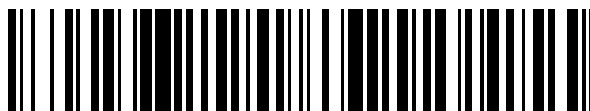


19

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 728 336**

51 Int. Cl.:

C07C 259/06 (2006.01)**A61K 31/166** (2006.01)**A61P 31/04** (2006.01)**A61P 43/00** (2006.01)**C07D 309/12** (2006.01)**C07D 305/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/JP2014/056864**87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14142298**96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14763168 (3)**97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 2975022**54 Título: **Nuevo derivado de ácido hidroxámico o sal del mismo**

30 Prioridad:

15.03.2013 JP 2013052798

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

23.10.2019

73 Titular/es:

**FUJIFILM TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.
(100.0%)
14-1, Kyobashi 2-chome, Chuo-Ku
Tokyo 104-0031, JP**

72 Inventor/es:

**SHOJI, MUNEO;
SUGAYA, NAOMI y
YASOBU, NAOKO**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier**Observaciones:****Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 728 336 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevo derivado de ácido hidroxámico o sal del mismo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un nuevo derivado de ácido hidroxámico o una sal del mismo que tiene actividad inhibidora frente a uridildifosfo (UDP)-3-O-acil-N-acetilglucosamina desacetilasa (LpxC), y un agente antibacteriano que los comprende.

10

Técnica anterior

Las bacterias Gram-negativas tienen una membrana externa compuesta de una bicapa lipídica, que no se encuentra en las bacterias Gram-positivas y, por lo tanto, tienden a tener una resistencia al fármaco más fuerte que la de las bacterias Gram-positivas, en relación con los problemas asociados con la permeabilidad del fármaco. Además, se sabe que las bacterias Gram-negativas tienen una pluralidad de proteínas de flujo hacia el exterior del fármaco, que también se sabe que están implicadas en la resistencia al fármaco (Documento No Relacionado con Patentes 1). El lipopolisacárido (LPS), un constituyente principal de la membrana externa, también está muy implicado como endotoxina en la toxicidad.

20

Entre las bacterias Gram-negativas, en particular, se sabe que *Pseudomonas aeruginosa* tiene una fuerte tendencia a exhibir resistencia intrínseca a varios fármacos antibacterianos. *Pseudomonas aeruginosa* reside ampliamente en un medio natural o en un medio de vida, pero es una bacteria atenuada que generalmente no muestra patogenicidad en personas sanas. Sin embargo, esta bacteria es un patógeno que causa enfermedades infecciosas agudas graves, tales como sepsis, en pacientes con una enfermedad subyacente grave, pacientes, llamados hospedadores comprometidos, que utilizan un inmunosupresor como resultado de un trasplante o similar, y pacientes bajo prácticas médicas tales como cateterización médica, canulación traqueal u operación quirúrgica. *Pseudomonas aeruginosa* es por lo tanto una bacteria causativa importante para las enfermedades infecciosas oportunistas o las enfermedades infecciosas nosocomiales. En años recientes, *Pseudomonas aeruginosa* que ha adquirido resistencia a los fármacos de carbapenemo, fármacos de quinolona o fármacos de aminoglucósidos, etc., que originalmente se esperaba que fueran eficaces contra *Pseudomonas aeruginosa* a menudo se ha aislado clínicamente en entornos médicos (Documento No Relacionado con Patentes 2). Además, también se ha aislado *Pseudomonas aeruginosa* resistente a múltiples fármacos que ha adquirido resistencia a todos estos fármacos de tres linajes (Documento No Relacionado con Patentes 3). Dado que existen pocos agentes terapéuticos útiles para la infección por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a múltiples fármacos, las enfermedades infecciosas refractarias causadas por ello son problemas globales importantes. Así, ha sido fuertemente demandado el desarrollo de un fármaco con un mecanismo de acción novedoso.

25

30

35

40

La UDP-3-O-acil-N-acetilglucosamina desacetilasa (LpxC) es una enzima responsable de la síntesis del lípido A (ancla hidrófoba para LPS, un componente de la membrana externa). La biosíntesis de lípido A consiste en reacciones de 10 etapas. LpxC cataliza la segunda etapa de las reacciones de biosíntesis y disocia el grupo acetilo de UDP-3-O-acil-N-acetilglucosamina (Documento No Relacionado con Patentes 4). El lípido A es un componente esencial para la formación de la membrana externa y, finalmente, es esencial para la supervivencia de las bacterias Gram-negativas (Documento No Relacionado con Patentes 5). LpxC es una enzima limitante de la velocidad importante para el proceso de biosíntesis del lípido A y es una enzima esencial para la biosíntesis del lípido A. Por lo tanto, se espera que un fármaco que inhibe la actividad de LpxC sirva como un agente antibacteriano eficaz para las bacterias Gram-negativas, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, en particular, *Pseudomonas aeruginosa* resistente a fármacos debido a su mecanismo de acción diferente al de los fármacos convencionales.

45

50

Los compuestos que tienen actividad inhibidora de LpxC eran conocidos hasta ahora (Documentos de Patente 1 a 7).

Sin embargo, el nuevo derivado de ácido hidroxámico o una sal del mismo de la presente invención que tiene actividad inhibidora de LpxC, y un agente antibacteriano que lo comprende no era conocido hasta el momento.

55

Documentos de la técnica anterior**Documentos de Patente**

60

Documento de Patente 1: Folleto de la Publicación Internacional Núm. WO 04/062601
 Documento de Patente 2: Folleto de la Publicación Internacional Núm. WO 07/069020
 Documento de Patente 3: Folleto de la Publicación Internacional Núm. WO 08/154642
 Documento de Patente 4: Folleto de la Publicación Internacional Núm. WO 10/031750
 Documento de Patente 5: Folleto de la Publicación Internacional Núm. WO 10/017060

Documento de Patente 6: Folleto de la Publicación Internacional Núm. WO 10/032147
 Documento de Patente 7: Folleto de la Publicación Internacional Núm. WO 11/132712

Documentos No Relacionados con Patentes

- 5 Documento No Relacionado con Patentes 1: Clinical Infectious Disease (2002) Mar 1, 34, pág. 634-640.
 Documento No Relacionado con Patentes 2: J. Antimicrob. Chemother (2003) 14 de enero, 51, pág. 347-352.
 Documento No Relacionado con Patentes 3: Jpn. J. Antibiotics (2006), 59 (5), pág. 355-363.
 Documento No Relacionado con Patentes 4: J. Biol. Chem. (1995) 22 de diciembre, 270, pág. 30384-30391.
 Documento No Relacionado con Patentes 5: J. Bacteriol. (1987), 169, pág. 5408-5415

Compendio de la invención

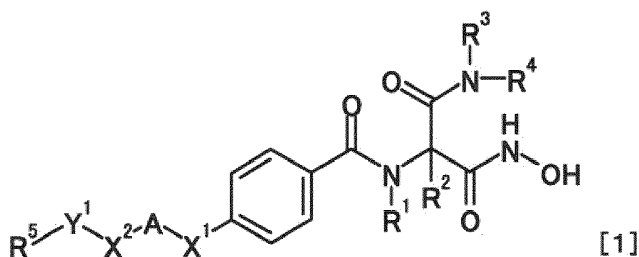
Problema a ser resuelto por la invención

15 Un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto que exhiba una fuerte actividad antibacteriana contra bacterias Gram-negativas, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa* y sus bacterias resistentes a los fármacos mediante la inhibición de LpxC, y sea farmacéuticamente útil.

Medios para resolver el problema

20 En estas circunstancias, los autores de la presente invención han realizado estudios diligentes y, en consecuencia, han completado la presente invención al encontrar que un compuesto representado por la fórmula general [1]:

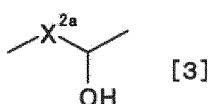
25 [Fórmula 1]



en donde

- 30 R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C3-C8 opcionalmente sustituido o un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido;
 R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C3-C8 opcionalmente sustituido o un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido;
 R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido;
 35 R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C3-C8 opcionalmente sustituido, grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo hidrocarbonado aromático opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; X¹ representa un grupo alquileno C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquenileno C2-C6 opcionalmente sustituido o un grupo alquinileno C2-C6 opcionalmente sustituido;
 40 A representa un grupo cicloalquileno C3-C8 opcionalmente sustituido o un grupo hidrocarbonado aromático divalente opcionalmente sustituido;
 X² representa un grupo representado por la fórmula general [3]:

[Fórmula 3]



- 45 en donde X^{2a} representa un grupo alquileno C1-C5 opcionalmente sustituido, siempre que X^{2a} esté unido a Y¹; Y¹ representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; y
 50 R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo C2-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquinilo C2-C6 opcionalmente sustituido, un grupo hidrocarbonado aromático opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico que contiene oxígeno opcionalmente sustituido, un

grupo protector de hidroxilo o un grupo protector de tiol, como se define adicionalmente en la reivindicación 1 o una sal de la misma, tiene un fuerte efecto inhibidor de LpxC y tiene una fuerte actividad antibacteriana contra bacterias Gram-negativas incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*.

