 671 550 T3

483	0,101	0,027
485	0,22't	0,424
486	0,140	0,072
487	0,091	0,026
488	0,151	0,027
489	0,133	0,014
490	0,212	0,468

[Tabla 20]

N.º de ejemplo	CI ₅₀ CEN (µM)	CE ₅₀ CPE (µM)
491	0,069	0,099
492	0,121	0,160
493	0,112	0,101
495	0,277	0,310
496	0,170	0,177
497	0,215	0,511
498	0,161	0,351
502	0,042	0,142
506	0,247	1,620
507	0,063	0,197
508	0,036	0,056
509	0,015	0,014
511	0,175	0,015
514	0,049	0,018
515	0,197	0,019
516	0,039	0,017
518	0,049	0,024
520	0,212	0,017
521	0,191	0,015
522	0,039	0,014
523	0,035	0,014
524	0,057	0,026
525	0,141	0,090
526	0,044	0,019
527	0,127	0,088
532	0,098	0,075
533	0,065	0,391
534	0,165	1,200
536	0,071	0,027

537	0,152	0,022
538	0,196	0,030
544	0,168	0,051
546	0,202	0,124

[Tabla 21]

N.º de ejemplo	CI₅₀ CEN (µM)	CE₅₀ CPE (µM)
547	0,032	0,027
548	0,086	0,038
549	0,076	2,100
550	0,042	0,042
551	0,041	0,107
552	0,230	0,085
553	0,028	0,030
554	0,065	0,465
555	0,023	0,012
556	0,023	0,412
557	0,281	2,470
558	0,114	0,541
560	0,027	0,173
561	0,073	0,008
562	0,022	0,062
563	0,049	0,464
564	0,088	0,136
565	0,154	0,726
568	0,264	2,810
569	0,138	1,010
570	0,081	2,050
571	0,065	0,320
573	0,055	0,158
574	0,165	0,442
575	0,058	0,087
576	0,063	0,027
577	0,233	0,337
581	0,083	0,480

Ejemplo de ensayo 7: Ensayo inhibidor de letalidad en ratones infectados con virus de la gripe

5

<Ratón>

BALB/cAnNCrIcrlj (hembra, 5 semanas de edad; CHARLES RIVER LABORATORIES JAPÓN, INC.) se adquirieron y se usan ratones de 6 a 7 semanas de edad en el ensayo.

10

ES 2 671 550 T3

<Preparación de solución de virus>

- Se pasó A/Victoria/3/75 o B/Maryland/1/59 (ATCC) en pulmón de ratón para generar un virus aclimatado a ratón. Se descongeló rápidamente una solución de virus aclimatado a ratón almacenada en congelación, y se diluyó con DPBS hasta un valor de infectividad a usar (en el caso de A/Victoria/3/75: 750 DICT₅₀/ratón, en el caso de B/Maryland/1/59: 100 DICT₅₀/ratón).

<Infección>

- 10 En anestesia con ketamina y xilacina, se inocularon por vía nasal 100 ul de la solución de virus preparada para infectar directamente el pulmón del ratón.

<Preparación de muestra de ensayo>

- 15 Se disolvió una muestra de ensayo en una solución acuosa de DMAA al 5 %/HP-β-CD al 20 % hasta una concentración adecuada.

<Administración de muestra de ensayo a ratón infectado>

- 20 Se administró por vía intravenosa una muestra de ensayo adecuadamente diluida a 200 ul a un ratón inmediatamente después de la infección con virus, mediante una única dosis.

<Evaluación de eficacia del fármaco>

- 25 El ratón se crió durante 14 días después de la infección con virus, y se calculó una dosis necesaria por día para una inhibición de la letalidad del 50 %, DE₅₀ (mg/kg/día), una tasa de inhibición de la letalidad a una dosis máxima (% de supervivencia) o los días durante los que sobrevive el 50 % de los ratones en comparación con un control a una dosis máxima (días de ampliación de vida del 50 %).

- 30 <Sacrificio>

Después de completarse el ensayo, el ratón se sacrificó con dióxido de carbono o por administración excesiva de halotano.

- 35 El presente compuesto muestra el efecto de inhibir la letalidad de ratones infectados con virus de la gripe en el ensayo anterior. Por lo tanto, el presente compuesto es eficaz en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad infecciosa de gripe.

Ejemplo de formulación 1

- 40 Se fabrica un gránulo que contiene los siguientes ingredientes.

Ingrediente	Un compuesto mostrado por la fórmula (I)	
		10 mg
	lactosa	700 mg
	almidón de maíz	274 mg
	HPC-L	16 mg
		1000 mg

- 45 Un compuesto mostrado por la fórmula (I) y la lactosa se pasan a través de un tamiz de malla 60. Se pasa almidón de maíz a través de un tamiz de malla 120. Estos se mezclan con una mezcladora de tipo V. A la mezcla, se le añade HPC-L acuosa (hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad), después la mezcla se amasa todo junto, se granula (diámetro de poro de granulación por extrusión de 0,5-1 mm) y se seca. El gránulo seco obtenido se pasa a través de un tamiz vibrador (malla 12/60) para obtener un gránulo.

