

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 690 315**

51 Int. Cl.:

C07D 249/08 (2006.01) **A61P 3/04** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.06.2013 PCT/JP2013/066431**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.12.2013 WO13187496**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2013 E 13804940 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 2862856**

54 Título: **Compuestos de imidazol y triazol como inhibidores de DGAT-1**

30 Prioridad:

15.06.2012 US 201261660129 P
15.06.2012 US 201261660137 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.11.2018

73 Titular/es:

MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
(100.0%)
3-2-10, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi
Osaka 541-8505, JP

72 Inventor/es:

SARUTA, KUNIO;
HAYASHI, NORIMITSU;
SAKURAI, OSAMU;
SAWAMOTO, HIROAKI y
OBOKI, ERI

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 690 315 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

Compuestos de imidazol y triazol como inhibidores de DGAT-1

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico aromático o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene una actividad inhibidora de acilcoenzima A: diacilglicerolaciltransferasa (DGAT) 1 tal como se expone en las reivindicaciones.

10

Antecedentes de la técnica

La obesidad es un estado en el que se acumula grasa de manera excesiva en un organismo (documento no de patentes 1) y puede conducir a hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo lipídico, esteatosis hepática, diabetes, hipertensión, arteriosclerosis, trastorno cerebrovascular, arteriopatía coronaria, disnea, lumbago, gonartrosis, y similares. Entre los distintos tipos de obesidad, los que presentan estas enfermedades o los que posiblemente pueden provocar estas enfermedades en el futuro se definen como adiposidad, y se considera una de las enfermedades.

15

DGAT es una enzima que cataliza una reacción a partir de diacilglicerol para dar TG, reacción que es la fase final de la síntesis de triacilglicerol (TG) y se sabe que DGAT tiene dos clases de subtipos, DGAT1 y DGAT2. Entre estos, se sabe que DGAT1 existe en el hígado, músculo esquelético, adipocitos, y similares, y está implicado en la síntesis de TG en cada tejido (documento no de patentes 2).

20

Además, cuando se absorbe TG en el intestino delgado, se descompone TG por lipasa pancreática en la luz del intestino delgado para dar ácido graso y monoacilglicerol, luego se incorpora en células epiteliales de intestino delgado, y se absorbe después de que vuelve a sintetizarse para dar TG en las células epiteliales, y se sabe que DGAT1 también está implicado en la fase final de la nueva síntesis de TG en las células epiteliales de intestino delgado (documento no de patentes 3).

25

Por tanto, se espera que un compuesto que inhiba DGAT1 mejore la patología de obesidad puesto que no solo inhibe la síntesis de TG en adipocitos, hígado y similares mediante la inhibición de la etapa final de la síntesis de TG sino que también suprime la absorción de TG en el intestino delgado suprimiendo la nueva síntesis de TG en el intestino delgado (documento no de patentes 4).

30

Además, se acepta ampliamente una teoría de que la acumulación de TG en el hígado, músculo esquelético, y similares (acumulación de grasa ectópica) es una causa de resistencia a la insulina en diabetes mellitus tipo 2 que acompaña a obesidad, y se espera que un compuesto que inhiba DGAT1 mejore la sensibilidad a la insulina y tenga un efecto terapéutico sobre diabetes mellitus tipo 2 al aliviar la acumulación de grasa ectópica (documento no de patentes 4). Además, en un ratón con DGAT1 delecionado mediante manipulación genética (ratón deficiente en DGAT1), se notificó que se observó una mejora en la sensibilidad a la insulina en comparación con un ratón de tipo natural (documento no de patentes 5). Se notificó recientemente que un compuesto que inhibe DGAT1 estimula la acción del péptido similar a glucagón 1 (GLP-1) y una proteína que provoca anorexia (documento no de patentes 6).

35

Como compuesto que tiene una estructura de anillos aromática continua, se sabe lo siguiente. Por ejemplo, en el documento de patentes 1, se describen el ácido (2S)-2-[4'-(1-bencil-1H-bencimidazol-2-il)-bifenil-4-iloxi]-3-fenilpropiónico (ejemplo 70) y similares como compuesto que inhibe proteína-tirosina fosfatasa (PTPasas) y es útil para el tratamiento de la resistencia a la insulina que acompaña a obesidad, intolerancia a la glucosa, diabetes, hipertensión o enfermedad isquémica.

45

En el documento de patentes 2, se describen como compuesto que tiene una actividad inhibidora frente a la proteína-tirosina fosfatasa 1B (PTP-1B) que es útil para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, el ácido 2-bencil-4-[4'-(2-bencil-benzofuran-3-il)-bifenil-4-il]-4-oxo-butírico (ejemplo 1), el ácido ({4'-(3-bencilamino)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)bifenil-4-il}oxi)(fenil)acético, el ácido {[4'-(5-metil-1H-indol-1-il)bifenil-4-il}oxi}(fenil)acético (ejemplo 3) y similares.

50

En el documento de patentes 3, el documento de patentes 4 y el documento de patentes 5, se describe un compuesto que tiene una actividad inhibidora frente al factor VIIa, factor IXa, factor Xa y/o factor XIa que tiene una estructura en la que se unen bifenilo y un anillo heterocíclico condensado que contiene nitrógeno. Sin embargo, se limita la estructura química a aquellas que tienen una estructura en la que el anillo heterocíclico condensado que contiene nitrógeno se une en la posición 3 del bifenilo.

55

En el documento de patentes 6, se describen el ácido 2-[[2'-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)[1,1'-bifenil]-3-il]oxi]acético (ejemplo 46) y similares como compuesto que tiene un efecto terapéutico sobre la obesidad y la diabetes mediante la inhibición de proteína adipocitaria de unión a ácidos grasos (aP2).

60

En el documento no de patentes 7, se notifican el ácido 2-[[2'-(1-etil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)[1,1'-bifenil]-3-

65

il]oxi]acético, el ácido 2-[[2'-(4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)[1,1'-bifenil]-3-il]oxi]acético, y similares como compuesto que se une a la proteína adipocitaria de unión a ácidos grasos (aFABP).

5 Se conocen como otro compuesto que tiene una estructura de anillos continua, aquellos de, por ejemplo, los documentos de patentes 7 a 14 y el documento no de patentes 8.

10 Se conocen también, como compuesto que tiene actividad inhibidora de DGAT1, por ejemplo, derivados de heteroarilbenceno (documento de patentes 15), compuestos heterocíclicos bicíclicos (documento de patentes 16), derivados de triazolopiridina (documento de patentes 17), derivados de imidazol (documentos de patentes 18 a 20), compuestos de anillo de tipo espiro (documento de patentes 21) y compuestos de biarilo (documento de patentes 22).

Documentos de la técnica anterior

15 Documentos de patentes

Documento de patentes 1: WO99/58518A

20 Documento de patentes 2: WO2004/99168A

Documento de patentes 3: WO2003/6670A

Documento de patentes 4: WO2003/6011A

25 Documento de patentes 5: US2003/0114457A

Documento de patentes 6: WO00/59506A

30 Documento de patentes 7: WO2006/034440

Documento de patentes 8: WO2011/002067

Documento de patentes 9: JP1994/116251

35 Documento de patentes 10: WO2003/093248

Documento de patentes 11: WO2000/066578

Documento de patentes 12: WO2009/079593

40 Documento de patentes 13: WO1995/015594

Documento de patentes 14: WO2003/064410

45 Documento de patentes 15: WO2009/011285

Documento de patentes 16: WO2010/107765

Documento de patentes 17: WO2009/126861

50 Documento de patentes 18: WO2012/015693

Documento de patentes 19: WO2012/047772

55 Documento de patentes 20: WO2012/044567

Documento de patentes 21: WO2012/009217

Documento de patentes 22: WO2008/067257

60 Documento no de patentes

Documento no de patentes 1: Nanzando's Medical Dictionary (19.^a edición), página 2113, 2006

65 Documento no de patentes 2: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 95, página 13018, 1998

Documento no de patentes 3: J. Biol. Chem. Vol. 278, página 18532, 2003

Documento no de patentes 4: Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. Vol. 25, página 482, 2005

5 Documento no de patentes 5: The Journal of Clinical Investigation, 109(8) 1049-1055 (2002)

Documento no de patentes 6: American Chemical Society National Meeting Abst. MEDI 315 (2010)

10 Documento no de patentes 7: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17(12) 3511-3515, 2007

Documento no de patentes 8: J. Med. Chem. 50(13), 3086-3100 (2007)

Divulgación de la invención

15 Problemas solucionados por la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto heterocíclico aromático o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene actividad inhibidora de DGAT1, y un inhibidor de DGAT1 que es útil para la prevención y/o el tratamiento de obesidad o hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo lipídico, esteatosis hepática, hipertensión, arteriosclerosis, diabetes, y similares provocados por la obesidad.

Medios para resolver los problemas

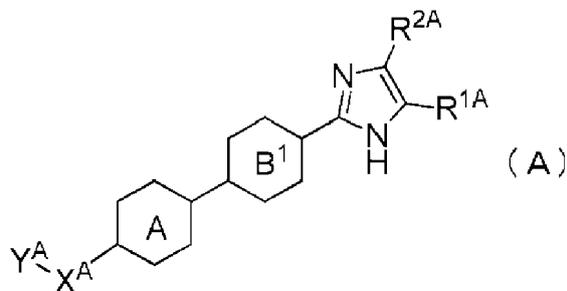
25 Como resultado de que los inventores de la presente invención han realizado estudios formales para resolver los problemas mencionados anteriormente, y como resultado han hallado que el compuesto heterocíclico aromático o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según se expone en las reivindicaciones, tiene una excelente actividad inhibidora de DGAT1 y han obtenido la presente invención.

Concretamente, la presente invención es según se define en las reivindicaciones:

30 Otro aspecto de la presente divulgación incluye un compuesto representado por la fórmula general (A) según se indica a continuación:

[Fórmula química 6]

35



40 [en la que el anillo A representa benceno que puede estar sustituido o heterociclo aromático monocíclico de 6 miembros que puede estar sustituido;

El anillo B¹ representa benceno que puede estar sustituido o heterociclo aromático monocíclico de 6 miembros que puede estar sustituido;

45 X^A representa un enlace sencillo u -O-;

Y^A representa:

(1) cicloalquilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de (i) a (v) según se indica a continuación:

50 (i) carboxilo,

(ii) carboxialquilo

(iii) alcoxialquilo

55 (iv) aminocarbonilo, y

(v) alcóxicarbonilalquilo, o

(2) alquilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de (i) y (ii) según se indica a continuación:

(i) carboxilo, y

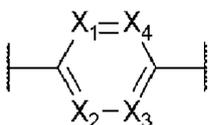
(ii) aminocarbonilo que puede estar mono o disustituido con alquilo que puede estar sustituido con de 1 a 3 hidroxilos,

R^{1A} representa hidrógeno, alquilo o átomo de halógeno; y

R^{2A} representa (1) alquilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de átomo de halógeno, alcóxido e hidroxilo, (2) átomo de halógeno, (3) ciano, (4) aminocarbonilo que puede estar mono o disustituido con alquilo, (5) alcóxicarbonilo o (6) tetrahidropirranilo;

con la condición de que cuando R^{1A} es un átomo de hidrógeno; R^{2A} es alquilo que puede estar sustituido con átomo de halógeno; el anillo A es:

[Fórmula química 7]

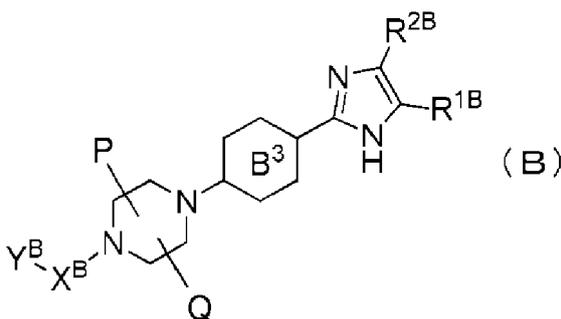


(en la que un enlace en el extremo derecho representa un enlace al anillo B, X_1 representa N o CRX_1 , X_2 representa N o CRX_2 , X_3 representa N o CRX_3 , X_4 representa N o CRX_4 , RX_1 , RX_2 , RX_3 y RX_4 representan, cada uno, hidrógeno, alquilo lineal o ramificado que puede estar sustituido con átomo de halógeno, alquilo que tiene una estructura cíclica que puede estar sustituido con átomo de halógeno, alcóxido lineal o ramificado, átomo de halógeno o ciano),

entonces se excluye un aspecto en el que Y^A es alquilo sustituido con carboxilo, y X^A es -O-, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.]

Otro aspecto de la presente divulgación incluye un compuesto representado por la fórmula general (B) según se indica a continuación:

[Fórmula química 8]



(en la que el anillo B^3 representa un heterociclo aromático monocíclico de 6 miembros que puede estar sustituido;

P representa hidrógeno o alquilo,

Q representa hidrógeno o un grupo que forma carbonilo junto con P,

X^B representa un enlace sencillo o $-CH_2CO-$ en la que un enlace en el extremo derecho representa un enlace a piperazina,

Y^B representa:

(1) fenilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de (i) a (vi) según se indica a continuación:

(i) átomo de halógeno,

5 (ii) alquilo,

(iii) carboxialquilo

10 (iv) hidroxialquilo

(v) alcoxicarbonialquilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de hidroxilo, aralquioxilo y 2,2-dimetil-1,3-dioxolano, y

15 (vi) aminocarbonialquilo que puede estar mono o disustituido con alquilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de hidroxilo y 2,2-dimetil-1,3-dioxolano,

(2) piridilo que puede estar sustituido con alquilo, o

(3) alquilo que puede estar sustituido con carboxilo,

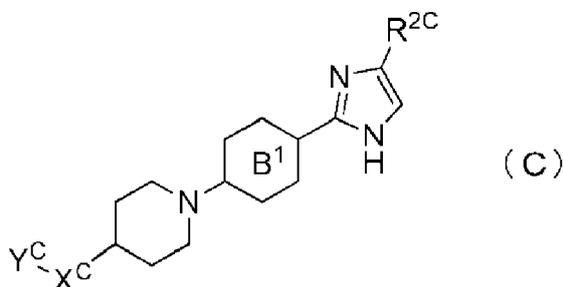
20 R^{1B} representa hidrógeno o alquilo, y

R^{2B} representa cicloalquilo o alquilo que puede estar sustituido con halógeno),

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente divulgación incluye también un compuesto representado por la fórmula general (C) según se indica a continuación:

30 [Fórmula química 9]



35 [en la que el anillo B¹ representa benceno que puede estar sustituido o heterociclo aromático monocíclico de 6 miembros que puede estar sustituido,

X^C representa un enlace sencillo, -O-, -OCH₂- (en la que un enlace en el extremo derecho representa un enlace a piperizina o alquileo),

40 Y^C representa:

(1) fenilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de (i) a (v) según se indica a continuación:

45 (i) átomo de halógeno,

(ii) alquilo,

(iii) carboxialquilo

50 (iv) carboxilo, y

(v) alcoxilo, o

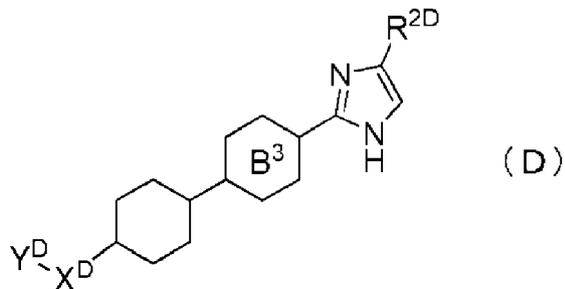
(2) alquilo que puede estar sustituido con carboxilo, y

55 R^{2C} representa alquilo que puede estar sustituido con halógeno],

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Además, otro aspecto de la presente divulgación incluye un compuesto representado por la fórmula general (D) según se indica a continuación:

[Fórmula química 10]



10 [en la que el anillo B³ representa un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 6 miembros que puede estar sustituido,

15 X^D representa un enlace sencillo, -OCH₂- u -O- (en la que un enlace en el extremo derecho representa un enlace a ciclohexano),

Y^D representa:

20 (1) fenilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado de (i) a (iv) según se indica a continuación:

(i) átomo de halógeno,

(ii) alquilo,

25 (iii) carboxialquilo, y

(iv) carboxilo

30 (2) piridilo que puede estar sustituido con carboxilo, o

(3) alquilo que puede estar sustituido con carboxilo, y

R^{2D} representa alquilo que puede estar sustituido con halógeno],

35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se explican a continuación los grupos representados por cada símbolo en la presente memoria descriptiva. Las abreviaturas usadas en la presente memoria descriptiva tienen cada una los significados que se indican a continuación.

40 Ac: acetilo

Bn: bencilo

45 Boc: t-butoxicarbonilo

EDC: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

Et: etilo

50 HOBt: 1-hidroxibenzotriazol

Me: metilo

55 MOM: metoximetilo

Ph: fenilo

SEM: 2-(trimetilsilil)etoximetilo

5 TBS: t-butildimetilsililo

t-Bu: t-butilo

Tf: trifluorometanosulfonilo

10 TFA: ácido trifluoroacético

THF: tetrahidrofurano

15 TMS: trimetilsililo

Puede mencionarse como “átomo de halógeno”, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo. De ellos se prefieren, átomo de flúor y átomo de cloro.

20 Puede mencionarse como “alquilo”, por ejemplo, alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, y específicamente, pueden mencionarse metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, 2-metilpropilo, 2-etilbutilo, 2-propilpentilo, y similares.

25 Puede mencionarse como “cicloalcano”, por ejemplo, cicloalcano que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono, y específicamente pueden mencionarse, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, y similares.

30 Puede mencionarse como “cicloalquilo”, por ejemplo, cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono, y específicamente pueden mencionarse, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares.

35 Puede mencionarse como “alcoxilo”, por ejemplo, alcoxilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, y específicamente pueden mencionarse, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, t-butoxilo, isobutoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, y similares.

Puede mencionarse como “alquileno”, por ejemplo, alquileno lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, y específicamente pueden mencionarse, metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, isobutileno, y similares.

40 Puede mencionarse como “alcoxicarbonilo”, por ejemplo, alcoxicarbonilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 9 átomos de carbono, y específicamente pueden mencionarse, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, y similares.

45 Puede mencionarse como “alcoxicarbonilalquilo”, por ejemplo, el “alquilo” anterior sustituido con el “alcoxicarbonilo” anterior, y específicamente pueden mencionarse, metoxicarbonilmetilo, metoxicarboniletilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, y similares.

50 Puede mencionarse como “carboxialquilo”, por ejemplo, el “alquilo” sustituido con carboxilo anterior, y específicamente pueden mencionarse, carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, carboxiisopropilo, carboxi-t-butilo, carboxihexilo, y similares.

Puede mencionarse como “alcoxialquilo”, por ejemplo, el “alquilo” anterior sustituido con el “alcoxilo” anterior, y específicamente pueden mencionarse, metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo, etoxietilo, t-butoximetilo, y similares.

55 Puede mencionarse como “hidroxialquilo”, por ejemplo, el “alquilo” anterior sustituido con hidroxilo, y específicamente pueden mencionarse, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, y similares.

60 Puede mencionarse como “aminocarbonilalquilo”, por ejemplo, el “alquilo” anterior sustituido con aminocarbonilo, y específicamente pueden mencionarse, aminocarbonilmetilo, aminocarboniletilo, y similares.

Puede mencionarse como “grupo hidrocarbonado aromático”, por ejemplo, grupo hidrocarbonado aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico de 6 a 14 miembros, específicamente pueden mencionarse, fenilo, naftilo, fenantrilo, antrilo, y similares y se prefiere particularmente fenilo.

65 Puede mencionarse como “grupo heterocíclico aromático”, por ejemplo, grupo heterocíclico aromático monocíclico o

- 5 bicíclico de 5 a 14 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno distintos a átomo de carbono como átomo anular, y específicamente pueden mencionarse, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, azepinilo, diazepinilo, furilo, piranilo, oxepinilo, tienilo, tiopiranilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furazanilo, oxadiazolilo, oxazinilo, oxadiazinilo, oxazepinilo, oxadiazepinilo, tiadiazolilo, tiazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofurilo, benzotienilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, y similares.
- 10 Puede mencionarse como “grupo heterocíclico no aromático”, por ejemplo, grupo heterocíclico no aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 14 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno distintos a átomos de carbono como átomo anular. Específicamente, pueden mencionarse pirrolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, homopiperidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, tetrahidrofurilo, dihidrofurilo, tetrahidrotienilo, dihidrotienilo, tetrahidropiridilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, y similares.
- 15 Puede mencionarse como “alquiltio”, por ejemplo, alquiltio lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, y específicamente pueden mencionarse, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, y similares.
- 20 Arilo en “ariloxilo” tiene el mismo significado que en el “grupo hidrocarbonado aromático” anterior, y se prefiere particularmente fenilo. Pueden mencionarse como ejemplo específico para “ariloxilo”, feniloxilo, naftiloxilo, y similares.
- 25 Heteroarilo en “heteroariloxilo” tiene el mismo significado que en el “grupo heterocíclico aromático”, anterior y se prefiere particularmente grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno distintos a átomos de carbono como átomo anular. Pueden mencionarse como ejemplo específico para “heteroariloxilo”, piridiloxilo, pirimidiniloxilo, piraziloxilo, y similares.
- 30 Puede mencionarse como “cicloalquiloxilo”, por ejemplo, cicloalquiloxilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono, y específicamente pueden mencionarse, ciclopropiloxilo, ciclobutiloxilo, ciclopentiloxilo, ciclohexiloxilo, cicloheptiloxilo, y similares.
- 35 Puede mencionarse como “cicloalquilalcoxilo”, el “alcoxilo” anterior sustituido con el “cicloalquilo” anterior, y específicamente pueden mencionarse, ciclopropilmetoxilo, ciclopropiletoxilo, ciclobutilmetoxilo, ciclopentilmetoxilo, ciclohexilmetoxilo, cicloheptilmetoxilo, y similares.
- 40 Puede mencionarse como “aralquiloxilo”, por ejemplo, el “alcoxilo” anterior sustituido con el “grupo hidrocarbonado aromático” anterior, y específicamente pueden mencionarse, benciloxilo, fenetiloxilo, 1-naftilmetoxilo, 2-naftilmetoxilo, y similares.
- 45 Puede mencionarse como “aralquilocarbonilo”, por ejemplo, el “alcoxycarbonilo” anterior sustituido con el “grupo hidrocarbonado aromático” anterior, y específicamente pueden mencionarse benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, 1-naftilmetoxicarbonilo, 2-naftilmetoxicarbonilo, y similares.
- 50 Puede mencionarse como “alquilo sustituido con heterociclo no aromático”, por ejemplo, el “alquilo” anterior sustituido con el “grupo heterocíclico no aromático” anterior, y específicamente pueden mencionarse, pirrolidinometilo, piperidinoetilo, morfolinometilo, morfolinoetilo, piperidinometilo, piperidinoetilo, y similares.
- 55 Puede mencionarse como “carbonilo sustituido con heterociclo no aromático”, por ejemplo, carbonilo sustituido con el “grupo heterocíclico no aromático” anterior, y específicamente pueden mencionarse, piperidinocarbonilo, morfolinocarbonilo, piperidinocarbonilo, y similares.
- 60 Puede mencionarse como “anillo heterocíclico aromático monocíclico de 6 miembros” en el anillo A, por ejemplo, anillo heterocíclico aromático monocíclico de 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno distintos a átomos de carbono como átomo anular, y específicamente pueden mencionarse, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina, y tetrazina. De ellos, pueden mencionarse preferiblemente, anillo heterocíclico aromático monocíclico de 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno distintos a átomos de carbono como átomo anular. De estos se prefieren, piridina, pirazina, pirimidina, y piridazina, se prefieren más piridina y pirazina, y se prefiere particularmente piridina.
- 65 Puede mencionarse como grupo sustituyente de “benceno que puede estar sustituido” y “heterociclo aromático monocíclico de 6 miembros que puede estar sustituido” en el anillo A, por ejemplo, de 1 a 3 alquilos, y cuando están presentes 2 o más alquilos, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Puede mencionarse como grupo sustituyente particularmente preferido, metilo.

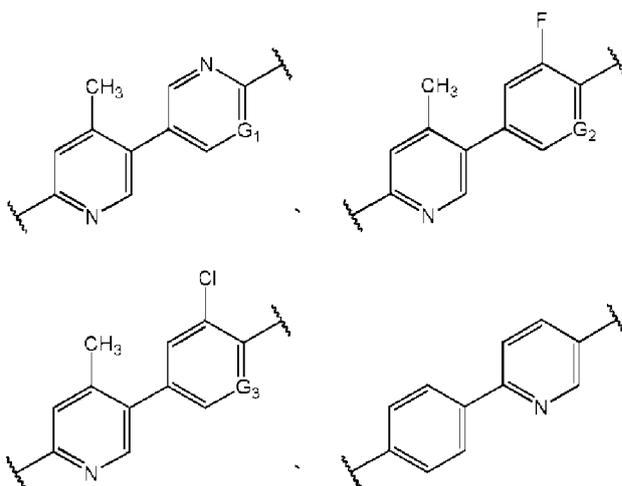
5 Puede mencionarse como “heterociclo aromático monocíclico de 6 miembros” en los anillos B, B¹, B² y B³, por ejemplo, heterociclo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno distintos a átomos de carbono como átomo anular, y específicamente pueden mencionarse, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina, y tetrazina. Entre ellos pueden mencionarse preferiblemente, heterociclo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno distintos a átomos de carbono como átomo anular. De estos se prefieren, piridina, pirazina, pirimidina y piridazina, y se prefieren particularmente piridina y pirimidina.

10 Puede mencionarse como grupo sustituyente de “benceno que puede estar sustituido” y “heterociclo aromático monocíclico de 6 miembros que puede estar sustituido” en el anillo B y el anillo B¹, por ejemplo, alquilo, átomo de halógeno y ciano, y pueden estar presentes de 1 a 3 de estos grupos sustituyentes. Cuando están presentes 2 o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Puede mencionarse como grupo sustituyente particularmente preferido, metilo, átomo de flúor, átomo de cloro y ciano.

15 Puede mencionarse como grupo sustituyente de “benceno que puede estar sustituido” y “heterociclo aromático monocíclico de 6 miembros que puede estar sustituido” en el anillo B², por ejemplo, un grupo seleccionado de átomo de halógeno y ciano. Pueden estar presentes de 1 a 3 de estos grupos sustituyentes, y cuando están presentes 2 o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Puede mencionarse como grupo sustituyente particularmente preferido, átomo de flúor, átomo de cloro y ciano.

20 Puede mencionarse como realización preferida de anillo A-anillo B, anillo A-anillo B¹, y anillo A-anillo B², los grupos representados por las fórmulas a continuación:

[Fórmula química 11]



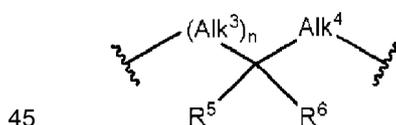
(en las que G₁, G₂ y G₃ representan CH o átomo de nitrógeno).

30 Puede mencionarse como “grupo heterocíclico aromático” en el anillo C, el “grupo heterocíclico aromático” anterior, y puede mencionarse preferiblemente grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno distintos a átomos de carbono como átomo anular. De estos, se prefieren piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo y triazolilo, se prefieren más piridilo, pirimidinilo, tienilo, tiazolilo, oxadiazolilo y oxazolilo, y se prefiere particularmente tienilo.

35 Se prefiere como el anillo C, “grupo hidrocarbonado aromático”.

40 Se incluye como “alquilo” en Y, Y^a, Y^b, Y^A, Y^B, Y^C e Y^D, un grupo que tiene 2 grupos sustituyentes (R⁵ y R⁶) en el mismo átomo de carbono de alquilo, y en el que los 2 grupos sustituyentes forman un anillo junto con el átomo de carbono adyacente. Puede mencionarse como tal grupo, por ejemplo, un grupo representado por la fórmula a continuación:

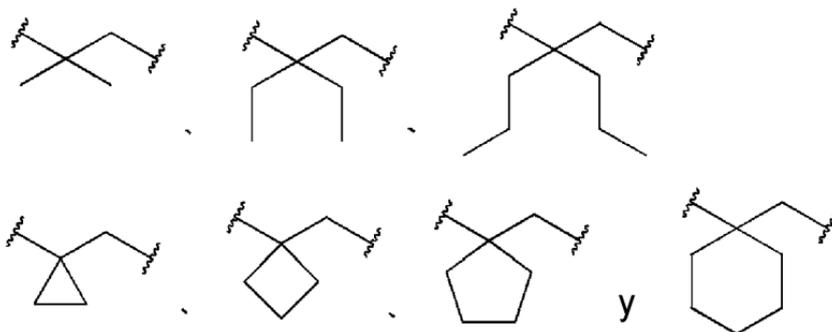
[Fórmula química 12]



5 (en la que Alk3 y Alk4 son iguales o diferentes, y representan, cada uno, alquileo, n representa un número entero desde 0 hasta 1, y R⁵ y R⁶ representan, cada uno, hidrógeno o alquilo, o R⁵ y R⁶ representan un grupo que forma cicloalcano junto con el átomo de carbono adyacente. Además, un enlace en el extremo derecho representa un enlace a X, X^A, X^B, X^C y X^D).

Pueden mencionarse como ejemplo específico preferido de “alquilo” en Y, Y^a, Y^b, Y^A, Y^B, Y^C e Y^D, los siguientes grupos:

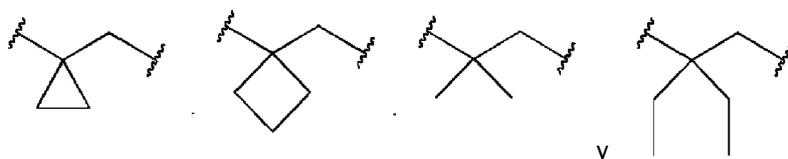
10 [Fórmula química 13]



15 (en las que un enlace en el extremo derecho representa un enlace a X, X^A, X^B, X^C y X^D).

En particular se prefieren los siguientes grupos:

[Fórmula química 14]



20 (en las que un enlace en el extremo derecho representa un enlace a X, X^A, X^B, X^C y X^D).

25 Pueden mencionarse como grupo sustituyente de “alquilo que puede estar sustituido” en Y e Y^a, por ejemplo, aminocarbonilo que puede estar sustituido con alquilo que puede estar sustituido con de 1 a 3 hidroxilos, y carboxilo, y pueden estar presentes de 1 a 3 de estos grupos sustituyentes. Cuando están presentes 2 o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. De estos, puede mencionarse como grupo preferido, carboxilo.

30 Puede mencionarse como grupo sustituyente de “alquilo que puede estar sustituido” en Y^b, por ejemplo, carboxilo.

Puede mencionarse como grupo sustituyente de “cicloalquilo que puede estar sustituido” en Y^a, por ejemplo, carboxialquilo, y pueden estar presentes de 1 a 3 de los grupos sustituyentes. Puede mencionarse como ejemplo específico del grupo sustituyente, carboximetilo y similares.

35 Pueden mencionarse como grupo sustituyente de “cicloalquilo que puede estar sustituido” en Y e Y^b, por ejemplo, carboxialquilo, carboxilo, alcoxialquilo y aminocarbonilo, y pueden estar presentes de 1 a 3 de estos grupos sustituyentes. Cuando están presentes 2 o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Puede mencionarse como grupo sustituyente preferido, carboxialquilo, carboxilo y alcoxialquilo.

40 Se prefiere como “cicloalquilo” en Y^b, cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, y en particular se prefiere, ciclohexilo.

Se prefiere como Y^b, “alquilo que puede estar sustituido”.

45 Pueden mencionarse como grupo sustituyente de “alquilo que puede estar sustituido” en R¹, por ejemplo, de 1 a 6 átomos de halógeno, y cuando están presentes 2 o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Pueden mencionarse como grupo sustituyente particularmente preferido, átomo de flúor. Puede mencionarse como ejemplo específico de “alquilo que puede estar sustituido”, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-

trifluoroetilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, y similares, y en particular se prefiere, trifluorometilo.

Se prefiere particularmente como "átomo de halógeno" representado por R^1 , átomo de cloro.

5 Se prefiere como "alquilo" representado por R^1 , alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, y en particular se prefiere, metilo.

Se prefiere como "alcoxilo" representado por R^1 , alcoxilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, y en particular, se prefiere metoxilo.

10 Pueden mencionarse como grupo sustituyente de "alquilo que puede estar sustituido" en R^3 y R^4 , de 1 a 6 átomos de halógeno, respectivamente, y cuando están presentes 2 o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En particular se prefiere, átomo de flúor. Pueden mencionarse como ejemplo específico de "alquilo que puede estar sustituido", difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, y similares, y en particular se prefiere, trifluorometilo.

15 Pueden mencionarse como grupo sustituyente de "alcoxilo que puede estar sustituido" en R^3 y R^4 , alcoxilo y de 1 a 6 átomos de halógeno, respectivamente, y cuando están presentes 2 o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En particular se prefiere, átomo de flúor. Pueden mencionarse como ejemplo específico de "alcoxilo que puede estar sustituido", difluorometoxilo, trifluorometoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxilo, y similares, y en particular se prefieren, difluorometoxilo y trifluorometoxilo.

20 Pueden mencionarse como grupo sustituyente de "alquilo que puede estar sustituido" en R^2 y R^{2b} , por ejemplo, de 1 a 6 átomos de halógeno, y cuando están presentes 2 o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Puede mencionarse como grupo sustituyente particularmente preferido, átomo de flúor. Pueden mencionarse como ejemplo específico del grupo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, y similares.

25 Pueden mencionarse como grupo sustituyente de "alcoxilo que puede estar sustituido" en R^2 y R^{2b} , por ejemplo, de 1 a 6 átomos de halógeno, y cuando están presentes 2 o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En particular se prefiere, átomo de flúor. Pueden mencionarse como ejemplo específico del grupo, trifluorometoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxilo, y similares.

30 Puede mencionarse como grupo sustituyente de "cicloalquilo que puede estar sustituido" en R^2 y R^{2b} , por ejemplo, alquilo que puede estar sustituido con de 1 a 7 halógenos, y cuando están presentes 2 o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Pueden mencionarse como ejemplo específico del grupo, 1-trifluorometilciclopropilo, 1-trifluorometilciclobutilo, 1-trifluorometilciclohexilo, 1-trifluorometilciclohexilo, y similares.

35 Pueden mencionarse como grupo sustituyente de "grupo hidrocarbonado aromático que puede estar sustituido" en R^2 y R^{2b} , por ejemplo, de 1 a 3 alcoxilos, y cuando están presentes 2 o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Pueden mencionarse como ejemplo específico del grupo, 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, y similares.

40 Pueden mencionarse como grupo sustituyente de "grupo heterocíclico no aromático que puede estar sustituido" en R^2 y R^{2b} , por ejemplo, de 1 a 3 átomos de halógeno, y cuando están presentes 2 o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Pueden mencionarse como ejemplo específico del grupo, 4-fluoropiperidino, 4,4-difluoropiperidino, y similares.

45 Puede mencionarse como grupo sustituyente de "ariloxilo que puede estar sustituido" en R^2 y R^{2b} , por ejemplo, un grupo seleccionado de átomo de halógeno y ciano. Pueden estar presentes de 1 a 3 de los grupos sustituyentes, y cuando están presentes 2 o más grupos, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Pueden mencionarse como ejemplo específico del grupo, 4-fluorofeniloxilo, 2,4-difluorofeniloxilo, 3,4-difluorofeniloxilo, 4-cianofeniloxilo, y similares.

50 Pueden mencionarse como grupo sustituyente de "heteroariloxilo que puede estar sustituido" en R^2 y R^{2b} , por ejemplo, de 1 a 3 alquilos, y cuando están presentes 2 o más grupos sustituyentes, los grupos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Pueden mencionarse como ejemplo específico del grupo, 6-metilpiridin-2-iloxilo, 6-metilpirimidin-2-iloxilo, y similares.

55 Puesto que el compuesto de la presente invención tiene un grupo básico y un grupo ácido en la molécula, como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden mencionarse una sal de adición de ácido (por ejemplo, sal de ácido inorgánico tal como clorhidrato, sulfato, fosfato, bromhidrato; y sal de ácido orgánico tal como acetato, fumarato, maleato, oxalato, citrato, metanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato) y una sal con una base (por ejemplo, sal de metal alcalino tal como sal de sodio, sal de potasio; sal de metal alcalinotérreo tal como sal de calcio; sal de base orgánica tal como sal de trietilamina; y sal de aminoácido tal como sal de lisina; y similares).

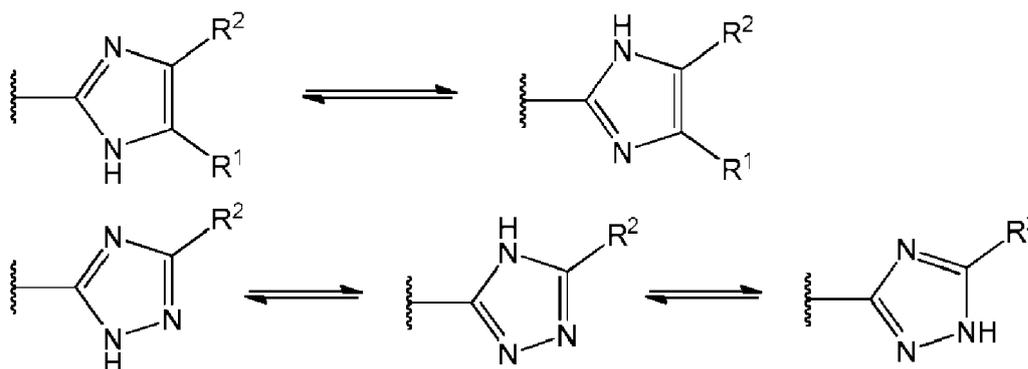
60

65

En el compuesto de la presente invención, puede existir un isómero óptico basado en un carbono asimétrico, y el compuesto de la presente invención incluye cualquier isómero del mismo y una mezcla del mismo. Además, si el compuesto de la presente invención tiene un cicloalcanodiilo, pueden estar presentes una forma cis y una forma trans, y en el compuesto de la presente invención, puede estar presente un tautómero basado en un enlace insaturado tal como carbonilo.

Además, en el compuesto de la presente invención puede existir un tautómero tal como se muestra mediante las fórmulas según se indica a continuación debido a transferencia de iones de hidrógeno en un anillo heterocíclico aromático. Incluso cuando el compuesto de la presente invención está representado por una de las estructuras químicas, se incluyen cualquier tautómero y cualquier mezcla del mismo.

[Fórmula química 15]



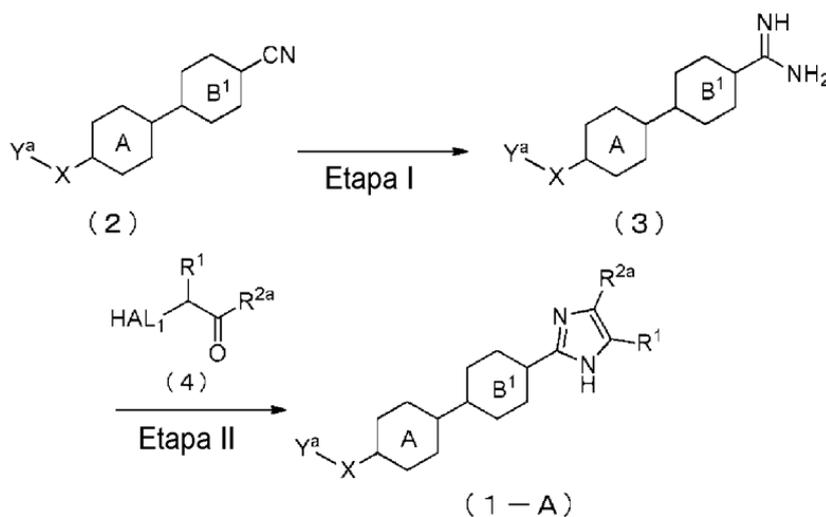
El compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también puede prepararse mediante el procedimiento según se indica a continuación.

Un procedimiento para preparar el compuesto (1) de la invención se explica a continuación usando el compuesto (1-A) y el compuesto (1-B) incluidos en el compuesto (1) y el compuesto (1) puede prepararse de manera similar a estos procedimientos.

[Método A]

El compuesto (1-A) puede prepararse mediante el procedimiento según se indica a continuación:

[Fórmula química 16]



(en la que HAL₁ representa átomo de halógeno (tal como átomo de cloro y átomo de bromo) y los demás símbolos tienen el mismo significado indicado anteriormente).

Etapa I:

ES 2 690 315 T3

La reacción del compuesto (2) con hidroxilamina puede llevarse a cabo, por ejemplo, en un disolvente apropiado, según el procedimiento descrito en la USP n.º 5576447 y similares.

5 Como disolvente, pueden usarse alcoholes tales como metanol y etanol, éteres tales como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, agua, o una mezcla de los mismos.

El tiempo de reacción es habitualmente de 3 a 16 horas, preferiblemente de 4 a 6 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 5 °C a 100 °C, preferiblemente de 25 °C a 80 °C.

10 Según un método convencional, el producto obtenido se trata con ácido acético-anhídrido acético, y se somete a una reacción de hidrogenación en un disolvente apropiado en presencia de catalizador de paladio bajo atmósfera de hidrógeno para obtener el compuesto (3) como sal de acetato.

15 Como disolvente, pueden usarse, por ejemplo, alcoholes tales como metanol y etanol, éteres tales como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, ácido acético, o una mezcla de disolventes de los mismos.

Como catalizador de paladio, por ejemplo, puede usarse un catalizador tal como paladio/carbono, negro de paladio y cloruro de paladio.

20 El tiempo de reacción difiere dependiendo del catalizador, el disolvente, y similares que van a usarse, y es habitualmente de 30 minutos a 18 horas, preferiblemente de 30 minutos a 8 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 10 °C a 100 °C, preferiblemente de 25 °C a 75 °C.

25 Mientras tanto, puede usarse trialkilsilano tal como trietilsilano como fuente de hidrógeno en vez de hidrógeno en la reacción de hidrogenación anterior.

Además, el compuesto (3) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (2) con un alcóxido de metal alcalino en un disolvente apropiado, seguido por hacerlo reaccionar con una fuente de amoniaco.

30 Como disolvente, pueden usarse alcoholes tales como metanol y etanol.

Como alcóxido de metal alcalino, pueden usarse metilato de sodio, etilato de sodio, metilato de potasio, y similares.

35 Como fuente de amoniaco, pueden usarse un haluro de amonio tal como cloruro de amonio y bromuro de amonio, una sal de amonio orgánica tal como acetato de amonio y propionato de amonio, amoniaco y similares.

Etapa II:

40 El compuesto (1-A) puede prepararse, por ejemplo, sometiendo el compuesto (3) y el compuesto (4) a una reacción de ciclación en un disolvente apropiado en presencia de base según un método descrito en I. M. Mallick *et al.*, Journal of the American Chemical Society, 106(23), 7252-7254, 1984, y similares.

45 Como disolvente, pueden usarse alcoholes tales como metanol y etanol, amidas tales como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidona, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, agua, o una mezcla de disolventes de los mismos.

Como base, pueden usarse hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de potasio, etilato de sodio, y similares.

50 El tiempo de reacción difiere dependiendo de la base, el disolvente, y similares que van a usarse, y es habitualmente de 40 minutos a 18 horas, preferiblemente de 5 horas a 12 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 18 °C a 100 °C, preferiblemente de 50 °C a 80 °C.

55 El compuesto (1-A) también puede prepararse haciendo reaccionar, en un disolvente apropiado en presencia de ácido, un producto obtenido haciendo reaccionar el compuesto (3) y el compuesto (4) en el método anterior.

Como ácido, pueden usarse por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, y similares.

60 Como disolvente, pueden usarse, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno, hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y 1,2-dicloroetano, éteres tales como tetrahidrofurano y 1,2-dimetoxietano, ácidos orgánicos tales como ácido fórmico y ácido acético, o una mezcla de disolventes de los mismos.

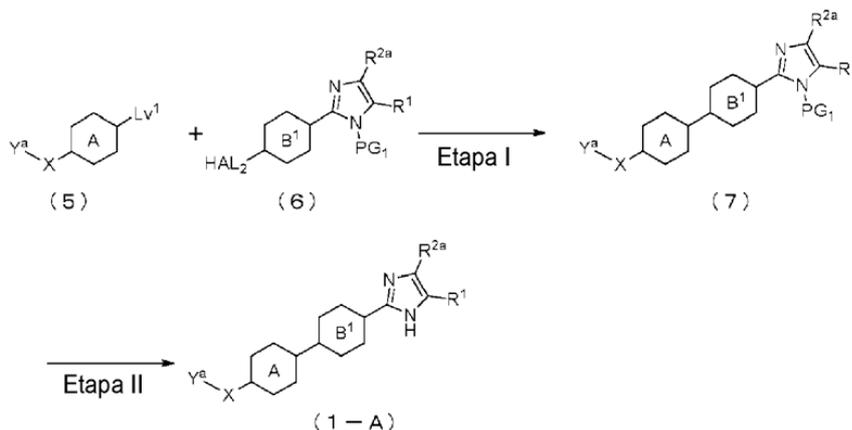
65 El tiempo de reacción difiere dependiendo del ácido, el disolvente, y similares que van a usarse, y es habitualmente de 1 hora a 48 horas, preferiblemente de 4 horas a 8 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 50 °C a 100 °C, preferiblemente de 70 °C a 90 °C.

[Método B]

El compuesto (1-A) también puede prepararse mediante el procedimiento según se indica a continuación:

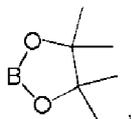
5

[Fórmula química 17]



10 (en la que Lv¹ representa B(OH)₂, o

[Fórmula química 18]



15

HAL₂ representa átomo de halógeno (tal como átomo de cloro y átomo de bromo), PG₁ representa grupo protector de amino (preferiblemente, alquilo sustituido (tal como 2-(trimetilsilil)etoximetilo y bencilo)) y los demás símbolos tienen los mismos significados indicados anteriormente).

20 Etapa I;

El compuesto (7) puede prepararse sometiendo el compuesto (5) y el compuesto (6) a la reacción de acoplamiento de Suzuki (por ejemplo, una reacción descrita en *Advanced Organic Chemistry Part B* (F. A. Carey & R. J. Sundberg, Springer) y similares) en un disolvente apropiado en presencia de un catalizador y una base.

25

Como catalizador, pueden usarse cloruro de paladio, acetato de paladio, dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (PdCl₂(dppf)), tetrakis(trifenilfosfina)paladio y similares, y si es necesario, también puede añadirse un ligando tal como 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo (S-PHOS), 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-trioisopropil-1,1'-bifenilo (X-PHOS) y 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos).

30

Como base, puede usarse un metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, acetato de potasio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio y carbonato de cesio, y similares.

35

Como disolvente, pueden usarse amidas tales como N,N-dimetilformamida, éteres tales como tetrahydrofurano, 1,4-dioxano y dimetoxietano, hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno, agua, y una mezcla de disolventes de los mismos.

40

El tiempo de reacción difiere dependiendo de la cantidad o la clase del reactivo, el catalizador, la base o el disolvente de reacción que van a usarse, y la temperatura de reacción, y es habitualmente de 2 a 48 horas, preferiblemente de 5 a 12 horas.

La temperatura de reacción es desde la temperatura ambiente hasta 150 °C, preferiblemente de 60 °C a 120 °C.

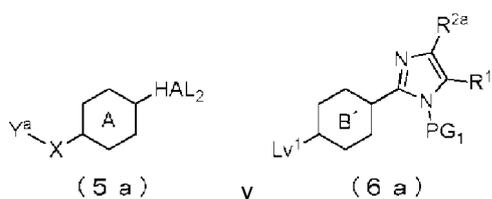
45 Etapa II:

El compuesto (1-A) puede prepararse desprotegiendo el compuesto (7).

La reacción de desprotección del compuesto (7) puede llevarse a cabo, por ejemplo, cuando PG₁ es 2-(trimetilsilil)etoximetilo, tratando el compuesto (7) con un ácido (tal como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y ácido metanosulfónico) en un disolvente apropiado (alcoholes tales como metanol y etanol, agua, una mezcla de disolventes del mismo, y similares), o haciendo reaccionar el compuesto (7) con fluoruro de tetra-n-butilamonio en un disolvente apropiado (éteres tales como tetrahidrofurano, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, y similares) para producir el compuesto (1-A). Además, por ejemplo, cuando PG₁ es bencilo, el compuesto (7) se somete a una reacción de hidrogenación en un disolvente apropiado (alcoholes tales como metanol y etanol, y similares) en presencia de catalizador de paladio (tal como paladio/carbono e hidróxido de paladio) bajo atmósfera de hidrógeno para preparar el compuesto (1-A).

Además, el compuesto (1-A) también puede prepararse llevando a cabo un método similar al anterior usando los compuestos representados por las fórmulas según se indica a continuación:

[Fórmula química 19]



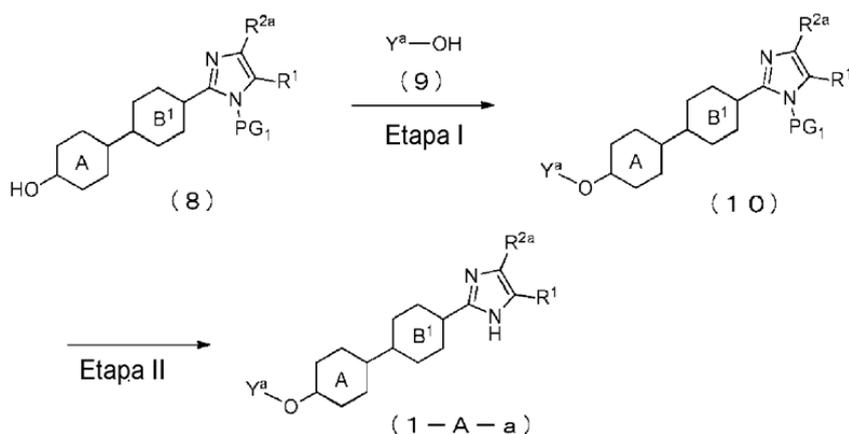
(en las que cada símbolo tiene el significado indicado anteriormente),

(a continuación en el presente documento, denominados el compuesto (5a) y el compuesto (6a)) en vez del compuesto (5) y el compuesto (6), respectivamente.

[Método C]

El compuesto (1-A) en el que X es -O- (a continuación en el presente documento denominado el compuesto (1-A-a)) puede prepararse mediante el procedimiento según se indica a continuación:

[Fórmula química 20]



(en la que cada símbolo tiene el mismo significado indicado anteriormente).

Etapa I:

El compuesto (10) puede prepararse sometiendo el compuesto (8) y el compuesto (9) a la reacción de Mitsunobu (por ejemplo, una reacción descrita en *Advanced Organic Chemistry Part B* (F. A. Carey & R. J. Sundberg, Springer), Okuda, M.; Tomioka, K.; *Tetrahedron Lett* [TELEAY] 1994, 35 (26), 4585-4586, y similares) en un disolvente apropiado en presencia de azodicarboxilatos y fosfinas.

Como azodicarboxilatos, pueden usarse azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de di-t-butilo, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, y similares.

Como fosfinas, pueden usarse tri-arilfosfinas tales como trifenilfosfina, tri-alkilfosfinas tales como tri-n-butilfosfina, y similares.

5 Como disolvente, pueden usarse, por ejemplo, éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y dietil éter, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano y cloroformo, o una mezcla de disolventes de los mismos.

10 El tiempo de reacción difiere dependiendo del reactivo, el disolvente, y similares que van a usarse, y es habitualmente de 30 minutos a 24 horas, preferiblemente de 3 a 12 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 5 °C a 150 °C, preferiblemente de temperatura ambiente a 80 °C.

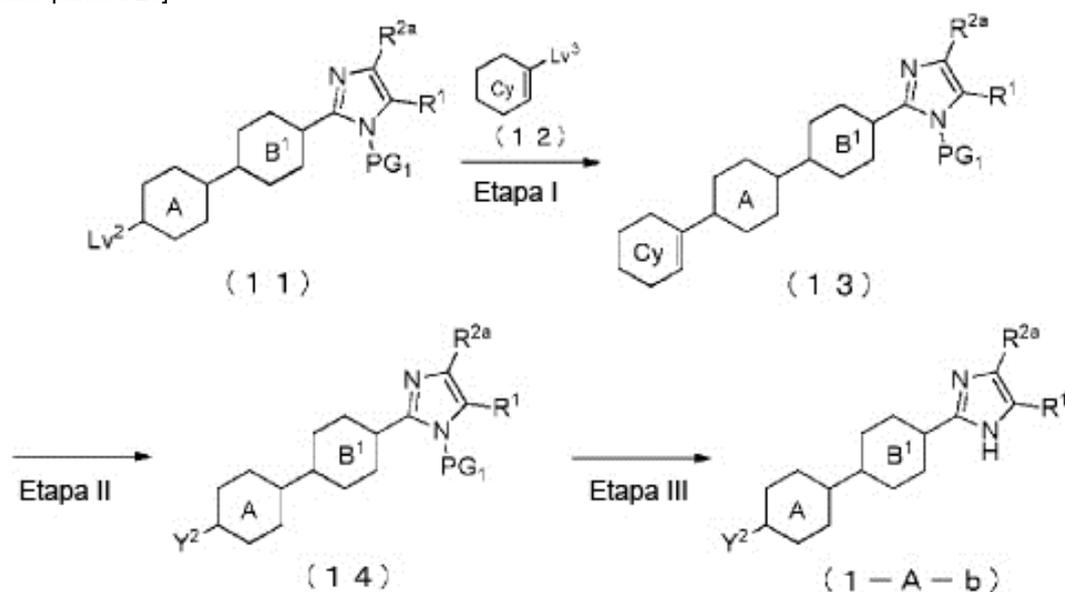
Etapa II:

15 La reacción de desprotección del compuesto (10) puede llevarse a cabo de manera similar a la etapa II del método B.

[Método D]

20 El compuesto (1-A) en el que X es un enlace sencillo e Y^a es cicloalquilo que puede estar sustituido (a continuación en el presente documento, denominado el compuesto (1-A-b)) puede prepararse mediante el procedimiento según se indica a continuación:

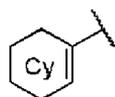
[Fórmula química 21]



25

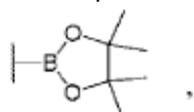
(en la que un grupo:

30 [Fórmula química 22]



35 representa cicloalqueno que puede estar sustituido, Y² representa cicloalquilo que puede estar sustituido, Lv² representa átomo de halógeno (tal como átomo de cloro y átomo de bromo) o grupo trifluorometanosulfonilo, y Lv³ representa B(OH)₂ o

[Fórmula química 23]



y los demás símbolos tienen los mismos significados indicados anteriormente).

Etapa I:

5 El compuesto (13) puede prepararse mediante una reacción de acoplamiento del compuesto (11) con el compuesto (12), que puede llevarse a cabo de manera similar a la etapa I del método B.

Etapa II:

10 El compuesto (14) puede prepararse sometiendo el compuesto (13) a una reacción de hidrogenación en un disolvente apropiado en presencia de un catalizador de paladio bajo atmósfera de hidrógeno.

15 Como disolvente, pueden usarse alcoholes tales como metanol y etanol, éteres tales como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, o una mezcla de disolventes de los mismos.

Como catalizador de paladio, puede usarse un catalizador tal como paladio/carbono y negro de paladio.

20 El tiempo de reacción difiere dependiendo del catalizador, el disolvente, y similares que van a usarse, y es habitualmente de 1 hora a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 12 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 50 °C a 100 °C, preferiblemente de 60 °C a 100 °C.

Etapa III:

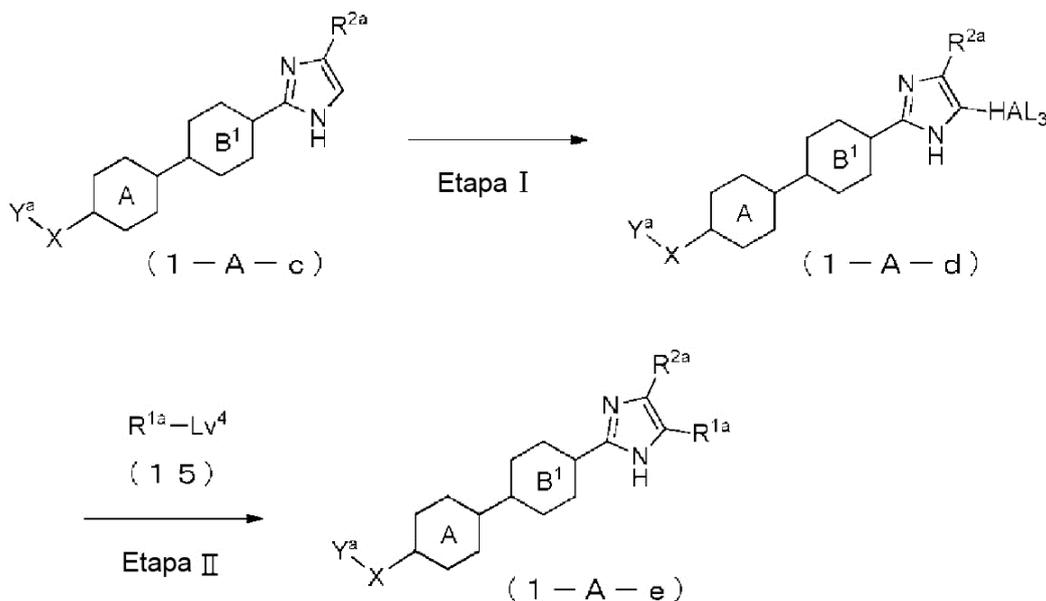
25 La reacción de desprotección del compuesto (14) puede llevarse a cabo de manera similar a la etapa II del método B.

[Método E]

30 El compuesto (1-A) en el que R¹ es halógeno (a continuación en el presente documento, denominado el compuesto (1-A-d)) y el compuesto (1-A) en el que R¹ es alquilo (a continuación en el presente documento, denominado el compuesto (1-A-e)) puede prepararse mediante el procedimiento según se indica a continuación:

[Fórmula química 24]

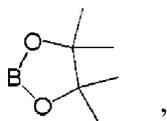
35



(en la que HAL₃ representa átomo de halógeno (tal como átomo de cloro y átomo de bromo) y R^{1a} representa alquilo, y Lv⁴ representa B(OH)₂ o

40

[Fórmula química 25]



y los demás símbolos tienen el mismo significado indicado anteriormente).

5 Etapa I:

El compuesto (1-A-d) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (1-A-c) con un agente de halogenación en un disolvente apropiado, si es necesario, en presencia de base.

10 Como agente de halogenación, pueden usarse N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, y similares.

Como disolvente, pueden usarse un hidrocarburo halogenado tal como cloroformo y cloruro de metileno, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, etanol, y similares.

15 Como base, pueden usarse imidazol, trietilamina, y similares.

El tiempo de reacción difiere dependiendo del reactivo, el disolvente, y similares que van a usarse, y es habitualmente de 1 hora a 22 horas, preferiblemente de 2 horas a 15 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 0 °C a 60 °C, preferiblemente de temperatura ambiente a 50 °C.

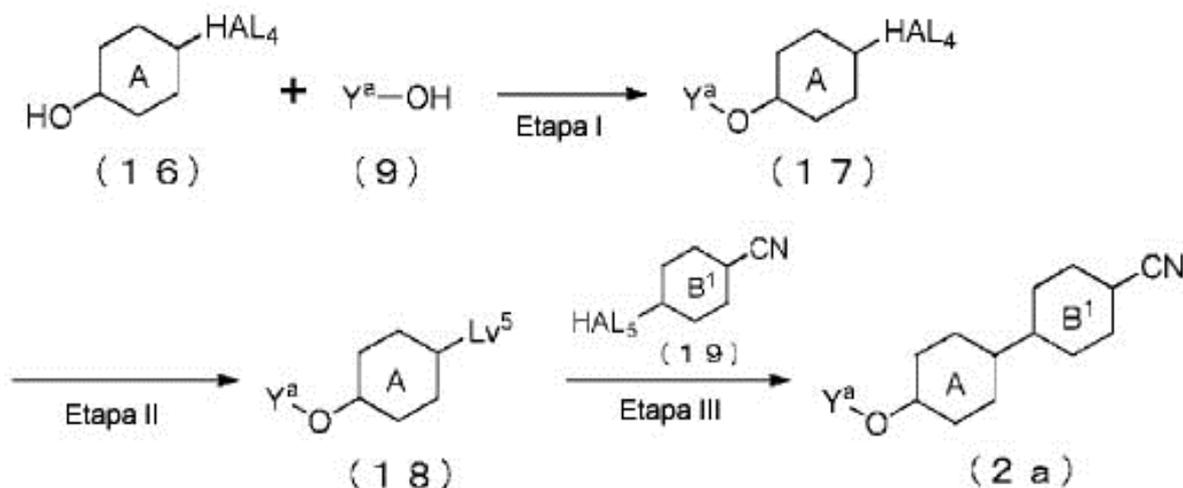
20 Etapa II:

La reacción del compuesto (1-A-d) con el compuesto (15) puede llevarse a cabo de manera similar a la etapa I del método B.

25 [Método F]

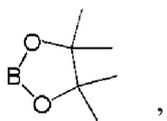
El compuesto (2) en el que X es -O- (a continuación en el presente documento, denominado el compuesto (2a)) también puede prepararse mediante el procedimiento según se indica a continuación:

30 [Fórmula química 26]



35 (en la que HAL₄ y HAL₅ representan átomo de halógeno (tal como átomo de cloro y átomo de bromo) y Lv⁵ representa B(OH)₂ o

[Fórmula química 27]



40

y los demás símbolos tienen los mismos significados indicados anteriormente).

Etapa I:

5 La reacción de acoplamiento del compuesto (16) con el compuesto (9) puede llevarse a cabo de manera similar a la etapa I del método C.

Etapa II:

10 El compuesto (18) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (17) con un éster de ácido borónico en un disolvente apropiado en presencia de un catalizador de paladio, un ligando y una base.

15 Como disolvente, pueden usarse éteres tales como 1,4-dioxano, dimetilsulfóxido, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, y similares.

Como catalizador de paladio, pueden usarse acetato de paladio, dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (PdCl₂(dppf)) y similares.

20 Como ligando, pueden usarse 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo (S-PHOS), 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo (X-PHOS), 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) y similares.

Como base, pueden usarse acetato de potasio, fosfato de potasio, y similares.

25 Como éster de ácido borónico, pueden usarse bis(pinacolato)diboro, trialcoxiboro, y similares.

El tiempo de reacción difiere dependiendo del catalizador, el disolvente, y similares que van a usarse, y es habitualmente de 1 hora a 24 horas, preferiblemente de 2 horas a 12 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 50 °C a 130 °C, preferiblemente de 60 °C a 100 °C.

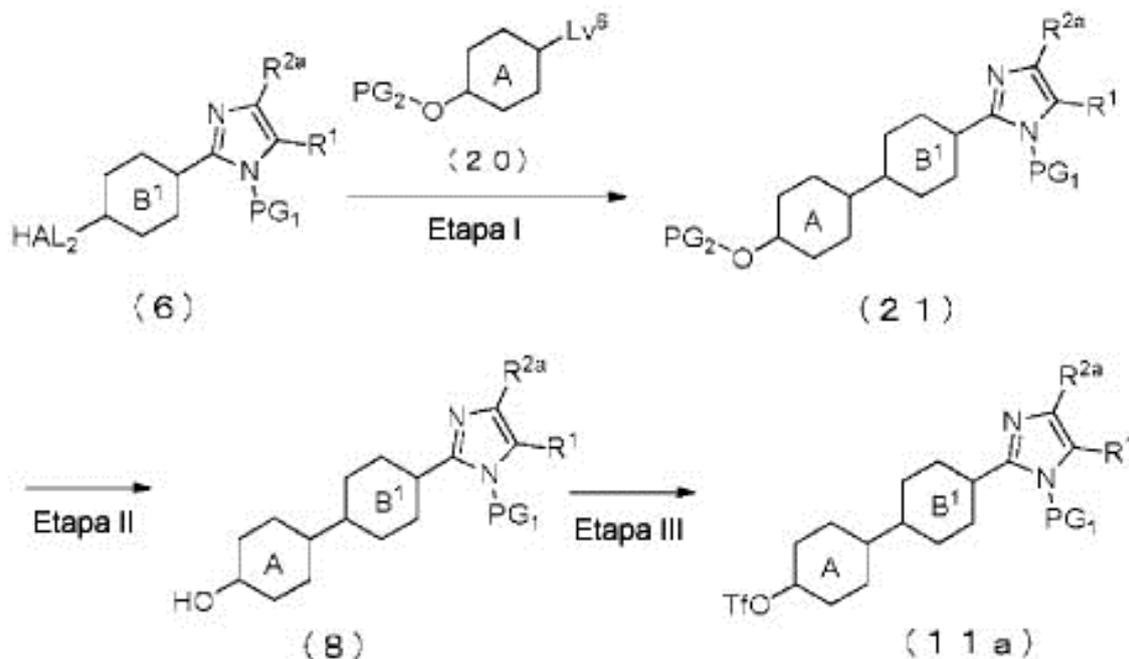
Etapa III:

35 La reacción de acoplamiento del compuesto (18) con el compuesto (19) puede llevarse a cabo de manera similar a la etapa I del método B.

[Método G]

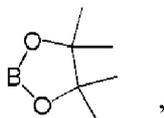
40 El compuesto (8) y el compuesto (11a) que es el compuesto (11) en el que Lv² es trifluorometanosulfonilo pueden prepararse mediante el procedimiento según se indica a continuación:

[Fórmula química 28]



(en la que PG₂ representa un grupo protector de grupo hidroxilo (preferiblemente, alquilo sustituido (tal como bencilo)), Lv⁶ representa B(OH)₂, o

5 [Fórmula química 29]



10 y cada símbolo tiene el mismo significado indicado anteriormente).

Etapa I:

15 La reacción de acoplamiento del compuesto (6) con el compuesto (20) puede llevarse a cabo de manera similar a la etapa I del método B.

Etapa II:

20 El compuesto (8) puede prepararse desprotegiendo PG₂ del compuesto (21).

25 La reacción de desprotección de PG₂ puede llevarse a cabo, por ejemplo, cuando PG₂ es un grupo bencilo, sometiendo el compuesto (21) a una reacción de hidrogenación en un disolvente apropiado (alcoholes tales como metanol y etanol) en presencia de un catalizador de paladio (tal como paladio/carbono e hidróxido de paladio) bajo atmósfera de hidrógeno para preparar el compuesto (8).

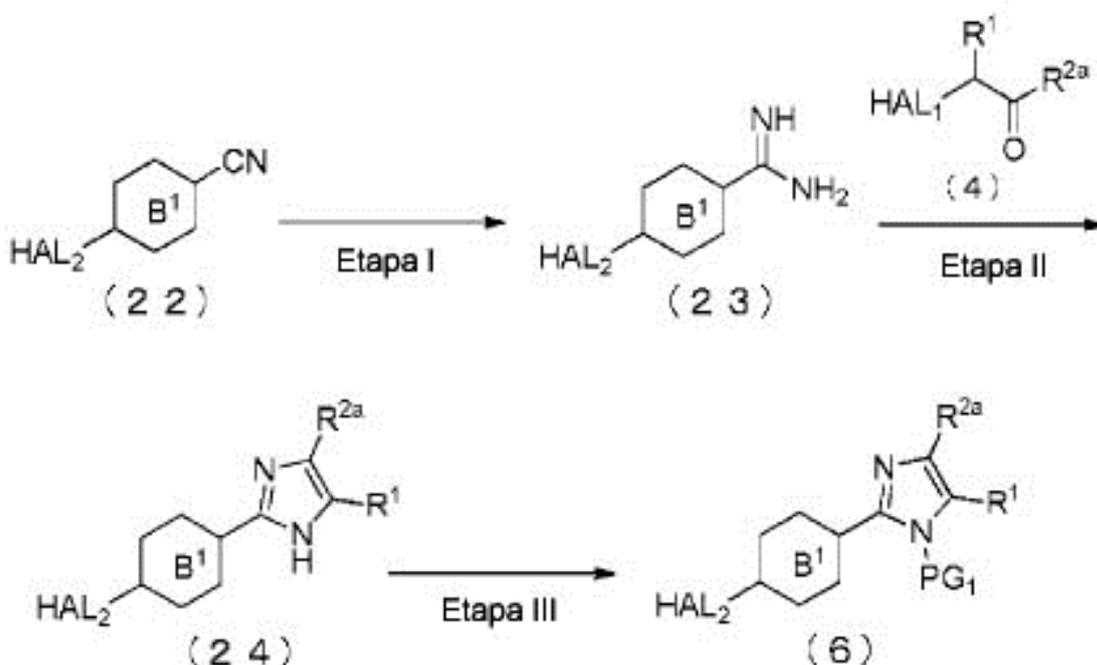
Etapa III:

30 El compuesto (11a) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (8) con anhídrido trifluorometanosulfónico en un disolvente apropiado (hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo, éteres tales como tetrahidrofurano y dietil éter, y similares) en presencia de una base (tal como trietilamina, N,N-diiisopropiletilamina y 2,6-lutidina) a de 0 °C a 25 °C durante de 1 hora a 8 horas.

[Método H]

35 El compuesto (6) también puede prepararse mediante el procedimiento según se indica a continuación:

[Fórmula química 30]



(en la que cada símbolo tiene el mismo significado indicado anteriormente).

5 La etapa I y la etapa II en la presente reacción pueden llevarse a cabo de manera similar a la etapa I y la etapa II del método A.

Etapa III:

10 El compuesto (6) puede prepararse protegiendo el grupo amino del compuesto (24). Por ejemplo, cuando PG₁ es el grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo, el compuesto (6) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (24) con cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo en un disolvente apropiado en presencia de una base.

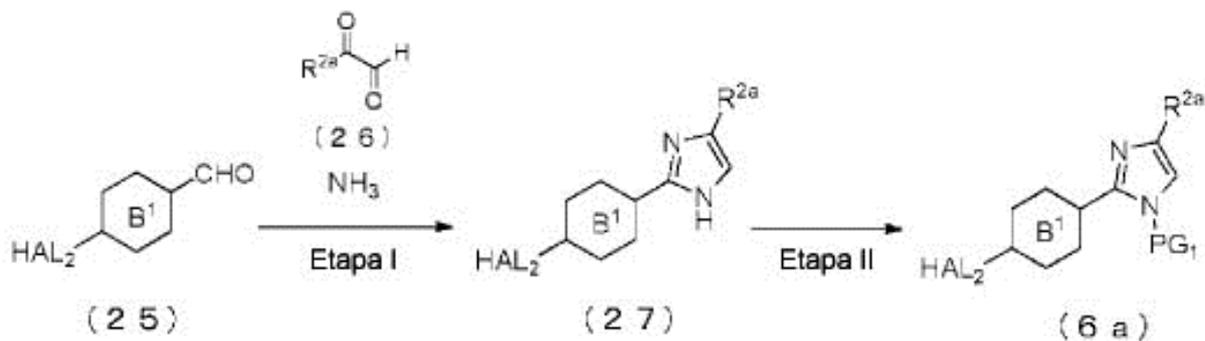
15 Como disolvente, pueden usarse, por ejemplo, un disolvente polar aprótico tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona.

Como base, pueden usarse por ejemplo, un hidruro de metal alcalino (tal como hidruro de sodio e hidruro de litio), un carbonato de metal alcalino (tal como carbonato de potasio).

20 [Método I]

El compuesto (6) en el que R¹ es hidrógeno (a continuación en el presente documento, denominado el compuesto (6a)) puede prepararse mediante el procedimiento según se indica a continuación:

25 [Fórmula química 31]



(en la que cada símbolo tiene el mismo significado indicado anteriormente).

30 Etapa I:
El compuesto (27) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (25) con el compuesto (26) y amoniaco en un disolvente apropiado.

35 Como disolvente, puede usarse un disolvente alcohólico tal como metanol y etanol, agua, y similares.

El tiempo de reacción es habitualmente de 1 hora a 24 horas, preferiblemente de 5 horas a 12 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 5 °C a 60 °C, preferiblemente de temperatura ambiente a 40 °C.

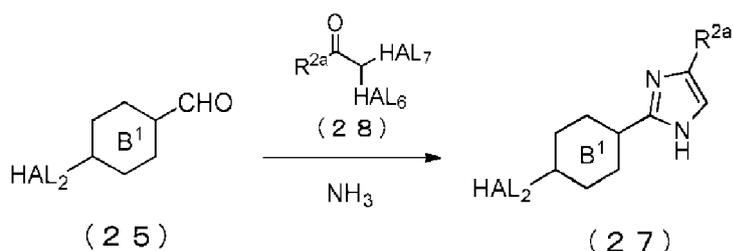
40 Etapa II:

La presente reacción puede llevarse a cabo de manera similar a la etapa III del método H.

45 [Método J]

El compuesto (27) también puede prepararse mediante el procedimiento según se indica a continuación:

50 [Fórmula química 32]



(en la que HAL₆ y HAL₇ son iguales o diferentes y representan un átomo de halógeno (tal como átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo)).

5 El compuesto (27) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (25) con el compuesto (28) y amoníaco en un disolvente apropiado en presencia de una base según un método descrito en J. J. Baldwin *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry, 29(6), 1065-1080, 1986 y similares.

10 Como disolvente, pueden usarse alcoholes tales como metanol y etanol, agua, y similares.

Como base, puede usarse un acetato de metal alcalino (por ejemplo, acetato de sodio) y similares.

15 La presente reacción puede llevarse a cabo agitando el compuesto (28) en un disolvente acuoso en presencia de una base a de 90 °C a 100 °C durante de 30 minutos a 1 hora, y luego añadiendo el compuesto (25) y agua amoniacal al sistema de reacción con enfriamiento, y agitando adicionalmente con enfriamiento con hielo hasta 50 °C durante de 1 día a 2 días. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a de temperatura ambiente a 40 °C.

[Método K]

20 El compuesto (4) también puede prepararse mediante el procedimiento según se indica a continuación:

[Fórmula química 33]



25 (en la que cada símbolo tiene el mismo significado indicado anteriormente).

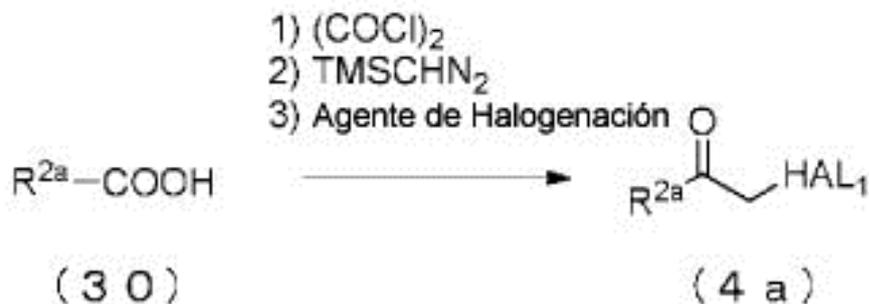
30 El compuesto (4) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (29) con un agente de halogenación en un disolvente apropiado (por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno).

Como agente de halogenación, pueden mencionarse, por ejemplo, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, bromuro de cobre, ácido bromhídrico, tribromuro de benciltrimetilamonio, y similares.

35 [Método L]

El compuesto (4) en el que R¹ es hidrógeno (a continuación en el presente documento, denominado el compuesto (4a)) también puede prepararse mediante el procedimiento según se indica a continuación:

40 [Fórmula química 34]



(en la que cada símbolo tiene el mismo significado indicado anteriormente).

5 El compuesto (4a) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (30) con cloruro de oxalilo en un disolvente apropiado, y haciendo reaccionar con trimetilsilildiazometano, luego sometiendo a halogenación en un disolvente apropiado.

10 Como disolvente para la reacción del compuesto (30) con cloruro de oxalilo, pueden usarse hidrocarburo halogenado tal como cloroformo y cloruro de metileno, éteres tales como tetrahidrofurano, y similares.

La presente reacción puede llevarse a cabo añadiendo una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida a de -20 °C a 40 °C, preferiblemente con enfriamiento con hielo hasta temperatura ambiente.

15 Como disolvente para la reacción con trimetilsilildiazometano, pueden usarse acetonitrilo, éteres tales como tetrahidrofurano, e hidrocarburo halogenado tal como cloroformo y cloruro de metileno y similares.

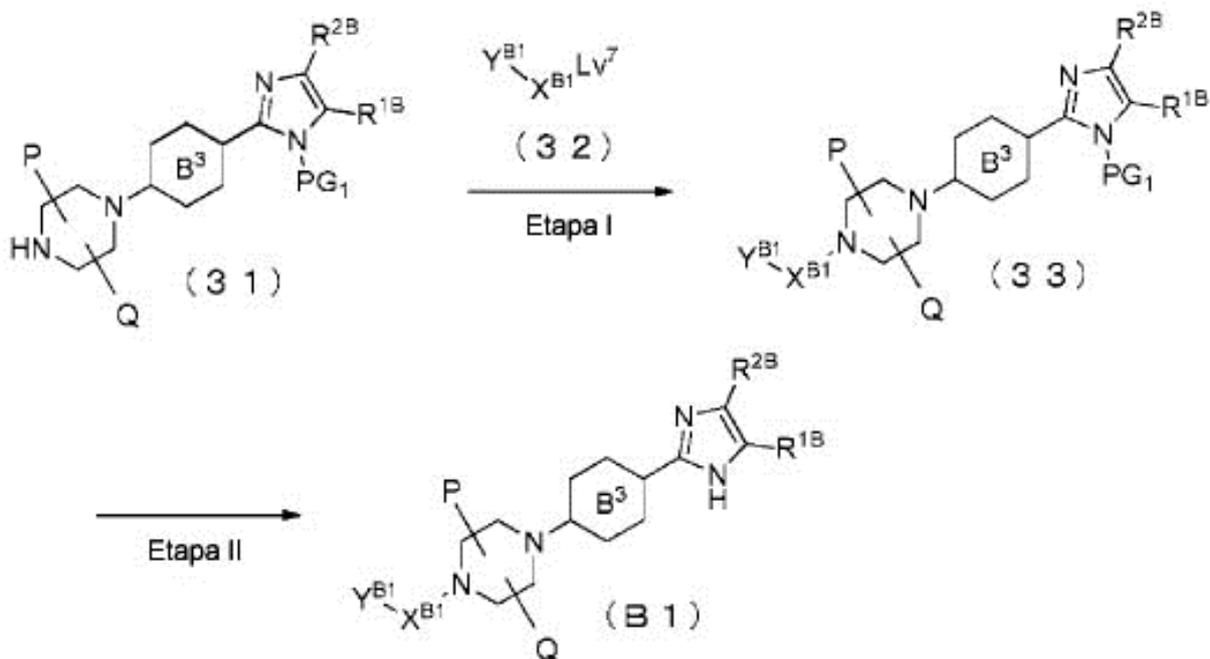
20 La presente reacción puede llevarse a cabo a de -20 °C a 40 °C, preferiblemente con enfriamiento con hielo hasta temperatura ambiente.

La halogenación puede llevarse a cabo de manera similar a la halogenación del método K.

[Método M]

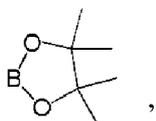
25 Un compuesto de fórmula general (B) en la que X^B es un enlace sencillo, e Y^B es fenilo que puede estar sustituido (a continuación en el presente documento, denominado el compuesto (B1)) puede prepararse mediante el procedimiento según se indica a continuación:

30 [Fórmula química 35]



5 (en la que X^{B1} representa un enlace sencillo, Y^{B1} representa fenilo que puede estar sustituido, Lv⁷ representa un átomo de halógeno (tal como átomo de cloro y átomo de bromo), B(OH)₂ o

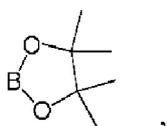
[Fórmula química 36]



10 y los demás símbolos tienen los mismos significados indicados anteriormente.

Etapa I: (1) Cuando Lv⁷ representa B(OH)₂ o

15 [Fórmula química 37]



20 El compuesto (33) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (31) con el compuesto (32) en un disolvente apropiado en presencia de un catalizador tal como un catalizador de cobre, y una base.

25 Como disolvente, pueden usarse hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, disolvente polar tal como acetonitrilo, dimetilformamida y dimetilsulfóxido, y similares.

Como catalizador, puede usarse un catalizador de cobre tal como acetato de cobre, y similares.

Como base, pueden usarse orgánico base tal como trietilamina y piridina, y similares.

30 Además, si es necesario, puede usarse un agente de deshidratación tal como tamiz molecular.

El tiempo de reacción difiere dependiendo del reactivo, el disolvente, y similares que van a usarse, y es habitualmente de 12 horas a 144 horas, preferiblemente de 24 horas a 48 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 20 °C a 90 °C, preferiblemente de 20 °C a 40 °C.

(2) Cuando Lv^7 es halógeno, el compuesto (33) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (31) con el compuesto (32) en un disolvente apropiado en presencia de una base, y si es necesario en presencia de un catalizador de paladio y un ligando.

5 Como disolvente, pueden usarse éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y dimetoxietano, hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano, agua, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, o una mezcla de disolventes de los mismos.

10 Como base, pueden usarse una base inorgánica tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, acetato de potasio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio y carbonato de cesio, una base orgánica tal como trietilamina, N,N-diisopropiletamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-en (DBU) y N-metilmorfolina, terc-butóxido de sodio, y similares.

15 Como catalizador, pueden usarse cloruro de paladio, acetato de paladio, dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio ($PdCl_2(dppf)$), tetrakis(trifenilfosfino)paladio y similares, y si es necesario, puede añadirse un ligando tal como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (S-PHOS), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (X-PHOS), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-isopropoxi-1,1'-bifenilo (RuPhos) y similares.

20 El tiempo de reacción difiere dependiendo del reactivo, el disolvente, y similares que van a usarse, y es habitualmente de 1 hora a 24 horas, preferiblemente de 3 horas a 15 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 70 °C a 120 °C, preferiblemente de 80 °C a 100 °C.

En la presente reacción, la reacción puede acelerarse mediante irradiación con microondas.

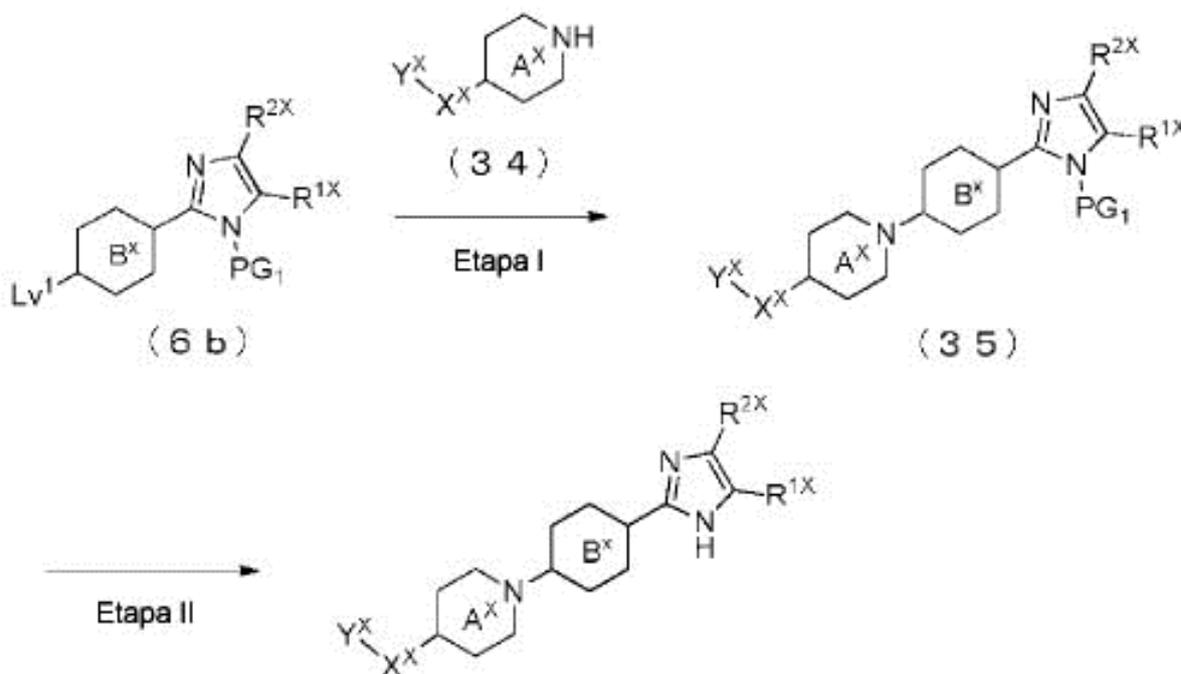
25 Etapa II:

El compuesto (B1) puede prepararse desprotegiendo el compuesto (33), que puede llevarse a cabo de manera similar a la etapa II del método B.

30 [Método N]

El compuesto de fórmula general (B) o fórmula general (C) (a continuación en el presente documento, denominado el compuesto (X)) también puede prepararse mediante el procedimiento según se indica a continuación:

35 [Fórmula química 38]



40 (en la que un grupo:



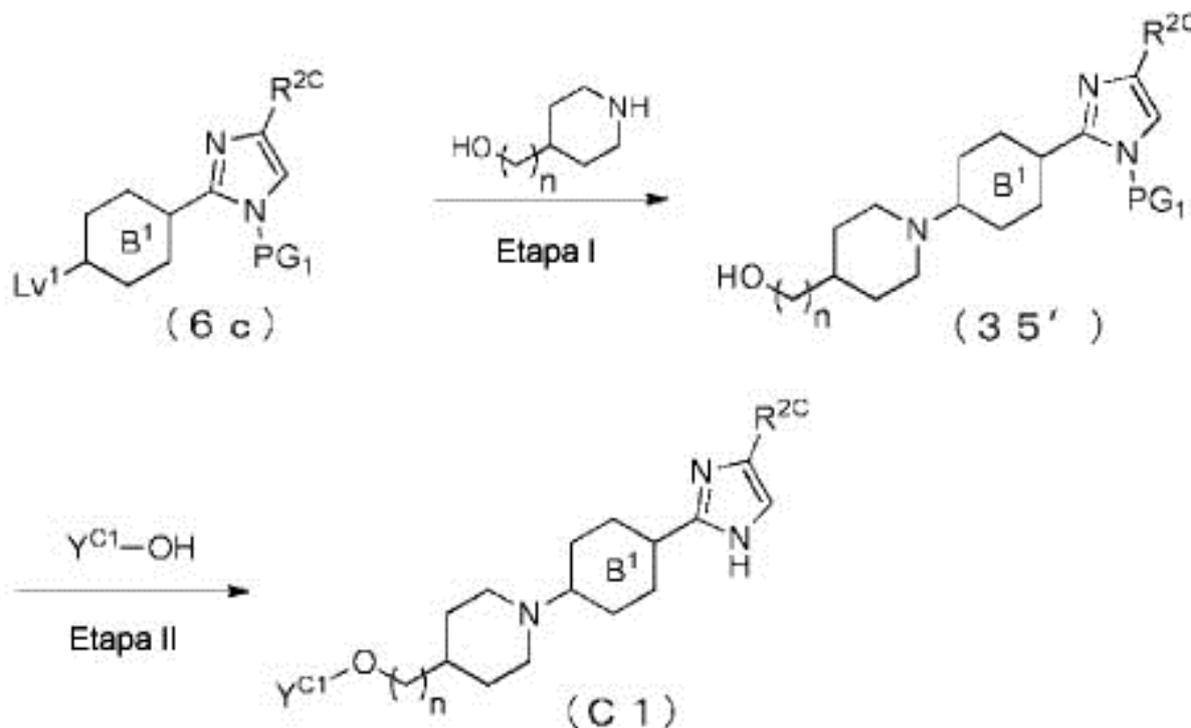
representa piperidina, o piperazina que puede estar sustituido con P y/o Q; B^X , X^X , Y^X , R^{1X} y R^{2X} representan un grupo que comprende B^1 y B^3 , X^B y X^C , Y^B e Y^C , R^{1B} y átomo de hidrógeno, y R^{2B} y R^{2C} , respectivamente, y los demás símbolos tienen los mismos significados indicados anteriormente).

5 La etapa I y la etapa II en la presente reacción pueden llevarse a cabo de manera similar a la etapa I y la etapa II del método M.

[Método O]

10 El compuesto de fórmula general (C) en la que X^C es -O- o -OCH₂- e Y^C es fenilo que puede estar sustituido (a continuación en el presente documento, denominado el compuesto (C1)) puede prepararse mediante el procedimiento según se indica a continuación:

15 [Fórmula química 40]



20 (en la que Y^{C1} representa fenilo que puede estar sustituido, n representa un número entero desde 0 hasta 1, y los demás símbolos tienen los mismos significados indicados anteriormente).

La etapa I y la etapa II de la presente reacción pueden llevarse a cabo de manera similar a la etapa I del método N y la etapa I del método C, y además PG_1 se desprotege para preparar el compuesto (C1).

25 [Método P]

El compuesto (34) en el que un grupo:

[Fórmula química 41]

30 es piperidina, y X es -O- (a continuación en el presente documento, denominado el compuesto (34a)) puede prepararse mediante el procedimiento según se indica a continuación:

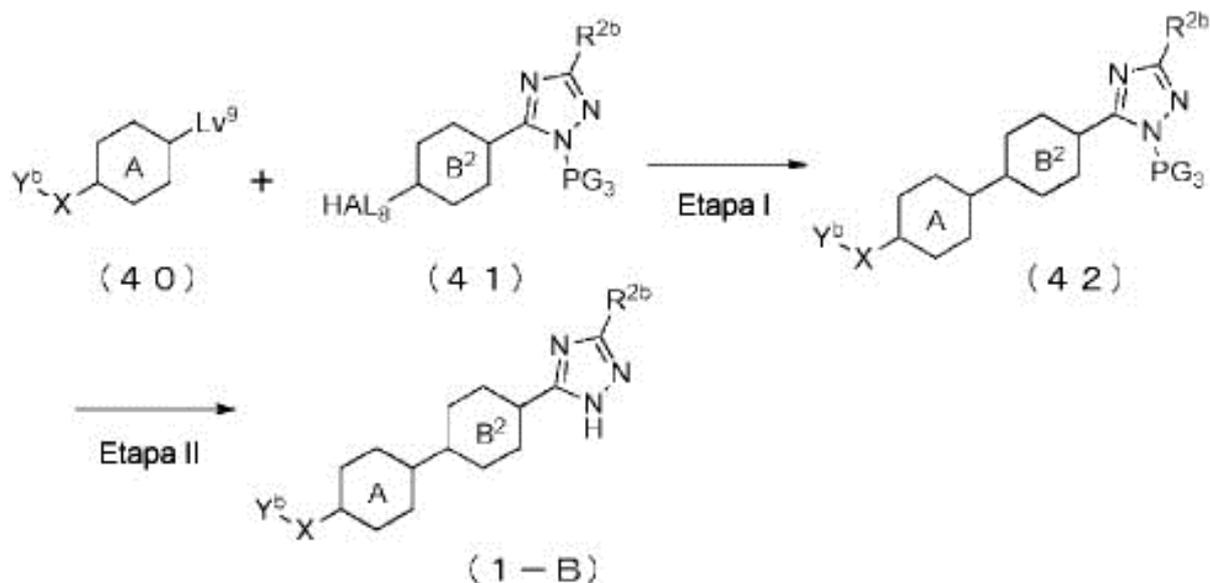


del método D.

[Método R]

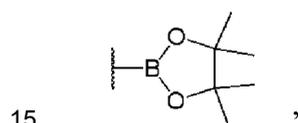
5 El compuesto (1-B) puede prepararse mediante el procedimiento según se indica a continuación:

[Fórmula química 45]



10 (en la que Lv^a representa B(OH)₂ o

[Fórmula química 46]



15 HAL₈ representa un átomo de halógeno (tal como átomo de cloro y átomo de bromo), PG₃ representa un grupo protector de amino (preferiblemente, alquilo sustituido (2-(trimetilsilil)etoximetilo, bencilo, y similares) y los demás símbolos tienen los mismos significados indicados anteriormente).

20 Etapa I:

25 El compuesto (42) puede prepararse sometiendo el compuesto (40) y el compuesto (41) a la reacción de acoplamiento de Suzuki (por ejemplo, una reacción descrita en Advanced Organic Chemistry Part B (F. A. Carey & R. J. Sundberg, Springer) y similares) en un disolvente apropiado en presencia de un catalizador y una base.

30 Como catalizador, pueden usarse cloruro de paladio, acetato de paladio, complejo de diclorometano-dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II) (PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂), tetrakis(trifenilfosfina)paladio, y similares, y si es necesario puede añadirse un ligando tal como 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo (S-PHOS), 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (X-PHOS), 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) y similares.

35 Como base, puede usarse un metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, acetato de potasio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio y carbonato de cesio, y similares.

Como disolvente, pueden usarse amidas tales como N,N-dimetilformamida, éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y dimetoxietano, hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno, agua, o una mezcla de disolventes de los mismos.

40 El tiempo de reacción difiere dependiendo de la cantidad o la clase del reactivo, el catalizador, la base o el disolvente de reacción que van a usarse y la temperatura de reacción, y es habitualmente de 2 a 48 horas,

preferiblemente de 5 a 12 horas.

La temperatura de reacción es de temperatura ambiente a 150 °C, preferiblemente de 60 °C a 120 °C.

5 Etapa II:

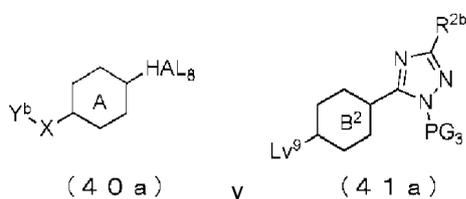
El compuesto (1-B) puede prepararse desprotegiendo el compuesto (42).

10 La reacción de desprotección del compuesto (42) puede llevarse a cabo, por ejemplo, cuando PG₃ es 2-(trimetilsilil)etoximetilo, tratando el compuesto (42) con un ácido (tal como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y ácido metanosulfónico) en un disolvente apropiado (tal como alcoholes tales como metanol y etanol, agua, o disolvente mezcla del mismo) para preparar el compuesto (1-B). Además, el compuesto (1-B) también puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (42) con fluoruro de tetra-n-butilamonio en un disolvente apropiado (éteres tales como tetrahidrofurano, o hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y similares).

15 El compuesto (1-B) también puede prepararse llevando a cabo un método similar al anterior usando los compuestos representado por las siguientes fórmulas:

[Fórmula química 47]

20



(en la que cada símbolo tiene el mismo significado indicado anteriormente), (a continuación en el presente documento, denominado el compuesto (40a) y el compuesto (41a)), en vez del compuesto (40) y el compuesto (41).

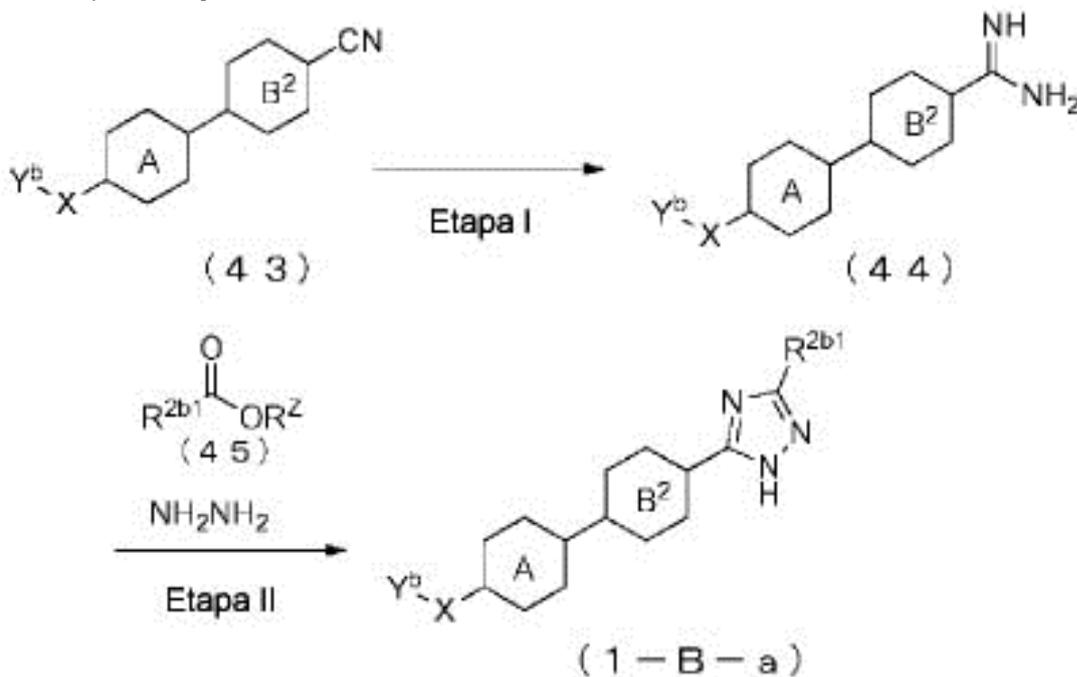
25

[Método S]

El compuesto (1-B) en el que R^{2b} es alquilo que puede estar sustituido, un grupo hidrocarbonado aromático que puede estar sustituido, o cicloalquilo que puede estar sustituido (a continuación en el presente documento, denominado el compuesto (1-B-a)) puede prepararse mediante el procedimiento según se indica a continuación:

30

[Fórmula química 48]



35

(en la que R^{2b1} representa alquilo que puede estar sustituido, un grupo hidrocarbonado aromático que puede estar sustituido, o cicloalquilo que puede estar sustituido, R^2 representa alquilo, y los demás símbolos tienen los mismos significados indicados anteriormente).

5 Etapa I:

El compuesto (44) puede prepararse mediante (i) hacer reaccionar el compuesto (43) con hidroxilamina seguido por tratamiento con ácido acético-anhídrido acético y luego una hidrogenación, o (ii) haciendo reaccionar el compuesto (43) con un alcohol en presencia de un ácido, seguido por reacción con amoniaco o (iii) haciendo reaccionar el compuesto (43) con hexametildisilazano de litio seguido por tratamiento con un ácido.

Reacción (i)

La reacción del compuesto (43) con hidroxilamina puede llevarse a cabo, por ejemplo, en un disolvente apropiado, según un método descrito en la USP 5576447 y similares.

Como disolvente, pueden usarse alcoholes tales como metanol y etanol, éteres tales como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, agua, y una mezcla de disolventes de los mismos.

El tiempo de reacción es habitualmente de 3 a 24 horas, preferiblemente de 4 a 18 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 5 °C a 100 °C, preferiblemente de 25 °C a 80 °C.

El producto así obtenido se trata con ácido acético-anhídrido acético, y se somete a una reacción de hidrogenación en un disolvente apropiado en presencia de un catalizador de paladio bajo atmósfera de hidrógeno según un método convencional para preparar el compuesto (44).

Como disolvente, pueden usarse alcoholes tales como metanol y etanol, éteres tales como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, y una mezcla de disolventes de los mismos.

Como catalizador de paladio, puede usarse un catalizador tal como paladio/carbono y negro de paladio.

El tiempo de reacción difiere dependiendo del catalizador, el disolvente, y similares que van a usarse, y es habitualmente de 30 minutos a 18 horas, preferiblemente de 2 horas a 8 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 10 °C a 100 °C, preferiblemente de 25 °C a 50 °C.

En la reacción de hidrogenación, puede usarse trialkilsilano tal como trietilsilano como fuente de hidrógeno en vez de hidrógeno.

Reacción (ii)

La reacción del compuesto (43) con un alcohol puede llevarse a cabo según un método descrito en *Chemische Berichte*, 1878, 11, 9.

Como ácido, pueden usarse ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y similares.

Como alcohol, pueden usarse metanol, etanol, propanol, butanol, y similares.

El tiempo de reacción en la reacción del compuesto (43) y un alcohol es habitualmente de 2 horas a 24 horas, preferiblemente de 5 horas a 20 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 5 °C a 50 °C, preferiblemente de 25 °C a 50 °C.

En la reacción con amoniaco, puede usarse un disolvente, y como disolvente, pueden usarse alcoholes tales como metanol y etanol, éteres tales como tetrahidrofurano, una mezcla de disolventes del mismo, y similares.

El tiempo de reacción en la reacción con amoniaco es habitualmente de 3 horas a 24 horas, preferiblemente de 8 horas a 20 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 5 a 50 °C, preferiblemente de 25 a 50 °C.

Reacción (iii)

La reacción del compuesto (43) con hexametildisilazano de litio puede llevarse a cabo según un método descrito en *J. Organomet. Chem.*, 1987, 331, 21, 161-167.

Como disolvente, pueden usarse éteres tales como tetrahidrofurano, y similares.

El tiempo de reacción en la reacción con hexametildisilazano de litio es habitualmente de 1 hora a 24 horas, preferiblemente de 2 horas a 18 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 0 °C a 50 °C,

preferiblemente de 5 °C a 30 °C.

Como ácido en el tratamiento con un ácido, pueden usarse ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, y similares.