5

Efectos ventajosos de la invención

Un compuesto representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo tiene un fuerte efecto inhibidor de LpxC y tiene una fuerte actividad antibacteriana contra bacterias Gram-negativas, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*. El compuesto representado por la fórmula general [1] o la sal del mismo es, por lo tanto, útil como agente antibacteriano. En otro aspecto, el compuesto representado por la fórmula general [1] o la sal del mismo tiene una excelente seguridad y farmacocinética y es útil como agente antibacteriano.

10

Modo para llevar a cabo la invención

15

La presente invención se describirá a continuación en detalle.

En la presente memoria descriptiva, cada término es el definido a continuación, a menos que se especifique lo contrario.

20

El átomo de halógeno significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

25

El grupo alquilo C1-C6 significa un grupo alquilo C1-C6 de cadena lineal o ramificada, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo sec-butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo y un grupo hexilo, por ejemplo.

30

El grupo alquilo C2-C6 significa un grupo alquilo C1-C6 de cadena lineal o ramificada tal como un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo sec-butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo y un grupo hexilo, por ejemplo.

35

El grupo alqueno C2-C6 significa un grupo alqueno C2-C6 de cadena lineal o cadena ramificada tal como un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo propenilo, un grupo isopropenilo, un grupo butenilo, un grupo isobutenilo, un grupo 1,3-butadienilo, un grupo pentenilo y un grupo hexenilo, por ejemplo.

40

El grupo cicloalquilo C3-C8 significa un grupo cicloalquilo C3-C8 tal como un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo, por ejemplo.

45

El grupo de hidrocarbonado aromático significa, por ejemplo, un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo indanilo, un grupo indenilo, un grupo tetrahidronaftilo, un grupo dihidronaftilo, un grupo benzocicloheptilo, un grupo dihidro-5H-benzocicloheptenilo o un grupo 5H-benzocenceno, por ejemplo.

50

El grupo aralquilo C1-C6 significa un grupo aralquilo C1-C6 tal como un grupo bencilo, un grupo difenilmetilo, un grupo tritilo, un grupo fenetilo o un grupo naftilmetilo, por ejemplo.

55

El grupo alquileno C1-C6 significa un grupo alquileno C1-C6 de cadena lineal o cadena ramificada tal como un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo propileno, un grupo butileno, un grupo pentileno o un grupo hexileno.

60

El grupo alquileno C1-C5 significa un grupo alquileno C1-C5 de cadena lineal o cadena ramificada tal como un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo propileno, un grupo butileno o un grupo pentileno.

El grupo alquilenilo C2-C6 significa un grupo alquilenilo C2-C6 de cadena lineal o cadena ramificada, tal como un grupo vinileno, un grupo propenileno, un grupo 1-butenileno, un grupo 2-butenileno, un grupo 1-pentenileno o un grupo 1-hexenileno.

El grupo alquilenilo C2-C6 significa un grupo alquilenilo C2-C6 de cadena lineal o cadena ramificada tal como un grupo etinileno, un grupo propinileno, un grupo 1-butinileno, un grupo 2-butinileno, un grupo 1-pentinileno o un grupo 1-hexinileno.

El grupo cicloalquilenilo C3-C8 significa un grupo cicloalquilenilo C3-C8 tal como un grupo 1,1-ciclopropileno, un grupo 1,2-ciclopropileno, un grupo 1,1-ciclobutileno, un grupo 1,2-ciclobutileno, un grupo 1,3-ciclobutileno, un grupo 1,2-ciclopentileno, un grupo 1,3-ciclopentileno, un grupo 1,1-ciclohexileno, un grupo 1,2-ciclohexileno y un grupo 1,4-

ciclohexileno, por ejemplo.

5 El grupo alcoxi C1-C6 significa un grupo alquil(C1-C6)oxi de cadena lineal o ramificada tal como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo pentiloxi y un grupo hexiloxi, por ejemplo.

El grupo aralcoxi C1-C6 significa un grupo aralquil(C1-C6)oxi tal como un grupo benciloxi, un grupo fenetiloxi y un grupo naftilmetiloxi, por ejemplo.

10 El grupo ariloxi significa un grupo fenoxi o un grupo naftiloxi, por ejemplo.

El grupo alcoxi(C1-C6)alquilo C1-C6 significa un grupo alquil(C1-C6)oxialquilo C1-C6, tal como un grupo metoximetilo y un grupo 1-etoxietilo, por ejemplo.

15 El grupo aralcoxi(C1-C6)alquilo C1-C6 significa un grupo aralquil(C1-C6)oxialquilo C1-C6, tal como un grupo benciloximetilo y un grupo fenetiloximetilo, por ejemplo.

El grupo alcanoil C2-C12 significa un grupo alcanoil C2-C12 de cadena lineal o cadena ramificada, tal como un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo valerilo, un grupo isovalerilo y un grupo pivaloil, por ejemplo.

20 El grupo aroilo significa un grupo benzoilo o un grupo naftoil, por ejemplo.

El grupo carbonilo heterocíclico significa un grupo nicotinoil, un grupo tienoil, un grupo pirrolidinocarbonilo o un grupo furoil, por ejemplo.

25 El grupo aminoacetilo (α -sustituido) significa un grupo aminoacetilo (α -sustituido) opcionalmente protegido en el extremo N derivado de un aminoácido (los ejemplos del aminoácido incluyen glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, cisteína, metionina, ácido aspártico, ácido glutámico, asparragina, glutamina, arginina, lisina, histidina, hidroxilisina, fenilalanina, tirosina, triptófano, prolina, hidroxiprolina, etc.), por ejemplo.

30 El grupo acilo significa un grupo formilo, un grupo succinilo, un grupo glutarilo, un grupo maleoil, un grupo ftaloil, un grupo alcanoil C2-C12, un grupo aroilo, un grupo carbonilo heterocíclico o un grupo aminoacetilo (α -sustituido), por ejemplo.

35 El grupo acilalquilo C1-C6 significa un grupo acilalquilo C1-C6, tal como un grupo acetilmetilo, un grupo benzoilmetilo y un grupo 1-benzoiletilo, por ejemplo.

El grupo aciloxialquilo C1-C6 significa un grupo aciloxialquilo C1-C6, tal como un grupo acetoximetilo, un grupo propioniloximetilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo benzoiloximetilo y un grupo 1-(benzoiloxi)etilo, por ejemplo.

40 El grupo alcoxi(C1-C6)carbonilo significa un grupo alquil(C1-C6)oxicarbonilo de cadena lineal o cadena ramificada tal como un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo isopropoxicarbonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo y un grupo 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, por ejemplo.

45 El grupo aralcoxi(C1-C6)carbonilo significa un grupo aralquil(C1-C6)oxicarbonilo tal como un grupo benciloxicarbonilo y un grupo feniloxicarbonilo, por ejemplo.

El grupo ariloxicarbonilo significa un grupo feniloxicarbonilo o un grupo naftiloxicarbonilo, por ejemplo.

50 El grupo alquil(C1-C6)amino significa un grupo alquil(C1-C6)amino de cadena lineal o cadena ramificada tal como un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, un grupo isopropilamino, un grupo butilamino, un grupo sec-butilamino, un grupo terc-butilamino, un grupo pentilamino y un grupo hexilamino, por ejemplo.

55 El grupo dialquil(C1-C6)amino significa un grupo di(alquil C1-C6)amino tal como un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo dipropilamino, un grupo diisopropilamino, un grupo dibutilamino, un grupo di(terc-butil)amino, un grupo dipentilamino, un grupo dihexilamino, un grupo (etil)(metil)amino y un grupo (metil)(propil)amino, por ejemplo.

60 El grupo alquil(C1-C6)tio significa un grupo alquil(C1-C6)tio tal como un grupo metiltio, un grupo etiltio y un grupo propiltio, por ejemplo.

El grupo ariltio significa un grupo feniltio o un grupo naftiltio, por ejemplo.

El grupo alquil(C1-C6)sulfonilo significa un grupo alquil(C1-C6)sulfonilo tal como un grupo metilsulfonilo, un grupo

etilsulfonilo y un grupo propilsulfonilo, por ejemplo.

El grupo arilsulfonilo significa un grupo bencenosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo o un grupo naftalenosulfonilo, por ejemplo.

5 El grupo alquilsulfonilo significa un grupo alquil(C1-C6)sulfonilo tal como un grupo metilsulfonilo, un grupo trifluorometilsulfonilo y un grupo etilsulfonilo, por ejemplo.

El grupo arilsulfonilo significa un grupo bencenosulfonilo o un grupo p-toluenosulfonilo, por ejemplo.