- 50 Ejemplo de formulación 2

Se fabrica un gránulo para encapsulación que contiene los siguientes ingredientes.

Ingrediente	Un compuesto mostrado por la fórmula (I)	
		15 mg
	lactosa	90 mg
	almidón de maíz	42 mg
	HPC-L	3 mg

150 mg

5 Un compuesto mostrado por la fórmula (I) y la lactosa se pasan a través de un tamiz de malla 60. Se pasa almidón de maíz a través de un tamiz de malla 120. Estos se mezclan y se le añade HPC-L acuosa (hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad), después la mezcla se amasa todo junto, se granula y se seca. El gránulo seco obtenido se recorta y se llenan 150 mg de los mismos en una cápsula de gelatina dura n.º 4.

Ejemplo de formulación 3

10 Se fabrica un comprimido que contiene los siguientes ingredientes.

Ingrediente A	compuesto mostrado por la fórmula (I)	10 mg
	lactosa	90 mg
	celulosa microcristalina	30 mg
	CMC-Na	15 mg
	Estearato de magnesio	5 mg
		150 mg

15 Un compuesto mostrado por la fórmula (I), la lactosa y la celulosa microcristalina, CMC-Na (sal de sodio de carboximetilcelulosa) se pasan a través de un tamiz de malla 60 y se mezclan. Se añade estearato de magnesio al polvo mezclado para obtener una mezcla para comprimidos. La mezcla se conforma en comprimidos directamente para obtener un comprimido de 150 mg.

Ejemplo de formulación 4

20 Se fabrica una solución inyectable mezclando los siguientes ingredientes en calentamiento, seguido de esterilización.

Ingrediente	Un compuesto mostrado por la fórmula (I)	3 mg
	tensioactivo no iónico	15 mg
	Agua para inyección	1 ml

[Aplicabilidad Industrial]

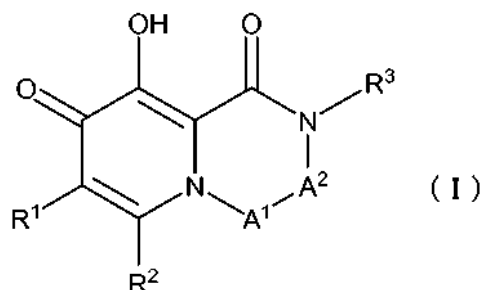
25 El compuesto de la presente invención tiene actividad inhibidora de endonucleasa dependiente de caperuza (CEN). El compuesto de la presente invención puede ser un agente útil para el tratamiento y/o la prevención de síntomas y/o enfermedades inducidas por infección con virus de la gripe.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de y/o la prevención de una enfermedad infecciosa de la gripe:

5

[Fórmula química 1]



(en la que

10

R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, formilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, carbociclooxi opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, carbociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, heterociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, heterociclooxi opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, heterociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A,

15

-Z-N(R^{X1})(R^{X2}),
 -Z-N(R^{X3})-SO₂-(R^{X4}),
 -Z-C(=O)-N(R^{X5})-SO₂-(R^{X6}),
 -Z-N(R^{X7})-C(=O)-R^{X8},
 -Z-C(=O)-N(R^{X9})(R^{X10}),
 -Z-S-R^{X11}

20

-Z-SO₂-R^{X12},
 -Z-S(=O)-R^{X13},
 -Z-N(R^{X14})-C(=O)-O-R^{X15},
 -Z-N(R^{X16})-C(=O)-N(R^{X17})(R^{X18}),
 -Z-C(=O)-N(R^{X19})-C(=O)-N(R^{X20})(R^{X21}) o

25

-Z-N(R^{X22})-C(=O)-C(=O)-R^{X23}
 (en los que R^{X1}, R^{X2}, R^{X3}, R^{X5}, R^{X7}, R^{X8}, R^{X9}, R^{X10}, R^{X11}, R^{X14}, R^{X15}, R^{X16}, R^{X17}, R^{X18}, R^{X19}, R^{X20}, R^{X21}, R^{X22},
 y R^{X23} se seleccionan cada uno independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en hidrógeno,

30

alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes A, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A y heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A,

35

R^{X4}, R^{X6}, R^{X12} y R^{X13} se seleccionan cada uno independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A y heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, R^{X1} y R^{X2}, R^{X9} y R^{X10}, R^{X17} y R^{X18}, y R^{X20} y R^{X21} pueden tomarse cada uno junto con un átomo adyacente para formar heterociclo, y

40

Z es un enlace o un alqueno inferior lineal o ramificado);

45

R² es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, formilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A,