- 5 En el tratamiento con un ácido, puede usarse un disolvente, y como disolvente, pueden usarse éteres tales como tetrahidrofurano y dioxano y similares.

10 El tiempo de reacción en el tratamiento con un ácido difiere dependiendo del ácido, el disolvente y similares que van a usarse, y es habitualmente de 30 minutos a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 18 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 0 °C a 50 °C, preferiblemente de 5 °C a 30 °C.

Etapa II:

- 15 El compuesto (1-B-a) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (44) con el compuesto (45) e hidrazina en un disolvente apropiado en presencia o ausencia de una base.

20 Como disolvente, pueden usarse éteres tales como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, hidrocarburos halogenados tales como 1,2-dicloroetano y tetracloruro de carbono, alcoholes tales como metanol y etanol, una mezcla de disolventes del mismo, y similares.

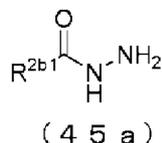
20 Como base, pueden usarse un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio e hidrogenocarbonato de sodio, alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de sodio, hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, y similares.

- 25 La hidrazina usada en la presente reacción puede estar en forma de sal (por ejemplo, sal de clorhidrato) y/o puede ser un hidrato.

30 El tiempo de reacción en la reacción con hidrazina es habitualmente de 30 minutos a 12 horas, preferiblemente de 30 minutos a 8 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 25 °C a 100 °C, preferiblemente de 50 °C a 80 °C.

Además, puede usarse un compuesto de hidrazida (45a) representado por la fórmula a continuación:

35 [Fórmula química 49]



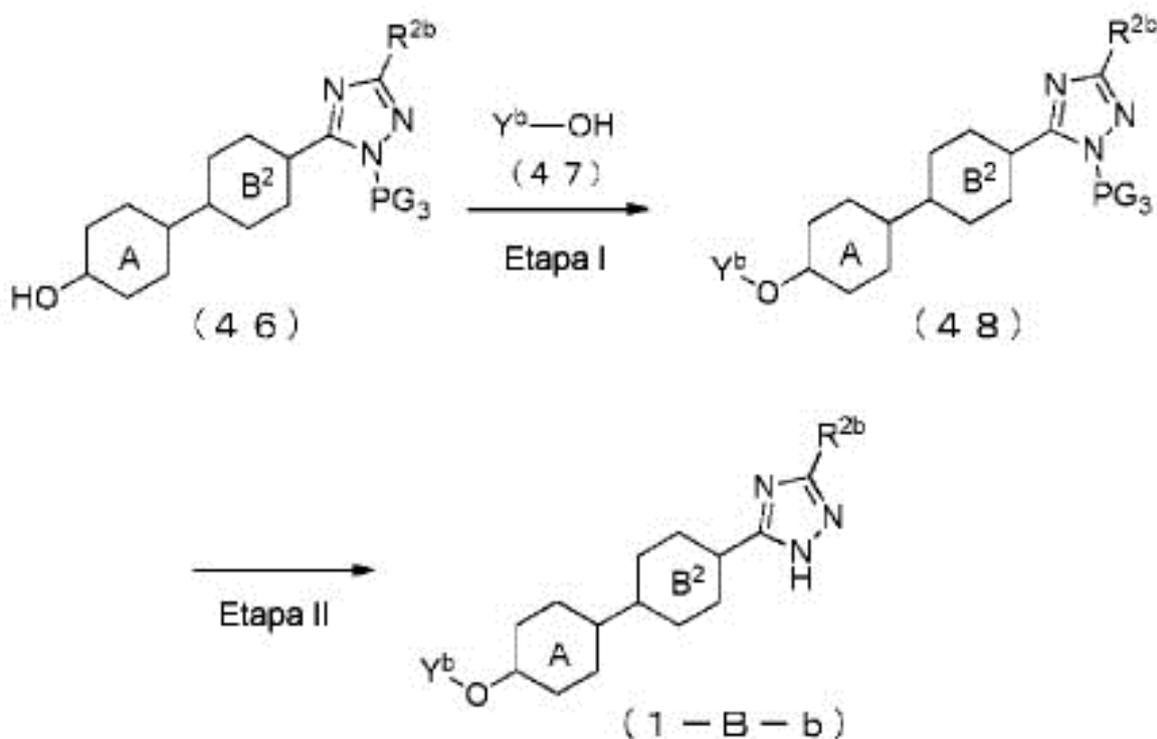
(en la que cada símbolo tiene el mismo significado indicado anteriormente)

- 40 en vez del compuesto (45) e hidrazina para obtener el compuesto (1-B-a) según un método descrito en Tetrahedron Letters, 1987, 28, 5133 - 5136.

[Método T]

- 45 El compuesto (1-B) en el que X es -O- (a continuación en el presente documento, denominado el compuesto (1-B-b) puede prepararse mediante el procedimiento según se indica a continuación:

[Fórmula química 50]



(en la que cada símbolo tiene el mismo significado indicado anteriormente).

5

Etapa I:

El compuesto (48) puede prepararse sometiendo el compuesto (46) y el compuesto (47) a reacción de Mitsunobu (por ejemplo, una reacción descrita en *Advanced Organic Chemistry Part B* (F. A. Carey & R. J. Sundberg, Springer), Okuda, M.; Tomioka, K.; *Tetrahedron Lett* [TELEAY] 1994, 35 (26), 4585-4586, y similares) en un disolvente apropiado en presencia de azodicarboxilatos y fosfinas.

10

Como azodicarboxilatos, pueden usarse azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de di-t-butilo, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, y similares.

15

Como fosfinas, pueden usarse triarilfosfinas tales como trifenilfosfina, trialquilfosfinas tales como tri-n-butilfosfina, y similares.

20

Como disolvente, pueden usarse éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y dietil éter, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano y cloroformo, o una mezcla de disolventes de los mismos.

25

El tiempo de reacción difiere dependiendo del reactivo, el disolvente, y similares que van a usarse, y es habitualmente de 30 minutos a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 12 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 0 °C a 100 °C, preferiblemente de 25 °C a 80 °C.

Etapa II:

30

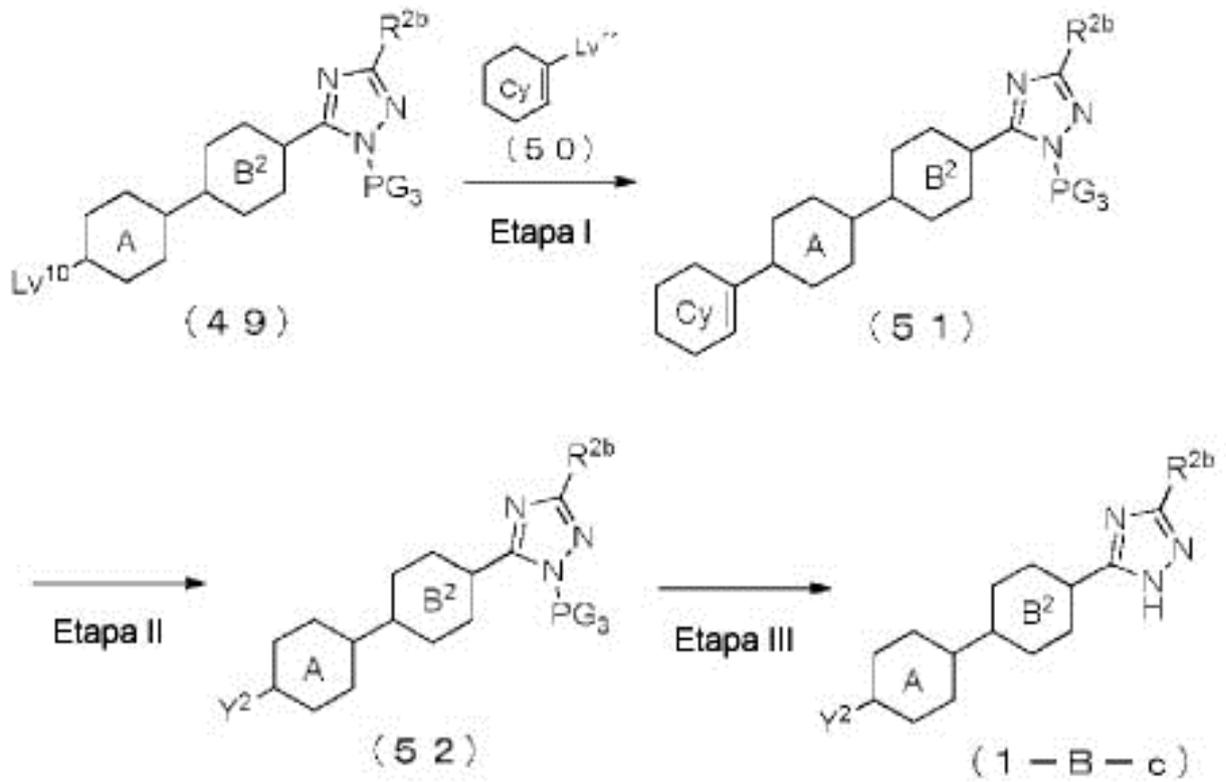
La reacción de desprotección del compuesto (48) puede llevarse a cabo de manera similar a la etapa II del método R.

[Método U]

35

El compuesto (1-B) en el que X es un enlace sencillo e Y^b es cicloalquilo que puede estar sustituido (a continuación en el presente documento, denominado el compuesto (1-B-c) puede prepararse mediante el procedimiento según se indica a continuación:

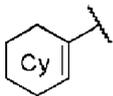
[Fórmula química 51]



(en la que un grupo

5

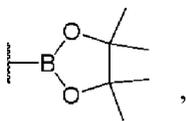
[Fórmula química 52]



10 representa cicloalquenilo que puede estar sustituido, Y² representa cicloalquilo que puede estar sustituido, Lv¹⁰ representa un átomo de halógeno (tal como átomo de cloro y átomo de bromo), o grupo trifluorometanosulfonilo, Lv¹¹ representa B(OH)₂ o

[Fórmula química 53]

15



y los demás símbolos tienen los mismos significados indicados anteriormente).

20 Etapa I:

El compuesto (51) puede prepararse mediante una reacción de acoplamiento del compuesto (49) con el compuesto (50), que puede llevarse a cabo de manera similar a la etapa I del método R.

25 Etapa II:

El compuesto (52) puede prepararse sometiendo el compuesto (51) a una reacción de hidrogenación en un disolvente apropiado en presencia de un catalizador de paladio bajo atmósfera de hidrógeno.

30 Como disolvente, pueden usarse alcoholes tales como metanol y etanol, éteres tales como tetrahidrofurano y 1,4-

dioxano, o una mezcla de disolventes de los mismos.

Como catalizador de paladio, puede usarse un catalizador tal como paladio/carbono y negro de paladio.

- 5 El tiempo de reacción difiere dependiendo del catalizador, el disolvente, y similares que van a usarse, y es habitualmente de 1 hora a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 12 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 20 °C a 50 °C, preferiblemente de 20 °C a 40 °C.

Etapa III:

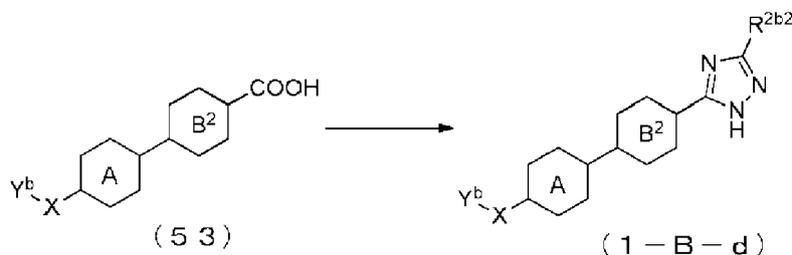
- 10 La reacción de desprotección del compuesto (52) puede llevarse a cabo de manera similar a la etapa II del método R.

[Método V]

- 15 El compuesto (1-B) en el que R^{2b} es alcoxilo (a continuación en el presente documento, denominado el compuesto (1-B-d)) puede prepararse mediante el procedimiento según se indica a continuación:

[Fórmula química 54]

20



(en la que R^{2b2} representa alcoxilo, y los demás símbolos tienen los mismos significados indicados anteriormente).

- 25 El compuesto (1-B-d) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (53) con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo en un disolvente apropiado en presencia o ausencia de N,N-dimetilformamida, luego haciendo reaccionar con tiocianato de potasio, y haciendo reaccionar con un alcohol e hidrazina.

30 Como disolvente en la reacción con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo, pueden usarse hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, éteres tales como tetrahidrofurano, y similares.

El tiempo de reacción en la reacción con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo es habitualmente de 30 minutos a 5 horas, preferiblemente de 1 hora a 3 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 0 °C a 60 °C, preferiblemente de 20 °C a 40 °C.

35 Como disolvente en la reacción con tiocianato de potasio, pueden usarse hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, y similares.

40 El tiempo de reacción en la reacción con tiocianato de potasio es habitualmente de 2 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 3 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 0 °C a 60 °C, preferiblemente de 20 °C a 40 °C.

Como alcohol en la presente reacción, pueden usarse metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, t-butanol, y similares.

45 El tiempo de reacción en la reacción con alcohol es habitualmente de 30 minutos a 5 horas, preferiblemente de 1 hora a 3 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 0 °C a 100 °C, preferiblemente de 20 °C a 40 °C.

50 El tiempo de reacción en la reacción con hidrazina es habitualmente de 2 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 3 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 0 °C a 100 °C, preferiblemente de 50 °C a 80 °C.

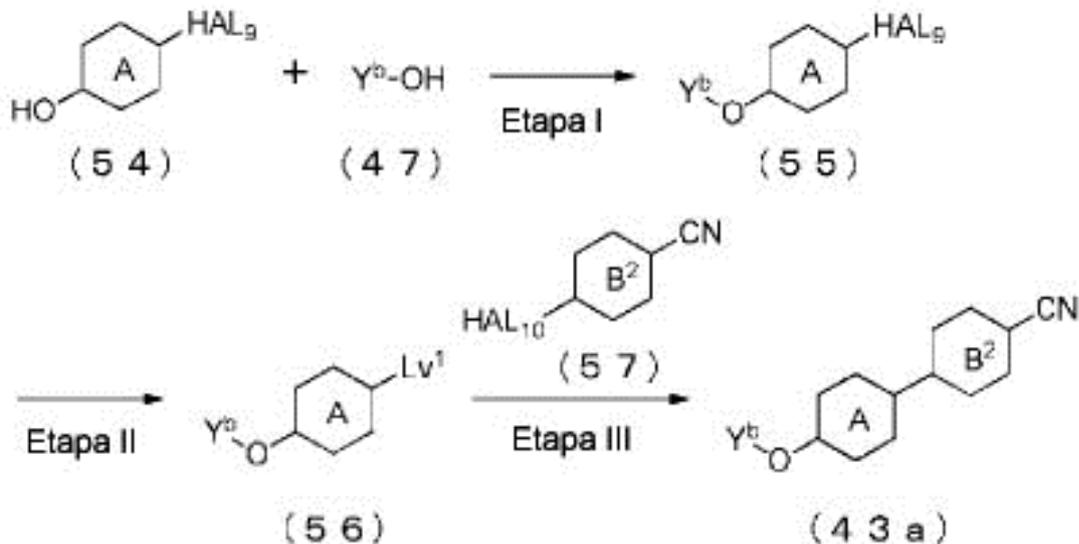
La hidrazina usada en la presente reacción puede estar en forma de sal (por ejemplo, sal de clorhidrato), y/o puede ser un hidrato.

55 [Método W]

El compuesto (43) en el que X es -O- (a continuación en el presente documento, denominado el compuesto (43a)

puede prepararse mediante el procedimiento según se indica a continuación:

[Fórmula química 55]



5

(en la que HAL₉ y HAL₁₀ representan un átomo de halógeno (tal como átomo de cloro y átomo de bromo) y los demás símbolos tienen los mismos significados indicados anteriormente).

10 Etapa I:

La reacción de acoplamiento del compuesto (54) con el compuesto (47) puede llevarse a cabo de manera similar a la etapa I del método T.

15 Etapa II:

El compuesto (56) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (55) con un éster de ácido borónico en un disolvente apropiado en presencia de un catalizador de paladio, un ligando y una base.

20 Como disolvente, pueden usarse éteres tales como 1,4-dioxano, dimetilsulfóxido, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, y similares.

25 Como catalizador de paladio, pueden usarse acetato de paladio, complejo de diclorometano-dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂) y similares.

Como ligando, pueden usarse 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (S-PHOS), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo (X-PHOS), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) y similares.

30 Como base, pueden usarse acetato de potasio, fosfato de potasio, y similares.

Como éster de ácido borónico, pueden usarse bis(pinacolato)diboro, trialcoxiboro, y similares.

35 El tiempo de reacción difiere dependiendo del catalizador, el disolvente, y similares que van a usarse, y es habitualmente de 1 hora a 24 horas, preferiblemente de 2 horas a 12 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 50 °C a 130 °C, preferiblemente de 60 °C a 100 °C.

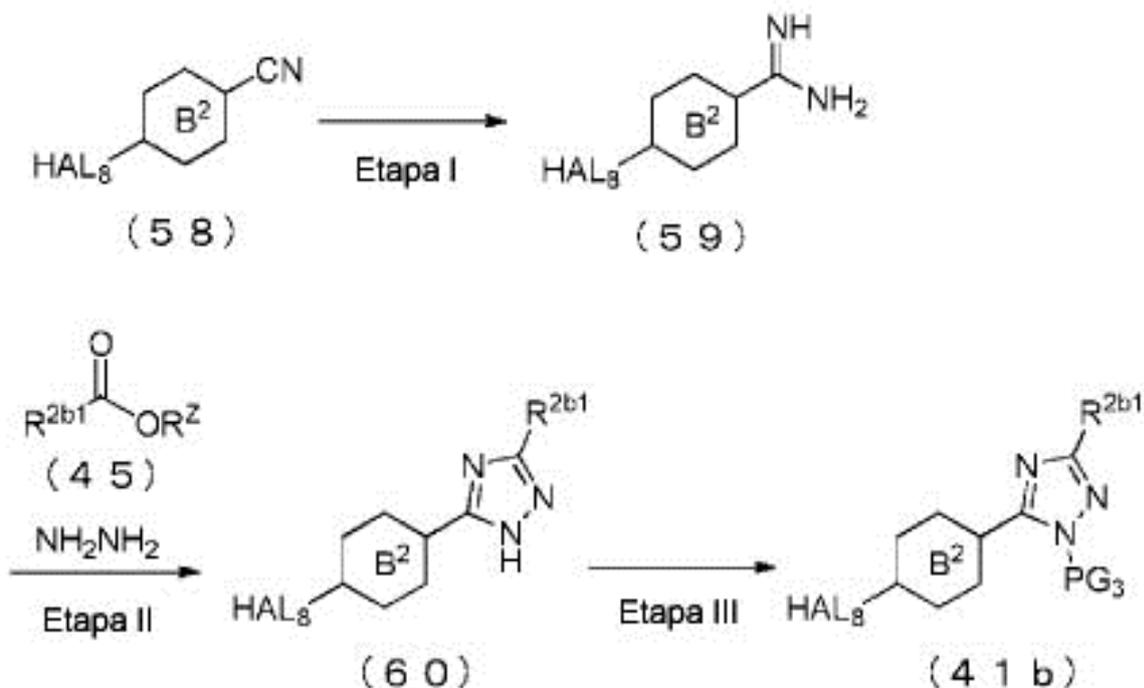
Etapa III:

40 La reacción de acoplamiento del compuesto (56) con el compuesto (57) puede llevarse a cabo de manera similar a la etapa I del método R.

[Método X]

45 El compuesto (41) en el que R^{2b} es alquilo que puede estar sustituido, grupo hidrocarbonado aromático que puede estar sustituido, o cicloalquilo que puede estar sustituido (a continuación en el presente documento, denominado el compuesto (41b)) puede prepararse mediante el procedimiento según se indica a continuación:

[Fórmula química 56]



5

(en la que cada símbolo tiene el mismo significado indicado anteriormente).

Etapas I y II:

10 El compuesto (60) puede prepararse de manera similar a la etapa I y la etapa II del método S.

Etapa III:

15 El compuesto (41b) puede prepararse protegiendo el grupo amino del compuesto (60). Por ejemplo, cuando PG₃ es el grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo, puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (60) con cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo en un disolvente apropiado en presencia de una base.

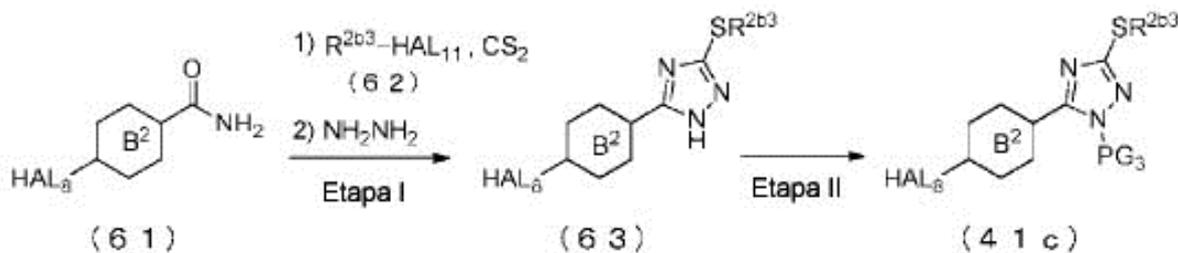
20 Como disolvente, puede usarse un disolvente polar aprótico tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona.

Como base, pueden usarse un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio e hidruro de potasio, o un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio y carbonato de sodio.

[Método Y]

25 El compuesto (41) en el que R^{2b} es alquiltio (a continuación en el presente documento, denominado el compuesto (41c)) puede prepararse mediante el procedimiento según se indica a continuación:

[Fórmula química 57]



30

en la que HAL₁₁ representa un átomo de halógeno tal como átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo), R^{2b3} representa alquilo, y los demás símbolos tienen los mismos significados indicados anteriormente.

Etapa I:

5 El compuesto (63) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (61) con el compuesto (62) en un disolvente apropiado en presencia de yoduro de metilo, disulfuro de carbono y una base, y haciendo reaccionar el producto obtenido con hidrazina en un disolvente apropiado.

10 Como disolvente en la reacción del compuesto (61) con el compuesto (62), pueden usarse amidas tales como N,N-dimetilformamida, éteres tales como tetrahidrofurano, y similares.

Como base en la reacción del compuesto (61) con el compuesto (62), puede usarse un hidruro de alquil-metal tal como hidruro de sodio e hidruro de potasio, y similares.

15 El tiempo de reacción en la reacción del compuesto (61) con el compuesto (62) es habitualmente de 1 hora a 24 horas, preferiblemente de 2 horas a 12 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de -10 °C a 40 °C, preferiblemente de -10 °C a 25 °C.

20 Como disolvente en la reacción con hidrazina, pueden usarse éteres tales como tetrahidrofurano, alcoholes tales como metanol y etanol, una mezcla de disolventes del mismo, y similares.

La hidrazina usada en la presente reacción puede estar en forma de sal y/o puede ser un hidrato.

25 El tiempo de reacción en la reacción con hidrazina es habitualmente de 30 minutos a 8 horas, preferiblemente de 1 hora a 5 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 0 °C a 40 °C, preferiblemente de 0 °C a 25 °C.

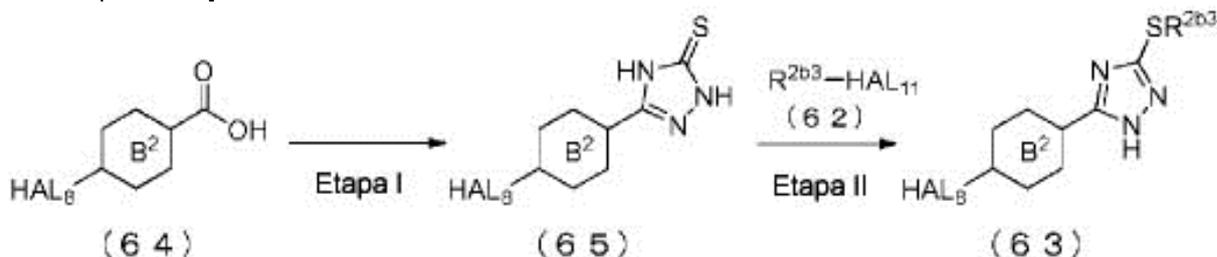
Etapa II:

30 La reacción del compuesto (63) para dar el compuesto (41c) puede llevarse a cabo de manera similar a la etapa III del método X.

[Método Z]

35 El compuesto (63) también puede prepararse mediante el procedimiento según se indica a continuación:

[Fórmula química 58]



40 (en la que cada símbolo tiene el mismo significado indicado anteriormente).

Etapa I:

45 El compuesto (65) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (64) con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo en un disolvente apropiado en presencia o ausencia de N,N-dimetilformamida, seguido por reacción con tiosemicarbazida en un disolvente apropiado en presencia de una base.

50 Como disolvente en la reacción con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo, pueden usarse hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, éteres tales como tetrahidrofurano, y similares.

El tiempo de reacción en la reacción con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo es habitualmente de 30 minutos a 5 horas, preferiblemente de 1 hora a 3 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 0 °C a 60 °C, preferiblemente de 20 °C a 40 °C.

55 Como disolvente en la reacción con tiosemicarbazida, pueden usarse éteres tales como tetrahidrofurano,

hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, y similares.

Como base en la reacción con tiosemicarbazida, pueden usarse piridina, trietilamina, y similares.

5 El tiempo de reacción en la reacción con tiosemicarbazida es habitualmente de 2 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 3 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 25 °C a 100 °C, preferiblemente de 80 °C a 100 °C.

Etapa II:

10 El compuesto (63) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (65) con el compuesto (62) en un disolvente apropiado en presencia de un metal alcalino base tal como un hidróxido de metal alcalino y carbonato de potasio.

15 Como disolvente, puede usarse un disolvente mixto de alcohol tal como metanol y etanol, y agua, y similares.

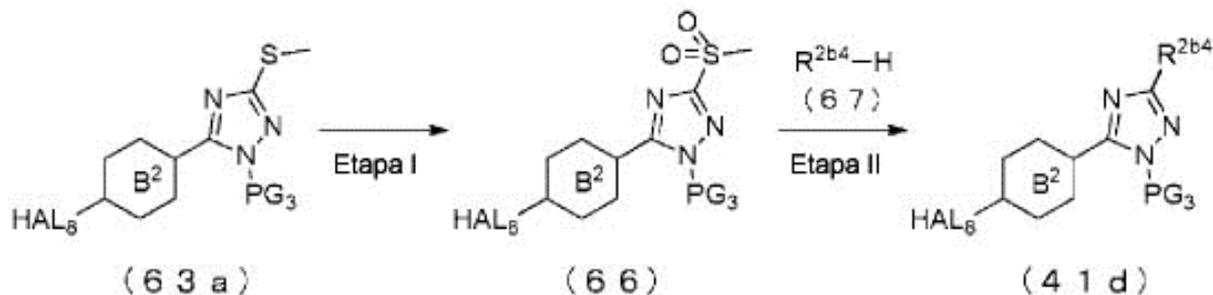
Como base de hidróxido de metal alcalino, pueden usarse hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, y similares.

20 El tiempo de reacción es habitualmente de 30 minutos a 5 horas, preferiblemente de 1 hora a 3 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 0 °C a 40 °C, preferiblemente de 0 °C a 25 °C.

[Método AA]

25 El compuesto (41) en el que R^{2b} es alcoxilo que puede estar sustituido, ariloxilo que puede estar sustituido, heteroariloxilo que puede estar sustituido, cicloalquiloxilo, cicloalquilalcoxilo o heterociclo no aromático que tiene un enlace en el átomo de nitrógeno que puede estar sustituido (a continuación en el presente documento, denominado el compuesto (41d)) puede prepararse mediante el procedimiento según se indica a continuación:

[Fórmula química 59]



30 (en la que R^{2b4} representa alcoxilo que puede estar sustituido, ariloxilo que puede estar sustituido, heteroariloxilo que puede estar sustituido, cicloalquiloxilo, cicloalquilalcoxilo o heterociclo no aromático que tiene un enlace en el átomo de nitrógeno que puede estar sustituido (preferiblemente, piperidino, 1-piperazinilo, morfolino, y similares) y los demás símbolos tienen los mismos significados indicados anteriormente).

Etapa I:

40 El compuesto (66) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (63a) con un agente oxidante en un disolvente apropiado.

Como disolvente, pueden usarse hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo, éteres tales como tetrahidrofurano, y similares.

45 Como agente oxidante, puede usarse ácido m-cloroperoxibenzoico y similares.

El tiempo de reacción es habitualmente de 30 minutos a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 12 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 0 °C a 40 °C, preferiblemente de 0 °C a 25 °C.

Etapa II:

El compuesto (41d) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (66) con el compuesto (67) en un disolvente apropiado en presencia de una base.

55 Como disolvente, pueden usarse amidas tales como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidona, éteres tales como

tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, una mezcla de disolventes del mismo, y similares.

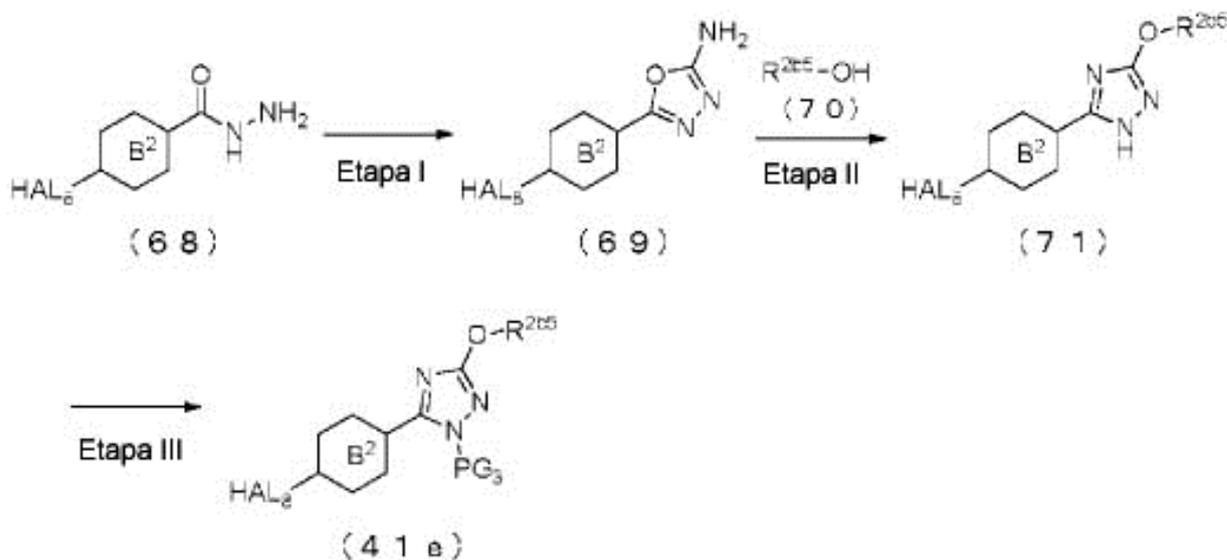
Como base, pueden usarse un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio e hidruro de potasio, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio y carbonato de sodio, unas bases orgánicas tales como trietilamina y N,N-diisopropiletilamina, y similares.

El tiempo de reacción es habitualmente de 10 minutos a 24 horas, preferiblemente de 10 minutos a 12 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 0 °C a 150 °C, preferiblemente de 0 °C a 120 °C.

10 [Método AB]

El compuesto (41) en el que R^{2b} es alcoxilo que puede estar sustituido (a continuación en el presente documento, denominado el compuesto (41e)) puede prepararse mediante el procedimiento según se indica a continuación:

15 [Fórmula química 60]



20 (en la que R^{2b5} representa alquilo que puede estar sustituido, y los demás símbolos tienen los mismos significados indicados anteriormente).

Etapa I:

25 El compuesto (69) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (68) con un haluro de cianógeno (tal como bromuro de cianógeno) en un disolvente apropiado en presencia de una base, según un procedimiento descrito en Justus Liebigs Annalen der Chemie, 1955, 597, 157-165 y similares.

Como disolvente, pueden usarse éteres tales como 1,4-dioxano, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, acetonitrilo, y similares.

30 Como base, pueden usarse un carbonato de metal alcalino tal como hidrogenocarbonato de sodio, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio y similares.

35 El tiempo de reacción es habitualmente de 1 hora a 48 horas, preferiblemente de 2 horas a 24 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 0 °C a 100 °C, preferiblemente de 25 °C a 80 °C.

Etapa II:

40 El compuesto (71) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (69) con el compuesto (70) en el presente documento de una base de hidróxido de metal alcalino.

Como base de hidróxido de metal alcalino, pueden usarse hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, y similares.

45 El tiempo de reacción es habitualmente de 1 hora a 24 horas, preferiblemente de 3 horas a 12 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 50 °C a 100 °C, preferiblemente de 60 °C a 90 °C.

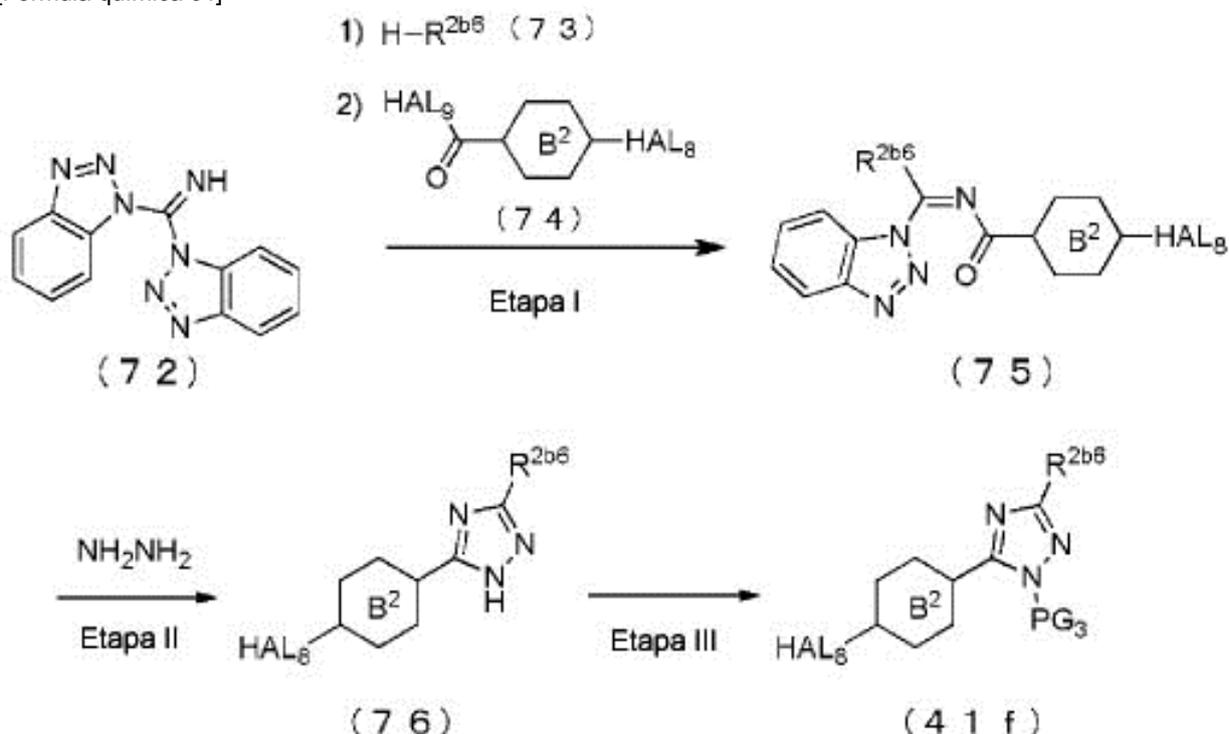
Etapa III:

El compuesto (41e) puede prepararse protegiendo el compuesto (71) de manera similar a la etapa III del método X.

[Método AC]

El compuesto (41) en el que R^{2b} es grupo heterocíclico no aromático que tiene un enlace en el átomo de nitrógeno que puede estar sustituido (preferiblemente, piperidino, 1-piperazinilo, morfolino, y similares) (a continuación en el presente documento, denominado el compuesto (41f)) puede prepararse mediante el procedimiento según se indica a continuación:

[Fórmula química 61]



(en la que R^{2b6} representa grupo heterocíclico no aromático que tiene un enlace en el átomo de nitrógeno que puede estar sustituido (preferiblemente, piperidino, 1-piperazinilo, morfolino, y similares) y los demás símbolos tienen los mismos significados indicados anteriormente).

Etapa I:

El compuesto (75) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (72), que puede obtenerse haciendo reaccionar benzotriazol con un haluro de cianógeno (tal como bromuro de cianógeno), con el compuesto (73) en un disolvente apropiado en presencia de una base, seguido por reacción con el compuesto (74) en un disolvente apropiado en presencia de una base.

Como disolvente en la reacción del compuesto (72) con el compuesto (73), pueden usarse éteres tales como tetrahidrofurano y dioxano, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, acetonitrilo, y similares.

Como base en la reacción del compuesto (72) con el compuesto (73), puede usarse una base orgánica tal como trietilamina, diisopropilamina y piridina.

El tiempo de reacción en la reacción del compuesto (72) con el compuesto (73) es habitualmente de 1 hora a 24 horas, preferiblemente de 3 horas a 12 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 0 °C a 40 °C, preferiblemente de 0 °C a 25 °C.

Como disolvente en la reacción con el compuesto (74), pueden usarse hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y cloruro de metileno, éteres tales como tetrahidrofurano y dioxano, hidrocarburos halogenados tales

como cloruro de metileno, acetonitrilo, y similares.

Como base en la reacción con el compuesto (74), puede usarse una base orgánica tal como trietilamina, diisopropilamina y piridina.

5 El tiempo de reacción en la reacción con el compuesto (74) es habitualmente de 1 hora a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 12 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 0 °C a 60 °C, preferiblemente de 0 °C a 40 °C.

10 Etapa II:

El compuesto (76) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (75) con hidrazina en un disolvente apropiado según un método descrito en Synthesis, 2001, 6, 897 - 903.

15 Como disolvente, pueden usarse hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y cloruro de metileno, y similares.

El tiempo de reacción es habitualmente de 1 hora a 24 horas, preferiblemente de 3 horas a 12 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 0 °C a 60 °C, preferiblemente de 0 °C a 40 °C.

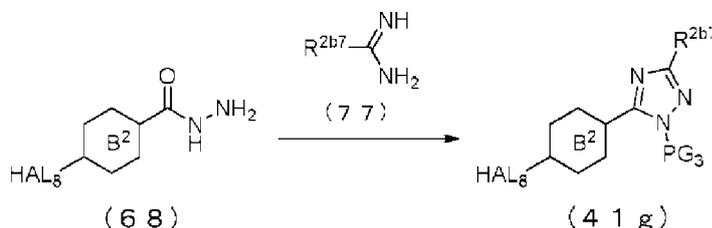
20 Etapa III:

El compuesto (41f) puede prepararse protegiendo el compuesto (76) de manera similar a la etapa III del método X.

25 [Método AD]

El compuesto (41) en el que R^{2b} es grupo hidrocarbonado aromático que puede estar sustituido (a continuación en el presente documento, denominado el compuesto (41g)) puede prepararse mediante el procedimiento según se indica a continuación:

30 [Fórmula química 62]



35 (en la que R^{2b7} representa grupo hidrocarbonado aromático que puede estar sustituido, y los demás símbolos tienen los mismos significados indicados anteriormente).

El compuesto (41g) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (68) con el compuesto (77) en un disolvente apropiado en presencia de una base, y protegiendo el grupo amino con PG₃.

40 Como disolvente, pueden usarse alcoholes tales como metanol, etanol y alcohol isopropílico, y similares.

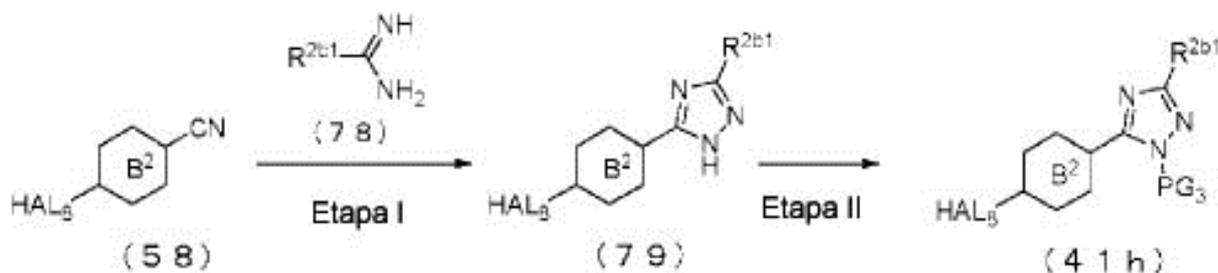
Como base, puede usarse un metal alcalino alcóxido tal como metóxido de sodio y metóxido de potasio, y similares.

45 El tiempo de reacción es habitualmente de 12 horas a 72 horas, preferiblemente de 24 horas a 48 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de 25 °C a 100 °C, preferiblemente de 50 °C a 90 °C.

[Método AE]

50 El compuesto (41) en el que R^{2b} es alquilo que puede estar sustituido, cicloalquilo que puede estar sustituido o grupo hidrocarbonado aromático que puede estar sustituido (a continuación en el presente documento, denominado el compuesto (41h)) puede prepararse mediante el procedimiento según se indica a continuación:

[Fórmula química 63]



(en la que cada símbolo tiene el mismo significado indicado anteriormente).

5 El compuesto (79) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (58) con el compuesto (78) en un disolvente apropiado bajo atmósfera de oxígeno en presencia de una base y un catalizador según un método descrito en J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, p.15080-15081.

10 Como disolvente, pueden usarse dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, diclorobenceno, tolueno, y similares.

Como base, puede usarse un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio, y similares.

15 Como catalizador, puede usarse un catalizador tal como cloruro de cobre (I), bromuro de cobre (I), bromuro de cobre (II), acetato de cobre (II). Dependiendo del grupo reactivo, 1,10-fenantrolina y haluro de zinc (II) es eficaz como aditivo.

20 El tiempo de reacción es habitualmente de 12 horas a 48 horas, preferiblemente de 12 horas a 24 horas. La temperatura de reacción es habitualmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente de 80 °C a 150 °C.

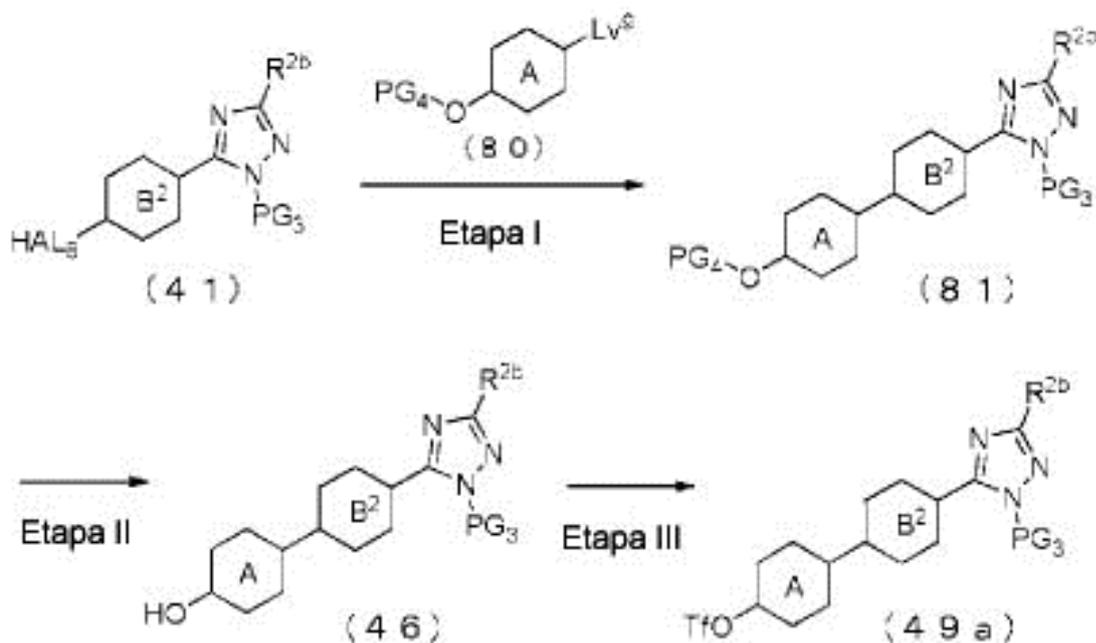
Etapa II:

25 Una reacción del compuesto (79) para dar el compuesto (41h) puede llevarse a cabo de manera similar a la etapa III del método X.

[Método AF]

30 El compuesto (46) y el compuesto (49a) que es el compuesto (49) en el que LV¹⁰ es trifluorometanosulfoniloxilo pueden prepararse mediante el procedimiento según se indica a continuación:

[Fórmula química 64]



(en la que PG₄ representa un grupo protector de grupo hidroxilo (preferiblemente, bencilo y similares) y los demás símbolos tienen los mismos significados indicados anteriormente).

Etapa I:

La reacción de acoplamiento del compuesto (41) con el compuesto (80) puede llevarse a cabo de manera similar a la etapa I del método R.

Etapa II:

El compuesto (46) puede prepararse desprotegiendo PG₄ del compuesto (81).

La reacción de desprotección de PG₄ puede llevarse a cabo, por ejemplo cuando PG₄ es grupo bencilo, sometiendo el compuesto (81) a una reacción de hidrogenación en un disolvente apropiado (alcoholes tales como metanol y etanol, y similares) en presencia de catalizador de paladio (tal como paladio/carbono e hidróxido de paladio) bajo atmósfera de hidrógeno para preparar el compuesto (46).

Etapa III:

El compuesto (49a) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (46) con anhídrido trifluorometanosulfónico en un disolvente apropiado (hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo, éteres tales como tetrahidrofurano y dimetil éter, y similares) en presencia de una base (tal como trietilamina y N,N-diisopropiletilamina) a de 0 °C a 25 °C durante de 1 hora a 8 horas.

El compuesto representado por la fórmula general (A) puede prepararse mediante el método A al método AF anteriores, o según un método descrito en el documento PCT/JP2011/079958.

Cuando el compuesto de la presente invención, el compuesto intermedio, el compuesto de partida, y similares tienen un grupo funcional (tal como hidroxilo, amino y carboxilo), el grupo funcional puede protegerse con un grupo protector que se usa habitualmente en la química de síntesis orgánica y después de una reacción, el grupo protector puede eliminarse para obtener un compuesto pretendido, según un método descrito en Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 3.^a ed., John Wiley & Sons, Inc., 1999. Como grupo protector, puede mencionarse un grupo protector que se usa habitualmente en la química de síntesis orgánica descrito en el libro anterior, y como grupo protector de grupo hidroxilo, por ejemplo, tetrahidropiraniolo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, bencilo, 4-metoxibencilo, metoximetilo, acetilo, y similares. Como grupo protector de grupo amino, pueden mencionarse por ejemplo, t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, t-amiloxicarbonilo, 4-metoxibencilo, 2-nitrobencenosulfonilo, 2,4-dinitrobencenosulfonilo, 2-(trimetilsilil)etoxicimetilo, y similares, y como grupo protector de carboxilo, pueden mencionarse por ejemplo, alquilo tal como metilo, etilo y t-butilo, bencilo, y similares.

Además, después de prepararse el compuesto de la presente invención o el compuesto intermedio mediante el método anterior, el grupo funcional puede convertirse o modificarse según un método convencional. Pueden mencionarse los métodos específicos siguientes.

5 (1) Conversión de carboxilo o éster del mismo en aminocarbonilo

10 Convirtiendo un carboxilo o una sal del mismo en un haluro de acilo y haciéndolo reaccionar con una amina; haciendo reaccionar un carboxilo o una sal del mismo con una amina en presencia de un agente de condensación; o haciendo reaccionar un éster del mismo con una amina, un carboxilo o éster del mismo puede convertirse en un aminocarbonilo correspondiente.

(2) Conversión de amina en amida

15 Haciendo reaccionar una amina o una sal del mismo con un carboxilo o un haluro de acilo correspondiente; haciendo reaccionar una amina o una sal del mismo con un carboxilo en presencia de un agente de condensación; o haciendo reaccionar una amina con un éster de carboxilo, una amina puede convertirse en una amida correspondiente.

(3) Conversión de éster en carboxilo

20 Hidrolizando un éster con una base de hidróxido de metal alcalino (tal como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio) o un ácido (tal como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico); o hidrogenando usando un catalizador de metal, un éster puede convertirse en un carboxilo correspondiente o puede obtenerse una sal del mismo.

(4) Conversión de éster en hidroximetilo

25 Haciendo reaccionar un éster con un agente reductor (tal como agente reductor de metal incluyendo borohidruro de sodio, borohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio y triacetoxiborohidruro de sodio), un éster puede convertirse en un hidroximetilo correspondiente.

30 (5) Conversión de alcohol en éter

Haciendo reaccionar un alcohol con un haluro de alquilo en presencia de una base, un alcohol puede convertirse en un éter correspondiente.

35 (6) Conversión de alcohol en aldehído

Haciendo reaccionar un alcohol con un agente oxidante (tal como dióxido de manganeso), un alcohol puede convertirse en un aldehído correspondiente.

40 (7) Conversión de aldehído en aminometilo o aminometilo cíclico

45 Haciendo reaccionar un aldehído con una amina o una amina cíclica (tal como piperidina, piperazina y morfolina) en presencia de un agente reductor (tal como agente reductor de metal incluyendo borohidruro de sodio, borohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio y triacetoxiborohidruro de sodio), un aldehído puede convertirse en un aminometilo o aminometilo cíclico correspondiente.

(8) Conversión de halógeno en ciano

50 Haciendo reaccionar un halógeno con un agente de cianación (tal como hexacianoferrato (II) de potasio trihidratado, cianuro de cobre (I) y cianuro de zinc) un catalizador de paladio (tal como acetato de paladio y PdCl₂(dppf)), un ligando (tal como butil-di-1-adamantilfosfina, X-PHOS, S-PHOS y Xantphos) y en presencia o ausencia de una base (tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio), un halógeno puede convertirse en un ciano correspondiente.

(9) Conversión de haloalquilo en carboxilo

55 Hidrolizando un haloalquilo con una base (tal como una base de hidróxido de metal alcalino incluyendo hidróxido de sodio e hidróxido de potasio), un haloalquilo puede convertirse en un carboxilo correspondiente o una sal del mismo.

(10) Conversión de haloalquilo en ciano

60 Tratando un haloalquilo con amoniaco, un haloalquilo puede convertirse en un ciano correspondiente o una sal del mismo.

(11) Conversión de alquiltio en alquilsulfonilo

65 Tratando un alquiltio con un agente oxidante (tal como ácido m-cloro-perbenzoico), un alquiltio puede convertirse en

un alquilsulfonilo correspondiente.

(12) Conversión de alquilsulfonilo en alcoxilo, ariloxilo o heteroariloxilo

- 5 Haciendo reaccionar un alquilsulfonilo con un alcohol, un hidroxiarilo o un hidroxiheteroarilo en presencia de una base (tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio e hidruro de sodio), un alquilsulfonilo puede convertirse en un alcoxilo, ariloxilo o heteroariloxilo correspondiente.

10 Además, el compuesto preparado de la presente invención y cada compuesto intermedio en la preparación anterior puede purificarse mediante un método convencional, por ejemplo, cromatografía, destilación, recristalización, y similares. Como disolvente para la recristalización, pueden usarse por ejemplo, un disolvente de alcohol tal como metanol, etanol y 2-propanol; un disolvente de éter tal como dietil éter, diisopropil éter y THF; un disolvente de éster tal como acetato de etilo; un disolvente aromático tal como tolueno; un disolvente de cetona tal como acetona; un disolvente de hidrocarburo tal como hexano; agua, y similares; o puede mencionarse una mezcla de disolventes de los mismos; y similares. Además, el compuesto de la presente invención puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según un método convencional, y luego, puede llevarse a cabo recristalización y similares.

20 Si el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un isómero óptico basado en un carbono asimétrico, pueden separarse en cada isómero óptico mediante un método de resolución óptica convencional (método de cristalización fraccionada o método de separación usando una columna quirral). Además, puede usarse un compuesto de partida ópticamente puro para sintetizar un isómero óptico.

25 Efecto de la invención

El compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una excelente actividad inhibidora de DGAT1, y es útil como medicamento para la prevención y/o el tratamiento de las siguientes enfermedades en animales de sangre caliente, preferiblemente, mamíferos incluyendo el ser humano:

30 (1) enfermedades relacionadas con adiposidad (obesidad): hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo lipídico, esteatosis hepática, y similares,

35 (2) enfermedades que se considera que están provocadas por adiposidad (obesidad); diabetes *mellitus* tipo 2, complicaciones de la diabetes (incluyendo neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética y macroangiopatía diabética); arteriosclerosis, hipertensión, trastorno cerebrovascular, arteriopatía coronaria; disnea, lumbago, gonartrosis, y similares, y

(3) hiperquilomicronemia familiar.

40 Además, puesto que el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene actividad de fomento de la secreción de GLP-1 basada en la actividad inhibidora de DGAT1, se espera que tenga actividad de fomento de la secreción de insulina y/o una actividad de protección pancreática.

45 El compuesto así obtenido de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede formularse como composición farmacéuticamente aceptable que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto y un portador farmacéuticamente aceptable. Como portador farmacéuticamente aceptable, pueden mencionarse un aglutinante (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona o polietilenglicol), excipiente (por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, almidón de maíz, almidón de patata, celulosa cristalina o carbonato de calcio), un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio o talco), un agente disgregante (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa con baja sustitución o carboximetilcelulosa reticulada), un humectante (por ejemplo, laurilsulfato de sodio) y similares.

50 El compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse por vía oral o por vía parenteral, y puede usarse como preparación farmacéutica apropiada. Como preparación farmacéutica apropiada para administración oral, por ejemplo, puede prepararse una preparación sólida tal como comprimido, gránulo, cápsula o polvo; una preparación en disolución, una preparación en suspensión y una preparación en emulsión. Como preparación farmacéutica apropiada para administración parenteral, pueden mencionarse preparación en supositorio, inyección o infusión por goteo usando agua destilada para inyección, solución salina fisiológica, disolución acuosa de glucosa, y similares; inhalante, y similares.

60 La dosis del compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, difiere dependiendo del método de administración; la edad, el peso corporal y el estado del paciente, y es de 0,001 a 100 mg/kg/día, preferiblemente de 0,1 a 30 mg/kg/día, más preferiblemente de 0,1 a 10 mg/kg/día para la administración oral habitual, que se administra en una dosis o en de 2 a 4 dosis. Para administración parenteral, se prefiere de 0,0001 a 10 mg/kg/día, que se administra en una dosis o varias dosis. Además, para administración transmucosa, se administra de 0,001 a 100 mg/kg/día una vez al día o en varias dosis.

65

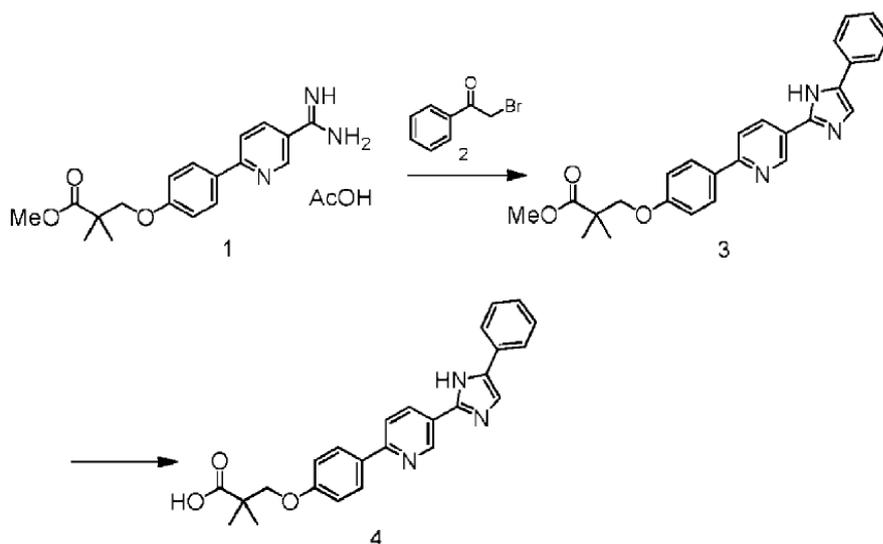
Mejor modo de llevar a cabo la invención

La presente invención se explica en detalle a continuación en el presente documento con ejemplos, ejemplos de referencia y ejemplos experimentales, pero, la presente invención no está limitada por los mismos.

[Ejemplo]

Ejemplo 1-1

[Fórmula química 65]



(1) Se disolvieron un acetato del compuesto 1 (1,94 g) y carbonato de potasio (1,73 g) en diclorometano (50 ml) y salmuera saturada (50 ml), a esto se le añadió el compuesto 2 (bromuro de fenacilo) (1,49 g) y luego se calentó la mezcla a reflujo durante 4 horas. Después de devolverse la temperatura de la disolución de reacción a la temperatura ambiente, se añadió diclorometano para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = de 99:1 a 95:5), al residuo obtenido se le añadió dietil éter, se recogió el sólido mediante filtración, se lavó con dietil éter y se secó para obtener el compuesto 3 (1,93 g).

EM (m/z): 428 [M+H]⁺

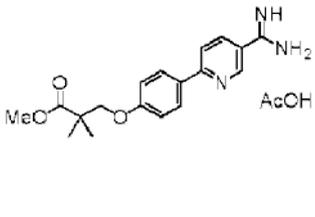
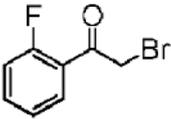
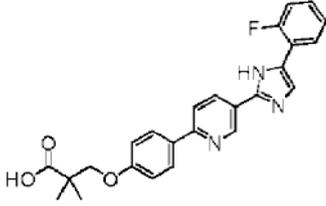
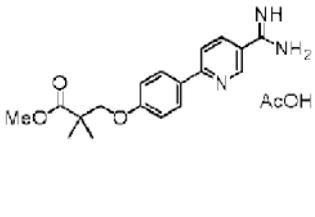
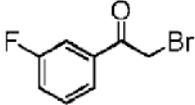
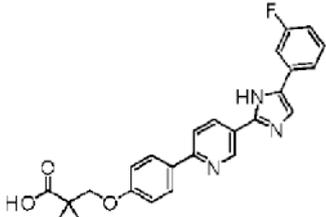
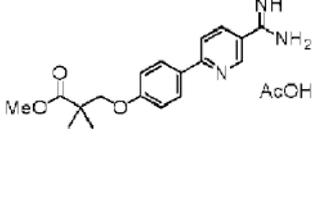
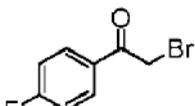
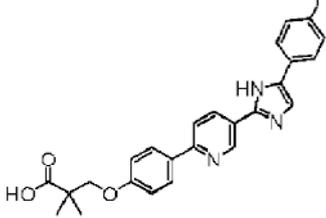
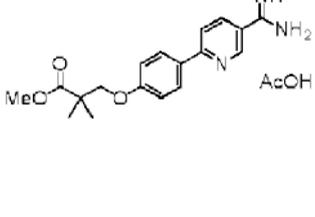
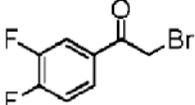
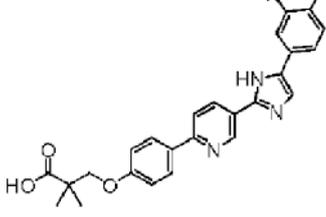
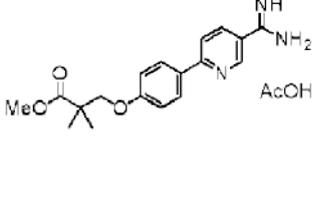
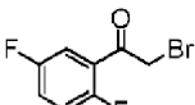
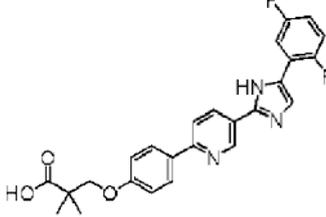
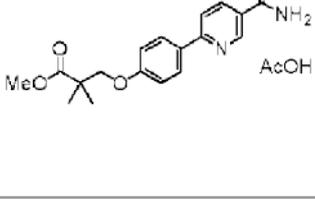
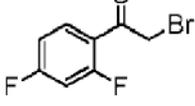
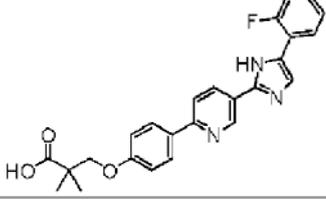
(2) Se disolvió el compuesto 3 (0,31 g) en metanol (7 ml) y tetrahidrofurano (7 ml) y se añadió gota a gota una disolución acuosa de hidróxido de sodio 8 N (0,92 ml) y se agitó la mezcla a 50 °C durante la noche. Después de devolverse la temperatura de la disolución de reacción a la temperatura ambiente, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió agua, y se neutralizó la mezcla con ácido acético. Después de destilarse el disolvente a presión reducida, se añadió agua, y se recogió mediante filtración el residuo sólido obtenido, se lavó con agua y posteriormente se secó. Al residuo obtenido se le añadió dietil éter, y se recogió el sólido mediante filtración, se lavó con dietil éter y se secó para obtener el compuesto 4 (0,29 g).

EM (m/z): 414 [M+H]⁺

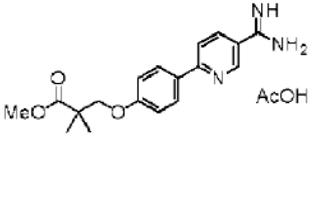
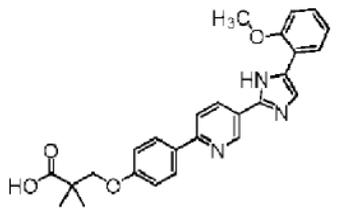
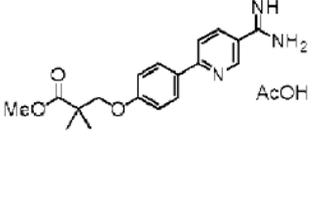
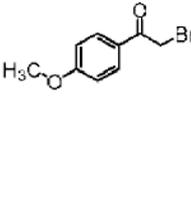
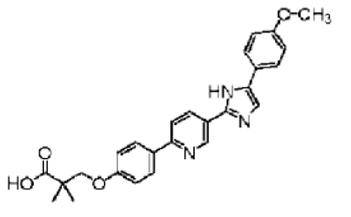
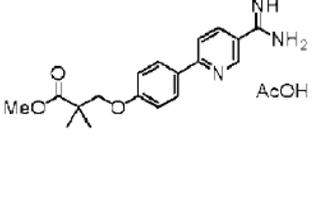
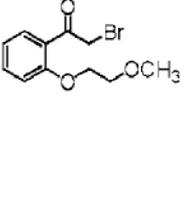
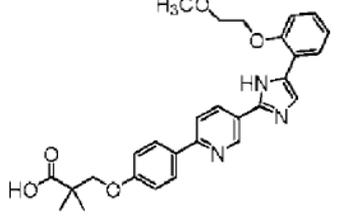
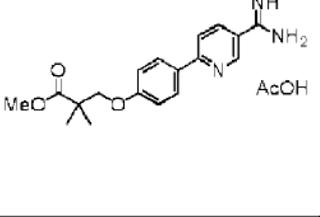
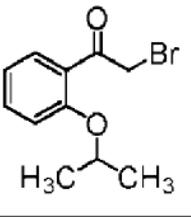
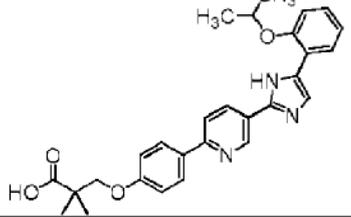
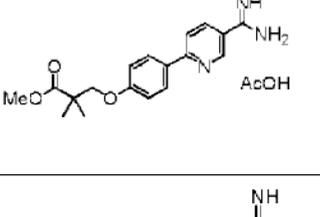
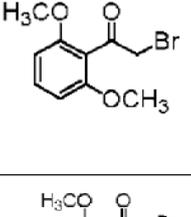
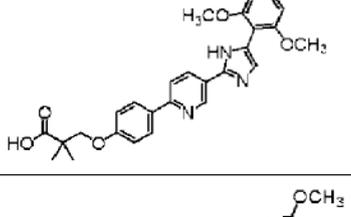
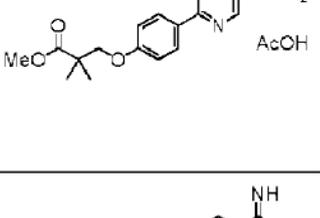
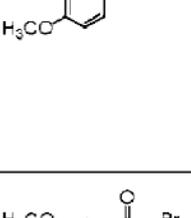
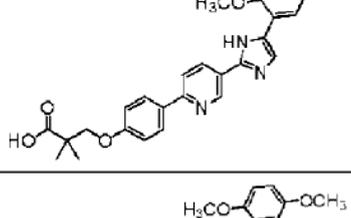
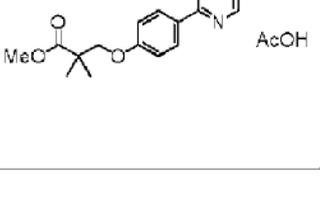
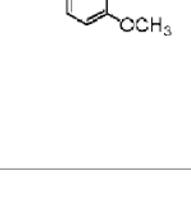
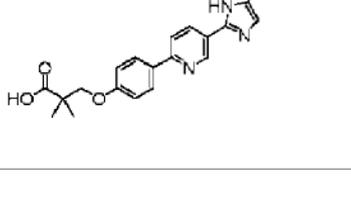
Ejemplos 1-2 a 1-69

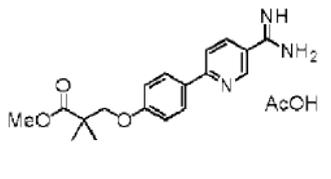
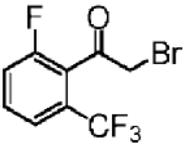
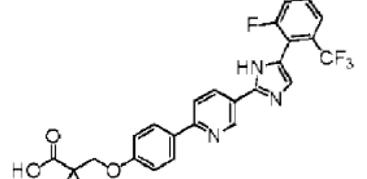
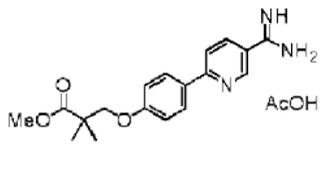
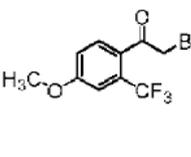
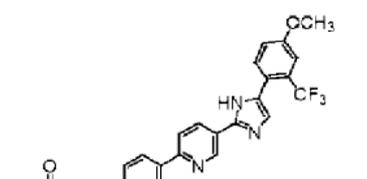
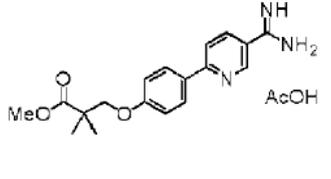
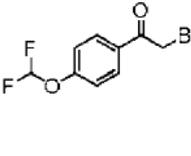
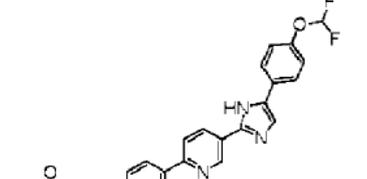
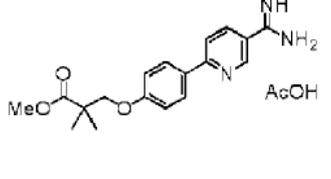
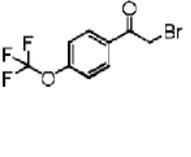
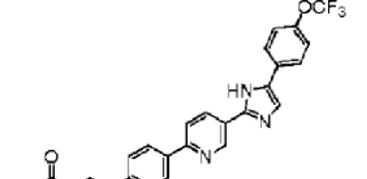
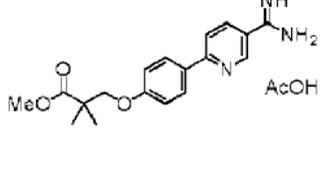
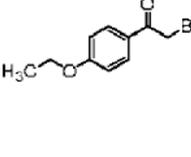
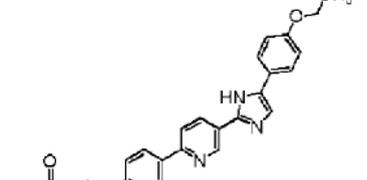
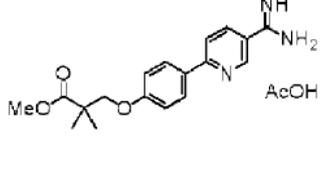
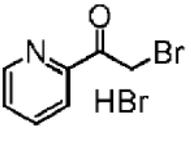
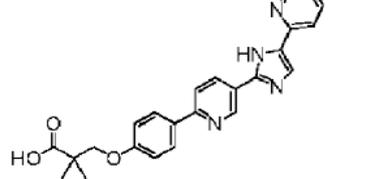
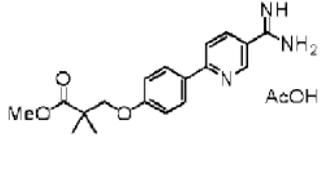
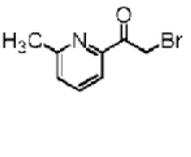
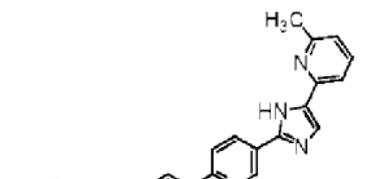
Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 1-1 para obtener los compuestos de los ejemplos 1-2 a 1-69 en la tabla 1 a continuación.

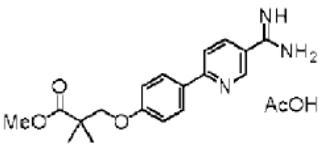
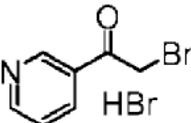
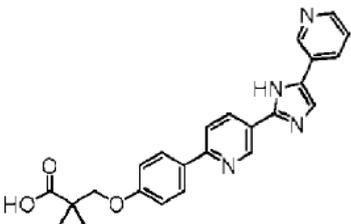
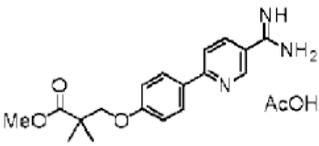
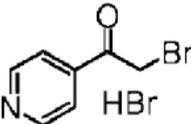
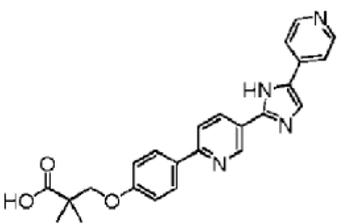
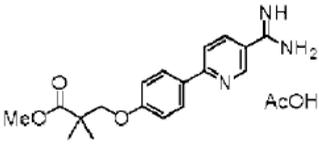
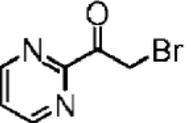
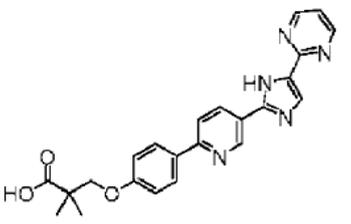
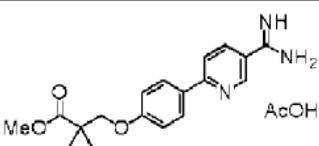
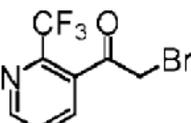
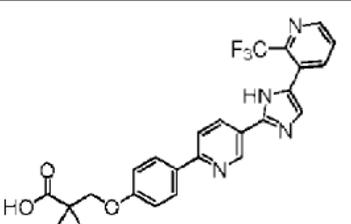
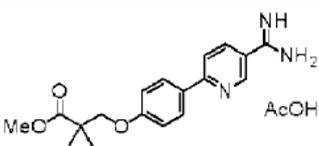
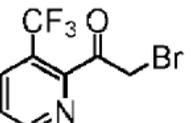
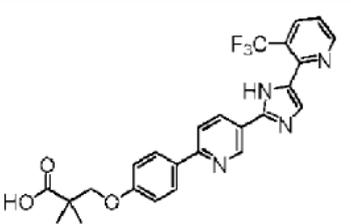
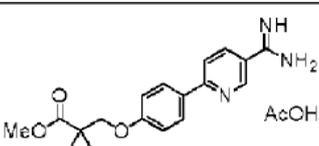
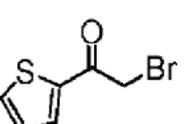
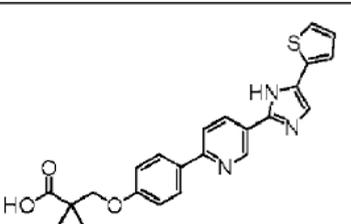
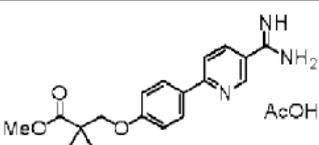
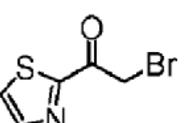
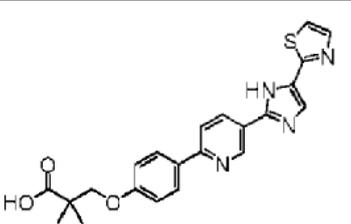
[Tabla 1]

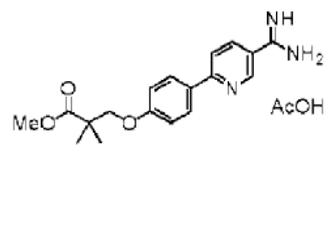
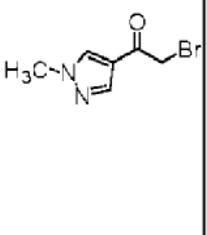
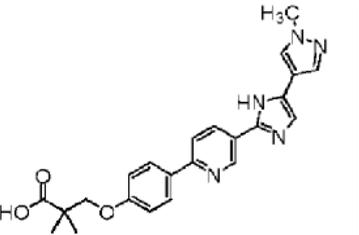
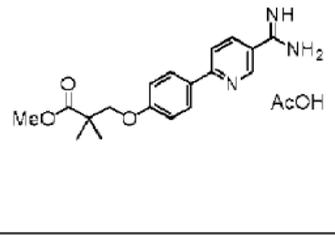
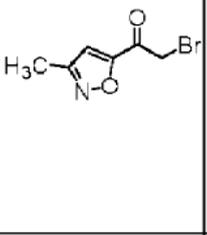
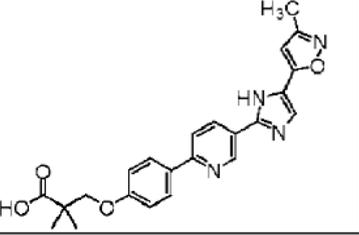
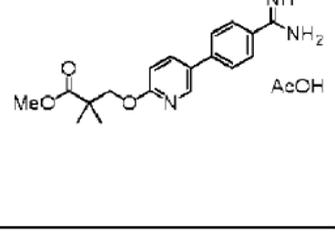
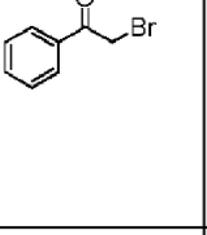
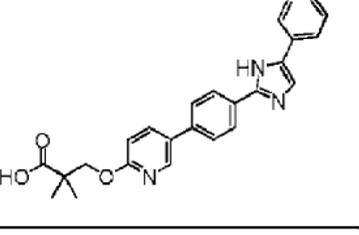
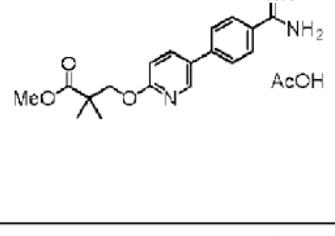
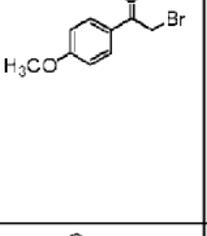
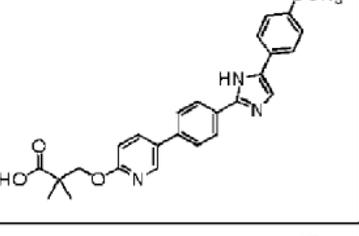
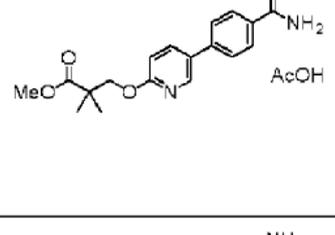
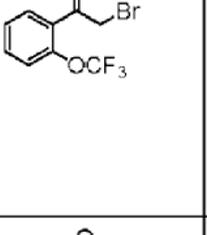
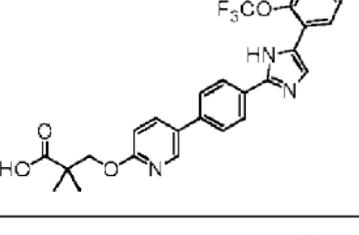
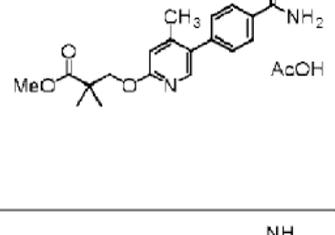
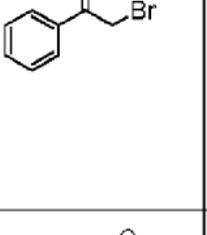
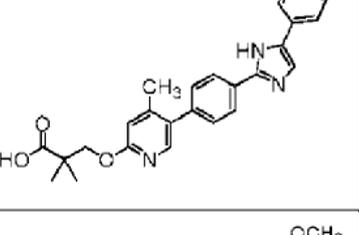
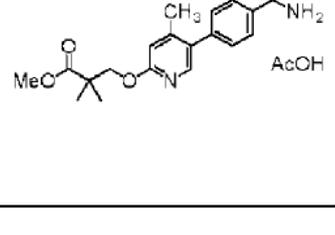
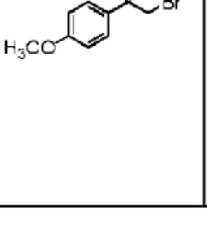
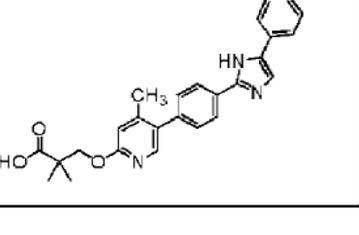
Ejemplo	Material de partida 1	Material de partida 2	Producto	EM (m/z)
1-2				432 [M+H] ⁺
1-3				432 [M+H] ⁺
1-4				432 [M+H] ⁺
1-5				450 [M+H] ⁺
1-6				450 [M+H] ⁺
1-7				450 [M+H] ⁺

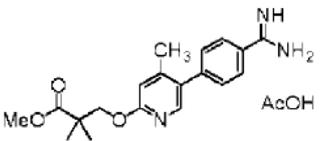
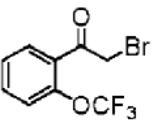
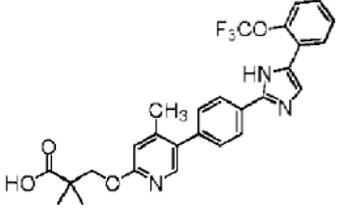
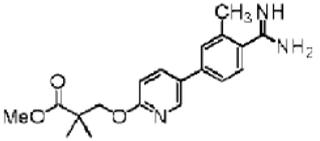
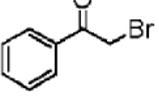
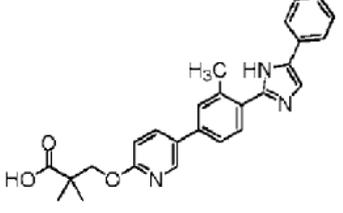
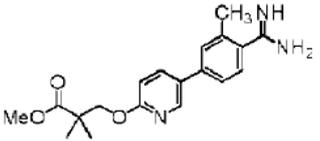
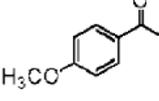
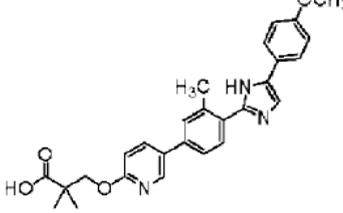
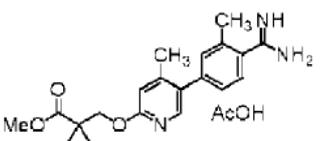
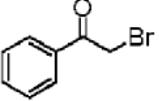
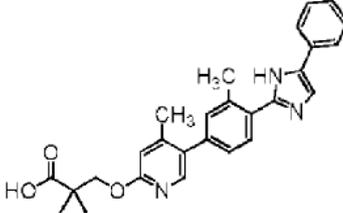
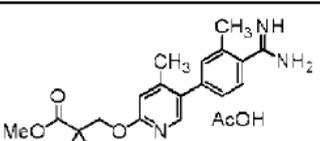
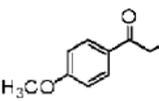
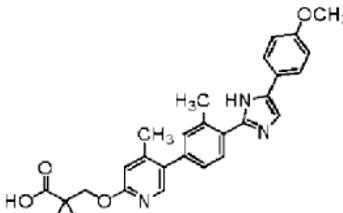
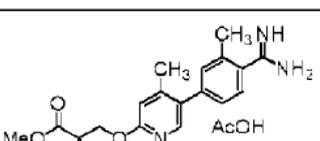
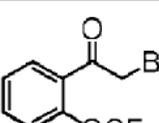
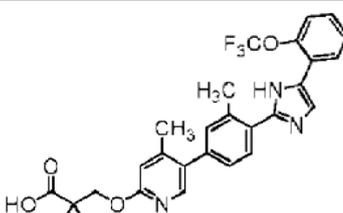
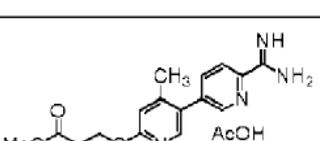
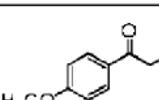
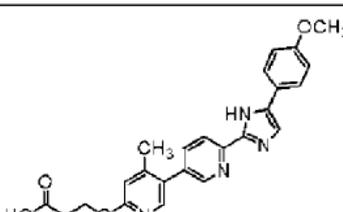
1-8				450 [M+H] ⁺
1-9				448/450 [M+H] ⁺
1-10				448/450 [M+H] ⁺
1-11				482 [M+H] ⁺
1-12				482 [M+H] ⁺
1-13				482 [M+H] ⁺
1-14				498 [M+H] ⁺

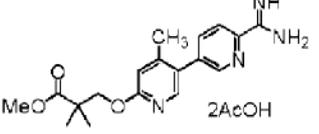
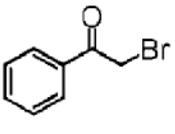
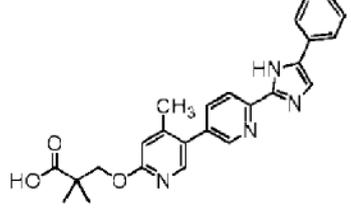
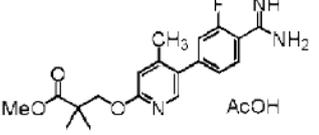
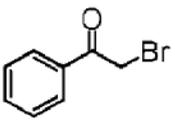
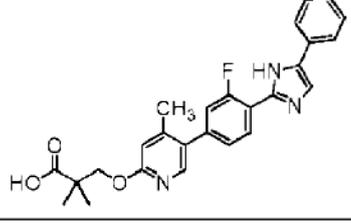
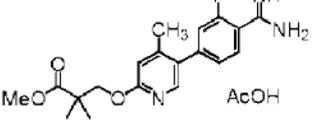
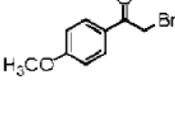
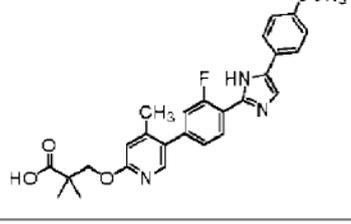
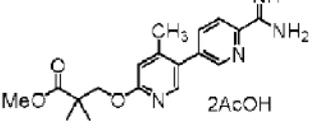
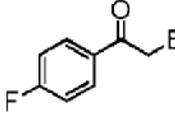
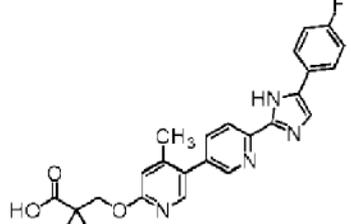
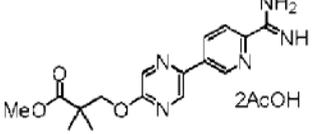
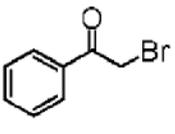
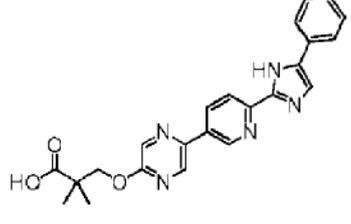
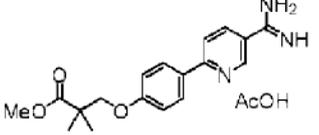
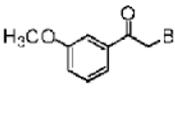
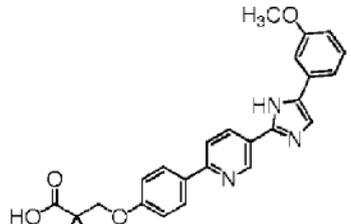
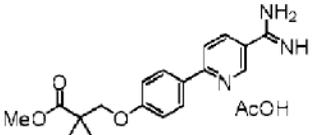
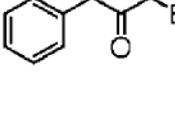
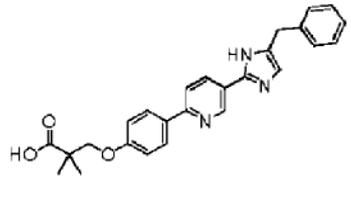
1-15				444 [M+H] ⁺
1-16				444 [M+H] ⁺
1-17				488 [M+H] ⁺
1-18				472 [M+H] ⁺
1-19				474 [M+H] ⁺
1-20				474 [M+H] ⁺
1-21				474 [M+H] ⁺

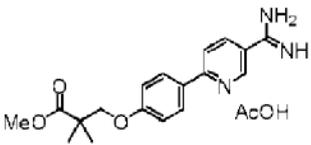
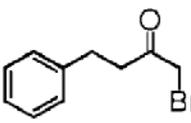
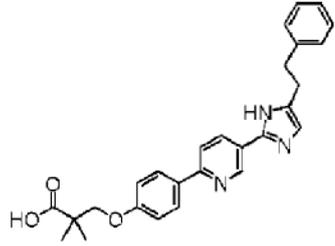
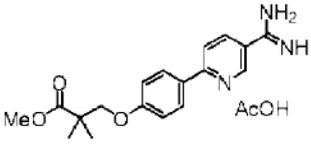
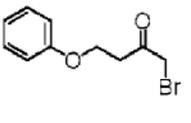
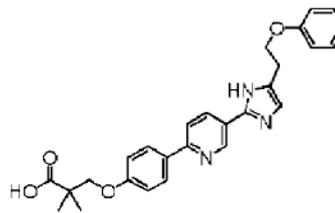
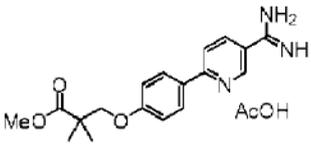
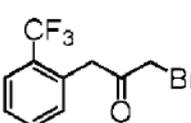
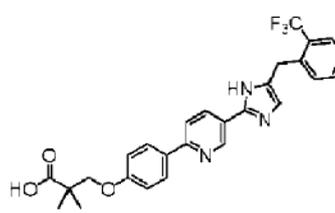
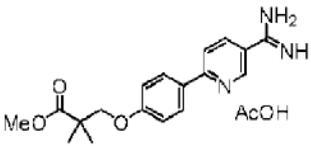
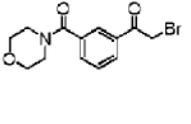
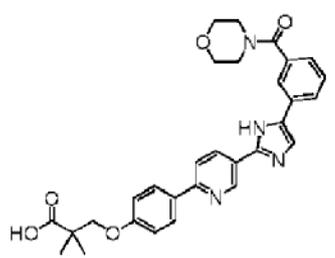
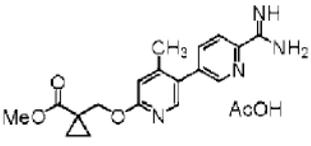
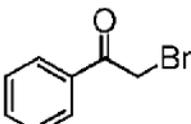
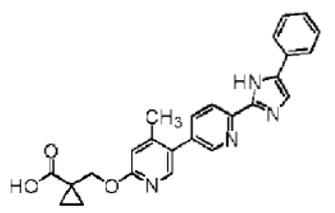
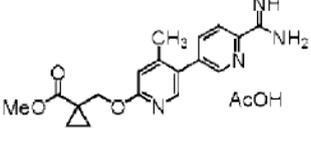
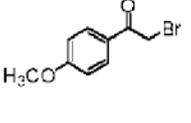
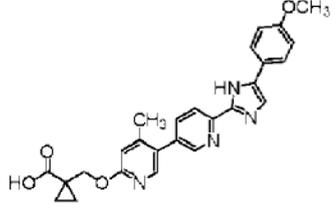
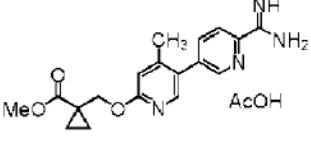
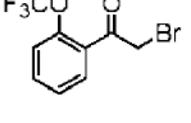
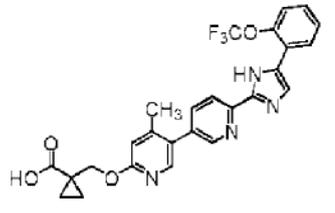
1-22				500 [M+H] ⁺
1-23				512 [M+H] ⁺
1-24				480 [M+H] ⁺
1-25				498 [M+H] ⁺
1-26				458 [M+H] ⁺
1-27				415 [M+H] ⁺
1-28				429 [M+H] ⁺

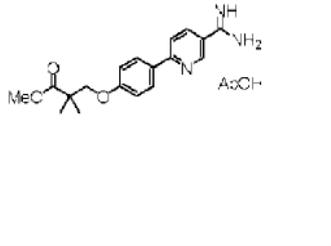
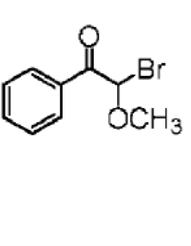
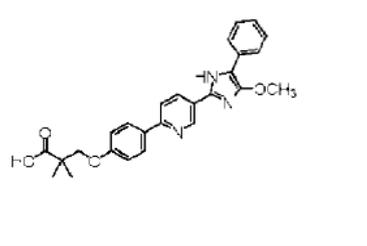
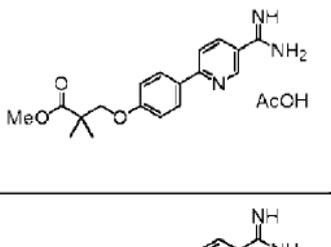
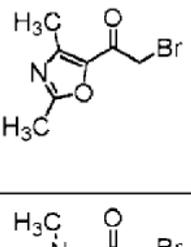
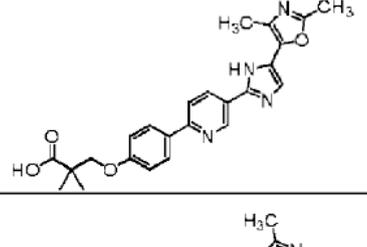
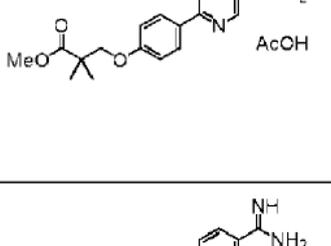
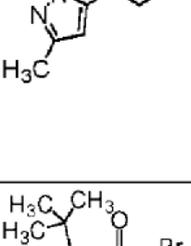
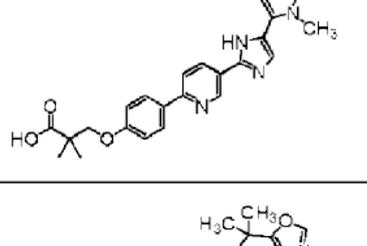
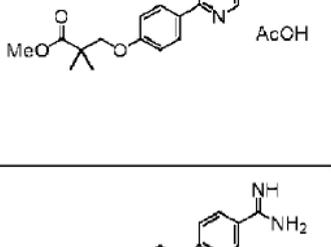
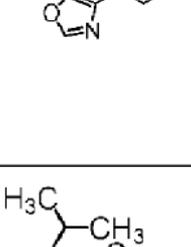
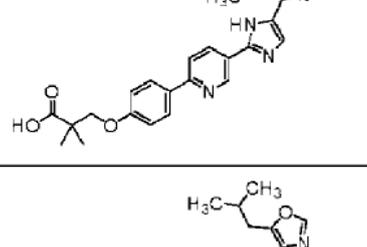
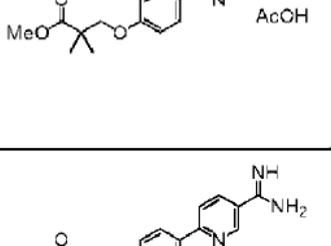
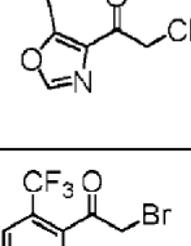
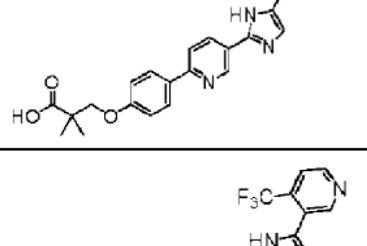
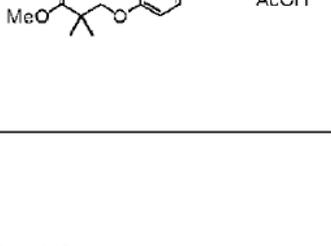
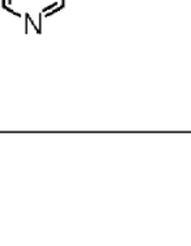
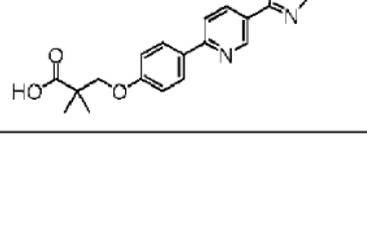
1-29				415 [M+H] ⁺
1-30				415 [M+H] ⁺
1-31				416 [M+H] ⁺
1-32				483 [M+H] ⁺
1-33				483 [M+H] ⁺
1-34				420 [M+H] ⁺
1-35				421 [M+H] ⁺

1-36				418 [M+H] ⁺
1-37				419 [M+H] ⁺
1-38				414 [M+H] ⁺
1-39				444 [M+H] ⁺
1-40				498 [M+H] ⁺
1-41				428 [M+H] ⁺
1-42				458 [M+H] ⁺

1-43				512 [M+H] ⁺
1-44				428 [M+H] ⁺
1-45				458 [M+H] ⁺
1-46				442 [M+H] ⁺
1-47				472 [M+H] ⁺
1-48				526 [M+H] ⁺
1-49				459 [M+H] ⁺

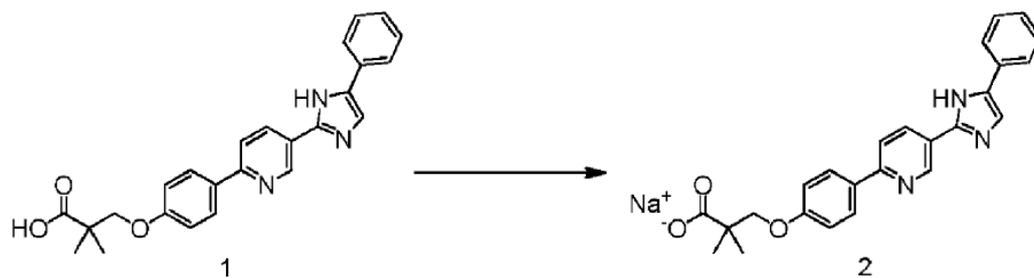
1-50				429 [M+H] ⁺
1-51				446 [M+H] ⁺
1-52				476 [M+H] ⁺
1-53				447 [M+H] ⁺
1-54				416 [M+H] ⁺
1-55				444 [M+H] ⁺
1-56				428 [M+H] ⁺

1-57				442 [M+H] ⁺
1-58				458 [M+H] ⁺
1-59				496 [M+H] ⁺
1-60				527 [M+H] ⁺
1-61				427 [M+H] ⁺
1-62				457 [M+H] ⁺
1-63				511 [M+H] ⁺

1-64				444 [M+H] ⁺
1-65				433 [M+H] ⁺
1-66				432 [M+H] ⁺
1-67				461 [M+H] ⁺
1-68				461 [M+H] ⁺
1-69				483 [M+H] ⁺

Ejemplo 2-1

5 [Fórmula química 66]



5 Se suspendió el compuesto 1 (4,40 g) en acetonitrilo (100 ml) y se añadió gota a gota una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (10,6 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se recogió mediante filtración el sólido obtenido, se lavó con acetonitrilo y posteriormente se secó para obtener el compuesto 2 (4,55 g).