10 El grupo sililo significa un grupo trimetilsililo, un grupo trietilsililo o un grupo tributilsililo, por ejemplo.

El grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno significa un grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno que contiene solo un átomo de nitrógeno como heteroátomo que forma el anillo, tal como un grupo azetidilo, un grupo pirrolidino, un grupo pirrolino, un grupo pirrolo, un grupo pirrolidino, un grupo piperidilo, un grupo tetrahidropiridilo, un grupo piridilo, un grupo homopiperidino, un grupo octahidroazocinilo, un grupo imidazolidino, un grupo imidazolinilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolidino, un grupo pirazolinilo, un grupo pirazolilo, un grupo piperazino, a pirazino, un grupo piridazino, un grupo pirimidino, un grupo homopiperazino, un grupo triazino, un grupo triazolilo y un grupo tetrazolilo, por ejemplo.

15 El grupo heterocíclico monocíclico que contiene oxígeno significa un grupo heterocíclico monocíclico que contiene oxígeno que contiene solo un átomo de oxígeno como heteroátomo que forma el anillo, tal como un grupo tetrahidrofurano, un grupo furano, un grupo tetrahidropirano y un grupo pirano, por ejemplo.

20 El grupo heterocíclico monocíclico que contiene azufre significa un grupo tienilo, por ejemplo.

El grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno y oxígeno significa un grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno y oxígeno que contiene solo un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno como heteroátomos que forman el anillo, tal como un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo oxadiazolilo y un grupo morfolinilo, por ejemplo.

30 El grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno y azufre significa un grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno y azufre que contiene solo un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre como heteroátomos que forman el anillo, tal como un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo 1-oxidotiomorfolinilo y un grupo 1,1-dioxidotiomorfolinilo, por ejemplo.

35 El grupo heterocíclico monocíclico significa un grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno, un grupo heterocíclico monocíclico que contiene oxígeno, un grupo heterocíclico monocíclico que contiene azufre, un grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno y oxígeno o un grupo heterocíclico monocíclico que contiene nitrógeno y nitrógeno.

40 El grupo heterocíclico bicíclico que contiene nitrógeno significa un grupo heterocíclico bicíclico que contiene nitrógeno que contiene solo un átomo de nitrógeno como heteroátomo que forma el anillo, tal como un grupo indolinilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolinilo, un grupo isoindolilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo indazolilo, un grupo benzotriazolilo, un grupo quinolilo, un grupo tetrahydroquinolinilo, un grupo tetrahydroisoquinolinilo, un grupo isoquinolinilo, un grupo quinolizino, un grupo cinolinilo, un grupo ftalazino, un grupo quinazolinilo, un grupo dihydroquinoxalino, un grupo quinoxalino, un grupo nafiridino, un grupo purinilo, un grupo pteridino y un grupo quinuclidino, por ejemplo.

45 El grupo heterocíclico bicíclico que contiene oxígeno significa un grupo heterocíclico bicíclico que contiene oxígeno que contiene solo un átomo de oxígeno como heteroátomo que forma el anillo, tal como un grupo 2,3-dihydrobenzofurano, un grupo benzofurano, un grupo isobenzofurano, un grupo cromanilo, un grupo cromenilo, un grupo isocromanilo, un grupo 1,3-benzodioxolilo, un grupo 1,3-benzodioxano y un grupo 1,4-benzodioxano, por ejemplo.

50 El grupo heterocíclico bicíclico que contiene azufre significa un grupo heterocíclico bicíclico que contiene azufre que contiene solo un átomo de azufre como heteroátomo que forma el anillo, tal como un grupo 2,3-dihydrobenzotieno y un grupo benzotieno, por ejemplo.

55 El grupo heterocíclico bicíclico que contiene nitrógeno y oxígeno significa un grupo heterocíclico bicíclico que contiene oxígeno y nitrógeno que contiene solo un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno como heteroátomos que forman el anillo, tal como un grupo benzoxazolilo, un grupo benzisoxazolilo, un grupo benzoxadiazolilo, un grupo benzomorfolinilo, un grupo dihidropirano, un grupo dihidrodioxinopiridilo y un grupo dihidropiridooxazino, por ejemplo.

60

El grupo heterocíclico bicíclico que contiene nitrógeno y azufre significa un grupo heterocíclico bicíclico que contiene nitrógeno y azufre que contiene solo un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre como heteroátomos que forman el anillo, tal como un grupo benzotiazolilo, un grupo benzisotiazolilo y un grupo benzotiadiazolilo. por ejemplo.

5 El grupo heterocíclico bicíclico significa un grupo heterocíclico bicíclico que contiene nitrógeno, un grupo heterocíclico bicíclico que contiene oxígeno, un grupo heterocíclico bicíclico que contiene azufre, un grupo heterocíclico bicíclico que contiene nitrógeno y oxígeno o un grupo heterocíclico bicíclico que contiene nitrógeno y azufre.

10 El grupo heterocíclico significa un grupo heterocíclico monocíclico o un grupo heterocíclico bicíclico.

El grupo heterocíclico que contiene oxígeno significa un grupo heterocíclico monocíclico que contiene oxígeno o un grupo heterocíclico bicíclico que contiene oxígeno.

15 El grupo hidrocarbonado aromático divalente significa un grupo divalente formado por la eliminación de un átomo de hidrógeno arbitrario de, tal como un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo indanilo, un grupo indenilo, un grupo tetrahidronaftilo, un grupo dihidronaftilo, un grupo dihidronaftilo, un grupo benzocicloheptilo, un grupo dihidro-5H-benzocicloheptenilo o un grupo 5H-benzocicloheptenilo, por ejemplo.

20 El grupo heterocíclico oxi significa un grupo pirrolidiniloxi, un grupo piperidiniloxi, un grupo piperaziniloxi, un grupo morfoliniloxi, un grupo tiomorfoliniloxi, un grupo tetrahidrofuraniloxi, un grupo tetrahidropiraniloxi, un grupo tetrahidrotiopiraniloxi, un grupo piridiloxi o un grupo pirimidiniloxi, por ejemplo.

25 El grupo protector de amino denota un grupo aralquilo C1-C6, un grupo alcoxi(C1-C6)alquilo C1-C6, un grupo acilo, un grupo alcoxi(C1-C6)carbonilo, un grupo aralcoxi(C1-C6)carbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo alquil(C1-C6)sulfonilo, un grupo arilsulfonilo y un grupo sililo.

30 El grupo protector de imino denota un grupo alcanilo C2-C12 de cadena lineal o cadena ramificada tal como un grupo acetilo, un grupo propionilo y un grupo isovalerilo.

35 El grupo protector de hidroxilo denota un grupo alquilo C1-C6, un grupo alquenilo C2-C6, un grupo aralquilo C1-C6, un grupo alcoxi(C1-C6)alquilo C1-C6, un grupo aralcoxi(C1-C6)alquilo C1-C6, un grupo acilo, un grupo alcoxi(C1-C6)carbonilo, un grupo aralcoxi(C1-C6)carbonilo, un grupo alquil(C1-C6)sulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo sililo, un grupo tetrahidrofuranilo y un grupo tetrahidropiranilo.

40 El grupo protector de tior denota un grupo alquilo C1-C6, un grupo alquenilo C2-C6, un grupo aralquilo C1-C6, un grupo alcoxi(C1-C6)alquilo C1-C6, un grupo acilo y un grupo sililo.

45 El grupo protector de carboxilo denota un grupo alquilo C1-C6, un grupo alquenilo C2-C6, un grupo hidrocarbonado aromático, un grupo aralquilo C1-C6, un grupo alcoxi(C1-C6)alquilo C1-C6, un grupo aralcoxi(C1-C6)alquilo C1-C6, un grupo acilalquilo C1-C6, un grupo aciloxialquilo C1-C6 y un grupo sililo.

50 Los ejemplos del grupo eliminable incluyen un átomo de halógeno, un grupo alquil(C1-C6)sulfoniloxi y un grupo arilsulfoniloxi.

Los ejemplos de los hidrocarburos alifáticos incluyen pentano, hexano, ciclohexano y decahidronaftaleno.

Los ejemplos de los hidrocarburos halogenados incluyen cloruro de metileno, cloroformo y dicloroetano.

55 Los ejemplos de los alcoholes incluyen metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol y 2-metil-2-propanol.

Los ejemplos de los éteres incluyen dietil éter, diisopropil éter, dioxano, tetrahidrofurano, anisol, etilenglicol dimetil éter, dimetil éter de dietilenglicol y dietil éter de dietilenglicol.

Los ejemplos de las cetonas incluyen acetona, 2-butanona y 4-metil-2-pentanona.

Los ejemplos de los ésteres incluyen acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo y acetato de butilo.

Los ejemplos de las amidas incluyen N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona.

60

Los ejemplos de los hidrocarburos aromáticos incluyen benceno, tolueno y xileno.

En la presente memoria descriptiva, cada grupo de sustituyentes es el definido a continuación.