50

55

- prevención de una enfermedad infecciosa de la gripe de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alqueno inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquilo inferior carbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquilo inferior carbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, o $-Z-N(R^{X1})(R^{X2})$ (Grupo de sustituyentes A, R^{X1} , R^{X2} y Z tienen los mismos significados que los de la reivindicación 1).
5. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable o el solvato del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad infecciosa de la gripe de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es hidrógeno o carboxilo.
6. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable o el solvato del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad infecciosa de la gripe de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^2 es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, o $-Z-N(R^{Y9})(R^{Y10})$ (Grupo de sustituyentes A, R^{Y9} , R^{Y10} y Z tienen los mismos significados que los de la reivindicación 1).
7. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable o el solvato del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad infecciosa de la gripe de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^2 es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A (un grupo de sustituyentes A tiene el mismo significado que el de la reivindicación 1).
8. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable o el solvato del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad infecciosa de la gripe de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^3 es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alqueno inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, carbociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, $-Z-N(R^{Z1})-SO_2-R^{Z2}$, $-Z-N(R^{Z3})-C(=O)-R^{Z4}$, $-Z-N(R^{Z5})-C(=O)-O-R^{Z6}$, $-Z-C(=O)-N(R^{Z7})(R^{Z8})$ o $-Z-N(R^{Z9})(R^{Z10})$ (Grupo de sustituyentes A, R^{Z1} , R^{Z2} , R^{Z3} , R^{Z4} , R^{Z5} , R^{Z6} , R^{Z7} , R^{Z8} , R^{Z9} , R^{Z10} y Z tienen los mismos significados que los de la reivindicación 1).
9. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable o el solvato del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad infecciosa de la gripe de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que A^1 es CR^8R^9 , A^2 es $CR^{10}R^{11}$, R^9 , R^{10} y R^{11} son hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, y R^8 es alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, grupo carbociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, heterociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, $-Z-S-R^{V1}$, $-Z-S(=O)-R^{V2}$ o $-Z-SO_2-R^{V3}$ (Grupo de sustituyentes A, R^{V1} , R^{V2} , R^{V3} y Z tienen los mismos significados que los de la reivindicación 1).
10. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable o el solvato del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad infecciosa de la gripe de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que A^1 es CR^8R^9 , A^2 es $CR^{10}R^{11}$, R^8 , R^9 y R^{11} son hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, y R^{10} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, grupo carbocíclico opcionalmente

sustituido con un grupo de sustituyentes A, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, carbociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A, heterociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de

5 sustituyentes A,
 -Z-S-R^{V1},
 -Z-S(=O)-R^{V2} o
 -Z-SO₂-R^{V3}

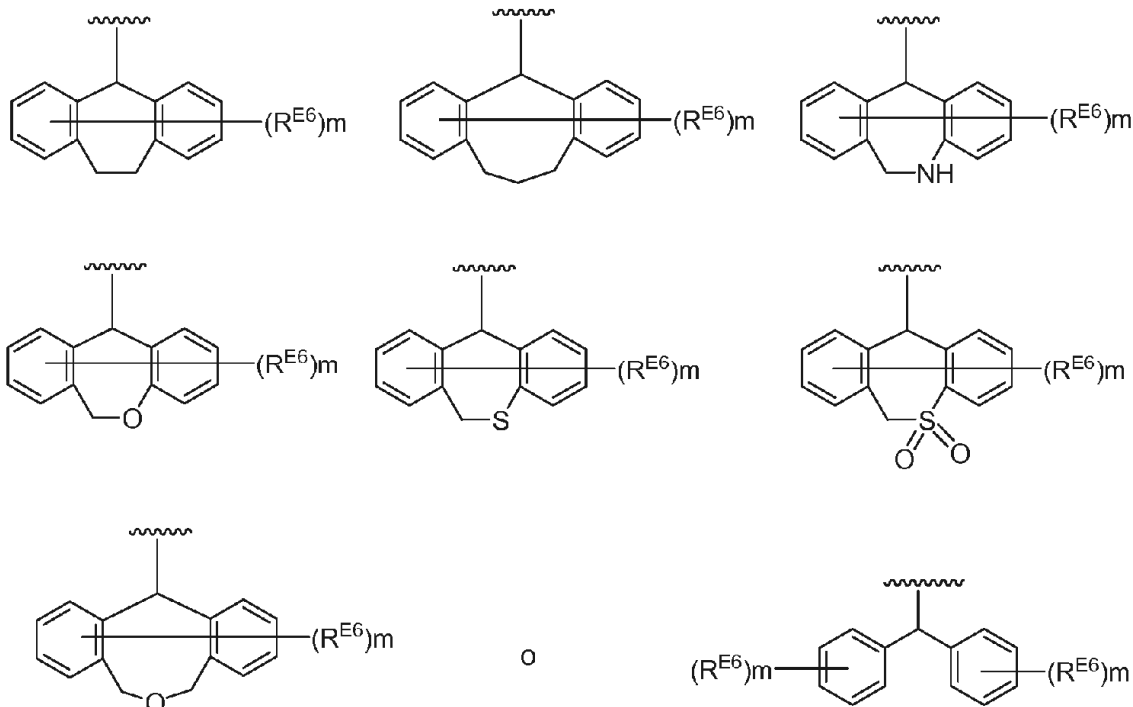
(Grupo de sustituyentes A, R^{V1}, R^{V2}, R^{V3} y Z tienen los mismos significados que los de la reivindicación 1).