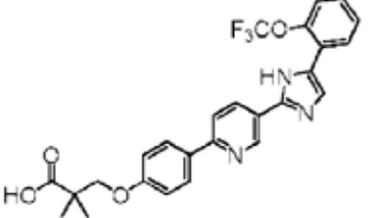
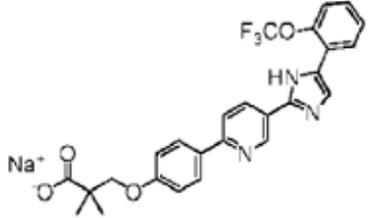
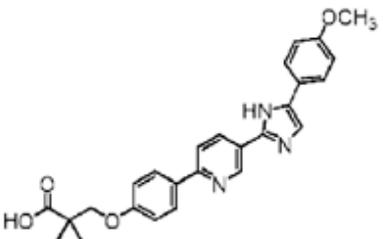
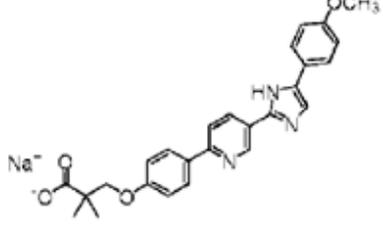
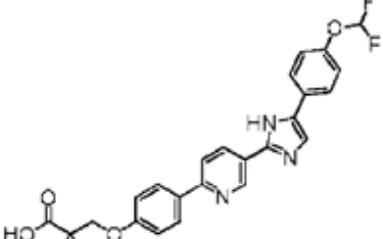
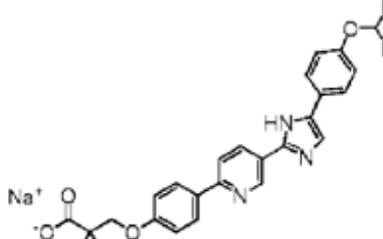
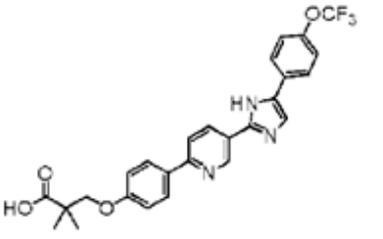
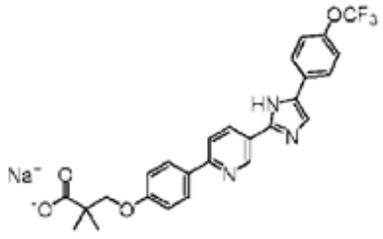
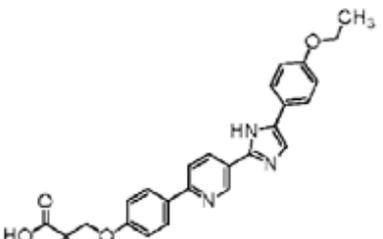
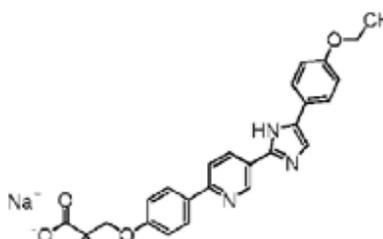
EM (m/z): 412 [M-Na]⁺

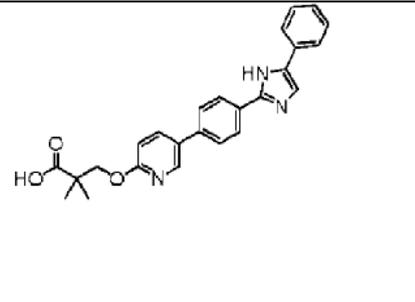
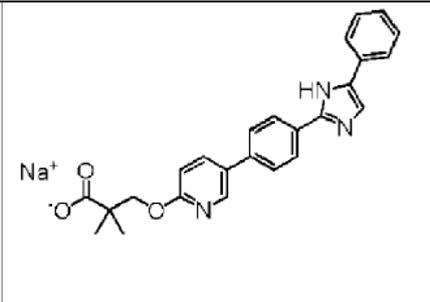
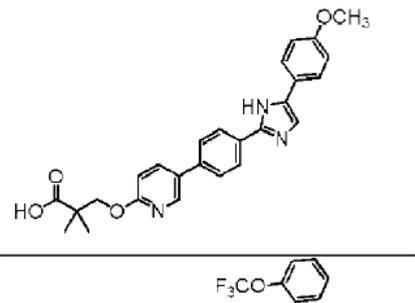
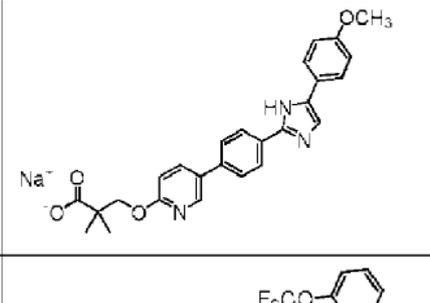
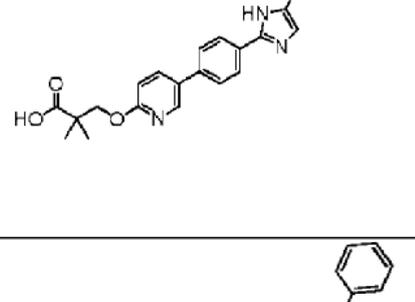
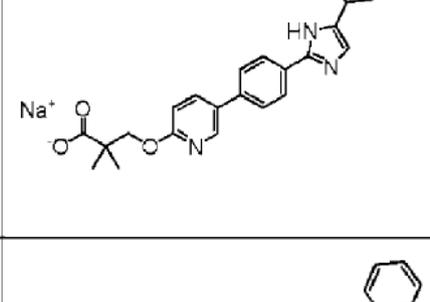
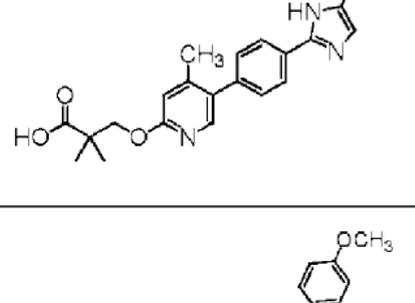
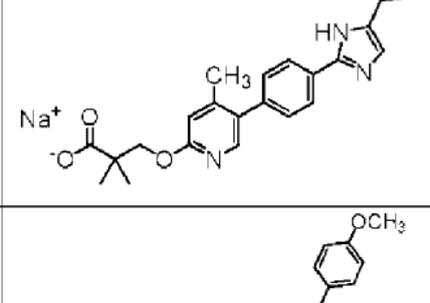
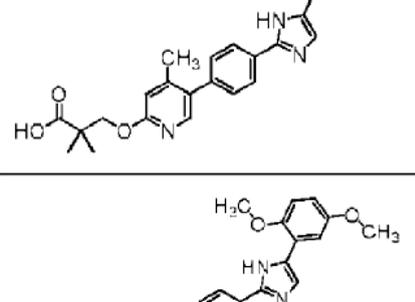
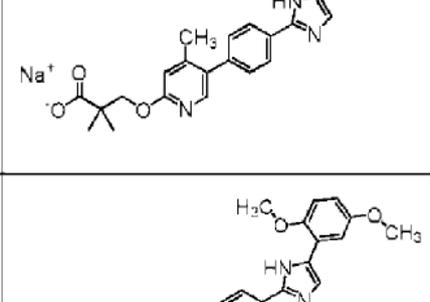
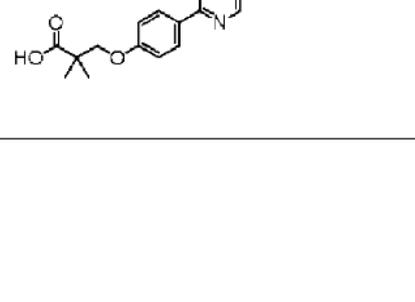
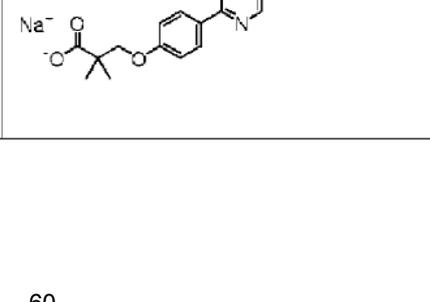
Ejemplos 2-2 a 2-16

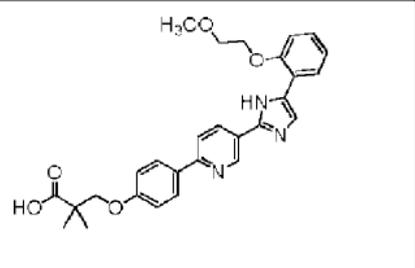
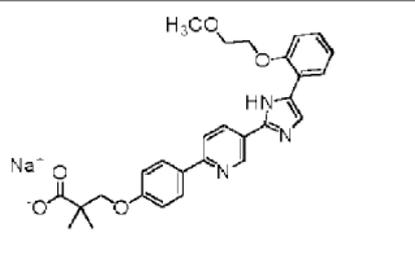
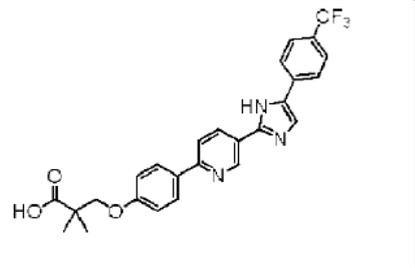
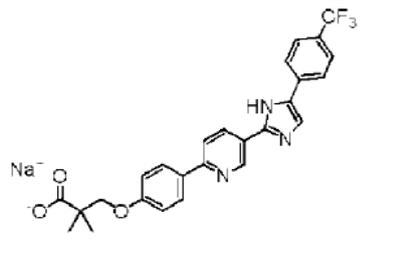
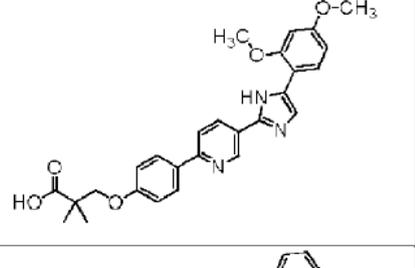
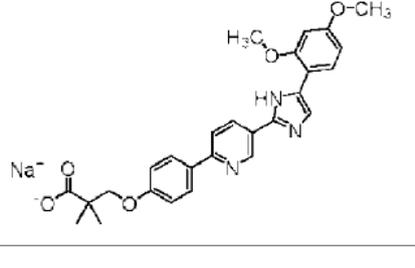
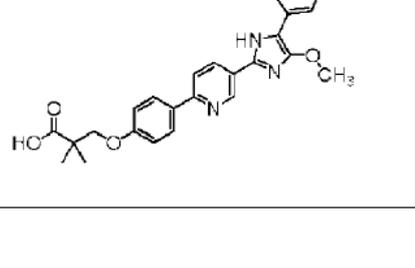
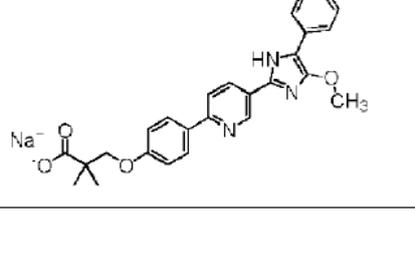
10 Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 2-1 para obtener los compuestos de los ejemplos 2-2 a 2-16 en la tabla 2 a continuación.

[Tabla 2]

15

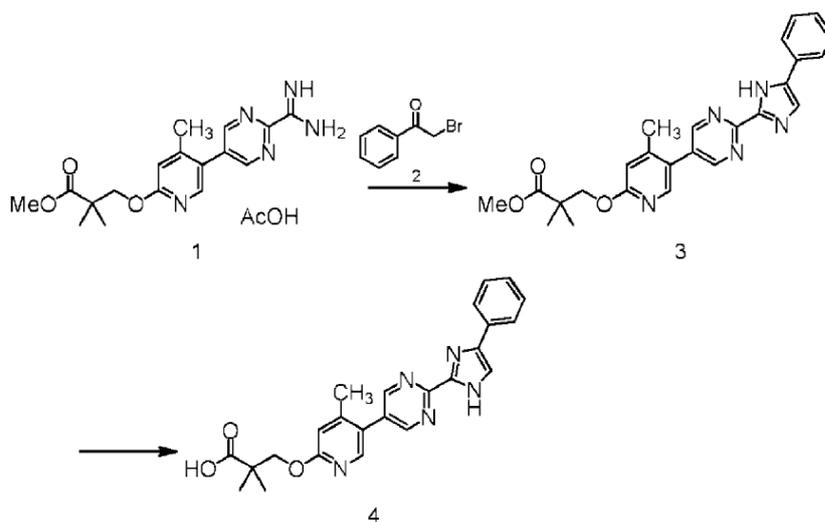
Ejemplo	Material de partida	Producto	EM (m/z)
2-2			496 [M-Na] ⁻
2-3			478/480 [M-Na+Cl] ⁻
2-4			478 [M-Na] ⁻
2-5			496 [M-Na] ⁻
2-6			456 [M-Na] ⁻

2-7			412 [M-Na] ⁻
2-8			442 [M-Na] ⁻
2-9			496 [M-Na] ⁻
2-10			426 [M-Na] ⁻
2-11			456 [M-Na] ⁻
2-12			508/510 [M+Cl-Na] ⁻

2-13			486 [M-Na] ⁻
2-14			480 [M-Na] ⁻
2-15			508/510 [M+Cl-Na] ⁻
2-16			442 [M-Na] ⁻

Ejemplo 3-1

5 [Fórmula química 67]



5 (1) Se añadieron el compuesto 1 (300 mg), el compuesto 2 (163 mg) y carbonato de potasio (308 mg) a tetrahidrofurano (8 ml) y se añadió adicionalmente salmuera saturada (8 ml) y se agitó la mezcla a 80 °C durante 3 horas. Después de enfriarse la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y salmuera saturada para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica y posteriormente se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió ácido acético (8 ml) y se agitó la mezcla a 80 °C durante 2 horas. Después de devolverse la temperatura de la disolución de reacción a la temperatura ambiente, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida, y se añadieron acetato de etilo y salmuera saturada para llevar a cabo una separación de líquido.
10 Se separó la fase orgánica y posteriormente se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = de 100:0 a 97:3) para obtener el compuesto 3 (144 mg).

15 EM (m/z) 444 [M+H]⁺

(2) Se trató el compuesto 3 (142 mg) de manera similar al ejemplo 1-1 (2) para obtener el compuesto 4 (115 mg).

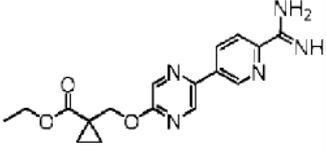
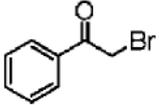
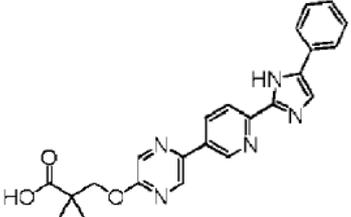
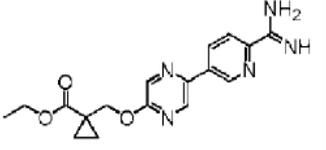
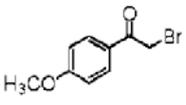
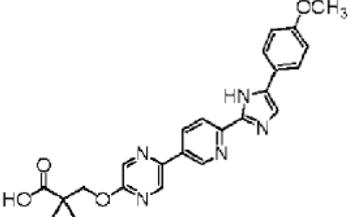
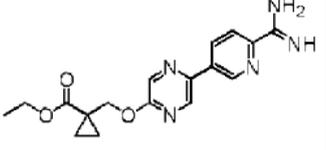
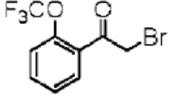
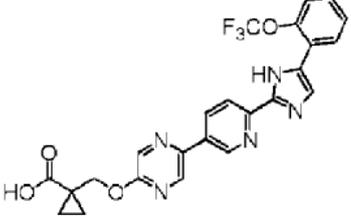
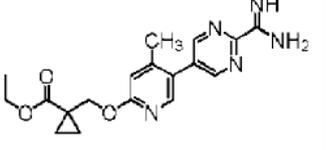
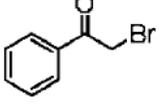
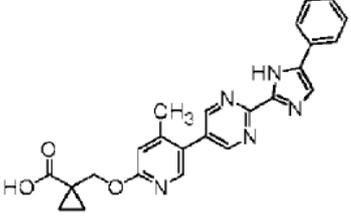
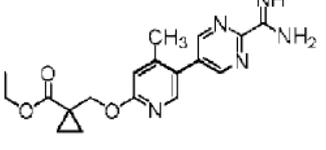
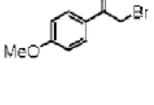
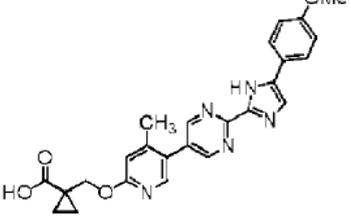
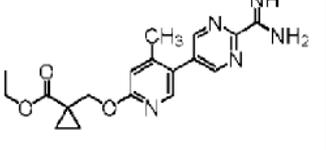
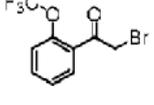
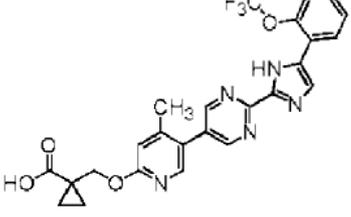
EM (m/z): 430 [M+H]⁺

20 Ejemplos 3-2 a 3-13

Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 3-1 para obtener los compuestos de los ejemplos 3-2 a 3-13 en la tabla 3 a continuación.

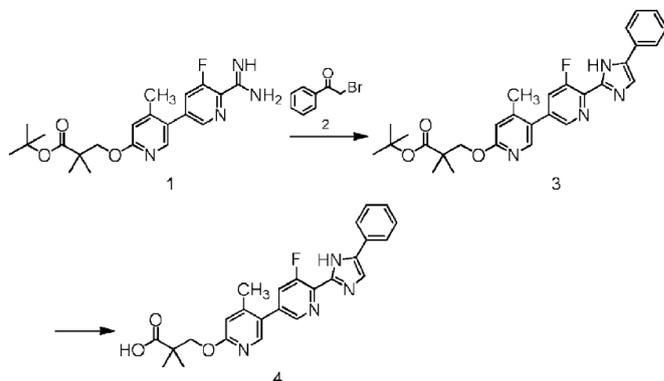
25 [Tabla 3]

Ejemplo	Material de partida 1	Material de partida 2	Producto	EM (m/z)
3-2				514 [M+H] ⁺
3-3				446 [M+H] ⁺
3-4				500 [M+H] ⁺
3-5				445 [M+H] ⁺
3-6				475 [M+H] ⁺
3-7				529 [M+H] ⁺

3-8				414 [M+H] ⁺
3-9				444 [M+H] ⁺
3-10				498 [M+H] ⁺
3-11				428 [M+H] ⁺
3-12				458 [M+H] ⁺
3-13				512 [M+H] ⁺

Ejemplo 4-1

[Fórmula química 68]



- 5 (1) Se trataron el compuesto 1 (250 mg) y el compuesto 2 (105 mg) de manera similar al ejemplo 1-1 (1) para obtener el compuesto 3 (131,9 mg).

EM (m/z): 503 [M+H]⁺

- 10 (2) Se disolvió el compuesto 3 (130 mg) en ácido trifluoroacético (3 ml) y agua (0,3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se disolvió el residuo obtenido mediante concentración a presión reducida en tetrahidrofurano, y se neutralizó la mezcla con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N. Después de añadirse unas cuantas gotas de ácido acético, se añadieron acetato de etilo y agua para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica y posteriormente se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió dietil éter, diisopropil éter y acetato de etilo, se pulverizó la mezcla y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió diisopropil éter, y se recogió el polvo mediante filtración y se secó para obtener el compuesto 4 (94,5 mg).

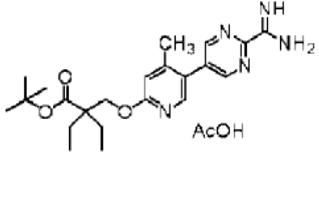
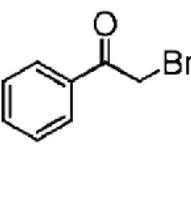
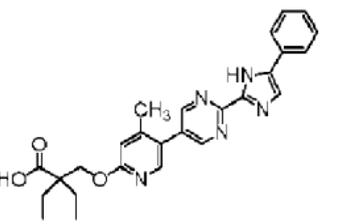
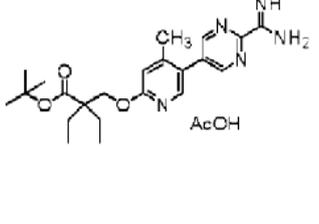
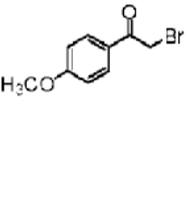
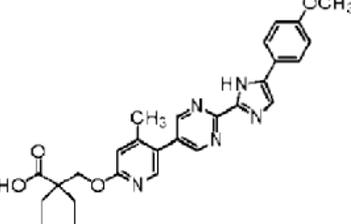
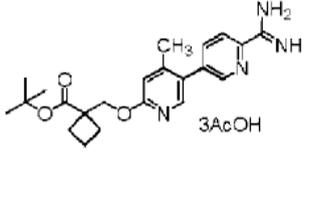
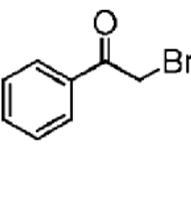
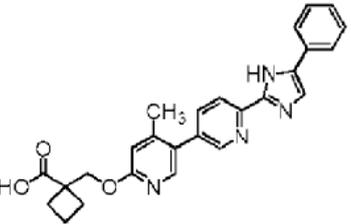
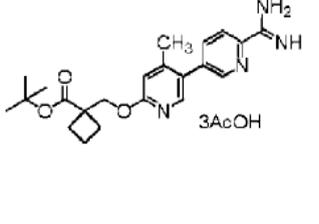
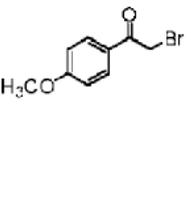
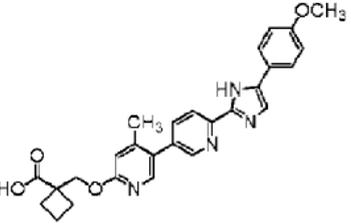
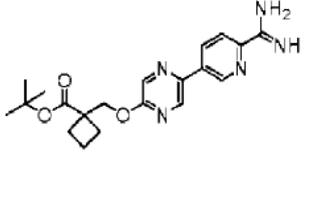
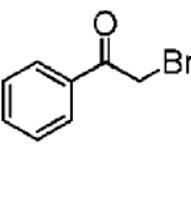
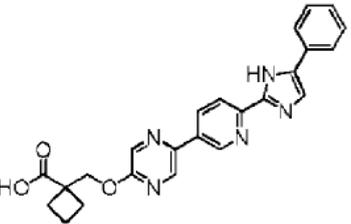
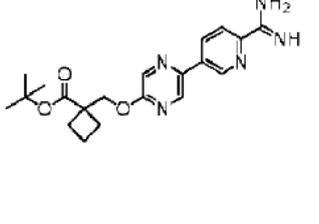
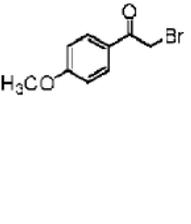
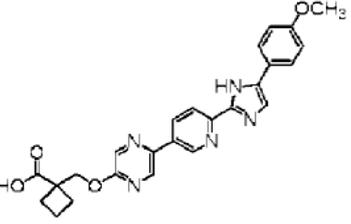
- 20 EM (m/z) 447 [M+H]⁺

Ejemplos 4-2 a 4-16

- 25 Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 4-1 para obtener los compuestos de los ejemplos 4-2 a 4-16 en la tabla 4 a continuación.

[Tabla 4]

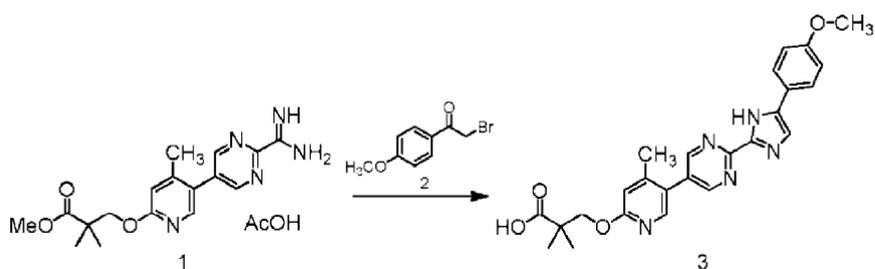
Ejemplo	Material de partida 1	Material de partida 2	Producto	EM (m/z)
4-2				477 [M+H] ⁺
4-3				442 [M+H] ⁺
4-4				472 [M+H] ⁺
4-5				526 [M+H] ⁺
4-6				459 [M+H] ⁺
4-7				489 [M+H] ⁺

4-8				458 [M+H] ⁺
4-9				488 [M+H] ⁺
4-10				441 [M+H] ⁺
4-11				471 [M+H] ⁺
4-12				428 [M+H] ⁺
4-13				458 [M+H] ⁺

4-14				512 [M+H] ⁺
4-15				444 [M+H] ⁺
4-16				474 [M+H] ⁺

Ejemplo 5-1

5 [Fórmula química 69]



Se añadieron el compuesto 1 (300 mg), el compuesto 2 (187 mg) y carbonato de potasio (308 mg) a tetrahidrofurano (8 ml) y se añadió adicionalmente salmuera saturada (8 ml) y se agitó la mezcla a 80 °C durante 5 horas. Después de enfriarse la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y salmuera saturada para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y posteriormente se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = de 100:0 a 94:6). Se disolvió el sólido obtenido en metanol (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) y se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (1,52 ml) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 3 horas. Al residuo obtenido mediante concentración a presión reducida se le añadieron agua y ácido acético, y se lavó con agua el sólido depositado y se secó para obtener el compuesto 3 (117,2 mg).

20 EM (m/z) 460 [M+H]⁺

Ejemplo 5-2

Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 5-1 para obtener un compuesto del ejemplo 5-2 en la tabla 5 a continuación.

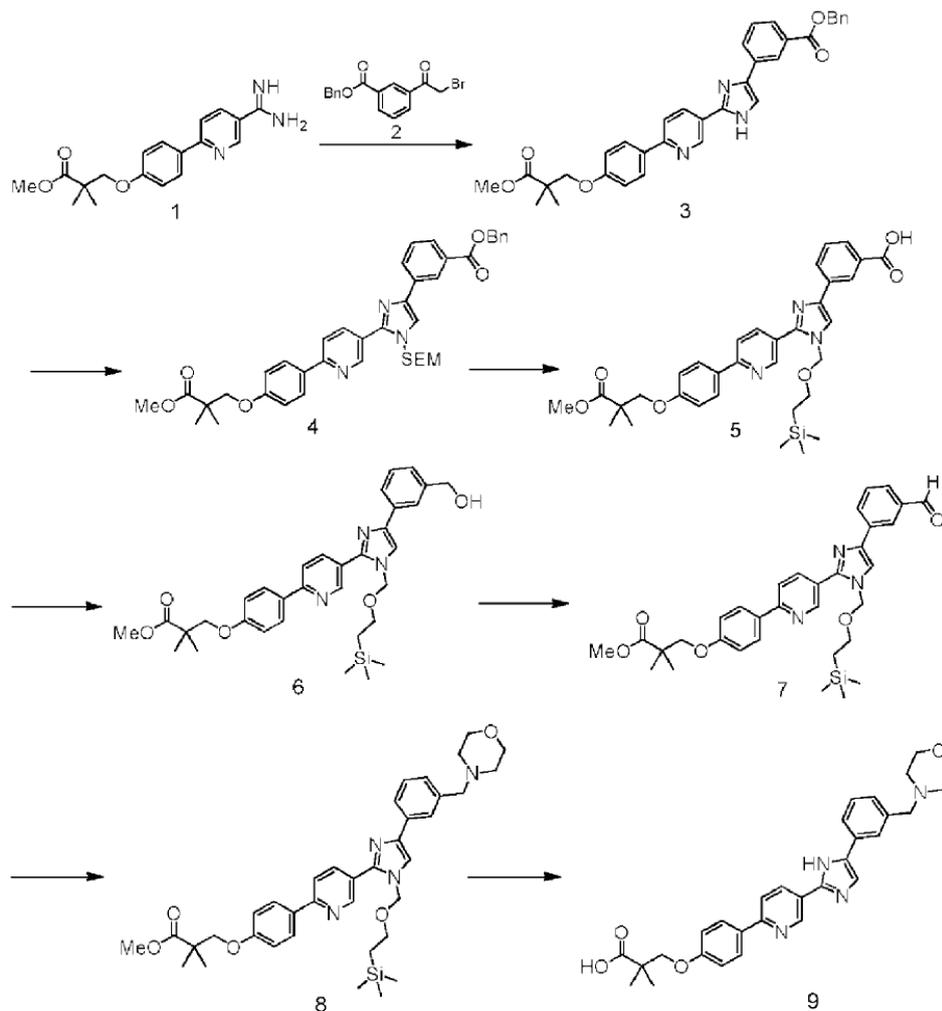
25

[Tabla 5]

Ejemplo	Material de partida 1	Material de partida 2	Producto	EM (m/z)
5-2				498 [M+H] ⁺

5 Ejemplo 6

[Fórmula química 70]



10 (1) Se trataron el compuesto 1 (696 mg) y el compuesto 2 (665 mg) de manera similar al ejemplo 1-1 (1) para obtener el compuesto 3 (938 mg).

15 EM (m/z): 562 [M+H]⁺

(2) Se disolvió el compuesto 3 (936 mg) en N,N-dimetilformamida (9 ml) y se añadió hidruro de sodio al 60 % (87 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla. Después de 1 hora, se

añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (442 μ l) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla durante la noche mientras se devolvió la temperatura gradualmente a la temperatura ambiente. A la disolución de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se llevó a cabo una separación de líquido entre acetato de etilo y agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 85:15 a 65:35) para obtener el compuesto 4 (782 mg).

EM (m/z): 692 [M+H]⁺

(3) Se disolvió el compuesto 4 (782 mg) en metanol (15 ml) y tetrahidrofurano (15 ml), se añadió paladio al 10 %/carbono (300 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno y posteriormente se sustituyó la misma por una atmósfera de hidrógeno, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se filtró la sustancia insoluble a través de un filtro de membrana y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto 5 (658 mg).

EM (m/z): 602 [M+H]⁺

(4) Se disolvió el compuesto 5 (655 mg) en tetrahidrofurano (13 ml) y se añadieron trietilamina (182 ml) y cloroformiato de isobutilo (169 ml) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se filtró el sólido obtenido y se lavó con tetrahidrofurano, y posteriormente al filtrado se le añadió borohidruro de sodio (62 mg) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla durante dos días mientras se devolvió la temperatura a la temperatura ambiente. A la disolución de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se llevó a cabo una separación de líquido entre acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y posteriormente se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = de 100:0 a 95:5) para obtener el compuesto 6 (553 mg).

EM (m/z): 588 [M+H]⁺

(5) Se disolvió el compuesto 6 (551 mg) en diclorometano (11 ml) y se añadió dióxido de manganeso (815 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la sustancia insoluble a través de un filtro de membrana, y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto 7 (443 mg).

EM (m/z): 586 [M+H]⁺

(6) Se disolvió el compuesto 7 (441 mg) en tetrahidrofurano (9 ml) y se añadió morfolina (132 μ l) y se agitó la mezcla. Después de 1 hora, se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (479 mg) y ácido acético (43 μ l) y se agitó adicionalmente la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron diclorometano y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la disolución de reacción para llevar a cabo una separación de líquido. Se lavó la fase orgánica con agua, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 50:50 a 0:100) para obtener el compuesto 8 (477 mg).

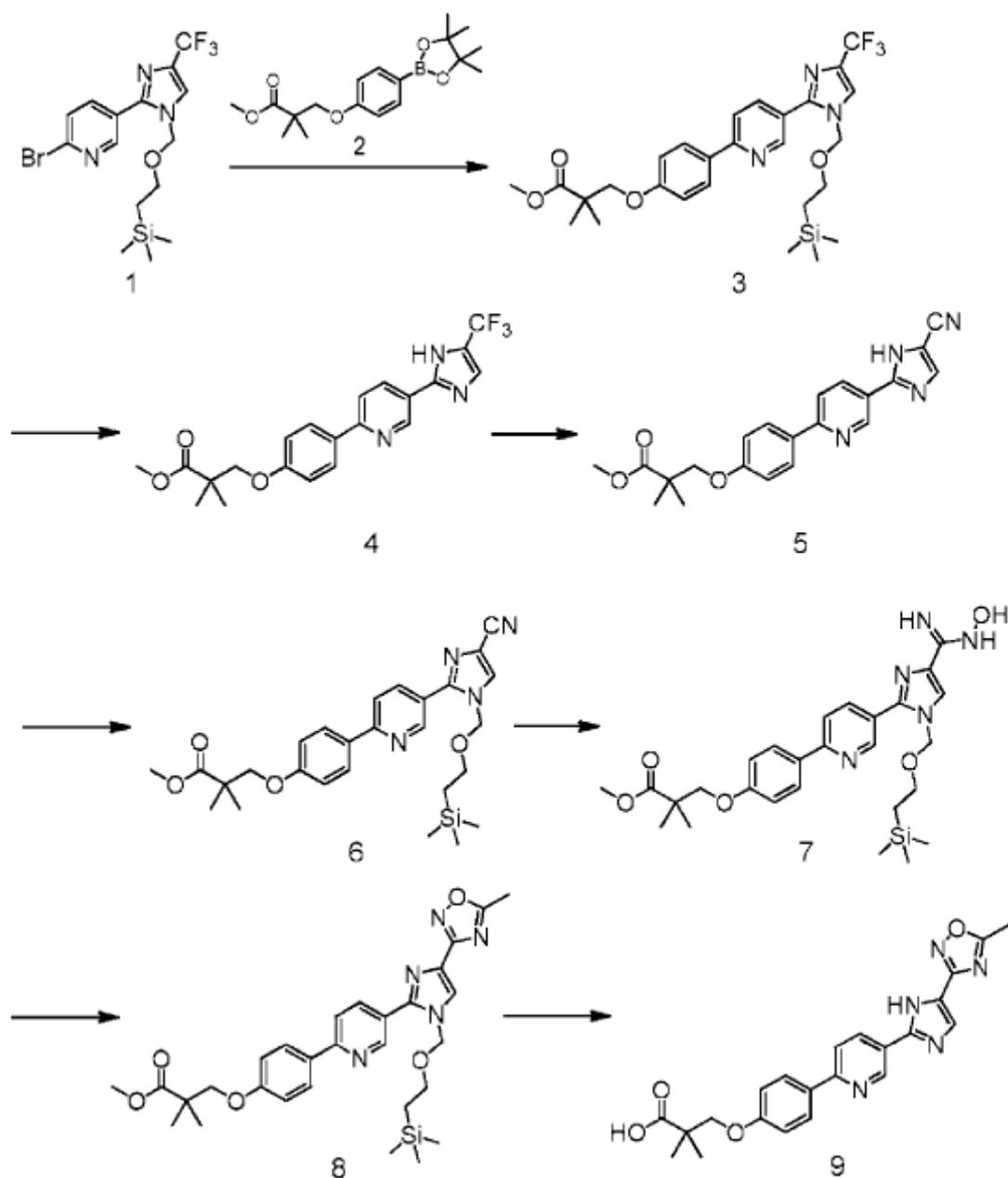
EM (m/z): 657 [M+H]⁺

(7) Se disolvió el compuesto 8 (475 mg) en ácido trifluoroacético (10 ml) y agua (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Después de eliminarse por destilación el disolvente a presión reducida, se añadieron acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo para llevar a cabo una separación de líquido. Se lavó la fase orgánica con agua, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo obtenido en metanol (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) y se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (1,8 ml) se añadió con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 N (1,8 ml) y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante CL-EM preparativa para obtener el compuesto 9 (264 mg).

EM (m/z): 513 [M+H]⁺

Ejemplo 7

[Fórmula química 71]



(1) Se disolvieron el compuesto 1 (1000 mg), el compuesto 2 (986 mg) y un complejo de diclorometano-dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (193 mg) en N,N-dimetilformamida (12 ml) y se añadió una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M (3,55 ml) y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a 65 °C durante 6 horas. Después de enfriarse la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se añadieron salmuera y acetato de etilo para llevar a cabo una separación de líquido. Después de separarse la fase orgánica, se añadieron sulfato de magnesio anhidro y carbón vegetal activado y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 88:12, 80:20 y hasta 75:25) para obtener el compuesto 3 (1,14 g).

EM (m/z): 550 [M+H]⁺

(2) Se disolvió el compuesto 3 (2,56 g) en ácido trifluoroacético (40 ml) y agua (6 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Al residuo obtenido mediante concentración a presión reducida se le añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo y tetrahidrofurano. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada y posteriormente se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = de 100:0 a 95:5) para obtener el compuesto 4 (1,90 g).

EM (m/z): 420 [M+H]⁺

(3) Se disolvió el compuesto 4 (1,88 g) en metanol (20 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) y se añadió amoniaco acuoso al 28 % (40 ml) y se agitó la mezcla a 40 °C durante la noche. Además, se añadió amoniaco acuoso al 28 % (10 ml) en dos partes, y se agitó la mezcla a 40 °C durante la noche. Después de devolverse la temperatura de la disolución de reacción a la temperatura ambiente, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida, y se añadieron acetato de etilo, tetrahidrofurano y agua al residuo obtenido para llevar a cabo una separación de líquido. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada y posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido con cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = de 100:0 a 96:4) para obtener el compuesto 5 (1,16 g).

EM (m/z): 377 [M+H]⁺

(4) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 6 (2) usando el compuesto 5 (854 mg) para obtener el compuesto 6 (1,09 g).

EM (m/z): 507 [M+H]⁺

(5) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo de referencia 7-1 (4) usando el compuesto 6 (1,08 g) para obtener el compuesto 7 (1,14 g).

EM (m/z): 540 [M+H]⁺

(6) Al compuesto 7 (1,14 g) se le añadió anhídrido acético (15 ml) y se agitó la mezcla a 120 °C durante 2 horas. Después de devolverse la temperatura de la disolución de reacción a la temperatura ambiente, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida (incluyendo un procedimiento azeotrópico usando tolueno (tres veces)), al residuo obtenido se le añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, y se extrajo adicionalmente la fase acuosa así obtenida con acetato de etilo. Después de combinarse las fases orgánicas y secarse sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo) para obtener el compuesto 8 (679 mg).

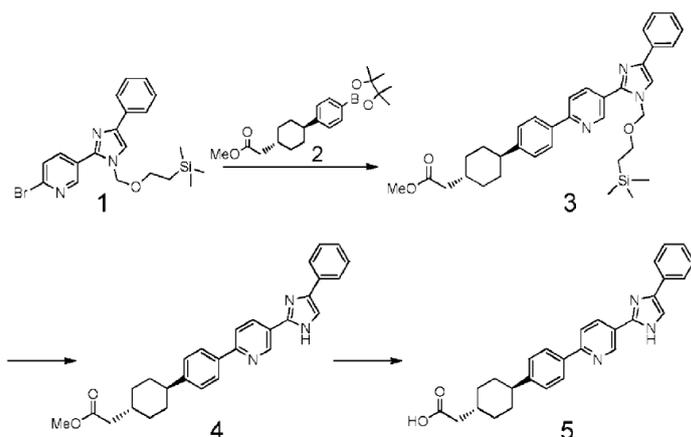
EM (m/z): 564 [M+H]⁺

(7) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 6 (7) usando el compuesto 8 (672 mg) para obtener el compuesto 9 (389 mg).

EM (m/z): 420 [M+H]⁺

Ejemplo 8

[Fórmula química 72]



(1) Se disolvieron el compuesto 1 (102 mg) y el compuesto 2 (119 mg) en dimetilformamida (2,5 ml) y se añadieron un complejo de cloruro de paladio (dppf)-cloruro de metileno (10 mg) y una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M (0,5 ml) y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a 70 °C durante 8 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción para llevar a cabo una separación de líquido, a la fase orgánica se le añadió hexano, y se lavó la disolución con agua y salmuera saturada. Después se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido mediante

cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = de 90:10 a 67:33) para obtener el compuesto 3 (81 mg).

EM (m/z): 582 [M+H]⁺

5 (2) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 7 (2) usando el compuesto 3 (80 mg) para obtener el compuesto 4 (51 mg).

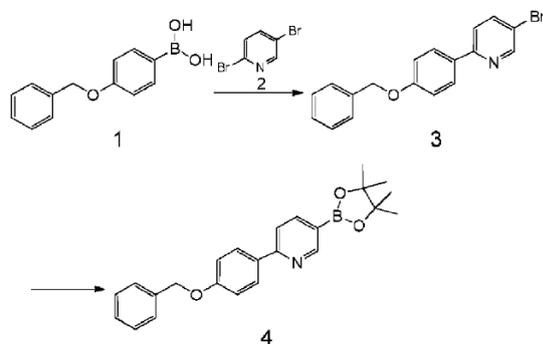
EM (m/z): 452 [M+H]⁺

10 (3) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 1-1 (2) usando el compuesto 4 (43 mg) para obtener el compuesto 5 (36 mg).

EM (m/z): 438 [M+H]⁺

15 Ejemplo 9

[Fórmula química 73]



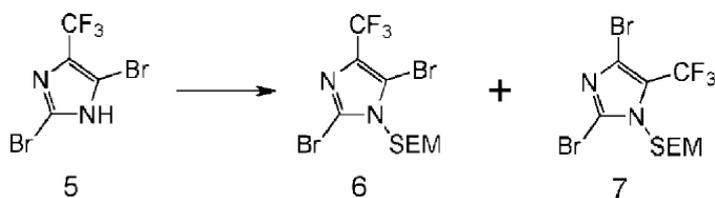
20 (1) Se añadieron el compuesto 1 (9,43 g), el compuesto 2 (10 g) y carbonato de sodio (8,77 g) a un disolvente mixto de tolueno (285 ml), etanol (143 ml) y agua (143 ml) y se reemplazó la atmósfera por una atmósfera de nitrógeno. A esto se le añadió tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0,48 g) y se calentó la mezcla a reflujo durante 16 horas. Después de enfriarse la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y posteriormente se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se cristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo para obtener el compuesto 3 (10,55 g).

30 EM (m/z): 340/342 [M+H]⁺

35 (2) Se añadieron el compuesto 3 (1000 mg), bis(pinacolato)diborano (933 mg) y acetato de potasio (865 mg) a 1,4-dioxano (29 ml) y se sometió la mezcla a sustitución de nitrógeno. A esto se le añadieron un complejo de cloruro de paladio (dppf)-cloruro de metileno (72 mg) y dppf (49 mg) y luego se llevó a cabo sustitución de nitrógeno, y se agitó la mezcla a 80 °C durante la noche. A la disolución de reacción se le añadieron agua y acetato de etilo, y se agitó la mezcla, y se filtró a través de Celite. Se separó la fase orgánica, y se añadieron sulfato de magnesio anhidro y carbón vegetal activado, y se filtró la mezcla a través de Celite. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió metanol, y se recogió el sólido mediante filtración para obtener el compuesto 4 (803 mg).

40 EM (m/z): 388 [M+H]⁺

[Fórmula química 74]

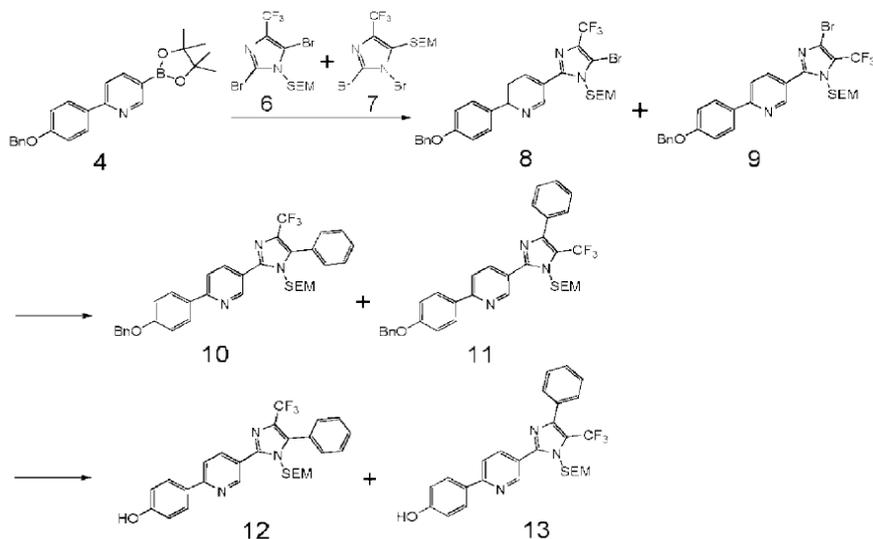


45 (3) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 6 (2) usando el compuesto 5 (10 g) para obtener una

mezcla del compuesto 6 y el compuesto 7 (13,27 g).

EM (m/z): 423/425 [M+H]⁺

5 [Fórmula química 75]



10 (4) Se añadieron el compuesto 4 (800 mg) y la mezcla del compuesto 6 y el compuesto 7 (1139 mg) a un disolvente mixto de una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M (4131 ml) y dimetoxietano (17 ml) y se sometió la mezcla a sustitución de nitrógeno. A esto se le añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (24 mg) y se agitó la mezcla a 80 °C durante 12 horas. A la disolución de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua, y se agitó la mezcla. Se separó por filtración la sustancia insoluble. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 91:9 a 67:33) para obtener una mezcla del compuesto 8 y el compuesto 9 (749 mg).

EM (m/z): 604/606 [M+H]⁺

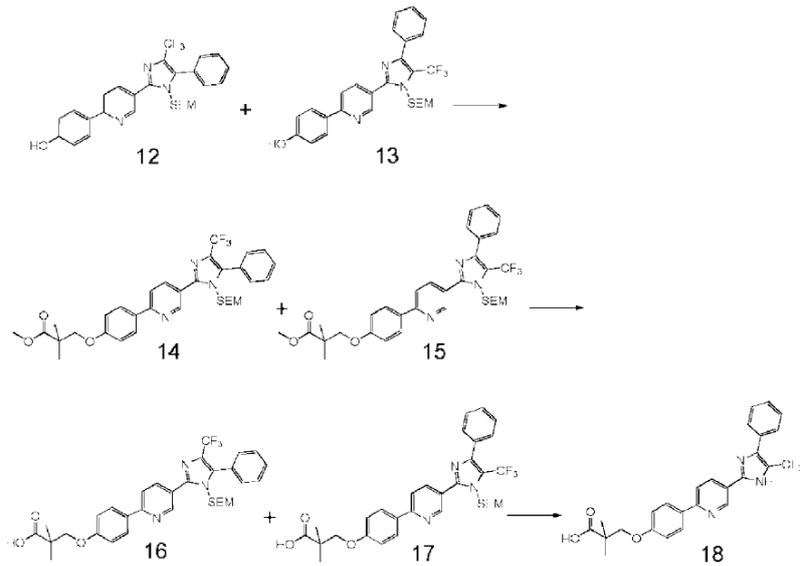
20 (5) Se añadieron una mezcla del compuesto 8 y el compuesto 9 (500 mg), ácido fenilborónico (151 mg) y una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M (1654 ml) a un disolvente mixto de dimetoxietano (5 ml) y etanol (5 ml) y se sometió la mezcla a sustitución de nitrógeno. A esto se le añadió un complejo de cloruro de paladio (dppf)-cloruro de metileno (68 mg) y se agitó la mezcla a 80 °C durante la noche. Se añadieron acetato de etilo y agua a la disolución de reacción para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica y se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 90:10 a 85:15) para obtener una mezcla del compuesto 10 y el compuesto 11 (403 mg).

EM (m/z): 602 [M+H]⁺

30 (6) Se disolvió la mezcla del compuesto 10 y el compuesto 11 (400 mg) en metanol (8 ml) y se añadió paladio/carbono (80 mg), y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas. Se filtró la materia insoluble a través de un filtro de membrana, y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener una mezcla del compuesto 12 y el compuesto 13 (300 mg).

35 EM (m/z): 512 [M+H]⁺

[Fórmula química 76]



(7) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo de referencia 7-1 (1) usando la mezcla del compuesto 12 y el compuesto 13 (300 mg) para obtener una mezcla del compuesto 14 y el compuesto 15 (58 mg).

5

EM (m/z): 626 [M+H]⁺

(8) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 1-1 (2) usando la mezcla del compuesto 14 y el compuesto 15 (58 mg) para obtener una mezcla del compuesto 16 y el compuesto 17 (57 mg).

10

EM (m/z): 612 [M+H]⁺

(9) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 7 (2) usando la mezcla del compuesto 16 y el compuesto 17 (57 mg) para obtener el compuesto 18 (34 mg).

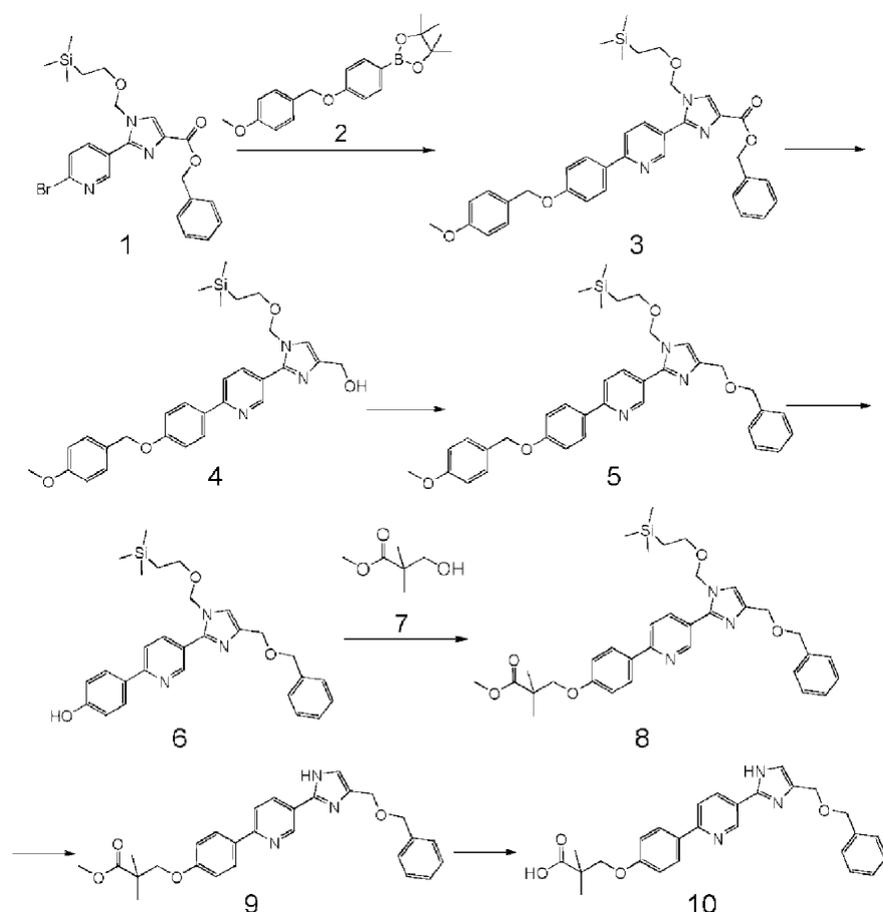
15

EM (m/z): 482 [M+H]⁺

Ejemplo 10

20

[Fórmula química 77]



(1) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 7 (1) usando el compuesto 1 (6,69 g) y el compuesto 2 (6,04 g) para obtener el compuesto 3 (6,54 g).

5

EM (m/z): 622 [M+H]⁺

(2) Se disolvió el compuesto 3 (1,14 g) en tetrahidrofurano (30 ml) y se añadió hidruro de litio y aluminio (104 mg) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a 0 °C durante 20 minutos. A la disolución de reacción se le añadieron de manera secuencial agua (1 ml), una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 15 % (1 ml) y agua (2 ml) y se agitó la mezcla con enfriamiento con hielo durante 30 minutos. Se filtró la disolución de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió el residuo obtenido en tetrahidrofurano, se ajustó el pH para ser inferior a 4 con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10 %, y se añadió acetato de etilo para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica y se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = de 100:0 a 85:15), al sólido obtenido se le añadieron acetato de etilo y n-hexano enfriados con hielo, y se recogió el sólido mediante filtración para obtener el compuesto 4 (872 mg).

10

15

20

EM (m/z): 518 [M+H]⁺

(3) Se disolvió el compuesto 4 (290 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) y N,N-dimetilformamida (10 ml) y se añadió hidruro de sodio al 60 % (34 mg) y se sonicó la mezcla durante 1 minuto. A esto se le añadió bromuro de bencilo (125 mg) a temperatura ambiente, y se agitó adicionalmente la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadieron dietil éter, n-hexano, acetato de etilo y agua a la disolución de reacción para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica y se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió diisopropil éter y n hexano, y se recogió el sólido mediante filtración para obtener el compuesto 5 (293 mg).

25

30

EM (m/z): 608 [M+H]⁺

(4) Se disolvió el compuesto 5 (290 mg) en cloruro de metileno (8 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (4 ml) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla durante 1 hora en las mismas condiciones. A la mezcla de reacción se le

añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para basicarla (> pH 8) y se llevó a cabo una separación de líquido mediante adición de acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = de 100:0 a 90:10), al residuo obtenido se le añadió diisopropil éter y n-hexano, y se recogió el sólido mediante filtración para obtener el compuesto 6 (209 mg).

EM (m/z): 488 [M+H]⁺

10 (5) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo de referencia 7-1 (1) usando el compuesto 6 (208 mg) y el compuesto 7 (113 mg) para obtener el compuesto 8 (127 mg).

EM (m/z): 602 [M+H]⁺

15 (6) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 7 (2) usando el compuesto 8 (127 mg) para obtener el compuesto 9 (67 mg).

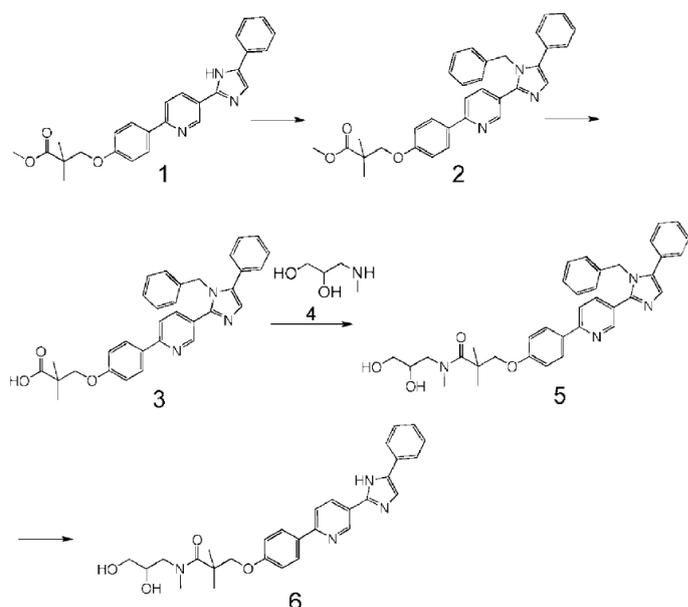
EM (m/z): 472 [M+H]⁺

20 (7) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 1-1 (2) usando el compuesto 9 (67 mg) para obtener el compuesto 10 (34 mg).

EM (m/z): 458 [M+H]⁺

25 Ejemplo 11

[Fórmula química 78]



30 (1) Se disolvió el compuesto 1 (2,46 g) en un disolvente mixto de N,N-dimetilformamida (10 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) y se añadió hidruro de sodio al 60 % (276 mg) con enfriamiento con hielo. Después de agitarse la disolución de reacción durante 5 minutos, a esta disolución se le añadió bromuro de bencilo (1,18 g) y se agitó adicionalmente la disolución con enfriamiento con hielo durante 2 horas. A la disolución de reacción se le añadió una disolución acuosa de ácido cítrico al 10 % para ajustar el pH a 4, y se añadió dietil éter para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica y se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:acetato de etilo = de 100:0 a 85:15) para obtener el compuesto 2 (2,82 g).

40 EM (m/z): 518 [M+H]⁺

(2) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 1-1 (2) usando el compuesto 2 (2,82 g) para obtener el compuesto 3 (2,58 g).

EM (m/z): 504 [M+H]⁺

5 (3) Se añadieron el compuesto 3 (200 mg), el compuesto 4 (83 mg), 1-hidroxibenzotriazol (107 mg) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (152 mg) a N,N-dimetilformamida, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante dos días. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida, y se añadieron acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo obtenido para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, y se lavó con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10 %, agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = de 100:0 a 85:15) para obtener el compuesto 5 (119 mg).

EM (m/z): 591 [M+H]⁺

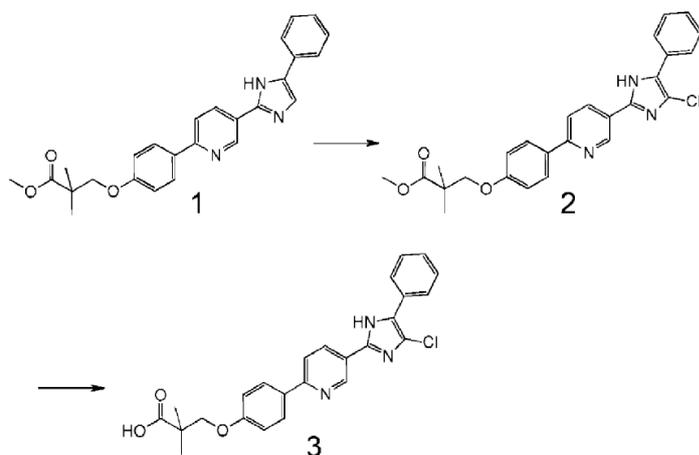
15 (4) Se disolvió el compuesto 5 (115 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) y se añadió hidróxido de paladio al 20 %-carbono (130 mg) y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 8 horas. Se sustituyó el disolvente por etanol (10 ml) y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a 75 °C durante 4 horas. Se sometió la disolución de reacción a sustitución de gas nitrógeno, posteriormente se diluyó con cloroformo y metanol, y se filtró. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida, se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = de 100:0 a 85:15), se solidificó el aceite obtenido con dietil éter y diisopropil éter, y se recogió mediante filtración el sólido obtenido para obtener el compuesto 6 (36 mg).

EM (m/z): 501 [M+H]⁺

25

Ejemplo 12

[Fórmula química 79]



30

35 (1) Se añadieron el compuesto 1 (véase el compuesto 3 en el ejemplo 1-1) (200 mg) y N-clorosuccinimida (102 mg) a cloroformo (30 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió N-clorosuccinimida adicional (102 mg), y se agitó adicionalmente la mezcla durante 4 horas. Se purificó la disolución de reacción mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:acetato de etilo = de 100:0 a 50:50) y se solidificó el aceite obtenido con diisopropil éter, y se diluyó con n-hexano. Posteriormente, se recogió el sólido mediante filtración para obtener el compuesto 2 (207 mg).

EM (m/z): 462/464 [M+H]⁺

40

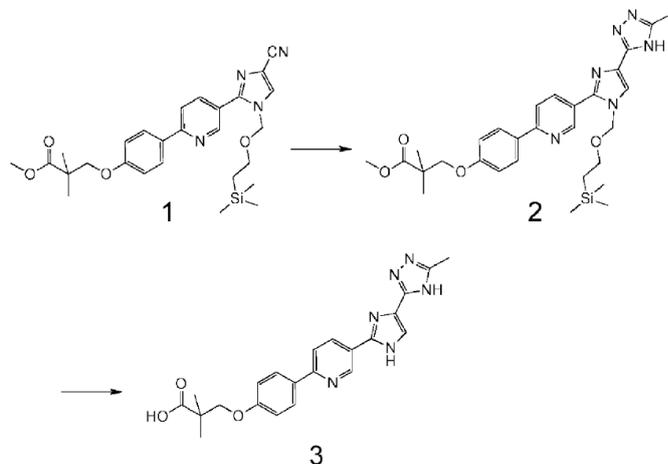
45 (2) Se añadieron el compuesto 2 (100 mg), metanol (500 ml) e hidruro de sodio al 60 % (26 mg) a 1,4-dioxano (5 ml) y se agitó la mezcla a 95 °C durante 1 hora. Se añadió N,N-dimetilacetamida (5 ml), y se agitó la mezcla a 95 °C durante la noche. Se añadieron una disolución acuosa de ácido cítrico al 10 %, N-hexano y acetato de etilo a la mezcla de reacción para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:acetato de etilo = de 100:0 a 50:50) y al sólido obtenido se le añadieron diisopropil éter y alcohol isopropílico, y se filtró para obtener el compuesto 3 (51 mg).

EM (m/z): 448/450 [M+H]⁺

Ejemplo 13

[Fórmula química 80]

5



10

(1) Se añadieron el compuesto 1 (250 mg), clorhidrato de acetamida (70 mg), bromuro de cobre (4 mg) y carbonato de cesio (482 mg) a dimetilsulfóxido (4 ml) y se agitó la mezcla a 120 °C durante la noche. A la disolución de reacción se le añadieron agua y acetato de etilo, y se agitó la mezcla. Se filtró la sustancia insoluble. Se separó la fase orgánica del filtrado, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroforno:metanol = de 100:0 a 90:10), CL-EM preparativa, y cromatografía en columna de gel de sílice-diol (n-hexano:acetato de etilo = de 50:50 a 0:100) para obtener el compuesto 2 (20,4 mg).

15

EM (m/z): 563 [M+H]⁺

20

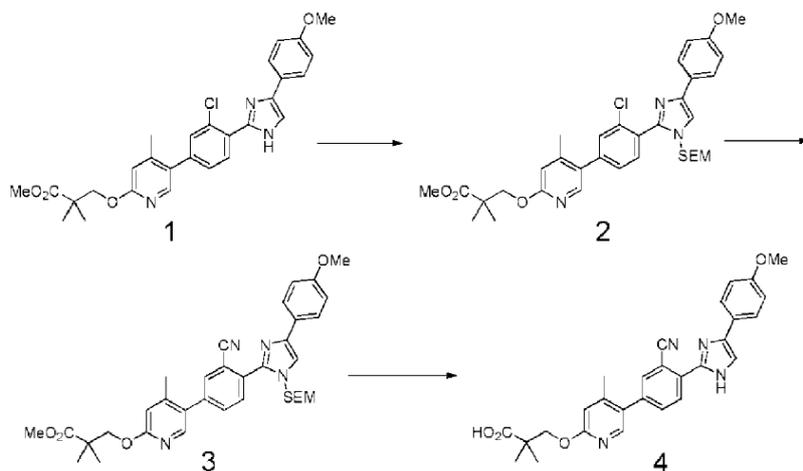
(2) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 6 (7) usando el compuesto 2 (19 mg) para obtener el compuesto 3 (11,5 mg).

EM (m/z): 419 [M+H]⁺

Ejemplo 14

25

[Fórmula química 81]



30

(1) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 6 (2) usando el compuesto 1 (120 mg) para obtener el compuesto 2 (112 mg).

EM (m/z): 636/638 [M+H]⁺

(2) Se añadieron el compuesto 2 (110 mg), $K_4[Fe(CN)_6] \cdot 3H_2O$ (37 mg), acetato de paladio (4 mg), butil-di-1-adamantilfosfina (19 mg) y carbonato de sodio (4 mg) a N-metilpirrolidona (2 ml) y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a 140 °C durante 2,5 horas y luego a 160 °C durante 3 horas. Después de enfriarse la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua a la misma para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 90:10 a 50:50) para obtener el compuesto 3 (32 mg).

10 EM (m/z): 627 [M+H]⁺

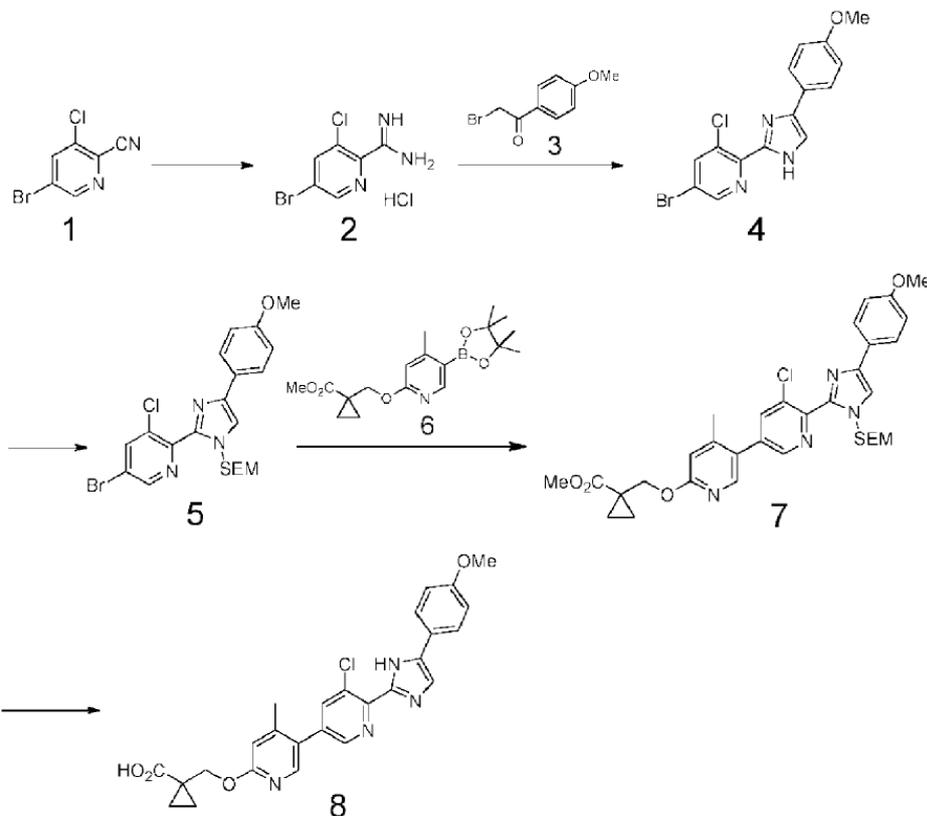
(3) Al compuesto 3 (30 mg) se le añadió una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio-tetrahidrofurano (239 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 horas y además 60 °C durante 4 horas. Se añadieron una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo a la disolución de reacción para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo obtenido en metanol (1 ml) se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (479 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de añadirse ácido clorhídrico 1 N (479 ml) a la disolución de reacción, se añadió acetato de etilo para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Después de purificarse el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 100:0 a 90:10), se añadió dietil éter. Se recogió el sólido mediante filtración y se secó para obtener el compuesto 4 (13,8 mg).

25 EM (m/z): 483 [M+H]⁺

Ejemplo 15-1

[Fórmula química 82]

30



(1) Se disolvió el compuesto 1 (1394 mg) en metanol (14 ml) y se añadió metilato de sodio (35 mg), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se le añadió cloruro de amonio (377 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se calentó a reflujo durante 7 horas.

35

Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo, y se recogió el sólido mediante filtración y se secó para obtener el compuesto 2 (1268 mg) como una sal de clorhidrato.

EM (m/z): 234/236 [M+H]⁺

(2) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 3-1 (1) usando el compuesto 2 (600 mg) y el compuesto 3 (533 mg) para obtener el compuesto 4 (465 mg).

EM (m/z): 364/366 [M+H]⁺

(3) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 6 (2) usando el compuesto 4 (450 mg) para obtener el compuesto 5 (605 mg).

EM (m/z): 494/496 [M+H]⁺

(4) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 7 (1) usando el compuesto 5 (300 mg) y el compuesto 6 (253 mg) para obtener el compuesto 7 (88 mg).

EM (m/z): 634/635 [M+H]⁺

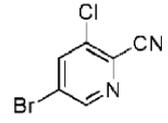
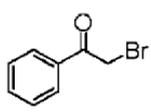
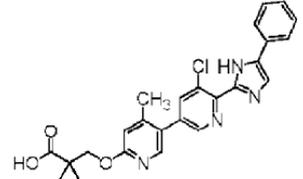
(5) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 6 (7) usando el compuesto 7 (85 mg) para obtener el compuesto 8 (59 mg).

EM (m/z): 491/493 [M+H]⁺

Ejemplo 15-2

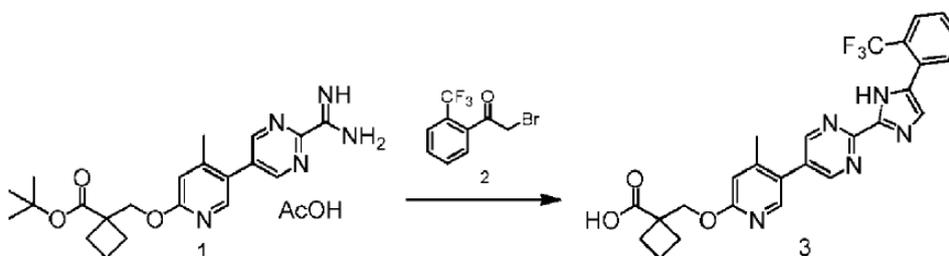
Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 15-1 para obtener un compuesto del ejemplo 15-2 en la tabla 6 a continuación.

[Tabla 6]

Ejemplo	Material de partida	Bromocetona	Producto	EM (m/z)
15-2				461/463 [M+H] ⁺

Ejemplo 16

[Fórmula química 83]



Se añadieron el compuesto 1 (véase el ejemplo de referencia 7-11) (200 mg), el compuesto 2 (175 mg) y carbonato de potasio (242 mg) a un disolvente mixto de cloroformo (5 ml) y salmuera saturada (5 ml) y se agitó la mezcla a 70 °C durante 7 horas. Se separó la fase orgánica de la disolución de reacción y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y posteriormente se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo obtenido en metanol (7 ml) y tetrahidrofurano (7 ml), se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (2186 µl) se añadió, y se agitó la mezcla a 50 °C durante 5 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, y al

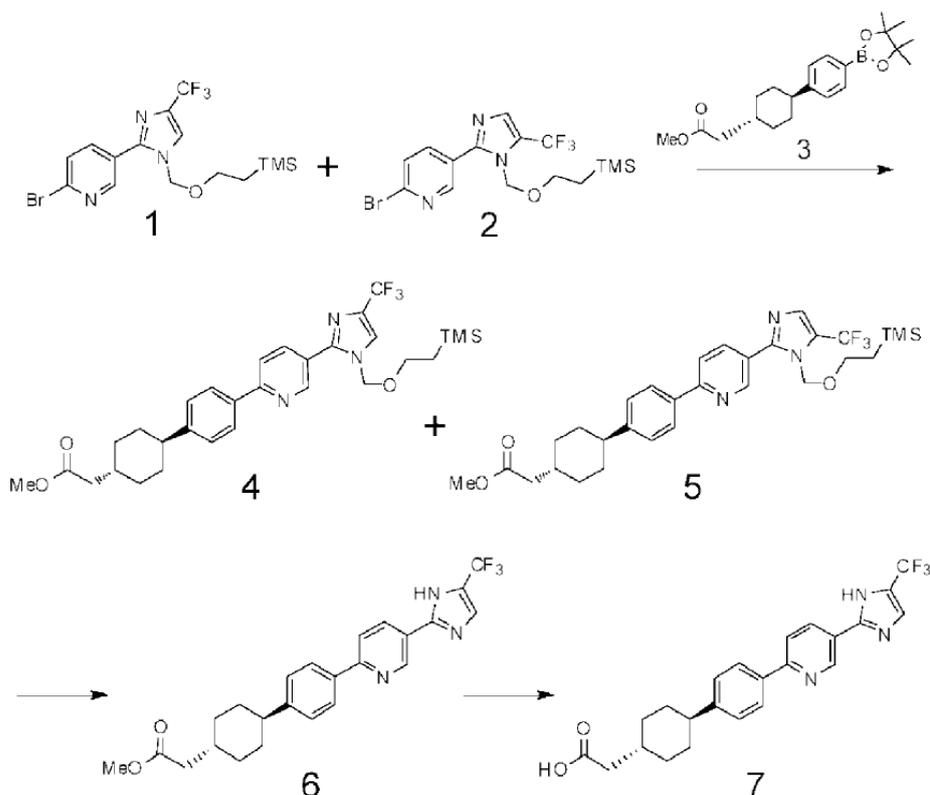
residuo obtenido se le añadió ácido trifluoroacético (5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 7 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió una pequeña cantidad de tetrahidrofurano, y se neutralizó con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N. Después de añadirse unas cuantas gotas de ácido acético a la disolución de reacción, se añadió acetato de etilo a la misma para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y posteriormente se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = de 100:0 a 94:6), se solidificó en dietil éter y se recogió mediante filtración para obtener el compuesto 3 (12,3 mg).

10 EM (m/z): 510 [M+H]⁺

Ejemplo 17

[Fórmula química 84]

15



(1) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 7 (1) usando una mezcla del compuesto 1 y el compuesto 2 (300 mg) y el compuesto 3 (357 mg) para obtener una mezcla del compuesto 4 y el compuesto 5 (317 mg).

20 EM (m/z): 574 [M+H]⁺

(2) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 7 (2) usando la mezcla del compuesto 4 y el compuesto 5 (369 mg) para obtener el compuesto 6 (235 mg).

25 EM (m/z): 444 [M+H]⁺

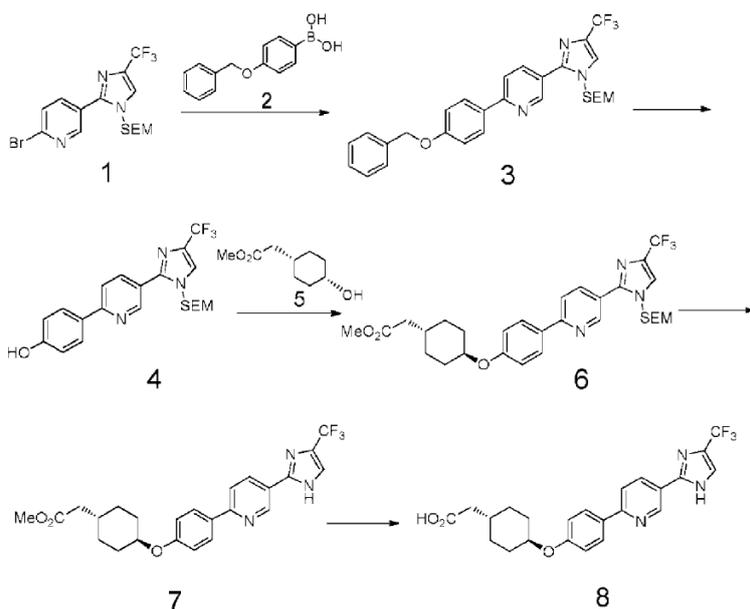
(3) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 1-1 (2) usando el compuesto 6 (195 mg) para obtener el compuesto 7 (160 mg).

30 EM (m/z): 430 [M+H]⁺

Ejemplo 18-1

35

[Fórmula química 85]



(1) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 7 (1) usando el compuesto 1 (1,0 g) y el compuesto 2 (1,08 g) para obtener el compuesto 3 (1,04 g).

5

EM (m/z): 525 [M+H]⁺

(2) Se disolvió el compuesto 3 (770 mg) en metanol (8 ml) y tetrahidrofurano (6 ml), se añadió paladio al 10 %-carbono (154 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno, se sustituyó la misma por una atmósfera de hidrógeno, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de un filtro de membrana, y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con metanol, a esto se le añadió carbón vegetal activado, se filtró la mezcla a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se cristalizó el residuo mediante sonicación para obtener el compuesto 4 (612 mg).

10

EM (m/z): 436 [M+H]⁺

(3) Se mezclaron el compuesto 4 (150 mg), el compuesto 5 (119 mg) y 1,1'-(azodicarbnil)dipiperidina (ADDP) (217 mg) en tetrahidrofurano (3 ml), a esto se le añadió tributilfosfina (213 ml) y se agitó la mezcla a 70 °C durante 8 horas. Se añadieron adicionalmente el compuesto 5 (119 mg), 1,1'-(azodicarbnil)dipiperidina (217 mg) y tributilfosfina (213 ml), y se agitó la mezcla a 70 °C durante además 2,5 horas. A la disolución de reacción se le añadió dietil éter, y se filtró la materia insoluble. Se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 85:15 a 67:33) para obtener el compuesto 6 (117 mg).

20

EM (m/z): 590 [M+H]⁺

(4) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 7 (2) usando el compuesto 6 (117 mg) para obtener el compuesto 7 (74 mg).

30

EM (m/z): 460 [M+H]⁺

(5) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 1-1 (2) usando el compuesto 7 (73 mg) para obtener el compuesto 8 (27,5 mg).

35

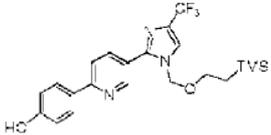
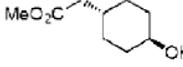
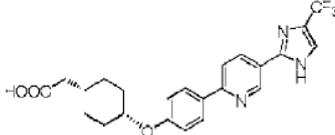
EM (m/z): 446 [M+H]⁺

Ejemplo 18-2

Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 18-1 para obtener un compuesto del ejemplo 18-2 en la tabla 7 a continuación.

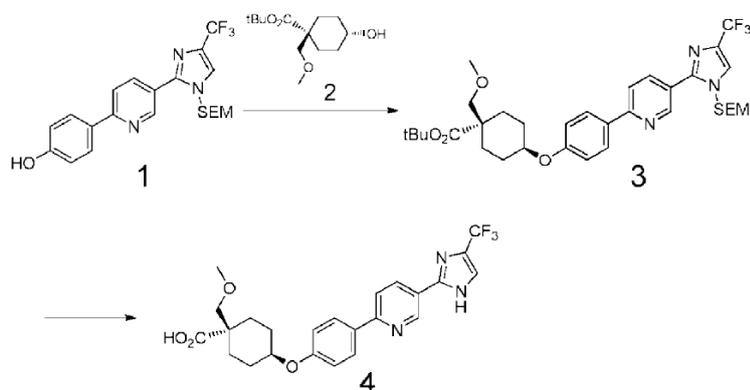
40

[Tabla 7]

Ejemplo	Producto intermedio 1	Producto intermedio 2	Producto	EM (m/z)
18-2				446 [M+H] ⁺

Ejemplo 19-1

5 [Fórmula química 86]



10 (1) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 18-1 (3) usando el compuesto 1 (100 mg) y el compuesto 2 (168 mg) para obtener el compuesto 3 (152 mg).

EM (m/z): 662 [M+H]⁺

15 (2) Se disolvió el compuesto 3 (151 mg) en ácido trifluoroacético (3 ml) y agua (0,3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, se disolvió el residuo obtenido en tetrahidrofurano, y se añadieron tampón fosfato 0,1 N (pH 7) y acetato de etilo para mezclarse. Se separó la fase orgánica y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió metanol enfriado, y se recogió el sólido mediante filtración para obtener el compuesto 4 (89,7 mg).

20 EM (m/z): 476 [M+H]⁺

Ejemplos 19-2 a 19-4

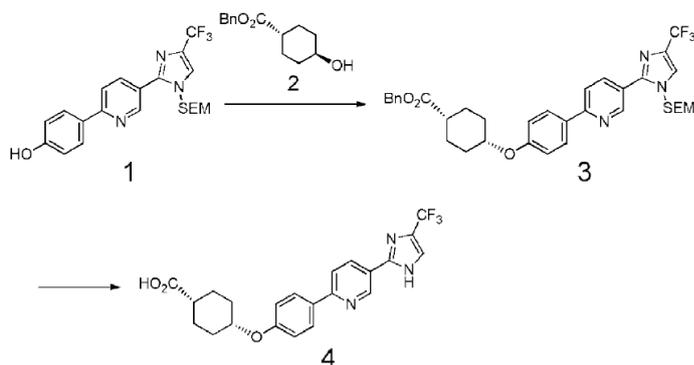
25 Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 19-1 para obtener los compuestos de los ejemplos 19-2 a 19-4 en la tabla 8 a continuación.

[Tabla 7]

Ejemplo	Producto intermedio 1	Producto intermedio 2	Producto	EM (m/z)
19-2				476 [M+H] ⁺
19-3				490 [M+H] ⁺
19-4				477 [M+H] ⁺

Ejemplo 20-1

5 [Fórmula química 87]



10 (1) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 18-1 (3) usando el compuesto 1 (200 mg) y el compuesto 2 (323 mg) para obtener el compuesto 3 (232 mg).

EM (m/z): 652 [M+H]⁺

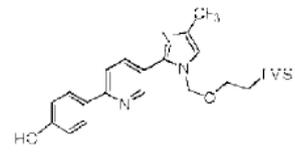
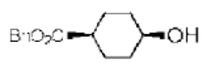
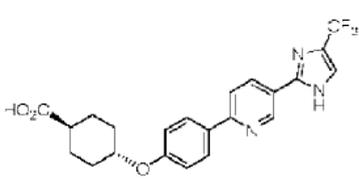
15 (2) Se disolvió el compuesto 3 (230 mg) en ácido trifluoroacético (2,3 ml) y agua (0,2 ml) y se dejó en reposo la mezcla a temperatura ambiente durante un día. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, y se añadieron acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo obtenido en metanol (4,6 ml) y tetrahidrofurano (2,3 ml), se añadió paladio al 10 %-carbono (46 mg), y se agitó la mezcla bajo
20 una atmósfera de hidrógeno durante 7 horas. Se filtró la disolución de reacción, se concentró el filtrado a presión reducida, y se recogió mediante filtración el sólido obtenido y se secó para obtener el compuesto 4 (145 mg).

EM (m/z): 432 [M+H]⁺

25 Ejemplo 20-2

Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 20-1 para obtener un compuesto del ejemplo 20-2 en la tabla 9 a continuación.

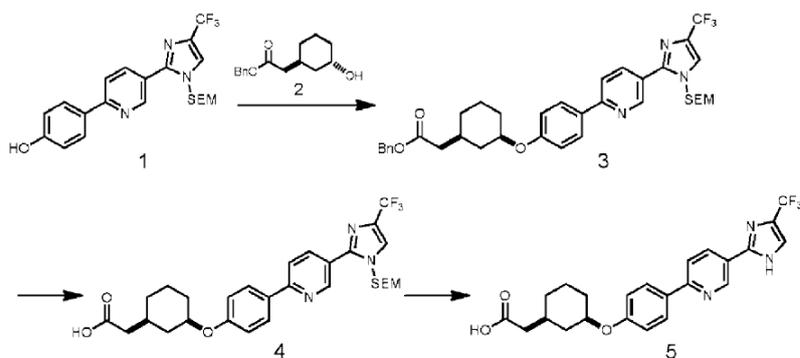
30 [Tabla 9]

Ejemplo	Producto intermedio 1	Producto intermedio 2	Producto	EM (m/z)
20-2				432 [M+H] ⁺

Ejemplo 21-1

5

[Fórmula química 88]



10 (1) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 18-1 (3) usando el compuesto 1 (300 mg) y el compuesto 2 (343 mg) para obtener el compuesto 3 (438 mg).

EM (m/z): 666 [M+H]⁺

15 (2) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 18-1 (2) usando el compuesto 3 (438 mg) para obtener el compuesto 4 (260 mg).

EM (m/z): 576 [M+H]⁺

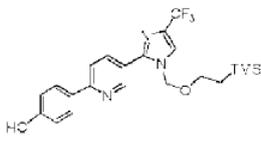
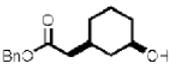
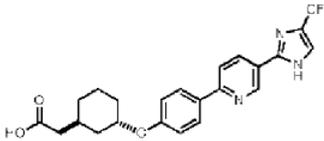
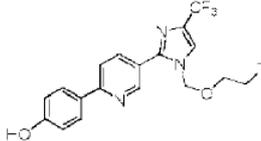
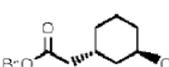
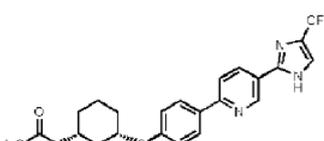
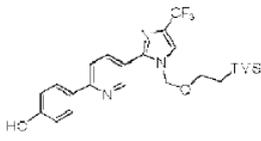
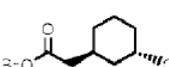
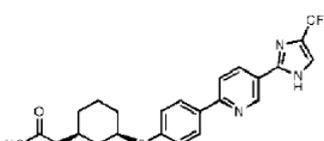
20 (3) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 7 (2) usando el compuesto 4 (260 mg) para obtener el compuesto 5 (185 mg) como un racemato.

EM (m/z): 446 [M+H]⁺

25 Ejemplos 21-2 a 21-4

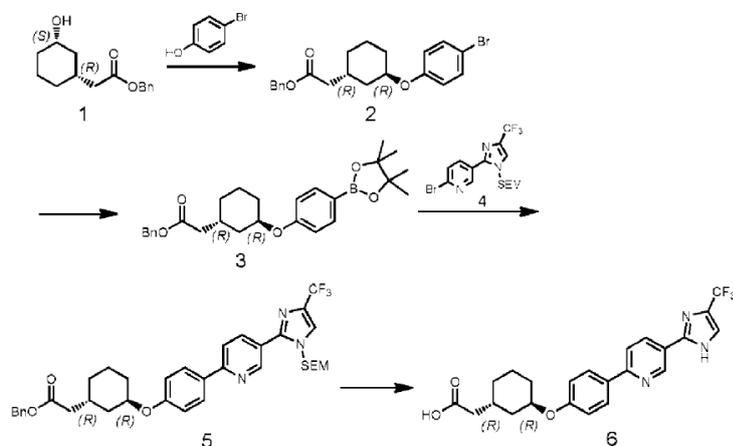
Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 21-1 para obtener los compuestos de los ejemplos 21-2 a 21-4 en la tabla 10 a continuación.

30 [Tabla 10]

Ejemplo	Producto intermedio 1	Producto intermedio 2	Producto	EM (m/z)
21-2				446 [M+H] ⁺
21-3				446 [M+H] ⁺
21-4				446 [M+H] ⁺

Ejemplo 22

5 [Fórmula química 89]



10 (1) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 18-1 (3) usando el compuesto 1 (1,55 g) y 4-bromofenol (1,62 g) para obtener el compuesto 2 (0,408 g).

EM (m/z): 420/422 [M+NH₄]⁺

15 (2) Se añadieron el compuesto 2 (400 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (18 mg), 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo (X-PHOS) (19 mg), acetato de potasio (292 mg) y bis-pinacolato-diboro (504 mg) a 1,4-dioxano (20 ml) y se calentó la mezcla a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se enfrió la disolución de reacción hasta temperatura ambiente y posteriormente se filtró a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 99:1 a 93:7) para obtener el compuesto 3 (461 mg).

20 (3) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 7 (1) usando el compuesto 3 (460 mg) y el compuesto 4 (287 mg) para obtener el compuesto 5 (521 mg).

EM (m/z): 666 [M+H]⁺

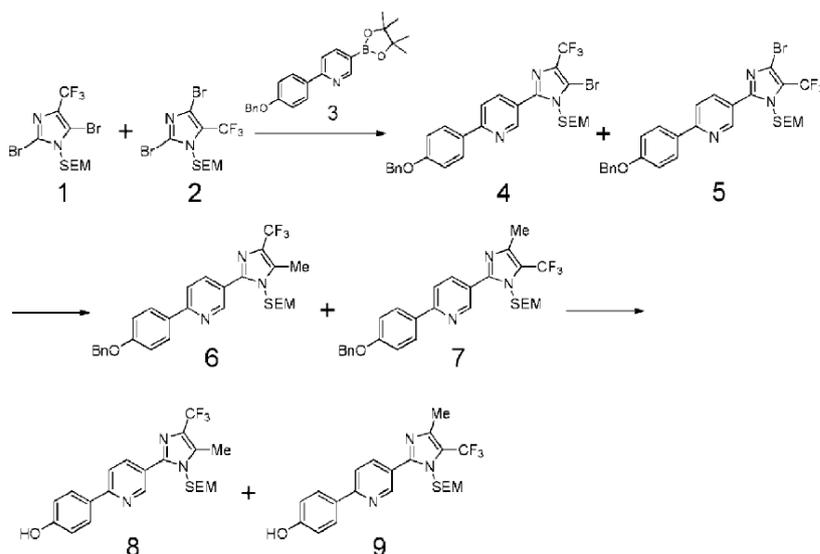
5 (4) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 18-1 (2) y el ejemplo 7 (2) usando el compuesto 5 (520 mg) para obtener el compuesto 6 (203 mg).

EM (m/z): 446 [M+H]⁺

Ejemplo 23-1

10

[Fórmula química 90]



15 (1) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 7 (1) usando una mezcla del compuesto 1 y el compuesto 2 (1,14 g); y el compuesto 3 (0,8 g) para obtener una mezcla del compuesto 4 y el compuesto 5 (749 mg).

EM (m/z): 604/606 [M+H]⁺

20 (2) Se añadieron una mezcla del compuesto 4 y el compuesto 5 (748 mg), ácido metilborónico (148 mg) y carbonato de cesio (806 mg) a 1,4-dioxano (15 ml). Bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió, un complejo de cloruro de paladio (dppf)-cloruro de metileno (101 mg), y se agitó la mezcla a 80 °C durante la noche. Se enfrió la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, posteriormente se trató con gel de sílice-NH, y se eluyó con acetato de etilo.

25 Se concentró el eluato, se disolvió el residuo obtenido, se añadieron ácido metilborónico (148 mg) y carbonato de cesio (806 mg) a 1,4-dioxano (15 ml). Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió un complejo de cloruro de paladio (dppf)-cloruro de metileno (101 mg), y se agitó la mezcla a 80 °C durante 2,5 horas. Se enfrió la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, posteriormente se trató con gel de sílice-NH, y se eluyó con acetato de etilo.

30 Se concentró el eluato, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 90:10 a 70:30) para obtener una mezcla del compuesto 6 y el compuesto 7 (579 mg).

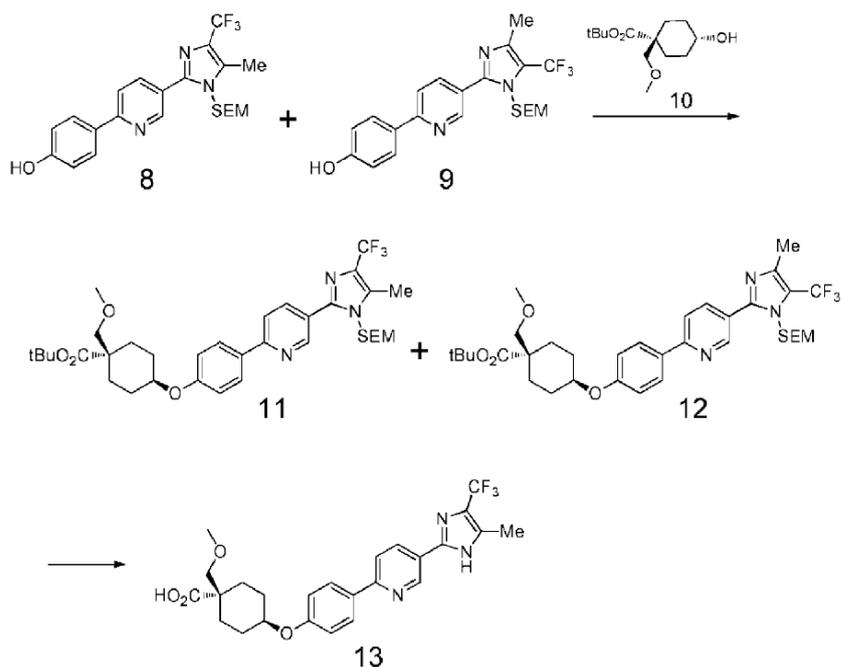
EM (m/z): 540 [M+H]⁺

35 (3) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 18-1 (2) usando la mezcla del compuesto 6 y el compuesto 7 (579 mg) para obtener una mezcla del compuesto 8 y el compuesto 9 (476 mg).

EM (m/z): 450 [M+H]⁺

[Fórmula química 91]

40



5 (4) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 18-1 (3) usando la mezcla del compuesto 8 y el compuesto 9 (161 mg); y el compuesto 10 (231 mg) para obtener una mezcla del compuesto 11 y el compuesto 12 (131 mg).

EM (m/z): 676 [M+H]⁺

10 (5) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 19-1 (2) usando la mezcla del compuesto 11 y el compuesto 12 (109 mg) para obtener el compuesto 13 (39,9 mg).

EM (m/z): 490 [M+H]⁺

Ejemplo 23-2

15 Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 23-1 para obtener un compuesto del ejemplo 23-2 en la tabla 11 a continuación.

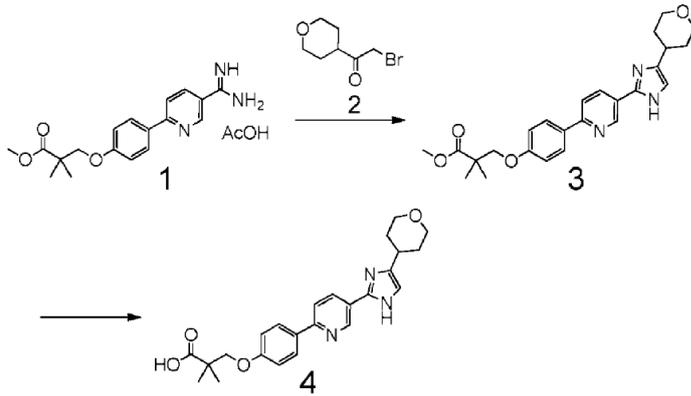
[Tabla 11]

20

Ejemplo	Producto intermedio 1	Producto intermedio 2	Producto	EM (m/z)
23-2				420 [M+H] ⁺

Ejemplo 24-1

25 [Fórmula química 92]



(1) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 1-1 (1) usando el compuesto 1 (100 mg) y el compuesto 2 (64 mg) para obtener el compuesto 3 (96 mg).

5

EM (m/z): 436 [M+H]⁺

(2) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 1-1 (2) usando el compuesto 3 (128 mg) para obtener el compuesto 4 (102 mg).

10

EM (m/z): 422 [M+H]⁺

Ejemplo 24-2

15 Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 24-1 para obtener un compuesto del ejemplo 24-2 en la tabla 12 a continuación.

[Tabla 12]

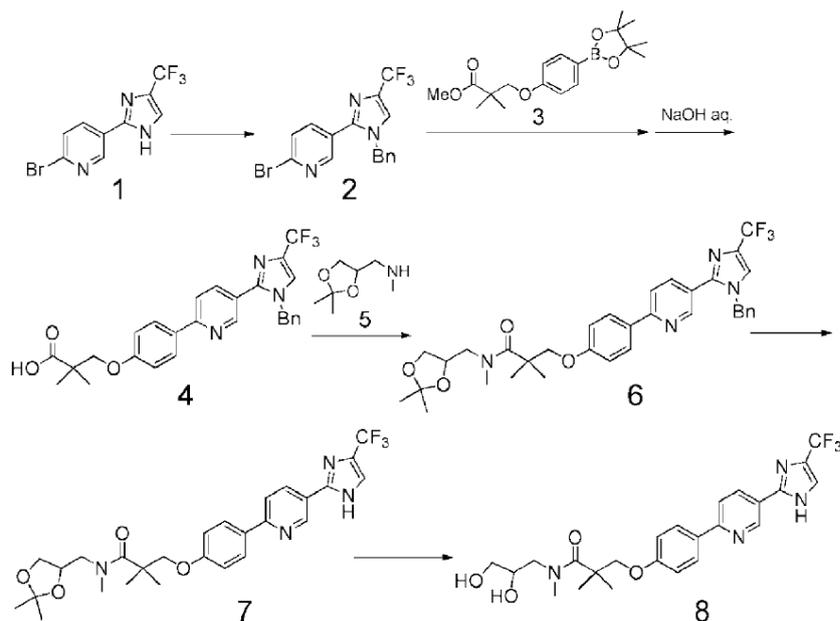
Ejemplo	Producto intermedio 1	Producto intermedio 2	Producto	EM (m/z)
24-2				438 [M+H] ⁺

20

Ejemplo 25

[Fórmula química 93]

25



(1) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 11 (1) usando el compuesto 1 (1,0 g) para obtener el compuesto 2 (2,68 g).

5

EM (m/z): 382/384 [M+H]⁺

(2) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 7 (1) y el ejemplo 1-1 (2) usando el compuesto 2 (1,28 g) y el compuesto 3 (2,24 g) para obtener el compuesto 4 (1,51 g).

10

EM (m/z): 496 [M+H]⁺

(3) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 11 (3) usando el compuesto 4 (600 mg) y el compuesto 5 (351 mg) para obtener el compuesto 6 (531 mg).

15

EM (m/z): 623 [M+H]⁺

(4) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 11 (4) usando el compuesto 6 (530 mg) para obtener el compuesto 7 (161 mg).

20

EM (m/z): 533 [M+H]⁺

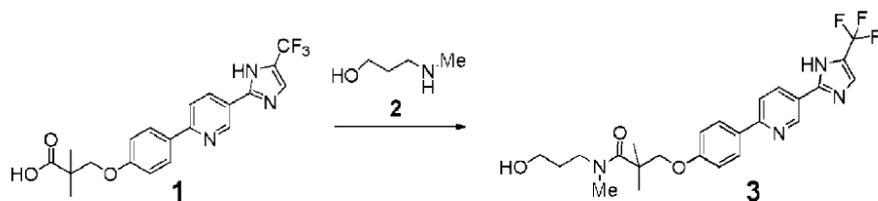
(5) Se disolvió el compuesto 7 (140 mg) en ácido acético (2 ml) y agua (400 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadieron agua, acetato de etilo y tetrahidrofurano a la disolución de reacción para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Después de purificarse el residuo obtenido mediante cromatografía de gel de sílice en capa fina (cloroforno:metanol = 5:1), se solidificó el residuo con adición de alcohol t-butílico y n-hexano, y posteriormente se recogió el sólido mediante filtración para obtener el compuesto 8 (38 mg).

25

EM (m/z): 493 [M+H]⁺

Ejemplo 26-1

35 [Fórmula química 94]



Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 11 (3) usando el compuesto 1 (300 mg) y el compuesto 2 (99 mg) para obtener el compuesto 3 (161 mg).

5

EM (m/z): 477 [M+H]⁺

Ejemplo 26-2

10 Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 26-1 para obtener un compuesto del ejemplo 26-2 en la tabla 13 a continuación.

[Tabla 13]

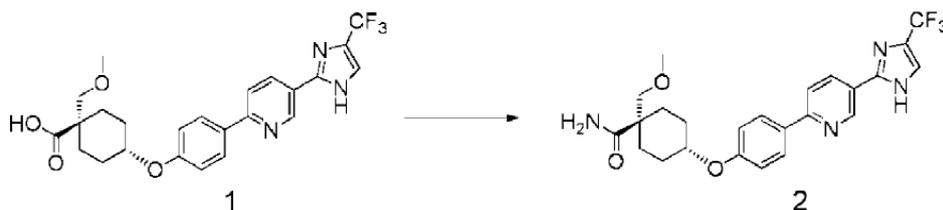
Ejemplo	Material de partida 1	Producto	EM (m/z)
26-2			463 [M+H] ⁺

15

Ejemplo 27

[Fórmula química 95]

20



Se añadieron el compuesto 1 (60 mg), trietilamina (176 ml), cloruro de amonio (68 ml), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC·HCl) (173 mg) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (51 mg) a dimetilsulfóxido (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron acetato de etilo y agua a la disolución de reacción para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice en capa fina (cloroformo:metanol = 99:1) para obtener el compuesto 2 (51 mg).

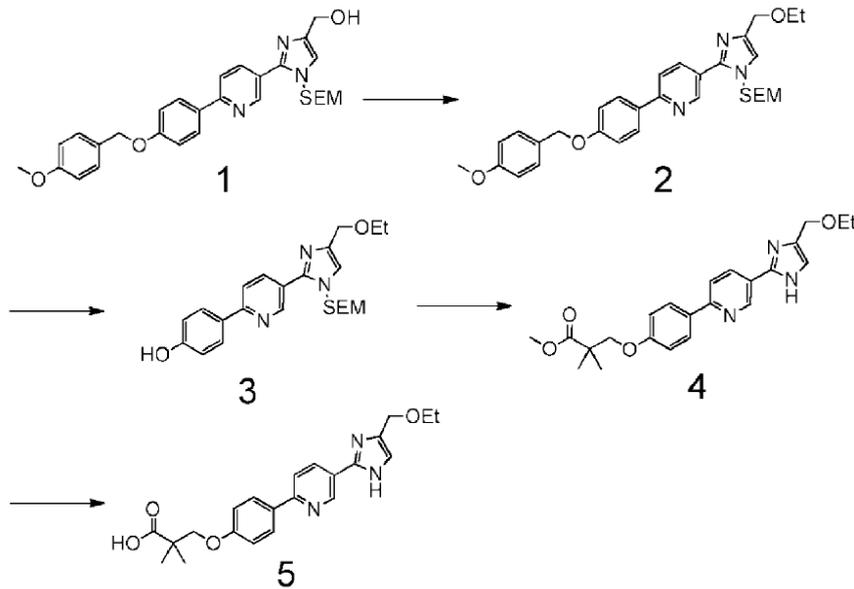
25

30

EM (m/z): 475 [M+H]⁺

Ejemplo 28

35 [Fórmula química 96]



(1) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 31-1 (3) usando el compuesto 1 (300 mg) y yoduro de etilo (70 μ l) para obtener el compuesto 2 (270 mg).

5

EM (m/z): 546 [M+H]⁺

(2) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 10-(4) usando el compuesto 2 (268 mg) para obtener el compuesto 3 (180 mg).

10

EM (m/z): 426 [M+H]⁺

(3) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo de referencia 7-1 (1) y el ejemplo 7 (2) usando el compuesto 3 (179 mg) para obtener el compuesto 4 (20 mg).

15

EM (m/z): 410 [M+H]⁺

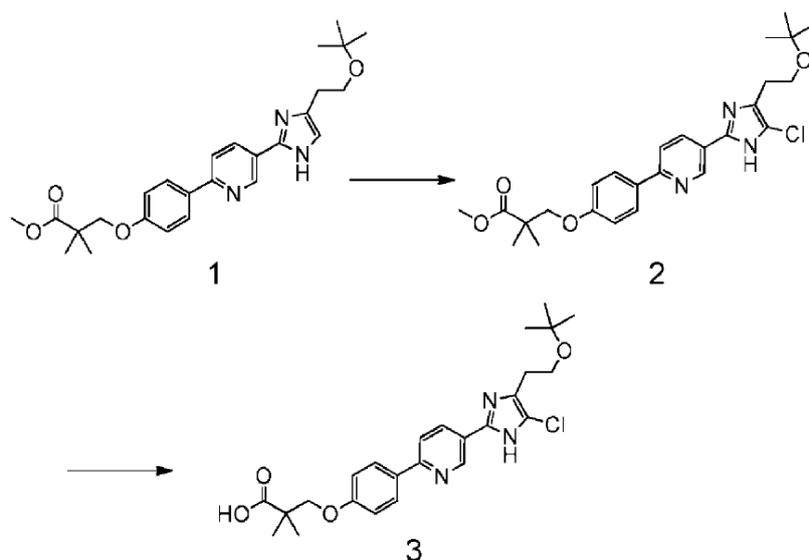
(4) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 1-1 (2) usando el compuesto 4 (19 mg) para obtener el compuesto 5 (10 mg).

20

EM (m/z): 396 [M+H]⁺

Ejemplo 29-1

25 [Fórmula química 97]



(1) Se añadieron el compuesto 1 (véase el ejemplo 24-2) (50 mg) y N-clorosuccinimida (16,3 mg) a N,N-dimetilformamida (0,6 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron el compuesto 1 (250 mg) preparado por separado y N-clorosuccinimida (81,3 mg) a N,N-dimetilformamida (3,1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se combinan las disoluciones de reacción anteriores, y se añadieron acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica y se lavó con salmuera saturada y agua, y posteriormente se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 80:20 a 67:33) para obtener el compuesto 2 (236 mg).

EM (m/z): 486/488 [M+H]⁺

(2) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 1-1 (2) usando el compuesto 2 (235 mg) para obtener el compuesto 3 (237 mg).

EM (m/z): 472/474 [M+H]⁺

Ejemplos 29-2 a 29-3

Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 29-1 para obtener los compuestos de los ejemplos 29-2 y 29-3 en la tabla 14 a continuación.