- Grupo de sustituyentes A: un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo oxo, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C3-C8 opcionalmente sustituido, grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquil(C1-C6)amino opcionalmente sustituido, un grupo dialquil(C1-C6)amino opcionalmente sustituido, un grupo hidrocarbonado aromático opcionalmente sustituido, un grupo ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo ariltio opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico oxi opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo imino opcionalmente protegido, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido y un grupo carboxilo opcionalmente protegido.
- Grupo de sustituyentes B: un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo oxo, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alqueno C2-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquino C2-C6 opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C3-C8 opcionalmente sustituido, grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquil(C1-C6)amino opcionalmente sustituido, un grupo dialquil(C1-C6)amino opcionalmente sustituido, un grupo hidrocarbonado aromático opcionalmente sustituido, un grupo ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo ariltio opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico oxi opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo imino opcionalmente protegido, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido y un grupo carboxilo opcionalmente protegido.
- Grupo de sustituyentes C: un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alqueno C2-C6, un grupo alquino C2-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo acilo, un grupo alquil(C1-C6)amino, un grupo dialquil(C1-C6)amino, un grupo alquil(C1-C6)tio, un grupo alquil(C1-C6)sulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo cicloalquilo C3-C8, un grupo hidrocarbonado aromático, un grupo heterocíclico, un grupo carbamoilo, un grupo amino, un grupo carboxilo y un grupo hidroxilo.
- Grupo de sustituyentes α : un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo oxo, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo alqueno C2-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquino C2-C6 opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C3-C8 opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo hidrocarbonado aromático opcionalmente sustituido, un grupo ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo ariltio opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico oxi opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido y un grupo carboxilo opcionalmente protegido.
- 5 El grupo alquilo C1-C6 o el grupo alcoxi C1-C6 de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes A.
- 10 El grupo cicloalquilo C3-C8 de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes B.
- 15 El grupo alquilo C1-C6 o el grupo alcoxi C1-C6 de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes A.
- 20 El grupo cicloalquilo C3-C8 de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes B.
- 25 El grupo alquilo C1-C6 de R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes A.
- 30 El grupo alquilo C1-C6 o el grupo alcoxi C1-C6 de R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes A.
- 35 El grupo cicloalquilo C3-C8 de R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes B.
- 40 El grupo hidrocarbonado aromático o el grupo heterocíclico de R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes B.
- 45 El grupo alqueno C1-C6, el grupo alqueno C2-C6 o el grupo alquino C2-C6 de X^1 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes B.
- 50 El grupo cicloalqueno C3-C8 o el grupo hidrocarbonado aromático divalente de A está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes B.
- 55 El grupo alqueno C1-C5 de X^2 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes B.
- 60 El grupo alquilo C1-C6, el grupo alqueno C2-C6 o el grupo alquino C2-C6 de R^5 está opcionalmente sustituido con

uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes A.

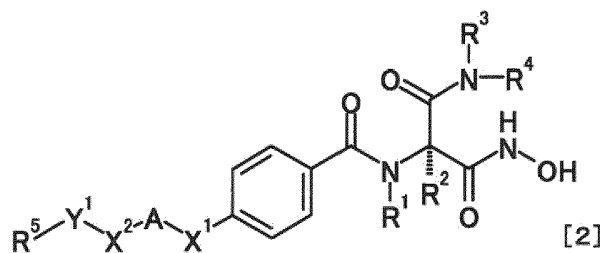
El grupo hidrocarbonado aromático o el grupo heterocíclico que contiene oxígeno de R⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes B.

El grupo carbamoilo, el grupo cicloalquilo C3-C8, el grupo alcoxi C1-C6, el grupo alquil(C1-C6)amino, el grupo dialquil(C1-C6)amino, el grupo hidrocarbonado aromático, el grupo ariloxi, el grupo ariltio, el grupo heterocíclico y el grupo heterocíclico oxi en el grupo de sustituyentes A están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes C.

El grupo carbamoilo, el grupo alquilo C1-C6, el grupo alqueno C1-C6, el grupo alquino C1-C6, el grupo cicloalquilo C3-C8, el grupo alcoxi C1-C6, el grupo alquil(C1-C6)amino, el grupo dialquil(C1-C6)amino, el grupo hidrocarbonado aromático, el grupo ariloxi, el grupo ariltio, el grupo heterocíclico y el grupo heterocíclico oxi en el grupo de sustituyentes B están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes C.

Los ejemplos preferidos del compuesto de la presente invención incluyen los compuestos que se proporcionan a continuación.

El compuesto representado por la fórmula general [1] de la presente invención tiene carbono asimétrico. El compuesto de la presente invención puede ser un racemato o puede ser un enantiómero específico. En este contexto, el enantiómero específico es preferiblemente un compuesto representado por la siguiente fórmula general [2]:



en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X¹, X², Y¹ y A se definen como antes.

Se prefiere un compuesto en donde R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido.

Es más preferido un compuesto en donde R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno representa un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido.

Se prefiere adicionalmente un compuesto en donde cada uno de R¹ y R² es un grupo metilo.

Se prefiere un compuesto en donde R³ un átomo de hidrógeno.

Se prefiere un compuesto en donde R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido.

Es más preferido un compuesto en donde R⁴ es un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido.

Se prefiere adicionalmente un compuesto en donde R⁴ es un grupo metilo.

Se prefiere un compuesto en donde X¹ es un grupo alquilenilo C2-C6 opcionalmente sustituido.

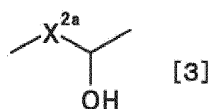
Es más preferido un compuesto en donde X¹ es un grupo etinileno.

En el compuesto, A es un grupo cicloalquilo C3-C8 divalente opcionalmente sustituido o un grupo hidrocarbonado aromático divalente opcionalmente sustituido.

Se prefiere un compuesto en donde A es un grupo hidrocarbonado aromático divalente opcionalmente sustituido.

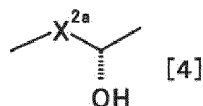
Se prefiere adicionalmente un compuesto en donde A es un grupo fenileno.

En el compuesto, X² es un grupo representado por la fórmula general [3]:



en donde X^{2a} representa un grupo alquileo C1-C5 opcionalmente sustituido, siempre que X^{2a} esté unido a Y^1 . Se prefiere un compuesto en donde X^2 está representado por la fórmula general [4]:

5



en donde X^{2a} se define como antes.

10 Se prefiere además un compuesto en donde X^{2a} es un grupo metileno opcionalmente sustituido, un grupo etileno opcionalmente sustituido o un grupo propileno opcionalmente sustituido.

El grupo alquileo C1-C5 de X^{2a} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes B.

15

Se prefiere un compuesto en donde Y^1 es un átomo de oxígeno.

Se prefiere un compuesto en donde R^5 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alqueno C2-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C2-C6 opcionalmente sustituido, un grupo protector de hidroxilo o un grupo protector de tiol, siempre que cuando X^2 es $CH(R^6)$ en donde R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metoxi, R^5 es un grupo alquilo C2-C6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes α , un grupo alqueno C2-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C2-C6 opcionalmente sustituido, un grupo protector de hidroxilo o un grupo protector de tiol.

20

25

Es más preferido un compuesto en donde R^5 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido y un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, o un grupo protector de hidroxilo, siempre que cuando X^2 es $CH(R^6)$ en donde R^6 se define como antes, R^5 es un grupo alquilo C2-C6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido y un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, o un grupo protector de hidroxilo.

30

Los ejemplos preferidos del compuesto de acuerdo con la presente invención incluyen (2S)-2-((4-((1,2-dihidroxi)etil)fenil)etil)benzoil)(metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetilmalonamida, (2S)-N-hidroxi-2-((4-((3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil)fenil)etil)benzoil)(metil)amino)-N',2-dimetilmalonamida, (2S)-2-((4-((1R)-1,2-dihidroxi)etil)fenil)etil)benzoil)(metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetilmalonamida, (2S)-2-((4-((1S)-1,2-dihidroxi)etil)fenil)etil)benzoil)(metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetilmalonamida, (2S)-N-hidroxi-2-((4-((1S)-1-hidroxi-2-metoxi)etil)fenil)etil)benzoil)(metil)amino)-N',2-dimetilmalonamida, (2S)-N-hidroxi-2-((4-((1S)-1-hidroxi-2-(2-hidroxi)etoxi)etil)fenil)etil)benzoil)(metil)amino)-N',2-dimetilmalonamida, (2S)-2-((4-((1R)-1,3-dihidroxi)propil)fenil)etil)benzoil)(metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetilmalonamida, (2S)-2-((4-((1S,2S)-1,2-dihidroxi)propil)fenil)etil)benzoil)(metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetilmalonamida, (2S)-2-((4-((1,4-dihidroxi)butil)fenil)etil)benzoil)(metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetilmalonamida y (2S)-N-hidroxi-2-((4-((1R)-1-hidroxi-3-metoxi)propil)fenil)etil)benzoil)(metil)amino)-N',2-dimetilmalonamida.

35

40

45 La (2S)-2-((4-((1R)-1,4-dihidroxi)butil)fenil)etil)benzoil)(metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetilmalonamida también se incluye en los Ejemplos preferidos del compuesto de acuerdo con la presente invención.