10 11. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable o el solvato del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad infecciosa de la gripe de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que

15 A¹ es CR⁸R⁹, A² es CR¹⁰R¹¹,
 R⁹ y R¹¹ son hidrógeno,

i) R⁸ o R¹⁰ son un grupo que se muestra a continuación:

[Fórmula química 2]



20 (en la que cada R^{E6} son grupos iguales o diferentes seleccionados entre un grupo de sustituyentes A, m es un número entero de 0 o más y un grupo de sustituyentes A tiene el mismo significado que los de la reivindicación 1)

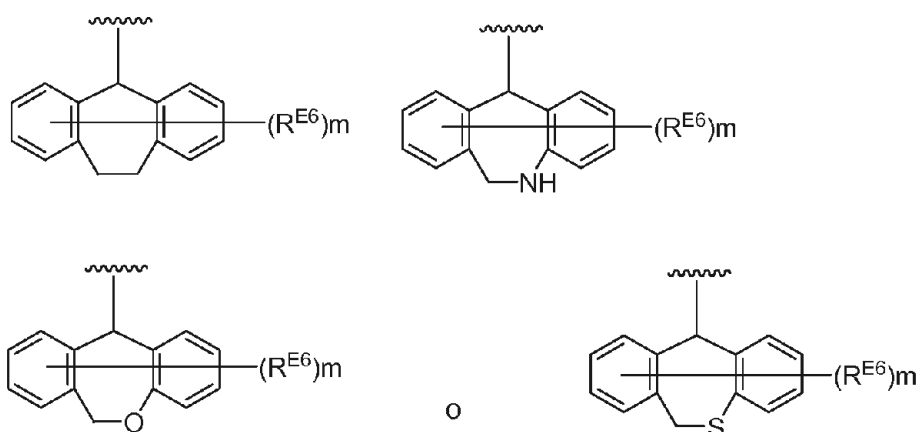
25 y;
 ii) el otro de R⁸ o R¹⁰ es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A.

30 12. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable o el solvato del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad infecciosa de la gripe de acuerdo con la reivindicación 11, en el que

A¹ es CR⁸R⁹, A² es CR¹⁰R¹¹,
 R⁹ y R¹¹ son hidrógeno,

35 i) R⁸ o R¹⁰ son un grupo que se muestra a continuación:

[Fórmula química 3]



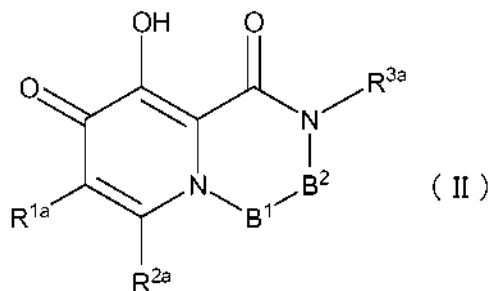
(en la que cada R^{E6} son grupos iguales o diferentes seleccionados entre un grupo de sustituyentes A, m es un número entero de 0 o más, un grupo de sustituyentes A tiene el mismo significado que el de la reivindicación 1)

y;

ii) el otro de R^8 o R^{10} es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes A.

10 13. Un compuesto representado por la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo:

[Fórmula química 4]



(en la que

R^{1a} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, formilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquinoxilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquiloilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquiloilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbocicloalquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxi opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxycarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterocicloalquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxi opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxycarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

-Z-N(R^{A1})(R^{A2}),
 -Z-N(R^{A3})-SO₂-(R^{A4}),
 -Z-N(R^{A7})-C(=O)- R^{A8} ,
 -Z-S- R^{A9} ,

-Z-SO₂- R^{A10} ,

-Z-N(R^{A12})-C(=O)-O- R^{A13} o

-Z-N(R^{A20})-C(=O)-C(=O)- R^{A21}

(en los que R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} , R^{A7} , R^{A8} , R^{A9} , R^{A12} , R^{A13} , R^{A20} y R^{A21} se seleccionan cada uno independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con un

grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C y heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

R^{A4} y R^{A10} se seleccionan cada uno independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C y heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

R^{A1} y R^{A2} , R^{A15} y R^{A16} , y R^{A18} y R^{A19} pueden tomarse cada uno junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo, y

Z es un enlace o un alquileo inferior lineal o ramificado);

R^{2a} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, formilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxi opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxi opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

$-Z-N(R^{B1})-SO_2-R^{B2}$,
 $-Z-N(R^{B3})-C(=O)-R^{B4}$,
 $-Z-N(R^{B5})-C(=O)-O-R^{B6}$,
 $-Z-C(=O)-N(R^{B7})(R^{B8})$,
 $-Z-N(R^{B9})(R^{B10})$ o
 $-Z-SO_2-R^{B11}$

(en los que R^{B1} , R^{B3} , R^{B4} , R^{B5} , R^{B6} , R^{B7} , R^{B8} , R^{B9} y R^{B10} se seleccionan cada uno independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C y heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