[Tabla 14]

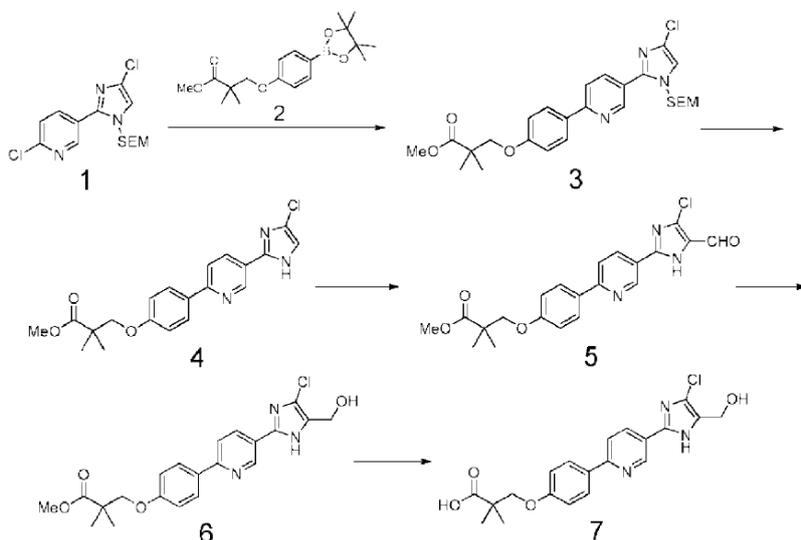
25

Ejemplo	Producto intermedio	Producto	EM (m/z)
29-2			397/399 [M+H] ⁺
29-3			406/408/410 [M+H] ⁺

Ejemplo 30

[Fórmula química 98]

5



(1) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 7 (1) usando el compuesto 1 (2,0 g) y el compuesto 2 (2,42 g) para obtener el compuesto 3 (2,00 g).

10

EM (m/z): 516/518 [M+H]⁺

(2) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 7 (2) usando el compuesto 3 (950 mg) para obtener el compuesto 4 (665 mg).

15

EM (m/z): 386/388 [M+H]⁺

(3) Se añadieron el compuesto 4 (50 mg), dietil-acetal de N,N-dimetilformamida (33 ml) y trietilamina (1,8 ml) a tolueno (1 ml) y se agitó la mezcla a 110 °C durante la noche. Después de enfriarse la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico 0,1 N (1,3 ml), y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadieron una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1,3 ml) y acetato de etilo a la disolución de reacción para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica y se lavó con tampón fosfato 0,1 N (pH 7) y posteriormente se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 80:20 a 70:30) para obtener el compuesto 5 (34 mg).

20

25

EM (m/z): 414/416 [M+H]⁺

(4) Se mezcló el compuesto 5 (34 mg) con borohidruro de sodio (31,1 mg) en metanol (1,4 ml), a esto se le añadió tetrahidrofurano (2 ml) y se agitó la mezcla a 65 °C durante 1 minuto y luego a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, y se añadieron acetato de etilo y agua al residuo para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al sólido obtenido se le añadió acetonitrilo, y se recogió el sólido mediante filtración y se secó para obtener el compuesto 6 (30,5 mg).

30

35

EM (m/z): 416/418 [M+H]⁺

(5) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 1-1 (2) usando el compuesto 6 (30,5 mg) para obtener el compuesto 7 (20 mg).

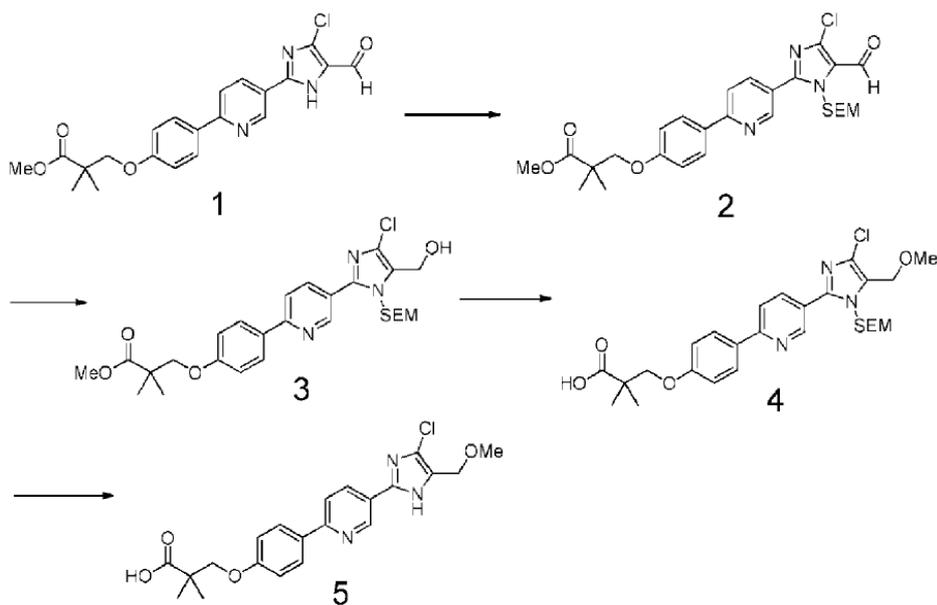
40

EM (m/z): 402/404 [M+H]⁺

Ejemplo 31-1

[Fórmula química 99]

45



(1) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 6 (2) usando el compuesto 1 (409 mg) para obtener el compuesto 2 (411 mg).

5

EM (m/z): 544/546 [M+H]⁺

(2) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 30 (4) usando el compuesto 2 (408 mg) para obtener el compuesto 3 (357 mg).

10

EM (m/z): 546/548 [M+H]⁺

(3) Se disolvió el compuesto 3 (177 mg) en N,N-dimetilformamida (1,8 ml) y tetrahidrofurano (1,8 ml), se añadió hidruro de sodio al 60 % (19,4 mg) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Se añadió yoduro de metilo (40 ml), y se agitó la mezcla con enfriamiento con hielo durante 10 minutos y luego a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron agua, una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo a la disolución de reacción para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica y se lavó con salmuera, y posteriormente se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se disolvió el sólido obtenido en metanol (1,8 ml) y tetrahidrofurano (1,8 ml), se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (1,29 ml) se añadió, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Después de ácido acético se añadió a la disolución de reacción, luego se añadieron salmuera y acetato de etilo para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica y se lavó con tampón fosfato 0,1 N (pH 7) y posteriormente se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto 4 (199 mg).

15

20

25

EM (m/z): 546/548 [M+H]⁺

(4) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 7 (2) usando el compuesto 4 (199 mg) para obtener el compuesto 5 (63 mg).

30

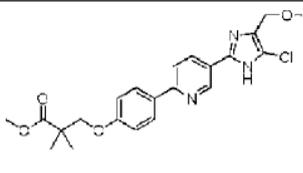
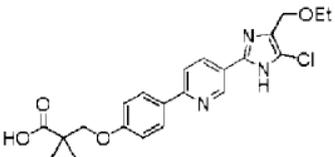
EM (m/z): 416/418 [M+H]⁺

Ejemplo 31-2

Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 31-1 para obtener un compuesto del ejemplo 31-2 en la tabla 15 a continuación.

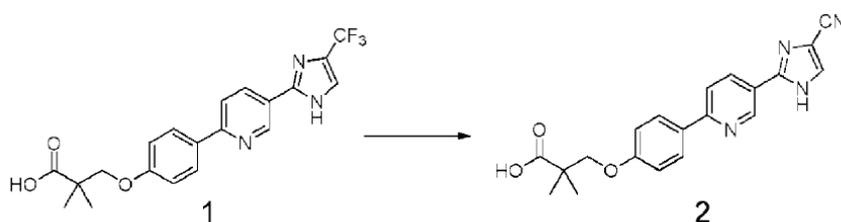
35

[Tabla 15]

Ejemplo	Producto intermedio	Agente de alquilación	Producto	EM (m/z)
31-2		Et-I		430/432 [M+H] ⁺

Ejemplo 32-1

5 [Fórmula química 100]



10 Se disolvió el compuesto 1 (véase el documento PCT/JP2011/079958) (470 mg) en amoníaco acuoso al 28 % (20 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 días y a 40 °C durante la noche. Después de concentrarse la disolución de reacción a presión reducida, se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = de 100:0 a 85:15), posteriormente al sólido obtenido se le añadieron alcohol isopropílico y diisopropil éter, y se recogió el sólido mediante filtración para obtener el compuesto 2 (300 mg).

15 EM (m/z): 363 [M+H]⁺

Ejemplos 32-2 a 32-4

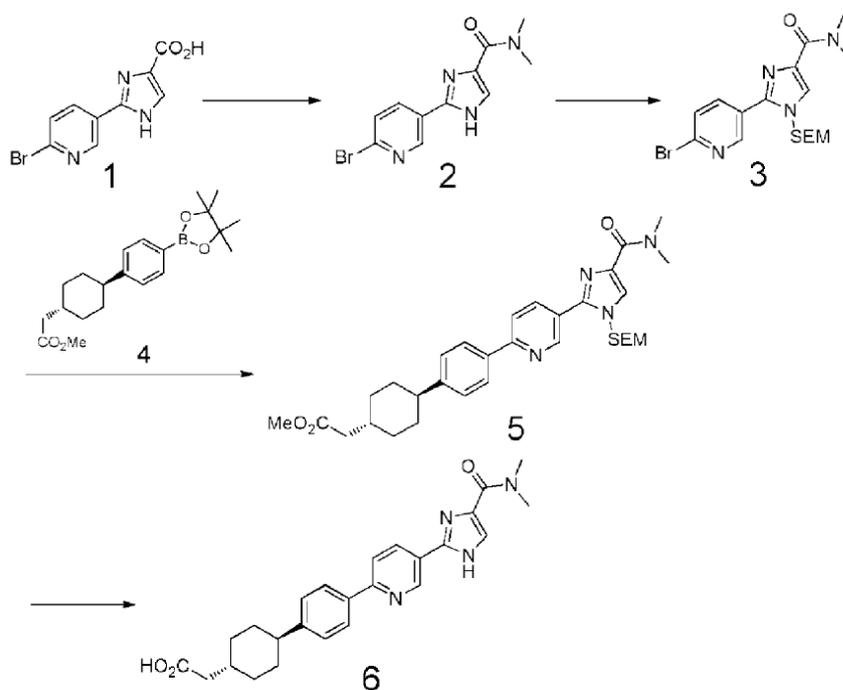
20 Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 32-1 para obtener los compuestos de los ejemplos 32-2 a 32-4 en la tabla 16 a continuación.

[Tabla 16]

Ejemplo	Producto intermedio	Producto	EM (m/z)
32-2			377 [M+H] ⁺
32-3			378 [M+H] ⁺
32-4			364 [M+H] ⁺

Ejemplo 33

5 [Fórmula química 101]



10 (1) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 11 (3) usando el compuesto 1 (570 mg) y una disolución 2 M de dimetilamina-tetrahidrofurano (3,2 ml) para obtener el compuesto 2 (139 mg).

EM (m/z): 295/297 [M+H]⁺

5 (2) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 6 (2) usando el compuesto 2 (260 mg) para obtener el compuesto 3 (292 mg).

EM (m/z): 425/427 [M+H]⁺

10 (3) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 7 (1) usando el compuesto 3 (292 mg) y el compuesto 4 (344 mg) para obtener el compuesto 5 (350 mg).

EM (m/z): 577 [M+H]⁺

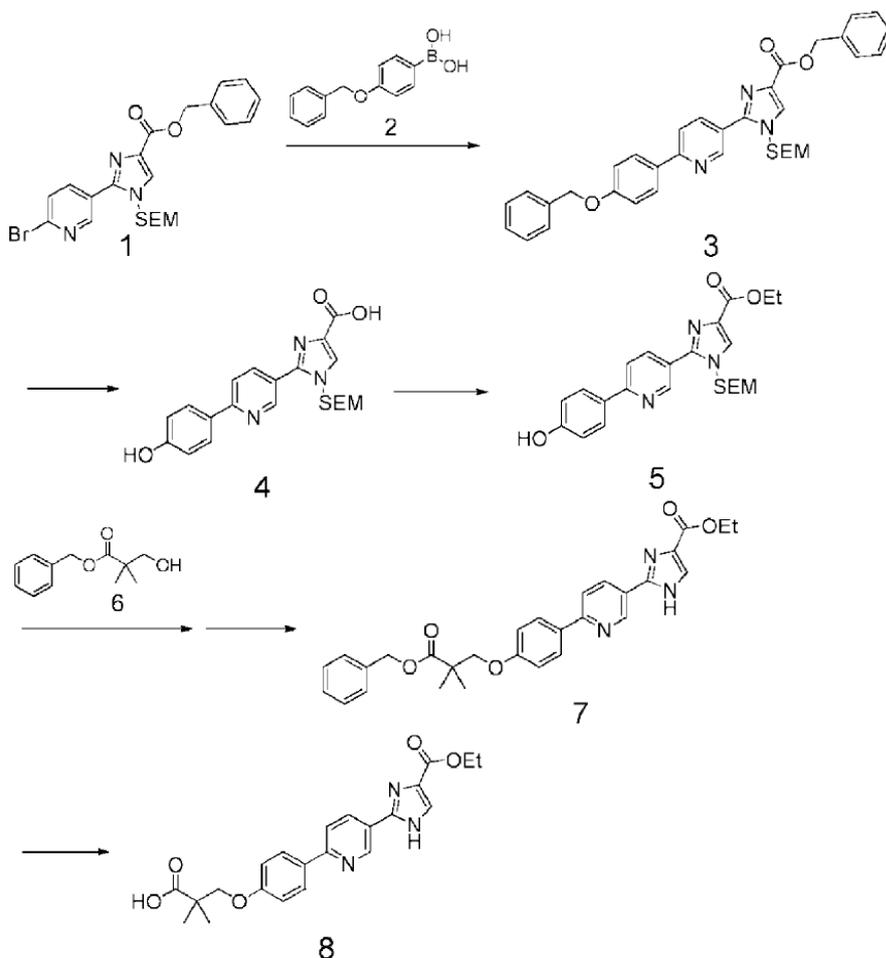
15 (4) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 6 (7) usando el compuesto 5 (350 mg) para obtener el compuesto 6 (178 mg).

EM (m/z): 433 [M+H]⁺

Ejemplo 34

20

[Fórmula química 102]



25 (1) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 7 (1) usando el compuesto 1 (véase el ejemplo de referencia 15-1) (1,5 g) y el compuesto 2 (1,4 g) para obtener el compuesto 3 (1,35 g).

EM (m/z): 592 [M+H]⁺

30 (2) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 18-1 (2) usando el compuesto 3 (1,30 g) para obtener el compuesto 4 (860 mg).

EM (m/z): 412 [M+H]⁺

- 5 (3) Se añadieron el compuesto 4 (480 mg), N,N-diisopropiletilamina (408 μl) y yoduro de etilo (187 μl) a N,N-dimetilacetamida (5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, se desechó el sobrenadante, se lavó el depósito oleoso obtenido con agua y n-hexano, y posteriormente se añadieron acetato de etilo y una disolución acuosa de ácido cítrico al 10 % para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:cloroformo = 0:100 a 40:60) para obtener el compuesto 5 (359 mg).

EM (m/z): 440 [M+H]⁺

- 15 (4) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo de referencia 7-1 (1) y el ejemplo 7 (2) usando el compuesto 5 (359 mg) y el compuesto 6 (340 mg) para obtener el compuesto 7 (228 mg).

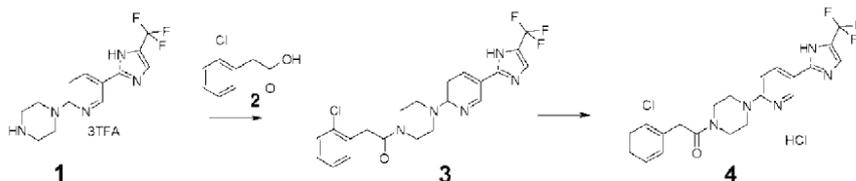
EM (m/z): 500 [M+H]⁺

- 20 (5) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 18-1 (2) usando el compuesto 7 (225 mg) para obtener el compuesto 8 (165 mg).

EM (m/z): 410 [M+H]⁺.

- 25 Ejemplo de referencia 35-1

[Fórmula química 103]



- 30 (1) Se añadieron el compuesto 1 (80 mg), el compuesto 2 (26 mg), 1-hidroxibenzotriazol (25 mg) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (36 mg) a N,N-dimetilformamida (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía de gel de sílice en capa fina (cloroformo:metanol) para obtener el compuesto 3 (40 mg).

EM (m/z): 450/452 [M+H]⁺

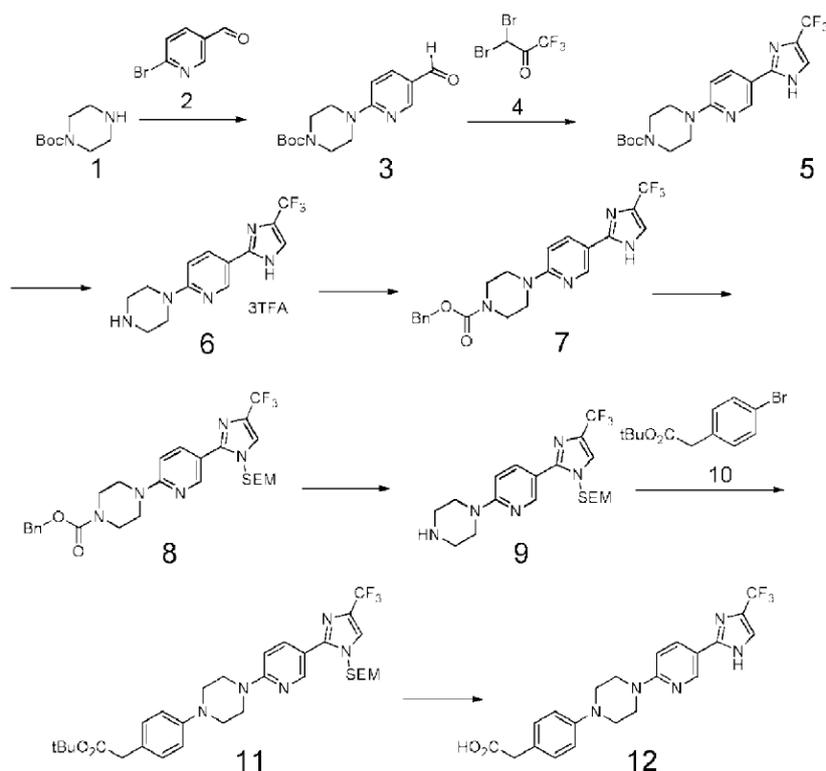
- 40 (2) Se disolvió el compuesto 3 (40 mg) en un disolvente mixto de etanol y diclorometano, y se añadió una disolución de ácido clorhídrico-1,4-dioxano 4 N (23 ml). Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, y al residuo sólido obtenido se le añadió dietil éter, y se trituroó la mezcla, se filtró y se secó para obtener el compuesto 4 (42,8 mg) como una sal de clorhidrato.

EM (m/z): 450/452 [M+H]⁺

- 45 Ejemplo 35-2

Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo de referencia 35-1 para obtener un compuesto del ejemplo de referencia 35-2 en la tabla 17 a continuación.

- 50 [Tabla 17]



(1) Se añadieron el compuesto 1 (18,5 g), el compuesto 2 (20 g) y carbonato de potasio (16,35 g) se añadieron a dimetilsulfóxido (280 ml) y se agitó la mezcla a 90 °C durante la noche. Después de enfriarse la disolución de reacción, se añadieron agua y acetato de etilo para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió n-hexano y acetato de etilo, y se agitó la mezcla, y posteriormente, se recogió el sólido mediante filtración para obtener el compuesto 3 (23,21 g).

EM (m/z): 292 [M+H]⁺

(2) Se mezclaron el compuesto 4 (7,44 g) y acetato de sodio (4,48 g) en agua (15,2 ml) y se agitó la mezcla a 95 °C durante 30 minutos y luego se enfrió. Se disolvió el compuesto 3 (4 g) en amoníaco acuoso al 28 % y metanol (200 ml) y se añadió la disolución de reacción preparada anteriormente, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, y se añadieron acetato de etilo y agua para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Después de purificarse el residuo obtenido mediante NH-cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 20:1), se lavó el sólido obtenido con diisopropil éter, se filtró y se secó para obtener el compuesto 5 (4,14 g).

EM (m/z): 398 [M+H]⁺

(3) Al compuesto 5 (4,14 g) se le añadió ácido trifluoroacético (21 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la disolución de reacción se le añadió dietil éter (150 ml) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se recogió mediante filtración el sólido depositado, se lavó con dietil éter y se secó para obtener el compuesto 6 (6,33 g).

EM (m/z): 298 [M+H]⁺

(4) Se mezclaron el compuesto 6 (1,50 g) y trietilamina (1,47 ml) en tetrahidrofurano (15 ml), se añadió clorocromato de bencilo (0,63 ml) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de reacción para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y agua, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo sólido obtenido se le añadió metanol, y se recogió el sólido mediante filtración para obtener el compuesto 7 (709 mg).

EM (m/z): 432 [M+H]⁺

(5) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 6 (2) usando el compuesto 7 (889 mg) para obtener el compuesto 8 (1,117 g).

EM (m/z): 562 [M+H]⁺

5 (6) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 18-1 (2) usando el compuesto 8 (1,11 g) para obtener el compuesto 9 (833 mg).

EM (m/z): 428 [M+H]⁺

10 (7) Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron acetato de paladio (2,7 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (X-PHOS) (17,3 mg) y agua (1,1 ml) a 1,4-dioxano (1,7 ml) y se agitó la mezcla a 80 °C durante 2 minutos. Por separado, se mezclaron el compuesto 9 (170 mg), el compuesto 10 (153 mg) y carbonato de cesio (197 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió la disolución preparada anteriormente a 80 °C, y posteriormente se agitó la mezcla a 100 °C durante la noche. Se filtró la disolución de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = de 95:5 a 70:30) para obtener el compuesto 11 (163 mg).

EM (m/z): 618 [M+H]⁺

20 (8) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 19-1 (2) usando el compuesto 11 (163 mg) para obtener el compuesto 12 (73 mg).

EM (m/z): 432 [M+H]⁺.

25 Ejemplos de referencia 37-2 a 37-6

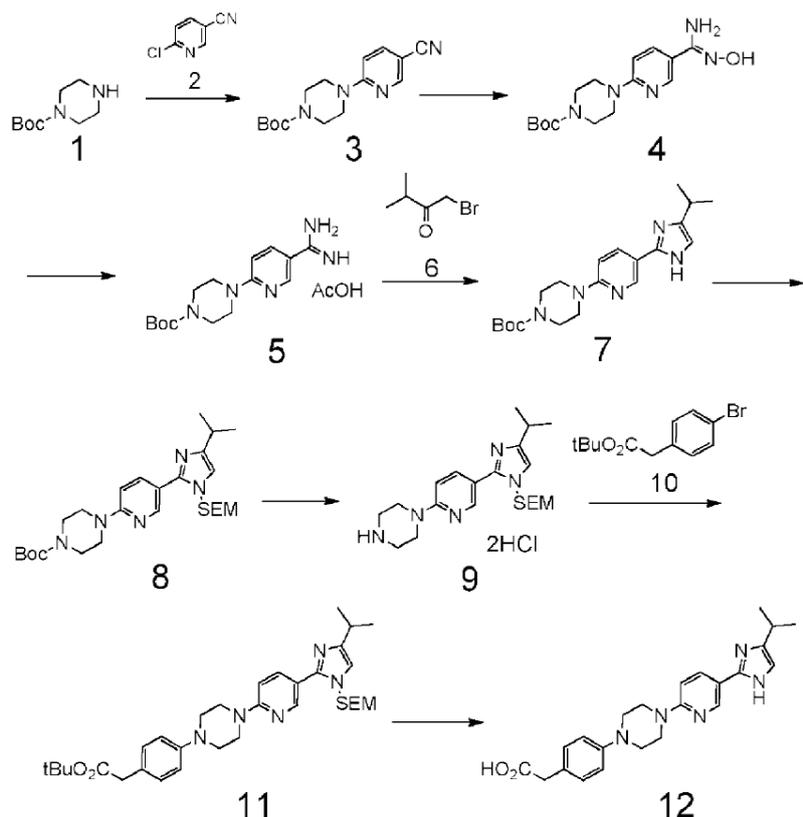
Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 37-1 para obtener los compuestos de los ejemplos 37-2 a 37-6 en la tabla 18 a continuación.

30 [Tabla 18]

Ejemplo	Producto intermedio 1	Producto intermedio 2	Producto	EM (m/z)
37-2				446 [M+H] ⁺
37-3				446 [M+H] ⁺
37-4				446 [M+H] ⁺
37-5				450 [M+H] ⁺
37-6				464 [M+H] ⁺

Ejemplo de referencia 38-1

5 [Fórmula química 106]



(1) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 37-1 (1) usando el compuesto 1 (1,0 g) y el compuesto 2 (818 mg) para obtener el compuesto 3 (1,457 g).

5

EM (m/z): 289 [M+H]⁺

(2) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo de referencia 7-1 (4) usando el compuesto 3 (4,0 g) para obtener el compuesto 4 (4,23 g).

10

EM (m/z): 322 [M+H]⁺

(3) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo de referencia 7-1 (5) usando el compuesto 4 (2,23 g) para obtener el compuesto 5 (2,51 g).

15

EM (m/z): 306 [M+H]⁺

(4) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 1-1 (1) usando el compuesto 5 (2,94 g) y el compuesto 6 (1,99 g) para obtener el compuesto 7 (345 mg).

20

EM (m/z): 372 [M+H]⁺

(5) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 6 (2) usando el compuesto 7 (337 mg) para obtener el compuesto 8 (422 mg).

25

EM (m/z): 502 [M+H]⁺

(6) Al compuesto 8 (416 mg) se le añadió una disolución 4 N de ácido clorhídrico-1,4-dioxano (4 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la disolución de reacción se le añadió dietil éter, y se recogió mediante filtración el sólido depositado, se lavó con dietil éter y luego se secó para obtener el compuesto 9 (345 mg).

30

EM (m/z): 402 [M+H]⁺

(7) Se añadieron el compuesto 9 (338 mg), el compuesto 10 (290 mg), tris(dibencilideno)acetato de paladio(0) (33 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (X-PHOS) (33 mg) y carbonato de cesio (928 mg) a tolueno (4 ml)

35

bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó la mezcla a 80 °C durante la noche. Se filtró la disolución de reacción usando gel de sílice-NH, y se purificó el filtrado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 75:25 a 50:50) para obtener el compuesto 11 (156 mg).

5 EM (m/z): 592 [M+H]⁺

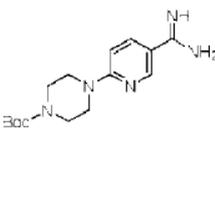
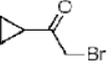
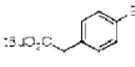
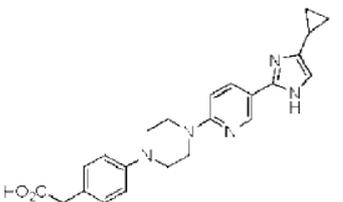
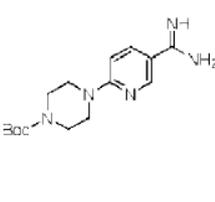
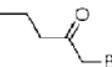
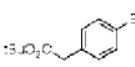
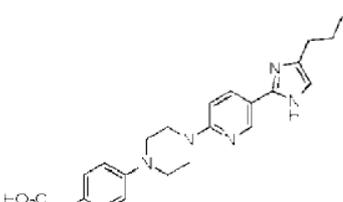
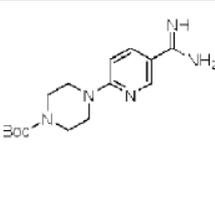
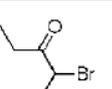
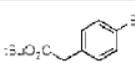
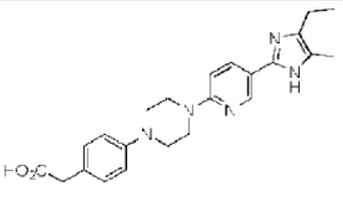
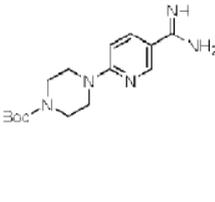
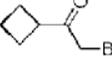
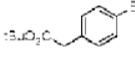
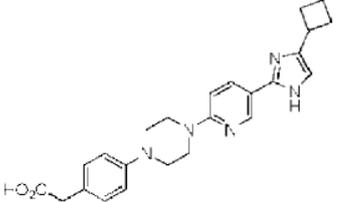
(8) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 19-1 (2) usando el compuesto 11 (150 mg) para obtener el compuesto 12 (42 mg).

10 EM (m/z): 406 [M+H]⁺.

Ejemplos de referencia 38-2 a 38-5

15 Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo de referencia 38-1 para obtener los compuestos de los ejemplos de referencia 38-2 a 38-5 en la tabla 19 a continuación.

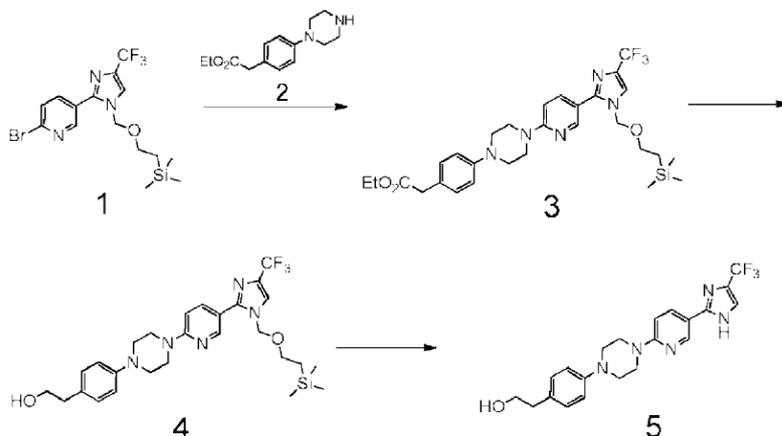
[Tabla 19]

Ejemplo	Producto intermedio 1	Producto intermedio 2	Producto intermedio 3	Producto	EM (m/z)
38-2					404 [M+H] ⁺
38-3					406 [M+H] ⁺
38-4					406 [M+H] ⁺
38-5					418 [M+H] ⁺

20

Ejemplo de referencia 39

[Fórmula química 107]



(1) Se disolvió el compuesto 1 (330 mg) en dimetilsulfóxido (7 ml) y el compuesto 2 (290 mg) y carbonato de potasio (140 mg) se añadieron, y se agitó la mezcla a 100 °C durante la noche. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de reacción para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 78:22 a 63:37) para obtener el compuesto 3 (263 mg).

EM (m/z): 590 [M+H]⁺

(2) Se suspendió hidruro de litio y aluminio (16 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) y se añadió gota a gota una disolución del compuesto 3 (256 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) a temperatura ambiente. Después de agitarse la mezcla durante 1 hora, se añadió hidruro de litio y aluminio adicional (16 mg) en porciones, y se agitó adicionalmente la mezcla durante 30 minutos. A la disolución de reacción se le añadieron sulfato de sodio (0,2 g) y agua (0,2 g) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se filtró la materia insoluble, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = de 70:30 a 25:75) para obtener el compuesto 4 (218 mg).

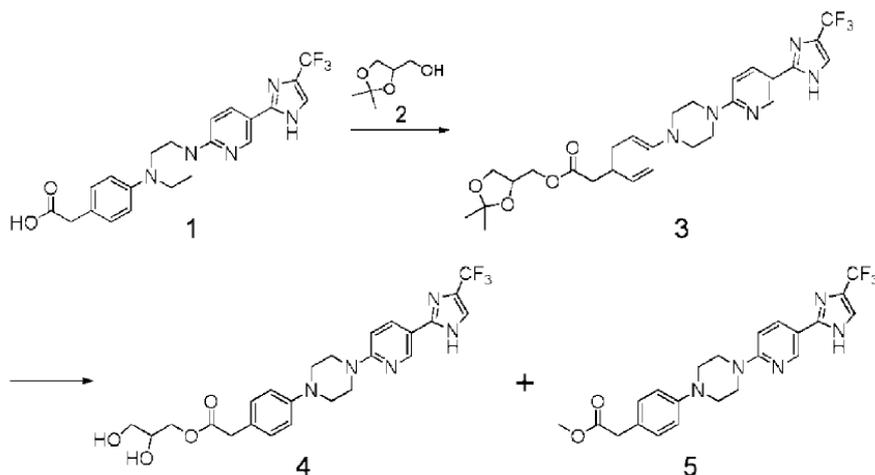
EM (m/z): 548 [M+H]⁺

(3) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 7 (2) usando el compuesto 4 (214 mg) para obtener el compuesto 5 (54 mg).

EM (m/z): 418 [M+H]⁺

Ejemplo de referencia 40-1

[Fórmula química 108]



(1) Se añadieron el compuesto 1 (200 mg), el compuesto 2 (123 mg), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-

(1) Se añadieron el compuesto 1 (200 mg), el compuesto 2 (122 mg), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (178 mg) y 1-hidroxibenzotriazol (125 mg) a dimetilformamida (5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron acetato de etilo, n-hexano y agua a la disolución de reacción para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Después de purificarse el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 100:0 a 90:10), se añadieron diisopropil éter y n-hexano, y se recogió el sólido mediante filtración para obtener el compuesto 3 (241 mg).

EM (m/z): 545 [M+H]⁺

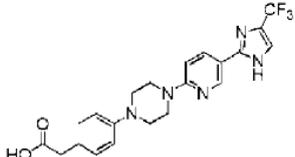
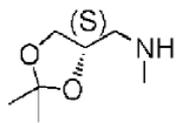
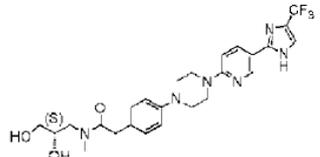
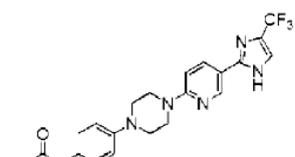
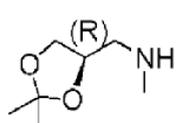
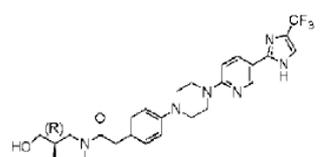
(2) Se disolvió el compuesto 3 (164 mg) en 1,4-dioxano (5 ml) y se concentró ácido clorhídrico (5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio con enfriamiento con hielo, y se añadieron además acetato de etilo y tetrahidrofurano para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió diisopropil éter y alcohol isopropílico, y se recogió el sólido mediante filtración para obtener el compuesto 4 (58 mg).

EM (m/z): 505 [M+H]⁺

Ejemplos de referencia 41-2 a 41-3

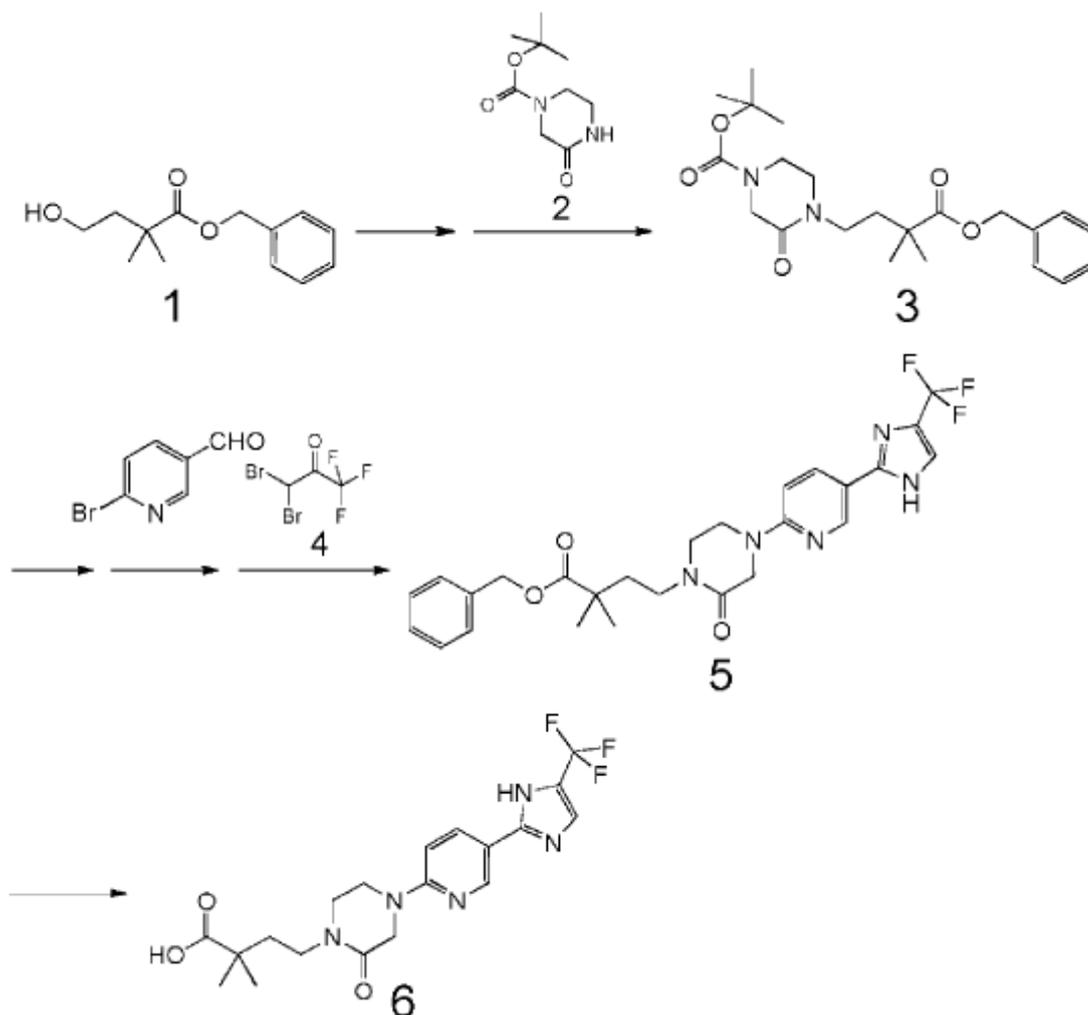
Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo de referencia 41-1 para obtener los compuestos de los ejemplos de referencia 41-2 y 41-3 en la tabla 21 a continuación.

[Tabla 21]

Ejemplo	Material de partida 1	Material de partida 2	Producto	EM (m/z)
41-2				519 [M+H] ⁺
41-3				519 [M+H] ⁺

Ejemplo de referencia 42

[Fórmula química 110]



(1) A una disolución del compuesto 1 (200 mg) en tolueno (10 ml) se añadieron de manera secuencial imidazol (153 mg), trifenilfosfina (590 mg) and yodo (457 mg) and se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. La disolución de reacción se diluyó con acetato de etilo, a esto se le añadió una disolución acuosa de sulfito de sodio, and se agitó la mezcla. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, and se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida.

A una disolución del compuesto 2 (180 mg) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se añadió hidruro de sodio al 60 % (43 mg) con enfriamiento con hielo, and se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego, se añadió una disolución del residuo anterior en N,N-dimetilformamida (2 ml), and se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, and luego se añadieron acetato de etilo and agua para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, and se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 67:33 a 40:60) para obtener el compuesto 3 (44 mg).

EM (m/z): 405 [M+H]⁺

(2) Se disolvió el compuesto 3 (50 mg) en una disolución de ácido clorhídrico-1,4-dioxano 4 N (1 ml) and se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, se disolvió el residuo obtenido en dimetilsulfóxido (1 ml), se añadieron carbonato de potasio (51 mg) and 6-bromónicotinaldehído (30 mg), and se agitó la mezcla a 100 °C durante 3 horas. Después de enfriarse la disolución de reacción, se añadieron acetato de etilo and agua para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, and se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida.

Se añadieron el compuesto 4 (100 mg) and acetato de sodio (71 mg) a agua (1 ml) and se agitó la mezcla a 95 °C durante 30 minutos. Esto se enfrió hasta temperatura ambiente, a esto se añadieron una disolución del anterior residuo en amoniaco acuoso al 25 % (1 ml) and metanol (3 ml) and se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se

le añadieron acetato de etilo y agua a la disolución de reacción para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía de gel de sílice en capa fina (cloroformo:metanol = 9:1) para obtener el compuesto 5 (30 mg).

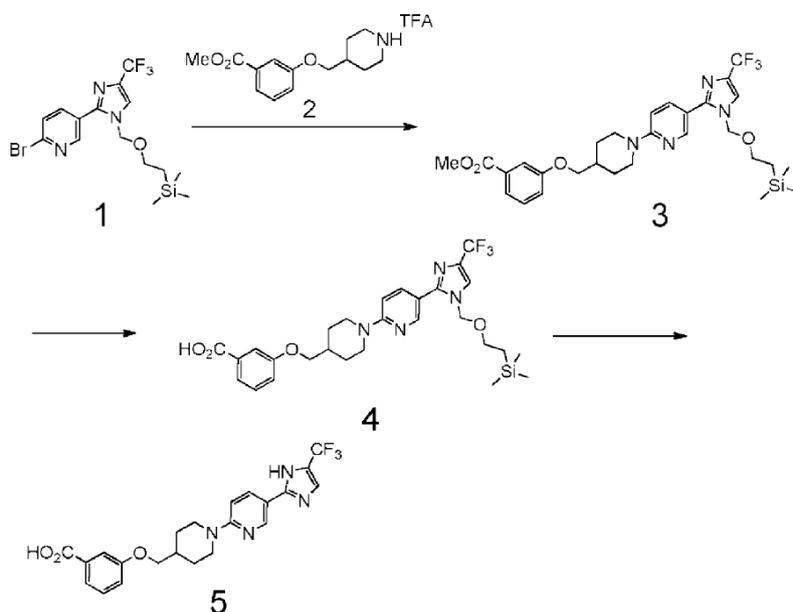
5 EM (m/z): 516 [M+H]⁺

(3) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 18-1 (2) usando el compuesto 5 (30 mg) para obtener el compuesto 6 (18,9 mg).

10 EM (m/z): 426 [M+H]⁺

Ejemplo de referencia 43-1

15 [Fórmula química 111]



20 (1) Se añadieron el compuesto 1 (589 mg), el compuesto 2 (390 mg) y carbonato de potasio (371 mg) a dimetilsulfóxido (8 ml) y se agitó la mezcla a 100 °C durante la noche. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de reacción para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 85:15 a 70:30) para obtener el compuesto 3 (467 mg).

25 EM (m/z): 591 [M+H]⁺

(2) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 1-1 (2) usando el compuesto 3 (467 mg) para obtener el compuesto 4 (446 mg).

30 EM (m/z): 577 [M+H]⁺

(3) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 7 (2) usando el compuesto 4 (440 mg) para obtener el compuesto 5 (292 mg).

35 EM (m/z): 447 [M+H]⁺

Ejemplos de referencia 43-2 a 43-7

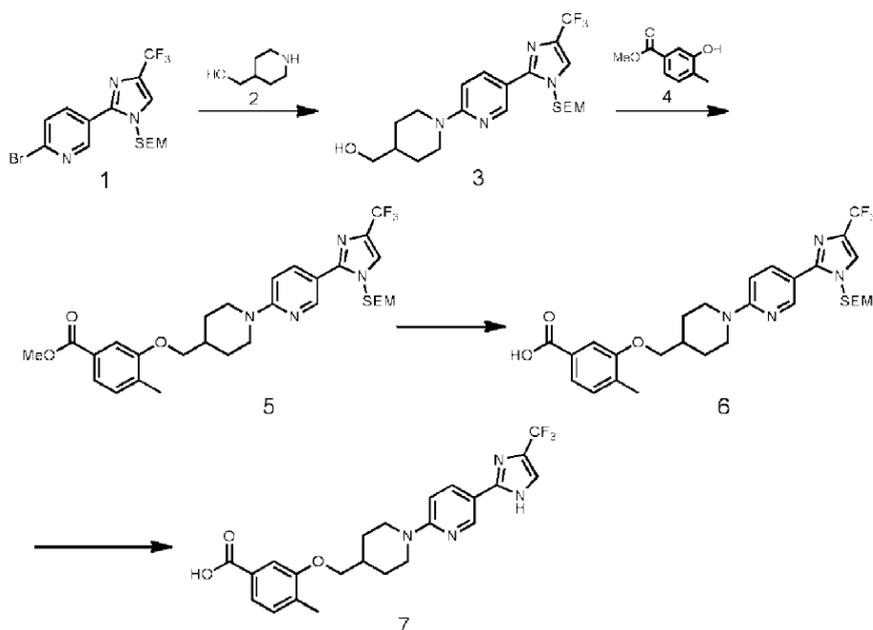
40 Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo de referencia 43-1 para obtener los compuestos de los ejemplos de referencia 43-2 a 43-7 en la tabla 22 a continuación.

[Tabla 22]

Ejemplo	Material de partida 1	Material de partida 2	Producto	EM (m/z)
43-2				431 [M+H] ⁺
43-3				413 [M+H] ⁺
43-4				431 [M+H] ⁺
43-5				445 [M+H] ⁺
43-6				445 [M+H] ⁺
43-7				411 [M+H] ⁺

Ejemplo de referencia 44-1

5 [Fórmula química 112]



(1) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo de referencia 43-1 (1) usando el compuesto 1 (1 g) y el compuesto 2 (0,545 g) para obtener el compuesto 3 (1,95 g).

5

EM (m/z): 457 [M+H]⁺

(2) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 18-1 (3) usando el compuesto 3 (0,246 g) y el compuesto 4 (0,179 g) para obtener el compuesto 5 (0,253 g).

10

EM (m/z): 605 [M+H]⁺

(3) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 1-1 (2) usando el compuesto 5 (0,252 g) para obtener el compuesto 6 (0,242 g).

15

EM (m/z): 591 [M+H]⁺

(4) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 7 (2) usando el compuesto 6 (0,241 g) para obtener el compuesto 7 (0,164 g).

20

EM (m/z): 461 [M+H]⁺

Ejemplos de referencia 44-2 a 44-11

25 Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo de referencia 44-1 para obtener los compuestos de los ejemplos de referencia 44-2 a 44-11 en la tabla 23 a continuación.

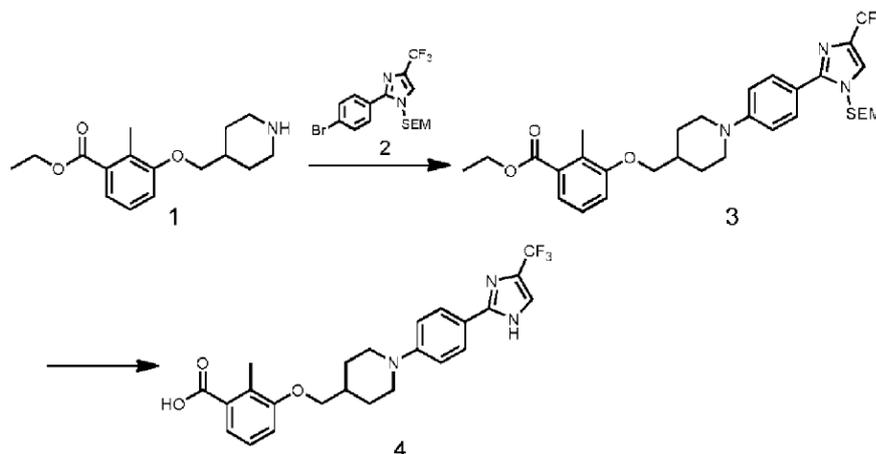
[Tabla 23]

Ejemplo	Material de partida 1	Material de partida 2	Producto	EM (m/z)
44-2				461 [M+H] ⁺
44-3				461 [M+H] ⁺
44-4				461 [M+H] ⁺
44-5				465 [M+H] ⁺
44-6				481/483 [M+H] ⁺
44-7				447 [M+H] ⁺
44-8				477 [M+H] ⁺

44-9				443 [M+H] ⁺
44-10				447 [M+H] ⁺
44-11				447 [M+H] ⁺

Ejemplo de referencia 45-1

5 [Fórmula química 113]



10 (1) Se añadieron el compuesto 1 (395 mg), el compuesto 2 (500 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (22 mg),
4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (41 mg) y t-butoxido de sodio (342 mg) a tolueno (10 ml) y se
agitó la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 3 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la
15 disolución de reacción para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con
salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión
reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de
95:5 a 80:20) para obtener el compuesto 3 (121 mg).

EM (m/z): 618 [M+H]⁺

20 (2) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 6 (7) usando el compuesto 3 (120 mg) para obtener
el compuesto 4 (34 mg).

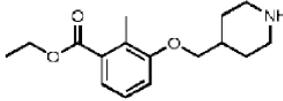
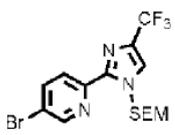
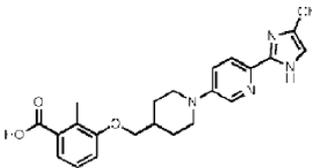
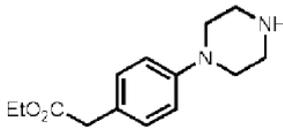
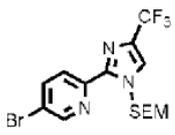
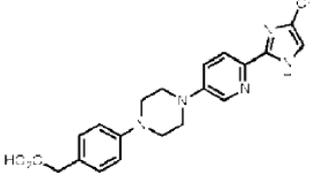
EM (m/z): 460 [M+H]⁺.

Ejemplos de referencia 45-2 a 45-3

25 Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo de referencia 45-1 para obtener los compuestos de los
ejemplos de referencia 45-2 y 45-3 en la tabla 24 a continuación.

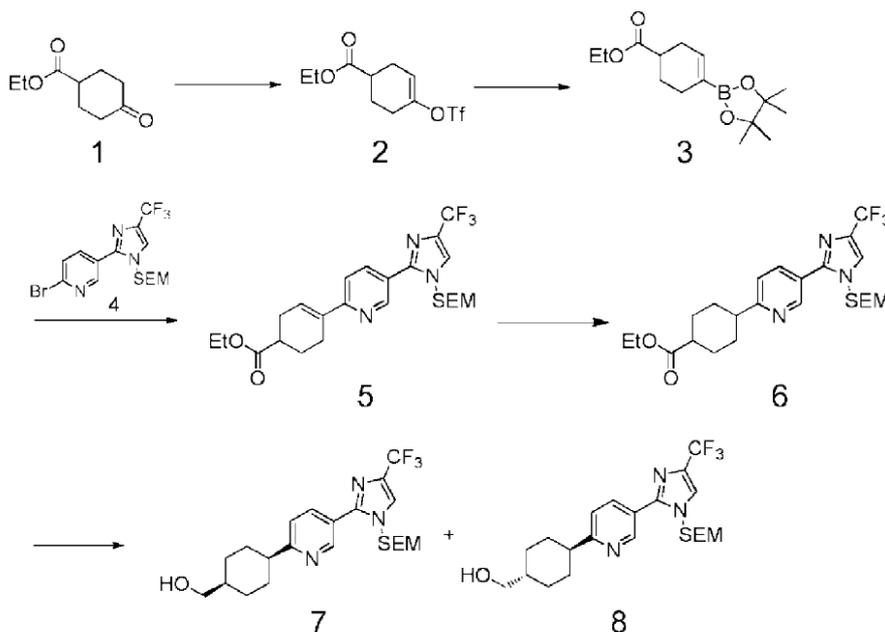
[Tabla 24]

30

Ejemplo	Material de partida 1	Material de partida 2	Producto	EM (m/z)
45-2				461 [M+H] ⁺
45-3				432 [M+H] ⁺

Ejemplo 46-1

5 [Fórmula química 114]



(1) Se disolvieron el compuesto 1 (5 g) y 2,6-lutidina (5,13 ml) en cloruro de metileno (50 ml), se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (9,88 ml) con enfriamiento con hielo a lo largo de 30 minutos, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico adicional (2,4 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de concentrarse la disolución de reacción a presión reducida, se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 90:10) para obtener el compuesto 2 (5,44 g).

EM (m/z): 303 [M+H]⁺

(2) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 9 (2) usando el compuesto 2 (5,4 g) para obtener el compuesto 3 (4,42 g).

EM (m/z): 281 [M+H]⁺

(3) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 7 (1) usando el compuesto 3 (4,4 g) y el compuesto

4 (6,15 g) para obtener el compuesto 5 (6,06 g).

EM (m/z): 496 [M+H]⁺

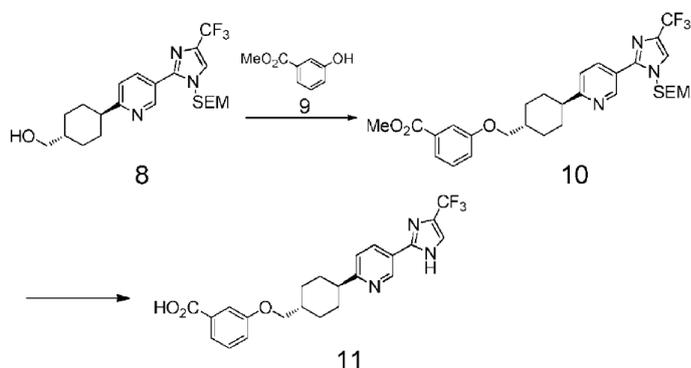
5 (4) Se mezclaron el compuesto 5 (5,73 g) y paladio al 10 %-carbono (0,57 g) en etanol (115 ml) y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 horas. Se filtró la disolución de reacción, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 90:10 a 66:34) para obtener el compuesto 6 (5,35 g).

10 EM (m/z): 498 [M+H]⁺

(5) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 10 (2) usando el compuesto 6 (0,906 g) para obtener el compuesto 7 (446 mg) y el compuesto 8 (176 mg).

15 EM (m/z): 456 [M+H]⁺

[Fórmula química 115]



20 (6) Se disolvió el compuesto 8 (165 mg) en cloruro de metileno (3,3 ml), luego se añadieron diisopropiletilamina (126 ml) y cloruro de metanosulfonilo (42 ml) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se añadieron dietil éter y agua a la disolución de reacción para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.

25 Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se disolvió el compuesto 9 (83 mg) en N,N-dimetilformamida (1,6 ml), se añadió hidruro de sodio al 60 % (24,6 mg) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esto se le añadió una disolución del anterior residuo en N,N-dimetilformamida (1,6 ml) y se agitó la mezcla a 70 °C durante 3 horas. Después de enfriarse la disolución de reacción, se añadieron agua y acetato de etilo para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 95:5 a 80:20) para obtener el compuesto 10 (107 mg).

EM (m/z): 590 [M+H]⁺

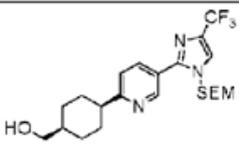
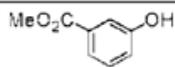
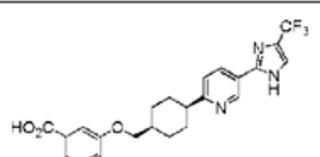
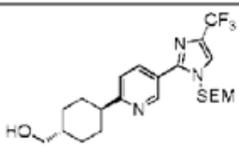
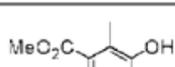
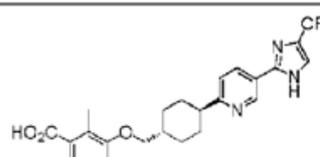
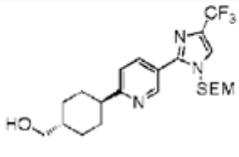
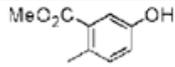
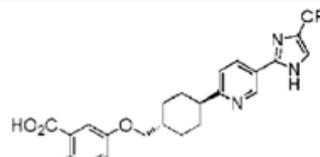
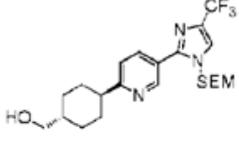
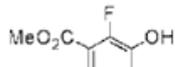
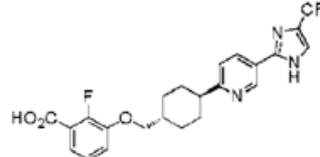
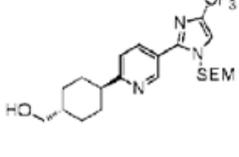
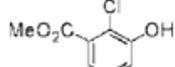
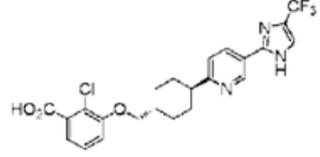
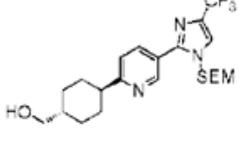
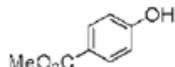
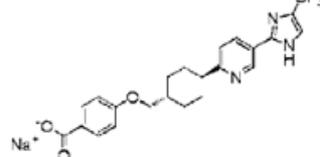
35 (7) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 1-1 (2) y el ejemplo 7 (2) usando el compuesto 10 (97 mg) para obtener el compuesto 11 (79 mg).

EM (m/z): 446 [M+H]⁺.

40 Ejemplos de referencia 46-2 a 46-7

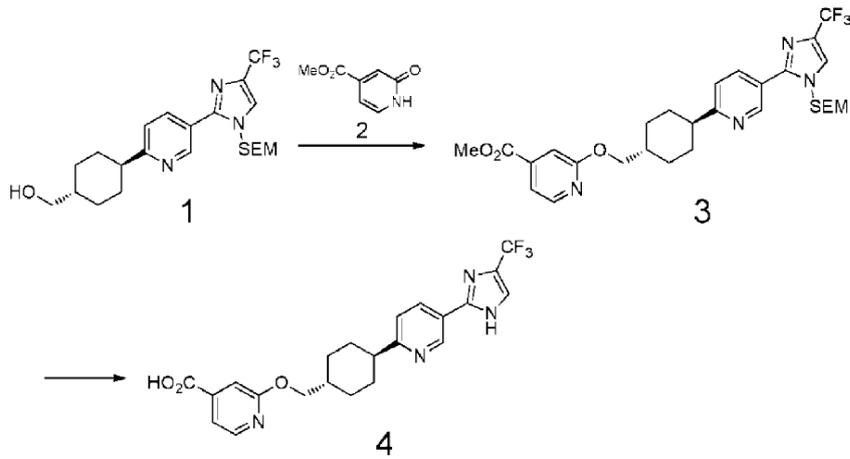
Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo Reference 46-1 para obtener los compuestos de los ejemplos de referencia 46-2 a 46-7 en la tabla 25 a continuación.

45 [Tabla 25]

Ejemplo	Producto intermedio 1	Producto intermedio 2	Producto	EM (m/z)
46-2				446 [M+H] ⁺
46-3				460 [M+H] ⁺
46-4				460 [M+H] ⁺
46-5				464 [M+H] ⁺
46-6				480/482 [M+H] ⁺
46-7				444 [M-Na] ⁻

Ejemplo de referencia 47-1

5 [Fórmula química 116]



Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 18-1 (3) usando el compuesto 1 (91 mg) y el compuesto 2 (61 mg) para obtener el compuesto 3 (70 mg).

EM (m/z): 591 [M+H]⁺

(2) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 1-1 (2) y el ejemplo 7 (2) usando el compuesto 3 (67 mg) para obtener el compuesto 4 (41 mg).

EM (m/z): 447 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 47-2

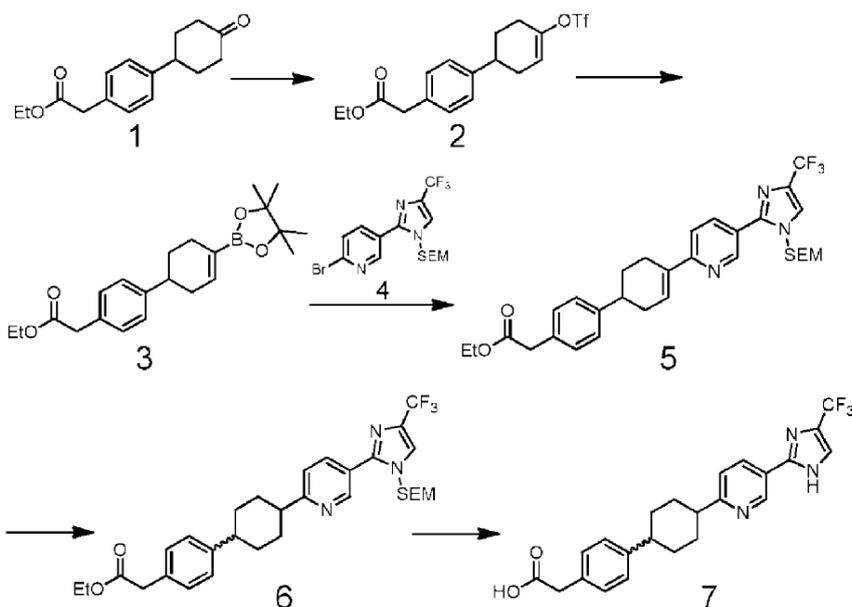
Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo de referencia 47-1 para obtener un compuesto del ejemplo de referencia 47-2 en la tabla 26 a continuación.

[Tabla 26]

Ejemplo	Producto intermedio 1	Producto intermedio 2	Producto	(m/z)
47-2				447 [M+H] ⁺

Ejemplo de referencia 48

[Fórmula química 117]



(1) Se disolvieron el compuesto 1 (véase el documento US2010/267689) (320 mg) y 2,6-di-t-butil-4-metilpiridina (197 ml) en cloruro de metileno (8 ml), se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (238 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la disolución de reacción para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió diisopropil éter para mezclarse. Se separó por filtración la sustancia insoluble. Se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 95:5 a 85:15) para obtener el compuesto 2 (181 mg).

EM (m/z): 393 [M+H]⁺

(2) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 9 (2) usando el compuesto 2 (180 mg) para obtener el compuesto 3 (202 mg).

EM (m/z): 388 [M+NH₄]⁺

(3) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 7 (1) usando el compuesto 3 (210 mg) y el compuesto 4 (150 mg) para obtener el compuesto 5 (56 mg).

EM (m/z): 586 [M+H]⁺

(4) Se disolvió el compuesto 5 (56 mg) en etanol (2,2 ml) y acetato de etilo (0,56 ml), paladio al 10 %-carbono (11 mg) se añadió, y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 horas. Se filtró la disolución de reacción a través de un filtro de membrana, y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto 6 (55 mg).

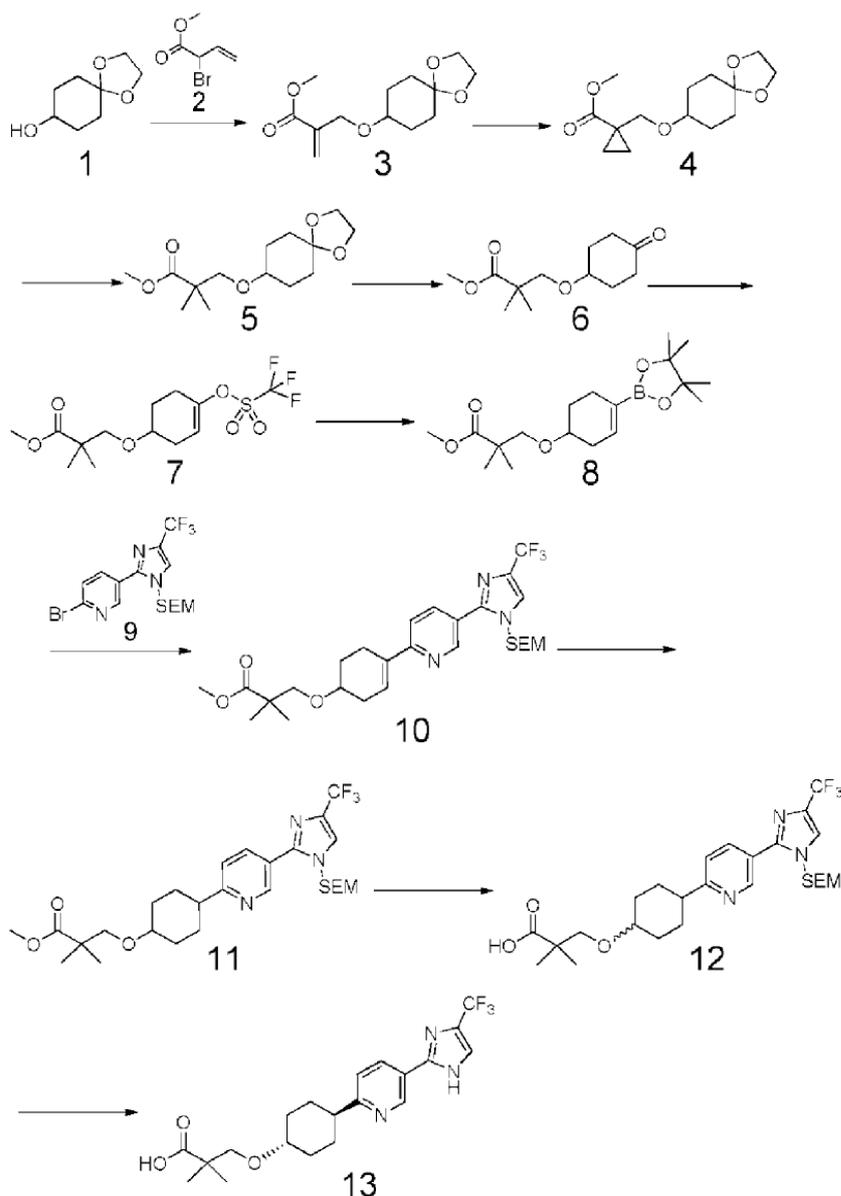
EM (m/z): 588 [M+H]⁺

(5) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 1-1 (2) y el ejemplo 7 (2) usando el compuesto 6 (54 mg) para obtener el compuesto 7 (28 mg).

EM (m/z): 430 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 49

[Fórmula química 118]



(1) Se disolvió el compuesto 1 (4,5 g) en N,N-dimetilformamida (45 ml), a esto se le añadió hidruro de sodio (1,37 g) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla bajo una corriente de nitrógeno durante 30 minutos. A esto se le añadió gota a gota el compuesto 2 (5,09 g) y se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de reacción para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 95:5 a 65:35) para obtener el compuesto 3 (3,13 g).

EM (m/z): 257 [M+H]⁺

(2) Se suspendió hidruro de sodio al 60 % (537 mg) en dimetilsulfóxido (4 ml) y se añadió yoduro de trimetilsulfonio (2,95 g), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. A esto se le añadió gota a gota una disolución del compuesto 3 (3,13 g) en dimetilsulfóxido (2 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadieron agua y dietil éter a la disolución de reacción para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica y se lavó con salmuera saturada, y luego se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 90:10 a 65:35) para obtener el compuesto 4 (898 mg).

EM (m/z): 271 [M+H]⁺

(3) Se disolvió el compuesto 4 (100 mg) en ácido acético (2 ml) y se añadió óxido de platino (10 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 8 horas. Se filtró la disolución de reacción a través de un filtro de membrana, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 90:10 a 35:65) para obtener el compuesto 5 (41 mg).

EM (m/z): 273 [M+H]⁺

(4) Se disolvió el compuesto 5 (355 mg) en ácido trifluoroacético (0,3 ml), agua (1 ml) y tetrahidrofurano (3 ml) y se agitó la mezcla a 65 °C durante 3 horas. Se añadieron agua, una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo a la disolución de reacción para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica y se lavó con salmuera saturada, y luego se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 90:10 a 65:35) para obtener el compuesto 6 (242 mg).

EM (m/z): 229 [M+H]⁺

(5) Se disolvieron el compuesto 6 (230 mg) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonamida) (719 mg) en tetrahidrofurano (5 ml), 0,5 N potasio hexametildisilazano (4,03 ml) se añadió gota a gota bajo una atmósfera de nitrógeno a -78 °C, y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadieron agua, una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la disolución de reacción para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica y se lavó con salmuera saturada, y posteriormente se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 96:4 a 80:20) y NH-cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 98:de 2 a 92:8) para obtener el compuesto 7 (623 mg).

EM (m/z): 361 [M+H]⁺

(6) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 9 (2) usando el compuesto 7 para obtener el compuesto 8.

EM (m/z): 339 [M+H]⁺

(7) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 7 (1) usando el compuesto 8 para obtener el compuesto 10.

EM (m/z): 554 [M+H]⁺

(8) Se suspendió el compuesto 10 (257 mg) en metanol (4 ml) y tetrahidrofurano (2 ml), paladio al 10 %-carbono (26 mg) se añadió bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas. Se filtró la disolución de reacción a través de un filtro de membrana, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = de 80:20 a 60:40) para obtener el compuesto 11 (220 mg).

EM (m/z): 556 [M+H]⁺

(9) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 1-1 (2) usando el compuesto 11 (218 mg) para obtener el compuesto 12 (131 mg).

EM (m/z): 542 [M+H]⁺

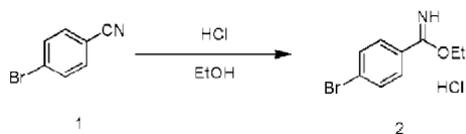
(10) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 7 (2) usando el compuesto 12 (130 mg) para obtener el compuesto 13 (4,8 mg).

EM (m/z): 412 [M+H]⁺

Ejemplo 50

(1)

[Fórmula química 119]

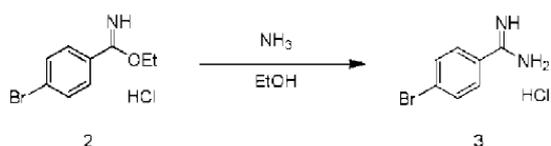


A etanol (250 ml) se le añadió el compuesto 1 (10 g) y se enfrió la mezcla con hielo. Se insufló gas de ácido clorhídrico durante 10 minutos. Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante la noche y posteriormente se concentró a presión reducida para obtener el compuesto 2 (12,53 g) como un polvo blanco.

EM (m/z): 228/230 [M+H]⁺

(2)

[Fórmula química 120]

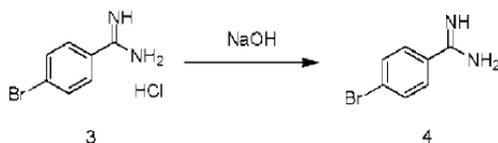


Se disolvió el compuesto 2 (12,53 g) en etanol (94 ml) y se añadió gota a gota una disolución 7 N de amoníaco/metanol (31,5 ml) a temperatura ambiente a lo largo de 5 minutos. Después de agitarse la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas, se añadió una disolución 7 N de amoníaco/metanol adicional (15,7 ml), y se agitó la mezcla durante la noche. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, al sólido blanco obtenido se le añadió dietil éter, y se agitó la mezcla. Posteriormente, se recogió el sólido mediante filtración y se secó para obtener el compuesto 3 (13,25 g) como un polvo blanco.

EM (m/z): 199/201 [M+H]⁺

(3)

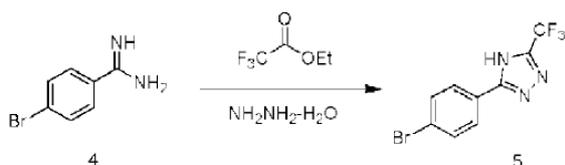
[Fórmula química 121]



Se suspendió el compuesto 3 (13,25 g) en agua (40 ml) y se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 N (40 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se recogió mediante filtración el depósito y se lavó con agua. Se disolvió el sólido blanco obtenido en acetona, se añadió carbón vegetal activado, y se agitó la mezcla durante 10 minutos, y posteriormente, se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado a presión reducida, y se lavó el polvo obtenido con dietil éter, se recogió mediante filtración y se secó para obtener el compuesto 4 (9,58 g) como un polvo blanco.

(4)

[Fórmula química 122]



A tetrahidrofurano (6 ml) se le añadieron trifluoroacetato de etilo (598 ml) e hidrazina hidratada (232 ml) y se agitó la mezcla a 65 °C durante 1 hora. A la disolución de reacción se le añadió el compuesto 4 (1 g) y se agitó la mezcla a 65 °C durante 4,5 horas. Se añadió agua, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de secarse la mezcla y concentrarse a presión reducida, se disolvió el sólido obtenido en acetato de etilo, se añadió carbón vegetal activado, y se agitó la mezcla.

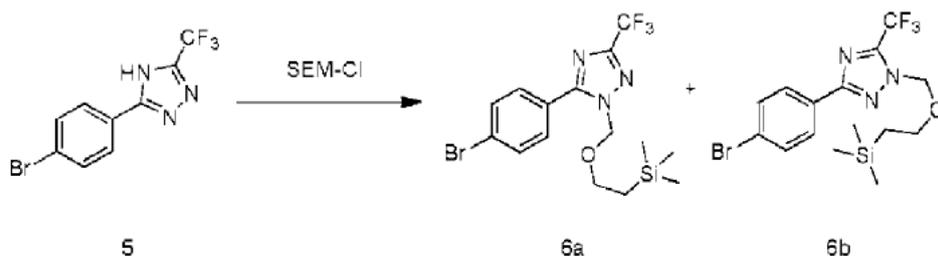
Posteriormente, se separó por filtración la mezcla a través de Celite. Se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 90:10 a 80:20) para obtener el compuesto 5 (1,082 g) como un sólido blanco.

5 EM (m/z): 292/294 [M+H]⁺

(5)

[Fórmula química 123]

10



Se disolvió el compuesto 5 (1 g) en N,N-dimetilformamida (25 ml), se añadió hidruro de sodio (212 mg) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla durante 40 minutos. A la misma temperatura, 2-(clorometoxi)etiltrimetilsilano (910 ml) se añadió, se elevó la temperatura hasta temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 5 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = de 90:10 a 80:20) para obtener una mezcla de los compuestos 6a y 6b (10:9) como un líquido incoloro.

15

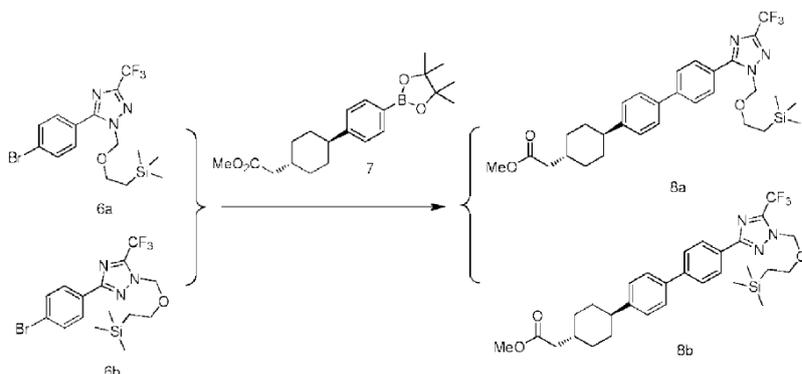
20

EM (m/z): 422/424 [M+H]⁺

(6)

25

[Fórmula química 124]



Se agitó la disolución mixta de la mezcla de los compuestos 6a y 6b (202 mg), el compuesto 7 (242 mg), un complejo de diclorometano-dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (20 mg), N,N-dimetilformamida (5 ml) y una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 N (950 ml) a 80 °C durante 19 horas. Se filtró la disolución de reacción a través de Celite, y al filtrado se le añadió agua, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada, y se concentró. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 90:10 a 85:15) para obtener una mezcla de los compuestos 8a y 8b (278 mg) como un sólido de color amarillo pálido.

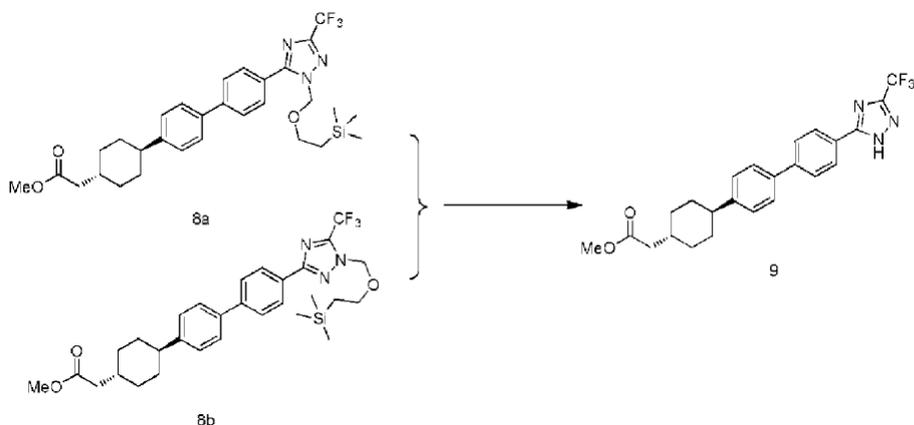
30

35

EM (m/z): 574 [M+H]⁺

40 (7)

[Fórmula química 125]

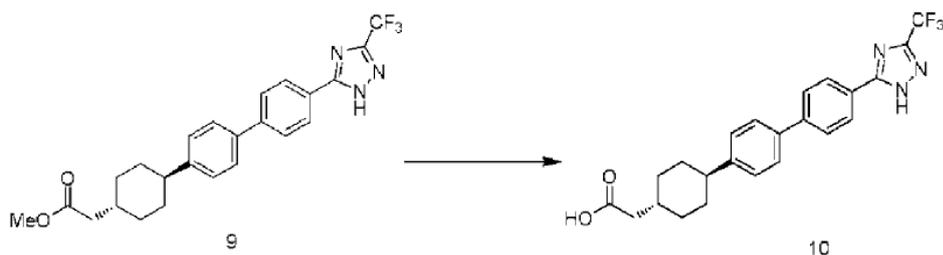


5 A la mezcla de los compuestos 8a y 8b (272 mg) se le añadieron ácido trifluoroacético (5,4 ml) y agua (540 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 7 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, y al sólido obtenido se le añadió metanol frío, y se sonicó la mezcla. Se filtró la suspensión obtenida y luego se lavó con metanol frío para obtener el compuesto 9 (152 mg) como un sólido blanco.

EM (m/z): 444 [M+H]⁺

10 (8)

[Fórmula química 126]



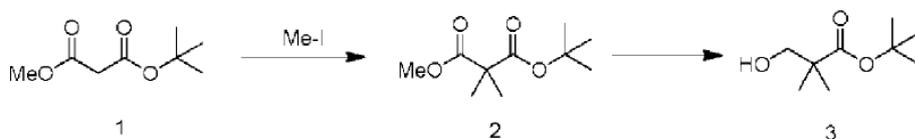
15 Al compuesto 9 (150 mg) se le añadieron tetrahidrofurano (6 ml), metanol (6 ml) y una disolución de hidróxido de sodio 8 N (0,175 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se le añadieron ácido acético (2 ml) y agua (2 ml) y se concentró la disolución a presión reducida. Se suspendió el sólido obtenido en metanol frío, se recogió mediante filtración y se lavó con agua y metanol. Se purificó el polvo blanco obtenido usando CL-EM, se concentró la fracción obtenida, y se añadieron agua (3 ml) y metanol (0,5 ml). Luego, se suspendió la mezcla mediante sonicación, se añadió ácido acético (200 ml), y se agitó la mezcla. Se recogió mediante filtración el polvo obtenido polvo, se lavó con agua y metanol y se secó para obtener el compuesto 10 (27 mg).

25 EM (m/z): 430 [M+H]⁺

Ejemplo 51

30 (1)

[Fórmula química 127]



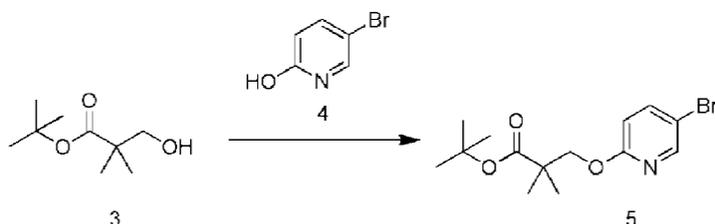
35 Se suspendió hidruro de sodio (15,6 g) en 300 ml de tetrahidrofurano bajo una corriente de nitrógeno, y se añadió gota a gota el compuesto 1 (30 ml) a lo largo de 30 minutos con enfriamiento con hielo. Después de agitarse la

mezcla con enfriamiento con hielo durante 30 minutos, se añadió gota a gota yoduro de metilo (24,3 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. A la disolución de reacción se le añadió agua, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se concentró la disolución a presión reducida para obtener el compuesto 2 (24,76 g). Se disolvió el compuesto 2 obtenido (24,76 g) en tetrahidrofurano (320 ml), se añadió gota a gota hidróxido de litio 1M-tri-terc-butoxialuminio (300 ml) a lo largo de 45 minutos bajo una corriente de nitrógeno a temperatura ambiente, y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas. A la disolución de reacción se le añadió salmuera saturada, y se filtró la mezcla a través de Celite y se lavó con acetato de etilo. Se concentró el filtrado a presión reducida, al residuo concentrado se le añadieron acetato de etilo y agua, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrarse la disolución a presión reducida, se destiló el residuo obtenido a presión reducida para obtener el compuesto 3 (13,52 g).

EM (m/z): 175 [M+H]⁺

(2)

[Fórmula química 128]

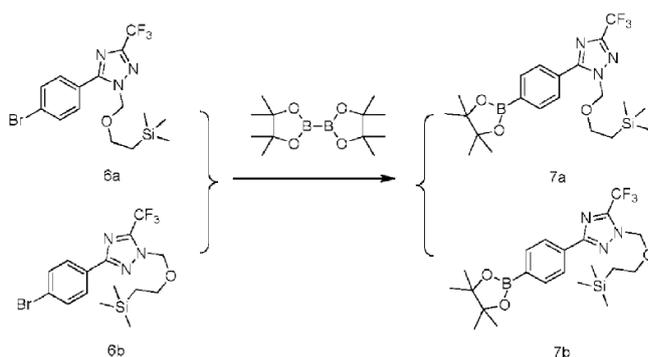


Se disolvieron el compuesto 3 (1005 mg), el compuesto 4 (500 mg) y trifenilfosfina (1500 mg) en tetrahidrofurano (8 ml), se añadió una disolución al 40 % de azodicarboxilato de dietilo en tolueno (2,65 ml), y se agitó la mezcla a 80 °C durante 3 horas. A la disolución de reacción se le añadió agua, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de concentrarse la disolución a presión reducida, se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 93:7 a 90:10) para obtener el compuesto 5 (810 mg) como un líquido rosa.

EM (m/z): 330/332 [M+H]⁺

(3)

[Fórmula química 129]

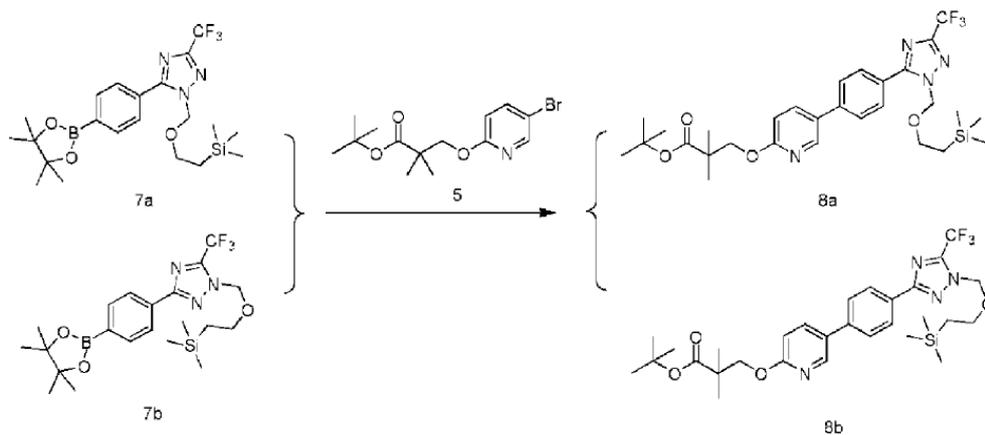


A una mezcla de los compuestos 6a y 6b (1000 mg), acetato de potasio (700 mg) y bis(pinacolato)diboro (755 mg) se le añadió 1,4-dioxano (24 ml) y se sometió la mezcla a sustitución de nitrógeno. Luego, se añadieron un complejo de diclorometano-dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (58 mg) y (difenilfosfino)ferroceno (40 mg), y se sometió la mezcla a sustitución de nitrógeno de nuevo y se agitó a 80 °C durante 21 horas. A la disolución de reacción se le añadieron agua y acetato de etilo, y se agitó la mezcla y posteriormente se filtró a través de Celite. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó. Después de concentrarse la disolución a presión reducida, se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 95:5 a 85:15) para obtener una mezcla de los compuestos 7a y 7b (986 mg) como un sólido blanco.

EM (m/z): 470 [M+H]⁺

(4)

[Fórmula química 130]



5

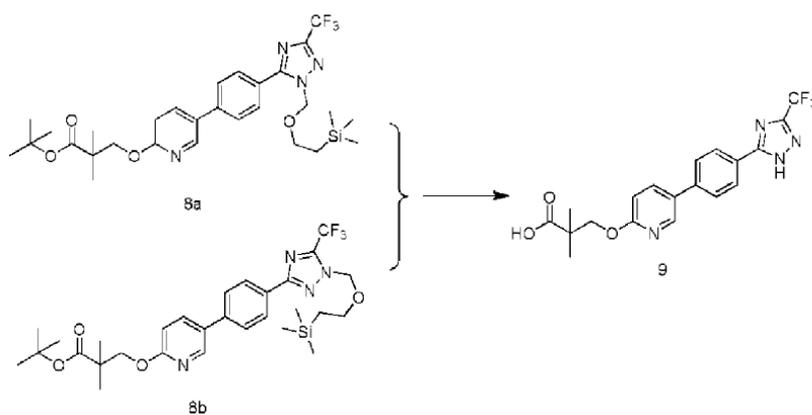
Se sometió una mezcla de la mezcla de los compuestos 7a y 7b (150 mg), el compuesto 5 (135 mg), N,N-dimetilformamida (3 ml) y una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M (0,64 ml) a sustitución de nitrógeno, luego se añadió posteriormente un complejo de diclorometano-dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (29 mg), y se agitó la mezcla a 80 °C durante 15 horas. A la disolución de reacción se le añadió agua, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de concentrarse la disolución a presión reducida, se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = de 95:5 a 90:10) para obtener una mezcla de los compuestos 8a y 8b (125 mg) como un material viscoso de color amarillo pálido.

10

EM (m/z): 593 [M+H]⁺

(5)

20 [Fórmula química 131]



25

A la mezcla de los compuestos 8a y 8b (125 mg) se añadieron ácido trifluoroacético (2,5 ml) y agua (0,25 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano, se neutralizó la disolución con hidróxido de sodio 1 N, y se añadió tampón fosfato 0,1 M que tenía pH 7 (2 ml). Esto se lavó con acetato de etilo, y se concentró la fase acuosa a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = de 80:20 a 60:40) para obtener el compuesto 9 (26 mg) como un sólido blanco.

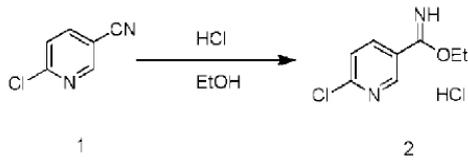
30

EM (m/z): 407 [M+H]⁺

Ejemplo 52

35 (1)

[Fórmula química 132]

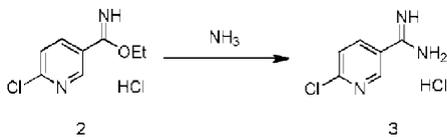


5 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 50-(1) usando el compuesto 1 (5 g) para obtener el compuesto 2 (7,98 g) como un polvo de color amarillo pálido.

EM (m/z): 185/187 [M+H]⁺

10 (2)

[Fórmula química 133]

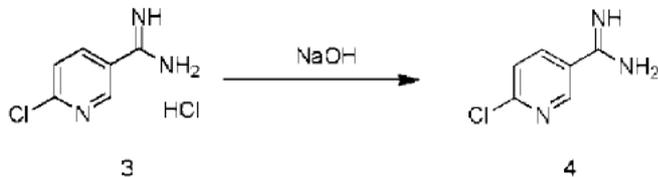


15 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 50-(2) usando el compuesto 2 (7,98 g) para obtener el compuesto 3 (6,29 g) como un polvo rojo.

EM (m/z): 156/158 [M+H]⁺

20 (3)

[Fórmula química 134]

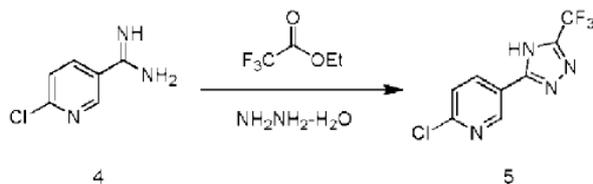


25 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 50-(3) usando el compuesto 3 (6,29 g) para obtener el compuesto 4 (2,49 g) como un polvo rosa.

30 EM (m/z): 156/158 [M+H]⁺

(4)

[Fórmula química 135]

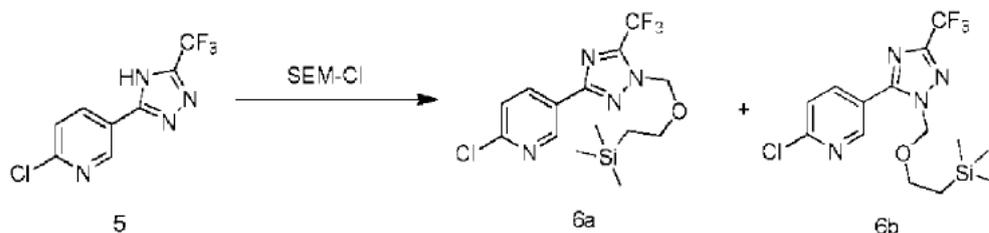


35 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 50-(4) usando el compuesto 4 (2,48 g) para obtener el compuesto 5 (2,91 g) como un polvo rosa.

40 EM (m/z): 249 [M+H]⁺

(5)

[Fórmula química 136]

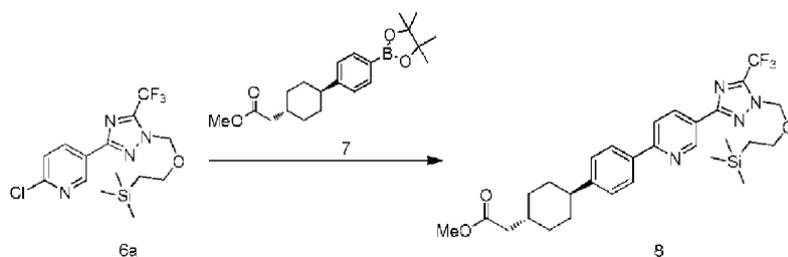


5 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 50-(5) usando el compuesto 5 (2,91 g) para obtener el compuesto 6a (2,18 g) como un sólido incoloro y el compuesto 6b (2,09 g) como un aceite incoloro.

EM (m/z): 379/381 [M+H]⁺

10 (6)

[Fórmula química 137]

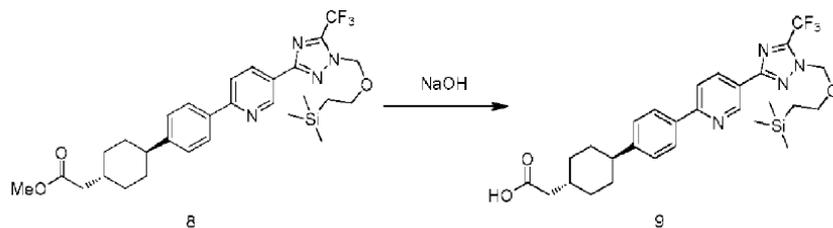


15 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 50-(6) usando el compuesto 6a (500 mg) y el compuesto 7 (881 mg) para obtener el compuesto 8 (563 mg) como un polvo incoloro.

EM (m/z): 575 [M+H]⁺

20 (7)

[Fórmula química 138]

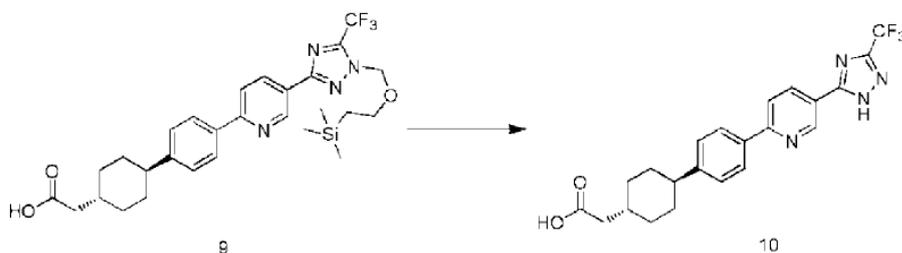


25 Se agitó una mezcla del compuesto 8 (563 mg), metanol (5,6 ml), tetrahidrofurano (9,6 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (3,92 ml) a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de neutralizarse la mezcla mediante adición de ácido acético, se concentró la mezcla a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió agua, se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con tampón fosfato 0,1 N que tiene pH 7, se filtró y se concentró a presión reducida. Se recristalizó el sólido obtenido en metanol para obtener el compuesto 9 (353 mg) como un polvo incoloro. Además, se purificó el residuo concentrado de las aguas madre mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = de 100:0 a 96:4) para obtener el compuesto 9 (67 mg) como un sólido blanco.

EM (m/z): 561 [M+H]⁺

35 (8)

40 [Fórmula química 139]

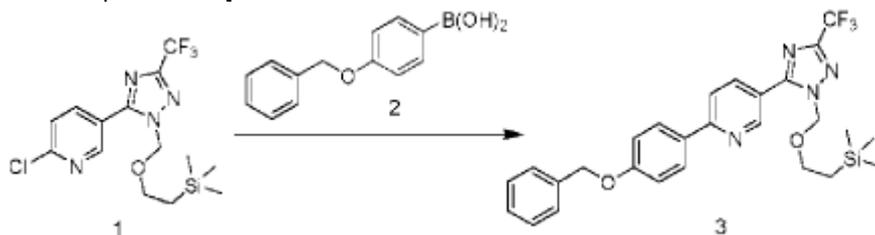


Se disolvió el compuesto 9 (419 mg) en ácido trifluoroacético (8,38 ml) y agua (0,84 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, y se lavó el depósito obtenido con acetonitrilo, y se recrystalizó en acetonitrilo. Se recogieron los cristales mediante filtración y se secaron a presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto 10 (223 mg) como un sólido blanco.

EM (m/z): 431 [M+H]⁺

Ejemplo 53

[Fórmula química 140]

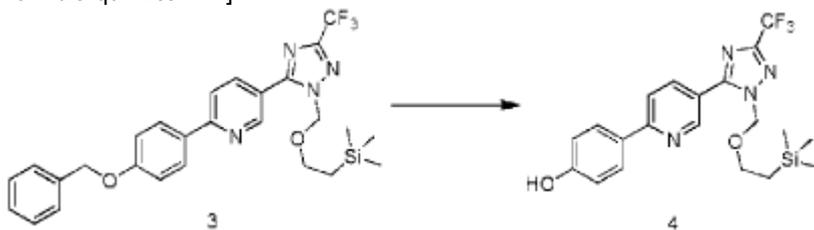


(1) Se sometió una disolución mixta del compuesto 1 (1000 mg), el compuesto 2 (1085 mg), una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M (4736 ml) y N,N-dimetilformamida (20 ml) a sustitución de nitrógeno, y posteriormente se añadió un complejo de diclorometano-dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (193 mg), y se agitó la mezcla a 80 °C durante la noche. A la disolución de reacción se le añadieron agua y acetato de etilo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se filtró a través de Celite. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo, y se lavó el extracto con agua, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró la disolución a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = de 95:5 a 80:20) para obtener el compuesto 3 (1288 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 527 [M+H]⁺

(2)

[Fórmula química 141]

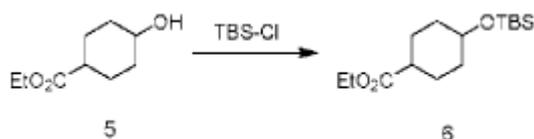


Se disolvió el compuesto 3 (1285 mg) en etanol (26 ml) y se sometió la mezcla a sustitución de nitrógeno. Posteriormente, se añadió paladio/carbono (386 mg), y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 horas. Se filtró la disolución de reacción a través de Celite y se lavó con tetrahidrofurano. Después de concentrarse el filtrado a presión reducida, se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 80:20 a 60:40) para obtener el compuesto 4 (966 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 437 [M+H]⁺

(3)

[Fórmula química 142]



5

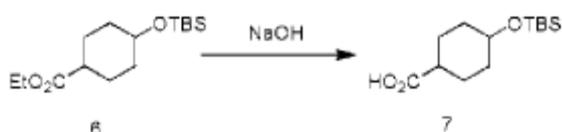
Se disolvieron el compuesto 5 (20,04 g) e imidazol (15,84 g) en N,N-dimetilformamida (116 ml), se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (19,47 g) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió la disolución de reacción a hielo con agua, y se extrajo la mezcla con dietil éter. Se lavó el extracto con agua y salmuera saturada. Se secó la disolución sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto 6 (34,94 g) como un aceite incoloro.

10

EM (m/z): 287 [M+H]⁺

15 (4)

[Fórmula química 143]



20

Se disolvió el compuesto 6 (34,93 g) en tetrahidrofurano (241 ml), se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (244 ml), y se agitó la mezcla a 70 °C durante 15 horas. Se eliminó por destilación el tetrahidrofurano a presión reducida, y se lavó la disolución acuosa con n-hexano y dietil éter. Se ajustó la fase acuosa a pH = 4 con una disolución acuosa de ácido cítrico 1 N, y se extrajo la mezcla con dietil éter. Se secó el extracto sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto 7 (26,17 g) como un sólido incoloro.

25

EM (m/z): 259 [M+H]⁺

25 (5)

[Fórmula química 144]



30

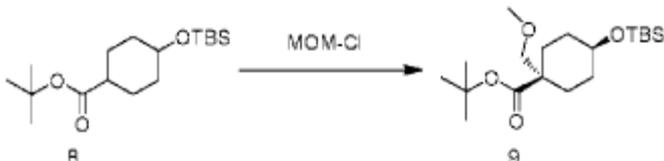
Se disolvieron el compuesto 7 (33,75 g) y Boc₂O (34,2 g) en terc-butanol (338 ml) y se añadió 4-dimetilaminopiridina (4,79 g), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de concentrarse la disolución de reacción a presión reducida, se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = de 99:1 a 91:9) para obtener el compuesto 8 (40,68 g) como un aceite incoloro.

35

EM (m/z): 315 [M+H]⁺

40 (6)

[Fórmula química 145]



45

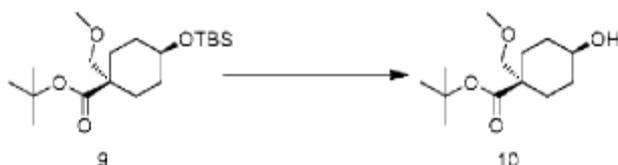
Se enfrió una disolución de diisopropilamina (1,94 ml) en tetrahidrofurano (30 ml) hasta -70 °C, se añadió gota a gota n-butil-litio 2,6 M (5,3 ml), y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 10 minutos. Posteriormente, se elevó la temperatura hasta 0 °C. Se enfrió de nuevo la disolución de reacción hasta -70 °C, y se añadió gota a gota una disolución del compuesto 8 (2,9 g) en tetrahidrofurano (10 ml). Después de agitarse la mezcla a la misma temperatura durante 10 minutos, se elevó la temperatura to 0 °C. Se enfrió de nuevo la disolución de reacción hasta

-70 °C, y se añadió gota a gota cloruro de metoximetilo (1,4 ml). Después de agitarse la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos, se elevó la temperatura hasta temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 13 horas. A la disolución de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada. Después de secarse la mezcla sobre sulfato de magnesio anhidro, y concentrarse a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener una forma cis del compuesto 9 (1,5 g) como un aceite incoloro.

EM (m/z): 359 [M+H]⁺

(7)

[Fórmula química 146]

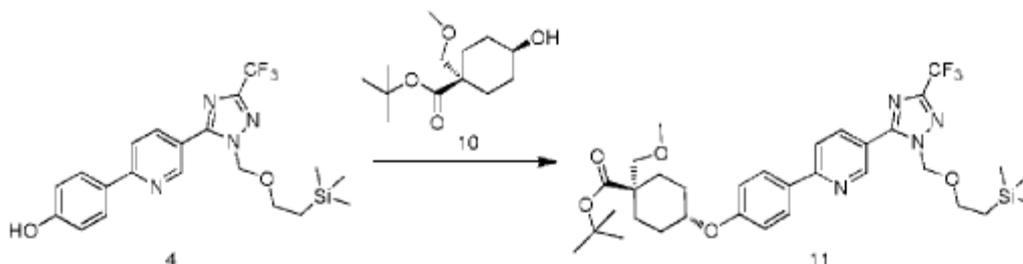


Al compuesto 9 (31,56 g) se le añadió una disolución 1 M de fluoruro de n-butilamonio en tetrahidrofurano (175 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 21 horas. Adicionalmente, se añadió una disolución 1 M de fluoruro de n-butilamonio en tetrahidrofurano (85 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se concentró el extracto a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto 10 (18,56 g) como un aceite incoloro.