El compuesto representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo presenta una excelente seguridad. La seguridad se evalúa mediante diversas pruebas y se puede evaluar mediante diversas pruebas de seguridad, etc., seleccionadas, por ejemplo, entre la prueba de citotoxicidad, la prueba de hERG, la prueba de toxicidad con dosis repetidas, la prueba de inhibición de la actividad del citocromo P450 (CYP), la prueba de inhibición dependiente del metabolismo, la prueba *in vivo* de micronúcleo de ratón, la prueba *in vivo* de UDS de hígado de rata etc.

50

Los ejemplos de la sal del compuesto de fórmula general [1] pueden incluir sales conocidas habitualmente de grupos alcalinos tales como un grupo amino o de grupos ácidos tales como un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo.

55

Los ejemplos de sales de grupos alcalinos incluyen: sales con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico y ácido sulfúrico; sales con ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido

acético, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido aspártico, ácido tricloroacético y ácido trifluoroacético; y sales con ácidos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido mesitilensulfónico y ácido naftalenosulfónico.

Los ejemplos de las sales de grupos ácidos incluyen: sales con metales alcalinos tales como sodio y potasio; sales con metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; sales de amonio; y sales con bases orgánicas que contienen nitrógeno, tales como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dietilamina, dicitohexilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-β-fenetilamina, 1-efenamina y N,N'-dibenciletilendiamina.

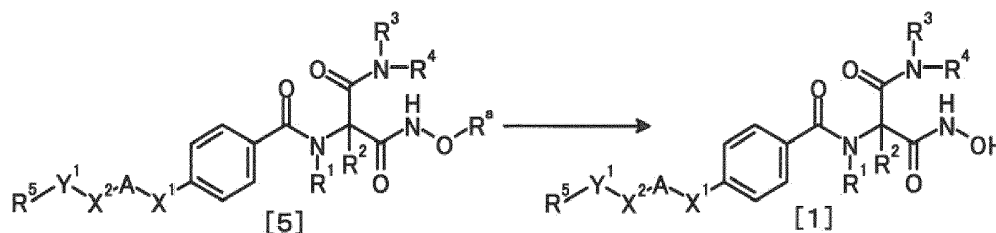
Entre estas sales, los ejemplos preferidos de la sal incluyen sales farmacológicamente aceptables.

El compuesto de fórmula general [1] o la sal del mismo puede tener isómeros (p. ej., isómeros ópticos, isómeros geométricos y tautómeros). La presente invención abarca estos isómeros. El compuesto de fórmula general [1] o la sal del mismo también incluye solvatos, hidratos y cristales en diversas formas.

A continuación, se describirá un método para producir el compuesto de la presente invención.

El compuesto de la presente invención se produce mediante la combinación de métodos conocidos per se en la técnica y se puede producir de acuerdo, por ejemplo, con los métodos de producción que se muestran a continuación.

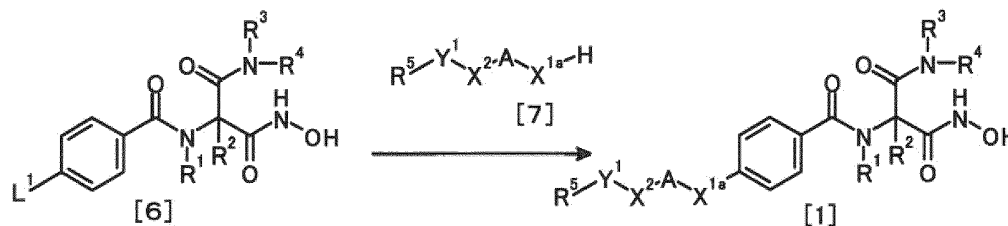
[Método de producción 1]



en donde R^a representa un grupo protector de hidroxilo; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X^1 , X^2 , Y^1 y A se definen como antes.

El compuesto de fórmula general [1] se puede producir desprotegiendo un compuesto de fórmula general [5]. Esta reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante un método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª edición, pág. 16-299, 2007, John Wiley & Sons, Inc.

[Método de producción 2]



en donde X^{1a} representa un grupo alquileno C2-C6 opcionalmente sustituido; L^1 representa un átomo de bromo o un átomo de yodo; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X^2 , Y^1 y A se definen como antes.

Como compuestos de fórmula general [7], por ejemplo, se conocen 1-(4-etinilfenil)etano-1,2-diol y (1R)-1-(4-etinilfenil)butano-1,4-diol.

El compuesto de fórmula general [1] se puede producir haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general [6] con un compuesto de fórmula general [7] en presencia o ausencia de una base, en presencia o ausencia de un catalizador de cobre, en la presencia o ausencia de un ligando y en presencia de un catalizador de paladio.

Esta reacción se puede realizar mediante un método descrito, por ejemplo, en el Folleto de la Publicación internacional Núm. WO 11/132712 o un método similar al mismo.

El disolvente utilizado en esta reacción no está particularmente limitado siempre que el disolvente no tenga un efecto adverso sobre la reacción. Sus ejemplos incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, éteres, cetonas, ésteres, amidas, hidrocarburos aromáticos, dimetilsulfóxido y agua. Estos disolventes se pueden emplear como una mezcla. Los ejemplos preferidos del disolvente incluyen éteres.

Los ejemplos de la base utilizada, si se desea, en esta reacción incluyen: bases orgánicas tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, piridina, dimetilaminopiridina y trietilamina; y bases inorgánicas tales como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de sodio. Los ejemplos preferidos de la base incluyen trietilamina.

La cantidad de la base utilizada puede ser de 1 a 50 veces los moles del compuesto de fórmula general [6] y preferiblemente es de 1 a 10 veces los moles del compuesto de fórmula general [6].

Los ejemplos del catalizador de cobre usado, si se desea, en esta reacción incluyen bromuro de cobre y yoduro de cobre.

La cantidad de catalizador de cobre utilizada puede ser de 0,01 a 50 veces los moles del compuesto de fórmula general [6] y preferiblemente es de 0,1 a 5 veces los moles del compuesto de fórmula general [6].

Los ejemplos del ligando utilizado, si se desea, en esta reacción incluyen tri-*t*-butilfosfina, triciclohexilfosfina, trifenilfosfina, tritolilfosfina, tributilfosfito, triciclohexilfosfito, trifenilfosfito, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiopropilbifenilo, 2-(di-*t*-butilfosfino)-2',4',6'-triiopropilbifenilo y 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo. Estos ligandos se pueden utilizar combinados.

La cantidad de ligando utilizada puede ser de 0,00001 a 1 veces los moles del compuesto de fórmula general [6] y preferiblemente es de 0,001 a 0,1 veces los moles del compuesto de fórmula general [6].

Los ejemplos del catalizador de paladio utilizado en esta reacción incluyen: paladios metálicos tales como paladio-carbono y negro de paladio; sales inorgánicas de paladio tales como cloruro de paladio y trihidrato de cloruro de sodio-paladio(II); sales orgánicas de paladio tales como acetato de paladio; complejos orgánicos de paladio tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio(II), dicloruro de bis(benzonitrilo)paladio(II), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), bis(dibencilidenacetona)paladio(0), dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio(II), dicloruro de bis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio(II), dicloruro de bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio(II), dicloruro de (1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolideno)(3-cloropiridil)paladio(II) y dicloruro de bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina) paladio(II); y complejos de paladio orgánicos inmovilizados con polímeros, tales como bis(acetato)trifenilfosfinapaladio(II) soportado por polímero y di(acetato)diciclohexilfenilfosfinapaladio(II) soportado por polímeros. Estos catalizadores de paladio se pueden emplear combinados.

La cantidad de catalizador de paladio utilizada puede ser de 0,00001 a 1 veces los moles del compuesto de fórmula general [6] y preferiblemente es de 0,001 a 0,1 veces los moles del compuesto de fórmula general [6].

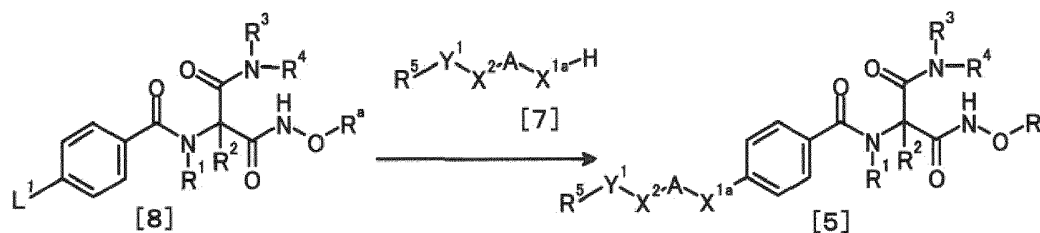
La cantidad del compuesto de fórmula general [7] utilizada es de 1 a 50 veces, preferiblemente de 1 a 5 veces, los moles del compuesto de fórmula general [6].

Esta reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de -50 a 200°C, preferiblemente de -10 a 50°C, durante 10 minutos a 48 horas.