R^{B2} y R^{B11} se seleccionan cada uno independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C y heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, R^{B7} y R^{B8} , y R^{B9} y R^{B10} pueden tomarse cada uno junto con un átomo adyacente para formar heterociclo y Z es un enlace o alquileo inferior lineal o ramificado);

R^{3a} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, formilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxi opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

$-Z-N(R^{C1})-SO_2-R^{C2}$,
 $-Z-N(R^{C3})-C(=O)-R^{C4}$,
 $-Z-N(R^{C5})-C(=O)-O-R^{C6}$,
 $-Z-C(=O)-N(R^{C7})(R^{C8})$,
 $-Z-N(R^{C9})(R^{C10})$,

$-Z-SO_2-R^{C11}$ o
 $-Z-N(R^{C12})-O-C(=O)-R^{C13}$
 (en los que $R^{C1}, R^{C3}, R^{C4}, R^{C5}, R^{C6}, R^{C7}, R^{C8}, R^{C9}, R^{C10}, R^{C12}$ y R^{C13} se seleccionan cada uno independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alqueno inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquino inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C y heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,
 R^{C2} y R^{C11} se seleccionan cada uno independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alqueno inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquino inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C y heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,
 R^{C7} y R^{C8} , y R^{C9} y R^{C10} pueden tomarse cada uno junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo y Z es un enlace o alqueno inferior lineal o ramificado) y;

a) B^1 o B^2 es $CR^{5a}R^{6a}$ y el otro es NR^{7a} ,

o
 b) B^1 es $CR^{8a}R^{9a}$ y B^2 es $CR^{10a}R^{11a}$,

$R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a}$ y R^{11a} se seleccionan cada uno independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en hidrógeno, carboxi, ciano, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alqueno inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquino inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquilo inferior oxicarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

$-Y-S-R^{D1}$,

$-Z-S(=O)-R^{D2}$,

$-Z-SO_2-R^{D3}$,

$-C(=O)-C(=O)-R^{D4}$,

$-C(=O)-N(R^{D5})(R^{D6})$,

$-Z-C(R^{D7})(R^{D8})(R^{D9})$,

$-Z-CH_2-R^{D10}$,

$-Z-N(R^{D11})-C(=O)-O-R^{D12}$, o

$-Z-N(R^{D13})-C(=O)-R^{D14}$

(en los que $R^{D1}, R^{D4}, R^{D5}, R^{D6}, R^{D9}, R^{D11}, R^{D12}, R^{D13}$ y R^{D14} se seleccionan cada uno independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alqueno inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquino inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C y heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

R^{D2} y R^{D3} se seleccionan cada uno independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alqueno inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquino inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

R^{D7}, R^{D8} y R^{D10} se seleccionan cada uno independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

R^{D5} y R^{D6} pueden tomarse junto con un átomo adyacente para formar heterociclo,

Y es alqueno inferior lineal o ramificado, y Z es un enlace o alqueno inferior lineal o ramificado);

R^{D5} y R^{D6} pueden tomarse junto con un átomo adyacente para formar un carbociclo;

1) cuando B^1 es $CR^{5a}R^{6a}$ y B^2 es NR^{7a} ,

R^{3a} y R^{7a} pueden tomarse junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido

con un grupo de sustituyentes D,
 2) cuando B¹ es NR^{7a} y B² es CR^{5a}R^{6a},
 R^{3a} y R^{6a} pueden tomarse junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido
 con un grupo de sustituyentes D, o
 3) cuando B¹ es CR^{8a}R^{9a} y B² es CR^{10a}R^{11a},

(I) R⁸ y R^{10a} se toman junto con un átomo adyacente para formar un carbociclo o un heterociclo
 opcionalmente sustituidos con un grupo de sustituyentes D,

(II) R^{3a} y R^{11a} se toman junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido
 con un grupo de sustituyentes D, o