EM (m/z): 245 [M+H]⁺

(8)

[Fórmula química 147]

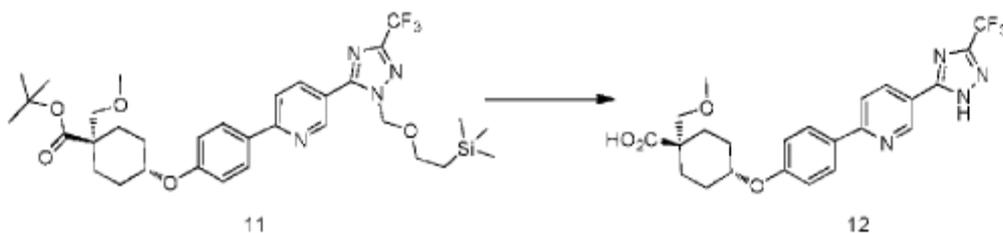


Se calentó una disolución del compuesto 4 (150 mg), el compuesto 10 (126 mg), tributilfosfina (127 ml) y ADDP (130 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) a reflujo durante la noche. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, y el residuo se lavó con dietil éter y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 90:10 a 80:20) para obtener el compuesto 11 (162 mg) un material viscoso incoloro.

EM (m/z): 663 [M+H]⁺

(9)

[Fórmula química 148]



5 Se disolvió el compuesto 11 (162 mg) en ácido trifluoroacético (3 ml) y agua (0,3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió ácido acético, y se concentró la mezcla a presión reducida. Se cristalizó el residuo en acetato de etilo, y se filtró el sólido obtenido y se secó para obtener el compuesto 12 (96 mg) como un sólido de color marfil.

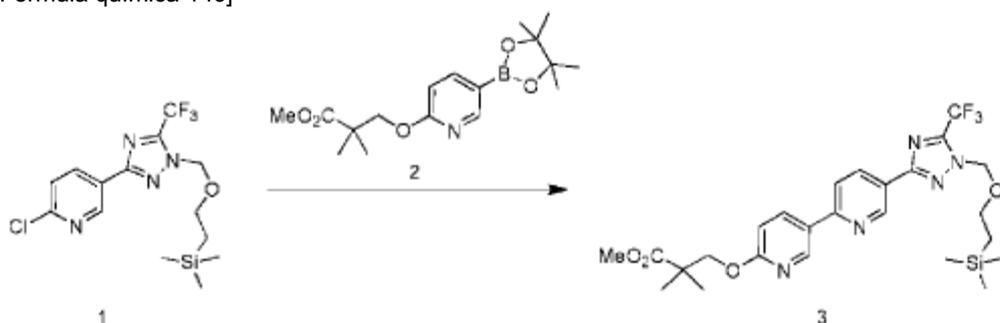
EM (m/z): 477 [M+H]⁺

10 Ejemplo 54

(1)

15

[Fórmula química 149]



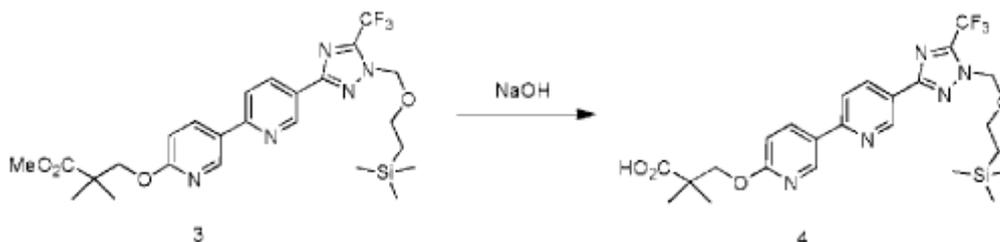
20 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 52-(6) usando el compuesto 1 (207 mg) y el compuesto 2 (293 mg) para obtener el compuesto 3 (252 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 552 [M+H]⁺

25 (2)

25

[Fórmula química 150]

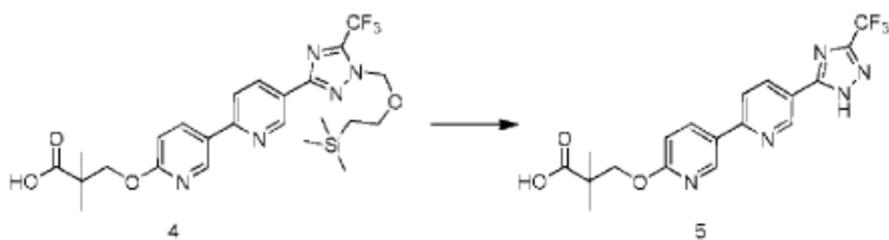


30 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 52-(7) usando el compuesto 3 (244 mg) para obtener el compuesto 4 (223 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 538 [M+H]⁺

35 (3)

[Fórmula química 151]



Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 52-(8) usando el compuesto 4 (216 mg) para obtener el compuesto 5 (157 mg) como un sólido incoloro.

5

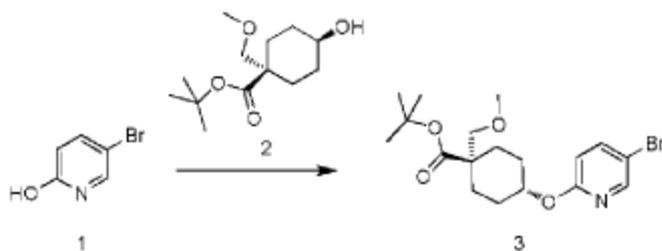
EM (m/z): 408 [M+H]⁺

Ejemplo 55

10

(1)

[Fórmula química 152]



15

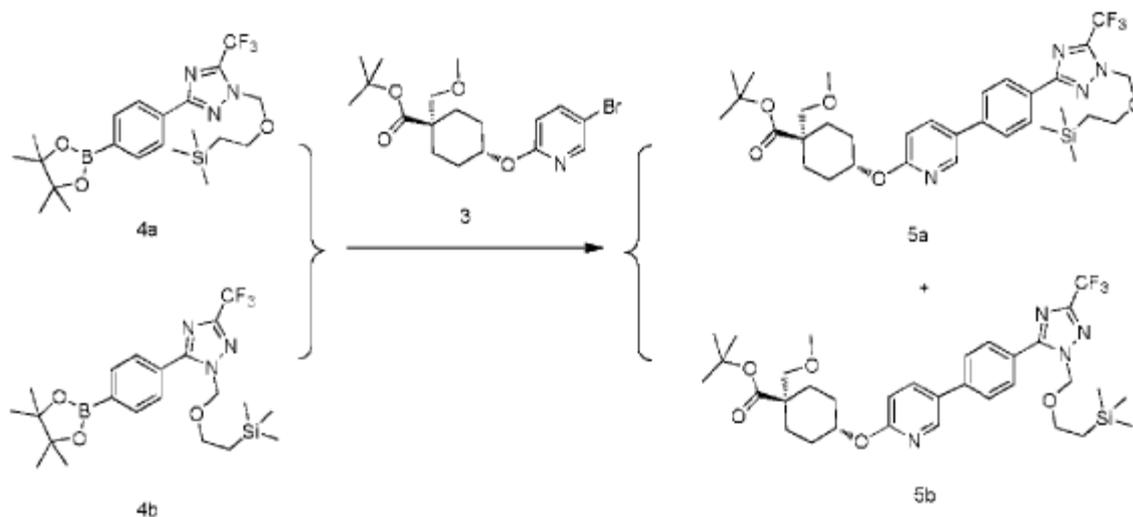
Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 51-(2) usando el compuesto 1 (1000 mg) y el compuesto 2 (702 mg) para obtener el compuesto 3 (534 mg) como un material viscoso incoloro.

20

EM (m/z): 400/402 [M+H]⁺

(2)

[Fórmula química 153]



25

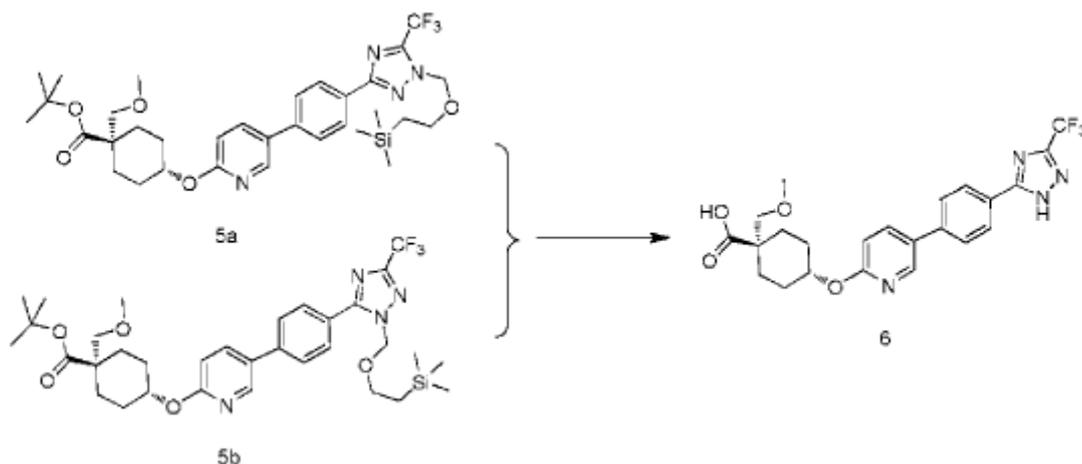
Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 51-(4) usando el compuesto 3 (200 mg) y una mezcla de los compuestos 4a y 4b (469 mg) para obtener el compuesto 5a (151 mg) y el compuesto 5b (104 mg) como materiales viscosos incoloros respectivamente.

EM (m/z): 663 [M+H]⁺

(3)

5

[Fórmula química 154]



10 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 53-(9) usando una mezcla del compuesto 5a y el compuesto 5b (250 mg) para obtener el compuesto 6 (158 mg).

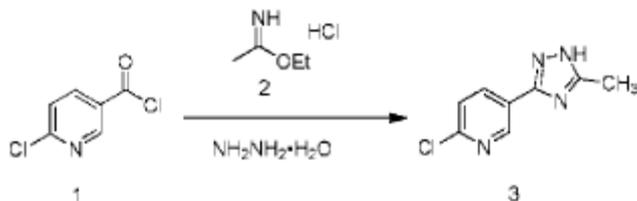
EM (m/z): 477 [M+H]⁺

Ejemplo 56

15

(1)

[Fórmula química 155]

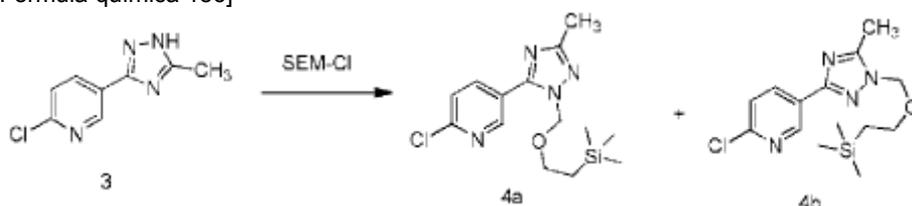


20 Al compuesto 2 (4,21 g) se le añadieron tolueno (100 ml) y trietilamina (9,9 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Posteriormente, se añadió el compuesto 1 (5 g), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 días. Se filtró la disolución de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió tetracloruro de carbono (66,4 ml) e hidrazina hidratada (1,42 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió agua, acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se concentró el extracto a presión reducida, y el residuo obtenido se lavó con dietil éter y se filtró para obtener el compuesto 3 (928 mg) como un polvo ligeramente rosa.

30 EM (m/z): 195/197 [M+H]⁺

(2)

[Fórmula química 156]



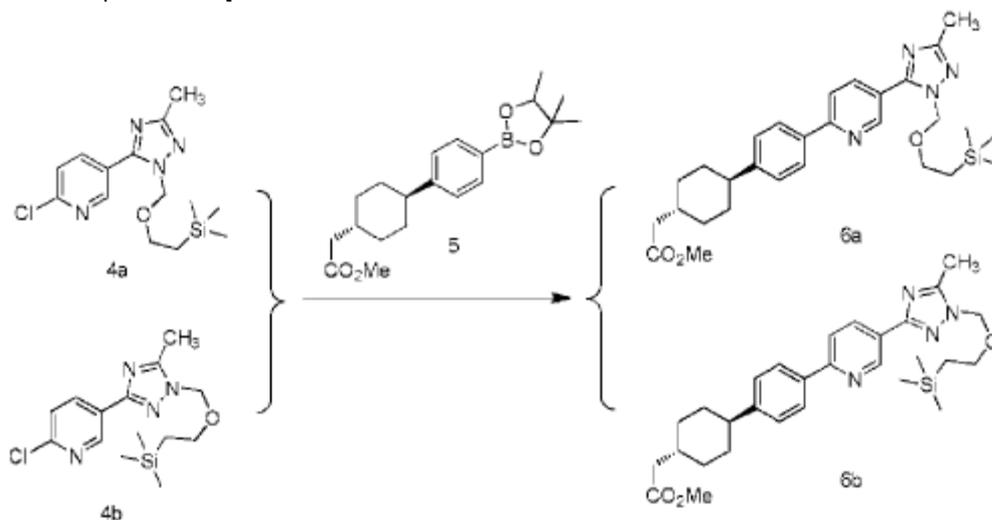
35

Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 50-(5) usando el compuesto 3 (819 mg) para obtener una mezcla de los compuestos 4a y 4b (1,014 g) como cristales incoloros.

5 EM (m/z): 325/327 [M+H]⁺

(3)

[Fórmula química 157]

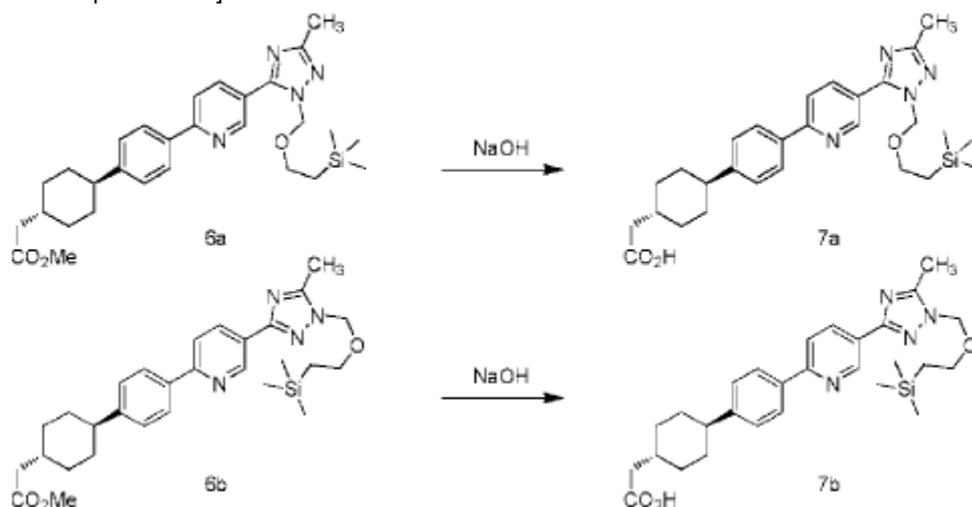


10 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 52-(6) usando la mezcla de los compuestos 4a y 4b (200 mg) y el compuesto 5 (309 mg) para obtener el compuesto 6a (84 mg) y el compuesto 6b (78 mg) como polvos incoloros cada uno.

15 EM (m/z): 521 [M+H]⁺

(4)

[Fórmula química 158]

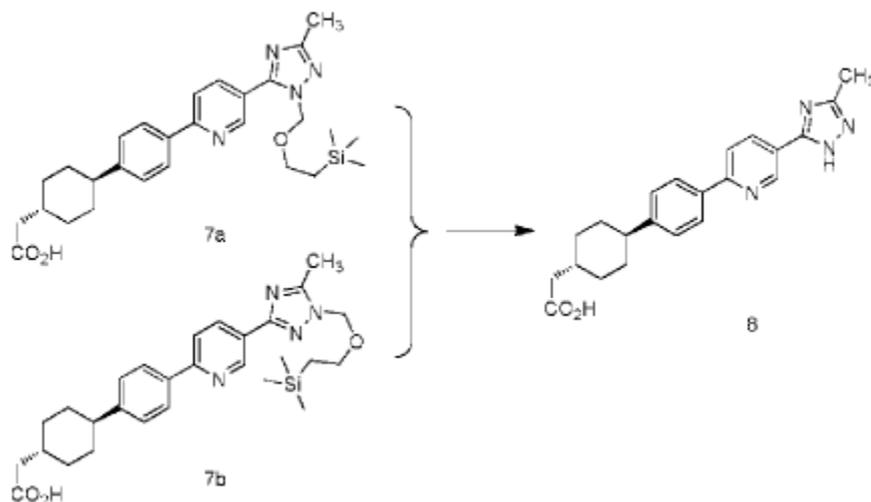


20 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 52-(7) usando el compuesto 6a (83 mg) para obtener el compuesto 7a (77 mg) como un polvo incoloro. Además, se llevó a cabo una reacción similar usando el compuesto 6b (83 mg) para obtener el compuesto 7b (69 mg) como un polvo incoloro.

25 EM (m/z): 507 [M+H]⁺

(5)

[Fórmula química 159]



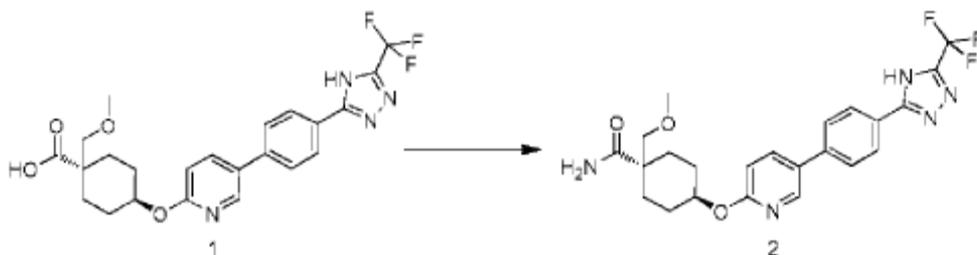
5 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 52-(8) usando una mezcla de los compuestos 7a y 7b (146 mg) para obtener el compuesto 8 (94 mg) como un polvo incoloro.

EM (m/z): 377 [M+H]⁺

Ejemplo 57

10

[Fórmula química 160]



15

Se disolvieron el compuesto 1 (73 mg), EDC-HCl (88 mg), HOBt (62 mg), cloruro de amonio (25 mg) y trietilamina (64 ml) en dimetilsulfóxido (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se le añadió agua, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se lavó con agua. Después de secarse la disolución y concentrarse a presión reducida, se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 97:3 a 90:10) para obtener el compuesto 2 (46 mg) como un sólido incoloro.

20

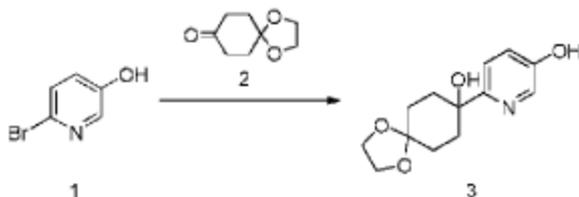
EM (m/z): 476 [M+H]⁺

Ejemplo 58

25

(1)

[Fórmula química 161]



30

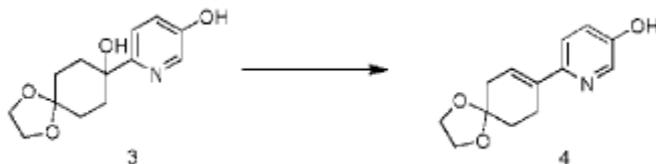
Se enfrió una disolución del compuesto 1 (5 g) en tetrahidrofurano (96 ml) hasta -78 °C, se añadió gota a gota una disolución de n-butil-litio en n-hexano (18,3 ml) a lo largo de 10 minutos, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 20 minutos. Luego, se añadió gota a gota una disolución de sec-butil-litio en n-hexano (40,7 ml) a lo largo de

10 minutos a la misma temperatura, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Además, se añadió gota a gota una disolución del compuesto 2 (6,73 g) en tetrahidrofurano (44 ml) a la misma temperatura a lo largo de 20 minutos, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 3 horas. A la disolución de reacción se le añadió gota a gota una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (60 ml) y se elevó la temperatura hasta temperatura ambiente. Se añadió agua, se extrajo la mezcla con acetato de etilo, y se lavó el extracto con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrarse la disolución a presión reducida, se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:2-propanol = de 85:15 a 70:30 y cloroformo:metanol = de 100:0 a 93:7) para obtener el compuesto 3 (2,207 g) como un polvo incoloro.

10 EM (m/z): 252 [M+H]⁺

(2)

[Fórmula química 162]

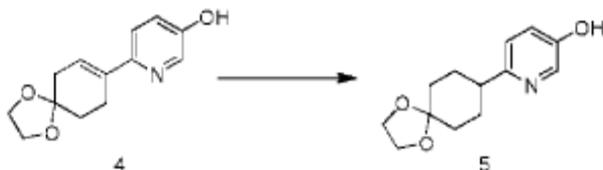


15 A una disolución del compuesto 3 (1,944 g) en tetrahidrofurano (57 ml) se le añadió el reactivo de Burgess, y se calentó la mezcla a reflujo durante 20 horas. Se enfrió con hielo la disolución de reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó el extracto sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:2-propanol = 91:9 a 80:20) para obtener el compuesto 4 (953 mg) como un material viscoso amarillo.

20 EM (m/z): 234 [M+H]⁺

25 (3)

[Fórmula química 163]

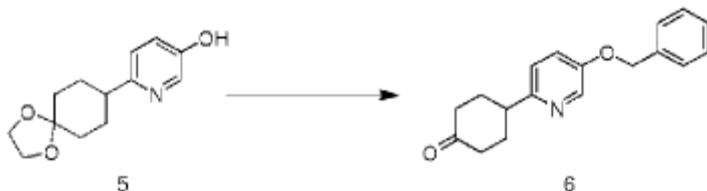


30 A una disolución del compuesto 4 (953 mg) en metanol (33 ml) se le añadió paladio/carbono (286 mg) y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se filtró la disolución de reacción, y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con isopropil éter para obtener el compuesto 5 (627 mg) como un polvo incoloro.

35 EM (m/z): 236 [M+H]⁺

(4)

[Fórmula química 164]



40 Se enfrió con hielo una disolución del compuesto 5 (915 mg) en tetrahidrofurano (4,2 ml), y se añadió hidruro de sodio (233 mg), y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos. Luego se añadió gota a gota una disolución de bromuro de bencilo (509 mg) en dimetilsulfóxido (4,2 ml) a la misma temperatura, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. A la disolución de reacción se le añadió agua, se extrajo la mezcla con acetato de etilo, y se lavó el extracto con salmuera. Se secó la disolución sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida para obtener un sólido amarillo (1,45 g). Se disolvió este sólido amarillo (1,26 g) en tetrahidrofurano (38 ml), se añadió ácido clorhídrico 2 N (19 ml), y se agitó la mezcla a 50 °C durante 19 horas. Se

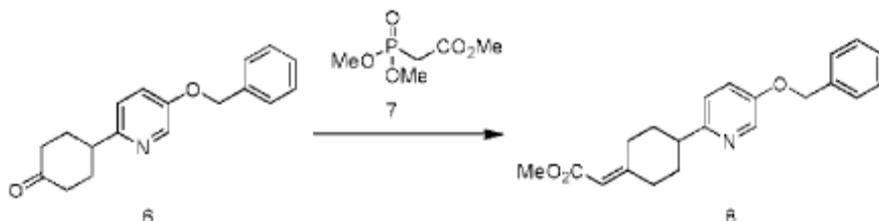
45

concentró la disolución de reacción a presión reducida, acetato de etilo se añadió, y se neutralizó la disolución con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, y se lavó el extracto con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró la disolución a presión reducida, y se lavó el sólido obtenido con isopropil éter y se filtró. Se secó a vacío el polvo obtenido a 50 °C para obtener el compuesto 6 (979 mg) como un polvo de color amarillo pálido.

EM (m/z): 282 [M+H]⁺

(5)

[Fórmula química 165]

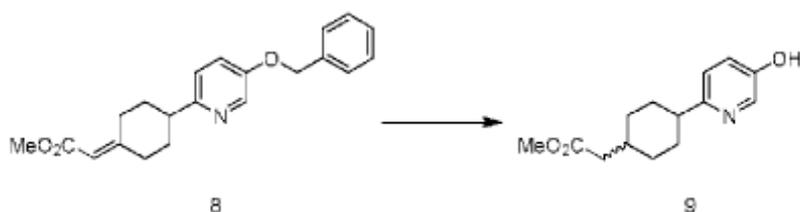


Se enfrió con hielo una disolución del compuesto 7 (760 mg) en tetrahidrofurano (3 ml), y se añadió hidruro de sodio al 60 % (174 mg), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se añadió el compuesto 6 (979 mg), y se agitó la mezcla durante 17 horas. Se enfrió con hielo la disolución de reacción, se añadió agua, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se lavó el sólido obtenido con isopropil éter y se recogió mediante filtración. Se secó a vacío el sólido a 50 °C para obtener el compuesto 8 (1,005 g) como un polvo de color amarillo pálido. Además, se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 80:20 a 67:33) para obtener el compuesto 8 (129 mg) como un polvo de color amarillo pálido.

EM (m/z): 338 [M+H]⁺

(6)

[Fórmula química 166]

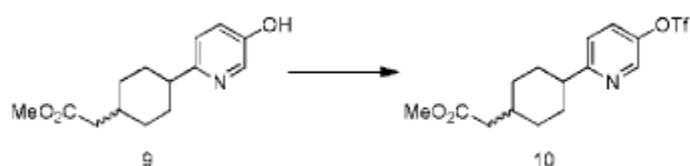


A una disolución del compuesto 8 (1133 mg) de acetato de etilo (23 ml) se le añadió paladio/carbono (340 mg) y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 días. Se filtró la disolución de reacción, se concentró el filtrado a presión reducida, y el residuo obtenido se lavó con dietil éter y se secó a vacío a 50 °C para obtener el compuesto 9 (497 mg) como un polvo de color amarillo pálido. Además, se concentró el filtrado y se trató en un procedimiento similar para obtener el compuesto 9 (327 mg).

EM (m/z): 250 [M+H]⁺

(7)

[Fórmula química 167]



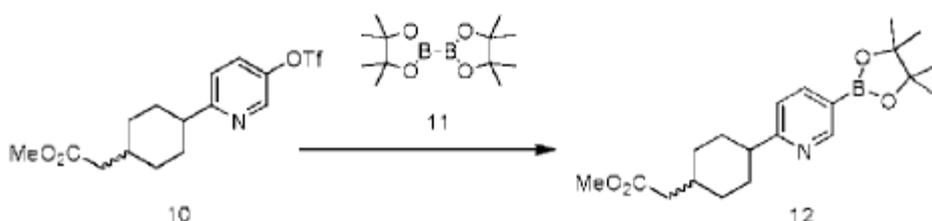
Se enfrió con hielo una suspensión del compuesto 9 (824 mg) en cloruro de metileno (16 ml), se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (695 ml), y luego se añadió trietilamina (691 ml), y se agitó la mezcla a temperatura

ambiente durante 16 horas. A la disolución de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo la mezcla con cloruro de metileno. Se secó el extracto sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 95:5 a 75:25) para obtener el compuesto 10 (1,214 g) como un aceite de color amarillo pálido.

EM (m/z): 382 [M+H]⁺

(8)

[Fórmula química 168]

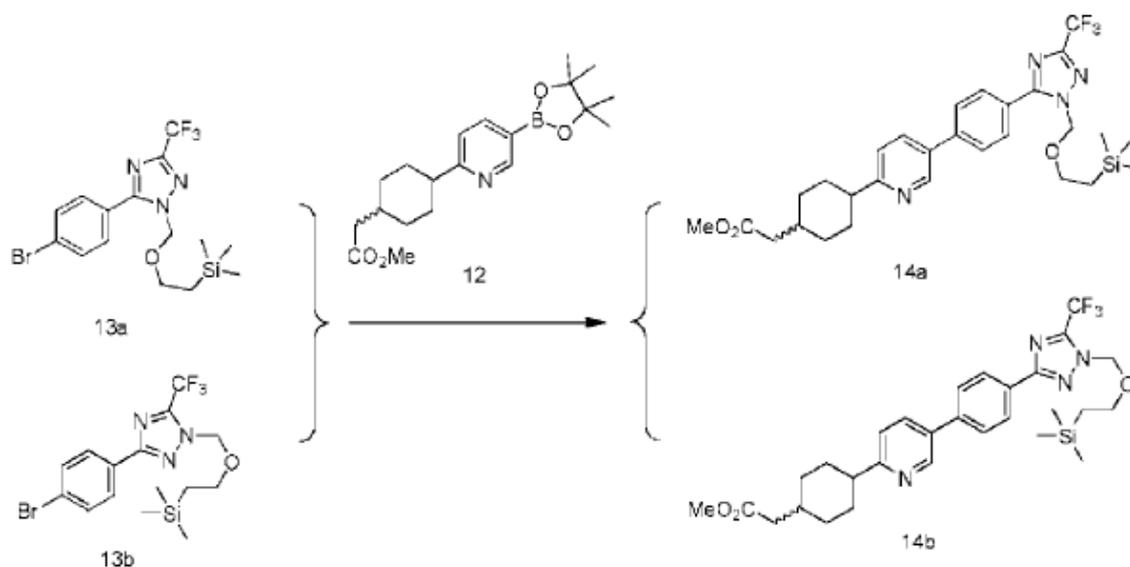


Se añadieron el compuesto 10 (1214 mg), el compuesto 11 (889 mg), (difenilfosfino)ferroceno (53 mg) y acetato de potasio (937 mg) a 1,4-dioxano (16 ml) y se sometió la mezcla a sustitución de nitrógeno. Luego se añadió un complejo de diclorometano-dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (78 mg), y se sometió la mezcla a sustitución de nitrógeno de nuevo, y se agitó a 80 °C durante 16 horas. A la disolución de reacción se le añadió agua y acetato de etilo, y se agitó la mezcla y se filtró a través de Celite. Después se extrajo el filtrado con acetato de etilo, se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó. Después de concentración a presión reducida, se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice-diol (n-hexano:acetato de etilo = de 83:17 a 67:33) para obtener el compuesto 12 (570 mg) como un aceite de color amarillo pálido.

EM (m/z): 360 [M+H]⁺

(9)

[Fórmula química 169]



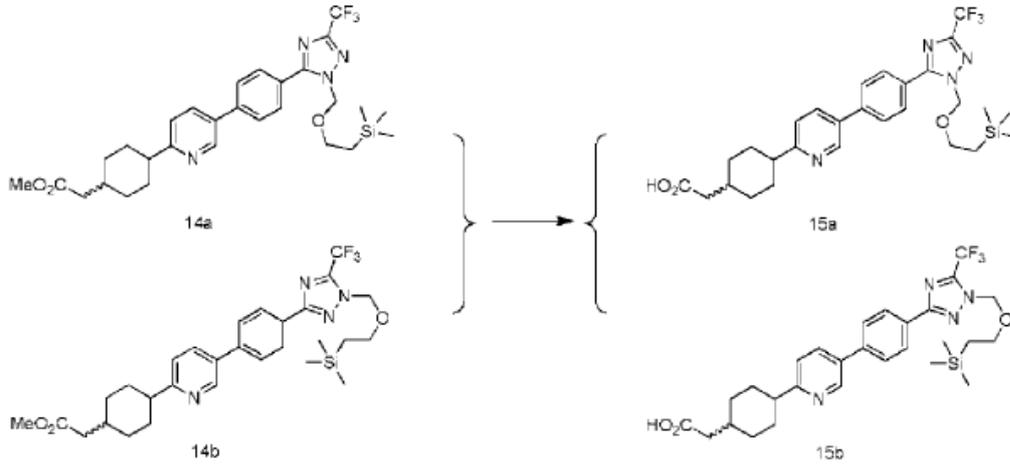
Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 50-(6) usando una mezcla de los compuestos 13a y 13b (250 mg) y el compuesto 12 (255 mg) para obtener una mezcla de los compuestos 14a y 14b (199 mg) como un aceite incoloro.

EM (m/z): 575 [M+H]⁺

35

(10)

[Fórmula química 170]



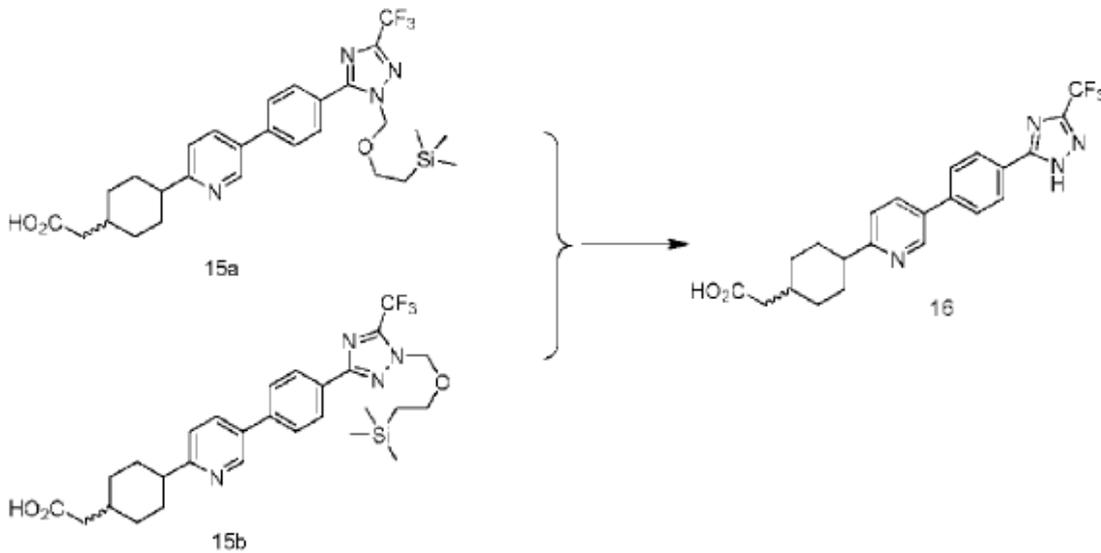
5 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 52-(7) usando la mezcla de los compuestos 14a y 14b (199 mg) para obtener una mezcla de los compuestos 15a y 15b (197 mg) como un aceite de color amarillo pálido.

10 EM (m/z): 561 [M+H]⁺

(11)

[Fórmula química 171]

15



Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 52-(8) usando la mezcla de los compuestos 15a y 15b (196 mg) para obtener el compuesto 16 (67 mg) de a polvo incoloro como una mezcla de formas cis/trans.

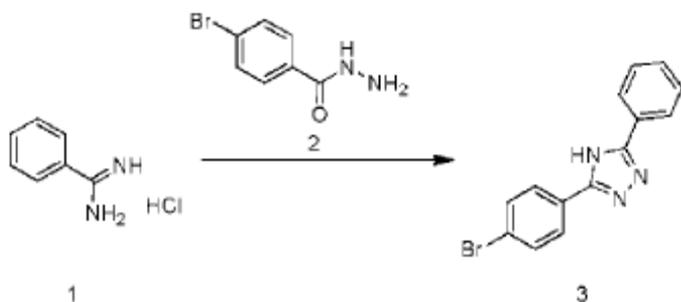
20 EM (m/z): 431 [M+H]⁺

Ejemplo 59

(1)

25

[Fórmula química 172]

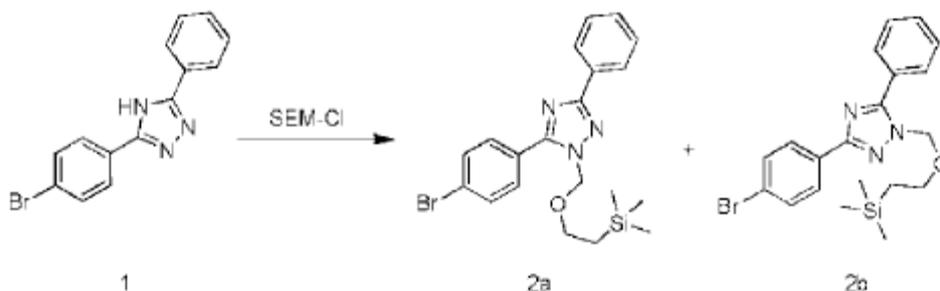


Se calentó una mezcla del compuesto 1 (500 mg), el compuesto 2 (458 mg), metilato de sodio (821 mg) y etanol (7 ml) a reflujo durante 4 días. Se enfrió la disolución de reacción y se diluyó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se recogió mediante filtración el depósito, se lavó con agua y luego se secó a 45 °C durante la noche. Después de secarse, se disolvió el sólido en tetrahidrofurano, y se secó sobre carbonato de potasio, luego se concentró a presión reducida para obtener el compuesto 3 (505 mg) como un sólido de color amarillo pálido.

EM (m/z): 300/302 [M+H]⁺

10 (2)

[Fórmula química 173]

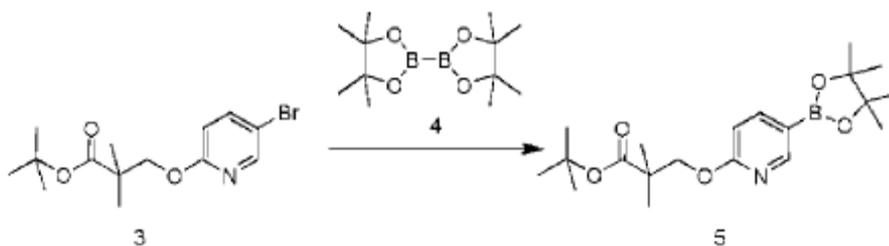


Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 50-(5) usando el compuesto 1 (505 mg) para obtener una mezcla de los compuestos 2a y 2b (397 mg) como un aceite de color amarillo pálido.

EM (m/z): 430/432 [M+H]⁺

20 (3)

[Fórmula química 174]

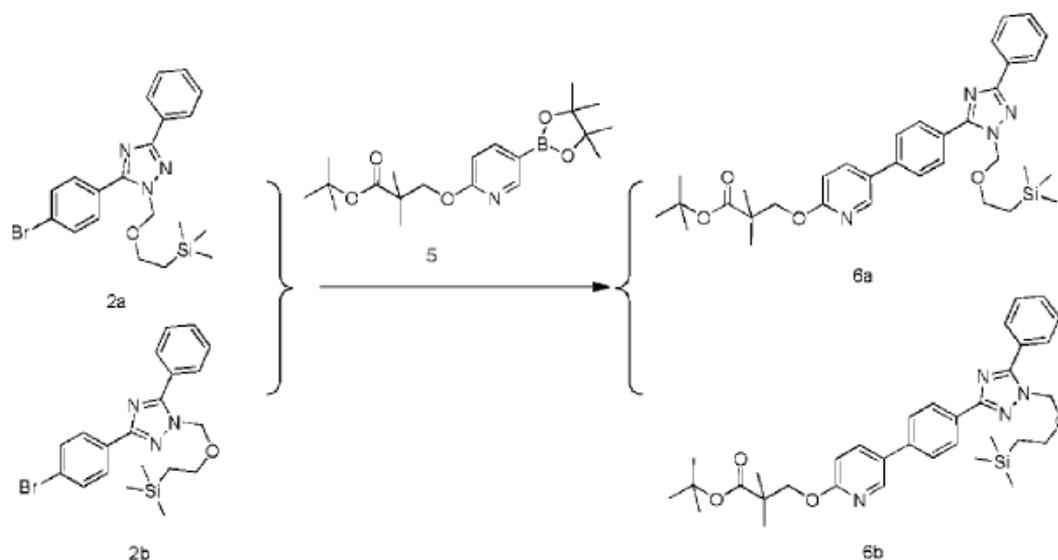


Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 51-(3) usando el compuesto 3 (1011 mg) para obtener el compuesto 5 (952 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 378 [M+H]⁺

30 (4)

[Fórmula química 175]

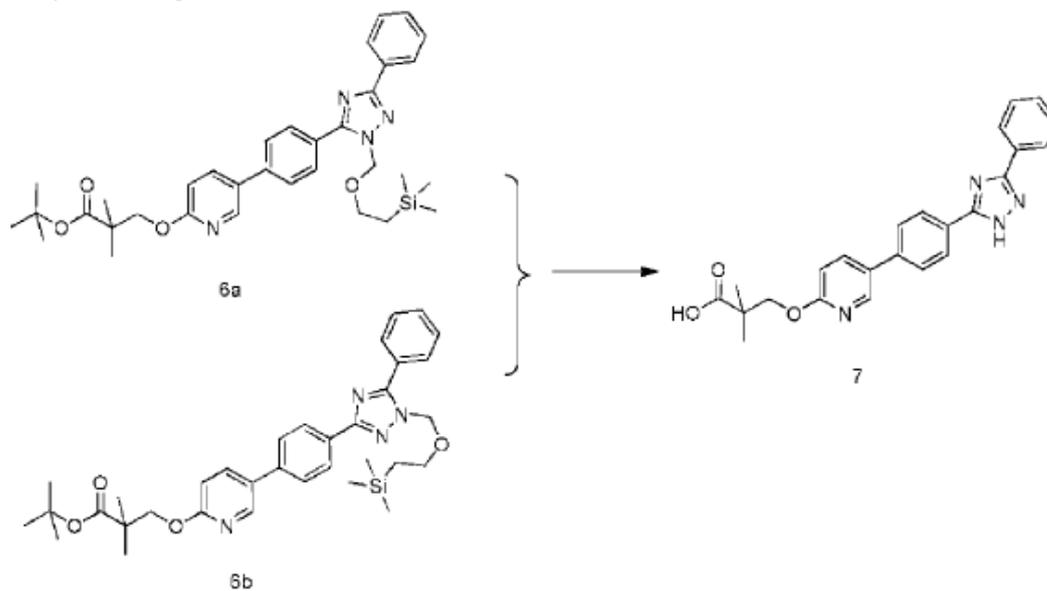


Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 51-(4) usando la mezcla de los compuestos 2a y 2b (300 mg) para obtener una mezcla de los compuestos 6a y 6b (298 mg) como un aceite de color amarillo pálido.

5 EM (m/z): 601 [M+H]⁺

(5)

[Fórmula química 176]



10

Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 51-(5) usando la mezcla de los compuestos 6a y 6b (298 mg) para obtener el compuesto 7 (186 mg) como un sólido de color marfil.

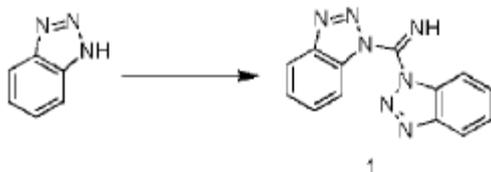
15 EM (m/z): 415 [M+H]⁺

Ejemplo 60

(1)

20

[Fórmula química 177]

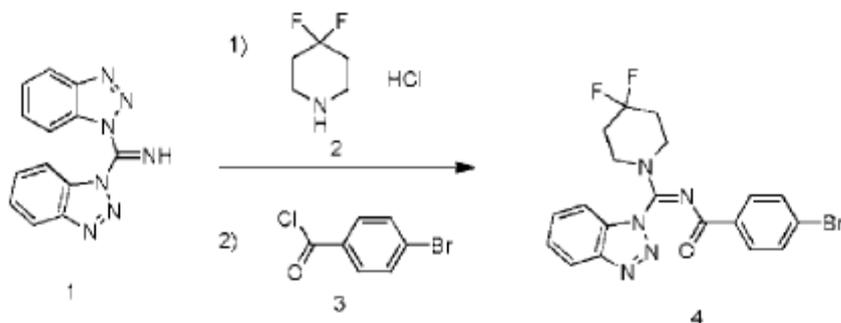


Se disolvió benzotriazol (112,5 g) en etanol (2 L) y se añadió gota a gota una disolución de ciano bromuro de (50 g) en acetona (200 ml) con enfriamiento con hielo. Luego se añadió gota a gota una disolución acuosa de hidróxido de sodio (18,9 g) disuelto en agua (170 ml), y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 15 minutos. Se filtró el depósito, se lavó con etanol frío y se secó posteriormente para obtener el compuesto 1 (71,21 g) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 264 [M+H]⁺

10 (2)

[Fórmula química 178]



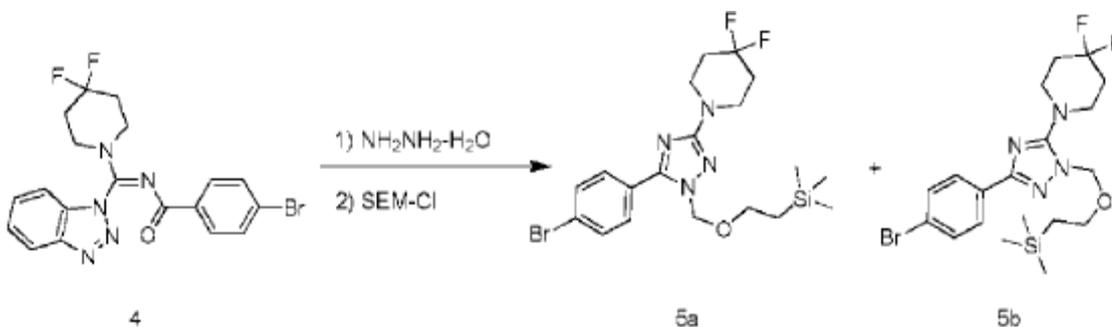
A una disolución del compuesto 1 (1000 mg) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadieron el compuesto 2 (599 mg) y trietilamina (529 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, al residuo se le añadieron cloruro de metileno y una disolución acuosa de carbonato de potasio, y se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió 20 ml de cloroformo, y se añadieron el compuesto 3 (834 mg) y trietilamina (529 ml) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción se extrajo con cloroformo, y se lavó el extracto con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de concentrarse la disolución a presión reducida, se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:2-propanol = 97:3 a 55:45) para obtener el compuesto 4 (311 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 448/450 [M+H]⁺

25

(3)

[Fórmula química 179]



30

A una disolución del compuesto 4 (311 mg) en cloroformo (6 ml) se añadió hidrazina hidratada (22 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, y el residuo en N,N-dimetilformamida (6 ml) y se enfrió con hielo. A esto se le añadió hidruro de sodio (69 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución de reacción se enfrió con hielo, y se añadió gota a gota cloruro de (trimetilsilil)etoximetilo (307 ml). Se elevó la temperatura de la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, y se agitó la disolución de reacción durante 3 días. A la disolución de reacción se le añadió

35

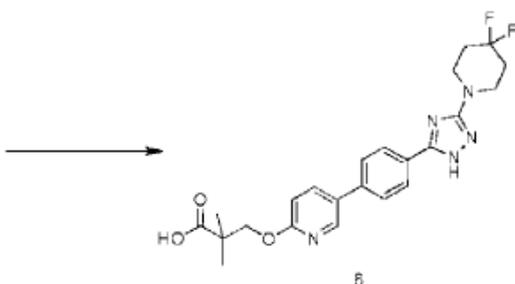
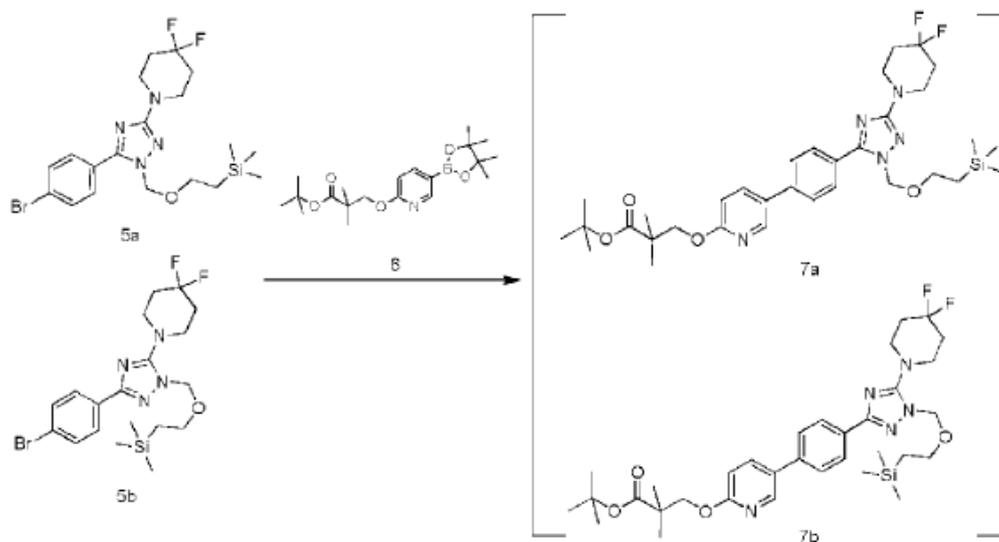
una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de concentrarse la disolución a presión reducida, se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:2-propanol = de 99:1 a 85:15) para obtener una mezcla de los compuestos 5a y 5b (125 mg) como un aceite incoloro.

5

EM (m/z): 473/475 [M+H]⁺

(4)

10 [Fórmula química 180]



15

Después de llevarse a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 50-(6) usando la mezcla de los compuestos 5a y 5b (125 mg) y el compuesto 6 (150 mg), se filtró la disolución de reacción a través de gel de sílice, y se lavó con acetato de etilo. Se concentró el filtrado a presión reducida. Al residuo se le añadieron ácido trifluoroacético (5 ml) y agua (0,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la disolución de reacción, se disolvió el residuo añadiendo ácido acético a la misma, y se concentró la disolución de nuevo a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante CL-EM para obtener el compuesto 8 (32 mg) como un sólido beis.

20

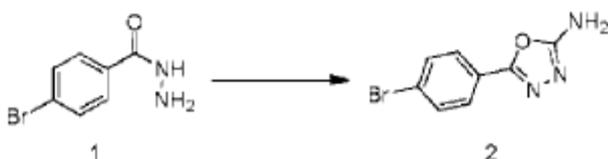
EM (m/z): 458 [M+H]⁺

Ejemplo 61

(1)

25

[Fórmula química 181]



A una disolución del compuesto 1 (2,00 g) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio preparada a partir de hidrogenocarbonato de sodio (781 mg) y agua (15 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos. A esto se le añadió bromuro de cianógeno (985 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y luego a temperatura elevada de 65 °C durante dos días. Se recogieron mediante filtración los cristales obtenidos, de manera secuencial se lavó con agua y dietil éter, y se secó para obtener el compuesto 2 (1,81 g) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 240/242 [M+H]⁺

10 (2)

[Fórmula química 182]

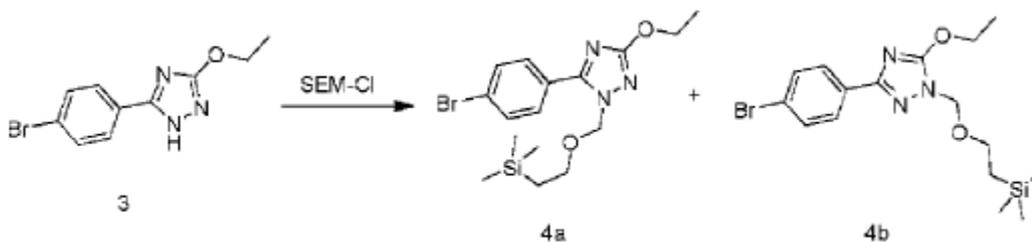


15 Se disolvió el compuesto 2 (500 mg) en etanol (15 ml), se añadió hidróxido de potasio (467 mg), y a la temperatura de 90 °C, y se agitó la mezcla durante 8 horas. Después de permitir que se enfriase la mezcla hasta temperatura ambiente, se neutralizó mediante adición de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2 N. Se añadieron acetato de etilo y agua a la disolución de reacción para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, se hizo pasar a través del separador de fases y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = de 100:0 a 93:7) para obtener el compuesto 3 (396 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 268/270 [M+H]⁺

25 (3)

[Fórmula química 183]



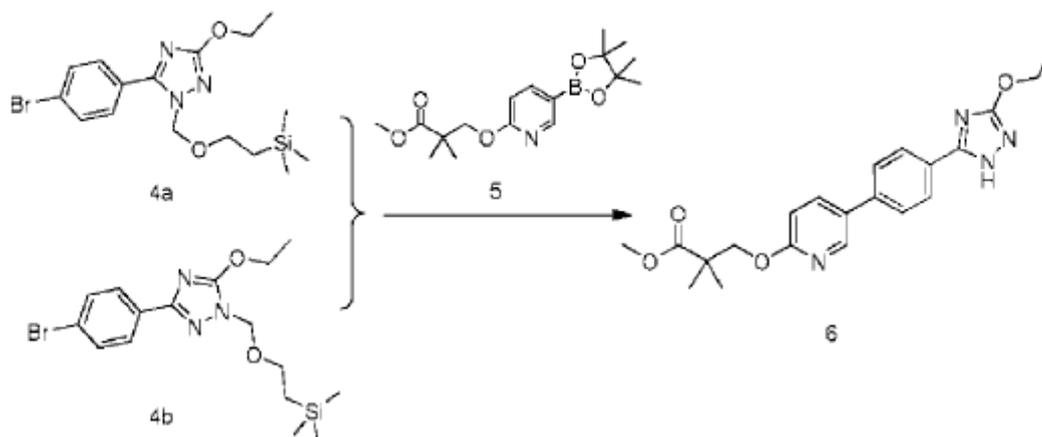
30 A una disolución del compuesto 3 (500 mg) disuelto en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió hidruo de sodio al 60 % (112 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (491 mg) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla durante 1 hora. A la disolución de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se hizo pasar a través del separador de fases y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = de 99:1 a 60:40) para obtener una mezcla de los compuestos 4a y 4b (773 mg) como un polvo de color amarillo pálido.

EM (m/z): 398/400 [M+H]⁺

40 (4)

[Fórmula química 184]

45

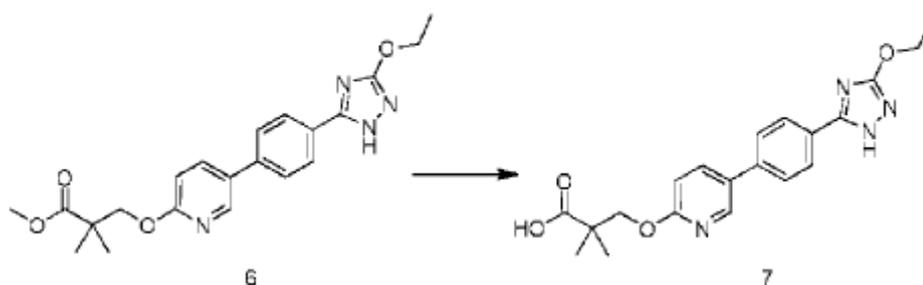


Se agitó una disolución de la mezcla de los compuestos 4a y 4b (740 mg), acetato de paladio (21 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (76 mg), el compuesto 5 (747 mg) y trifosfato de potasio (789 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) a la temperatura de 50 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de permitirse que se enfriase la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se agitó la mezcla. Se añadió acetato de etilo para llevar a cabo una separación de líquido. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se hizo pasar a través del separador de fases y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió ácido trifluoroacético (3 ml) y agua (0,15 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N para ajustar el pH a aproximadamente de 2 a 3, y se añadió acetato de etilo para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, se hizo pasar a través del separador de fases y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 80:20 a 50:50) para obtener el compuesto 6 (351 mg) como un material viscoso de color amarillo pálido.

EM (m/z): 397 [M+H]⁺

(5)

[Fórmula química 185]



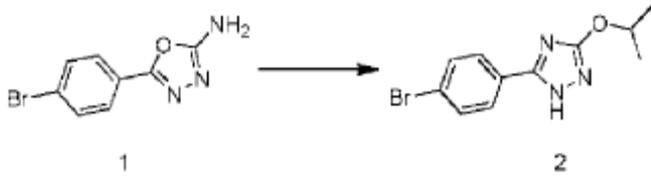
Se disolvieron el compuesto 6 (348 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (2 ml), se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (3 ml) se añadió, y se agitó la mezcla a 50 °C durante 2 horas. Después de la disolución de reacción se neutralizó mediante adición de ácido clorhídrico 2 N, se añadió acetato de etilo para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, se hizo pasar a través del separador de fases, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se trituró con adición de diclorometano y una pequeña cantidad de metanol, y se recogió mediante filtración para obtener el compuesto 7 (186 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 383 [M+H]⁺

Ejemplo 62

(1)

5 [Fórmula química 186]

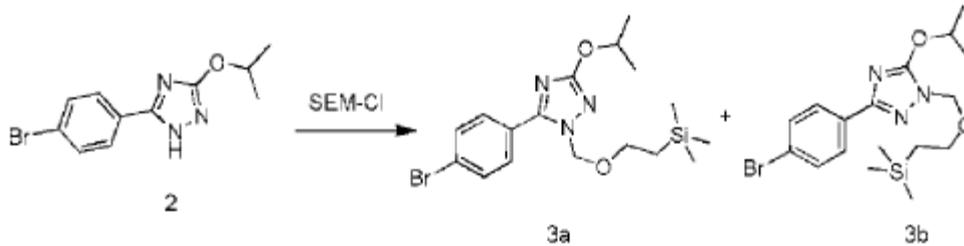


Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 61-(2) usando el compuesto 1 (2,00 g) y 2-propanol (60 ml) para obtener el compuesto 2 (618 mg) como un sólido incoloro.

10 EM (m/z): 282/284 [M+H]⁺

(2)

15 [Fórmula química 187]

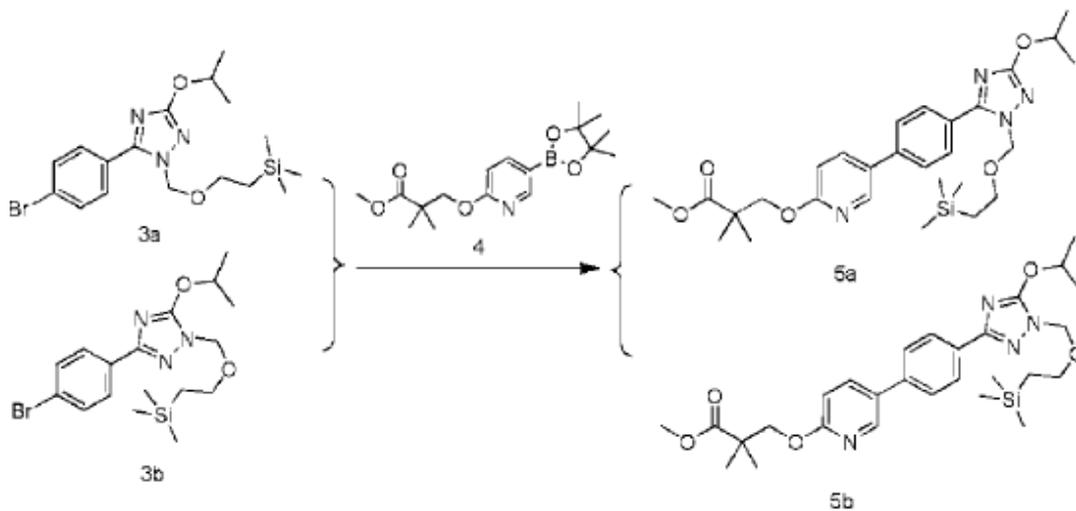


Partiendo del compuesto 2 (610 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 61-(3) para obtener una mezcla de los compuestos 3a y 3b (476 mg) como un sólido incoloro.

20 EM (m/z): 412/414 [M+H]⁺

(3)

25 [Fórmula química 188]



Se agitó una disolución de la mezcla de los compuestos 3a y 3b (473 mg), acetato de paladio (13 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (47 mg), el compuesto 4 (461 mg) y trifosfato de potasio (487 mg) en tetrahidrofurano (6 ml) a la temperatura de 70 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de permitirse que se enfriase la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la disolución de reacción, y se agitó la mezcla. Se añadió acetato de

30

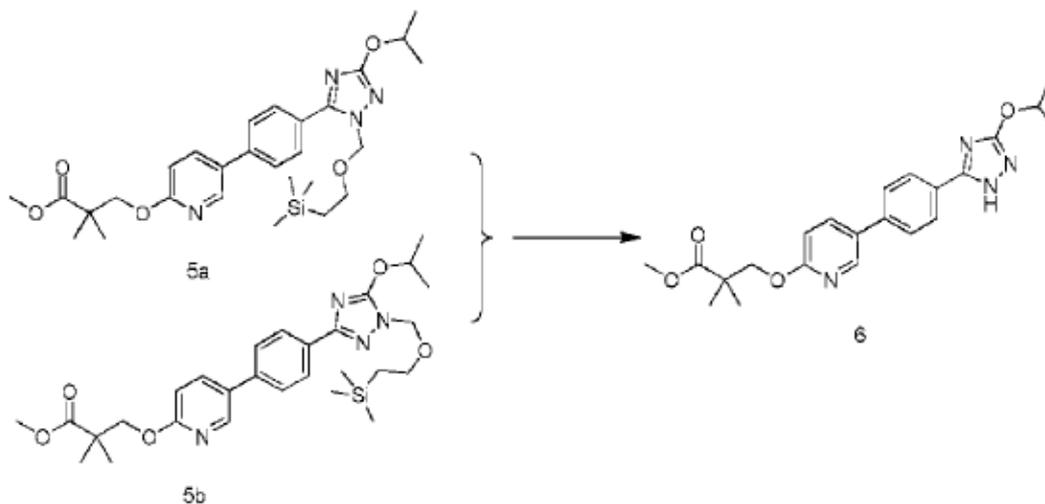
etilo para llevar a cabo una separación de líquido. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se hizo pasar a través del separador de fases y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 98:2 a 65:35) para obtener una mezcla de los compuestos 5a y 5b (460 mg) como un material viscoso de color amarillo pálido.

5

EM (m/z): 541 [M+H]⁺

(4)

10 [Fórmula química 189]



A la mezcla de los compuestos 5a y 5b (460 mg) se añadieron ácido trifluoroacético (2 ml) y agua (0,1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se le añadió se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N para ajustar el pH a aproximadamente de 2 a 3, y se añadió acetato de etilo para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, se hizo pasar a través del separador de fases y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 80:20 a 50:50) para obtener el compuesto 6 (144 mg) como un material viscoso incoloro.

15

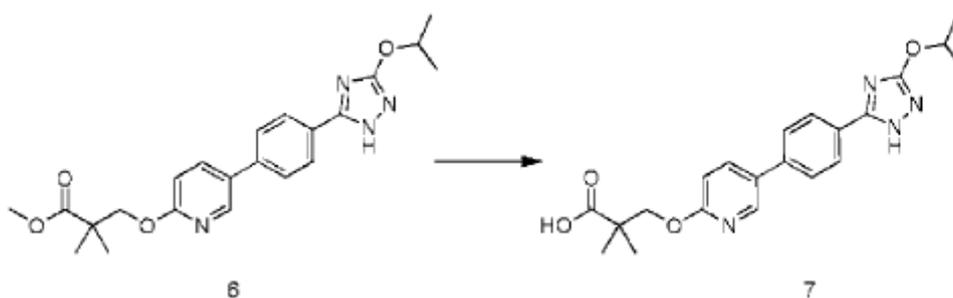
20

EM (m/z): 411 [M+H]⁺

(5)

25

[Fórmula química 190]



30

Partiendo del compuesto 6 (143 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 61-(5) para obtener el compuesto 7 (124 mg) como un sólido incoloro.

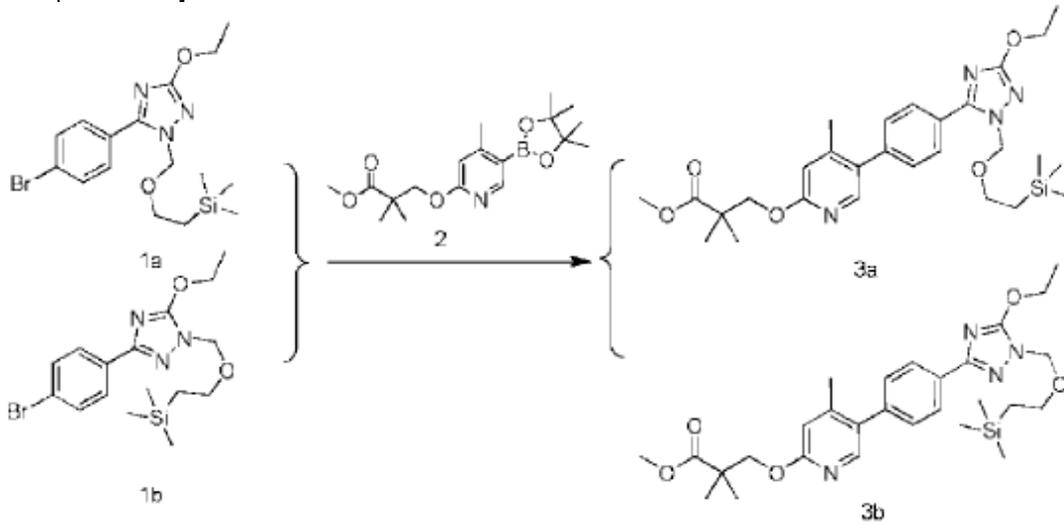
EM (m/z): 397 [M+H]⁺

Ejemplo 63

35

(1)

[Fórmula química 191]



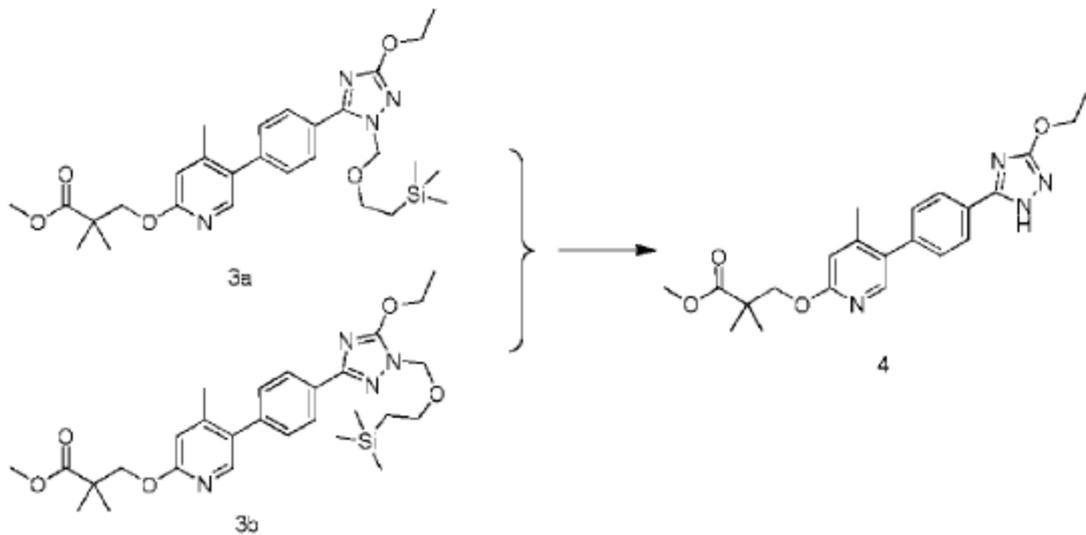
5 Partiendo de una mezcla de los compuestos 1a y 1b (500 mg) y el compuesto 2 (526 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 62-(3) para obtener una mezcla de los compuestos 3a y 3b (355 mg) como un material viscoso de color amarillo pálido.

EM (m/z): 541 [M+H]⁺

10

(2)

[Fórmula química 192]



15

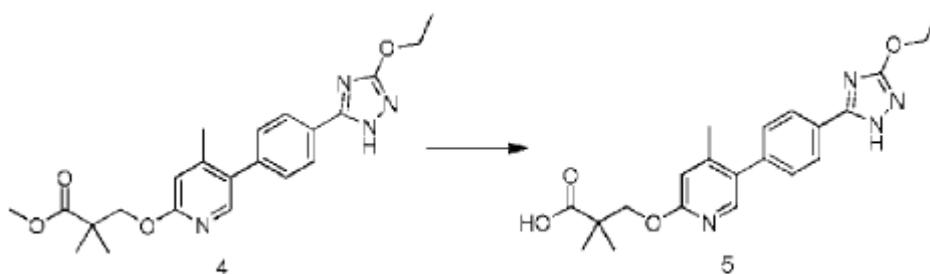
Partiendo de una mezcla de los compuestos 3a y 3b (352 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 62-(4) para obtener el compuesto 4 (43,5 mg) como un material viscoso incoloro.

EM (m/z): 411 [M+H]⁺

20

(3)

[Fórmula química 193]



Partiendo del compuesto 4 (43,0 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 61-(5) para obtener el compuesto 5 (32,9 mg) como un sólido blanco.

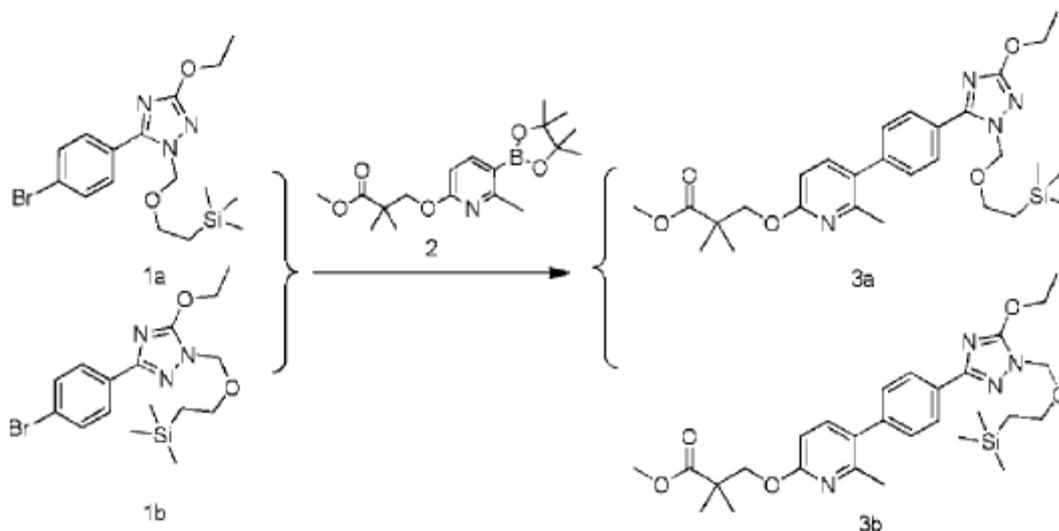
5 EM (m/z): 397 [M+H]⁺

Ejemplo 64

(1)

10

[Fórmula química 194]



Partiendo de una mezcla de los compuestos 1a y 1b (500 mg) y el compuesto 2 (526 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 62-(3) para obtener una mezcla de los compuestos 3a y 3b (708 mg) como un material viscoso de color amarillo pálido.

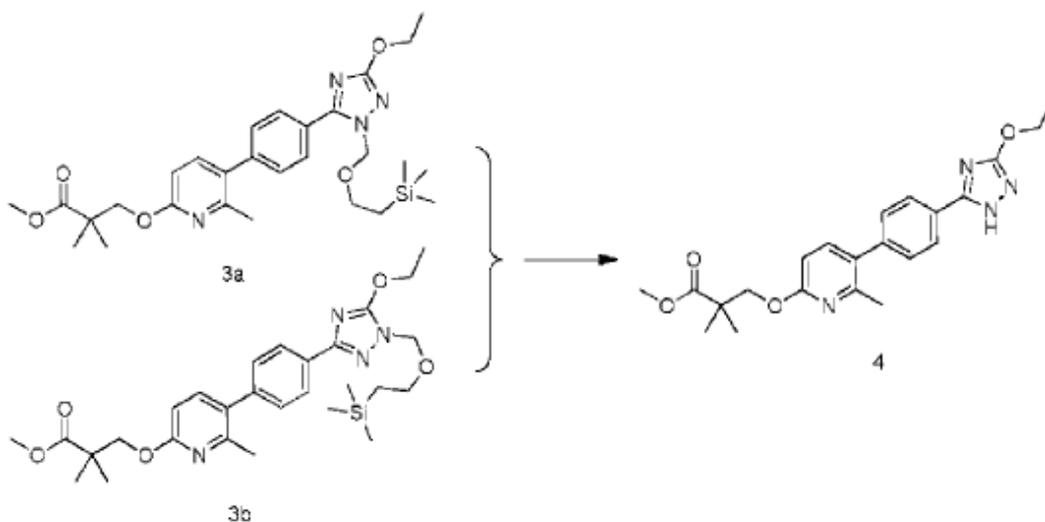
15

EM (m/z): 541 [M+H]⁺

(2)

20

[Fórmula química 195]

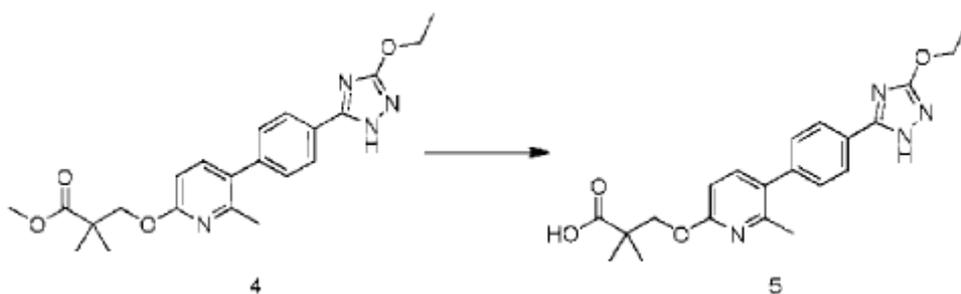


Partiendo de una mezcla de los compuestos 3a y 3b (705 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 62-(4) para obtener el compuesto 4 (480 mg) como un material viscoso incoloro.

5 EM (m/z): 411 [M+H]⁺

(3)

10 [Fórmula química 196]



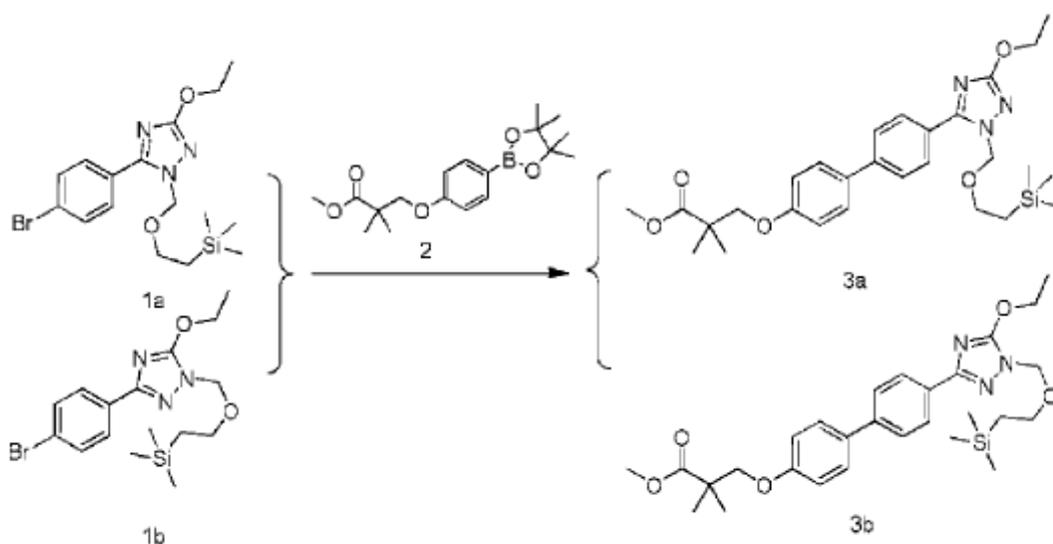
Partiendo del compuesto 4 (478 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 61-(5) para obtener el compuesto 5 (288 mg) como un sólido incoloro.

15 EM (m/z): 397 [M+H]⁺

Ejemplo 65

20 (1)

[Fórmula química 197]



Partiendo de una mezcla de los compuestos 1a y 1b (500 mg) y el compuesto 2 (526 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 62-(3) para obtener una mezcla de los compuestos 3a y 3b (723 mg) como un material viscoso de color amarillo pálido.

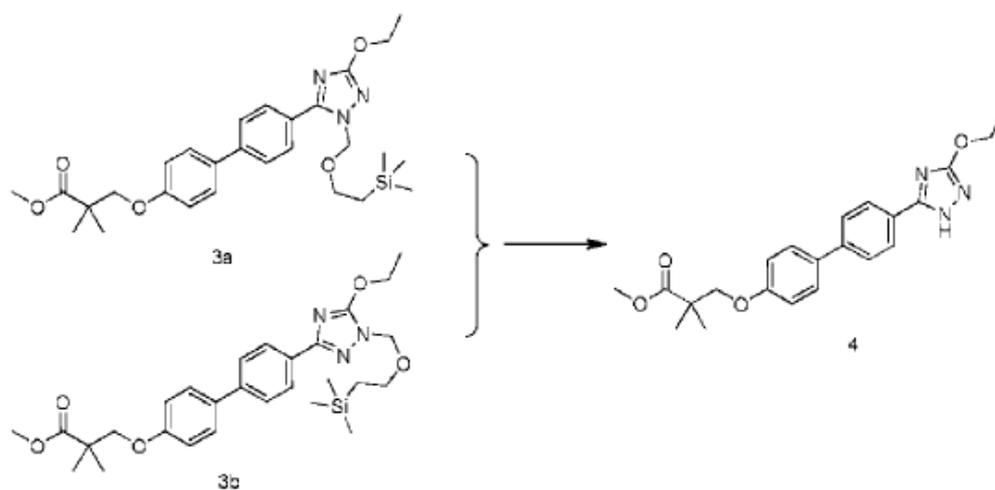
5

EM (m/z): 526 [M+H]⁺

(2)

10

[Fórmula química 198]



15

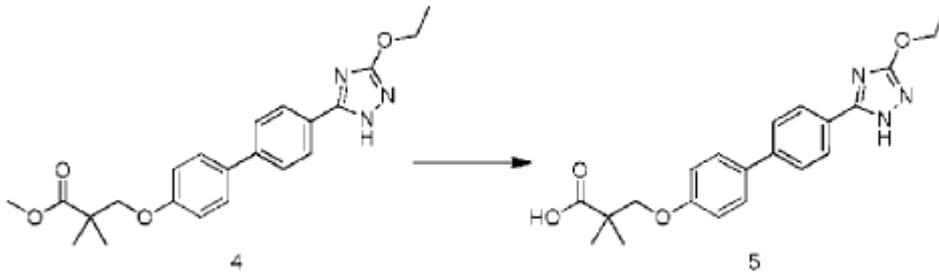
Partiendo de una mezcla de los compuestos 3a y 3b (720 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 62-(4) para obtener el compuesto 4 (463 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 396 [M+H]⁺

(3)

20

[Fórmula química 199]



Partiendo del compuesto 4 (463 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 61-(5) para obtener el compuesto 5 (356 mg) como un sólido incoloro.

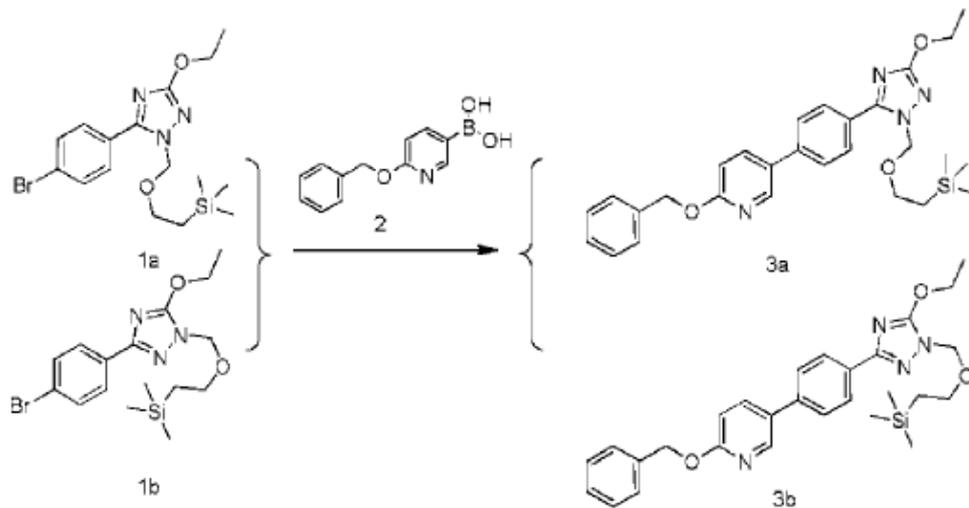
5 EM (m/z): 382 [M+H]⁺

Ejemplo 66

(1)

10

[Fórmula química 200]



15

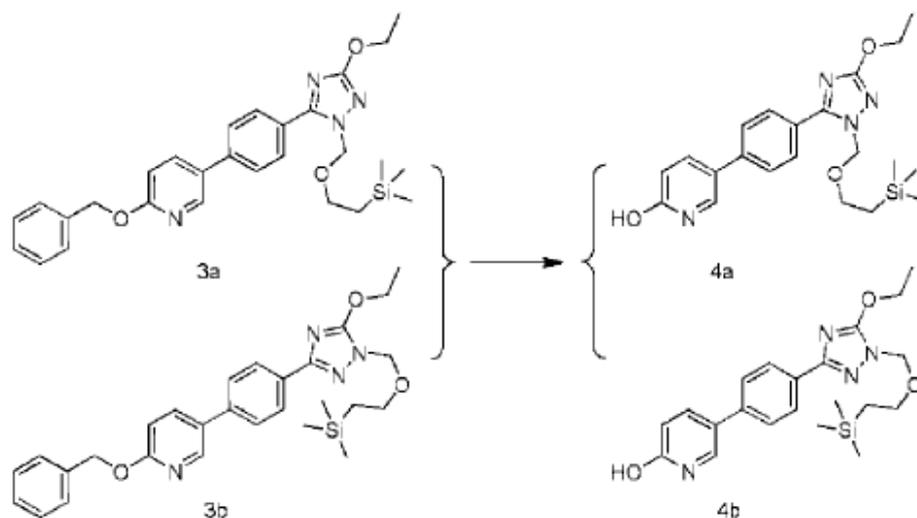
Partiendo de una mezcla de los compuestos 1a y 1b (1500 mg) y el compuesto 2 (1035 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 62-(3) para obtener una mezcla de los compuestos 3a y 3b (1226 mg) como un sólido blanco.

EM (m/z): 503 [M+H]⁺

(2)

20

[Fórmula química 201]

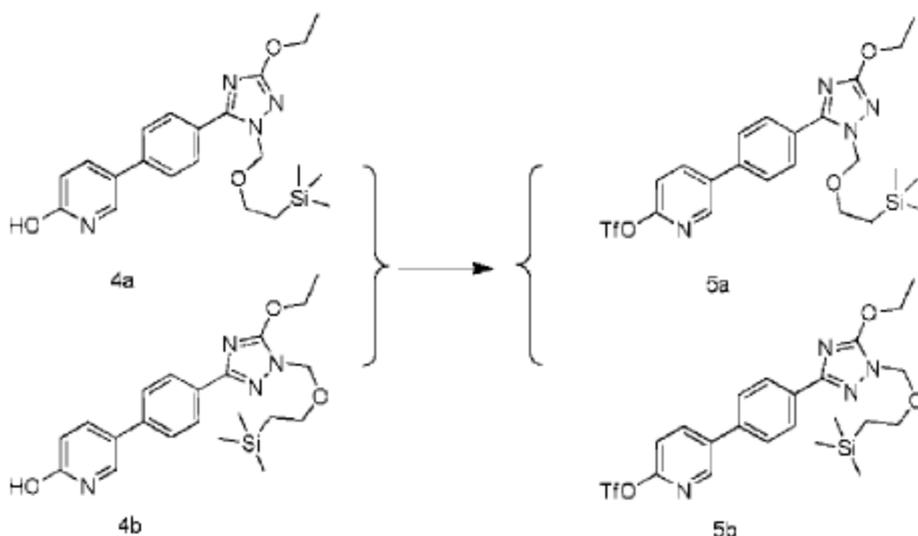


A una mezcla de los compuestos 3a y 3b (1220 mg) se añadieron metanol (20 ml) y tetrahidrofurano (20 ml), paladio al 10 %/carbono (244 mg) bajo una atmósfera de hidrógeno, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de retirarse por filtración el catalizador sobre un filtro de membrana, se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = de 100:0 a 93:7) para obtener una mezcla de los compuestos 4a y 4b (902 mg) como un material viscoso incoloro.

EM (m/z): 413 [M+H]⁺

(3)

[Fórmula química 202]

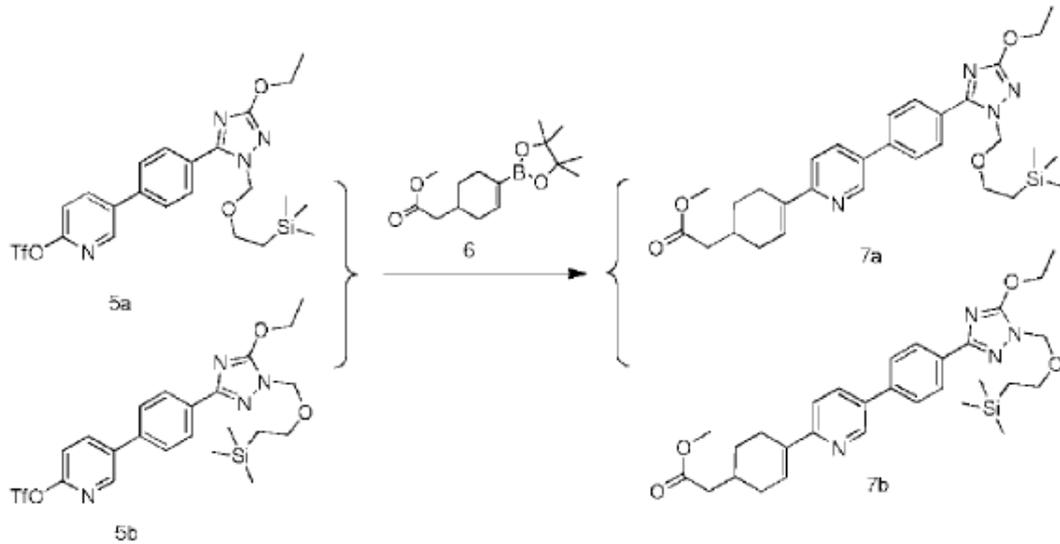


A una disolución de una mezcla de los compuestos 4a y 4b (500 mg) en cloruro de metileno (10 ml) se añadió gota a gota trietilamina (0,34 ml), anhídrido trifluorometanosulfónico (0,24 ml) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio para llevar a cabo extracción. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, se hizo pasar a través del separador de fases y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 90:10 a 65:35) para obtener los compuestos 5a y 5b (542 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 545 [M+H]⁺

(4)

[Fórmula química 203]



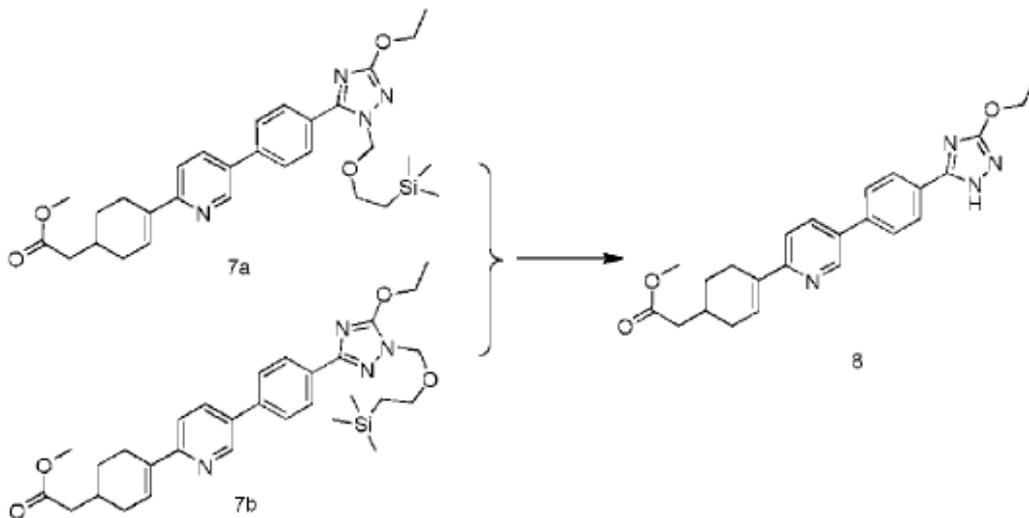
5 Partiendo de una mezcla de los compuestos 5a y 5b (535 mg) y el compuesto 6 (330 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 62-(3) para obtener una mezcla de los compuestos 7a y 7b (382 mg) como un material viscoso de color amarillo pálido.

EM (m/z): 549 [M+H]⁺

10

(5)

[Fórmula química 204]



15

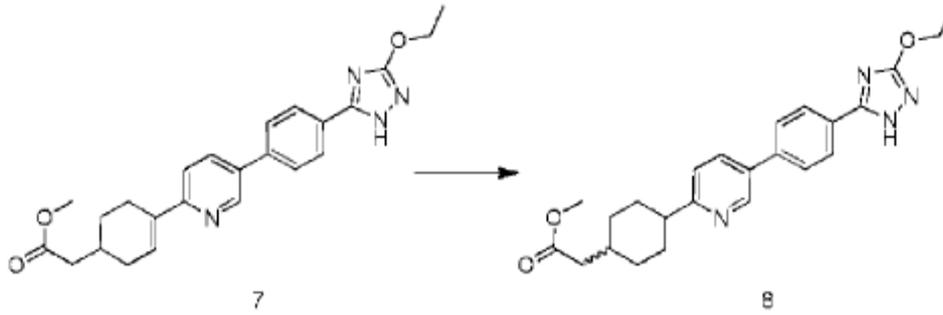
Partiendo de una mezcla de los compuestos 7a y 7b (382 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 62-(4) para obtener el compuesto 8 (277 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 419 [M+H]⁺

20

(6)

[Fórmula química 205]

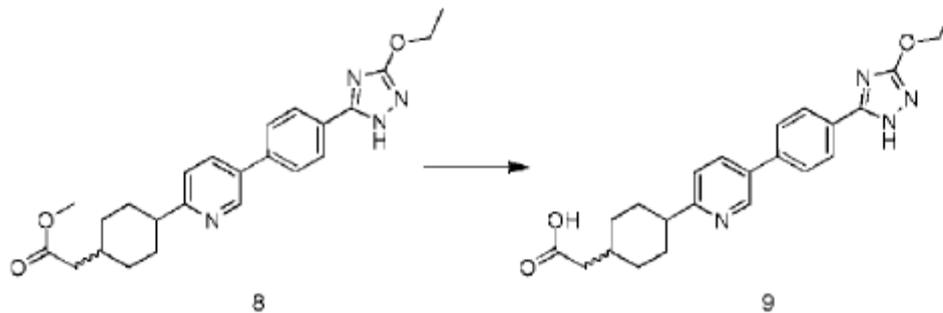


5 A una suspensión del compuesto 7 (250 mg) en metanol (4 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) se añadió paladio al 10 %/carbono (50 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno, y se sometió la mezcla a hidrógeno sustitución y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. Se filtró la disolución de reacción y se concentró a presión reducida para obtener una mezcla de isómeros geométricos del compuesto 8 (219 mg) como un líquido incoloro.

10 EM (m/z): 421 [M+H]⁺

(7)

[Fórmula química 206]



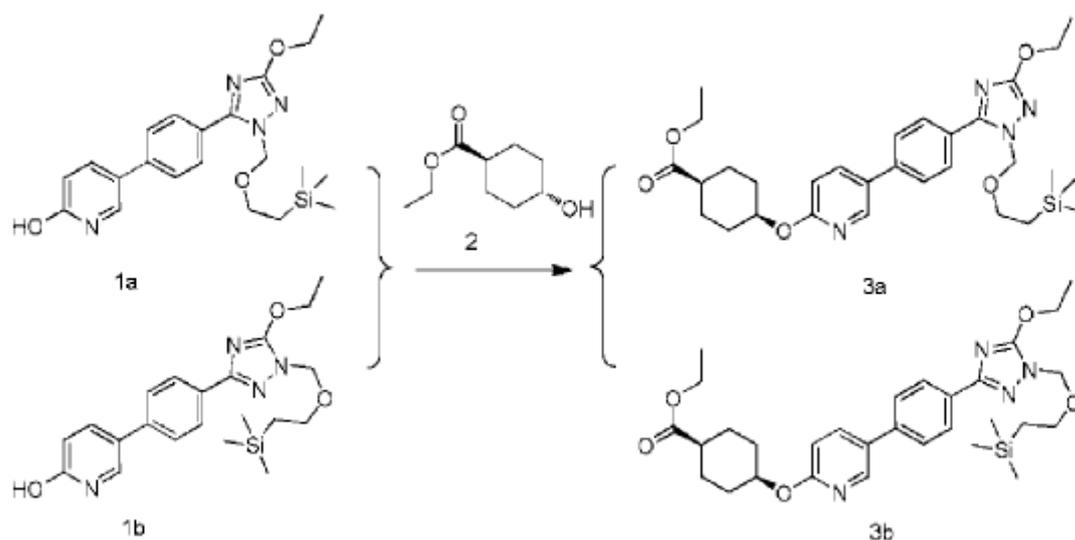
15 Partiendo del compuesto 8 (218 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 61-(5) para obtener una mezcla de isómeros geométricos del compuesto 9 (199 mg) como un sólido incoloro.

20 EM (m/z): 407 [M+H]⁺

Ejemplo 67

(1)

25 [Fórmula química 207]

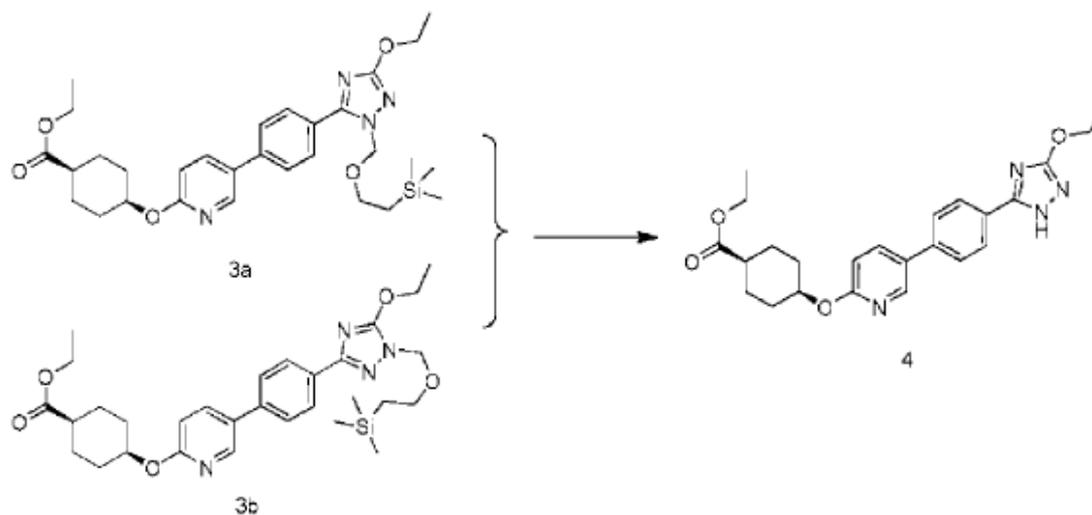


A una disolución de una mezcla de los compuestos 1a y 1b (400 mg), el compuesto 2 (200 mg) y trifetilfosfina (763 mg) en tetrahidrofurano (8 ml) se añadieron gota a gota una disolución al 40 % en peso de azodicarboxilato de dietilo en tolueno (1324 ml) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a 70 °C durante la noche. Después de permitir que se enfríase la mezcla hasta temperatura ambiente, se purificó el residuo obtenido mediante concentración a presión reducida mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 83:17 a 50:50) para obtener una mezcla de los compuestos 3a y 3b (421 mg) como un material viscoso incoloro.

EM (m/z): 567 [M+H]⁺

(2)

[Fórmula química 208]

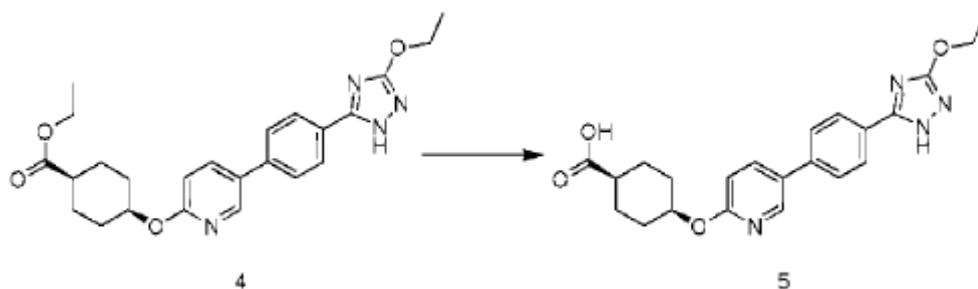


Se trató una mezcla de los compuestos 3a y 3b (415 mg) de manera similar al ejemplo 62-(4) para obtener el compuesto 4 (328 mg) como un material viscoso incoloro.

EM (m/z): 437 [M+H]⁺

(3)

[Fórmula química 209]



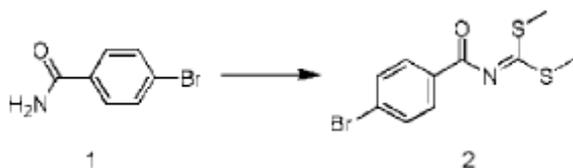
Se trató el compuesto 4 (324 mg) de manera similar al ejemplo 61-(5) para obtener el compuesto 5 (183 mg) como un sólido incoloro.

5 EM (m/z): 409 [M+H]⁺

Ejemplo 68

10 (1)

[Fórmula química 210]

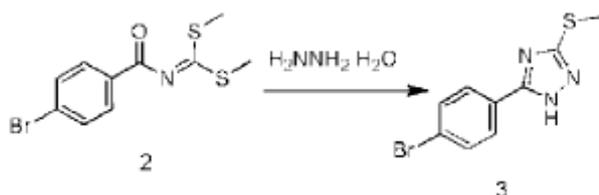


15 A una disolución del compuesto 1 (19,0 g), disulfuro de carbono (22,9 ml) y yoduro de metilo (17,7 ml) en tetrahidrofurano (380 ml) se le añadió hidruro de sodio (7,6 g) a 0 °C, se llevó la temperatura a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 8 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo y se agitó para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = de 98:2 a 85:15) para obtener el compuesto 2 (10,8 g) como un sólido de color amarillo pálido.

EM (m/z): 304/306 [M+H]⁺

25 (2)

[Fórmula química 211]

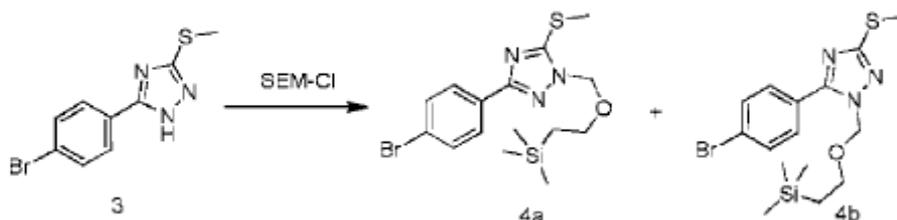


30 A una disolución del compuesto 2 (10,8 g) en metanol (50 ml) y tetrahidrofurano (50 ml) se añadió gota a gota hidrazina-monohidratada (1,90 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de eliminarse por destilación el disolvente, Al residuo se le añadió dietil éter, y se agitó la mezcla. Se recogieron los cristales mediante filtración y se secaron a vacío para obtener el compuesto 3 (9,13 g) como un sólido incoloro.

35 EM (m/z): 270/272 [M+H]⁺

(3)

[Fórmula química 212]

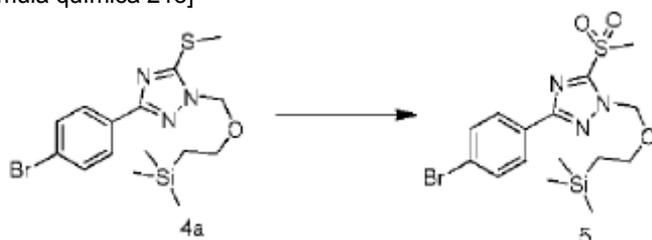


Se trató el compuesto 3 (7 g) de manera similar al ejemplo 61-(3) para obtener el compuesto 4a (6,53 g) y el compuesto 4b (3,02 g) como un material viscoso incoloro y a sólido incoloro, respectivamente.