Esta reacción se puede llevar a cabo preferiblemente bajo una atmósfera de gas inerte (por ejemplo, nitrógeno o argón).

A continuación, se describirán los métodos para producir el compuesto de fórmula general [5] y el compuesto de fórmula general [6], que son materiales de partida para la producción del compuesto de la presente invención.

[Método de producción A]



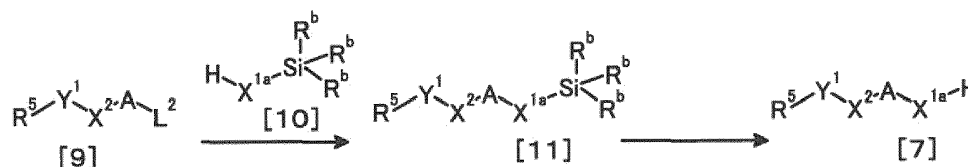
en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^a , X^2 , X^{1a} , Y^1 , A y L^1 se definen como antes.

- 5 Como compuesto de fórmula general [8] se conoce, por ejemplo, (2S)-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-pirán-2-iloxi)malonamida.

El compuesto de fórmula general [5] se puede producir de manera similar al Método de producción 2 a partir de un compuesto de fórmula general [8] y un compuesto de fórmula general [7].

10

[Método de producción B]



(B-1)

- 15 en donde tres radicales R^b son iguales o diferentes y cada uno representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo hidrocarbonado aromático; L^2 representa un átomo de bromo o un átomo de yodo; y R^5 , X^{1a} , X^2 , Y^1 y A se definen como antes.

20 Como compuestos de fórmula general [9], por ejemplo, se conocen 1-(4-yodofenil)etano-1,2-diol y 1-(4-bromofenil)-2-metoxietanol.

Como compuestos de fórmula general [10], por ejemplo, se conocen trimetilsililacetileno y triisopropilsililacetileno.

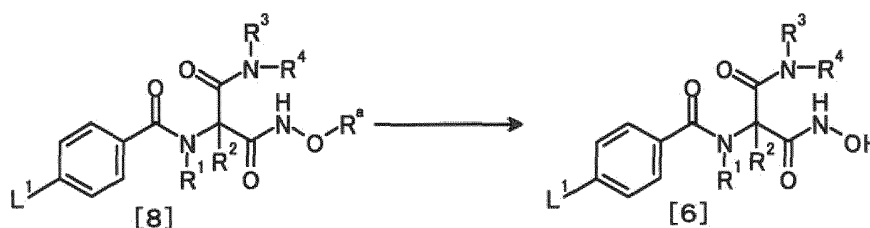
25 El compuesto de fórmula general [11] se puede producir de manera similar al Método de producción 2 a partir de un compuesto de fórmula general [9] y un compuesto de fórmula general [10].

El compuesto de fórmula general [11] se puede utilizar en la siguiente reacción sin ser aislado.

(B-2)

30 El compuesto de fórmula general [7] se puede producir desprotegiendo un compuesto de fórmula general [11]. Esta reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante un método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª edición, pág. 927-933, 2007, John Wiley & Sons, Inc.

[Método de producción C]



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^a y L^1 se definen como antes.

40 El compuesto de fórmula general [6] se puede producir desprotegiendo el compuesto de fórmula general [8] de manera similar al Método de Producción 1.

Los compuestos utilizados en los métodos de producción mencionados anteriormente pueden tener isómeros (por ejemplo, isómeros ópticos, isómeros geométricos y tautómeros). En este caso, se pueden utilizar estos isómeros. Alternativamente, los compuestos utilizados en los métodos de producción mencionados anteriormente pueden ser cualquiera de solvatos, hidratos y cristales en diversas formas. En este caso, se pueden emplear estos solvatos, hidratos y cristales en diversas formas.

Los compuestos utilizados en los métodos de producción mencionados anteriormente pueden tener un sustituyente protegible tal como un grupo amino, un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo, por ejemplo. En este caso, estos grupos pueden protegerse de antemano con grupos protectores habituales, y después de la reacción, estos grupos protectores pueden eliminarse por métodos conocidos per se en la técnica.

Para su uso como medicamento, el compuesto de fórmula general [1] de la presente invención se puede mezclar apropiadamente con coadyuvantes farmacéuticos utilizados usualmente en la formulación, tales como un excipiente, un portador y un diluyente. La preparación resultante se puede administrar por vía oral o parenteral en forma tal como comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes, gránulos, píldoras, suspensiones, emulsiones, soluciones, polvos, supositorios, gotas para los ojos, gotas nasales, gotas para los oídos, parches, ungüentos o inyecciones de acuerdo con a un método de rutina. El método de administración, la dosis y el número de dosis de la preparación pueden seleccionarse de manera apropiada según la edad, el peso corporal y los síntomas de un paciente. Generalmente, el compuesto de la presente invención se puede administrar a un adulto una vez a varias veces al día a una dosis diaria de 0,01 a 1000 mg/kg a través de una vía oral o parenteral (p. ej., inyección, infusión por goteo y administración en un sitio rectal).

A continuación, la utilidad de un compuesto típico de la presente invención se describirá con referencia a los siguientes Ejemplos de Ensayo.

Los ejemplos 1, 2, 4-12, 15, 16, 18, 21, 37, 38 y 40 son ejemplos de referencia y los compuestos correspondientes compuestos de referencia.

Ejemplo de Ensayo1: Prueba para evaluar la actividad inhibidora de la enzima LpxC de *Pseudomonas aeruginosa*

La actividad de la enzima LpxC de *Pseudomonas aeruginosa* se midió haciendo reaccionar LpxC con su sustrato UDP-3-O-(R-3-hidroxicanonoil)-N-acetilglucosamina y midiendo la cantidad del producto de reacción mediante la cuantificación de un grupo amino presente en el producto. Esta medición se llevó a cabo de acuerdo con un método descrito, por ejemplo, en el folleto de la publicación internacional Núm. WO 11/132712 o un método similar al mismo.

Específicamente, a la Enzima LpxC de *Pseudomonas aeruginosa* (que se obtuvo mediante la preparación de ADN cromosómico a partir de *Pseudomonas aeruginosa*, obteniendo el gen LpxC de *Pseudomonas aeruginosa* mediante PCR (reacción en cadena de la polimerasa) utilizando cebadores específicos de LpxC e incorporando este gen a un vector, seguido de expresión génica utilizando *Escherichia coli*), se le añadieron 20 μ moles/L de UDP-3-O-(R-3-hidroxicanonoil)-N-acetilglucosamina (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y la mezcla se incubó a 25°C durante 1 hora. Esta reacción se llevó a cabo en una solución tampón HEPES de 40 mmoles/L (pH 8,0) que contenía Brij 35 al 0,02% y 80 μ moles/L de ditiotreitol. La reacción se terminó mediante la adición de ácido acético al 20% (concentración final: 0,95%) a la solución de reacción. A continuación, se añadió fluorescamina (concentración final: 1,6 mg/mL) disuelta en dioxano anhidro. La cantidad del producto de reacción se detectó a una longitud de onda de excitación/longitud de onda de fluorescencia = 390 nm/495 nm. Se dejó que cada compuesto de ensayo coexistiera a diversas concentraciones en la reacción para obtener una curva de inhibición. De la curva de inhibición, se determinó la concentración a la que el compuesto de ensayo inhibió 50% de la cantidad del producto de reacción (valor de Cl_{50}) y se utilizó como un índice para determinar la actividad inhibidora de la enzima LpxC de *Pseudomonas aeruginosa*.

Como resultado, los compuestos de ensayo de los Ejemplos 1, 3, 16, 17, 19, 20, 23, 24, 25, 33, 35, 36, 39 y 40 tenían un valor de Cl_{50} de menos de 50 nM.

Ejemplo de Ensayo 2: Ensayo para evaluar la actividad antibacteriana

La concentración inhibidora mínima (CIM) se midió de acuerdo con el método de CLSI convencional (Instituto de Patrones Clínicos y de Laboratorio) utilizando un método de microdilución en caldo que se proporciona a continuación.

Las bacterias utilizadas fueron una cepa ATCC27853 de *Pseudomonas aeruginosa*, una cepa ATCC25922 de *Escherichia coli* y una cepa ATCC13883 de *Klebsiella pneumoniae*. Las células bacterianas de ensayo de cada cepa cultivadas durante la noche en un medio de agar de Mueller-Hinton se rasparon y se suspendieron en el patrón de McFarland 0.5, y esta suspensión se diluyó 10 veces para preparar una solución de inóculo. La solución de inóculo (0,005 mL) se inoculó en un medio de Mueller-Hinton con ajuste de cationes que contenía cada compuesto de

ensayo y se cultivó a 35°C durante 16 a 20 horas. La concentración mínima de fármaco a la que el crecimiento bacteriano no era visible a simple vista se definió como CIM. Los resultados se muestran en las Tablas 1 a 3.