(III) R^{9a} es hidrógeno, R^{11a} es hidrógeno, y

i) R^{8a} o R^{10a} es

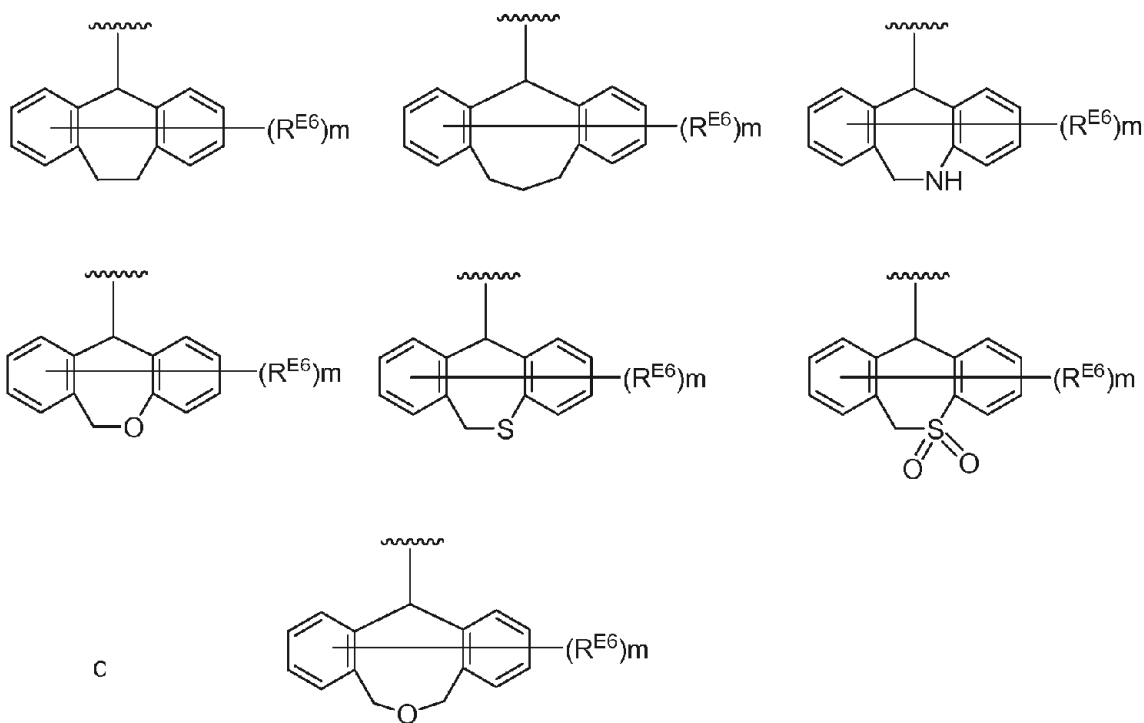
-Z-C(R^{E1})(R^{E2})(R^{E3})

-Y-S-R^{E4},

-Z-CH₂-R^{E5} o

un grupo que se muestra a continuación:

[Fórmula química 5]



(en las que R^{E1} y R^{E2} son cada uno independientemente, carbociclo opcionalmente sustituido con
 un grupo de sustituyentes C y heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes

C,

R^{E3} se selecciona entre un grupo de sustituyentes que consiste en hidrógeno, alquilo inferior
 opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, alqueno inferior opcionalmente
 sustituido con un grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo
 de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,
 grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo
 inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C y heterociclo alquilo inferior
 opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

R^{E4} se selecciona entre un grupo de sustituyentes que consiste en carbociclo alquilo inferior
 opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C y heterociclo alquilo inferior
 opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

R^{E5} es heterociclo aromático opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

Cada R^{E6} son grupos iguales o diferentes seleccionados entre un grupo de sustituyentes C,
 m es un número entero de 0 o más,

con la condición de que

Y sea un alqueno inferior lineal o ramificado, y

Z es un enlace o un alqueno inferior lineal o ramificado); y

sustituyentes C, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

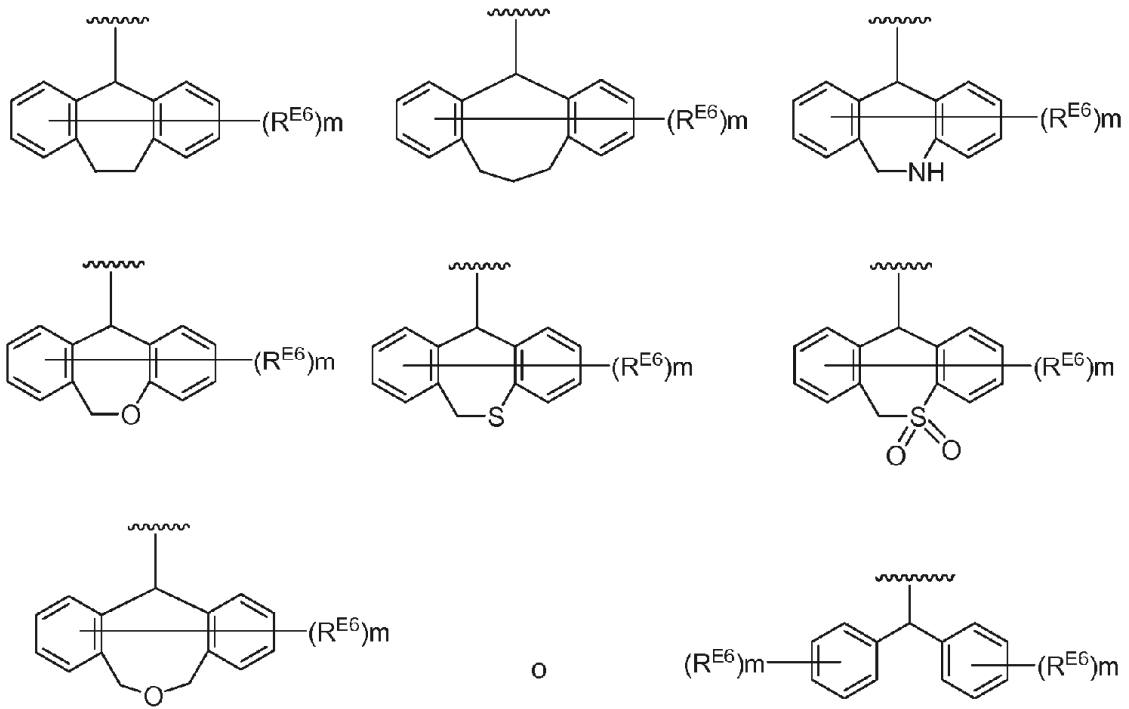
- 5 -Y-S-R^{D1},
 -Z-S(=O)-R^{D2},
 -Z-SO₂-R^{D3},
 -C(=O)-C(=O)-R^{D4},
 -C(=O)-N(R^{D5})(R^{D6}),
 -Z-C(R^{D7})(R^{D8})(R^{D9}),
 -Z-N(R^{D11})-C(=O)-O-R^{D12}, o
 10 -Z-N(R^{D13})-C(=O)-R^{D14}
 (grupo de sustituyentes C, R^{D1}, R^{D2}, R^{D3}, R^{D4}, R^{D5}, R^{D6}, R^{D7}, R^{D8}, R^{D9}, R^{D11}, R^{D12}, R^{D13}, R^{D14}, Y y Z son iguales a los de la reivindicación 13).

22. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 20, o la sal farmacéuticamente
 15 aceptable del mismo o el solvato del mismo,
 en el que B¹ es NR^{7a} y B² es CR^{5a}R^{6a},
 R^{5a} es hidrógeno,
 R^{6a} es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, y
 R^{7a} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente
 20 sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de
 sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo
 inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclo alquilo inferior opcionalmente
 sustituido con un grupo de sustituyentes C o
 -Z-C(R^{D7})(R^{D8})(R^{D9})
 25 (grupo de sustituyentes C, R^{D7}, R^{D8}, R^{D9} y Z son iguales a la reivindicación 13).

23. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 20, o la sal farmacéuticamente
 aceptable del mismo o el solvato del mismo,
 en el que B¹ es CR^{5a}R^{6a} y B² es NR^{7a},
 30 R^{5a} es hidrógeno,
 R^{6a} es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, y
 R^{7a} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente
 sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de
 sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo
 35 inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclo alquilo inferior opcionalmente
 sustituido con un grupo de sustituyentes C o
 -Z-C(R^{D7})(R^{D8})(R^{D9})
 (Grupo de sustituyentes C, R^{D7}, R^{D8}, R^{D9} y Z son iguales a la reivindicación 13).

- 40 24. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 22 o 23, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el
 solvato del mismo, en el que R^{7a} es un grupo que se muestra a continuación:

[Fórmula química 6]

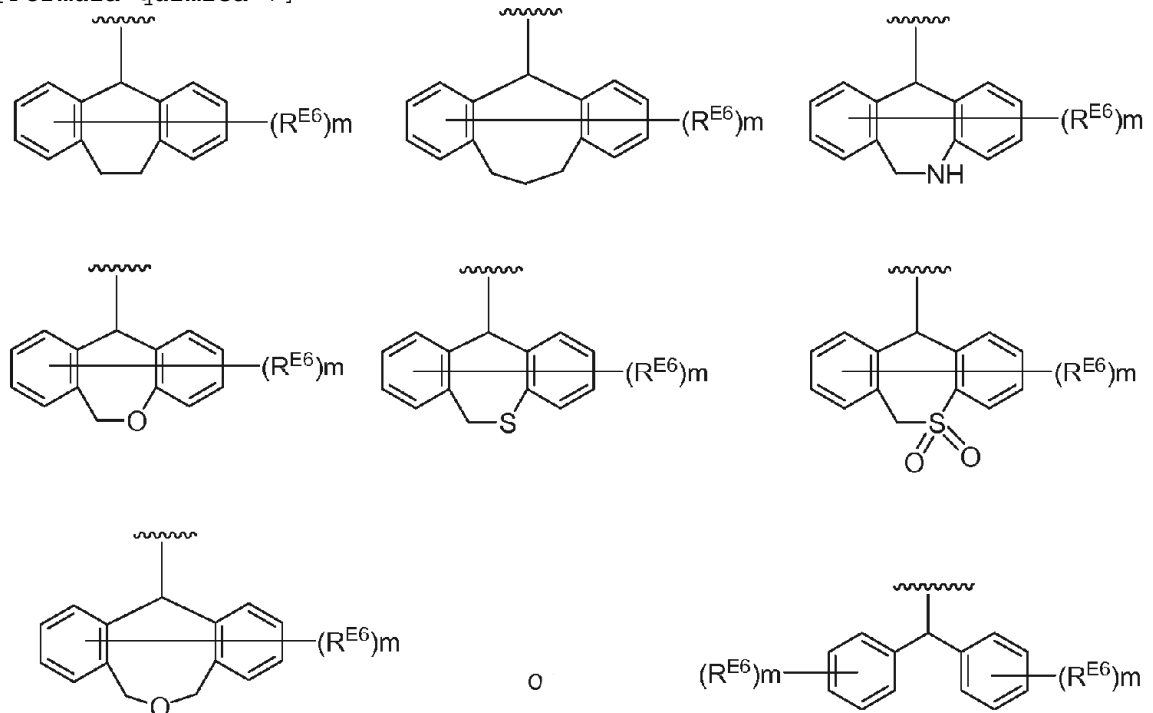


(en las que R^{E6} y m son iguales a los de la reivindicación 13).