EM (m/z): 400/402 [M+H]⁺

(4)

[Fórmula química 213]

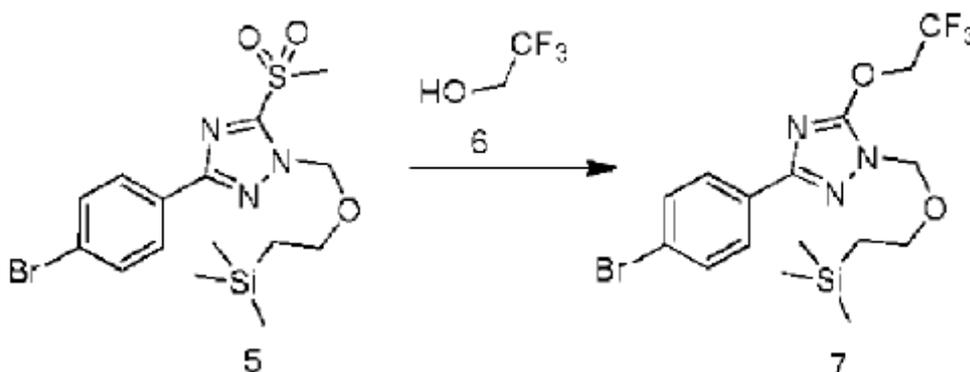


A una disolución del compuesto 4a (6,53 g) en cloruro de metileno (80 ml) se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (11,2 g) a 0 °C, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se agitó la mezcla y se extrajo con cloruro de metileno. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 92:8 a 80:20) para obtener el compuesto 5 (7,44 g) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 432/434 [M+H]⁺

(5)

[Fórmula química 214]



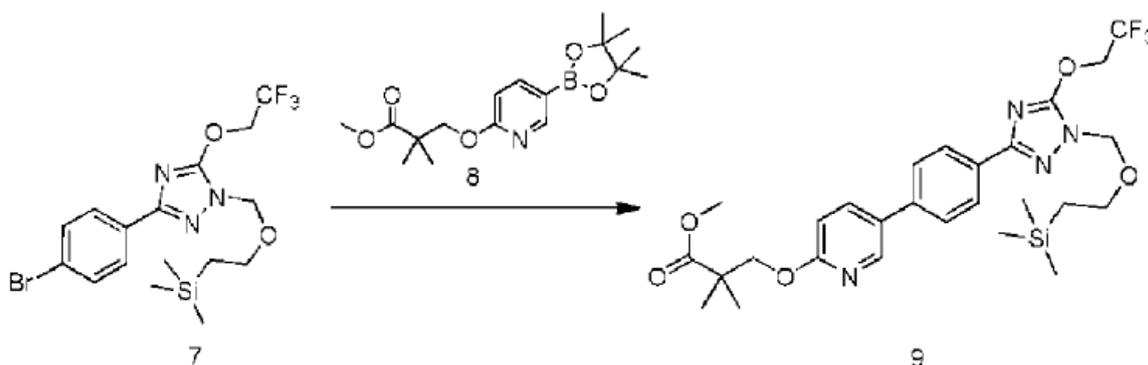
A una disolución de hidruro de sodio (14,6 mg) en tetrahidrofurano (0,5 ml) se le añadió gota a gota 2, 2, 2-trifluoroetanol 6 (26,1 ml) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 15 minutos. A esto se le añadió una disolución del compuesto 5 (79 mg) en tetrahidrofurano (1,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se agitó la mezcla. Posteriormente, se añadieron agua y acetato de etilo y se agitó para llevar a cabo una separación

de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 98:2 a 92:8) para obtener el compuesto 7 (77,3 mg) como un sólido incoloro.

5 EM (m/z): 452/454 [M+H]⁺

(6)

[Fórmula química 215]



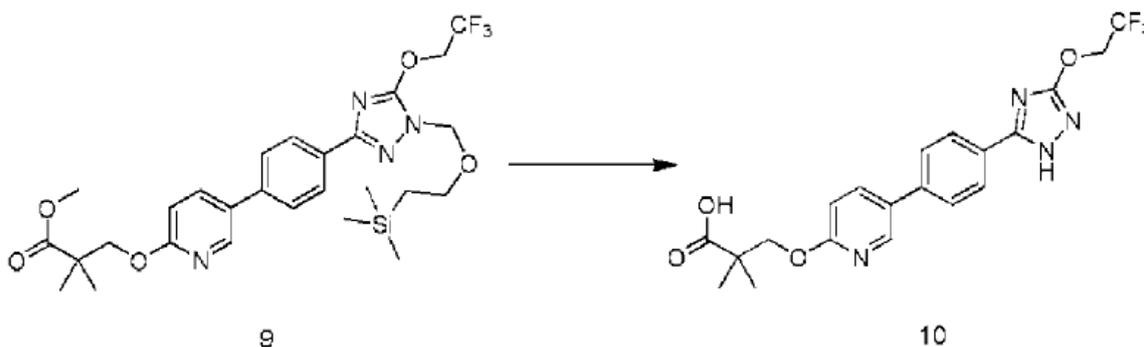
10 A una disolución del compuesto 7 (75 mg), un complejo de diclorometano-dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (6,8 mg) y el compuesto 8 (67 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añadió gota a gota una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 N (249 ml) bajo una corriente de nitrógeno, y se agitó la mezcla a 60 °C durante 6 horas. Después de enfriarse la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo y se agitó para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, se hizo pasar a través del separador de fases, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 95:5 a 85:15) para obtener el compuesto 9 (74,3 mg) como un material viscoso incoloro.

20 EM (m/z): 581 [M+H]⁺

(7)

[Fórmula química 216]

25



30 Al compuesto 9 (73 mg) se le añadieron ácido trifluoroacético (1 ml) y agua (0,05 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N se añadió para ajustar el pH a aproximadamente 2-3, y se llevó a cabo una extracción con acetato de etilo. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, se hizo pasar a través del separador de fases, y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió metanol (0,5 ml), tetrahidrofurano (0,5 ml) y se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (0,5 ml) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 2 horas. Después de neutralizarse la mezcla con adición de acetato de etilo y una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, se llevó a cabo una extracción. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, se hizo pasar a través del separador de fases, y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió dietil éter, y se agitó la mezcla. Se recogieron mediante filtración los cristales obtenidos y se secaron para obtener el compuesto 10 (34 mg) como un sólido incoloro.

35

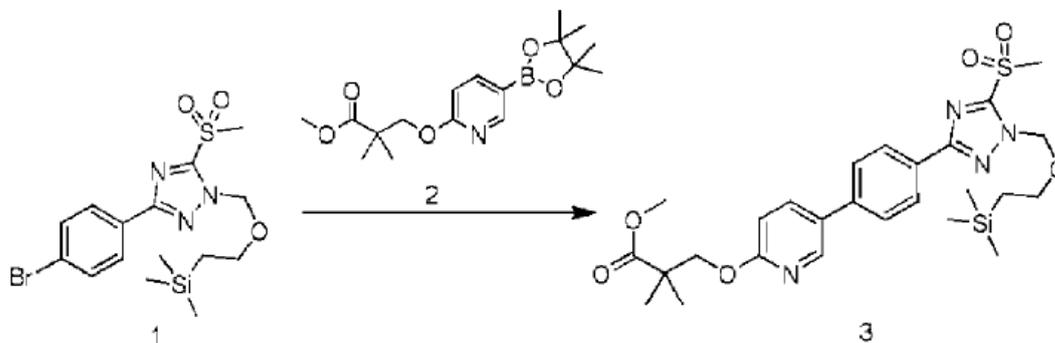
EM (m/z): 437 [M+H]⁺

Ejemplo 69

(1)

5

[Fórmula química 217]



Partiendo del compuesto 1 (5,00 g) y el compuesto 2 (4,65 g), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(6) para obtener el compuesto 3 (4,45 g) como un polvo de color amarillo pálido.

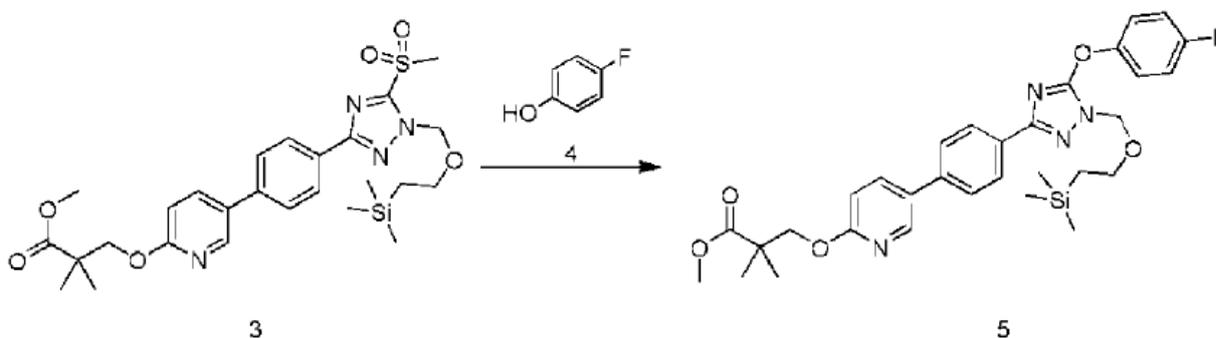
10

EM (m/z): 561 [M+H]⁺

(2)

15

[Fórmula química 218]



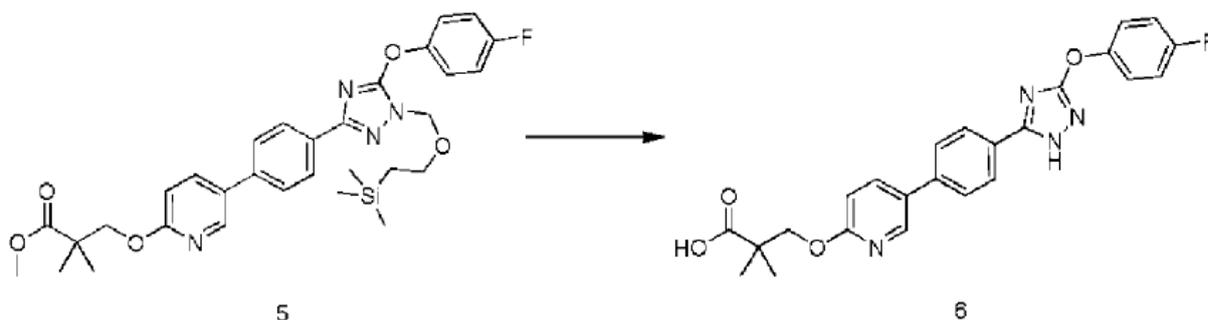
Se agitó una suspensión del compuesto 3 (48 mg), el compuesto 4 (19,2 mg) y carbonato de sodio (59 mg) en N-metilpirrolidona (0,5 ml) a 120 °C durante 1 hora. Después de enfriarse la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo y se agitó para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, se hizo pasar a través del separador de fases y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 88:12 a 70:30) para obtener el compuesto 5 (40 mg) como un material viscoso incoloro.

20

EM (m/z): 593 [M+H]⁺

(3)

[Fórmula química 219]



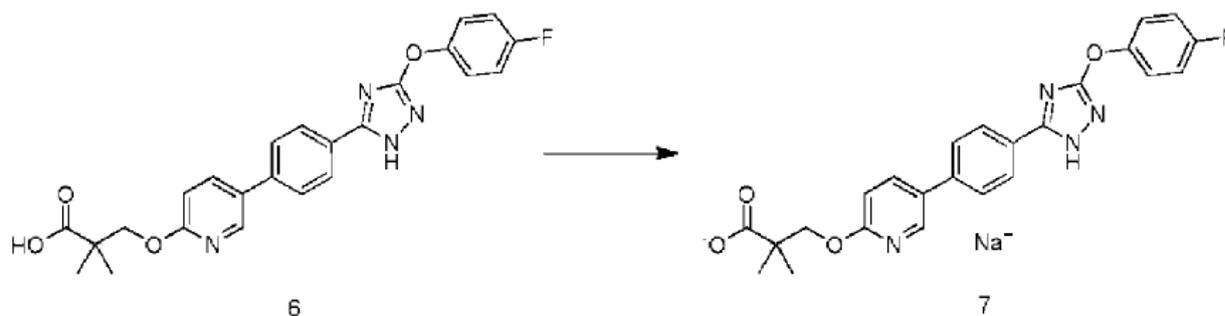
Partiendo del compuesto 5 (21,0 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(7) para obtener el compuesto 6 (11,8 mg) como un sólido incoloro.

5

EM (m/z): 449 [M+H]⁺

(4)

10 [Fórmula química 220]



A una suspensión del compuesto 6 (266 mg) en acetonitrilo (2 ml) se añadió gota a gota una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (593 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 8 horas. Después de eliminarse por destilación el disolvente a presión reducida, se trituraron los cristales residuales con dietil éter, se recogieron mediante filtración y se secaron a vacío para obtener el compuesto 7 (253 mg) como un sólido incoloro.

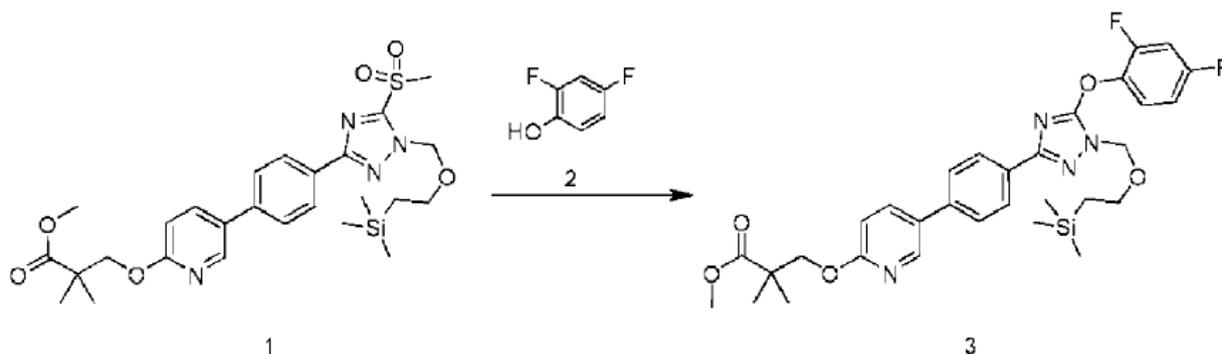
15

EM (m/z): 447 [M-Na]⁻

20 Ejemplo 70

(1)

25 [Fórmula química 221]



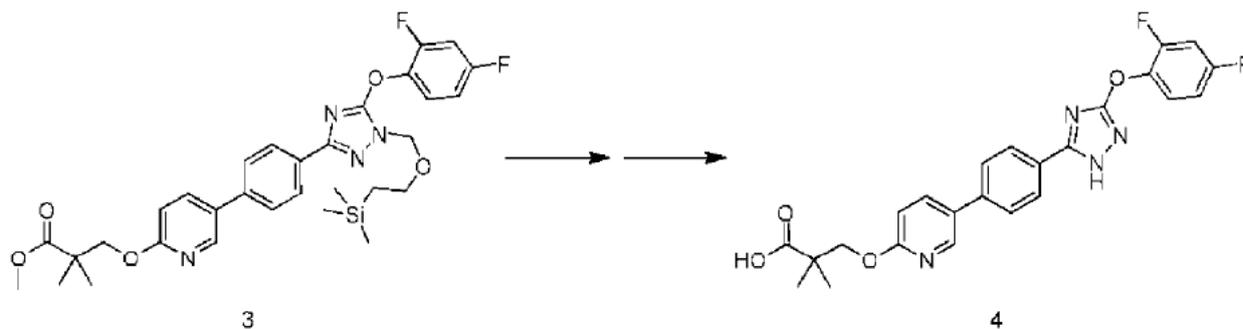
Partiendo del compuesto 1 (400 mg) y el compuesto 2 (186 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 69-(2) para obtener el compuesto 3 (363 mg) como un material viscoso incoloro.

EM (m/z): 611 [M+H]⁺

(2)

5

[Fórmula química 222]



Partiendo del compuesto 3 (360 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(7) para obtener el compuesto 4 (205 mg) como un sólido incoloro.

10

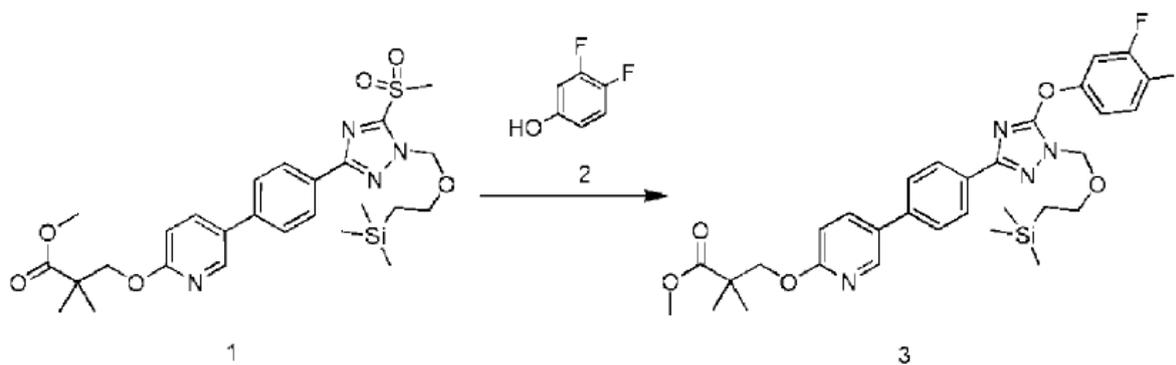
EM (m/z): 467 [M+H]⁺

Ejemplo 71

15

(1)

[Fórmula química 223]



Partiendo del compuesto 1 (400 mg) y el compuesto 2 (186 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 69-(2) para obtener el compuesto 3 (403 mg) como un material viscoso incoloro.

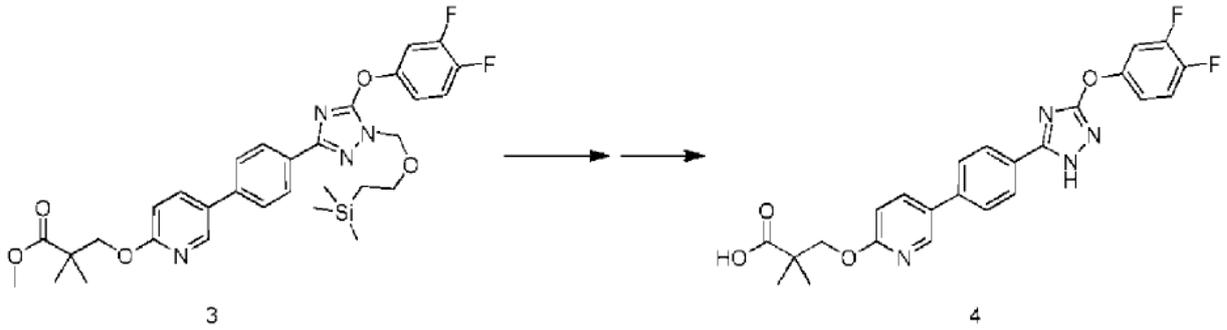
20

EM (m/z): 611 [M+H]⁺

(2)

25

[Fórmula química 224]



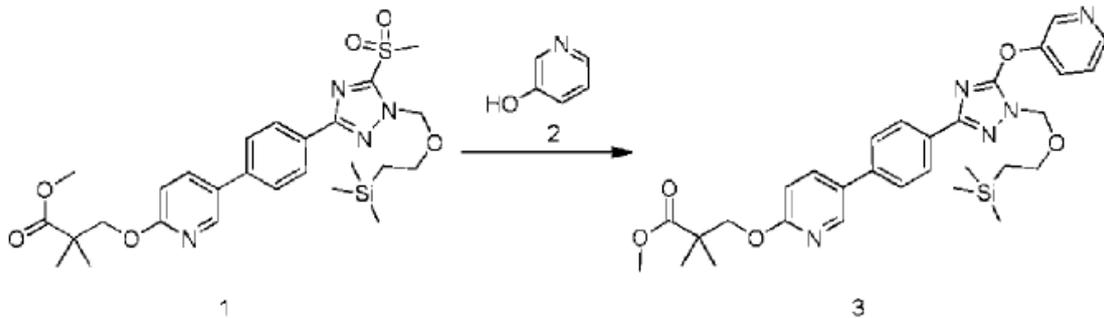
Partiendo del compuesto 3 (400 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(7) para obtener el compuesto 4 (220 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 467 [M+H]⁺

Ejemplo 72

(1)

[Fórmula química 225]

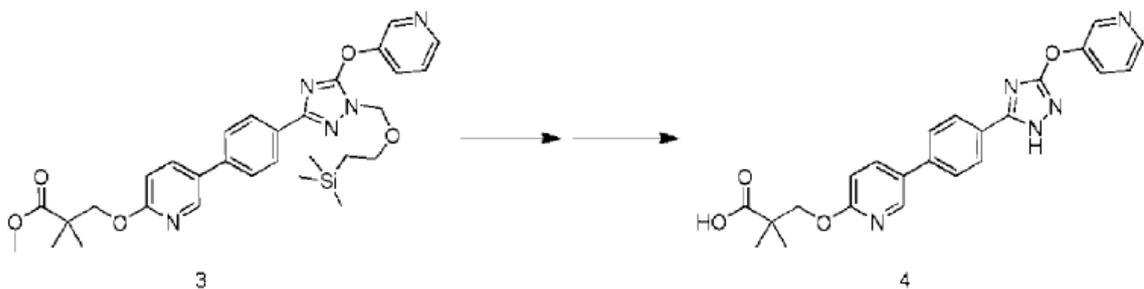


Partiendo del compuesto 1 (100 mg) y el compuesto 2 (33,9 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 69-(2) para obtener el compuesto 3 (83 mg) como un material viscoso incoloro.

EM (m/z): 576 [M+H]⁺

(2)

[Fórmula química 226]



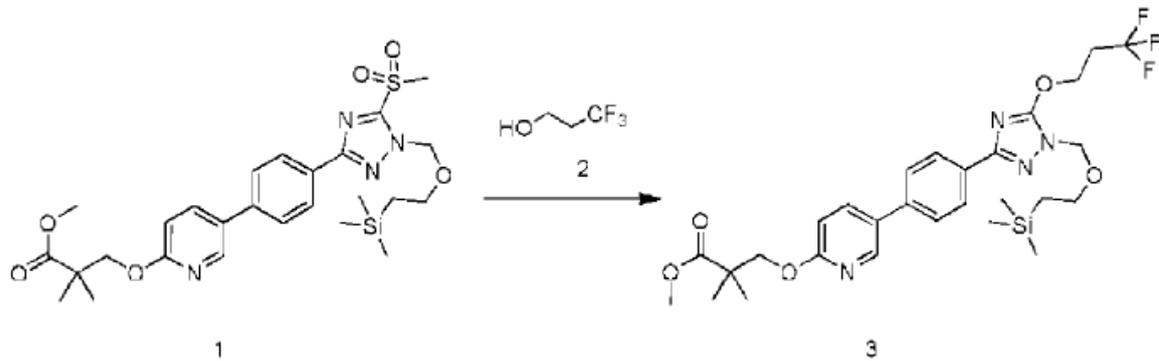
Partiendo del compuesto 3 (82 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(7) para obtener el compuesto 4 (52 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 432 [M+H]⁺

Ejemplo 73

5 (1)

[Fórmula química 227]

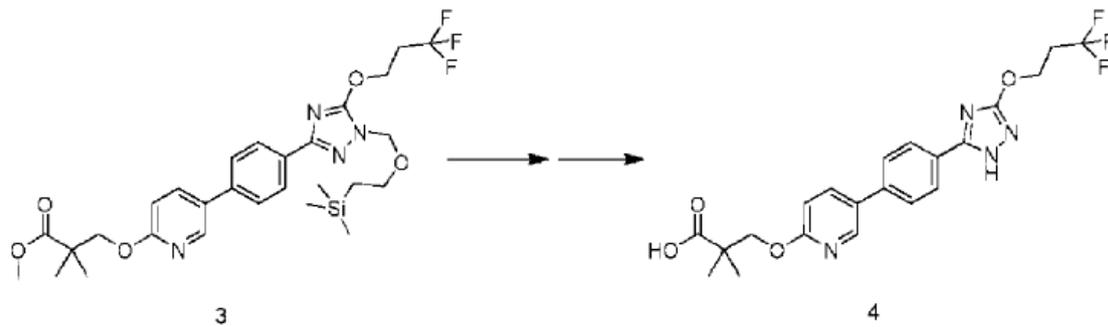


10 Partiendo del compuesto 1 (400 mg) y el compuesto 2 (163 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(5) para obtener el compuesto 3 (262 mg) como un material viscoso incoloro.

EM (m/z): 595 [M+H]⁺

15 (2)

[Fórmula química 228]



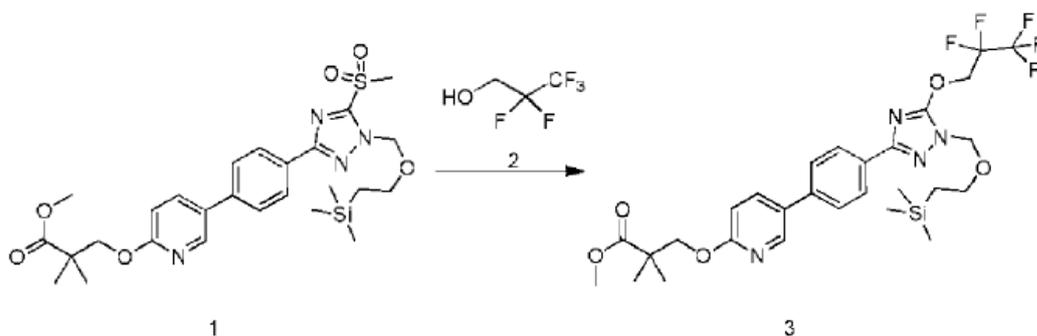
20 Partiendo del compuesto 3 (260 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(7) para obtener el compuesto 4 (157 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 451 [M+H]⁺

25 Ejemplo 74

(1)

[Fórmula química 229]



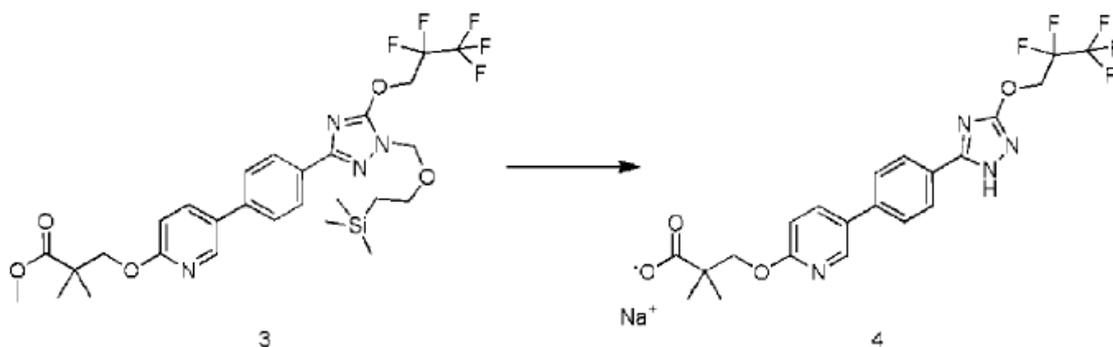
Partiendo del compuesto 1 (400 mg) y el compuesto 2 (214 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(5) para obtener el compuesto 3 (406 mg) como un sólido incoloro.

5 EM (m/z): 631 [M+H]⁺

(2)

[Fórmula química 230]

10



Al compuesto de ácido carboxílico sintetizado a partir del compuesto 3 (402 mg) tratándolo de manera similar al ejemplo 68-(7) se añadieron 1 ml de acetonitrilo y una cantidad igual de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N, y adicionalmente se añadió dietil éter hasta su completa disolución. Después de eliminarse por destilación el disolvente a presión reducida, se agitó el residuo en una pequeña cantidad de acetato de etilo y dietil éter, y se recogieron los cristales mediante filtración y se secó a presión reducida para obtener el compuesto 4 (271 mg) como un sólido incoloro.

15

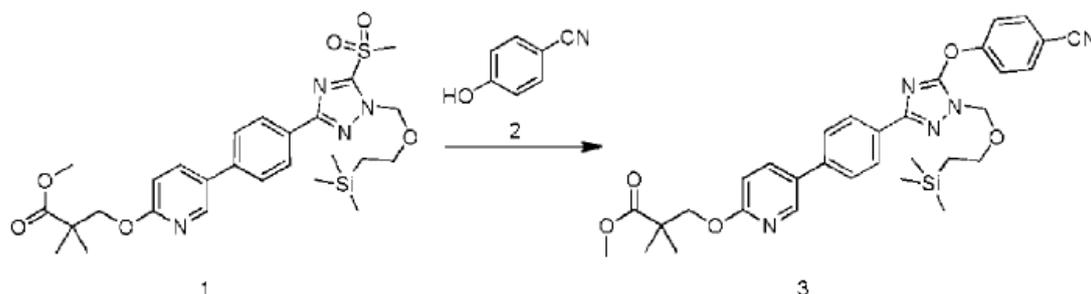
EM (m/z): 485 [M-Na]⁻

20

Ejemplo 75

(1)

25 [Fórmula química 231]



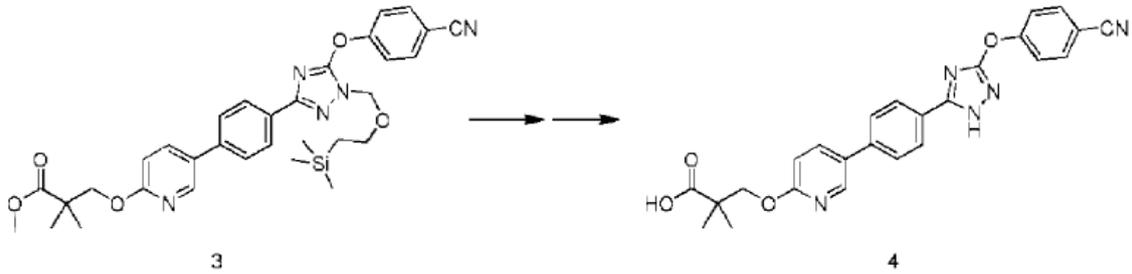
Partiendo del compuesto 1 (300 mg) y el compuesto 2 (128 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al

ejemplo 69-(2) para obtener el compuesto 3 (144 mg) como un material viscoso incoloro.

EM (m/z): 600 [M+H]⁺

5 (2)

[Fórmula química 232]



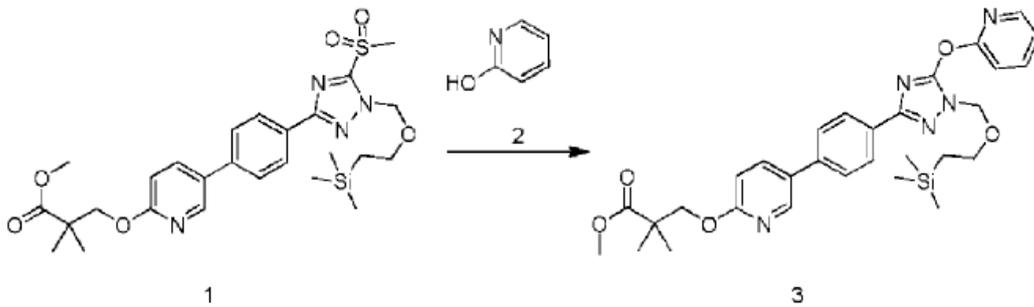
10 Partiendo del compuesto 3 (142 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(7) para obtener el compuesto 4 (57 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 456 [M+H]⁺

15 Ejemplo 76

(1)

[Fórmula química 233]

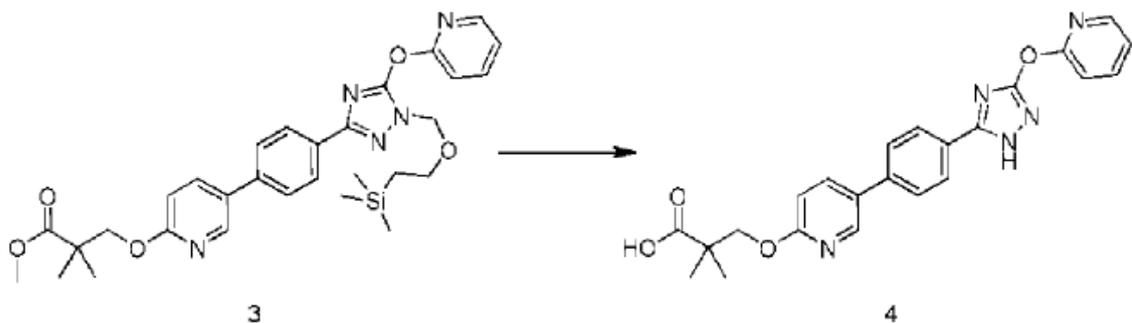


20 Partiendo del compuesto 1 (100 mg) y el compuesto 2 (33,9 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 69-(2) para obtener el compuesto 3 (13,9 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 576 [M+H]⁺

25 (2)

[Fórmula química 234]



30 Partiendo del compuesto 3 (30 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(7) para obtener

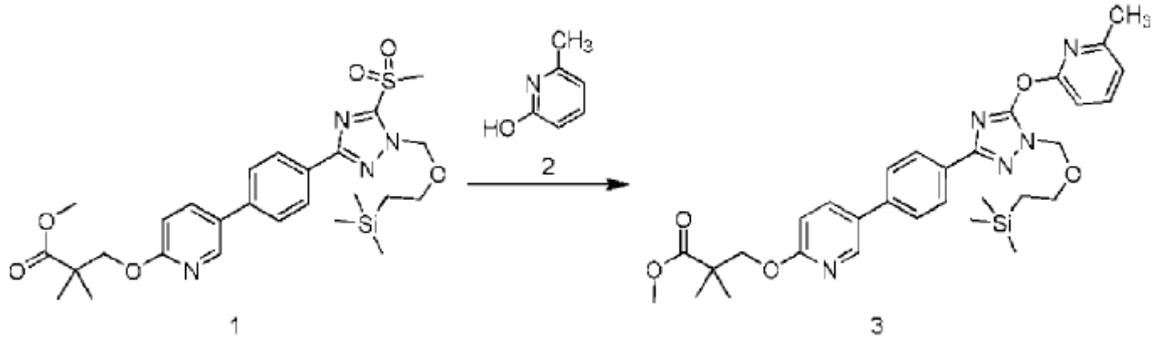
el compuesto 4 (18,7 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 432 [M+H]⁺

5 Ejemplo 77

(1)

10 [Fórmula química 235]

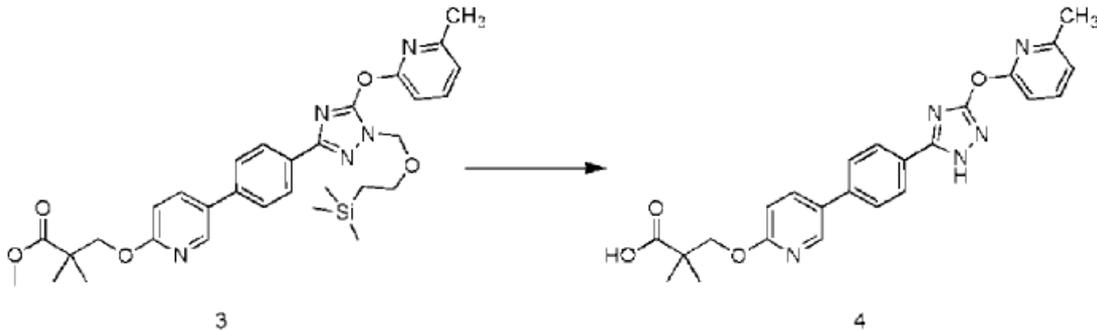


A partir del compuesto 1 (200 mg) y el compuesto 2 (77,8 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 69-(2) para obtener el compuesto 3 (38 mg) como un sólido incoloro.

15 EM (m/z): 590 [M+H]⁺

(2)

20 [Fórmula química 236]



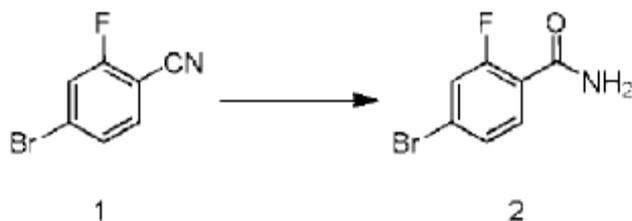
Partiendo del compuesto 3 (36 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(7) para obtener el compuesto 4 (24,8 mg) como un sólido incoloro.

25 EM (m/z): 446 [M+H]⁺

Ejemplo 78

30 (1)

[Fórmula química 237]

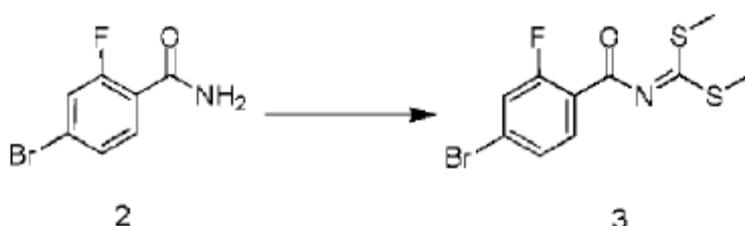


5 A una disolución del compuesto 1 (3,00 g) y carbonato de potasio (311 mg) en dimetilsulfóxido (45 ml) se le añadió una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30 % (1,7 ml) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. A esto se le añadió una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30 % adicional (0,5 ml) y se agitó adicionalmente la mezcla a temperatura ambiente durante 4 días. Se añadió lentamente agua gota a gota, y se recogieron mediante filtración los cristales obtenidos, se lavaron con dietil éter y posteriormente se secaron a vacío para obtener el compuesto 2 (1284 mg) como un sólido incoloro.

10 EM (m/z): 218/220 [M+H]⁺

(2)

[Fórmula química 238]

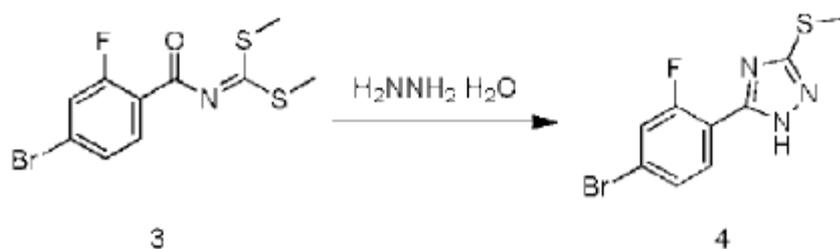


15 Partiendo del compuesto 2 (1200 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(1) para obtener el compuesto 3 (621 mg) como un sólido de color amarillo pálido.

20 EM (m/z): 322/324 [M+H]⁺

(3)

[Fórmula química 239]

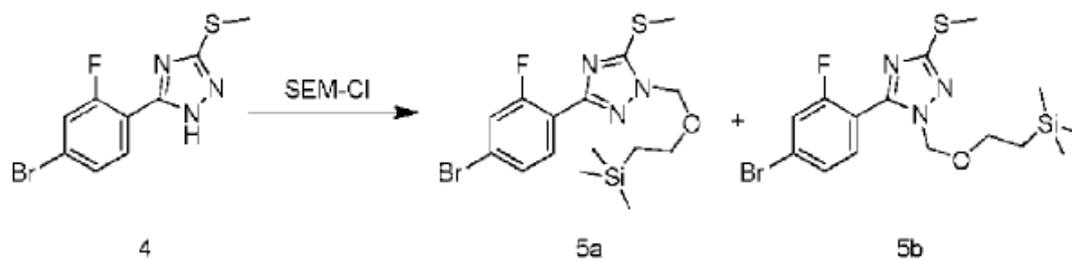


25 Partiendo del compuesto 3 (640 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(2) para obtener el compuesto 4 (479 mg) como un sólido incoloro.

30 EM (m/z): 288/290 [M+H]⁺

(4)

35 [Fórmula química 240]



Partiendo del compuesto 4 (445 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 61-(3) para obtener el compuesto 5a (328 mg) y el compuesto 5b (351 mg) ambos como materiales viscosos incoloros.

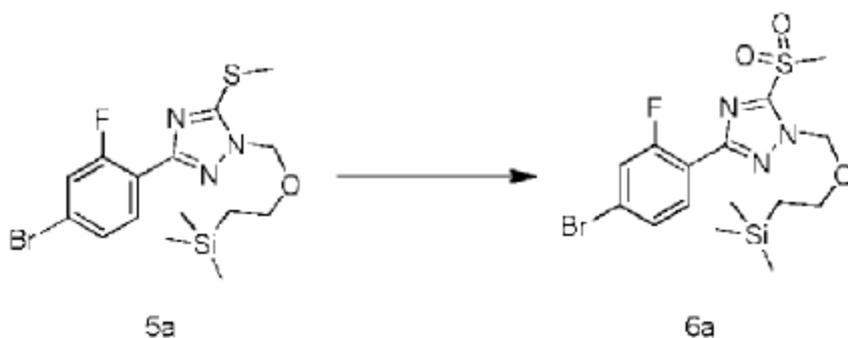
5 El compuesto 5a: EM (m/z): 418/420 [M+H]⁺

El compuesto 5b: EM (m/z): 418/420 [M+H]⁺

10

(5)

[Fórmula química 241]



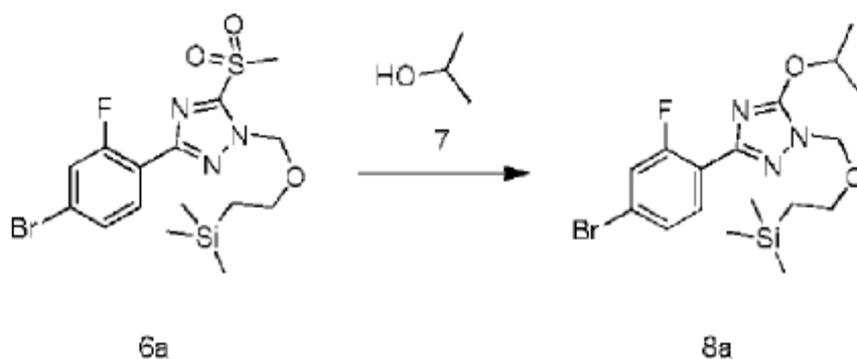
15

Partiendo del compuesto 5a (325 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(4) para obtener el compuesto 6a (331 mg) como un material viscoso incoloro.

20 EM (m/z): 450/452 [M+H]⁺

(6)

[Fórmula química 242]



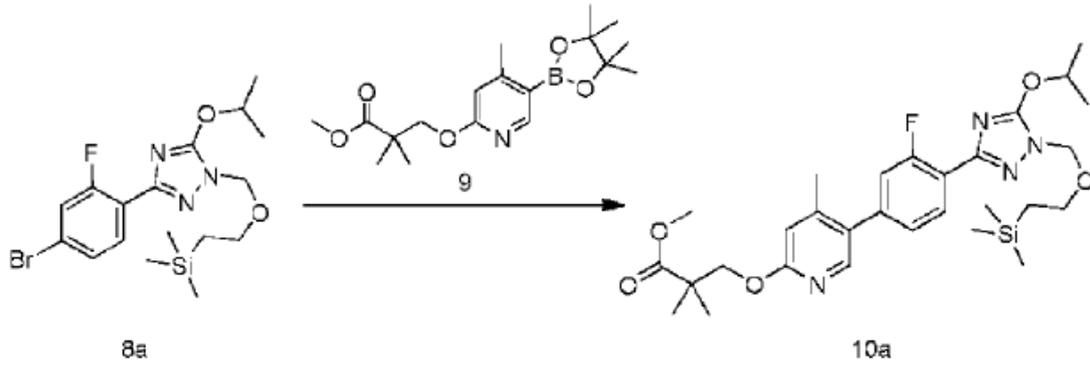
25

Partiendo del compuesto 6a (330 mg) y el compuesto 7 (112 ml), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(5) para obtener el compuesto 8a (265 mg) como un material viscoso incoloro.

EM (m/z): 430/432 [M+H]⁺

(7)

5 [Fórmula química 243]



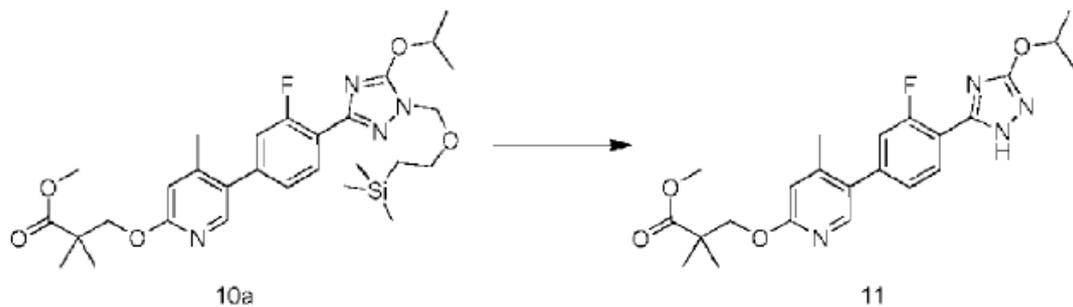
Partiendo del compuesto 8a (260 mg) y el compuesto 9 (253 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(6) para obtener el compuesto 10a (333 mg) como un material viscoso incoloro.

10

EM (m/z): 573 [M+H]⁺

(8)

15 [Fórmula química 244]



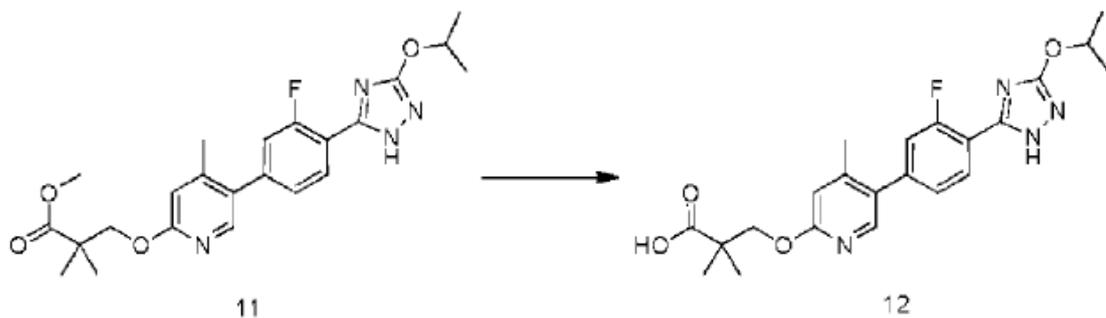
Partiendo del compuesto 10a (330 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 62-(4) para obtener el compuesto 11 (167 mg) como un material viscoso incoloro.

20

EM (m/z): 443 [M+H]⁺

(9)

25 [Fórmula química 245]

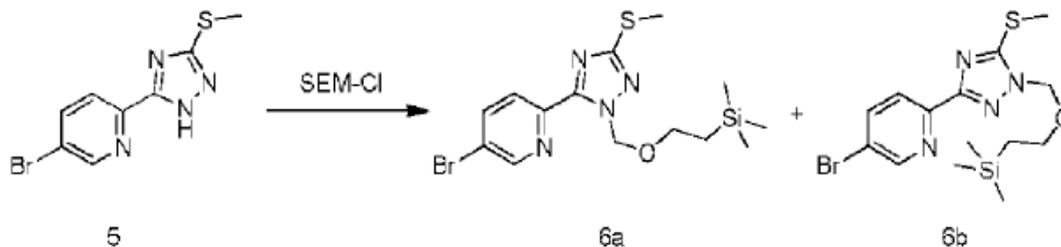


Partiendo del compuesto 11 (166 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 61-(5) para obtener el compuesto 12 (132 mg) como un sólido incoloro.

(4)

[Fórmula química 249]

5



Partiendo del compuesto 5 (162 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 61-(3) para obtener el compuesto 6a (92,9 mg) como un material viscoso incoloro y el compuesto 6b (89,1 mg) como un sólido de color amarillo pálido, respectivamente.

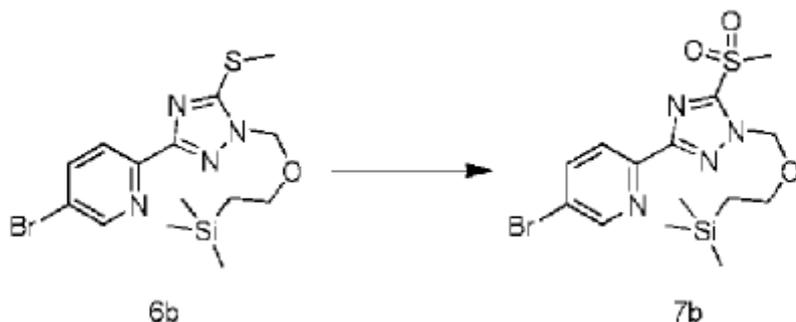
10

El compuesto 6a: EM (m/z): 401/403 [M+H]⁺El compuesto 6b: EM (m/z): 401/403 [M+H]⁺

15

(5)

[Fórmula química 250]



20

A una disolución del compuesto 6b (88,0 mg) en cloruro de metileno (1 ml) se añadió ácido acético (50 ml), 3-cloroperbenzoico ácido (151 mg) se añadió con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se agitó la mezcla y se extrajo con cloruro de metileno. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 85:15 a 66:34) para obtener el compuesto 7b (53,2 mg) como un sólido de color naranja amarillento pálido.

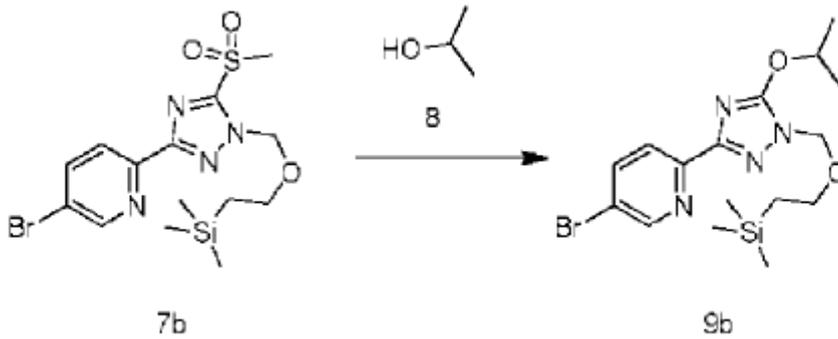
25

EM (m/z): 433/435 [M+H]⁺

30

(6)

[Fórmula química 251]



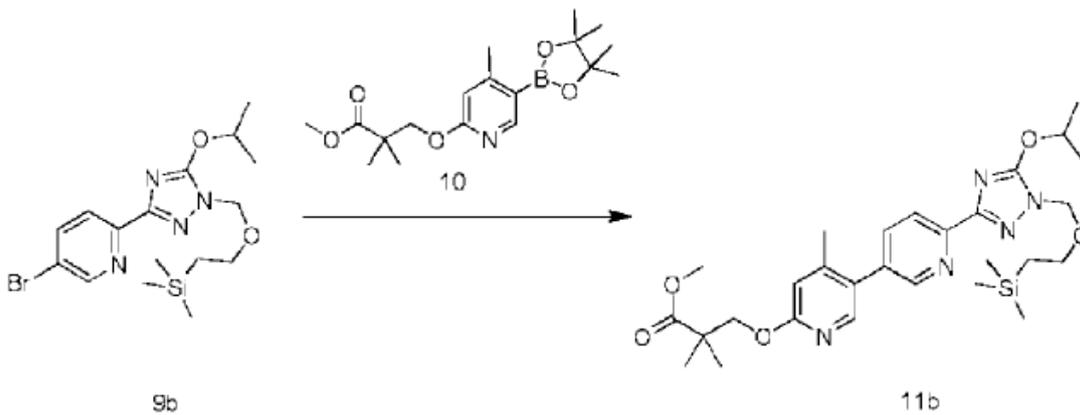
Partiendo del compuesto 7b (53,0 mg) y el compuesto 8 (19 ml), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(5) para obtener el compuesto 9b (27,0 mg) como un material viscoso incoloro.

5 EM (m/z): 413/415 [M+H]⁺

(7)

[Fórmula química 252]

10



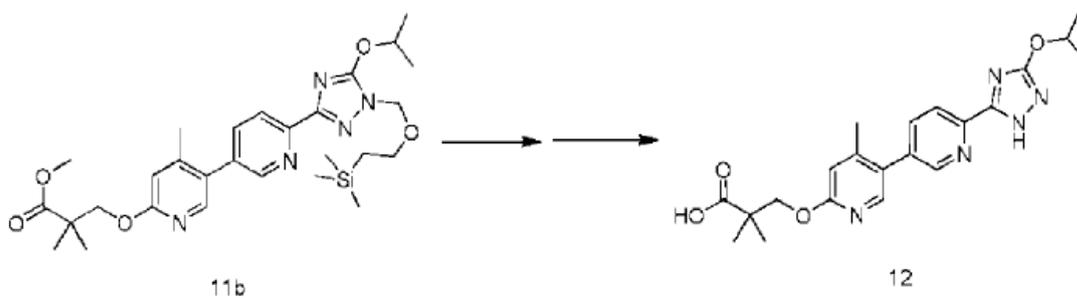
Partiendo del compuesto 9b (26,0 mg) y el compuesto 10 (43,9 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(6) para obtener el compuesto 11b (31,6 mg) como un material viscoso incoloro.

15 EM (m/z): 556 [M+H]⁺

(8)

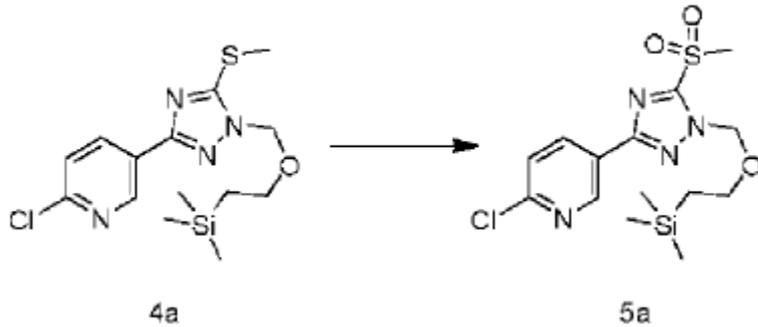
[Fórmula química 253]

20



Partiendo del compuesto 11b (31,0 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(7) para obtener el compuesto 12 (13,8 mg) como un sólido incoloro.

25 EM (m/z): 412 [M+H]⁺

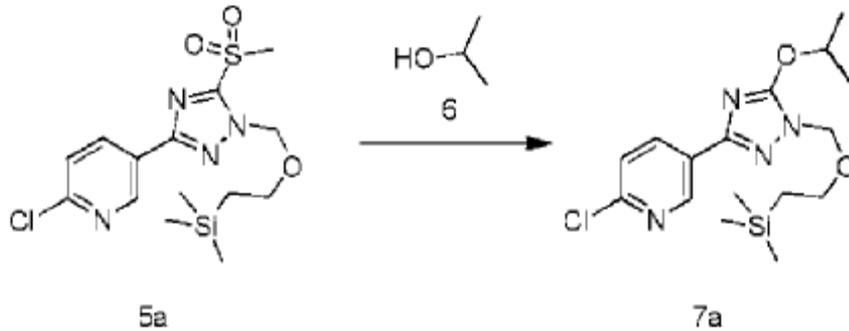


Partiendo del compuesto 4a (470 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 79-(5) para obtener el compuesto 5a (363 mg) como un material viscoso incoloro.

5 EM (m/z): 389/391 [M+H]⁺

(5)

[Fórmula química 258]

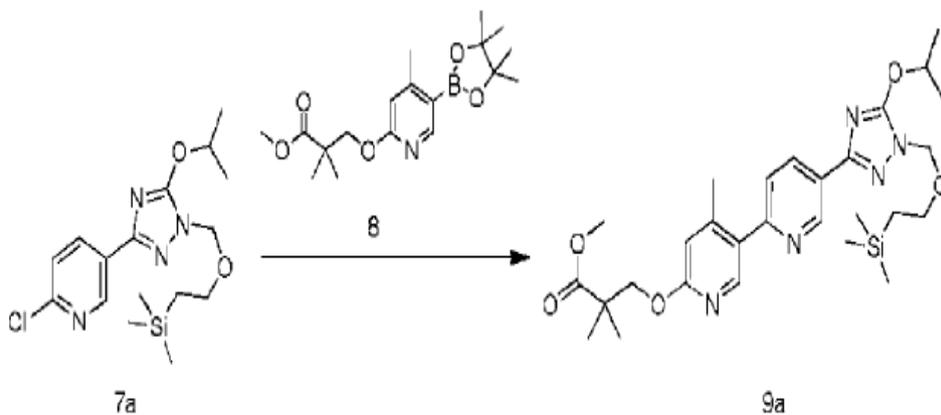


10 Partiendo del compuesto 5a (360 mg) y el compuesto 6 (141 ml), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(5) para obtener el compuesto 7a (272 mg) como un sólido incoloro.

15 EM (m/z): 369/371 [M+H]⁺

(6)

[Fórmula química 259]

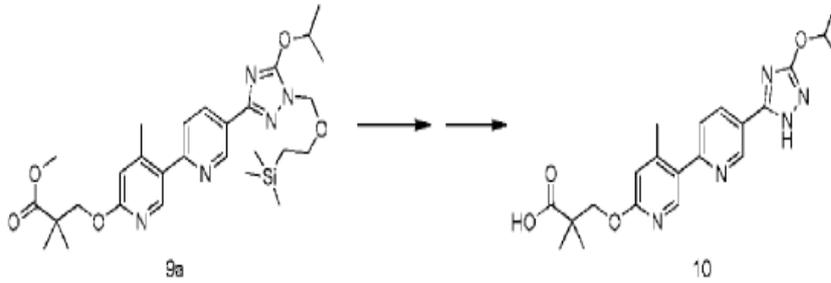


20 Partiendo del compuesto 7a (200 mg) y el compuesto 8 (454 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(6) para obtener el compuesto 9a (258 mg) como un material viscoso incoloro.

EM (m/z): 556 [M+H]⁺

(7)

[Fórmula química 260]



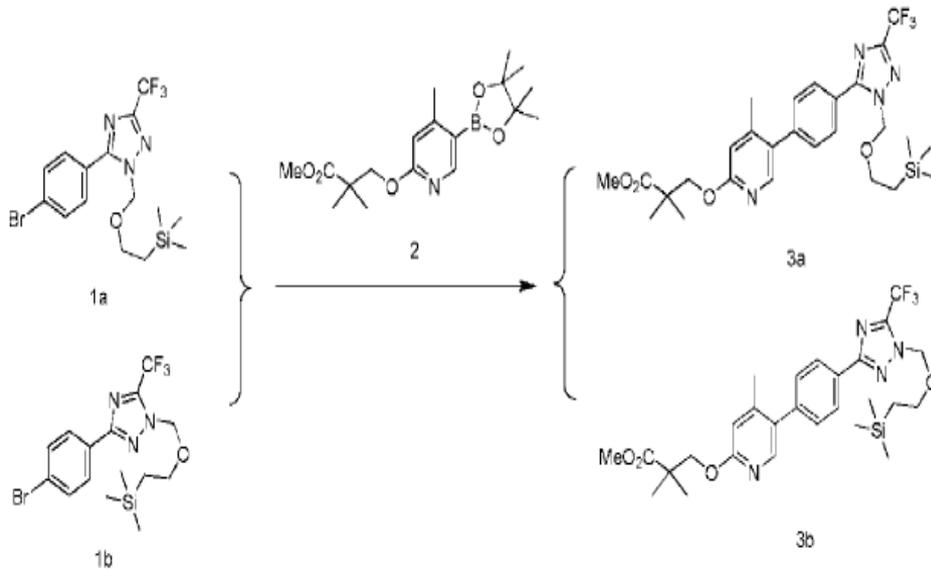
- 5 Partiendo del compuesto 9a (254 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(7) para obtener el compuesto 10 (156 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 412 [M+H]⁺

10 Ejemplo 81

(1)

[Fórmula química 261]

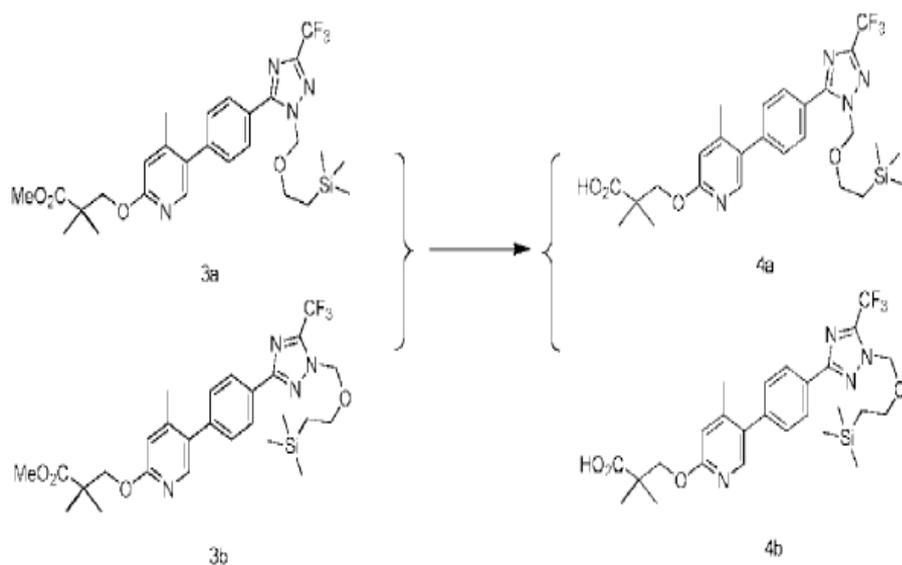


- 15 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 68-(6) usando el compuesto 2 (400 mg) y una mezcla de los compuestos 1a y 1b (363 mg) para obtener una mezcla de los compuestos 3a y 3b (379 mg) como un material viscoso incoloro.

20 EM (m/z): 565 [M+H]⁺

(2)

[Fórmula química 262]

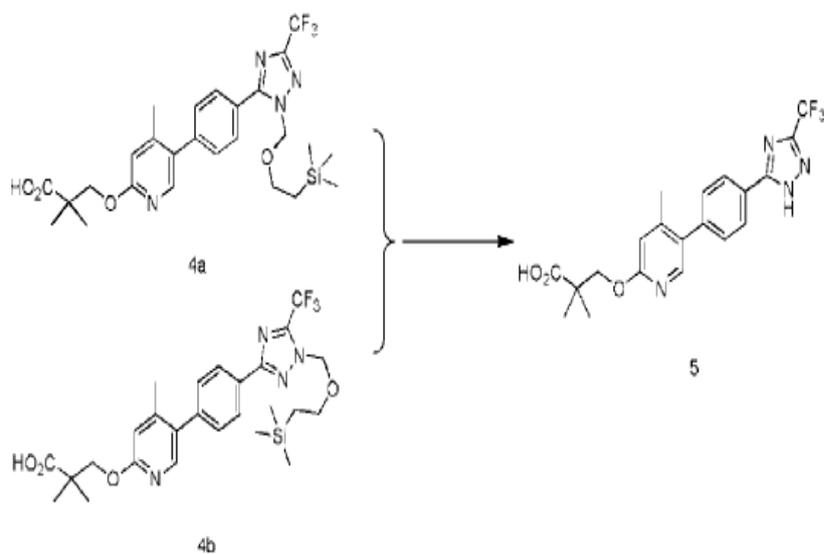


Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 52-(7) usando la mezcla de los compuestos 3a y 3b (375 mg) para obtener una mezcla de los compuestos 4a y 4b (366 mg) como un material viscoso incoloro.

5 EM (m/z): 551 [M+H]⁺

(3)

[Fórmula química 263]



10 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 52-(8) usando la mezcla de los compuestos 4a y 4b (363 mg) para obtener el compuesto 5 (218 mg) como un sólido incoloro.

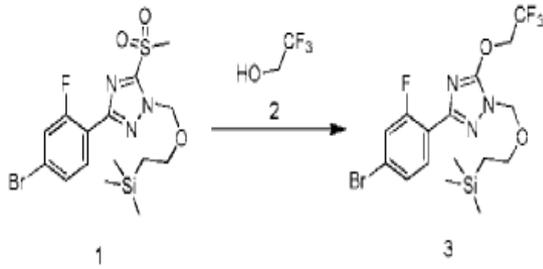
EM (m/z): 421 [M+H]⁺

15

Ejemplo 82

(1)

20 [Fórmula química 264]

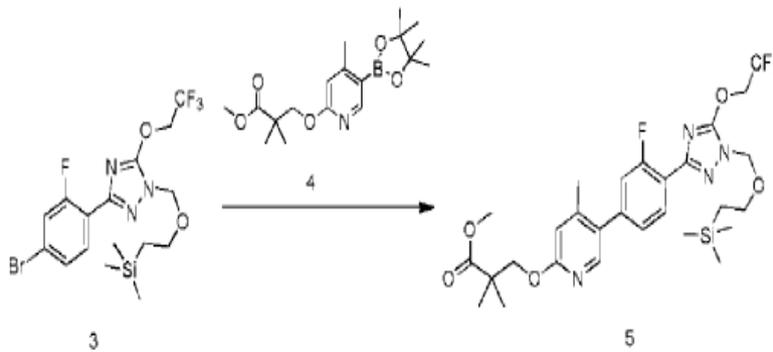


Partiendo del compuesto 1 (500 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(5) para obtener el compuesto 3 (343 mg) como un sólido incoloro.

5 EM (m/z): 470/472 [M+H]⁺

(2)

[Fórmula química 265]

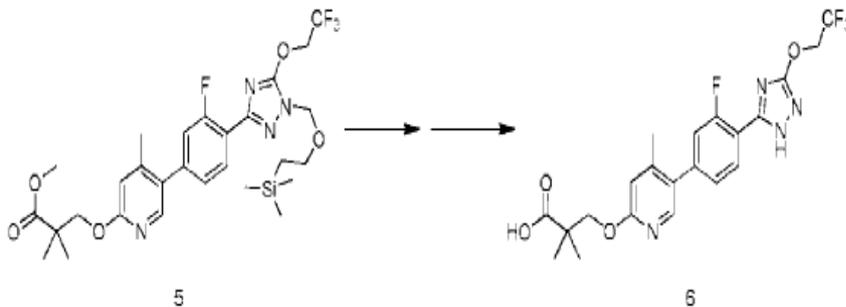


10 Partiendo del compuesto 3 (341 mg) y el compuesto 4 (304 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(6) para obtener el compuesto 5 (436 mg) como un material viscoso incoloro.

15 EM (m/z): 613 [M+H]⁺

(3)

[Fórmula química 266]



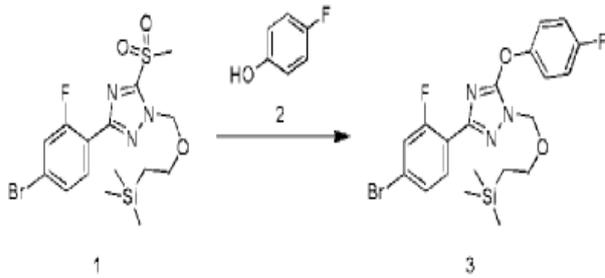
20 Partiendo del compuesto 5 (435 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(7) para obtener el compuesto 6 (290 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 469 [M+H]⁺

25 Ejemplo 83

(1)

[Fórmula química 267]

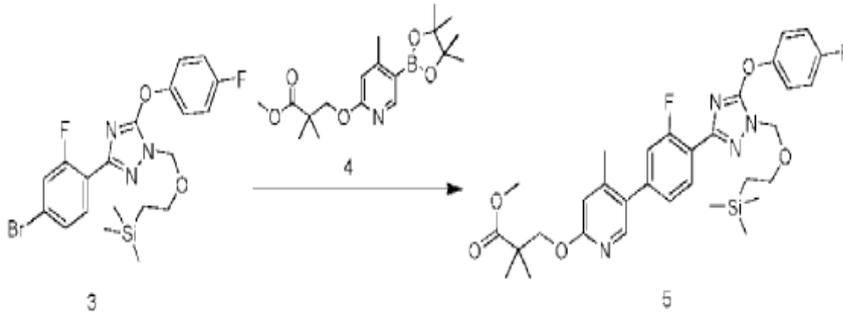


Partiendo del compuesto 1 (500 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 69-(2) para obtener el compuesto 3 (357 mg) como un material viscoso incoloro.

5 EM (m/z): 482/484 [M+H]⁺

(2)

[Fórmula química 268]

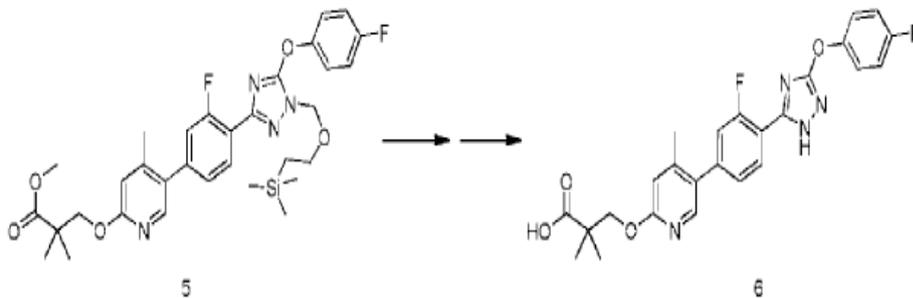


10 Partiendo del compuesto 3 (355 mg) y el compuesto 4 (308 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(6) para obtener el compuesto 5 (464 mg) como un material viscoso incoloro.

15 EM (m/z): 625 [M+H]⁺

(3)

[Fórmula química 269]



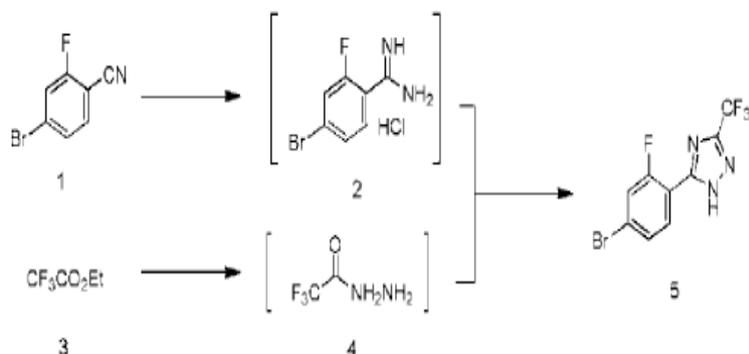
20 Partiendo del compuesto 5 (450 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(7) para obtener el compuesto 6 (293 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 481 [M+H]⁺

25 Ejemplo 84

(1)

[Fórmula química 270]

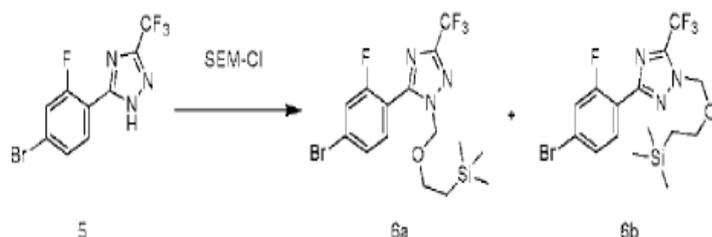


Con enfriamiento con hielo, a una disolución del compuesto 1 (2 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió gota a gota una disolución 1,6 M litio bis(trimetilsilil)amida/tetrahidrofurano (7,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se enfrió con hielo la disolución de reacción, y se añadió hidrógeno cloruro-1,4-dioxano 4 N (6,2 ml) se añadió. Se añadió dietil éter, y el depósito se recogió mediante filtración. Se concentró el filtrado a presión reducida, y se lavó el depósito con dietil éter y se recogió mediante filtración. Se combinaron los depósitos obtenidos para usarse para la siguiente reacción. Se agitó una disolución del compuesto 3 (0,75 ml) e hidrazina hidratada (0,29 ml) en tetrahidrofurano (8 ml) a 65 °C durante 1 hora. Se enfrió la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió el depósito obtenido anterior, y se agitó la mezcla a 65 °C durante 2 horas. A la disolución de reacción se le añadió agua, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 100:0 a 80:20) para obtener el compuesto 5 (165 mg) como un sólido incoloro.

15 EM (m/z): 310/312 [M+H]⁺

(2)

[Fórmula química 271]

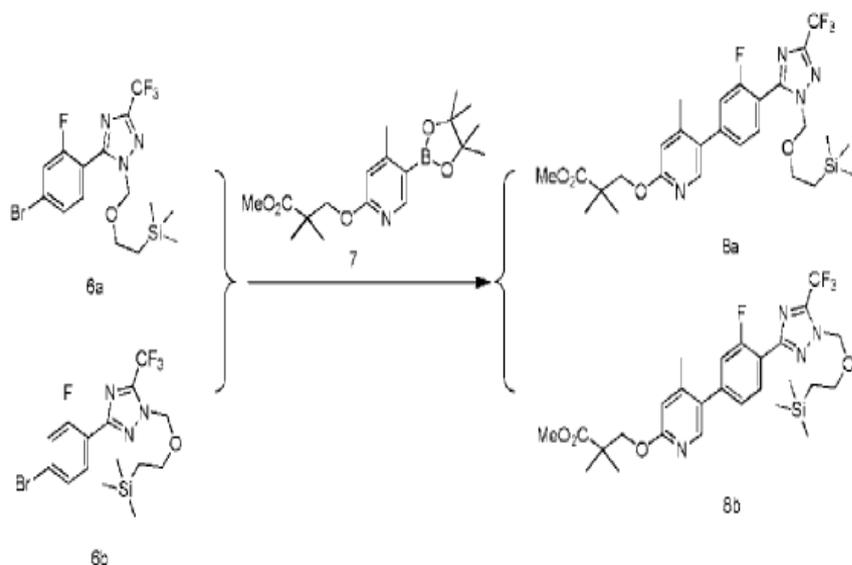


20 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 50-(5) usando el compuesto 5 (164 mg) para obtener una mezcla de los compuestos 6a y 6b (228 mg) como un material viscoso incoloro.

25 EM (m/z): 440/442 [M+H]⁺

(3)

[Fórmula química 272]



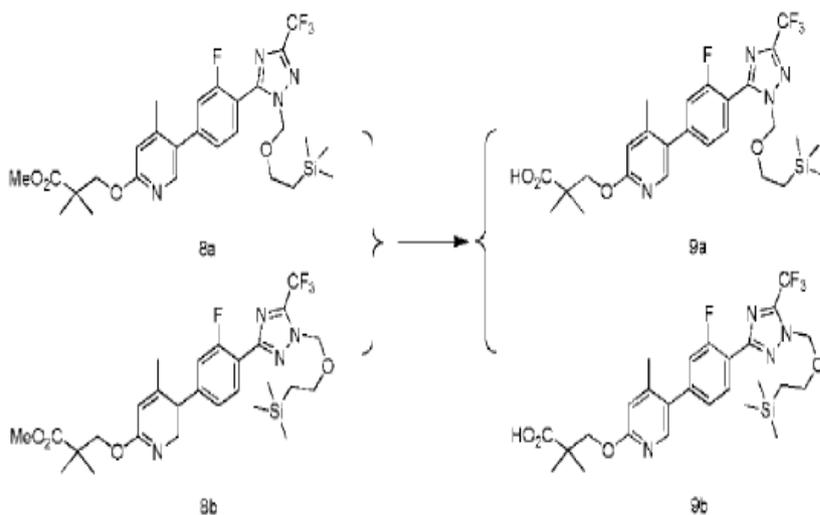
Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 50-(6) usando la mezcla de los compuestos 6a y 6b (220 mg) y el compuesto 7 (174 mg) para obtener una mezcla de los compuestos 8a y 8b (263 mg) como un material viscoso incoloro.

5

EM (m/z): 583 [M+H]⁺

(4)

[Fórmula química 273]



10

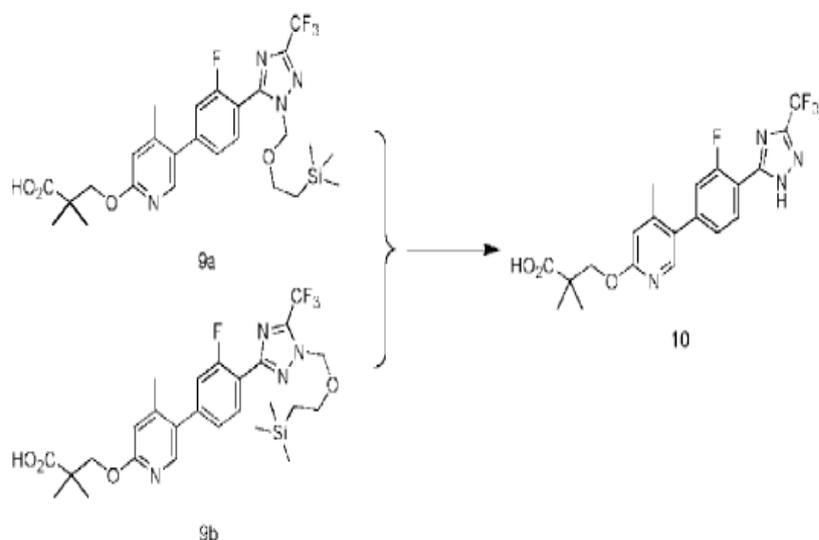
Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 52-(7) usando la mezcla de los compuestos 8a y 8b (260 mg) para obtener una mezcla de los compuestos 9a y 9b (259 mg) como un material viscoso incoloro.

15

EM (m/z): 569 [M+H]⁺

(5)

[Fórmula química 274]



Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 52-(8) usando los compuestos 9a y 9b (254 mg) para obtener el compuesto 10 (130 mg) como un sólido incoloro.

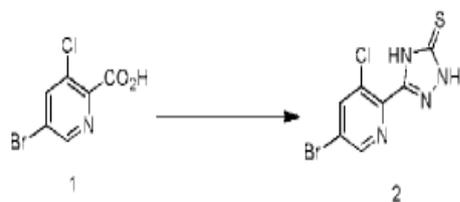
5 EM (m/z): 439 [M+H]⁺

Ejemplo 85

(1)

10

[Fórmula química 275]



A una disolución del compuesto 1 (10 g) en cloruro de metileno (200 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (4,43 ml) y N,N-dimetilformamida (0,16 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml) y esto se añadió gota a gota a una suspensión de tiosemicarbazida (3,85 g) y piridina (75 ml) con enfriamiento con hielo a lo largo de 10 minutos. Después adición de gota a gota, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a presión reducida. El residuo disolvió en una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (210 ml) y se calentó a reflujo durante 16 horas. Se enfrió con hielo la disolución de reacción y se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado (35 ml). Se recogió mediante filtración el depósito y se lavó con agua y metanol. Se suspendió el sólido obtenido y se lavó en dietil éter (50 ml), se recogió mediante filtración y se secó a 50 °C a presión reducida para obtener el compuesto 2 (9,46 g) como un sólido beis.

15

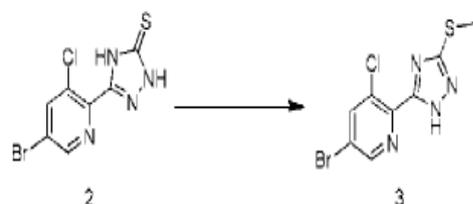
20

EM (m/z): 291/293/295 [M+H]⁺

25

(2)

[Fórmula química 276]



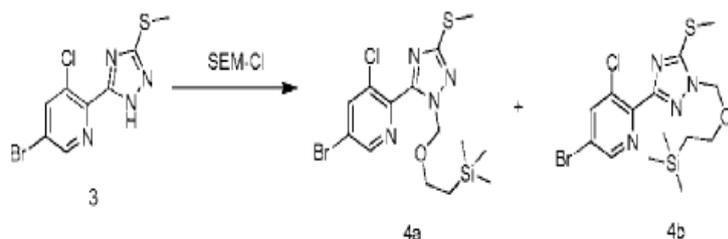
30 Se suspendió el compuesto 2 (9,44 g) se suspendió en etanol (24 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio

2 N (17,8 ml) y yoduro de metilo (2,2 ml) se añadieron a temperatura ambiente. Después de agitarse la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos, se recogió mediante filtración el depósito, se lavó con etanol y se secó a vacío a 50 °C para obtener el compuesto 3 (7,815 g) como un sólido beis.

5 EM (m/z): 305/307/309 [M+H]⁺

(3)

[Fórmula química 277]

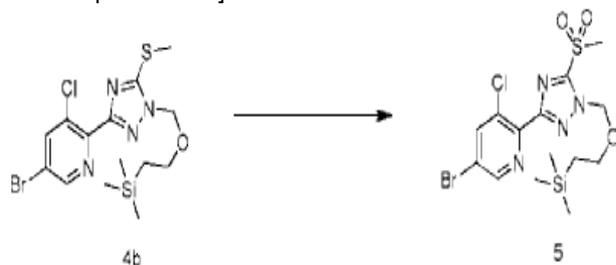


10 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 61-(3) usando el compuesto 3 (7,815 g) para obtener el compuesto 4a (7,335 g) y el compuesto 4b (4,294 g) como materiales viscosos amarillos respectivamente.

15 EM (m/z): 435/437/439 [M+H]⁺

(4)

[Fórmula química 278]

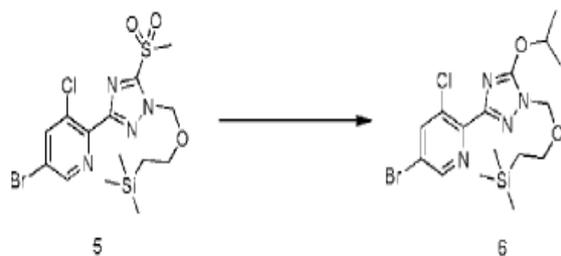


20 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 68-(4) usando el compuesto 4b (3,69 g) para obtener el compuesto 5 (3,323 g) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 466/468/470 [M+H]⁺

25 (5)

[Fórmula química 279]



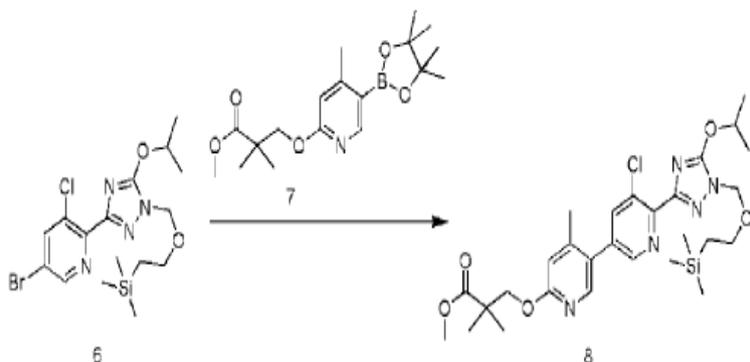
30 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 68-(5) usando el compuesto 5 (1 g) para obtener el compuesto 6 (826 mg) como un material viscoso incoloro.

EM (m/z): 447/449/451 [M+H]⁺

(6)

35

[Fórmula química 280]

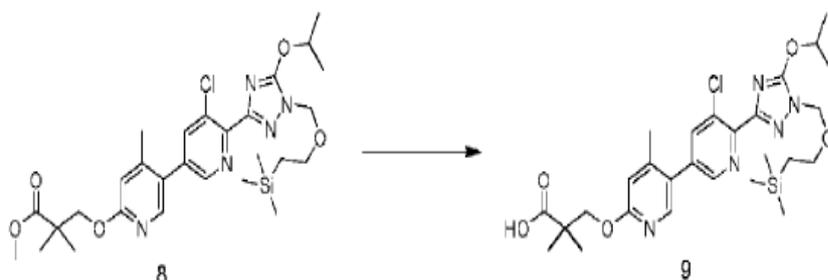


Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 68-(6) usando el compuesto 6 (400 mg) para obtener el compuesto 8 (429 mg) como un material viscoso incoloro.

5 EM (m/z): 590/592 [M+H]⁺

(7)

[Fórmula química 281]

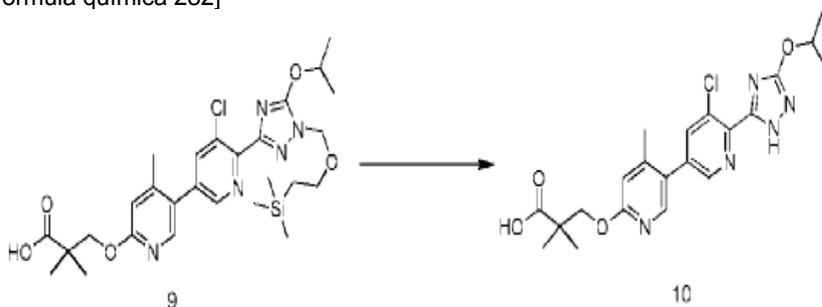


10 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 68-(7) usando el compuesto 8 (242 mg) para obtener el compuesto 9 (210 mg) como un sólido incoloro.

15 EM (m/z): 576/578 [M+H]⁺

(8)

[Fórmula química 282]



20 A una disolución del compuesto 9 (205 mg) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añadió una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1,78 ml) y se agitó la mezcla a 70 °C durante 23 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amoníaco, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100/0 a 90/10) para obtener una mezcla de los compuestos 9 y 10. A esto se añadieron 2 ml de ácido trifluoroacético y 0,2 ml de agua, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se enfrió con hielo la disolución de reacción y se neutralizó con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N, se ajustó su pH a 4 con ácido clorhídrico 1 N, y luego se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100/0 a 90/10) para obtener el compuesto 10

25

30

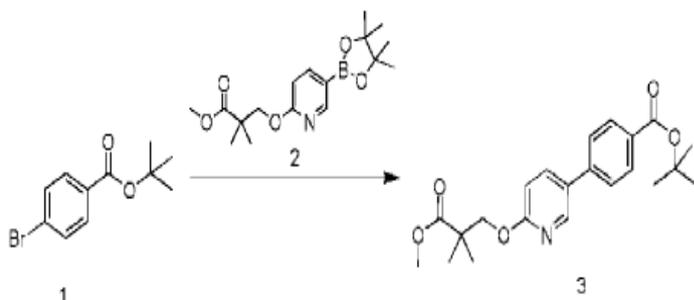
(109 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 446/448 [M+H]⁺

5 Ejemplo 86

(1)

[Fórmula química 283]



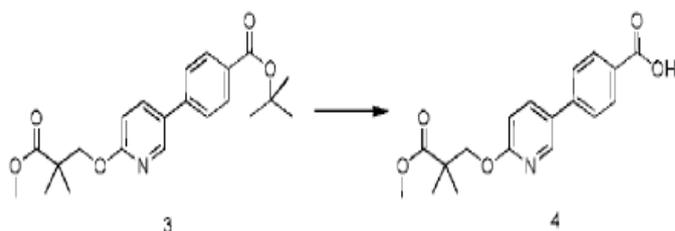
10 Partiendo del compuesto 1 (4400 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(6) para obtener el compuesto 3 (4750 mg) como un sólido de color amarillo pálido.

EM (m/z): 386 [M+H]⁺

15

(2)

[Fórmula química 284]



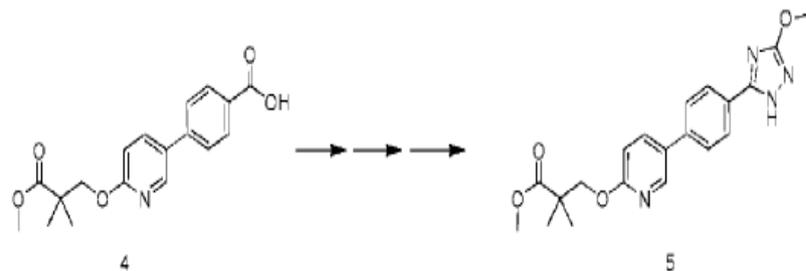
20 A una disolución del compuesto 3 (4740 mg) en cloruro de metileno (20 ml) se añadió ácido trifluoroacético (20 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida, y se formó una mezcla azeotrópica con tolueno. Al residuo se le añadió dietil éter, y se agitó la mezcla. Se recogieron mediante filtración los cristales obtenidos y posteriormente se secaron a vacío para obtener el compuesto 4 (3144 mg) como un sólido incoloro.

25

EM (m/z): 330 [M+H]⁺

(3)

30 [Fórmula química 285]



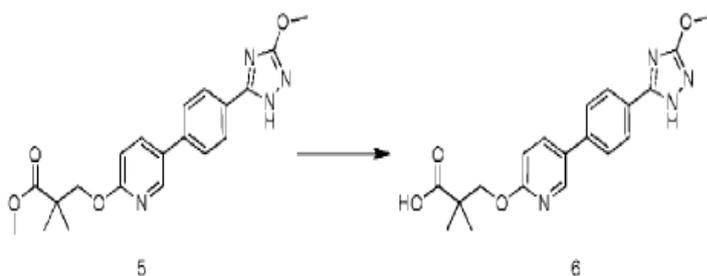
35 A una disolución del compuesto 4 (200 mg) en cloruro de metileno (8 ml) se añadió N,N-dimetilformamida (7 ml), cloruro de tionilo (266 ml) gota a gota, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida, y se formó una mezcla azeotrópica en seco con tolueno. Al residuo se le añadieron tolueno (8 ml) y tiocianato de potasio (354 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de retirarse el sobrenadante (4 ml), a la disolución que contenía la sal insoluble residual se le añadió metanol (0,4 ml), se llevó la temperatura a 70 °C, y se agitó la mezcla durante 2 horas. Después de enfriarse la

disolución de reacción hasta temperatura ambiente, a esto se le añadió hidrazina monohidratada (59 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron acetato de etilo y salmuera saturada, y se agitó la mezcla para llevar a cabo una separación. Se hizo pasar la fase orgánica a través del separador de fases y posteriormente se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 70:30 a 40:60) para obtener el compuesto 5 (29,4 mg) como un sólido blanco.

EM (m/z): 383 [M+H]⁺

10 (4)

[Fórmula química 286]



Partiendo del compuesto 5 (29,0 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 61-(5) para obtener el compuesto 6 (21,8 mg) como un sólido incoloro.

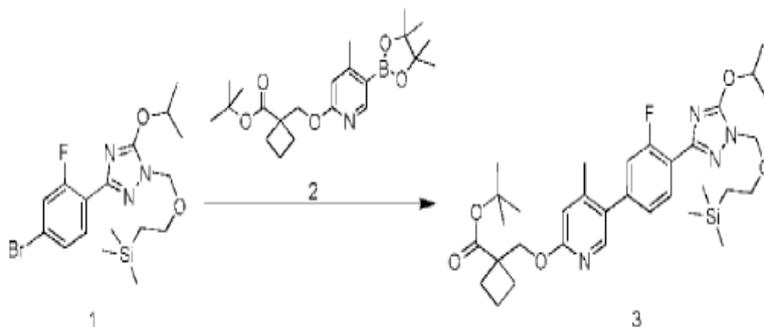
EM (m/z): 369 [M+H]⁺

Ejemplo 87

20

(1)

[Fórmula química 287]

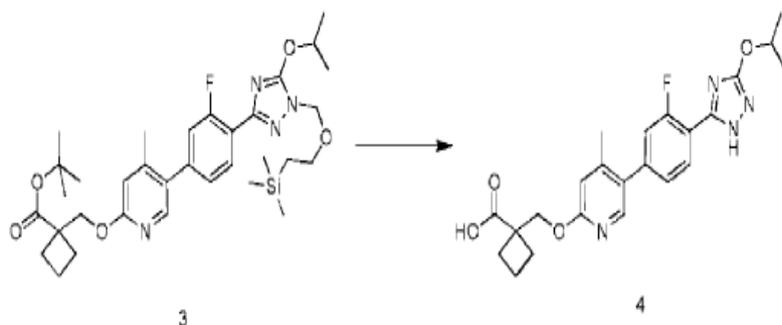


Partiendo del compuesto 1 (300 mg) y el compuesto 2 (309 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(6) para obtener el compuesto 3 (294 mg) como un material viscoso incoloro.

EM (m/z): 627 [M+H]⁺

30 (2)

[Fórmula química 288]



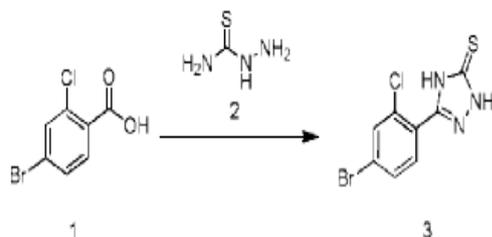
Al compuesto 3 (293 mg) se añadieron ácido trifluoroacético (1 ml) y agua (0,05 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. La disolución de reacción se neutralizó mediante adición de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añadió acetato de etilo para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, se hizo pasar a través del separador de fases y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = de 60:40 a 20:80). Se eliminó por destilación a presión reducida el disolvente de la fracción que incluía el compuesto objetivo, al residuo se le añadieron diisopropil éter y una pequeña cantidad de acetato de etilo, y se recogieron mediante filtración los cristales obtenidos y se secaron a vacío para obtener el compuesto 4 (147 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 441 [M+H]⁺

Ejemplo 88

(1)

[Fórmula química 289]

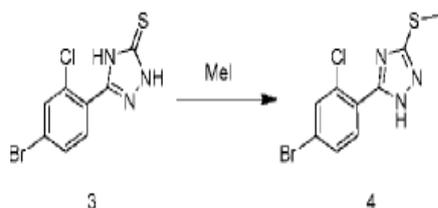


A una disolución del compuesto 1 (10,0 g) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió N,N-dimetilformamida (0,5 ml) y se añadió gota a gota cloruro de tionilo (12,4 ml), y se agitó la mezcla a 50 °C durante 2 horas. Después de eliminarse por destilación a presión reducida el disolvente, se disolvió el residuo en tetrahidrofurano (25 ml) y se añadió lentamente gota a gota la disolución a una suspensión del compuesto 2 (3,87 g) en piridina (50 ml) con enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de eliminarse por destilación el disolvente a presión reducida, se añadieron agua (50 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (200 ml), y se agitó la mezcla a 110 °C durante 3 horas. Se neutralizó la mezcla mediante adición lenta de ácido clorhídrico concentrado (aproximadamente 40 ml) con enfriamiento con hielo, y se recogieron mediante filtración los cristales obtenidos. Se lavaron los cristales con dietil éter y se secaron a vacío para obtener el compuesto 3 (8,36 g) como un sólido de color amarillo pálido.

EM (m/z): 290/292 [M+H]⁺

(2)

[Fórmula química 290]

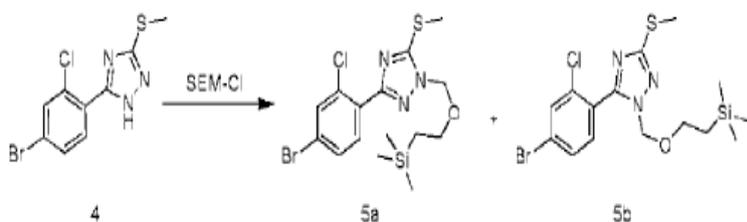


A una suspensión del compuesto 3 (8,20 g) en etanol (19 ml) se le añadió gota a gota una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (15,5 ml) y se añadió además yoduro de metilo (1,93 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se recogieron mediante filtración los cristales obtenidos, se lavaron con agua y dietil éter, y posteriormente se secaron para obtener el compuesto 4 (3,95 g) como un sólido de color marrón amarillento pálido.

EM (m/z): 304/306 [M+H]⁺

10 (3)

[Fórmula química 291]



15 Partiendo del compuesto 4 (3940 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 61-(3) para obtener el compuesto 5a (1353 mg) y el compuesto 5b (1020 mg) como materiales viscosos incoloros respectivamente.

Compuesto 5a:

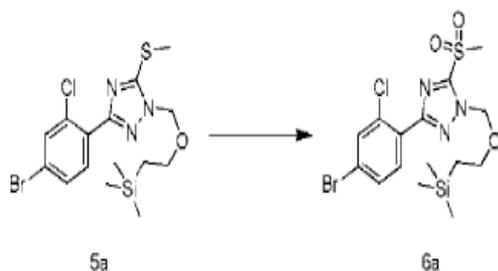
20 EM (m/z): 434/436 [M+H]⁺

Compuesto 5b:

25 EM (m/z): 434/436 [M+H]⁺

(4)

[Fórmula química 292]

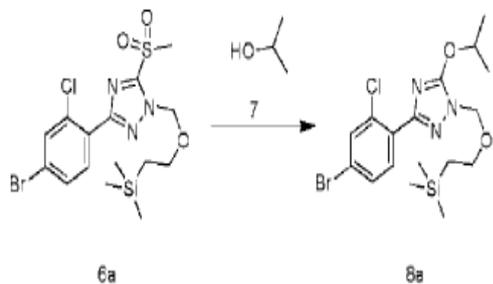


30 Partiendo del compuesto 5a (1330 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(4) para obtener el compuesto 6a (1221 mg) como un material viscoso de color amarillo pálido.

EM (m/z): 466/468 [M+H]⁺

35 (5)

[Fórmula química 293]

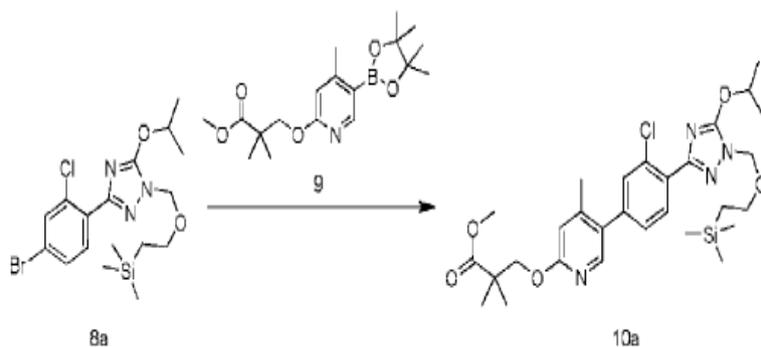


Partiendo del compuesto 6a (800 mg) y el compuesto 7 (261 ml), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(5) para obtener el compuesto 8a (481 mg) como un material viscoso incoloro.

5 EM (m/z): 446/448 [M+H]⁺

(6)

[Fórmula química 294]



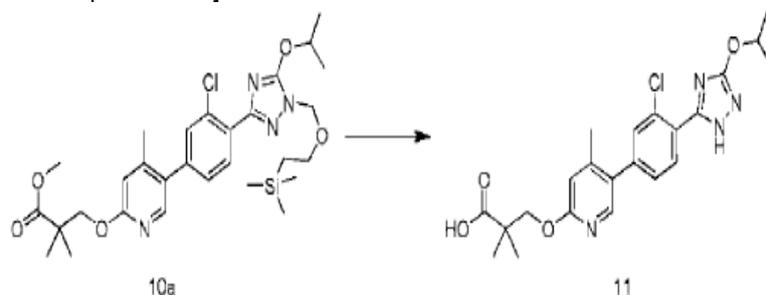
10

Partiendo del compuesto 8a (479 mg) y el compuesto 9 (393 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(6) para obtener el compuesto 10a (538 mg) como un material viscoso incoloro.

15 EM (m/z): 589/591 [M+H]⁺

(7)

[Fórmula química 295]



20

Al compuesto 10a (300 mg) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en tetrahidrofurano (2,5 ml) y se agitó la mezcla a 70 °C durante 4 días. Después de neutralización mediante adición de disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, se llevó a cabo una extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se hizo pasar a través del separador de fases y se concentró a presión reducida.

25

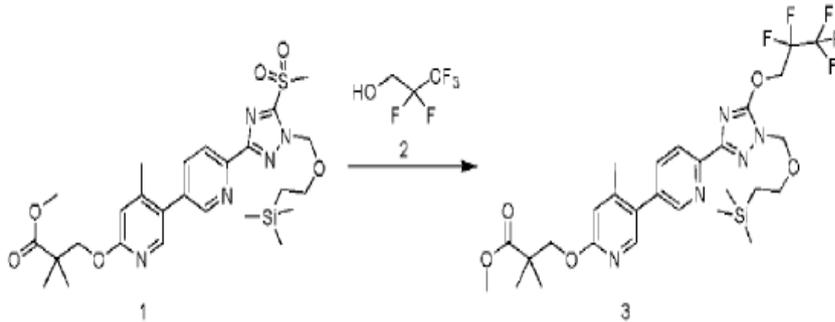
Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 65:35 a 5:95) para obtener el compuesto 11 (136 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 445/447 [M+H]⁺

30 Ejemplo 89

(1)

[Fórmula química 296]

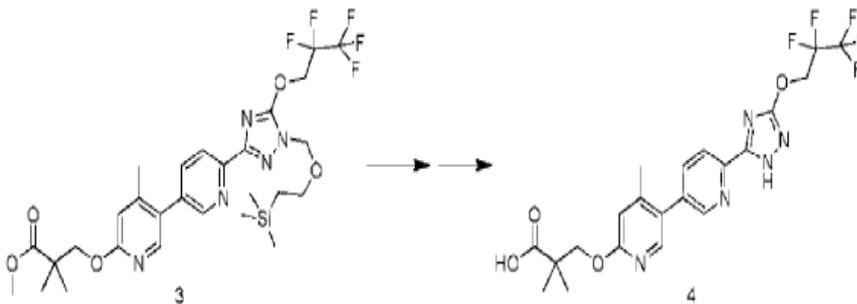


5 Partiendo del compuesto 1 (400 mg) y el compuesto 2 (209 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(5) para obtener el compuesto 3 (368 mg) como un material viscoso de color amarillo pálido.