[Tabla 1]

5

Compuesto de ensayo (Núm. de Ejemplo)	Cepa ATCC27853 de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> CIM (g/mL)	Compuesto de ensayo (Núm. de Ejemplo)	Cepa ATCC27853 de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> CIM (g/mL)
1	1	22	1
2	1	23	1
3	1	24	1
7	1	25	0,5
8	1	26	1
10	1	27	1
12	1	32	1
13	1	33	1
15	1	34	1
16	1	35	1
17	1	36	0,5
18	1	37	1
19	1	39	1
20	1	40	1

[Tabla 2]

Compuesto de ensayo (Núm. de Ejemplo)	Cepa ATCC25922 de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> CIM (g/mL)	Compuesto de ensayo (Núm. de Ejemplo)	Cepa ATCC25922 de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> CIM (g/mL)
1	0,25	25	0,5
4	0,25	28	0,5
7	0,25	29	0,125
8	0,25	31	0,5
9	0,5	32	0,5
10	0,25	33	0,5
11	0,0625	34	0,5
12	0,0625	36	0,25
13	0,25	37	0,125
16	0,25	38	0,25
21	0,5	39	0,5
23	0,25	40	0,5
24	0,5		

10

[Tabla 3]

Compuesto de ensayo (Núm. de Ejemplo)	Cepa ATCC13883 de <i>Klebsiella pneumoniae</i> CIM (g/mL)	Compuesto de ensayo (Núm. de Ejemplo)	Cepa ATCC13883 de <i>Klebsiella pneumoniae</i> CIM (g/mL)
1	1	23	1
4	0,5	29	0,5
7	0,5	31	1
8	1	35	1
10	0,5	36	1
11	0,5	37	0,5
12	0,125	39	1
13	1	40	1
16	1		

Ejemplo de Ensayo 3: Ensayo sobre la defensa contra la infección general en ratón utilizando *Pseudomonas aeruginosa*

15

Los ratones utilizados fueron ratones ICR SPF macho (4 semanas de edad: 5 individuos por grupo). Para preparar

una solución de inóculo bacteriano, un producto aislado clínico de *Pseudomonas aeruginosa* (cepa S-3232) cultivado durante la noche a 37°C en una placa de agar de Mueller-Hinton se cultivó durante 4 horas en un medio de Mueller-Hinton con ajuste de cationes y a continuación se diluyó 10 veces con una solución tampón de mucina/fosfato al 10% para preparar la solución de inóculo. La infección fue inducida por medio de la inoculación intraperitoneal de 0,5 mL de la solución de inóculo (aproximadamente 10⁴ CFU/ratón) a cada ratón. Cada compuesto de ensayo se disolvió en una solución acuosa de β-ciclodextrina al 10%/manitol al 2,5% y se administró por vía subcutánea una dosis única de 12,5 mg/kg 1 hora después de la infección. Tres días después de la infección, se registró el número de sobrevivientes.

Como resultado, todos los ratones murieron en el grupo de control sin la administración del compuesto de ensayo, mientras que se confirmó que 80% o más de los ratones sobrevivieron 3 días después de la inoculación bacteriana en el grupo que recibió el compuesto de ensayo del Ejemplo 3, 6, 17, 19, 20, 24, 25, 32, 33, 35 o 39, demostrando actividad *anti-pseudomonas aeruginosa in vivo*. Además, se confirmó que 80% o más de los ratones sobrevivieron 3 días después de la inoculación bacteriana en el grupo que recibió, por ejemplo, 6,25 mg/kg del compuesto de ensayo del Ejemplo 19 o 20, lo que demuestra excelente actividad *anti-pseudomonas aeruginosa in vivo*.

Ejemplo de Ensayo 4: Ensayo sobre la defensa contra la infección sistémica del ratón utilizando *Pseudomonas aeruginosa* resistente a múltiples fármacos

Los ratones utilizados fueron ratones ICR SPF macho (4 semanas de edad: 5 individuos por grupo). Para preparar una solución de inóculo bacteriano, un producto aislado clínico resistente a múltiples fármacos de *Pseudomonas aeruginosa* (cepa S-2838) cultivado durante la noche a 37°C en una placa de agar Mueller-Hinton se cultivó durante 5 horas en un medio Mueller-Hinton con ajuste de cationes y a continuación se diluyó 10 veces con una solución tampón de mucina/fosfato al 10% para preparar la solución de inóculo. La infección fue inducida por la inoculación intraperitoneal de 0,5 mL de la solución de inóculo (aproximadamente 10⁶ CFU/ratón) a cada ratón. Cada compuesto de ensayo se disolvió en una solución acuosa de β-ciclodextrina al 10%/manitol al 2,5% y se administró por vía intravenosa en la cola una dosis única de 50 mg/kg 1 hora después de la infección. Tres días después de la infección, se registró el número de sobrevivientes.

Como resultado, todos los ratones murieron en el grupo de control sin la administración del compuesto de ensayo, mientras que se confirmó que 100% de los ratones sobrevivieron 3 días después de la inoculación bacteriana en el grupo que recibió el compuesto de ensayo del Ejemplo 19, 20, 23 o 39, demostrando actividad contra *Pseudomonas aeruginosa* resistente a múltiples fármacos *in vivo*. Además, se confirmó que 60% o más de los ratones sobrevivieron 3 días después de la inoculación bacteriana en el grupo que recibió, por ejemplo, 25 mg/kg del compuesto de ensayo del Ejemplo 20, lo que demuestra excelente actividad contra *Pseudomonas aeruginosa* resistente a múltiples fármacos *in vivo*.

Ejemplo de Ensayo 5: Ensayo en un modelo de ratón con infección del tracto urinario por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a múltiples fármacos

Los ratones utilizados fueron ratones ICR SPF hembra (5 semanas de edad: 5 individuos por grupo). Para preparar una solución de inóculo bacteriano, un producto aislado clínico de *Pseudomonas aeruginosa* (cepa S-2838) se suspendió en solución salina estéril. La infección se indujo mediante la inoculación de 0,2 mL de la solución de inóculo (aproximadamente 10³ UFC/ratón) a través de la uretra de cada ratón. Cada compuesto de ensayo se disolvió en una solución acuosa de β-ciclodextrina al 10%/manitol al 2,5% y se administró por vía intravenosa a la cola a una dosis de 25 mg/kg una vez 2 horas después de la infección. Se registró el número de colonias bacterianas del día siguiente de la infección en los riñones y se calculó un promedio de las mismas.

Como resultado, se confirmó que el grupo que recibió el compuesto de ensayo del Ejemplo 19, 20, 23, 24 o 39 tuvo una disminución de CFU/riñón de 2log o más en el número de colonias bacterianas en los riñones, en comparación con el grupo control sin la administración del compuesto de ensayo, demostrando actividad *contra Pseudomonas aeruginosa* en los modelos de infección del tracto urinario. Además, se confirmó que el grupo que recibió, por ejemplo, 12,5 mg/kg del compuesto de ensayo del Ejemplo 20 tenía una disminución de CFU/riñón de 2log en el número de colonias bacterianas en los riñones, en comparación con el grupo control sin la administración del compuesto de ensayo, lo que demuestra excelente actividad *contra Pseudomonas aeruginosa* en los modelos de infección del tracto urinario.

Ejemplo de Ensayo 6: Ensayo sobre un modelo de ratón con infección pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a múltiples fármacos

Los ratones utilizados fueron ratones ICR SPF macho (4,5 semanas de edad en el momento de la infección: 5 individuos por grupo). Con el fin de lograr un estado comprometido transitorio, se administró ciclofosfamida por vía intraperitoneal a una dosis de 200 mg/kg a cada ratón 4 días antes de la inyección. Para preparar una solución de inóculo bacteriano, un producto aislado clínico de *Pseudomonas aeruginosa* (cepa S-2838) se suspendió en solución

salina estéril. La infección se indujo mediante la inoculación de 0,05 mL de la solución de inóculo (aproximadamente 10^5 UFC/ratón) a cada ratón por vía intranasal. Cada compuesto de ensayo se disolvió en una solución acuosa de β -ciclodextrina al 10%/manitol al 2,5% y se administró por vía intravenosa a la cola en una dosis de 50 mg/kg dos veces 2 y 8 horas después de la infección. Se registró el número de colonias bacterianas del día siguiente de la infección en los pulmones y se calculó un promedio de las mismas.

Como resultado, se confirmó que el grupo que recibió el compuesto de ensayo del Ejemplo 19, 20, 23, 24, 39 o 40 tuvo una disminución de CFU/pulmón de 2 log o más en el número de colonias bacterianas en los pulmones, en comparación con el grupo de control sin la administración del compuesto de ensayo, demostrando actividad contra *Pseudomonas aeruginosa* en los modelos de infección pulmonar. Además, se confirmó que el grupo dado, por ejemplo, 25 mg/kg del compuesto de ensayo de los Ejemplos 20 tenía una disminución de CFU/pulmón de 2 log en el número de colonias bacterianas en los pulmones, en comparación con el grupo control sin la administración del compuesto de ensayo, que demuestra excelente actividad contra *Pseudomonas aeruginosa* en los modelos de infección pulmonar.