- 5 25. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 13 o 20, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo, en el que B¹ es CR^{8a}R^{9a}, y B² es CR^{10a}R^{11a}, R^{9a} es hidrógeno y R^{11a} es hidrógeno, y

- 10 i) R^{8a} o R^{10a} son un grupo que se muestra a continuación:

[Fórmula química 7]



(en las que R^{E6} y m son iguales a los de la reivindicación 13); y

ii) el otro de R^{8a} o R^{10a} es

hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,
(Grupo de sustituyentes C es igual a los de la reivindicación 13).

5

26. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo,
en el que B^1 es $CR^{5a}R^{6a}$ y B^2 es NR^{7a} ,

R^{6a} es hidrógeno,

10 R^{3a} y R^{7a} pueden tomarse junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes D, y

R^{5a} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

15 grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

$-Y-S-R^{D1}$,

$-C(=O)-C(=O)-R^{D2}$ o

20 $-C(=O)-N(R^{D3})(R^{D4})$
(en los que R^{D1} , R^{D2} , R^{D3} , R^{D4} , Y, un grupo de sustituyentes C y un grupo de sustituyentes D son iguales a la reivindicación 13).

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo, en el que R^{5a} es hidrógeno, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C o heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C

(en el que un grupo de sustituyentes C es igual al de la reivindicación 13).

30

28. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo,

en el que B^1 es $CR^{8a}R^{9a}$ y B^2 es $CR^{10a}R^{11a}$,

R^{9a} es hidrógeno y R^{10a} es hidrógeno,

35 R^{3a} y R^{11a} se toman junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes D, y

R^{8a} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

40 grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, heterociclooxi alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C,

$-Y-S-R^{D1}$,

$-C(=O)-C(=O)-R^{D2}$ o

45 $-C(=O)-N(R^{D3})(R^{D4})$
(en los que R^{D1} , R^{D2} , R^{D3} , R^{D4} , Y, un grupo de sustituyentes C y un grupo de sustituyentes D es igual al de la reivindicación 13).

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo, en el que R^{8a} es hidrógeno, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C o heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C

(en el que el grupo de sustituyentes C es igual al de la reivindicación 13).

55

30. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 26 a 29, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo,

en el que un grupo de sustituyentes D es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C, carbociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C o heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes C (en el que el grupo de sustituyentes C es igual al de la reivindicación 13).

60

31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo, en el que

65 R^{1a} es hidrógeno o carboxi;

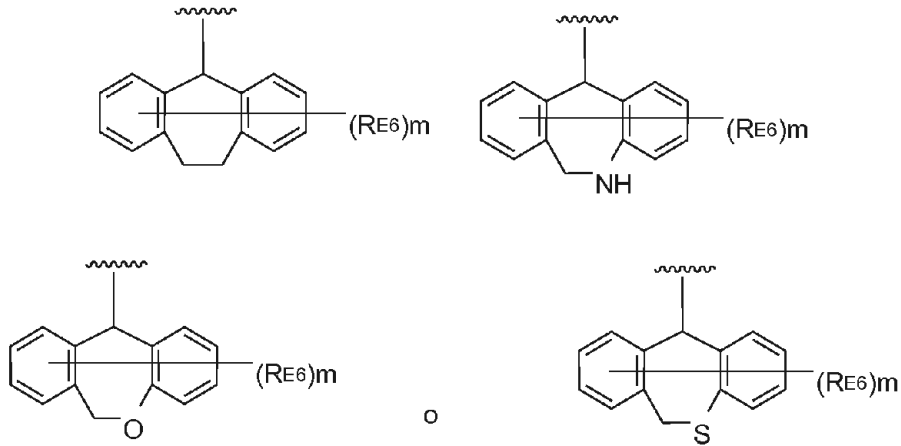
R^{2a} es hidrógeno;

B¹ es NR^{7a} y B² es CR^{5a}R^{6a};

R^{3a} y R^{6a} se toman junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo de sustituyentes D (en donde el grupo de sustituyentes D es igual al reivindicación 13);

R^{5a} es hidrógeno; y

5 R^{7a} es uno de los siguientes grupos:



10 (en los que cada R^{E6} es el mismo grupo o grupos diferentes que consisten en halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, formilo, amino, oxo, nitro, alquilo inferior, halógeno alquilo inferior, alquilo inferior y halógeno alquilo inferior y m es un número entero de 0 a 2).

15 32. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 31, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

33. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 31, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedad infecciosa de gripe.

20