EM (m/z): 646 [M+H]⁺

10 (2)

[Fórmula química 297]



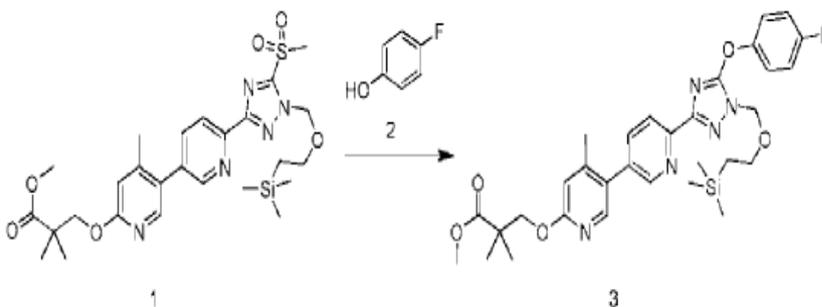
15 Partiendo del compuesto 3 (366 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(7) para obtener el compuesto 4 (218 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 502 [M+H]⁺

20 Ejemplo 90

(1)

[Fórmula química 298]

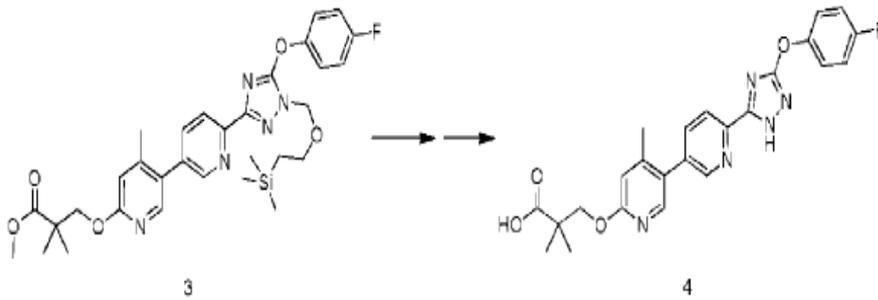


25 Partiendo del compuesto 1 (300 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 69-(2) para obtener el compuesto 3 (257 mg) como un material viscoso incoloro.

EM (m/z): 608 [M+H]⁺

30 (2)

[Fórmula química 299]



5 Partiendo del compuesto 3 (255 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(7) para obtener el compuesto 4 (150 mg) como un sólido incoloro.

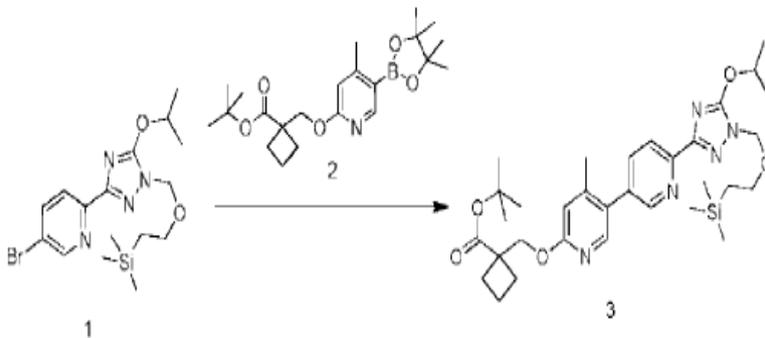
EM (m/z): 464 [M+H]⁺

Ejemplo 91

10

(1)

[Fórmula química 300]



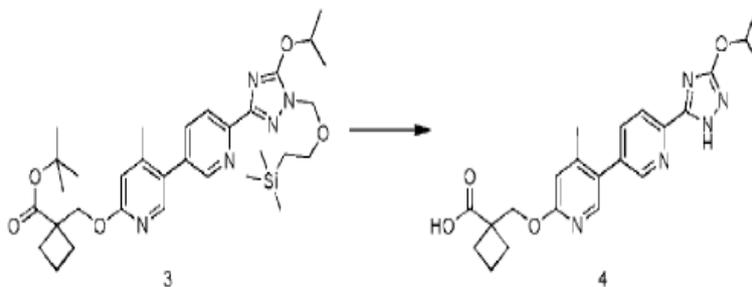
15 Partiendo del compuesto 1 (260 mg) y el compuesto 2 (304 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(6) para obtener el compuesto 3 (279 mg) como un material viscoso de color amarillo pálido.

EM (m/z): 610 [M+H]⁺

20

(2)

[Fórmula química 301]



25 Partiendo del compuesto 3 (278 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 87-(2) para obtener el compuesto 4 (83,4 mg) como un sólido incoloro.

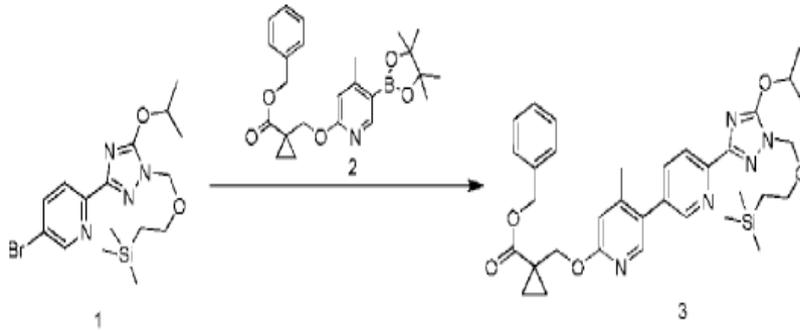
EM (m/z): 424 [M+H]⁺

Ejemplo 92

30

(1)

[Fórmula química 302]



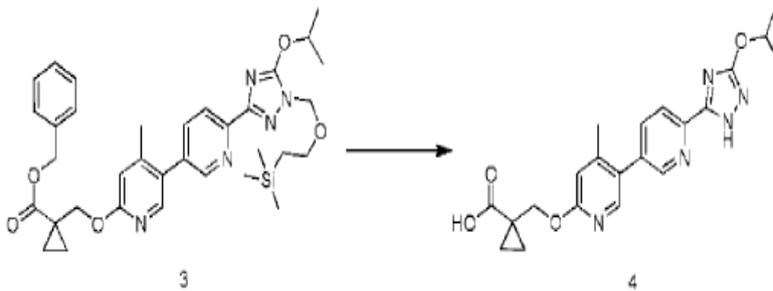
Partiendo del compuesto 1 (330 mg) y el compuesto 2 (473 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(6) para obtener el compuesto 3 (511 mg) como un material viscoso de color marrón pálido.

5

EM (m/z): 630 [M+H]⁺⁺

(2)

10 [Fórmula química 303]



Partiendo del compuesto 3 (508 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 88-(7) para obtener el compuesto 4 (217 mg) como un sólido incoloro.

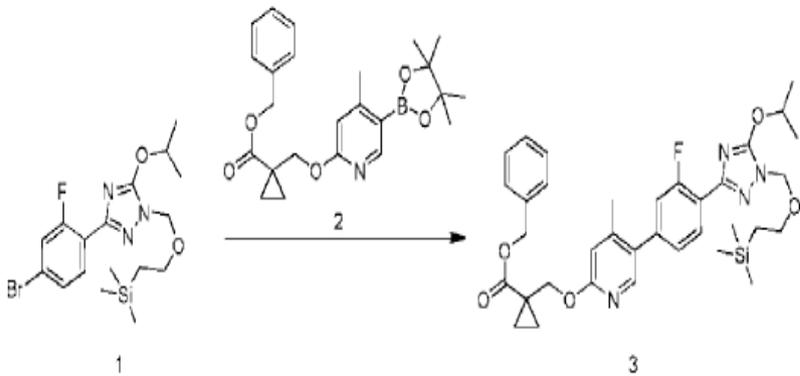
15 EM (m/z): 410 [M+H]⁺

Ejemplo 93

(1)

20

[Fórmula química 304]



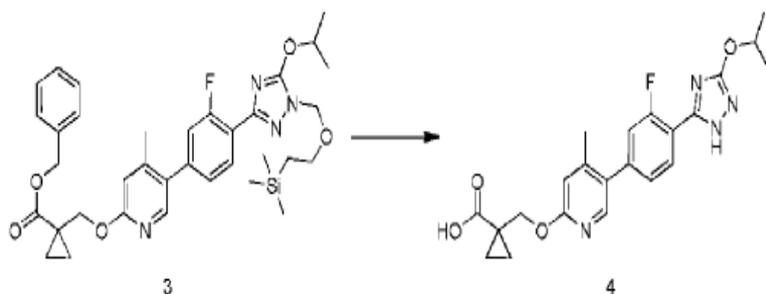
Partiendo del compuesto 1 (380 mg) y el compuesto 2 (523 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(6) para obtener el compuesto 3 (432 mg) como un material viscoso incoloro.

25

EM (m/z): 647 [M+H]⁺

(2)

[Fórmula química 305]



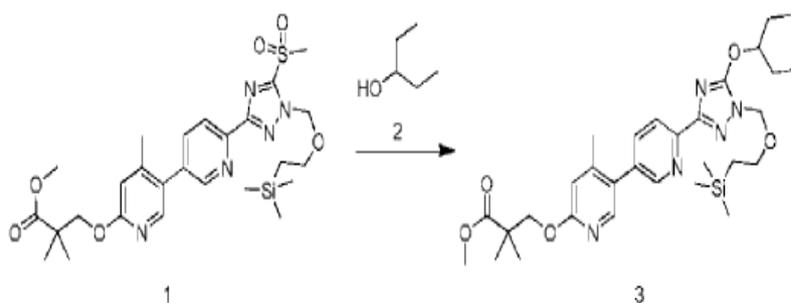
5 Partiendo del compuesto 3 (428 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 88-(7) para obtener el compuesto 4 (204 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 427 [M+H]⁺

10 Ejemplo 94

(1)

15 [Fórmula química 306]

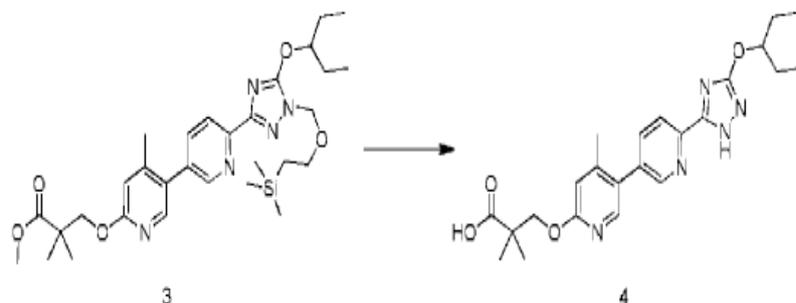


Partiendo del compuesto 1 (200 mg) y el compuesto 2 (104 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(5) para obtener el compuesto 3 (85,2 mg) como un material viscoso incoloro.

20 EM (m/z): 584 [M+H]⁺

(2)

[Fórmula química 307]



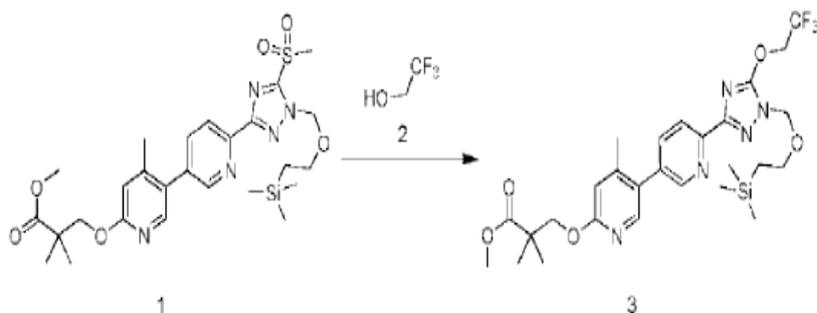
25 Partiendo del compuesto 3 (85,0 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 88-(7) para obtener el compuesto 4 (36,5 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 440 [M+H]⁺

30 Ejemplo 95

(1)

[Fórmula química 308]



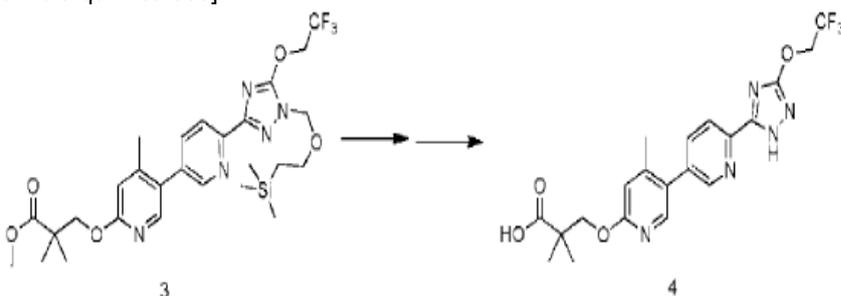
5 Partiendo del compuesto 1 (400 mg) y el compuesto 2 (99 ml), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(5) para obtener el compuesto 3 (385 mg) como un material viscoso de color amarillo pálido.

EM (m/z): 596 [M+H]⁺

10

(2)

[Fórmula química 309]



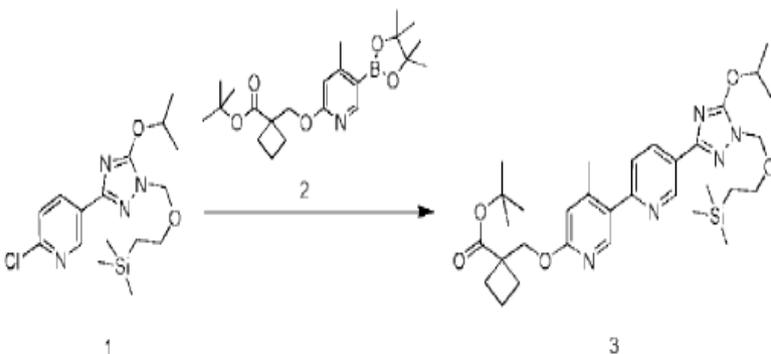
15 Partiendo del compuesto 3 (338 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(7) para obtener el compuesto 4 (252 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 452 [M+H]⁺

20 Ejemplo 96

(1)

[Fórmula química 310]

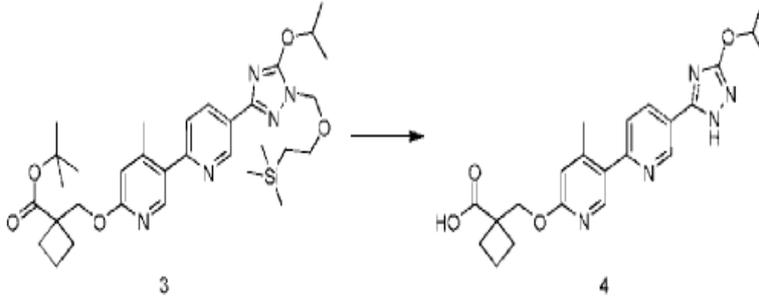


25 Partiendo del compuesto 1 (230 mg) y el compuesto 2 (302 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(6) para obtener el compuesto 3 (274 mg) como un material viscoso incoloro.

EM (m/z): 610 [M+H]⁺

(2)

[Fórmula química 311]



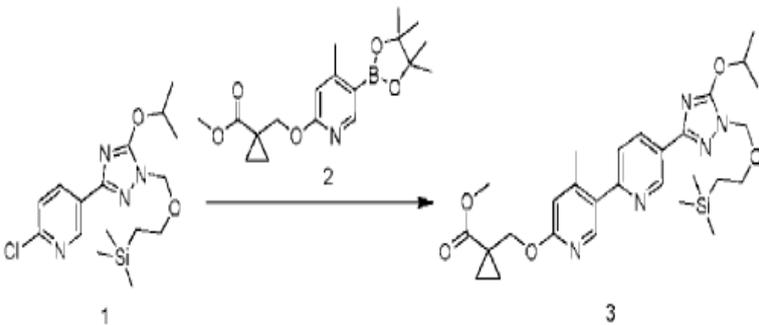
5 Partiendo del compuesto 3 (273 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 87-(2) para obtener el compuesto 4 (109 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 424 [M+H]⁺

10 Ejemplo 97

(1)

15 [Fórmula química 312]

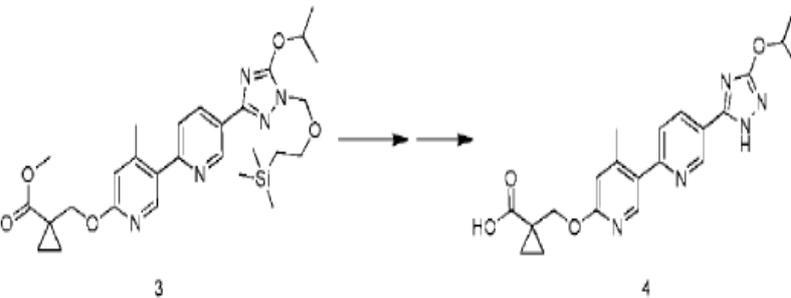


Partiendo del compuesto 1 (230 mg) y el compuesto 2 (292 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(6) para obtener el compuesto 3 (195 mg) como un material viscoso de color marrón amarillento pálido.

20 EM (m/z): 554 [M+H]⁺

(2)

[Fórmula química 313]



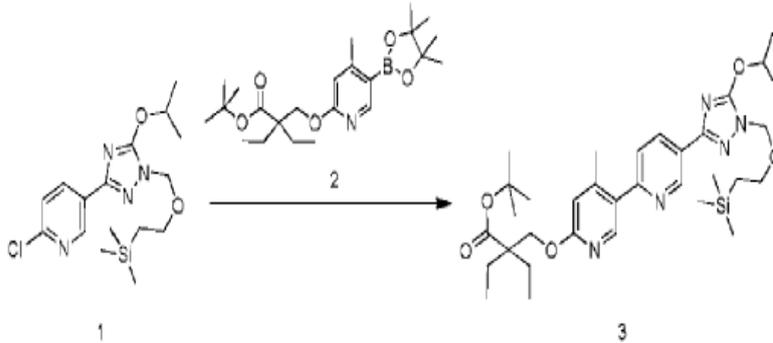
25 Partiendo del compuesto 3 (194 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(7) para obtener el compuesto 4 (109 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 410 [M+H]⁺

30 Ejemplo 98

(1)

[Fórmula química 314]



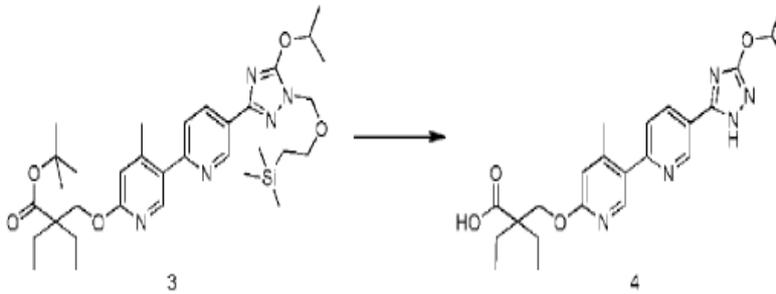
5 Partiendo del compuesto 1 (230 mg) y el compuesto 2 (314 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(6) para obtener el compuesto 3 (145 mg) como un material viscoso incoloro.

EM (m/z): 626 [M+H]⁺

10

(2)

[Fórmula química 315]



15 Partiendo del compuesto 3 (144 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 87-(2) para obtener el compuesto 4 (65,8 mg) como un sólido incoloro.

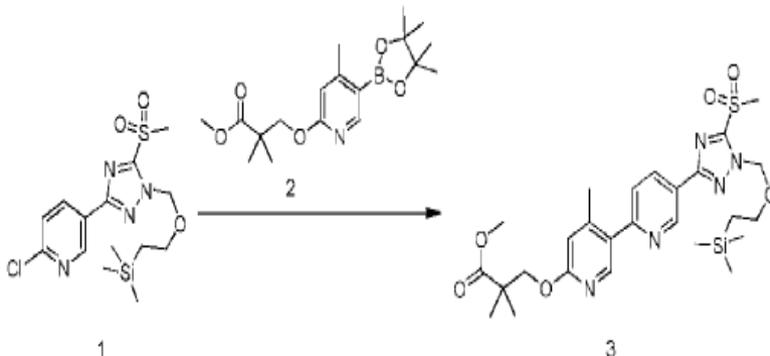
EM (m/z): 440 [M+H]⁺

20

Ejemplo 99

(1)

25 [Fórmula química 316]



Partiendo del compuesto 1 (1350 mg) y el compuesto 2 (1273 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar

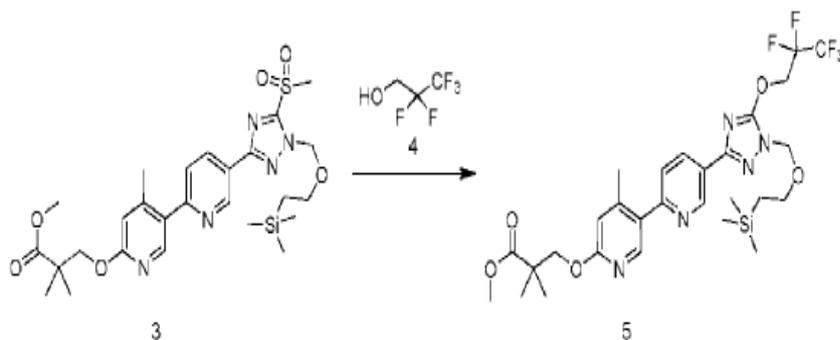
al ejemplo 68-(6) para obtener el compuesto 3 (1610 mg) como un material viscoso de color marrón amarillento pálido.

EM (m/z): 576 [M+H]⁺

5

(2)

[Fórmula química 317]

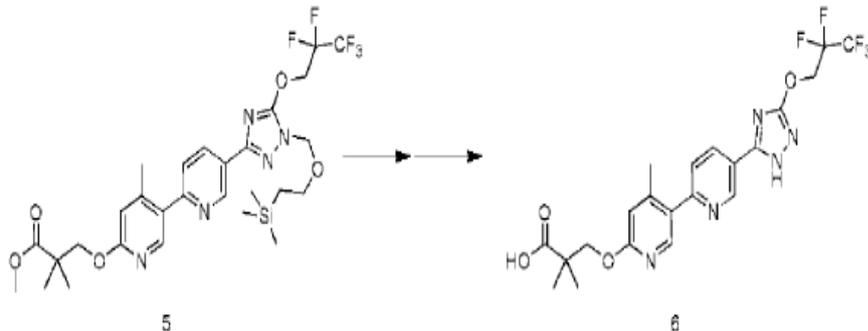


10 Partiendo del compuesto 3 (400 mg) y el compuesto 4 (209 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(5) para obtener el compuesto 5 (331 mg) como un material viscoso de color marrón amarillento pálido.

EM (m/z): 646 [M+H]⁺

15 (3)

[Fórmula química 318]



20 Partiendo del compuesto 5 (329 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(7) para obtener el compuesto 6 (208 mg) como un sólido incoloro.

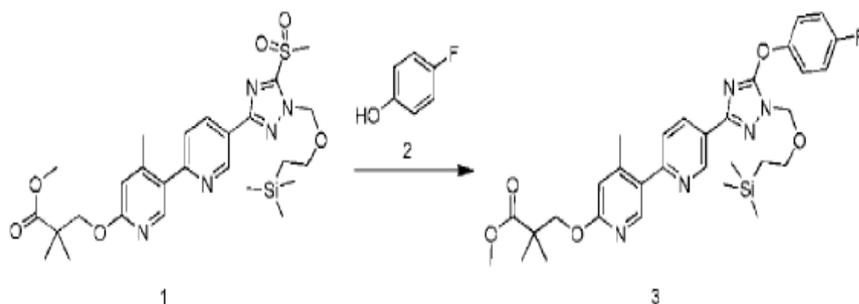
EM (m/z): 502 [M+H]⁺

Ejemplo 100

25

(1)

[Fórmula química 319]



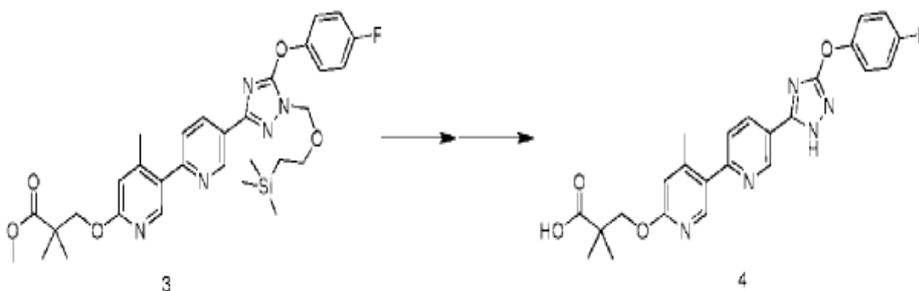
Partiendo del compuesto 1 (400 mg) y el compuesto 2 (156 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 69-(2) para obtener el compuesto 3 (260 mg) como un material viscoso incoloro.

5

EM (m/z): 608 [M+H]⁺

(2)

10 [Fórmula química 320]



Partiendo del compuesto 3 (258 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(7) para obtener el compuesto 4 (175 mg) como un sólido incoloro.

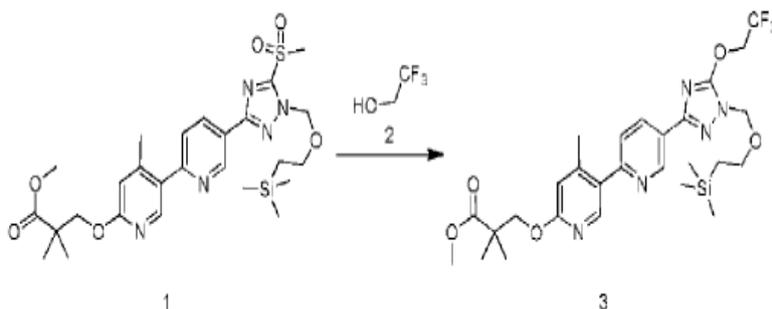
15 EM (m/z): 464 [M+H]⁺

Ejemplo 101

(1)

20

[Fórmula química 321]



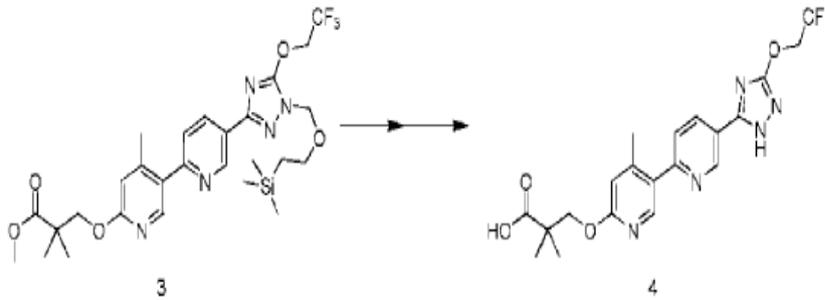
Partiendo del compuesto 1 (400 mg) y el compuesto 2 (99 ml), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(5) para obtener el compuesto 3 (340 mg) como un sólido incoloro.

25

EM (m/z): 596 [M+H]⁺

(2)

[Fórmula química 322]



5 Partiendo del compuesto 3 (338 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(7) para obtener el compuesto 4 (200 mg) como un sólido incoloro.

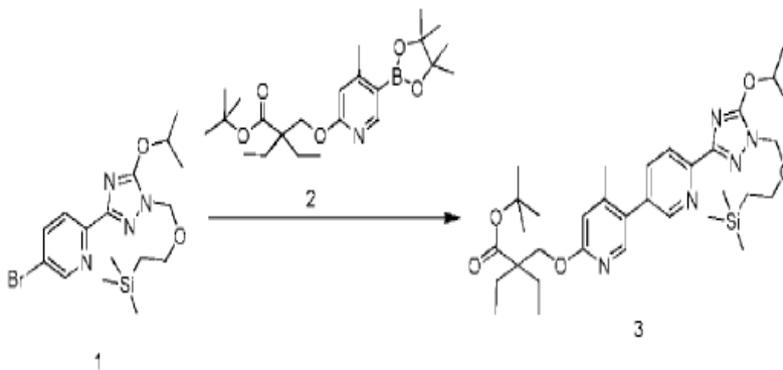
EM (m/z): 452 [M+H]⁺

Ejemplo 102

10

(1)

[Fórmula química 323]

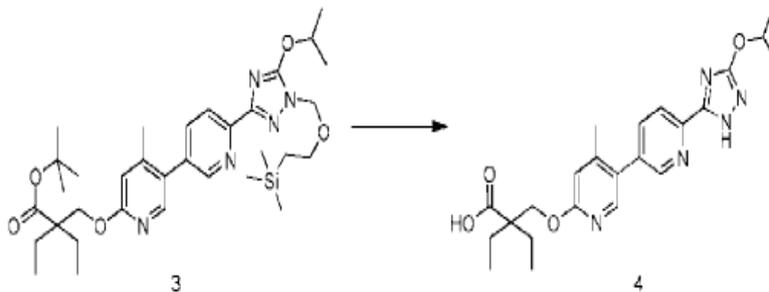


15 Partiendo del compuesto 1 (260 mg) y el compuesto 2 (317 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(6) para obtener el compuesto 3 (259 mg) como un material viscoso de color amarillo pálido.

EM (m/z): 626 [M+H]⁺

20 (2)

[Fórmula química 324]



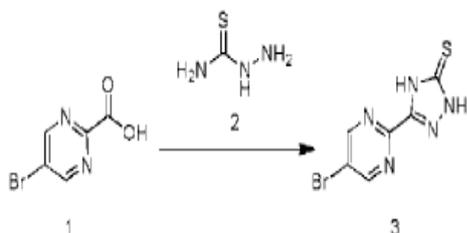
25 Partiendo del compuesto 3 (258 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 87-(2) para obtener el compuesto 4 (143 mg) como un sólido de color amarillo pálido.

EM (m/z): 440 [M+H]⁺

Ejemplo 103

(1)

5 [Fórmula química 325]

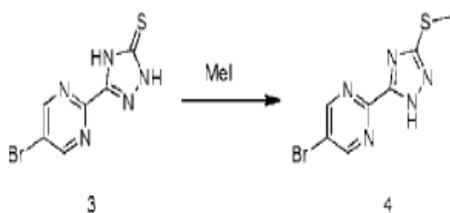


Partiendo del compuesto 1 (2,03 g), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 88-(1) para obtener el compuesto 3 (791 mg) como un sólido de color marrón amarillento.

10 EM (m/z): 258/260 [M+H]⁺

(2)

[Fórmula química 326]

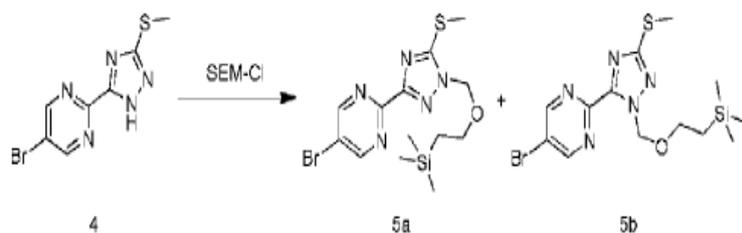


15 Partiendo del compuesto 3 (785 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 88-(2) para obtener el compuesto 4 (593 mg) como un sólido de color marrón amarillento.

20 EM (m/z): 272/274 [M+H]⁺

(3)

[Fórmula química 327]

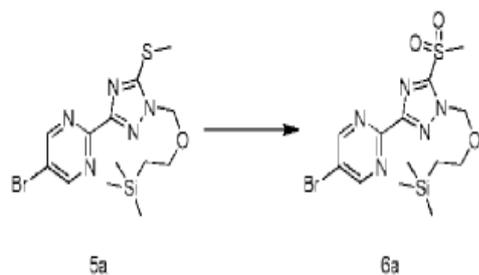


25 Partiendo del compuesto 4 (560 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 61-(3) para obtener el compuesto 5a (131 mg) y el compuesto 5b (369 mg) como un sólido incoloro y a sólido de color amarillo pálido respectivamente.

30 Compuesto 5a: EM (m/z): 402/404 [M+H]⁺Compuesto 5b: EM (m/z): 402/404 [M+H]⁺

(4)

35 [Fórmula química 328]

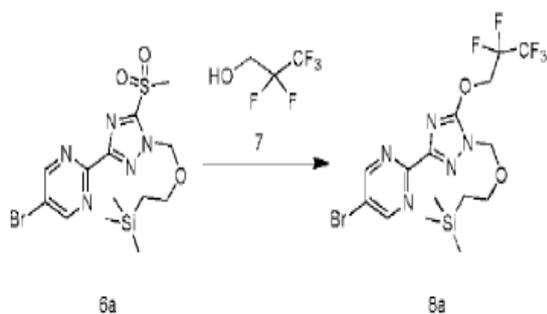


Partiendo del compuesto 5a (127 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 79-(5) para obtener el compuesto 6a (110 mg) como un sólido incoloro.

5 EM (m/z): 434/436 [M+H]⁺

(5)

[Fórmula química 329]

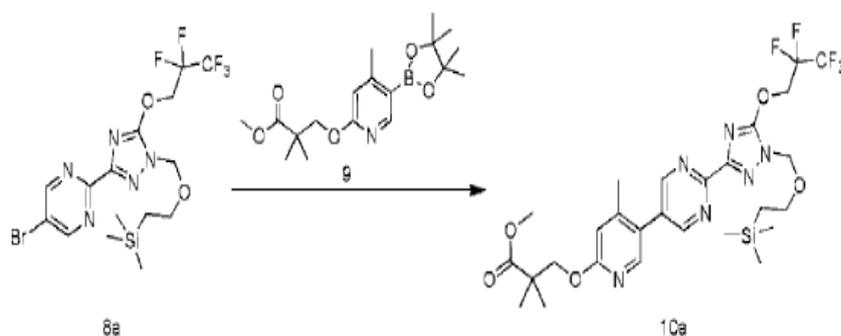


10 Partiendo del compuesto 6a (108 mg) y el compuesto 7 (74,6 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(5) para obtener el compuesto 8a (121 mg) como un sólido incoloro.

15 EM (m/z): 504/506 [M+H]⁺

(6)

[Fórmula química 330]

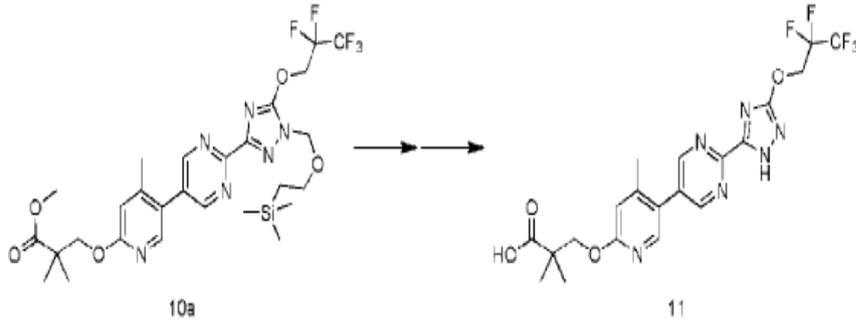


20 Partiendo del compuesto 8a (120 mg) y el compuesto 9 (87,3 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(6) para obtener el compuesto 10a (123 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 647 [M+H]⁺

25 (7)

[Fórmula química 331]



Partiendo del compuesto 10a (123 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(7) para obtener el compuesto 11 (84,2 mg) como un sólido de color amarillo pálido.

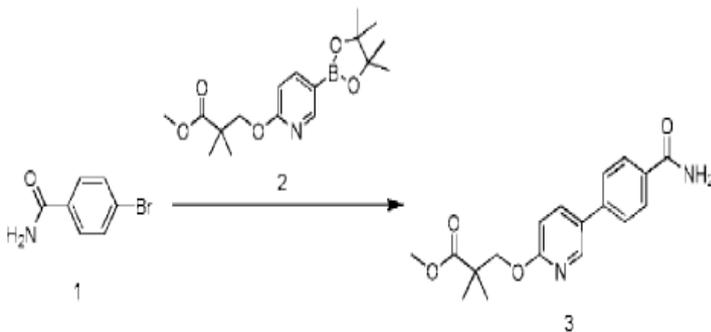
5 EM (m/z): 503 [M+H]⁺

Ejemplo 104

(1)

10

[Fórmula química 332]



Partiendo del compuesto 1 (3,00 g) y el compuesto 2 (6,03 g), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(6) para obtener el compuesto 3 (2,07 g) como un polvo de color amarillo pálido.

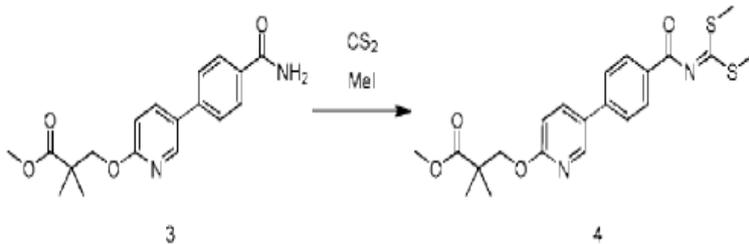
15

EM (m/z): 329 [M+H]⁺

(2)

20

[Fórmula química 333]

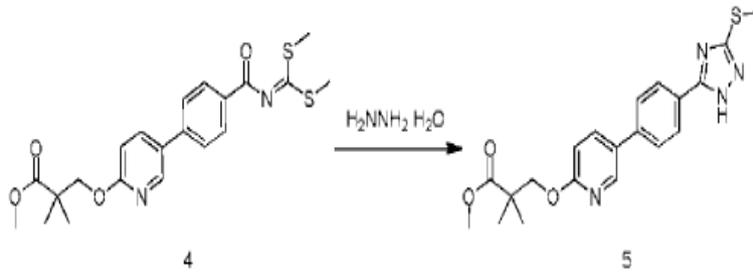


Partiendo del compuesto 3 (2060 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(1) para obtener el compuesto 4 (853 mg) como un sólido de color amarillo pálido.

25 EM (m/z): 433 [M+H]⁺

(3)

[Fórmula química 334]

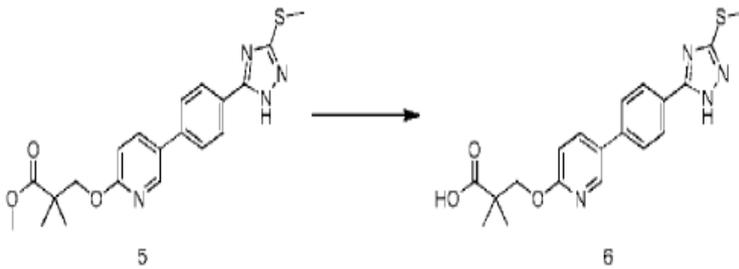


Partiendo del compuesto 4 (850 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(2) para obtener el compuesto 5 (480 mg) como un sólido incoloro.

5 EM (m/z): 399 [M+H]⁺

(4)

[Fórmula química 335]



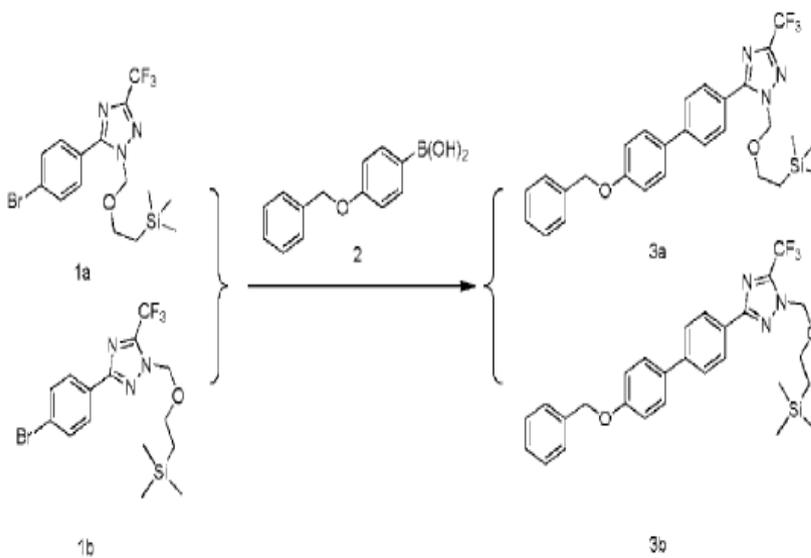
10 Partiendo del compuesto 5 (64,0 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 61-(5) para obtener el compuesto 6 (52,4 mg) como un sólido incoloro.

15 EM (m/z): 385 [M+H]⁺

Ejemplo 105

(1)

20 [Fórmula química 336]



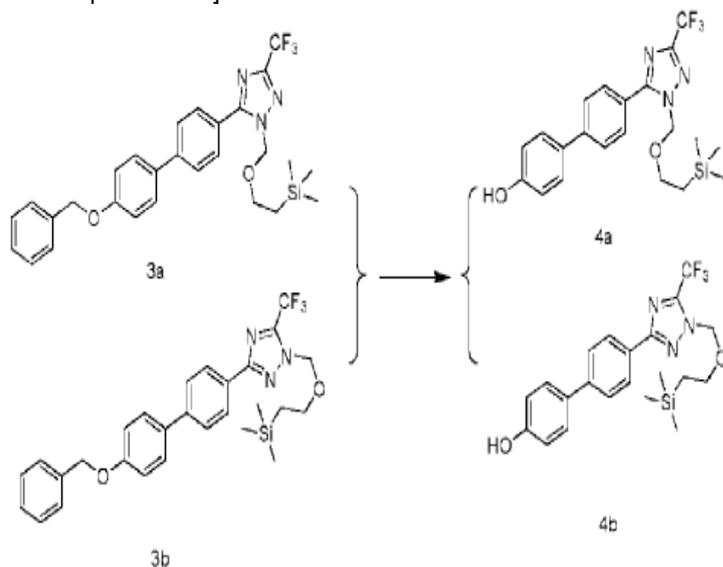
Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 53-(1) usando una mezcla de los compuestos 1a y 1b (200 mg) y el compuesto 2 (216 mg) para obtener una mezcla de los compuestos 3a y 3b (243 mg) como un sólido de color amarillo pálido.

25

EM (m/z): 526 [M+H]⁺

(2)

5 [Fórmula química 337]

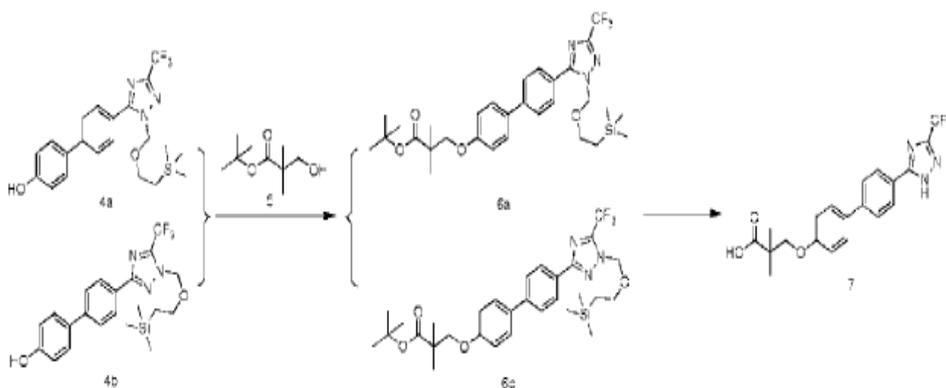


Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 53-(2) usando la mezcla de los compuestos 3a y 3b (240 mg) para obtener una mezcla de los compuestos 4a y 4b (245 mg) como un aceite de color amarillo pálido.

10 EM (m/z): 436 [M+H]⁺

(3)

[Fórmula química 338]



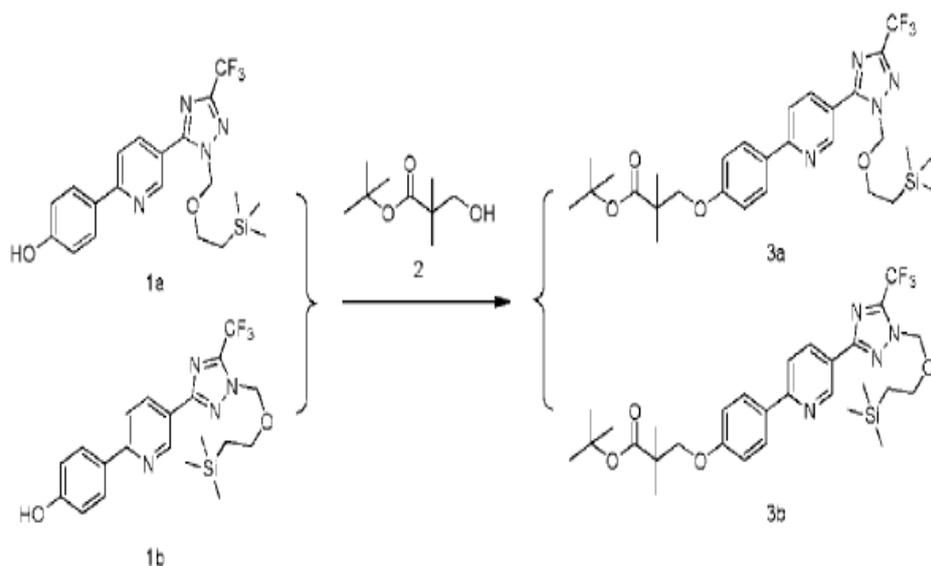
15 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 55-(1) usando la mezcla de los compuestos 4a y 4b (140 mg) y el compuesto 5 (140 mg) para obtener una mezcla de los compuestos 6a y 6b (111 mg) como un aceite de color amarillo pálido. Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 51-(5) usando la mezcla de los compuestos 6a y 6b (110 mg) para obtener el compuesto 7 (17 mg) como un sólido blanco.

20 EM (m/z): 406 [M+H]⁺

Ejemplo 106

25 (1)

[Fórmula química 339]



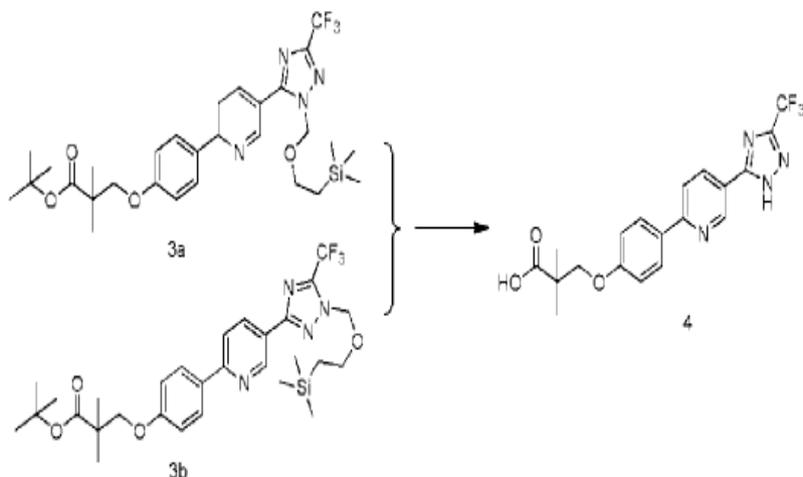
Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 55-(1) usando una mezcla de los compuestos 1a y 1b (150 mg) y el compuesto 2 (120 mg) para obtener una mezcla de los compuestos 3a y 3b (140 mg) como un sólido incoloro.

5

EM (m/z): 593 [M+H]⁺

(2)

10 [Fórmula química 340]



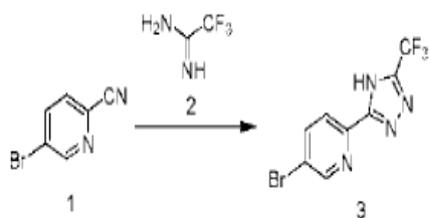
Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 51-(5) usando la mezcla de los compuestos 3a y 3b (140 mg) para obtener el compuesto 4 (39 mg) como un sólido incoloro.

15 EM (m/z): 407 [M+H]⁺

Ejemplo 107

(1)

20 [Fórmula química 341]

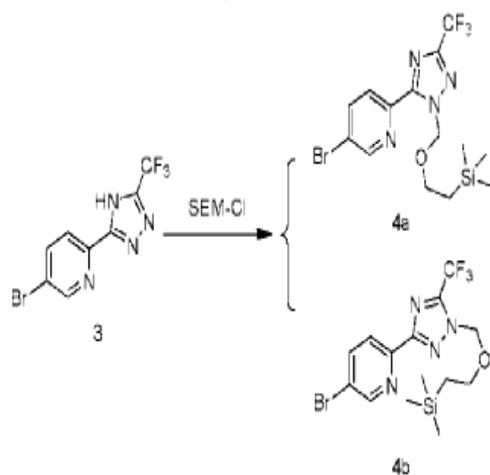


Se agitó una mezcla del compuesto 1 (1,02 g), el compuesto 2 (1,10 g), bromuro de cobre (I) (40 mg), carbonato de cesio (5,45 g) y dimetilsulfóxido (20 ml) a 100 °C durante 16 horas. A la disolución de reacción se le añadieron ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo, y se retiró la materia insoluble mediante filtración con Celite. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo, y se lavó el extracto con agua y salmuera saturada. Se secó el extracto sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 90:10 a 70:30) para obtener el compuesto 3 (721 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 293/295 [M+H]⁺

(2)

[Fórmula química 342]

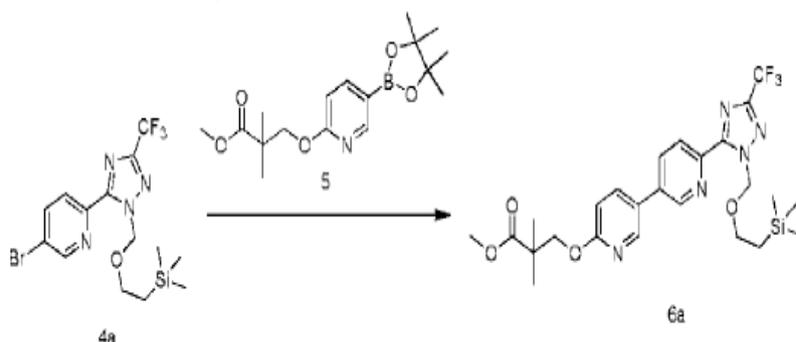


Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 50-(5) usando el compuesto 3 (715 mg) para obtener el compuesto 4a (827 mg) y el compuesto 4b (144 mg) como aceites incoloros.

EM (m/z): 423/425 [M+H]⁺

(3)

[Fórmula química 343]

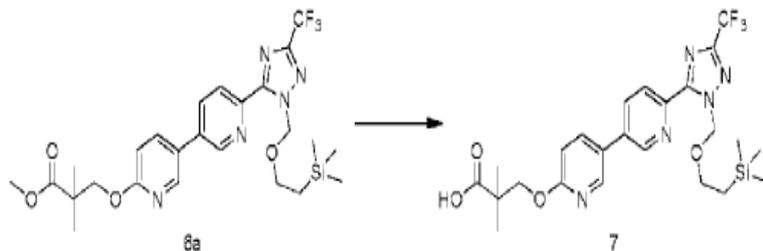


Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 50-(6) usando el compuesto 4a (285 mg) y el compuesto 5 (362 mg) para obtener el compuesto 6a (294 mg) como un material viscoso de color amarillo pálido.

EM (m/z): 552 [M+H]⁺

(4)

[Fórmula química 344]

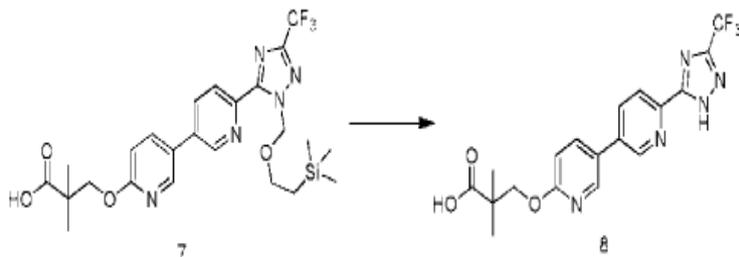


5 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 52-(7) usando el compuesto 6a (287 mg) para obtener el compuesto 7 (251 mg) como un material viscoso de color amarillo pálido.

EM (m/z): 538 [M+H]⁺

10 (5)

[Fórmula química 345]



15 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 52-(8) usando el compuesto 7 (243 mg) para obtener el compuesto 8 (114 mg) como un polvo incoloro.

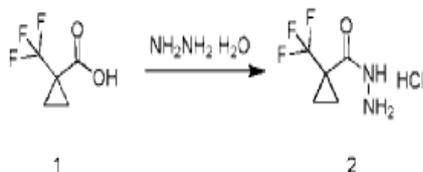
EM (m/z): 408 [M+H]⁺

Ejemplo 108

20

(1)

[Fórmula química 346]



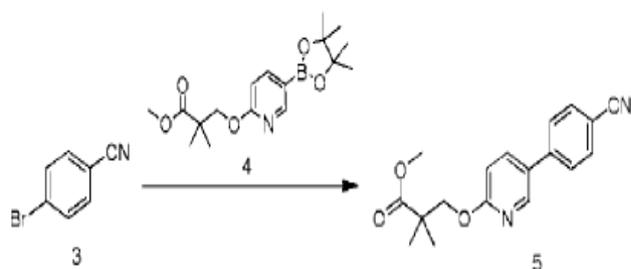
25 Se agitó una disolución del compuesto 1 (5 g), EDC clorhidrato (7,46 g) y HOBt (5,26 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. Esta disolución se añadió gota a gota a una disolución de hidrazina hidratada (3,16 ml) en acetonitrilo (50 ml) a 0 °C, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora y además a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se retiró el depósito mediante filtración, y se añadieron una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo al filtrado, y se extrajo la mezcla. Se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se eliminó por destilación el disolvente. Al residuo se le añadieron cloruro de hidrógeno 4 N/dioxano (3 ml) y dietil éter, y se agitó la mezcla. Se filtró el depósito y se secó a vacío para obtener el compuesto 2 (1335 mg) como un polvo incoloro.

EM (m/z): 169 [M+H]⁺

35

(2)

[Fórmula química 347]

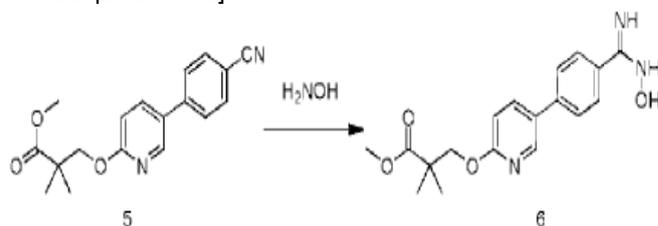


Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 50-(6) usando el compuesto 3 (4 g) y el compuesto 4 (7,37 g) para obtener el compuesto 5 (6,26 g) como un sólido incoloro.

5 EM (m/z): 311 [M+H]⁺

(3)

[Fórmula química 348]

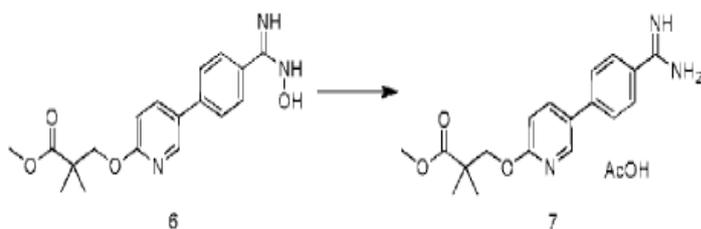


10 Se agitó una mezcla del compuesto 5 (6,24 g), una disolución acuosa de hidroxiamina al 50 % (26,6 g), metanol (45 ml) y tetrahidrofurano (45 ml) a 80 °C durante 2 horas. Después de eliminarse por destilación el disolvente, se añadieron cloroformo y agua y se extrajo la mezcla. Se lavó el extracto con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente y se secó a vacío para obtener el compuesto 6 (6,93 g) como un sólido incoloro.

15 EM (m/z): 344 [M+H]⁺

(4)

20 [Fórmula química 349]

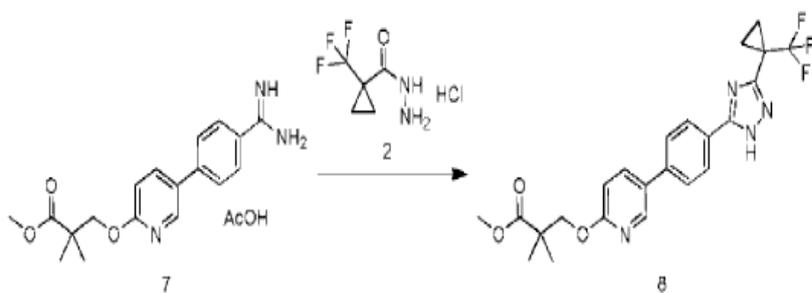


25 A una disolución del compuesto 6 (6,92 g) en ácido acético (20 ml) se le añadió anhídrido acético (3,34 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó por destilación el disolvente, se disolvió el residuo en metanol (100 ml), se añadió paladio al 10 %-carbono bajo una corriente de nitrógeno, y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 horas. Se retiró por filtración el catalizador mediante un filtro de membrana, se eliminó por destilación el disolvente, y posteriormente se añadió dietil éter. Se recogió mediante filtración el depósito y se secó a vacío para obtener el compuesto 7 (6,71 g) como un sólido de color amarillo pálido.

30 EM (m/z): 328 [M+H]⁺

(5)

35 [Fórmula química 350]



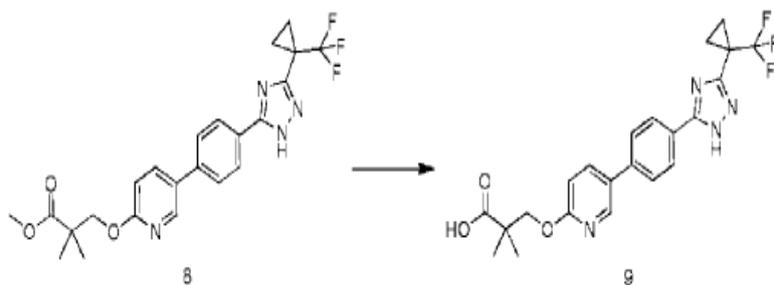
5 Se agitó una mezcla del compuesto 7 (400 mg), el compuesto 2 (211 mg), metilato de sodio (167 mg) y etanol (6 ml) a 100 °C durante 17 horas. Se llevó la temperatura de la disolución de reacción a temperatura ambiente, y se añadieron acetato de etilo, ácido clorhídrico 1 N y agua, y se extrajo la disolución de reacción. Después de lavarse el extracto con salmuera saturada y hacerse pasar a través del separador de fases, se eliminó por destilación el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 70:30 a 45:55) para obtener el compuesto 8 (276 mg) como un aceite incoloro.

EM (m/z): 461 [M+H]⁺

10

(6)

[Fórmula química 351]



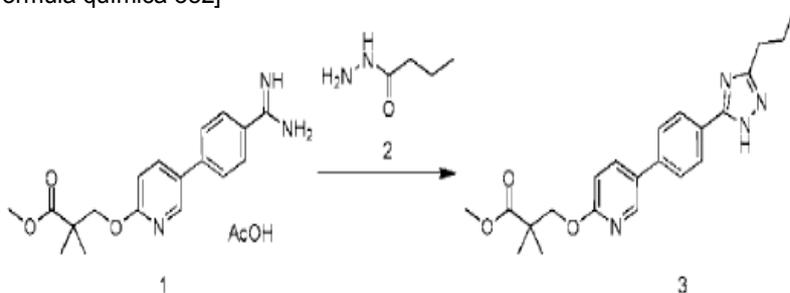
15 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 50-(8) usando el compuesto 8 (275 mg) para obtener el compuesto 9 (262 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 447 [M+H]⁺

20 Ejemplo 109

(1)

[Fórmula química 352]



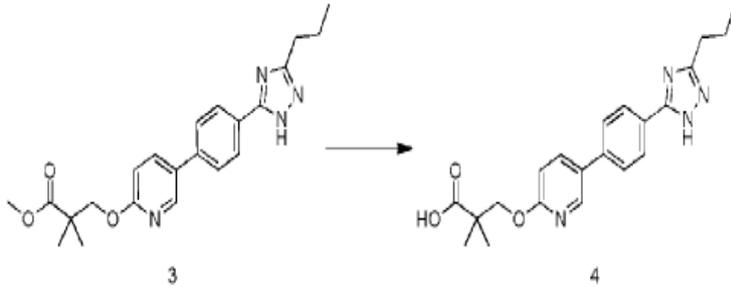
25 Se agitó una mezcla del compuesto 1 (400 mg), el compuesto 2 (127 mg), metilato de sodio (112 mg), cloruro de amonio (55 mg) y N,N-dimetilformamida (6 ml) a 100 °C durante 25 horas. Se enfrió la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, y se añadieron acetato de etilo, una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua, y se extrajo la mezcla. Después de lavarse el extracto con salmuera saturada y hacerse pasar a través del separador de fases, se eliminó por destilación el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 70:30 a 45:55) para obtener el compuesto 3 (112 mg) como un material viscoso de color amarillo pálido.

30

EM (m/z): 395 [M+H]⁺

(2)

5 [Fórmula química 353]



Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 50-(8) usando el compuesto 3 (112 mg) para obtener el compuesto 4 (72 mg) como un sólido de color amarillo pálido.

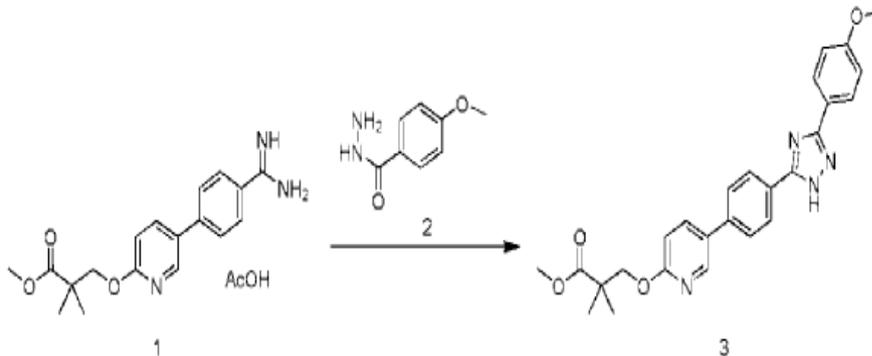
10 EM (m/z): 381 [M+H]⁺

Ejemplo 110

(1)

15

[Fórmula química 354]



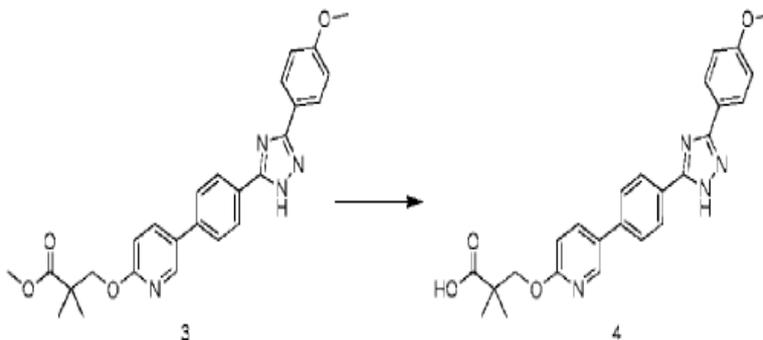
Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 109-(1) usando el compuesto 1 (200 mg) y el compuesto 2 (103 mg) para obtener el compuesto 3 (65 mg) como un material viscoso de color amarillo pálido.

20

EM (m/z): 459 [M+H]⁺

(2)

25 [Fórmula química 355]



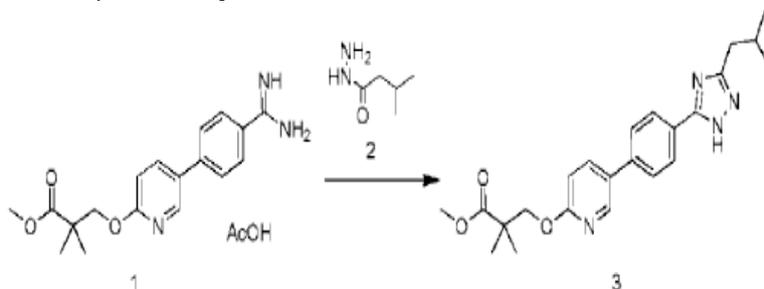
Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 50-(8) usando el compuesto 3 (180 mg) para obtener el compuesto 4 (145 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 445 [M+H]⁺

Ejemplo 111

5 (1)

[Fórmula química 356]

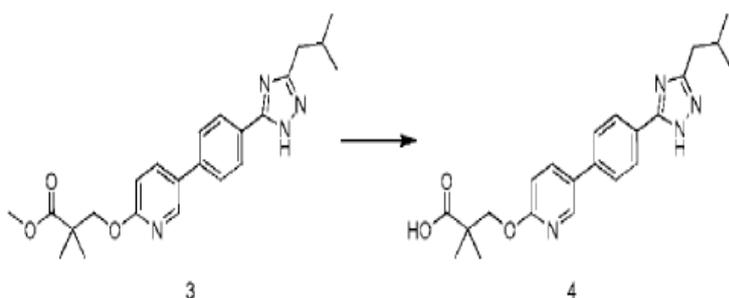


10 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 109-(1) usando el compuesto 1 (400 mg) y el compuesto 2 (180 mg) para obtener el compuesto 3 (234 mg) como un material viscoso de color amarillo pálido.

EM (m/z): 409 [M+H]⁺

15 (2)

[Fórmula química 357]



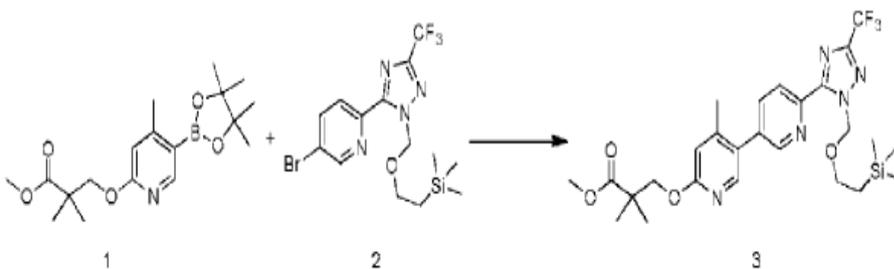
20 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 50-(8) usando el compuesto 3 (218 mg) para obtener el compuesto 4 (149 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 395 [M+H]⁺

Ejemplo 112

25 (1)

[Fórmula química 358]

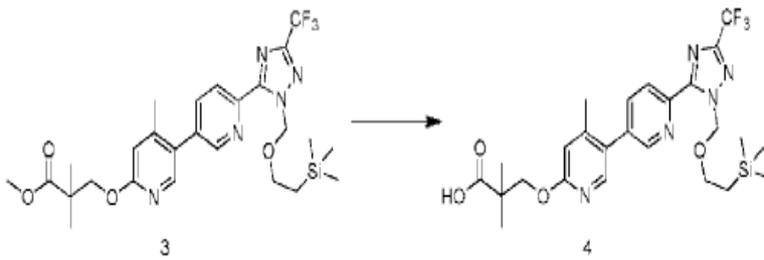


30 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 50-(6) usando el compuesto 1 (297 mg) y el compuesto 2 (300 mg) para obtener el compuesto 3 (292 mg) como un material viscoso incoloro.

EM (m/z): 566 [M+H]⁺

(2)

[Fórmula química 359]



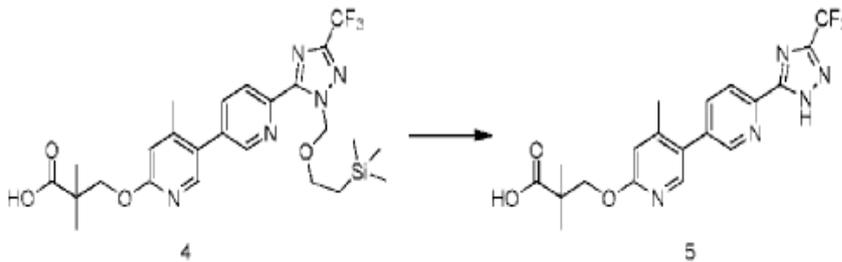
5 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 52-(7) usando el compuesto 3 (288 mg) para obtener el compuesto 4 (305 mg) como un material viscoso incoloro.

EM (m/z): 552 [M+H]⁺

(3)

10

[Fórmula química 360]



15 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 52-(8) usando el compuesto 4 (280 mg) para obtener el compuesto 5 (149 mg) como un sólido incoloro.

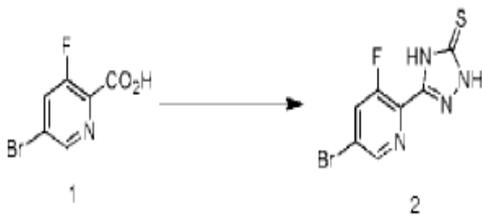
EM (m/z): 422 [M+H]⁺

Ejemplo 113

(1)

20

[Fórmula química 361]



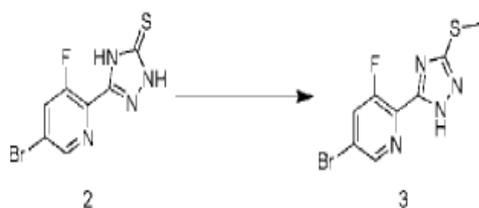
25 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 85-(1) usando el compuesto 1 (5,3 g) para obtener el compuesto 2 (4,05 g) como un sólido beis.

EM (m/z): 275/277 [M+H]⁺

(2)

30

[Fórmula química 362]

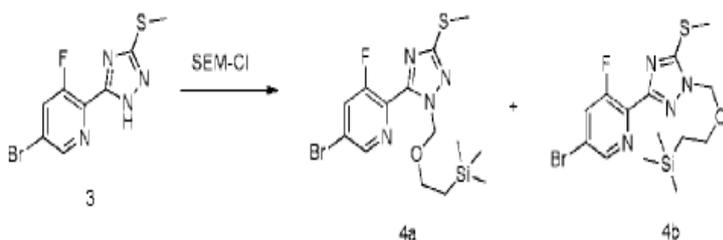


Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 85-(2) usando el compuesto 2 (4,03 g) para obtener el compuesto 3 (3,13 g) como un sólido amarillo.

5 EM (m/z): 289/291 [M+H]⁺

(3)

[Fórmula química 363]



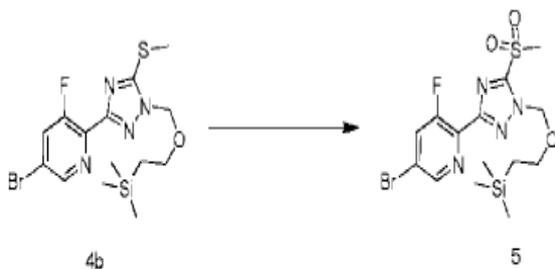
10 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 50-(5) usando el compuesto 3 (3,1 g) para obtener el compuesto 4a (2,55 g) como un material viscoso incoloro y el compuesto 4b (1,70 g) como un sólido incoloro.

15 4a: EM (m/z): 419/421 [M+H]⁺ 4b:

4b: EM (m/z): 419/421 [M+H]⁺

(4)

20 [Fórmula química 364]

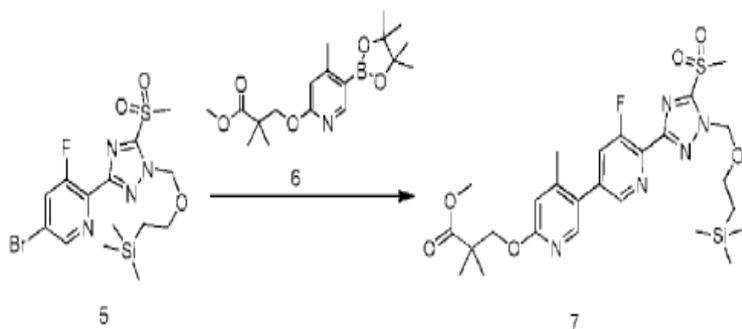


Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 68-(4) usando el compuesto 4b (1,62 g) para obtener el compuesto 5 (1,355 g) como un sólido incoloro.

25 EM (m/z): 451/453 [M+H]⁺

(5)

[Fórmula química 365]

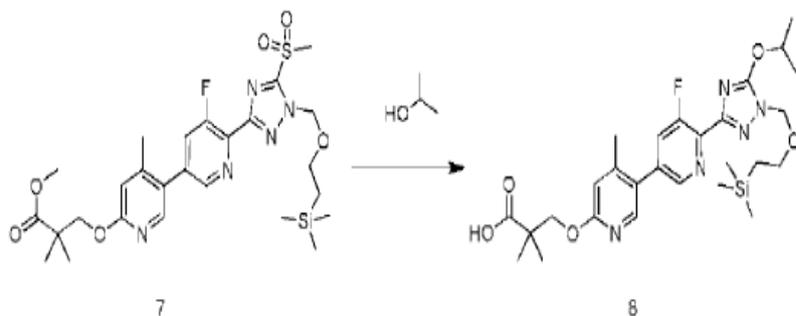


Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 50-(6) usando el compuesto 5 (300 mg) y el compuesto 6 (255 mg) para obtener el compuesto 7 (347 mg) como un sólido incoloro.

5 EM (m/z): 594 [M+H]⁺

(6)

[Fórmula química 366]



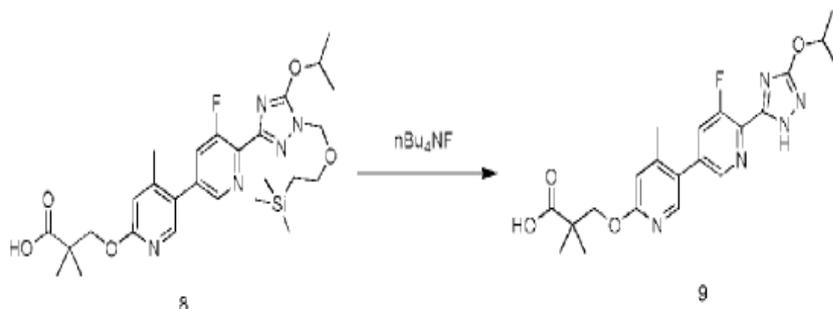
10 A una disolución de isopropanol (77 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió hidruro de sodio al 60 % (35 mg) a 0 °C, y se agitó la mezcla durante 10 minutos. A esto se le añadió una disolución del compuesto 7 (345 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (2,9 ml) y luego se añadió metanol (3 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche.

15 Se concentró la disolución de reacción, se neutralizó el residuo con ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después concentrarse el extracto a presión reducida, se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 100:0 a 90:10) para obtener el compuesto 8 (279 mg) como un material viscoso incoloro.

20 EM (m/z): 560 [M+H]⁺

(7)

25 [Fórmula química 367]



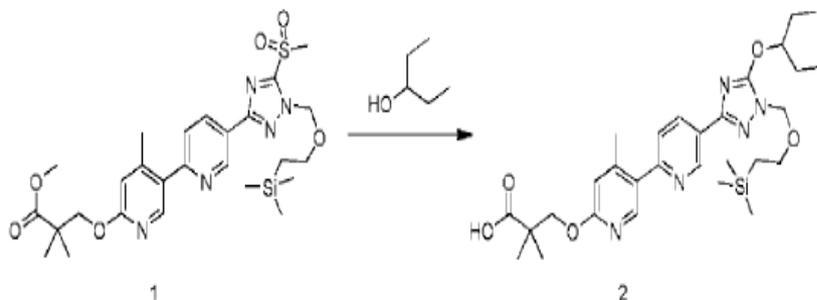
Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 88-(7) usando el compuesto 8 (278 mg) para obtener el compuesto 9 (60 mg) como un sólido incoloro.

30 EM (m/z): 430 [M+H]⁺

Ejemplo 114

(1)

5 [Fórmula química 368]

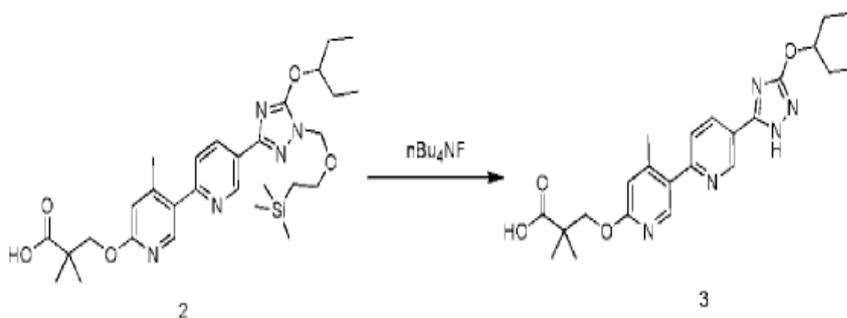


Partiendo del compuesto 1 (389 mg) y 3-pentanol (120 mg), se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 113-(6) para obtener el compuesto 2 (292 mg) como un material viscoso incoloro.

10 EM (m/z): 570 [M+H]⁺

(2)

[Fórmula química 369]



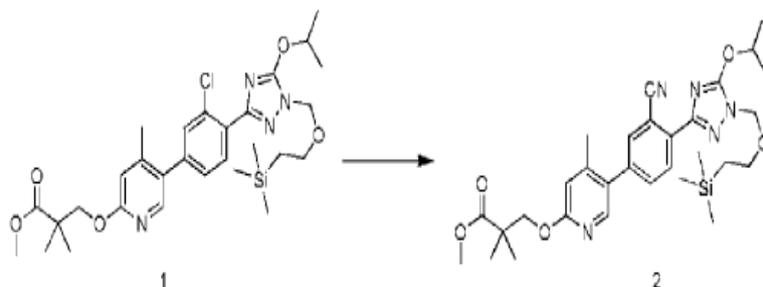
15 Partiendo del compuesto 2 (290 mg), se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 88-(7) para obtener el compuesto 3 (60 mg) como un sólido incoloro.

20 EM (m/z): 439 [M+H]⁺

Ejemplo 115

(1)

25 [Fórmula química 370]



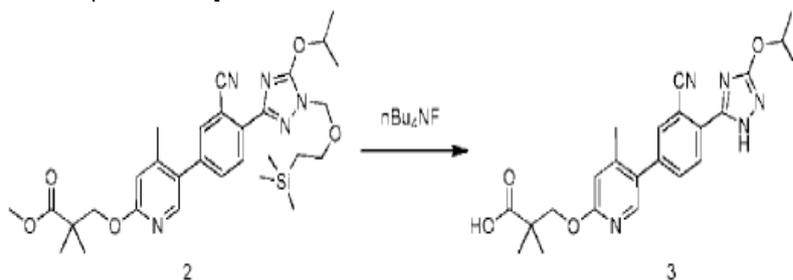
30 Se agitó una mezcla del compuesto 1 (230 mg), ferrocianuro de potasio (II) tetrahidratado (66 mg), acetato de paladio (9 mg), butil-di-1-adamantilfosfina (42 mg), carbonato de sodio (17 mg) y N-metilpirrolidona (5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a 160 °C durante 18 horas. A la disolución de reacción se le añadió agua, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.

Después concentrarse el extracto a presión reducida, se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 100:0 a 80:20) para obtener el compuesto 2 (24 mg) como un material viscoso incoloro.

5 EM (m/z): 580 [M+H]⁺

(2)

[Fórmula química 371]



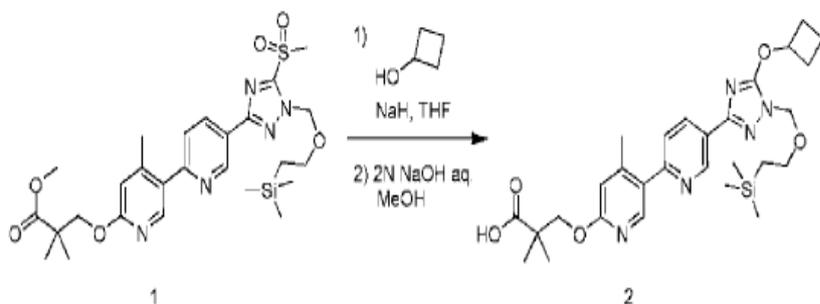
10 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 88-(7) usando el compuesto 2 (20 mg) para obtener el compuesto 3 (11 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 436 [M+H]⁺

15 Ejemplo 116

(1)

20 [Fórmula química 372]

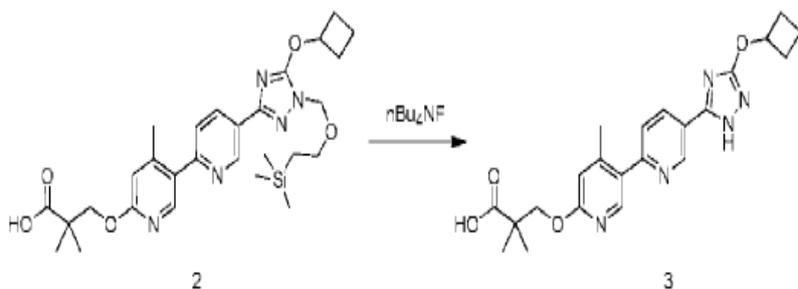


Partiendo del compuesto 1 (300 mg) y ciclobutanol (75 mg), se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 113-(6) para obtener el compuesto 2 (270 mg) como un polvo incoloro.

25 EM (m/z): 554 [M+H]⁺

(2)

[Fórmula química 373]



30 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 88-(7) usando el compuesto 2 (270 mg) para obtener el compuesto 3 (110 mg) como un sólido incoloro.

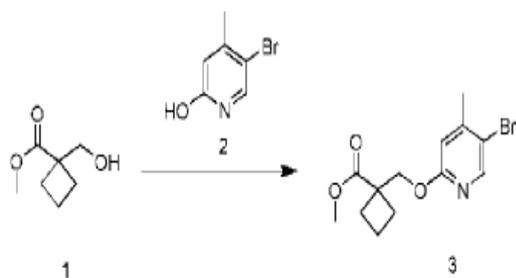
EM (m/z): 424 [M+H]⁺

35

Ejemplo 117

(1)

5 [Fórmula química 374]

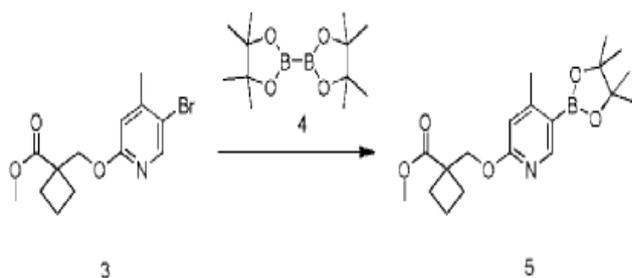


Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 51-(2) usando el compuesto 1 (2,15 g) y el compuesto 2 (2,8 g) para obtener el compuesto 3 (2,82 g) como un sólido de color rosa pálido.

10 EM (m/z): 314/316 [M+H]⁺

(2)

[Fórmula química 375]

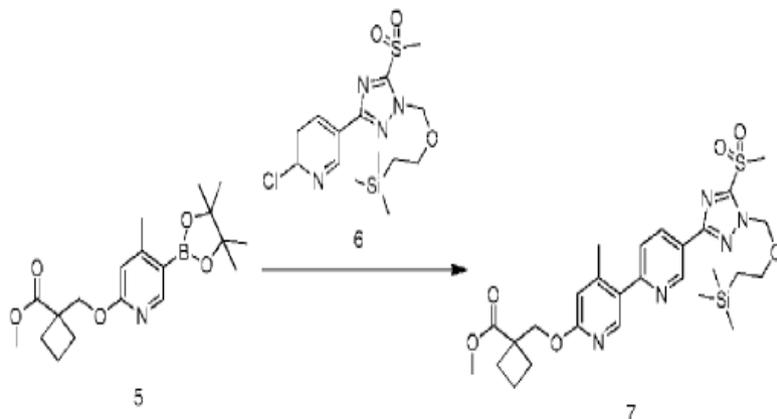


15 Se agitó una mezcla del compuesto 3 (2,81 g), el compuesto 4 (2,73 g), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (190 mg), acetato de potasio (2,63 g) y dioxano (56 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 4 horas. Se filtró la disolución de reacción a través de Celite, y la mezcla se lavó con acetato de etilo. Se lavó el filtrado con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrarse el filtrado a presión reducida, se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 100:0 a 90:10) para obtener el compuesto 5 (1,384 g) como un sólido incoloro.

20 EM (m/z): 362 [M+H]⁺

25 (3)

[Fórmula química 376]

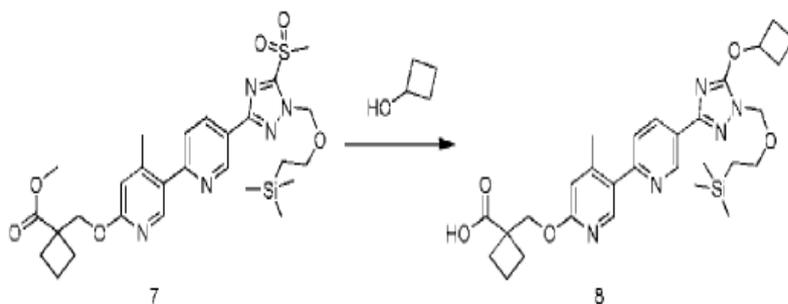


Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 50-(6) usando el compuesto 5 (392 mg) y el compuesto 6 (400 mg) para obtener el compuesto 7 (383 mg) como un material viscoso incoloro.

5 EM (m/z): 588 [M+H]⁺

(4)

[Fórmula química 377]



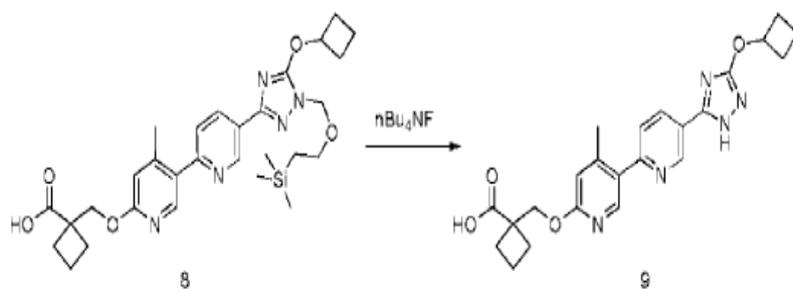
10 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 113-(6) usando el compuesto 7 (380 mg) y ciclobutanol (93 mg) para obtener el compuesto 8 (293 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 566 [M+H]⁺

15

(5)

[Fórmula química 378]



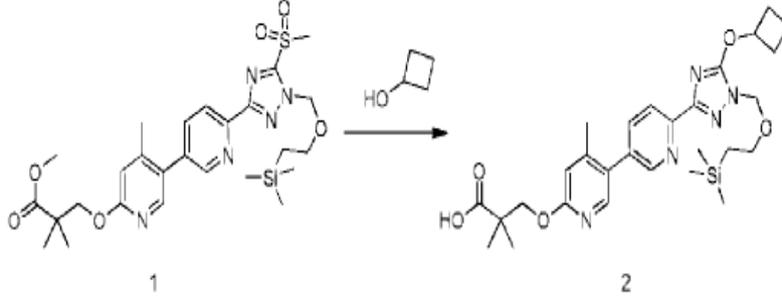
20 Partiendo del compuesto 8 (290 mg), se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 88-(7) para obtener el compuesto 9 (190 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 436 [M+H]⁺

25 Ejemplo 118

(1)

[Fórmula química 379]



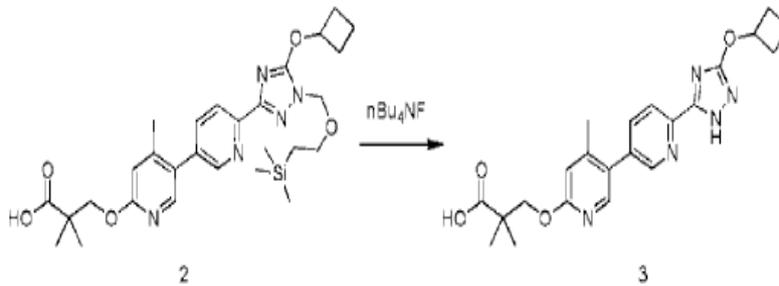
5 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 113-(6) usando el compuesto 1 (300 mg) y ciclobutanol (56 mg) para obtener el compuesto 2 (305 mg) como un material viscoso incoloro.

EM (m/z): 554 [M+H]⁺

10

(2)

[Fórmula química 380]



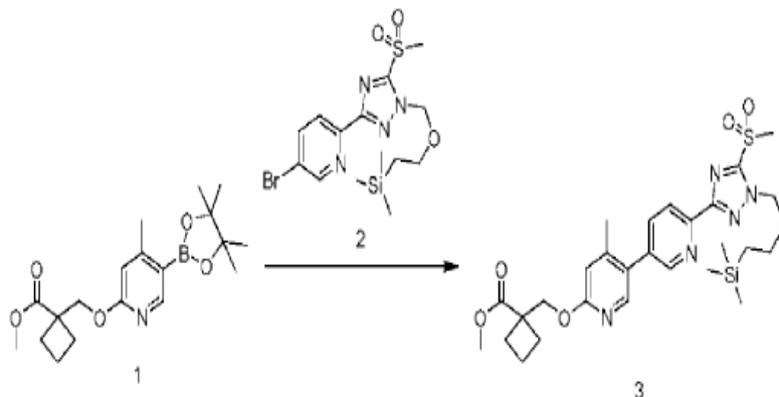
15 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 88-(7) usando el compuesto 2 (304 mg) para obtener el compuesto 3 (142 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 424 [M+H]⁺

20 Ejemplo 119

(1)

[Fórmula química 381]



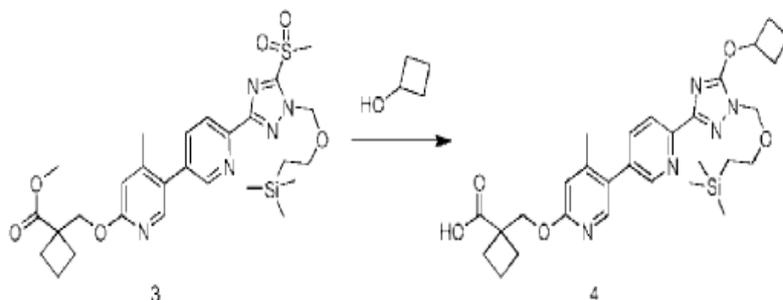
25 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 50-(6) usando el compuesto 1 (367 mg) y el compuesto 2 (400 mg) para obtener el compuesto 3 (515 mg) como un material viscoso incoloro.

EM (m/z): 588 [M+H]⁺

30

(2)

[Fórmula química 382]

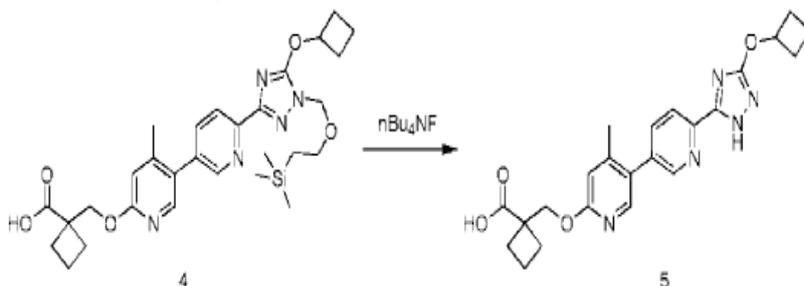


- 5 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 113-(6) usando el compuesto 3 (513 mg) y ciclobutanol (126 mg) para obtener el compuesto 4 (463 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 566 [M+H]⁺

10 (3)

[Fórmula química 383]



- 15 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 88-(7) usando el compuesto 4 (460 mg) para obtener el compuesto 5 (286 mg) como un sólido incoloro.

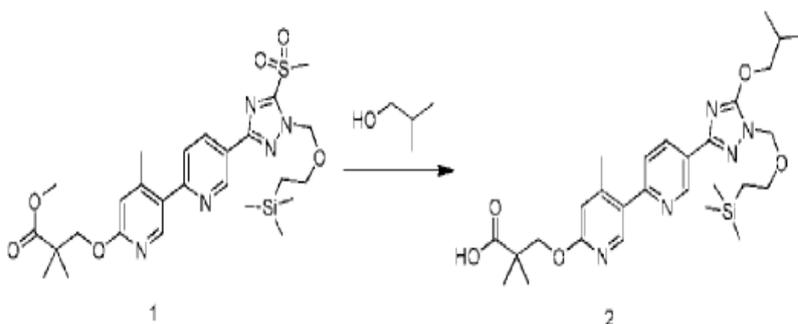
EM (m/z): 436 [M+H]⁺

Ejemplo 120

20

(1)

[Fórmula química 384]

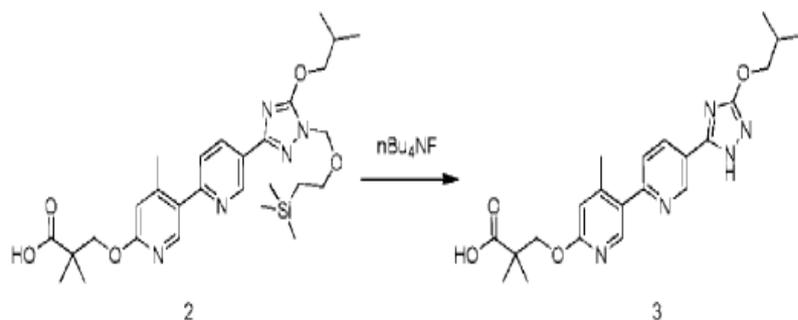


- 25 Partiendo del compuesto 1 (290 mg) y 2-metil-1-propanol (56 mg), se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 113-(6) para obtener el compuesto 2 (199 mg) como un material viscoso incoloro.

EM (m/z): 556 [M+H]⁺

30 (2)

[Fórmula química 385]

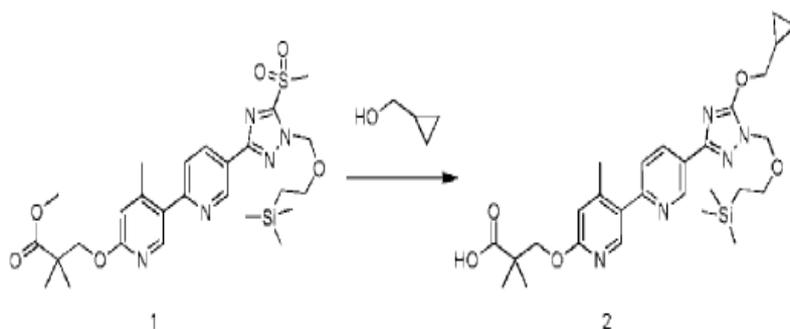


Partiendo del compuesto 2 (198 mg), se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 88-(7) para obtener el compuesto 3 (74 mg) como un sólido incoloro.

5 EM (m/z): 426 [M+H]⁺

Ejemplo 121

[Fórmula química 386]

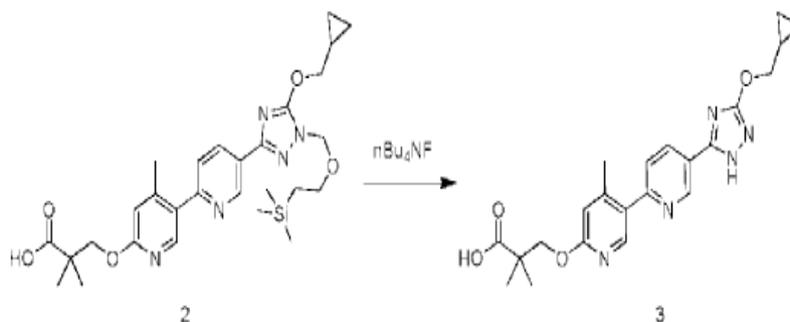


10 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 113-(6) usando el compuesto 1 (290 mg) y ciclopropilmetanol (54 mg) para obtener el compuesto 2 (287 mg) como un material viscoso incoloro.

15 EM (m/z): 554 [M+H]⁺

(2)

[Fórmula química 387]



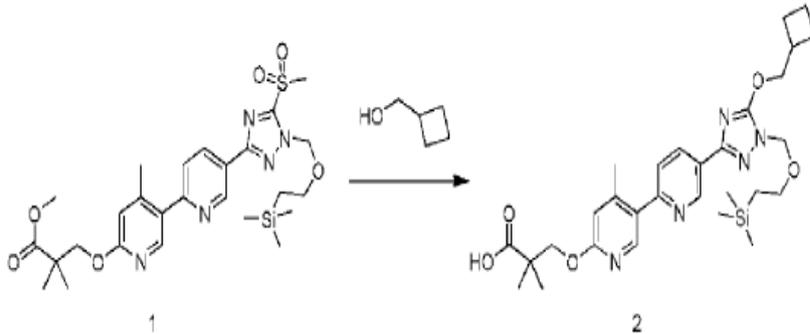
20 Partiendo del compuesto 2 (286 mg), se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 88-(7) para obtener el compuesto 3 (61 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 424 [M+H]⁺

25 Ejemplo 122

(1)

[Fórmula química 388]

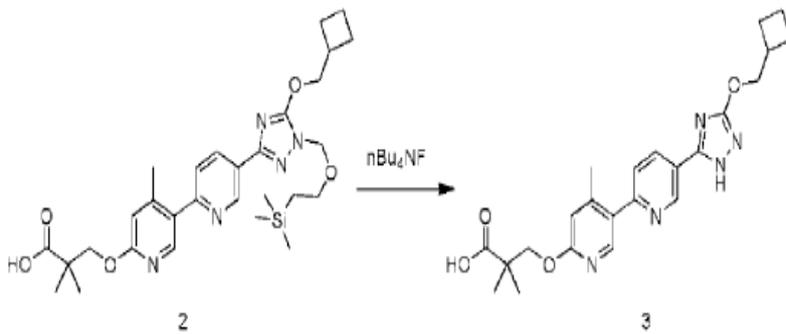


5 Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 113-(6) usando el compuesto 1 (290 mg) y ciclobutilmethanol (65 mg) para obtener el compuesto 2 (279 mg) como un material viscoso incoloro.

EM (m/z): 568 [M+H]⁺

10 (2)

[Fórmula química 389]



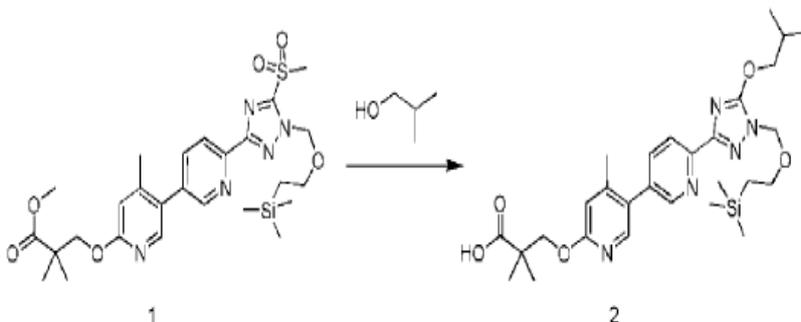
15 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 88-(7) usando el compuesto 2 (278 mg) para obtener el compuesto 3 (107 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 438 [M+H]⁺

20 Ejemplo 123

(1)

[Fórmula química 390]

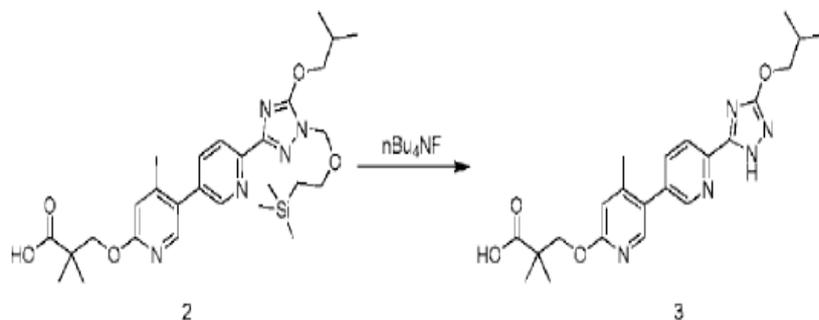


25 Partiendo del compuesto 1 (350 mg) y 2-metil-1-propanol (90 mg), se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 113-(6) para obtener el compuesto 2 (319 mg) como un material viscoso incoloro.

EM (m/z): 556 [M+H]⁺

(2)

[Fórmula química 391]



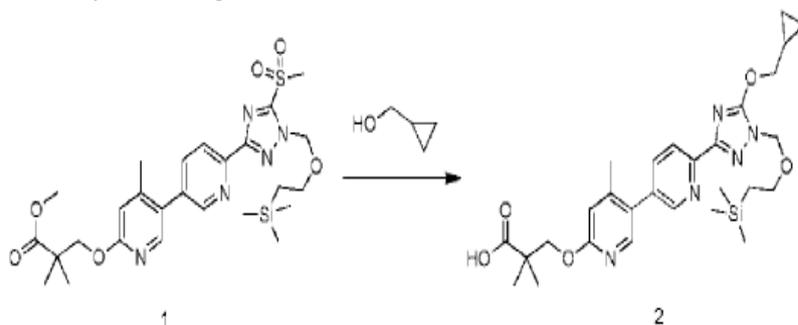
5 Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 88-(7) usando el compuesto 2 (317 mg) para obtener el compuesto 3 (111 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 426 [M+H]⁺

10 Ejemplo 124

(1)

15 [Fórmula química 392]

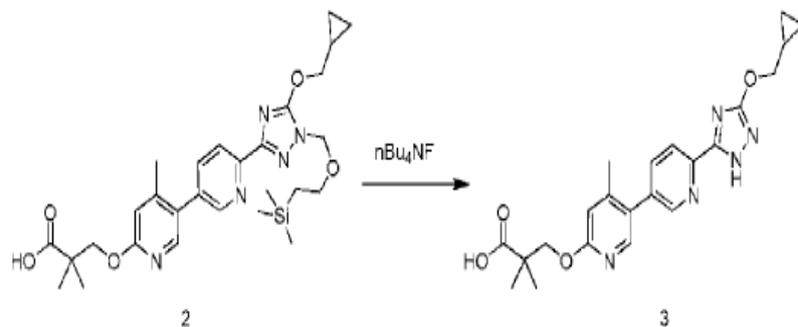


Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 113-(6) usando el compuesto 1 (350 mg) y ciclopropilmetanol (88 mg) para obtener el compuesto 2 (345 mg) como un material viscoso incoloro.

20 EM (m/z): 554 [M+H]⁺

(2)

[Fórmula química 393]



25 Partiendo del compuesto 2 (343 mg), se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 88-(7) para obtener el compuesto 3 (129 mg) como un sólido incoloro.

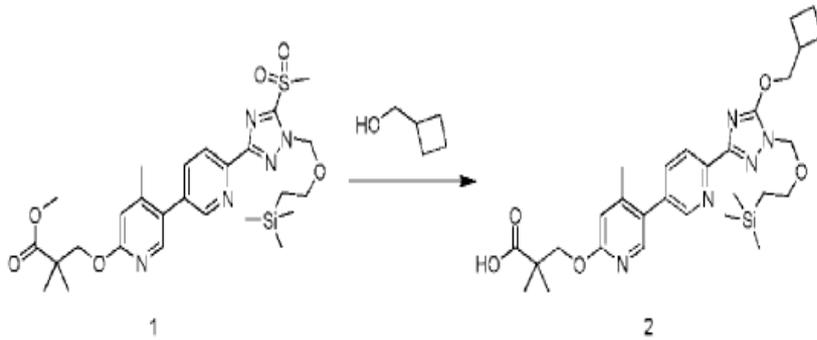
EM (m/z): 424 [M+H]⁺

Ejemplo 125

(1)

5

[Fórmula química 394]



Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 113-(6) usando el compuesto 1 (350 mg) y ciclobutilmetanol (209 mg) para obtener el compuesto 2 (345 mg) como un material viscoso incoloro.

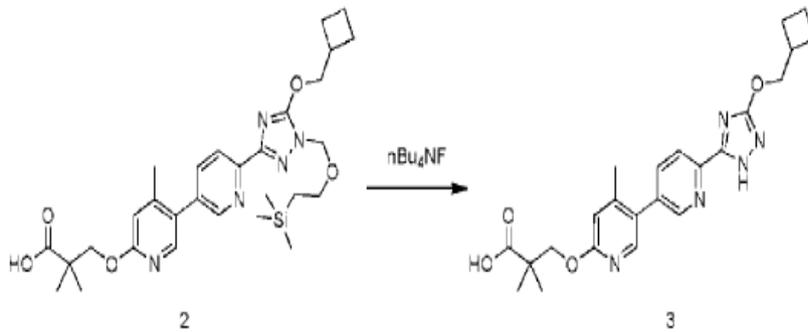
10

EM (m/z): 568 [M+H]⁺

(2)

15

[Fórmula química 395]



Partiendo del compuesto 2 (343 mg), se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 88-(7) para obtener el compuesto 3 (115 mg) como un sólido incoloro.

20

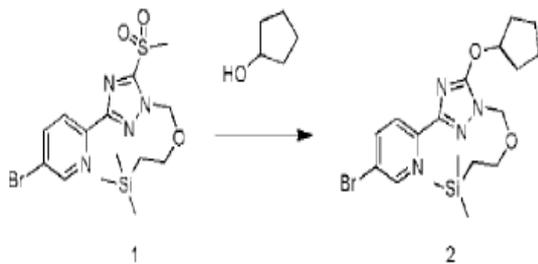
EM (m/z): 438 [M+H]⁺

Ejemplo 126

(1)

25

[Fórmula química 396]



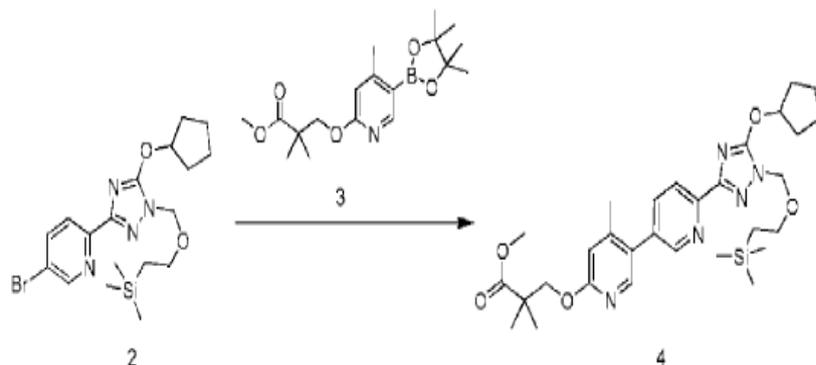
Partiendo del compuesto 1 (300 mg) y ciclopentanol (119 mg), se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 68-(5) para obtener el compuesto 2 (300 mg) como un sólido incoloro.

EM (m/z): 439/441 [M+H]⁺

(2)

5

[Fórmula química 397]



Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 68-(6) usando el compuesto 2 (298 mg) y el compuesto 3 (261 mg) para obtener el compuesto 4 (359 mg) como un material viscoso incoloro.

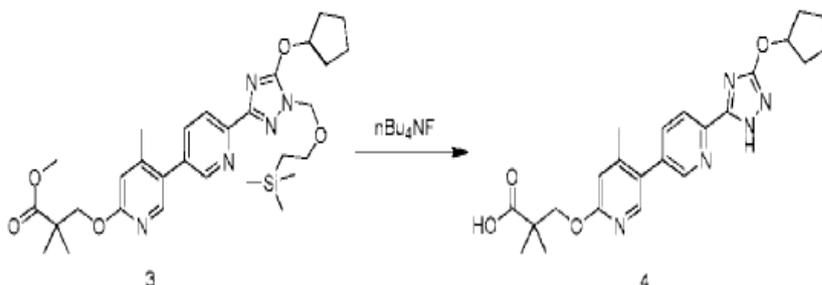
10

EM (m/z): 582 [M+H]⁺

(3)

15

[Fórmula química 398]



Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo 88-(7) usando el compuesto 2 (355 mg) para obtener el compuesto 4 (178 mg) como un sólido incoloro.

20

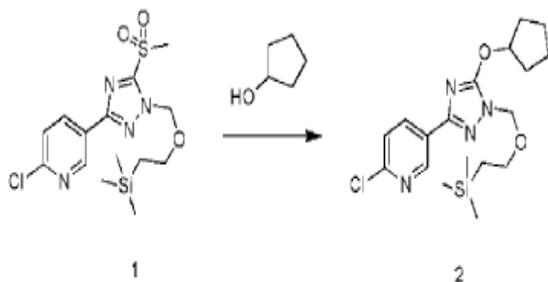
EM (m/z): 438 [M+H]⁺

Ejemplo 127

(1)

25

[Fórmula química 399]



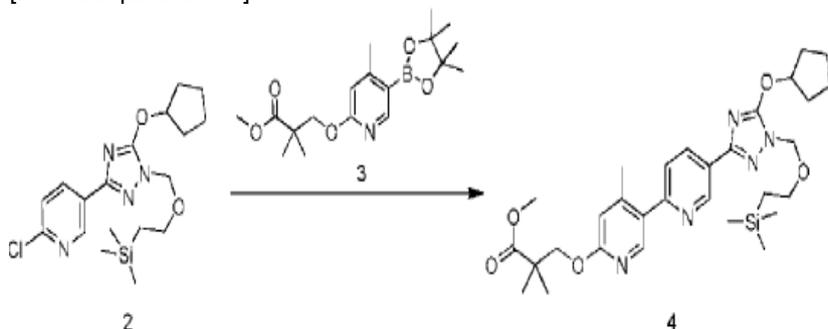
Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(5) usando el compuesto 1 (400 mg) y ciclopentanol (177 mg) para obtener el compuesto 2 (332 mg) como un material viscoso incoloro.

EM (m/z): 395/397 [M+H]⁺

(2)

5

[Fórmula química 400]



Partiendo del compuesto 2 (330 mg) y el compuesto 3 (350 mg), se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 68-(6) para obtener el compuesto 4 (304 mg) como un material viscoso incoloro.

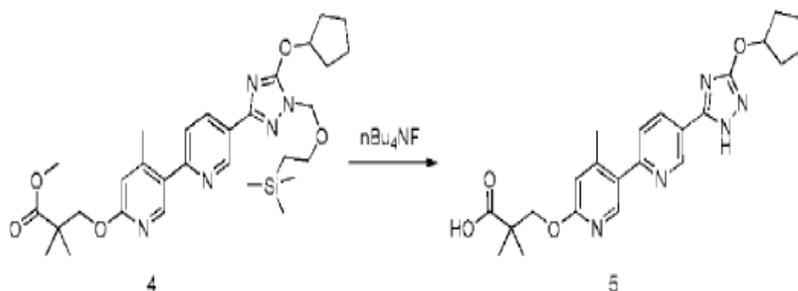
10

EM (m/z): 582 [M+H]⁺

(3)

15

[Fórmula química 401]

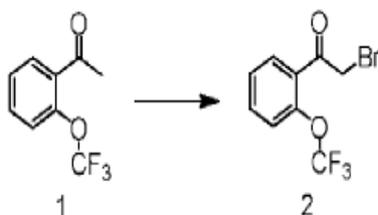


Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 88-(7) usando el compuesto 4 (303 mg) para obtener el compuesto 5 (139 mg) como un sólido incoloro.

20 EM (m/z): 438 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 1

[Fórmula química 402]



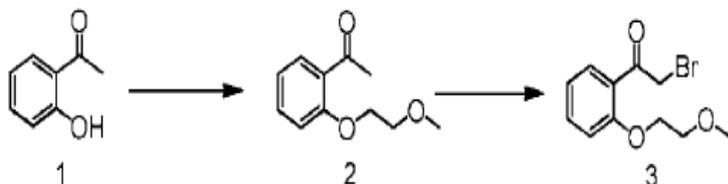
25

Se agitaron el compuesto 1 (2'-(trifluorometoxi)acetofenona) (1,00 g), N-bromosuccinimida (0,87 g) y ácido toluenosulfónico monohidratado (84 mg) a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron diclorometano y salmuera saturada a la disolución de reacción para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y posteriormente se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 99:1 a 94:6) para obtener el compuesto 2 (1,14 g). NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7,97 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz), 7,75 (1H, m), 7,57 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,85 (1H, s).

30

Ejemplo de referencia 2

[Fórmula química 403]



- 5 (1) Se disolvieron el compuesto 1 (2'-hidroxiacetofenona) (1,20 ml), 2-bromoetil metil éter (1,88 ml) y carbonato de cesio (3,26 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml) y se agitó la mezcla a 90 °C durante la noche. Después de devolverse la temperatura de la disolución de reacción a la temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 95:5 a 80:20) para obtener el compuesto 2 (1,75 g).
- 10

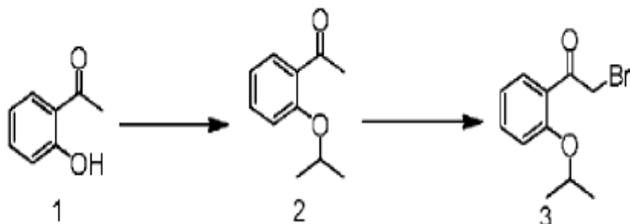
EM (m/z): 195 [M+H]⁺

- 15 (2) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo de referencia 1 usando el compuesto 2 (1,74 g) para obtener el compuesto 3 (2,24 g).

EM (m/z): 273/275 [M+H]⁺.

20 Ejemplo de referencia 3

[Fórmula química 404]



- 25 (1) Se disolvió el compuesto 1 (2'-hidroxiacetofenona) (0,60 ml) en dimetilsulfóxido (25 ml), se añadieron 2-yodopropano (1,70 g) y fosfato de potasio (2,12 g), y se agitó la mezcla a 60 °C durante 4 horas. Después de devolverse la temperatura de la disolución de reacción a la temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 98:2 a 92:8) para obtener el compuesto 2 (0,74 g).
- 30

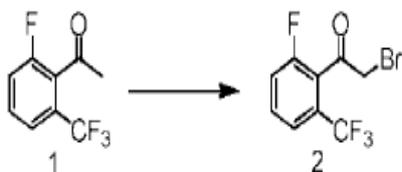
EM (m/z): 179 [M+H]⁺

- 35 (2) Se disolvió el compuesto 2 (200 mg) en acetato de etilo (2,5 ml) y cloroformo (2,5 ml), se añadió bromuro de cobre (0,50 g), y se calentó la mezcla a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Después de devolverse la temperatura de la disolución de reacción a la temperatura ambiente, se filtró la disolución de reacción a través de Celite y se lavó con acetato de etilo. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 98:2 a 92:8) para obtener el compuesto 3 (267 mg).

EM (m/z): 257/259 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 4

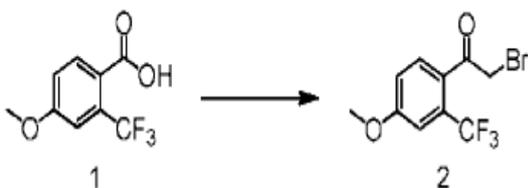
45 [Fórmula química 405]



Se disolvió el compuesto 1 (2'-fluoro-6'-(trifluorometil)acetofenona) (500 mg) en tetrahidrofurano (10 ml), tribromuro de benciltrimetilamonio (1,04 g) se añadió, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, al residuo se le añadió dietil éter, y se filtró el sólido obtenido y se lavó mediante dietil éter. Se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 99:1 a 95:5) para obtener el compuesto 2 (632 mg). NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7,77 (3H, m), 4,83 (1H, d, J = 1,2 Hz).

Ejemplo de referencia 5

[Fórmula química 406]

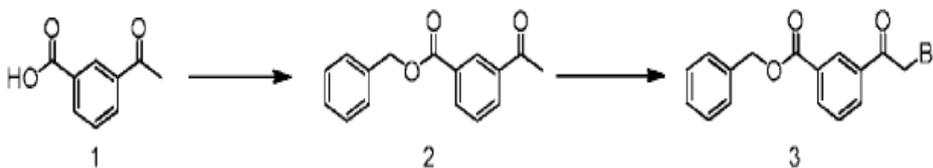


Se disolvió el compuesto 1 (ácido 4-metoxi-2-(trifluorometil)benzoico) (0,50 g) en diclorometano (10 ml) y se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,40 ml). A esto se le añadió N,N-dimetilformamida (5 gotas) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentrarse la disolución de reacción a presión reducida, se añadió acetonitrilo (10 ml). Se añadió gota a gota una disolución 2 M de trimetilsilildiazometano-n-hexano (2,4 ml) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se enfrió la disolución de reacción con hielo, se añadió gota a gota ácido bromhídrico al 48 % (0,39 ml), y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadieron acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la disolución de reacción para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y posteriormente se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 98:2 a 92:8) para obtener el compuesto 2 (0,44 g).

EM (m/z): 297/299 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 6

[Fórmula química 407]



(1) Se disolvió el compuesto 1 (ácido 3-acetilbenzoico) (500 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadieron carbonato de potasio (421 mg) y bromuro de bencilo (362 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron acetato de etilo y agua a la disolución de reacción para llevar a cabo una separación de líquido, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 99:1 a 85:15) para obtener el compuesto 2 (763 mg).

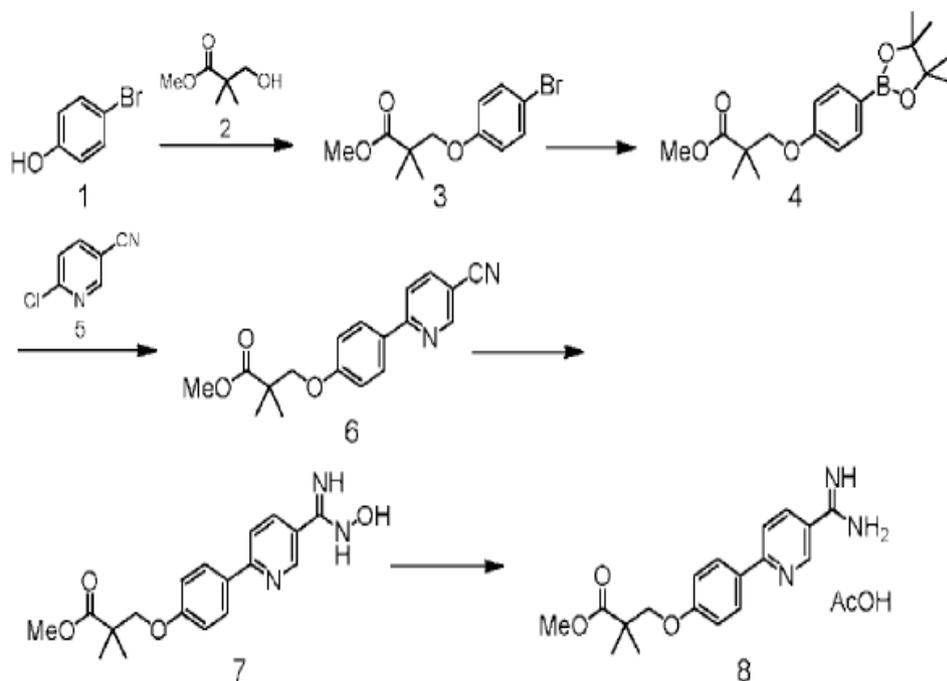
EM (m/z): 272 [M+NH₄]⁺

(2) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo de referencia 1 usando el compuesto 2 (760 mg) para obtener el compuesto 3 (668 mg).

EM (m/z): 333/335 [M+H]⁺

Ejemplo de referencia 7-1

[Fórmula química 408]



(1) Se disolvieron el compuesto 1 (4-bromofenol) (61,0 g), el compuesto 2 (hidroxipivalato de metilo) (69,9 g) y trifenilfosfina (138,7 g) en tetrahidrofurano (350 ml) y se enfrió la mezcla hasta 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se añadió gota a gota una disolución al 40 % de azodicarboxilato de dietilo-tolueno (240 ml), y se agitó la mezcla mientras se devolvió la temperatura a la temperatura ambiente y luego a 80 °C durante la noche. Después de devolverse la temperatura de la disolución de reacción a la temperatura ambiente, se concentró la disolución de reacción a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió dietil éter (500 ml) y se filtró el sólido obtenido y se lavó con dietil éter. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 100:0, 19:1 y a 9:1) para obtener el compuesto 3 (102,2 g).

EM (m/z): 304/306 [M+NH₄]⁺

(2) Se añadieron el compuesto 3 (102,2 g), bis(pinacolato)diboro (98,5 g), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (7,73 g), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (5,86 g) y acetato de potasio (103,8 g) a 1,4-dioxano (470 ml) y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante la noche. Después de devolverse la temperatura de la disolución de reacción a la temperatura ambiente, se concentró la disolución de reacción a presión reducida, y se añadieron acetato de etilo y agua al residuo obtenido para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 100:0, 9:1 y a 4:1), al residuo obtenido se le añadió n-hexano, y se agitó la mezcla con enfriamiento con hielo durante 1 hora. Se recogió mediante filtración el sólido obtenido y se secó para obtener el compuesto 4 (95,5 g).

EM (m/z): 335 [M+H]⁺

(3) Se disolvieron el compuesto 4 (87,6 g) y el compuesto 5 (2-cloro-5-cianopiridina) (40,0 g) en dimetoxietano (550 ml) y se añadió una disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M (525 ml). A esto se le añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (21,2 g) bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó la mezcla a 90 °C durante la noche. Después de devolverse la temperatura de la disolución de reacción a la temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 9:1, 4:1 y a 2:1) para obtener el compuesto 6 (77,4 g).

EM (m/z): 311 [M+H]⁺

(4) Se disolvió el compuesto 6 (6,27 g) en tetrahidrofurano (100 ml) y metanol (100 ml), se añadió una disolución acuosa de hidroxilamina al 50 % (40 ml), y se agitó la mezcla a 80 °C durante 4 horas. Después de devolverse la temperatura de la disolución de reacción a la temperatura ambiente, se concentró la disolución de reacción a presión reducida, y se añadieron cloroformo y agua al residuo obtenido para llevar a cabo una separación de líquido. Se

separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto 7 (6,70 g).

EM (m/z): 344 [M+H]⁺

5
10
(5) Se disolvió el compuesto 7 (6,68 g) en ácido acético (60 ml), se añadió anhídrido acético (4 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,75 horas. Después de concentrarse la disolución de reacción a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió tetrahidrofurano (70 ml) y metanol (300 ml), se añadió paladio al 10 %/carbono (1,25 g) bajo una atmósfera de nitrógeno, y se sometió la mezcla a hidrógeno sustitución, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtró la disolución de reacción, y el residuo se lavó con metanol. Después de concentrarse el filtrado a presión reducida, se añadió acetato de etilo al residuo, y se lavó el depósito obtenido con acetato de etilo y se secó para obtener el compuesto 8 (6,81 g) como sal de acetato.

EM (m/z): 328 [M+H]⁺.

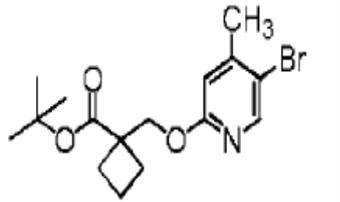
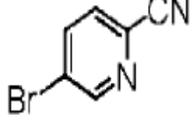
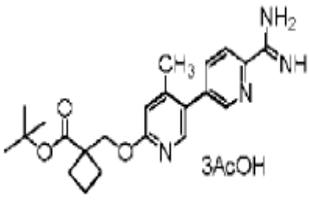
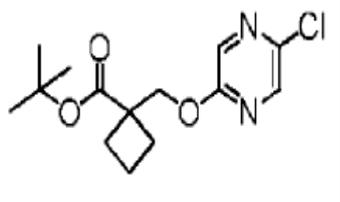
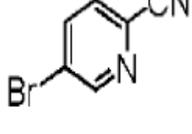
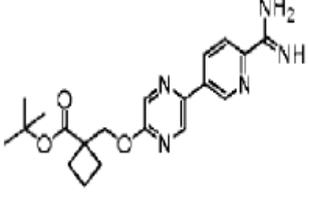
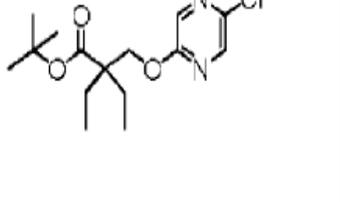
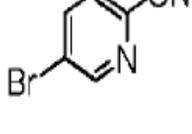
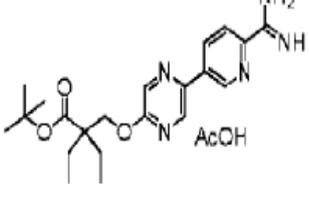
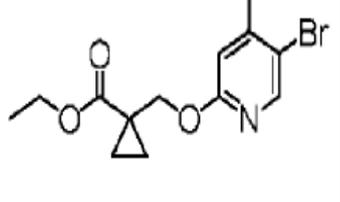
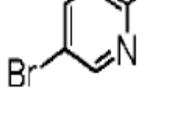
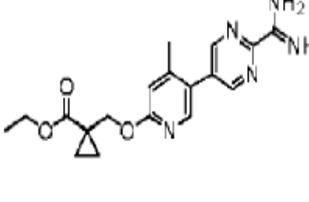
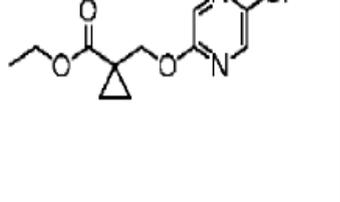
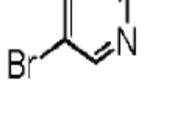
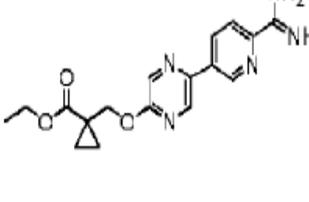
15
Ejemplos de referencia 7-2 a 7-19

Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo de referencia 7-1 para obtener los compuestos de los ejemplos de referencia 7-2 a 7-19 en la tabla 27 a continuación.

20
[Tabla 27]

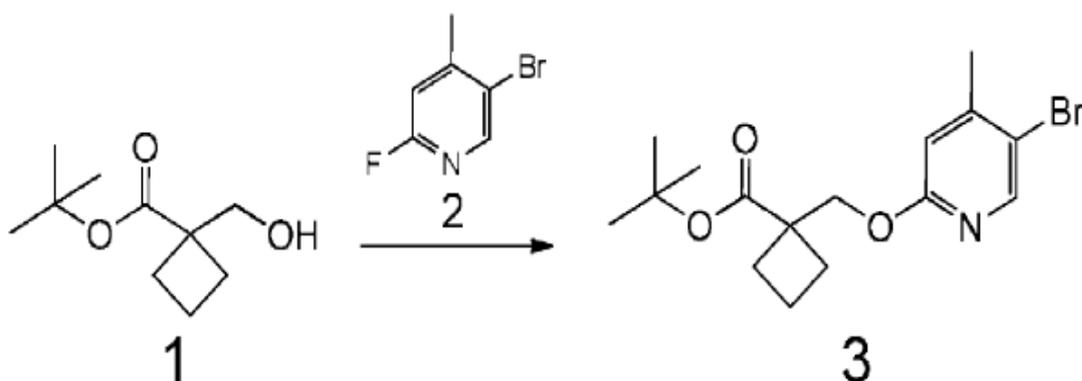
Ejemplo de referencia	Intermedio 1	Intermedio 2	Producto	EM (m/z)
7-2				328 [M+H] ⁺
7-3				342 [M+H] ⁺
7-4				342 [M+H] ⁺
7-5				356 [M+H] ⁺
7-6				343 [M+H] ⁺
7-7				344 [M+H] ⁺

7-8				403 [M+H] ⁺
7-9				330 [M+H] ⁺
7-10				360 [M+H] ⁺
7-11				398 [M+H] ⁺
7-12				341 [M+H] ⁺
7-13				415 [M+H] ⁺
7-14				414 [M+H] ⁺

7-15				397 [M+H] ⁺
7-16				384 [M+H] ⁺
7-17				400 [M+H] ⁺
7-18				356 [M+H] ⁺
7-19				342 [M+H] ⁺

Ejemplo de referencia 8

[Fórmula química 409]

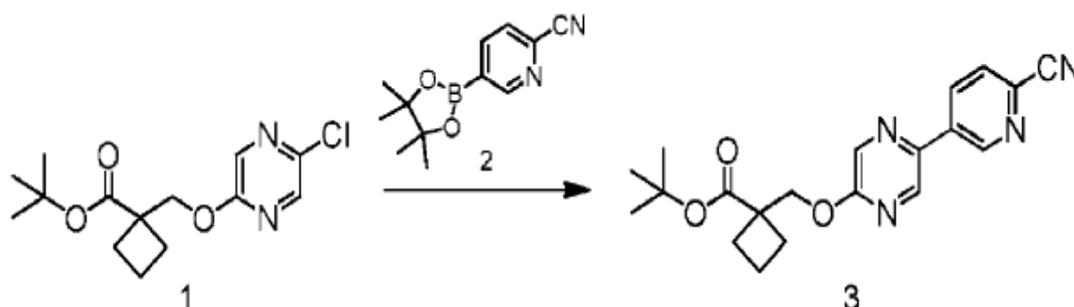


Se disolvieron el compuesto 1 (4,9 g) y el compuesto 2 (5 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml) y se añadió en porciones hidruro de sodio al 60 % (1,16 g) con enfriamiento con hielo. Se elevó la temperatura de la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, y se agitó la disolución de reacción durante 4 horas. Después de añadirse una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio con enfriamiento con hielo, se añadieron acetato de etilo y agua para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 100:0 a 97:3) para obtener el compuesto 3 (6,71 g).

EM (m/z): 356/358 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 9-1

[Fórmula química 410]



Se añadieron el compuesto 1 (1,46 g), el compuesto 2 (1,46 g), un complejo de cloruro de metileno-dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (PdCl₂(dppf)) (399 mg) y una disolución acuosa de carbonato de cesio 2 N (7,33 ml) a 1,4-dioxano (29 ml) y se agitó la mezcla a 100 °C durante 5 horas. Se filtró la disolución de reacción, y se añadieron acetato de etilo y agua al filtrado para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 95:5 a 80:20) y se solidificó mediante n-hexano para obtener el compuesto 3 (1,39 g).

EM (m/z): 367 [M+H]⁺.

Ejemplos de referencia 9-2 a 9-3

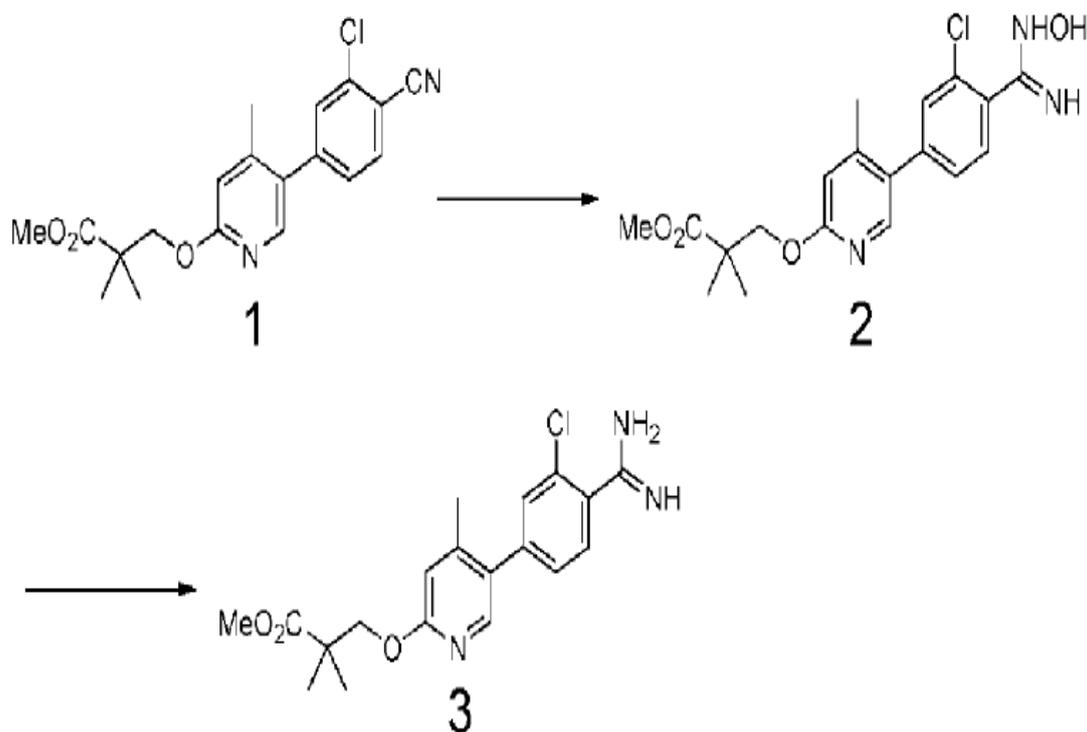
Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo de referencia 9-1 para obtener los compuestos de los ejemplos de referencia 9-2 y 9-3 en la tabla 28 a continuación.

[Tabla 28]

Ejemplo de referencia	Intermedio 1	Intermedio 2	Producto	EM (m/z)
9-2				313 [M+H] ⁺
9-3				383 [M+H] ⁺

Ejemplo de referencia 10

[Fórmula química 411]



5 (1) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo de referencia 7-1 (4) usando el compuesto 1 (850 mg) para obtener el compuesto 2 (940 mg).

EM (m/z): 392/394 [M+H]⁺

10 (2) Se disolvió el compuesto 2 (925 mg) en ácido acético (9 ml) y anhídrido acético (268 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron cloruro de paladio (46 mg) y trietilsilano (535 ml), y se agitó la mezcla a 70 °C durante 4 horas. Se añadió trietilsilano adicional (288 ml), y se agitó adicionalmente la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos. Se filtró la disolución de reacción, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se añadieron salmuera saturada y acetato de etilo al residuo obtenido para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.

15 Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía

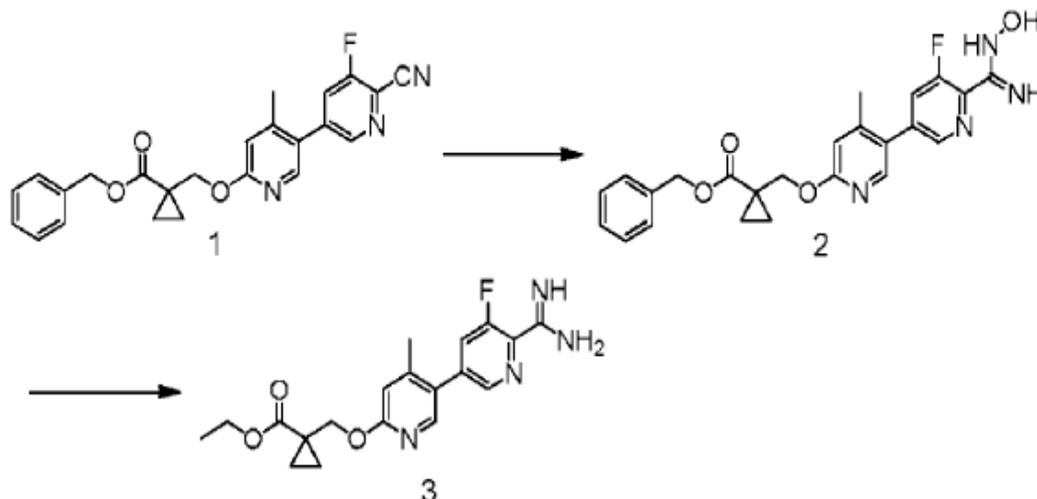
en columna de gel de sílice-NH (cloroformo:metanol = de 100:0 a 90:10) y luego cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 90:10 a 67:33) para obtener el compuesto 3 (201 mg).

EM (m/z): 376/378 [M+H]⁺.

5

Ejemplo de referencia 11

[Fórmula química 412]



10 (1) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo de referencia 7-1 (4) usando el compuesto 1 (1,4 g) para obtener el compuesto 2 (1,51 g).

EM (m/z): 451 [M+H]⁺

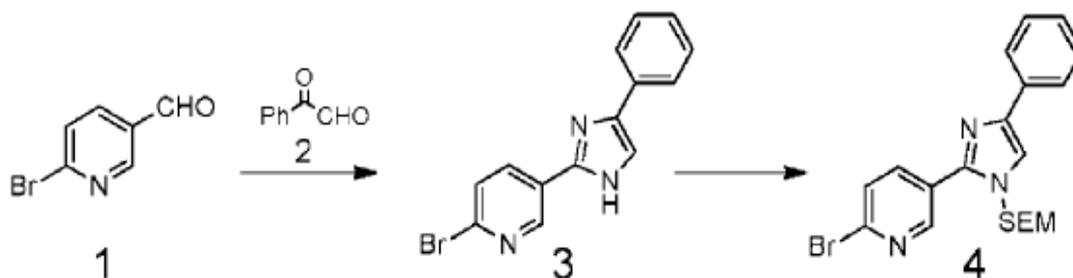
15 (2) Se disolvió el compuesto 2 (1,32 g) en ácido acético (30 ml) y anhídrido acético (610 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. A la disolución de reacción se le añadieron metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) y se añadió paladio al 10 %-carbono (265 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas y posteriormente se filtró a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió etanol (20 ml) y una disolución de cloruro de hidrógeno-dioxano 4 N (10 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y además a 60 °C durante 8 horas. Se añadieron cloroformo, metanol y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la disolución de reacción para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se solidificó el residuo obtenido con dietil éter para obtener el compuesto 3 (675 mg).

25

EM (m/z): 373 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 12

30 [Fórmula química 413]



35 (1) Se añadieron el compuesto 1 (1,86 g), el compuesto 2 (3,02 g) y amoníaco acuoso al 28 % (25 ml) a un disolvente mixto de agua (25 ml) y metanol (100 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadieron cloroformo y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo obtenido mediante concentración de la disolución de reacción a presión reducida para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica y se secó con sulfato de sodio anhidro, y posteriormente se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 50:50 a 20:80) para obtener el compuesto 3 (490 mg).

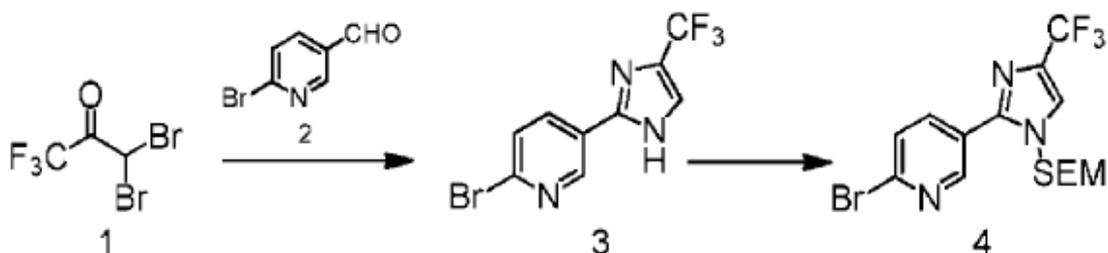
EM (m/z): 300/302 [M+H]⁺

5 (2) A una disolución del compuesto 3 (475 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió hidruro de sodio al 60 % (95 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esto se le añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (420 ml) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. A la disolución de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, y se extrajo la fase acuosa así obtenida con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 87:13 a 74:26) para obtener el compuesto 4 (651 mg).

EM (m/z): 430/431 [M+H]⁺.

15 Ejemplo de referencia 13-1

[Fórmula química 414]



20 (1) A agua (15 ml) se añadieron el compuesto 1 (3,3-dibromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ona) (4,05 g) y acetato de sodio (2,46 g) y se agitó la mezcla a 95 °C durante 30 minutos. Se enfrió la disolución de reacción con hielo, esto se añadió a una disolución del compuesto 2 (6-bromo-nicotinaldehído) (1,86 g) disuelto en una disolución acuosa de amoniaco al 28 % (20 ml) y metanol (60 ml) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla durante la noche mientras se elevó gradualmente la temperatura hasta temperatura ambiente. Después de concentrarse la disolución de reacción a presión reducida, se añadió agua y acetato de etilo para llevar a cabo una separación de líquido, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se añadió dietil éter al residuo sólido obtenido, se trituroó la mezcla y se recogió mediante filtración el sólido y se secó para obtener el compuesto 3 (2-bromo-5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piridina) (1,25 g).

EM (m/z): 292/294 [M+H]⁺

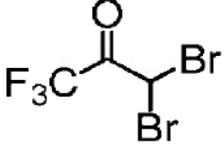
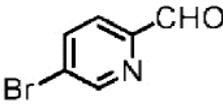
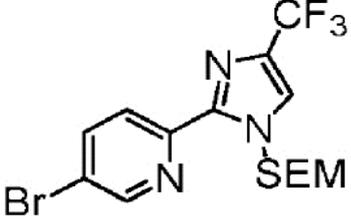
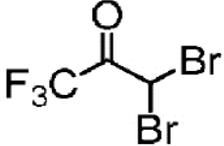
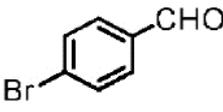
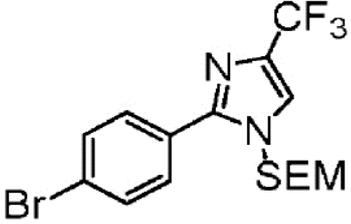
30 (2) A una disolución del compuesto 3 (2-bromo-5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piridina) (13,65 g) disuelto en N,N-dimetilformamida (150 ml) se le añadió hidruro de sodio al 60 % (2,62 g) bajo una atmósfera de nitrógeno con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla durante 30 minutos. A esto se le añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (12,4 ml) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla durante la noche mientras se devolvió la temperatura gradualmente a la temperatura ambiente. A la disolución de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, y se extrajo la fase acuosa así obtenida con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo) para obtener el compuesto 4 (2-bromo-5-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]piridina) (9,42 g).

EM (m/z): 422/424 [M+H]⁺.

Ejemplos de referencia 13-2 a 13-3

45 Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo de referencia 13-1 para obtener los compuestos de los ejemplos de referencia 13-2 a 13-3 en la tabla 29 a continuación.

[Tabla 29]

Ejemplo de referencia	Material de partida 1	Materia de partida 2	Producto	EM (m/z)
13-2				422/424 [M+H] ⁺
13-3				421/423 [M+H] ⁺

Ejemplo de referencia 14

[Fórmula química 415]

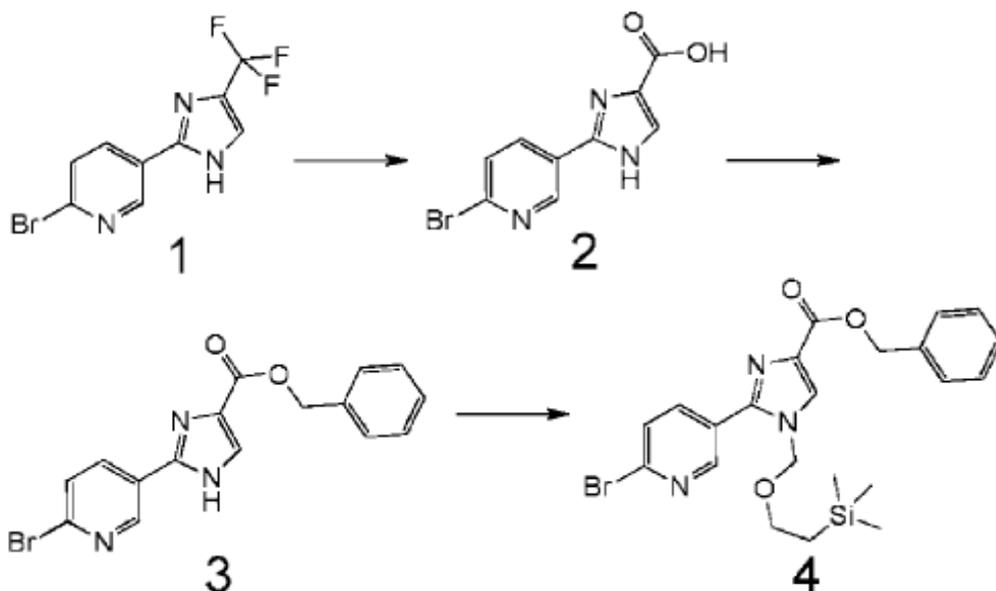


5 Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 11 (1) usando el compuesto 1 (1,0 g) para obtener el compuesto 2 (2,68 g).

10 EM (m/z): 382/384 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 15-1

[Fórmula química 416]



(1) Se disolvió el compuesto 1 (5,9 g) en etanol (70 ml) y se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 8 M (25 ml), y se agitó la mezcla a 70 °C durante 19 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, y se añadieron acetato de etilo y agua al residuo obtenido para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase acuosa, y a esto se le añadió ácido clorhídrico 6 M para ajustar el pH a 5-6. Además, después de neutralización mediante adición de tampón fosfato (pH 7,0), se extrajo la mezcla con un disolvente mixto de acetato de etilo y tetrahidrofurano. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió dietil éter, y se recogió mediante filtración el sólido depositado para obtener el compuesto 2 (2,56 g).

EM (m/z): 268/270 [M+H]⁺

(2) Se añadieron el compuesto 2 (2,62 g), diisopropiletilamina (2,21 ml) y bromuro de bencilo (2,01 g) a N,N-dimetilacetamida (30 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se enfrió con hielo la mezcla de reacción, se añadió agua (270 ml), y se recogió mediante filtración el sólido obtenido y se lavó con n-hexano para obtener el compuesto 3 (3,06 g).

EM (m/z): 358/360 [M+H]⁺

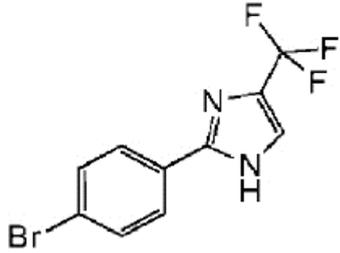
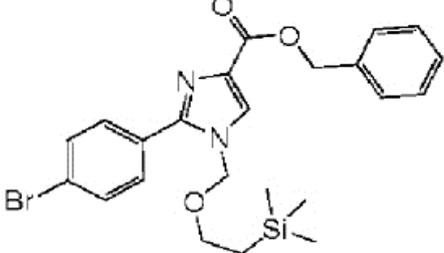
(3) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 6 (2) usando el compuesto 3 (2,88 g) para obtener el compuesto 4 (1,76 g).

EM (m/z): 488/490 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 15-2

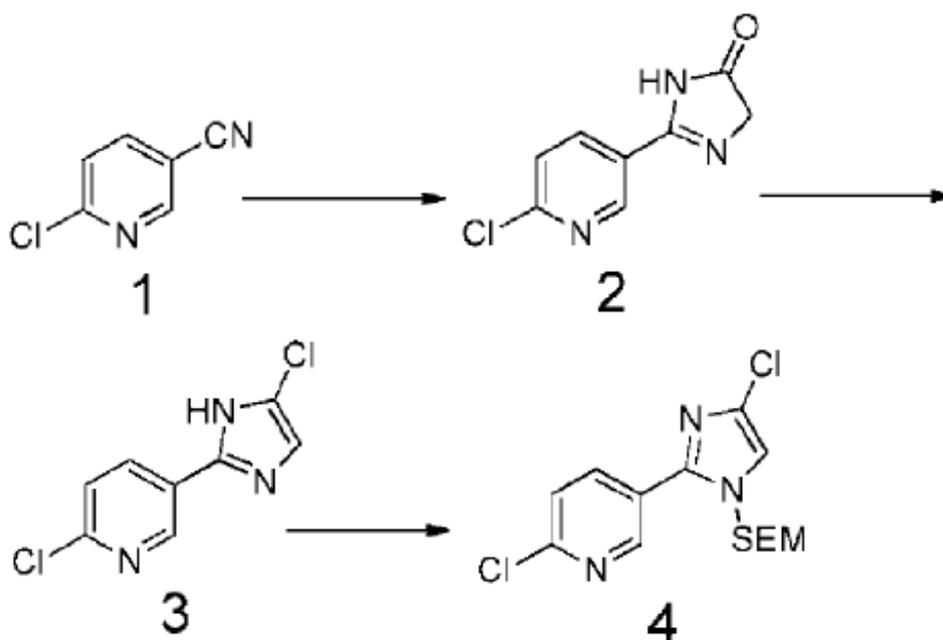
Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo de referencia 15-1 para obtener un compuesto del ejemplo de referencia 15-2 en la tabla 30 a continuación.

[Tabla 30]

Ejemplo de referencia	Intermedio	Producto	EM (m/z)
15-2			487/489 [M+H] ⁺

Ejemplo de referencia 16

[Fórmula química 417]



5 (1) A una disolución de metilato de sodio (1,39 g) en metanol (28,9 ml) se le añadió el compuesto 1 (6-cloronicotinonitrilo) (10 g) y se agitó la mezcla a 40 °C durante 30 minutos. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, al residuo obtenido se le añadió tetrahidrofurano (30 ml) para mezclarse, y se concentró la mezcla a presión reducida. Al residuo se le añadió tetrahidrofurano (100 ml), se añadieron clorhidrato de éster metílico de glicina (9,06 g) y trietilamina (11,07 ml), y se agitó la mezcla a 55 °C durante 6,5 horas. Se recogió mediante filtración el sólido depositado, se lavó con acetato de etilo y se secó para obtener el compuesto 2 (19,05 g).

EM (m/z): 196/198 [M+H]⁺

15 (2) Se calentó el compuesto 2 (19,05 g) en oxicluro de fósforo (45,4 ml) a reflujo durante 1,5 horas. Se filtró la materia insoluble, y se neutralizó el filtrado mediante adición de acetato de etilo y se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N. Se añadieron tetrahidrofurano y carbón vegetal activado, se agitó la mezcla y se filtró a través de Celite, y se añadieron agua y acetato de etilo al filtrado para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al sólido obtenido se le añadió acetonitrilo, y se recogió el sólido mediante filtración y se secó para obtener el compuesto 3 (4,87 g).

EM (m/z): 214/216 [M+H]⁺

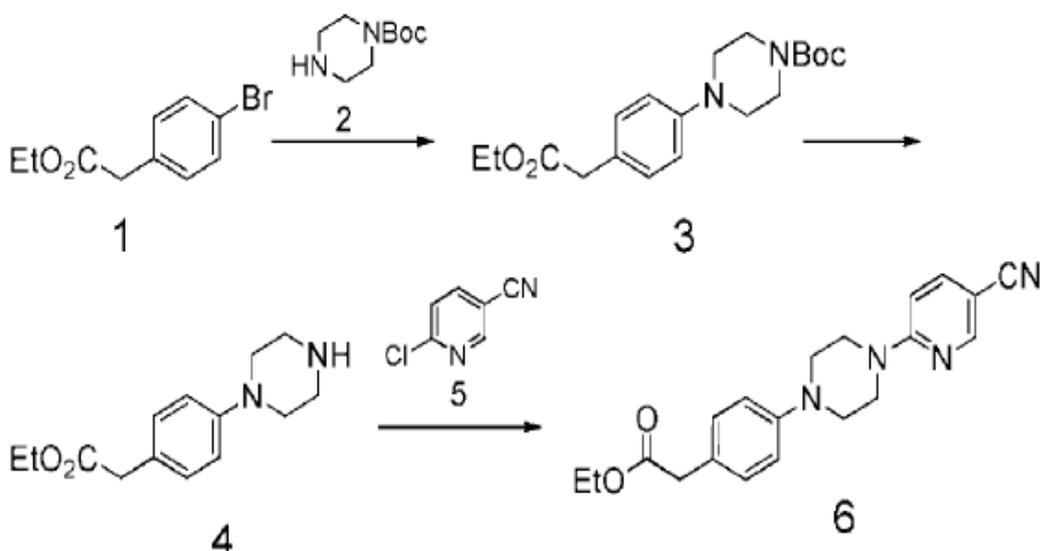
25 (3) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo 6 (2) usando el compuesto 3 (5,09 g) para obtener el compuesto 4 (5,96 g).

EM (m/z): 344/346 [M+H]⁺

Ejemplo de referencia 17-1

5

[Fórmula química 418]



(1) Se añadieron acetato de paladio (924 mg) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (X-PHOS) (5,88 g) a un disolvente mixto de 1,4-dioxano (500 ml) y agua (297 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó la mezcla a 80 °C durante 10 minutos. Después de enfriarse la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió una disolución preparada por separado del compuesto 1 (50,00 g), el compuesto 2 (45,97 g) y carbonato de cesio (100,52 g) en 1,4-dioxano (500 ml), y se agitó la mezcla a 100 °C durante 4 horas. Se enfrió la disolución de reacción y posteriormente se filtró a través de Celite, y se lavó Celite con acetato de etilo. Se lavó el filtrado obtenido con agua y luego salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Posteriormente, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 100:0 a 80:20) para obtener el compuesto 3 (69,14 g).

EM (m/z): 349 [M+H]⁺

(2) Se disolvió el compuesto 3 (186,80 g) en tetrahidrofurano (525 ml) y se enfrió con hielo la disolución. Se añadió lentamente una disolución 4 N de ácido clorhídrico-1,4-dioxano (656 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, se cristalizó el residuo obtenido después de adición de t-butil metil éter, y se recogieron los cristales mediante filtración. Se suspendieron los cristales obtenidos en acetato de etilo, se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 M para ajustar el pH a 9, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, y posteriormente se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 80:20 a 0:100) para obtener el compuesto 4 (129,64 g).

EM (m/z): 249 [M+H]⁺

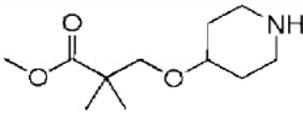
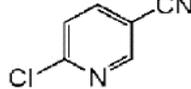
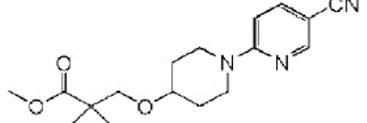
(3) Se añadieron el compuesto 4 (3,32 g), el compuesto 5 (2,36 g) y carbonato de potasio (2,35 g) a dimetilsulfóxido (50 ml) y se agitó la mezcla a 100 °C durante 2 horas. Después de enfriarse la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 80:20 a 0:100). Se trituró el producto purificado con dietil éter y se recogió mediante filtración para obtener el compuesto 6 (3,24 g).

EM (m/z): 351 [M+H]⁺

Ejemplo de referencia 17-2

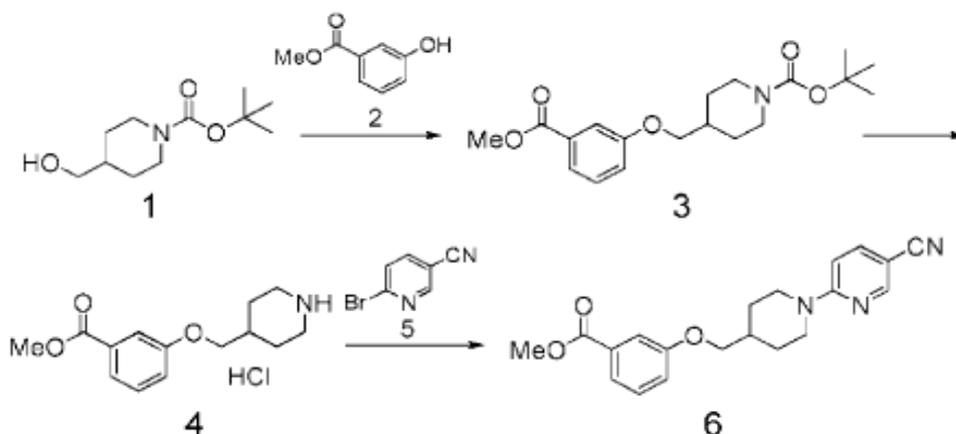
Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo de referencia 17-1 para obtener un compuesto del ejemplo de referencia 17-2 en la tabla 31 a continuación.

[Tabla 31]

Ejemplo de referencia	Material de partida 1	Material de partida 2	Producto	EM (m/z)
17-2				318 [M+H] ⁺

5 Ejemplo de referencia 18

[Fórmula química 419]



10 (1) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo de referencia 7-1) usando el compuesto 1 (7,08 g) y el compuesto 2 (2,5 g) para obtener el compuesto 3 (2,78 g).

EM (m/z): 350 [M+H]⁺

15 (2) Se disolvió el compuesto 3 (2,78 g) en 1,4-dioxano (10 ml) y se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno-1,4-dioxano 4 N (20 ml) con enfriamiento con hielo. Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante la noche, y se añadió dietil éter. Se recogió mediante filtración el sólido depositado, se lavó con dietil éter y luego se secó para obtener el compuesto 4 (2,27 g).

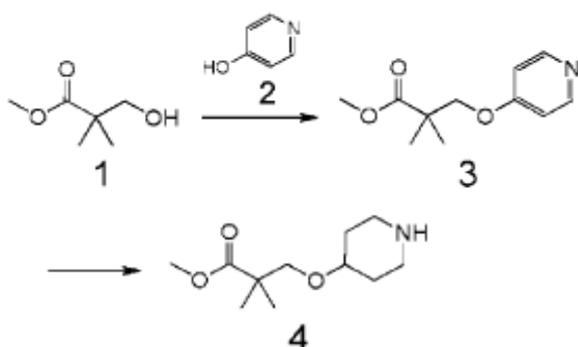
EM (m/z): 250 [M+H]⁺

20 (3) Se añadieron el compuesto 4 (600 mg), el compuesto 5 (500 mg), carbonato de potasio (871 mg) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (345 ml) a 1,4-dioxano (15 ml) y se agitó la mezcla a 99 °C durante dos días. Después de concentrarse la disolución de reacción a presión reducida, se añadieron acetato de etilo y agua para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 100:0 a 70:30). Al sólido obtenido se le añadieron acetato de etilo y n-hexano con enfriamiento con hielo, y se recogió mediante filtración el depósito para obtener el compuesto 6 (515 mg).

EM (m/z): 352 [M+H]⁺

Ejemplo de referencia 19

[Fórmula química 420]



(1) Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo de referencia 7-1 (1) usando el compuesto 1 (7,64 g) y el compuesto 2 (5,0 g) para obtener el compuesto 3 (8,27 g).

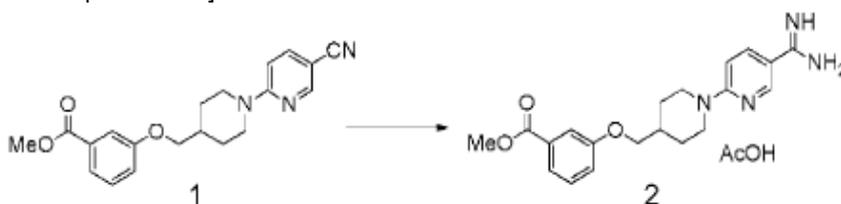
5 EM (m/z): 210 [M+H]⁺

(2) Se disolvió el compuesto 3 (3,0 g) en dietil éter (20 ml), se añadió bromuro de bencilo (3,4 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante dos días. Posteriormente, se recogió mediante filtración el sólido depositado. Se disolvió el sólido en metanol (60 ml), se añadió en porciones borohidruro de sodio (2,17 g), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de añadirse una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y cloruro de metileno para llevar a cabo una separación de líquido, se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo obtenido en metanol (60 ml), se añadió paladio al 10 %-carbono (300 mg), y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno durante 7 horas. Se separó por filtración el paladio al 10 %-carbono y se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió el residuo en ácido acético (50 ml), se añadió paladio al 10 %-carbono (300 mg), y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a 70 °C durante 7 horas. Se separó por filtración el paladio al 10 %-carbono, se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice-NH (cloroformo: metanol = de 100:0 a 98:2) para obtener el compuesto 4 (1,34 g).

20 EM (m/z): 216 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 20-1

[Fórmula química 421]



25 Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo de referencia 7-1 (4) y el ejemplo de referencia 7-1 (5) usando el compuesto 1 (514 mg) para obtener el compuesto 2 (416 mg) como sal de acetato.

30 EM (m/z): 369 [M+H]⁺.

Ejemplos de referencia 20-2 a 20-3

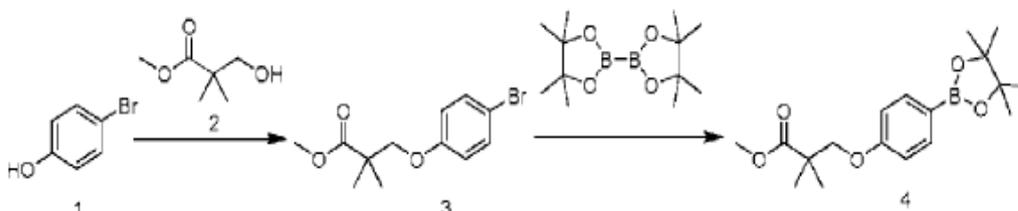
Se llevó a cabo un tratamiento de manera similar al ejemplo de referencia 20-1 para obtener los compuestos de los ejemplos de referencia 20-2 y 20-3 en la tabla 32 a continuación.

35 [Tabla 32]

Ejemplo de referencia	Intermedio	Producto	EM (m/z)
20-2			368 [M+H] ⁺
20-3			335 [M+H] ⁺

Ejemplo de referencia 21-1

[Fórmula química 422]



5
10
15

(1) Se disolvieron el compuesto 1 (4-bromofenol) (61,0 g), el compuesto 2 (hidroxipivalato de metilo) (69,9 g) y trifenilfosfina (138,7 g) en tetrahidrofurano (350 ml) y se enfrió la mezcla hasta 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se añadió gota a gota una disolución al 40 % de azodicarboxilato de dietilo-tolueno (240 ml), y se agitó la mezcla mientras se devolvió la temperatura a la temperatura ambiente y luego a 80 °C durante la noche. Después de devolverse la temperatura de la disolución de reacción a la temperatura ambiente, se concentró la disolución de reacción a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió dietil éter (500 ml). Se filtró el sólido obtenido y se lavó con dietil éter. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 100:0, 19:1 y a 9:1) para obtener el compuesto 3 (102,2 g).

EM (m/z): 304/306 [M+NH₄]⁺

20
25
30

(2) Se disolvieron el compuesto 3 (102,2 g), bis(pinacolato)diboro (98,5 g), un complejo de diclorometano-dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (7,73 g), 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno (5,86 g) y acetato de potasio (103,8 g) en 1,4-dioxano (470 ml) y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante la noche. Después de devolverse la temperatura de la mezcla a la temperatura ambiente, se concentró la mezcla a presión reducida, y se añadieron acetato de etilo y agua al residuo obtenido para llevar a cabo una separación de líquido. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 100:0, 9:1 y a 4:1) y al residuo obtenido se le añadió n-hexano, y se agitó la mezcla con enfriamiento con hielo durante 1 hora. Se recogió el sólido mediante filtración y se secó para obtener el compuesto 4 (95,5 g).

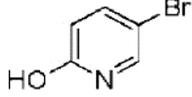
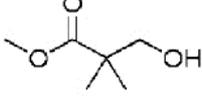
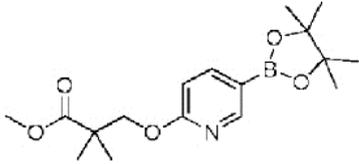
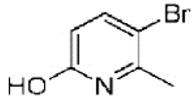
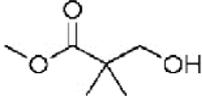
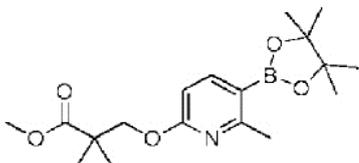
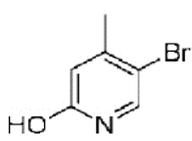
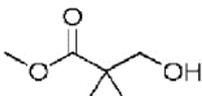
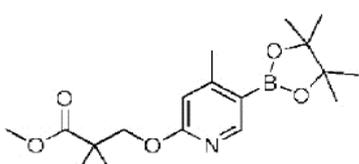
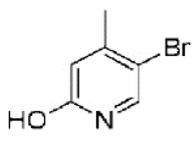
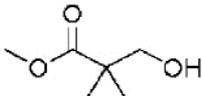
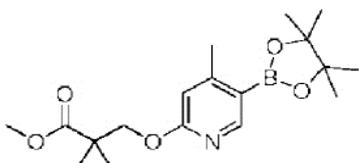
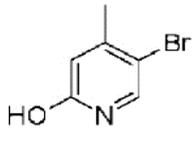
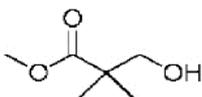
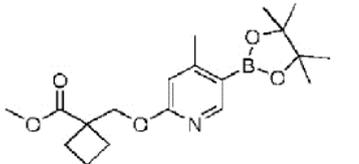
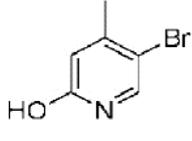
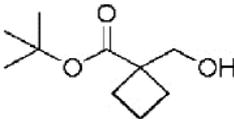
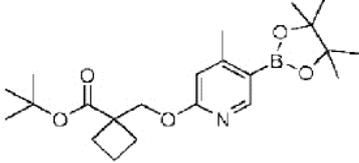
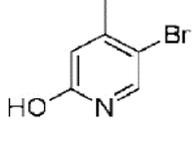
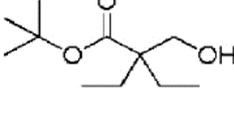
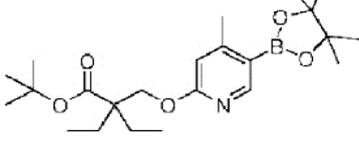
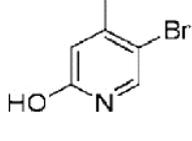
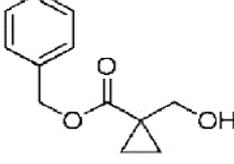
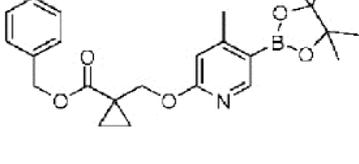
EM (m/z): 335 [M+H]⁺

Ejemplos de referencia 21-2 a 21-9

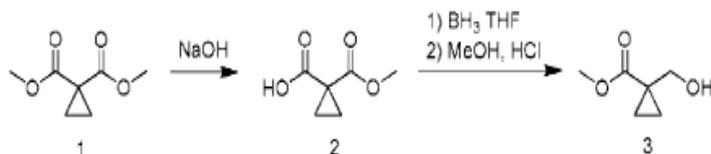
Se llevó a cabo una reacción de manera similar al ejemplo de referencia 21-1 usando los siguientes materiales de

partida 1 y 2 para obtener los compuestos de los ejemplos de referencia 21-2 a 21-9 en la tabla 33 a continuación.

[Tabla 33]

Ejemplo de referencia	Material de partida 1	Material de partida 2	Producto	EM (m/z)
21-2				336 [M+H] ⁺
21-3				350 [M+H] ⁺
21-4				350 [M+H] ⁺
21-5				348 [M+H] ⁺
21-6				362 [M+H] ⁺
21-7				404 [M+H] ⁺
21-8				420 [M+H] ⁺
21-9				424 [M+H] ⁺

[Fórmula química 423]



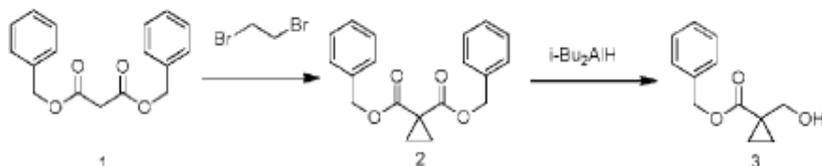
(1) A una disolución de 1,1-ciclohexanodicarboxilato de dimetilo (2,08 g) en metanol (15 ml) se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (13,2 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 23 horas. Se eliminó por destilación el metanol a presión reducida, y el residuo se lavó con n-hexano. A una fase acuosa se le añadió ácido clorhídrico 1 N (10 ml) y se extrajo la mezcla con cloroformo. Se lavó el extracto con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de secado, la concentración a presión reducida proporcionó el compuesto 2 (1,58 g) como un aceite incoloro.

(2) Se enfrió una disolución del compuesto 2 (1,57 g) en tetrahidrofurano (15 ml) con hielo bajo una corriente de nitrógeno, y se añadió gota a gota una disolución 1 M de un complejo de borano/tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (12 ml). Después de adición gota a gota, se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se enfrió la disolución de reacción con hielo, y se añadió metanol. Después de concentrarse la mezcla a presión reducida, se disolvió el residuo en metanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico al 20 %/metanol (4 ml), y se agitó la mezcla a 70 °C durante 18 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida. Al residuo se le añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo la mezcla con cloroformo. Se lavó el extracto con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. A esto se le añadió gel de sílice-NH, y se dejó en reposo la mezcla. Se filtró la mezcla y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto 3 (1,14 g) como un aceite incoloro.

EM (m/z): 131 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 22-2

[Fórmula química 424]



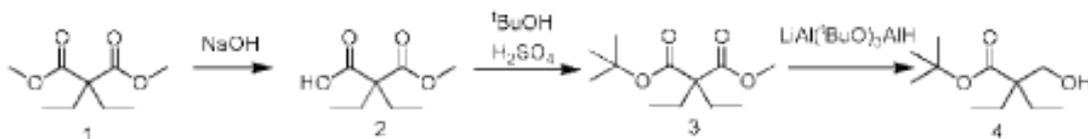
(1) A una disolución de malonato de dibencilo (25 g) en N,N-dimetilformamida (250 ml) se le añadieron carbonato de potasio (121,5 g) y dibromoetano (22,7 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se le añadió agua, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 90:10 a 80:20) para obtener el compuesto 2 (25,33 g) como un aceite incoloro.

(2) Se enfrió una disolución del compuesto 2 (16,9 g) en cloruro de metileno (338 ml) hasta -65 °C o menos, y se añadió gota a gota una disolución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio/tolueno (119,8 ml). Después de adición gota a gota, se elevó la temperatura de la disolución de reacción hasta -15 °C a lo largo de 30 minutos. A la disolución de reacción se le añadieron una disolución acuosa saturada de cloruro de amoníaco (170 ml) y ácido clorhídrico 1 N (170 ml) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. A la mezcla similar a un gel obtenida se le añadió ácido clorhídrico 1 N adicional (300 ml) para disolver la mezcla. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua saturada con bicarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de concentración a presión reducida, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 90:10 a 50:50) para obtener el compuesto 3 (5,18 g) como un aceite incoloro.

EM (m/z): 207 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 22-3

[Fórmula química 425]



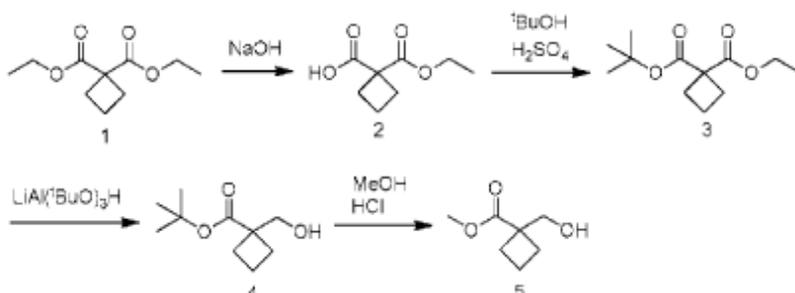
(1) A una disolución de dietilmalonato de dimetilo (25 g) en metanol (250 ml) se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (132,8 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó por destilación el metanol a presión reducida, y el residuo se lavó con cloruro de metileno. A la fase acuosa se le añadió ácido clorhídrico 1 N para ajustar el pH a 3, y se extrajo la mezcla con dietil éter. Se lavó el extracto con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de secado, la concentración a presión reducida proporcionó el compuesto 2 (23,1 g) como un aceite incoloro.

(2) Se suspendió sulfato de magnesio anhidro (63,85 g) en cloruro de metileno (230 ml), se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (7,07 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 15 minutos. A esto se le añadió una disolución del compuesto 2 (23,1 g) en cloruro de metileno (115 ml) y luego se añadió terc-butanol (63,5 ml). Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción, y se enfrió con hielo el filtrado y se alcalinizó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto 3 (26,09 g) como un aceite incoloro.

(3) A una disolución del compuesto 3 obtenido (14 g) en tetrahidrofurano (140 ml) se le añadió gota a gota una disolución 1 M de hidruro de tri(terc-butoxi)aluminio y litio en tetrahidrofurano (150 ml) a temperatura ambiente, y se calentó gradualmente la mezcla y luego a reflujo durante 8 horas. Se enfrió la disolución de reacción con hielo, y se añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 N (500 ml). Se extrajo la mezcla de reacción con dietil éter, y se lavó el extracto con agua y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentración a presión reducida, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 90:10 a 80:20) para obtener el compuesto 4 (7,41 g) como un aceite incoloro. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) (ppm): δ 4,48 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 1,46 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 0,74 (t, J = 7,2 Hz, 6H).

Ejemplo de referencia 22-4

[Fórmula química 426]



(1) A una disolución de 1,1-ciclobutanodicarboxilato de dietilo (25 g) en etanol (250 ml) se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (125 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 días. Se eliminó por destilación el etanol a presión reducida, y se lavó el residuo con dietil éter. A la fase acuosa se le añadió ácido clorhídrico 1 N para ajustar el pH a 3, y se extrajo la mezcla con cloroformo. Se lavó el extracto con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de secado, la concentración a presión reducida proporcionó el compuesto 2 (20,67 g) como un aceite incoloro.

(2) Se suspendió sulfato de magnesio anhidro (52 g) en cloruro de metileno (186 ml), se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (5,8 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 15 minutos. A esto se le añadió una disolución del compuesto 2 (18,6 g) en cloruro de metileno (93 ml) y luego se añadió terc-butanol (52 ml). Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción, y se enfrió con hielo el filtrado y se alcalinizó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto 3 (24,7 g) como un aceite incoloro.

(3) A una disolución del compuesto 3 obtenido (15,9 g) en tetrahidrofurano (160 ml) se le añadió gota a gota una disolución 1 M de hidruro de tri(terc-butoxi)aluminio y litio (153 ml) en tetrahidrofurano a temperatura ambiente, y se calentó gradualmente la mezcla y luego a reflujo durante 3,5 horas. Se enfrió la disolución de reacción con hielo, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla similar a un gel obtenida, y se concentró a presión reducida. Posteriormente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = de 100:0 a 75:25) para obtener el

compuesto 4 (11,02 g) como un aceite incoloro.

EM (m/z): 187 [M+H]⁺

- 5 (4) A una disolución del compuesto 4 (3 g) en metanol (60 ml) se añadió ácido clorhídrico 2 N/metanol (6 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 5,5 horas. La disolución de reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto 5 (2,16 g) como un aceite incoloro.

10 EM (m/z): 149 [M+H]⁺

Ejemplo experimental 1 (actividad inhibidora de DGAT1)

<Método experimental>

- 15 (1) Clonación del gen de DGAT1 humano y preparación de baculovirus recombinante

Se obtuvo el gen de DGAT1 humano usando una biblioteca de ADNc humano como molde, y amplificando la secuencia de bases (245-1711 en n.º de registro GeneBank NM_012079) que codifica para DGAT1 mediante reacción de PCR.

Se ligó el gen de DGAT1 humano así obtenido en un plásmido, pVL1392 (BD Biosciences) para preparar un plásmido de expresión, pVL1392-DGAT1. Además, se preparó un baculovirus recombinante usando el sistema de vector de expresión en baculovirus BD BaculoGold (BD Biosciences).

- 25 (2) Preparación de microsoma de célula de insecto de alta expresión de la enzima DGAT1 humana

Se llevó a cabo la preparación de la enzima DGAT1 humana infectando el baculovirus recombinante obtenido en el punto anterior con célula de insecto expresSF⁺(^R) (Nosan Corporation). Después de añadirse el baculovirus recombinante a la célula expresSF⁺(^R) y cultivarse la mezcla durante 72 horas, se recogieron las células mediante centrifugación, y se conservaron congeladas a -80 °C. Se fusionaron las células conservadas congeladas en agua con hielo, se suspendieron en un tampón (sacarosa 200 mM, EDTA 1 mM, Tris-HCl 100 mM (pH7,4)) al que se le había añadido inhibidor completo de proteasa (Roche), y se sometió a una sonicación. Luego, se obtuvo una fracción microsómica mediante un método convencional y se conservó congelada a -80 °C como un microsoma de alta expresión de DGAT1.

- (3) Medición de la actividad inhibidora de DGAT1

Como tampón usado para la reacción enzimática de DGAT1, se usaron Tris-HCl 100 mM (pH 7,4), sacarosa 200 mM y MgCl₂ 20 mM, albúmina sérica bovina (BSA) al 0,125 %. A este tampón, se le añadieron un compuesto de prueba con concentración predeterminada del compuesto de prueba, dioleilglicerol 15 μM, [¹⁴C]-palmitoil-CoA 5 μM, proteína 100 μg/ml, microsoma expresSF⁺(^R) con alta expresión de DGAT1, acetona al 0,75 % y dimetilsulfóxido al 1 %, y se llevó a cabo una reacción de síntesis de triglicéridos (TG) en un volumen de 100 μl a 30 °C durante 20 minutos. Se añadieron 90 μl de la disolución de reacción a 810 μl de metanol para cesar la reacción. Se añadió la disolución de reacción a la placa de elución Oasis(R) μ (Waters) y se eluyó con 150 μl de mezcla de acetonitrilo:isopropanol (=2:3). Se añadieron 150 μl de MicroScinti™-40 (Perkin-Elmer Corp.) a la disolución eluida y se agitó suficientemente la mezcla, y se determinó la cantidad de [¹⁴C]-TG producida en la reacción mediante medición usando TopCount™-NXT (Perkin-Elmer Corp.).

- 50 Se calculó la razón inhibidora mediante la siguiente ecuación.

Razón inhibidora (%) = (1 – (cantidad de TG cuando se añadió el compuesto de prueba – cantidad de TG de blanco) / (cantidad de TG de control – cantidad de TG de blanco)) x 100

55 En este caso, se consideró un recuento de [¹⁴C]-TG en la disolución en que se llevó a cabo una reacción sin añadir el compuesto de prueba como “cantidad de TG de control”, y se consideró un recuento de [¹⁴C]-TG en la disolución a la que no se añadió el compuesto de prueba ni microsoma de expresSF⁺(^R) con alta expresión de DGAT1 como “cantidad de TG de blanco”. Además, se calculó la concentración de compuesto de prueba requerida para inhibir la síntesis de [¹⁴C]-TG en el 50 % (valor de CI₅₀) mediante Prism 5.01 (software GraphPad).

60 <Resultado experimental>

Se muestran los resultados experimentales en la tabla 34 según se indica a continuación.

65 [Tabla 34]

ES 2 690 315 T3

Ejemplo	Cl ₅₀ (nM)	Ejemplo	Cl ₅₀ (nM)
1-1	80	1-3	6,9
1-17	11	1-28	16,9
1-31	26,6	1-34	2,1
1-35	13	1-37	11
1-44	4,2	1-58	11
1-63	3,3	1-68	19
2-7	2,5	2-8	2,9
2-11	3,7	2-16	5,7
3-7	2,5	4-1	1,7
4-3	2,1	4-15	0,94
5-2	3,2	6	9,1
7	11	8	6,1
9	7,9	10	6,4
11	44,4	12	4,7
14	3,2	17	2,9
21-2	6,9	23-1	3,3
24-2	26	25	36
29-3	15	30	29
31-2	6,8	32-2	1,7
34	8,8	35-1	2,7
37-3	4,3	37-4	14
37-6	21	38-5	20
39	16	40-1, compuesto 4	12
42	24	43-1	8,5
43-2	16	43-3	16
43-7	17	44-6	0,78
44-11	25	45-1	1,5
46-1	9,0	46-4	4,4
46-5	1,2	47-1	9,0
48	8,2	49	17
51	15	52	21
55	8,1	57	76
59	2,6	60	18
61	5,2	67	3,9
108	5,0	109	12
110	1,1	72	2,2
75	1,1	74	1,1
77	28	78	1,7
80	3,3	82	4,6
83	1,8	104	6,8

Ejemplo experimental 2 (acción de supresión de la elevación de triglicéridos (TG) en plasma mediante administración de lípidos)

5 <Método experimental>

Se dejaron en ayuno ratones ICR macho, de 6 a 9 semanas de edad, durante la noche, y se suspendió un compuesto de prueba en disolución de carboximetilcelulosa al 0,2 % y se administró la suspensión por vía oral. Después de 30 minutos, se administró lípido (Intralipos, al 20 %, Otsuka Pharmaceutical, 10 ml/kg) por vía oral. Se extrajeron muestras de sangre a través de la vena caudal inmediatamente antes y 2 horas después de la administración del lípido para obtener plasma. Se determinó TG en el plasma usando Trigliceride E-Test Wako (Wako Pure Chemical) y se calculó el valor de elevación de TG en el plasma mediante la administración de lípido. Usando el valor de elevación de TG en plasma en el grupo de control de disolvente como control, se calculó la razón de supresión de elevación de TG en plasma en el grupo de administración de compuesto de prueba.

15 <Resultado experimental>

Como resultado de lo anterior, el compuesto de prueba del ejemplo mostró la razón de supresión de elevación de TG en plasma a la dosis de 5 mg/kg mostrada en la tabla 35 según se indica a continuación.

20 [Tabla 35]

Ejemplo	Razón de supresión de elevación de TG	Ejemplo	Razón de supresión de elevación de TG
1-58	66 %	2-11	62 %
4-1	74 %	7	47 %
10	53 %	31-2	74 %
32-2	63 %	37-3	64 %
37-4	69 %	43-1	66 %
43-2	66 %	46-5	59 %
48	61 %	51	49,3 %
52	70,8 %	59	72,0 %
61	77,4 %	67	56,8 %
110	73,0 %	75	74,6 %
74	67,5 %	78	73,8 %
82	67,9 %	83	79,5 %

Ejemplo experimental 3 (acción de supresión de ingesta de alimentos)

<Método experimental>

5 Se dejaron en ayuno ratones C57BL/6J macho, de 7 a 10 semanas de edad durante la noche, y se suspendió un compuesto de prueba en disolución de carboximetilcelulosa al 0,2 % y se administró la suspensión por vía oral. Inmediatamente, se les dio a los animales dieta rica en grasa (Oriental Yeast, % de grasa de 60 cal) y se les permitió tomarla libremente. Se determinó la ingesta de alimentos durante 4 horas, y se calculó la razón de disminución de la ingesta de alimentos (razón de supresión de ingesta de alimentos) en el grupo de administración de compuesto de prueba, con relación a la ingesta de alimentos en el grupo de control de disolvente como control.

<Resultado experimental>

15 El compuesto de prueba del ejemplo mostró la razón de supresión de ingesta de alimentos a la dosis de 5 mg/kg mostrada en la tabla 36 según se indica a continuación.

[Tabla 36]

Ejemplo	Razón de supresión de ingesta de alimentos (5 mg/kg)	Ejemplo	Razón de supresión de ingesta de alimentos (5 mg/kg)
1-58	68 %	2-11	55 %
4-1	79 %	7	73 %
10	67 %	31-2	74 %
32-2	65 %	37-3	69 %
37-4	82 %	43-1	40 %
43-2	82 %	46-5	54 %
48	64 %	51	65 %
52	75 %	59	73 %
61	60 %	67	50 %
110	68 %	75	70 %
74	82 %	78	44 %
82	60 %	83	59 %

20 Ejemplo experimental 4 (acción de supresión de aumento de peso corporal, acción hipoglucémica y acción de disminución de insulina en plasma en ratón KK-Ay)

<Método experimental>

25 A ratones KK-Ay macho, de 8 semanas de edad, se les dio una dieta rica en grasa (Oriental Yeast, % de grasa de 60 cal), se suspendió el compuesto de prueba en disolución de carboximetilcelulosa al 0,2 % y se administró la suspensión por vía oral una vez al día. Después de repetirse la administración oral durante 2 semanas, se calculó la razón de supresión del aumento de peso corporal del compuesto de prueba, con relación al aumento de peso corporal del grupo de control de disolvente durante el periodo de prueba como el 100 %. Después de la administración final, se dejaron los animales en ayuno durante la noche, y se extrajeron muestras de sangre a través de la vena caudal. Se determinaron la glucemia y la insulina en el plasma usando Glucose C II-Test Wako (Wako Pure Chemical) y el kit de medición de insulina en ratón (Morinaga Institute of Biological Science), respectivamente.

35 <Resultado experimental>

Como resultado de lo anterior, el compuesto de prueba del ejemplo mostró la acción hipoglucémica, la acción de disminución de insulina en plasma y la acción de supresión de aumento de peso corporal a la dosis de 30 mg/kg/día mostrada en la tabla 37 según se indica a continuación, con relación al grupo de control de disolvente.

5 [Tabla 37]

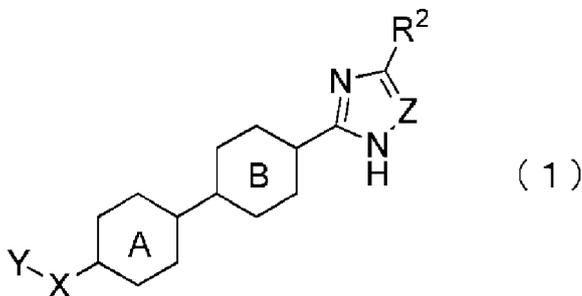
Ejemplo	Acción hipoglucémica (30 mg/kg/día)	Acción de disminución de insulina en plasma (30 mg/kg/día)	Acción de supresión de aumento de peso corporal (30 mg/kg/día)
7	42 %	34 %	34 %
10	37 %	40 %	32 %
31-2	55 %	45 %	41 %
43-1	36 %	53 %	21 %
51	26 %	21 %	41 %
61	44 %	50 %	36 %
67	47 %	14 %	43 %
74	32 %	29 %	41 %
78	57 %	69 %	56 %

Aplicabilidad industrial

10 El compuesto cíclico aromático a continuación de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una excelente acción inhibidora de DGAT1 y puede usarse como agente de prevención/tratamiento de la obesidad.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la fórmula general (1):



en la que el anillo A es benceno que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupo(s) alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado; o heterociclo aromático monocíclico de 6 miembros que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupo(s) alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado:

el anillo B es benceno que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupo(s) sustituyente(s) seleccionado(s) de alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado, halógeno y ciano; o heterociclo aromático monocíclico de 6 miembros que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupo(s) sustituyente(s) seleccionado(s) de alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado, halógeno y ciano:

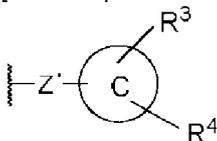
X es un enlace sencillo u -O-:

Y es (a) alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado que incluye un grupo que tiene 2 grupos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de alquilo, y en la que los 2 grupos sustituyentes forman un anillo junto con el carbono adyacente y que está sustituido con de 1 a 3 grupo(s) sustituyente(s) que se selecciona(n) de (i) aminocarbonilo que puede estar sustituido con alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado que puede estar sustituido con de 1 a 3 hidroxilos, y (ii) carboxilo; o (b) cicloalquilo C₃₋₈ que está sustituido con de 1 a 3 grupo(s) sustituyente(s) que se selecciona(n) de alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado sustituido con carboxilo, carboxilo, alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado sustituido con alcoxilo C₁₋₈ lineal o ramificado y aminocarbonilo; Z es CR¹ o átomo de nitrógeno:

R¹ es hidrógeno, átomo de halógeno, alcoxilo C₁₋₈ lineal o ramificado o alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado que puede estar sustituido con de 1 a 6 átomo(s) de halógeno:

(i) cuando Z es CR¹, R² es la fórmula a continuación:

[fórmula química 428]



en la que Z' representa un enlace sencillo, alquilenos C₁₋₈, -Alk-O-, o -Alk¹-O-Alk²-, en la que Alk, Alk¹ y Alk² representan cada uno independientemente alquilenos C₁₋₆, y el enlace en el extremo derecho representa un enlace al anillo C,

el anillo C representa un grupo hidrocarbonado aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico de 6 a 14 miembros o un grupo heterocíclico aromático, monocíclico o bicíclico de 5 a 14 miembros,

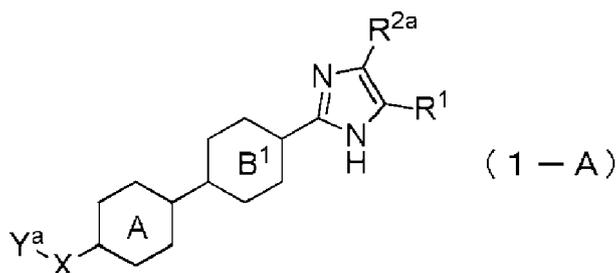
R³ y R⁴ representan cada uno independientemente hidrógeno, átomo de halógeno, alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado que puede estar sustituido con de 1 a 6 átomo(s) de halógeno, alcoxilo C₁₋₈ lineal o ramificado que puede estar sustituido con de 1 a 6 átomo(s) de halógeno, alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado sustituido con un heterociclo no aromático, monocíclico o bicíclico de 5 a 14 miembros, o carbonilo sustituido con un heterociclo no aromático, monocíclico o bicíclico de 5 a 14 miembros:

(ii) cuando Z es un átomo de nitrógeno, R² es alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado que puede estar sustituido con de 1 a 6 átomo(s) de halógeno, alcoxilo C₁₋₈ lineal o ramificado que puede estar sustituido con de 1 a 6 átomo(s) de halógeno, alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado, un grupo hidrocarbonado aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico de 6 a 14 miembros que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupo(s) alcoxilo C₁₋₈ lineal o ramificado, un grupo heterocíclico no aromático, monocíclico o bicíclico de 5 a 14 miembros que puede

estar sustituido con de 1 a 3 átomo(s) de halógeno, cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido con de 1 a 7 átomo(s) de halógeno, ariloxilo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 6 a 14 miembros que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupo(s) seleccionado(s) de un átomo de halógeno y ciano, heteroariloxilo monocíclico o bicíclico de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupo(s) alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado, cicloalquiloxilo C₃₋₈ o alcoxilo C₁₋₈ lineal o ramificado sustituido con cicloalquilo C₃₋₈,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto está representado por la fórmula general (1-A):

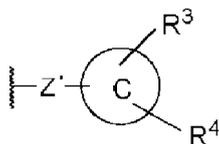


en la que el anillo A es benceno que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupo(s) alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado; o heterociclo aromático monocíclico de 6 miembros que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupo(s) alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado:

el anillo B¹ es benceno que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupo(s) sustituyente(s) seleccionado(s) de alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado, átomo de halógeno y ciano; o heterociclo aromático monocíclico de 6 miembros que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupo(s) sustituyente(s) seleccionado(s) de alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado, átomo de halógeno y ciano:

R¹ es hidrógeno, átomo de halógeno, lineal o ramificado C₁₋₈alcoxilo o alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado que puede estar sustituido con de 1 a 6 átomo(s) de halógeno:

R^{2a} es la fórmula a continuación:



en la que Z' representa un enlace sencillo, alquileo C₁₋₆, -Alk-O-, o -Alk¹-O-Alk²-,

en la que Alk, Alk¹ y Alk² representan cada uno independientemente alquileo C₁₋₆, y el enlace en el extremo derecho representa un enlace al anillo C,

el anillo C representa un grupo hidrocarbonado aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico de 6 a 14 miembros o un grupo heterocíclico aromático, monocíclico o bicíclico de 5 a 14 miembros,

R³ y R⁴ representan cada uno independientemente hidrógeno, átomo de halógeno, alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado que puede estar sustituido con de 1 a 6 átomo(s) de halógeno, alcoxilo C₁₋₈ lineal o ramificado que puede estar sustituido con de 1 a 6 átomo(s) de halógeno, alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado sustituido con un heterociclo no aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 14 miembros, o carbonilo sustituido con un heterociclo no aromático, monocíclico o bicíclico de 5 a 14 miembros:

X es un enlace sencillo u -O-:

Y^a es (a) alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado que incluye un grupo que tiene 2 grupos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de alquilo, y en la que los 2 grupos sustituyentes forman un anillo junto con el carbono adyacente y que está sustituido con de 1 a 3 grupo(s) sustituyente(s) que se selecciona(n) de (i) aminocarbonilo que puede estar sustituido con alquilo que puede estar sustituido con de 1 a 3 hidroxilos, y (ii) carboxilo; o (b) cicloalquilo C₃₋₈ que está sustituido con de 1 a 3 grupo(s) alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado sustituido con carboxilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

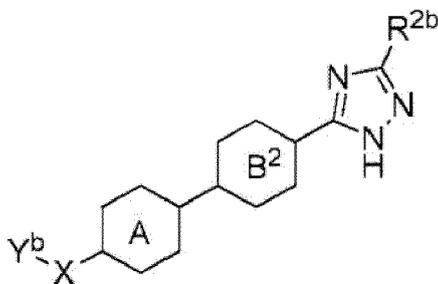
3. Compuesto según la reivindicación 2 en el que el anillo A es benceno que puede estar sustituido con de 1 a

6 átomo(s) de halógeno o piridina que puede estar sustituida con de 1 a 6 átomo(s) de halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Compuesto según la reivindicación 2 o 3 en el que el anillo B¹ es benceno que puede estar sustituido con de 1 a 6 átomo(s) de halógeno, piridina que puede estar sustituida con de 1 a 6 átomo(s) de halógeno, o pirimidina que puede estar sustituida con de 1 a 6 átomo(s) de halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 en el que X es -O-; e Y^a es alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado que incluye un grupo que tiene 2 grupos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de alquilo, y en el que los 2 grupos sustituyentes forman un anillo junto con el carbono adyacente y que está sustituido con carboxilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. Compuesto según la reivindicación 2 que se selecciona de
- ácido 1-[(5'-fluoro-4-metil-6'-(5-[2-(trifluorometoxi)fenil]1H-imidazol-2-il)-3,3'-bipiridin-6-il)oxi]metil]ciclopropanocarboxílico,
- ácido 2,2-dimetil-3-[(4-metil-5-(2-[5-[2-(trifluorometil)fenil]1H-imidazol-2-il)-pirimidin-5-il]piridin-2-il)oxi]propanoico,
- ácido 3-[(5'-fluoro-4-metil-6'-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,3'-bipiridin-6-il)oxi]-2,2-di-metilpropanoico,
- ácido 2-etil-2-[(5-[6-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)piridin-3-il]pirazin-2-il)oxi]metil]butanoico,
- ácido 3-[4-(5-[5-[4-(difluorometoxi)fenil]1H-imidazol-2-il]piridin-2-il)fenoxi]2,2-dimetilpropanoico,
- ácido 2,2-dimetil-3-[4-(5-[5-[2-(trifluorometoxi)fenil]1H-imidazol-2-il]piridin-2-il)-fenoxi]propanoico,
- ácido 2,2-dimetil-3-(4-[5-[5-(2-fenoxietil)-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il]fenoxi)-propanoico,
- ácido 2,2-dimetil-3-[(4-metil-5-[2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)pirimidin-5-il]piridin-2-il)oxi]propanoico,
- ácido 2,2-dimetil-3-[(4-metil-5-[3-metil-4-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]piridin-2-il)oxi]propanoico,
- ácido 2,2-dimetil-3-[(5-[3-metil-4-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]piridin-2-il)oxi]-propanoico,
- ácido 3-(4-[5-[5-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il]fenoxi)-2,2-dimetil-propanoico,
- ácido 2-etil-2-[(4-metil-5-[2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)pirimidin-5-il]piridin-2-il)-oxi]metil]butanoico,
- ácido 1-[(4-metil-5-[2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)pirimidin-5-il]piridin-2-il)oxi]-metil]ciclobutanocarboxílico,
- ácido 2,2-dimetil-3-[(5-[4-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]piridin-2-il)oxi]propanoico,
- ácido 3-[(5-[4-[5-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il]fenil]piridin-2-il)oxi]2,2-dimetilpropanoico,
- ácido 1-[(5'-fluoro-4-metil-6'-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,3'-bipiridin-6-il)oxi]-metil]ciclopropanocarboxílico,
- ácido 3-[(5-[3-ciano-4-[4-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il]fenil]-4-metilpiridin-2-il)oxi]2,2-dimetilpropanoico,
- ácido 2,2-dimetil-3-[4-(5-[5-[2-(trifluorometil)bencil]1H-imidazol-2-il]piridin-2-il)-fenoxi]propanoico,
- ácido 3-(4-[5-[5-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il]fenoxi)-2,2-dimetil-propanoico,
- ácido 2,2-dimetil-3-[(4-metil-5-[4-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil]piridin-2-il)oxi]-propanoico,
- ácido 3-[4-(5-[5-[(benciloxi)metil]1H-imidazol-2-il]piridin-2-il)fenoxi]2,2-dimetilpropanoico,
- ácido 3-[4-[5-(4-ch)oro-5-fenil-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il]fenoxi]-2,2-dimetil-propanoico,
- ácido 2,2-dimetil-3-(4-[5-[5-(tiofen-2-il)-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il]fenoxi)-propanoico,
- ácido 3-[(5-[4-[5-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il]fenil]-4-metilpiridin-2-il)oxi]2,2-dimetilpropanoico, y
- ácido 2,2-dimetil-3-[4-[5-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]fenoxi]propanoico,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto está representado por la fórmula general (1-B):



(1-B)

en la que el anillo A representa benceno que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupo(s) alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado; o heterociclo aromático monocíclico de 6 miembros que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupo(s) alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado;

el anillo B² representa benceno que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupo(s) sustituyente(s) seleccionado(s) de halógeno y ciano; o heterociclo aromático monocíclico de 6 miembros que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupo(s) sustituyente(s) seleccionado(s) de halógeno y ciano;

R^{2b} representa alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado que puede estar sustituido con de 1 a 6 átomo(s) de halógeno, alcoxilo C₁₋₈ lineal o ramificado que puede estar sustituido con de 1 a 6 átomo(s) de halógeno, alquiltio C₁₋₈ lineal o ramificado, un grupo hidrocarbonado aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico de 6 a 14 miembros que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupo(s) alcoxilo C₁₋₈ lineal o ramificado, un grupo heterocíclico no aromático, monocíclico o bicíclico de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido con de 1 a 3 átomo(s) de halógeno, cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido con de 1 a 7 átomo(s) de halógeno, ariloxilo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 6 a 14 miembros que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupo(s) seleccionado(s) de un átomo de halógeno y ciano, heteroariloxilo monocíclico o bicíclico de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupo(s) alquilo, cicloalquiloxilo C₃₋₈ o alcoxilo C₁₋₈ lineal o ramificado sustituido con cicloalquilo C₃₋₈,

X representa un enlace sencillo u -O-;

Y^b representa (a) alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado que incluye un grupo que tiene 2 grupos sustituyentes en el mismo átomo de carbono de alquilo, y en la que los 2 grupos sustituyentes forman un anillo junto con el carbono adyacente y que está sustituido con carboxilo; o (b) cicloalquilo C₃₋₈ que está sustituido con de 1 a 3 grupo(s) sustituyente(s) que se selecciona(n) de carboxialquilo, carboxilo, alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado sustituido con alcoxilo C₁₋₈ lineal o ramificado y aminocarbonilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Compuesto según la reivindicación 7, en el que el anillo A es benceno que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupo(s) alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado; o piridina que puede estar sustituida con de 1 a 3 grupo(s) alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Compuesto según la reivindicación 7 u 8, en el que el anillo B² es benceno que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupo(s) sustituyente(s) seleccionado(s) de halógeno y ciano, piridina que puede estar sustituida con de 1 a 3 grupo(s) sustituyente(s) seleccionado(s) de halógeno y ciano; o pirimidina que puede estar sustituida con de 1 a 3 grupo(s) sustituyente(s) seleccionado(s) de halógeno y ciano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que R^{2b} es alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado que puede estar sustituido con de 1 a 6 átomo(s) de halógeno, alcoxilo C₁₋₈ lineal o ramificado que puede estar sustituido con de 1 a 6 átomo(s) de halógeno, un grupo hidrocarbonado aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico de 6 a 14 miembros que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupo(s) alcoxilo C₁₋₈ lineal o ramificado, o ariloxilo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 6 a 14 miembros que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupo(s) seleccionado(s) de un átomo de halógeno y ciano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que X es -O-, e Y^b es alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado que puede estar sustituido con carboxilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo.

12. Compuesto según la reivindicación 7, que se selecciona de
- 5 ácido 2,2-dimetil-3-[(5-{4-[3-(propan-2-iloxi)-1H-1,2,4-triazol-5-il]fenil}piridin-2-il)-oxi]propanoico,
 ácido 3-[(5-(3-fluoro-4-[3-(propan-2-iloxi)-1H-1,2,4-triazol-5-il]fenil)-4-metilpiridin-2-il)oxi] 2,2-dimetilpropanoico,
 10 ácido 2,2-dimetil-3-((4'-metil-5-[3-(propan-2-iloxi)-1H-1,2,4-triazol-5-il]^{2,3'}-bipiridin-6'-il)oxi)propanoico,
 ácido 3-[(5-{4-[3-(4-fluorofenoxi)-1H-1,2,4-triazol-5-il]fenil}piridin-2-il)oxi]^{2,2}-dimetilpropanoico,
 15 ácido 3-[(5-{4-[3-(4-cianofenoxi)-1H-1,2,4-triazol-5-il]fenil}piridin-2-il)oxi]^{2,2}-dimetilpropanoico,
 sal de sodio del ácido 2,2-dimetil-3-[(5-{4-[3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)-1H-1,2,4-triazol-5-il]fenil}piridin-2-il)oxi]propanoico,
 20 ácido (trans-4-{4'-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]bifenil-4-il}ciclohexil)-acético,
 ácido (trans-4-{4-{5-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]piridin-2-il}fenil}-ciclohexil)acético,
 ácido [4-(5-{4-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]fenil}piridin-2-il)ciclohexil]acético,
 25 ácido 2,2-dimetil-3-({5-[4-(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]piridin-2-il)oxi]propanoico,
 ácido (4-{5-[4-(3-etoxi-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil]piridin-2-il}ciclohexil)acético,
 30 ácido 3-({5-[4-(3-etoxi-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil] 4-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2-dimetilpropanoico,
 ácido 2,2-dimetil-3-({4-metil-6'-[3-(propan-2-iloxi)-1H-1,2,4-triazol-5-il]^{3,3'}-bipiridin-6-il)oxi)propanoico,
 ácido 3-[(5-{4-[3-(2,4-difluorofenoxi)-1H-1,2,4-triazol-5-il]fenil}piridin-2-il)oxi]^{2,2}-dimetilpropanoico, y
 35 ácido 3-[(5-(3-fluoro-4-[3-(4-fluorofenoxi)-1H-1,2,4-triazol-5-il]fenil)-4-metilpiridin-2-il)oxi] 2,2-dimetilpropanoico,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 40 13. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 45 14. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o composición farmacéutica según la reivindicación 13, para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad.
15. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, para su uso en la prevención o el tratamiento de obesidad.
- 50 16. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, para su uso en la prevención o el tratamiento de hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo lipídico o esteatosis hepática.
17. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, para su uso en la prevención o el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, complicaciones de la diabetes (incluyendo neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética y macroangiopatía diabética), arteriosclerosis, hipertensión, trastorno cerebrovascular, arteriopatía coronaria, disnea, lumbago o gonartrosis.
- 55 18. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, para su uso en la prevención o el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 o complicaciones de la diabetes.
- 60 19. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, para su uso en la prevención o el tratamiento de hiperquilomicronemia familiar.
- 65 20. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo lipídico, esteatosis hepática, diabetes mellitus tipo 2, complicaciones de la diabetes

(incluyendo neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética y macroangiopatía diabética), arteriosclerosis, hipertensión, trastorno cerebrovascular, arteriopatía coronaria, disnea, lumbago o gonartrosis.

- 5 21. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de hiperquilomicronemia familiar.