Ejemplo de ensayo 7: Ensayo sobre la inhibición del crecimiento en células Vero

Cada compuesto de ensayo se disolvió en dimetilsulfóxido, se ajustó a cada concentración utilizando E'MEM, y a continuación se dispensó a 0,1 mL/pocillo a microplacas de 96 pocillos. La suspensión de células Vero se preparó a 3×10^4 células/mL utilizando E'MEM con un suplemento de FBS al 20%, inoculado a esto a 0,1 mL/pocillo, y cultivado a 37°C durante 3 días bajo 5% de CO_2 . Al finalizar el cultivo, se preparó PBS con un suplemento de 1 mg/mL de 2,3-bis-(2-metoxi-4-nitro-5-sulfonil)-5-((fenilamino)carbonil)-2H-tetrazolio sal interna, sal monosódica (XTT) y metosulfato de fenazina 25 μM (PMS) y se añadió a esto a los a 50 μl /pocillo. Aproximadamente 2 horas después, se midió la absorbancia a 450 nm utilizando un lector de microplacas.

La relación de absorbancia entre un control sin suplemento de compuesto de ensayo y cada pocillo se calculó para calcular la concentración a la que el compuesto inhibió 50% del crecimiento celular (CC_{50} ; $\mu\text{g}/\text{mL}$).

Como resultado, los compuestos de ensayo de los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 17, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 28, 29, 31, 33, 34, 35 y 36 todos tenían CC_{50} de 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ o más.

Ejemplo de ensayo 8: evaluación de la actividad inhibidora de hERG

Se utilizaron células HEK 293 (células 293 de riñón de embrión humano, Cytomyx LLC) transfectadas con el gen hERG (gen relacionado con el éter-a-go-go humano). La solución de cultivo utilizada fue un medio MEM que contenía suero bovino fetal al 10% y aminoácidos no esenciales al 1% y se complementó adicionalmente con Geneticina a una concentración de 400 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Las células se cultivaron en una incubadora de gases de ácido carbónico (37,0°C, CO_2 al 5%).

La corriente de hERG se midió mediante un método de fijación de membranas en células completas. Se colocó una cubreobjetos de vidrio con las células para la medición adosadas al mismo en una placa y se perfundió a una velocidad de 2 mL/min con un producto perfundido (composición: NaCl de 137 mmoles/L, KCl de 4 mmoles/L, HEPES de 10 mmoles/L, CaCl_2 de 1,8 mmoles/L, MgCl_2 de 1 mmol/L, glucosa de 10 mmoles/L, pH 7,4). La temperatura interior de la cámara de perfusión se mantuvo a 25°C. Las células se pusieron en contacto con un electrodo de vidrio (2,0 a 8,0 M Ω) cargado con una solución interna (composición: KCl de 130 mmol/L, MgCl_2 de 1 mmol/L, EGTA de 5 mmoles/L de, HEPES de 10 mmoles/L, MgATP de 5 mmoles/L de, pH 7,2) para romper las membranas con parche, seguido de la medición de la corriente de hERG utilizando un amplificador de fijación de membranas (EPC-7 Plus, HEKA) mediante soporte lógico de fijación de membranas pClamp 10 (Molecular Devices Corporation). El protocolo de impulsos implicaba un potencial de mantenimiento de -80 mV, un impulso de despolarización de +20 mV durante 1,5 segundos y un impulso de repolarización de -50 mV durante 1,5 segundos. Después de la confirmación de que se obtuvo una forma de onda de corriente estable, se aplicó a la misma cada compuesto de ensayo.

Antes de la aplicación y 10 minutos después de la aplicación, se analizó el valor máximo de la corriente de cola en la forma de onda de la corriente de hERG para calcular la razón del valor 10 minutos después de la aplicación al valor anterior a la aplicación (valor relativo, %).

Como resultado, los compuestos de ensayo de los Ejemplos 20 y 23 no mostraron actividad inhibidora de hERG hasta 300 $\mu\text{moles}/\text{L}$.

Ejemplo de Ensayo 9: Ensayo de micronúcleos *in vitro* para examinar la presencia o ausencia de genotoxicidad

Para examinar la inducibilidad de las aberraciones cromosómicas por cada compuesto de ensayo en células cultivadas, se llevó a cabo en ensayo de micronúcleos *in vitro*. Este ensayo se llevó a cabo mediante un método de

tratamiento de corta duración (en presencia y ausencia de activación metabólica) y un método de tratamiento de 30 horas utilizando fibroblastos de pulmón de hámster Chino (células CHL/UI). La concentración del compuesto de ensayo se estableció a 1,00 mmoles/L como la dosis máxima con referencia a la "Guía sobre Pruebas de Genotoxicidad e Interpretación de Datos para Productos Farmacéuticos Destinados a Uso Humano". Se observaron muestras de dosis de 0,25, 0,50 y 1,00 mmoles/L.

Las células se inocularon a 15×10^4 células a una placa de 60 mm (IWAKI) y se precultivaron a 37°C durante 24 horas bajo 5% de CO₂ utilizando un medio MEM (Sigma-Aldrich Co., Ltd.) que contenía suero de ternera recién nacida al 10% (Sigma-Aldrich Co., Ltd.) y 50 U/mL-50 µg/mL de penicilina-estreptomicina (Sigma-Aldrich Co., Ltd.). Después de completar el precultivo, se añadió un vehículo (DMSO) o cada compuesto de ensayo. En el método de tratamiento a corto plazo, 6 horas después del cultivo, las células se lavaron con PBS(-) (Sigma-Aldrich Co., Ltd.) y a continuación se reemplazó el medio por un medio de nueva aportación, seguido de un cultivo adicional durante 24 horas. En el método de tratamiento de 30 horas, después de la adición del compuesto de ensayo, las células se cultivaron durante 30 horas. Una vez completado el cultivo, las células se disociaron utilizando una solución de tripsina-EDTA al 0,05% (Sigma-Aldrich Co., Ltd.). Después de la centrifugación, se eliminó el sobrenadante y se añadieron a las células 3 mL de una solución acuosa de cloruro de potasio de 0,075 moles/L. Después del tratamiento hipotónico a temperatura ambiente durante 5 minutos, las células se fijaron con una solución fijadora enfriada con hielo (metanol: ácido acético = 19:1) para preparar una muestra de portaobjetos de vidrio (teñida con giemsa (Merck)). Se observaron dos mil células por dosis para medir el número de células que tienen el micronúcleo. Cuando la frecuencia de aparición del micronúcleo en el grupo de compuestos de ensayo aumentó significativamente en comparación con el grupo de control de vehículo, se confirmó que el compuesto de ensayo era positivo. Cuando esta frecuencia de aparición era equivalente a la del control de vehículo, se confirmó que el compuesto de ensayo era negativo.

Como resultado, el compuesto de ensayo del Ejemplo 20 fue negativo a una dosis de 1 mmol/L o inferior en ambos métodos de tratamiento.

Ejemplo de ensayo 10: Medición de la razón de unión a proteínas plasmáticas

Cada compuesto de ensayo se añadió al suero humano para preparar un suero enriquecido de 1 µg/mL, que a continuación se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora o más. Se recogió un producto filtrado (20 µL) mediante un método de ultrafiltración centrífuga (corte de peso molecular: 10.000, 1500 x g, 25°C, 10 min), a continuación se añadió suero humano y una solución de patrón interno (solución de furosemida-acetonitrilo). Al suero con adición de compuesto, se le añadieron PBS y una solución de patrón interno. Cada mezcla se agitó y a continuación se centrifugó, y la concentración en el sobrenadante se determinó mediante LC-MS/MS.

La razón de unión a proteínas se determinó de acuerdo con la siguiente expresión de cálculo:

Razón de unión a proteínas (%) = (1 - (Concentración del producto filtrado) / (Concentración del suero enriquecido con compuesto)) x 100

Como resultado, los compuestos de ensayo de los Ejemplos 3, 5, 20, 23, 24, 25, 33 y 35 tenían todos una razón de unión a proteínas de 80% o menos.

Ejemplo de ensayo 11: Efecto inhibitorio sobre la enzima hepática metabolizante de fármacos en seres humanos

Se utilizaron microsomas de hígado humano agrupados. Los sustratos y sus concentraciones finales, así como los controles positivos y sus concentraciones finales fueron los descritos en las Tablas 4 y 5. La reacción se llevó a cabo en una solución tampón de fosfato (100 mmol/L, pH 7,4), y las concentraciones finales de el sistema de reacción se ajustaron a 0,5 mg/mL de proteína de microsoma hepático humano, 1,55 mmol/L de forma oxidada de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP⁺), 3,3 mmoles/L de glucosa-6-fosfato, 3,3 mmoles/L de cloruro de magnesio y 0,4 unidades/mL de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH). La concentración final de cada compuesto en la solución de reacción se ajustó a 100 µM. Cada una de estas soluciones de reacción se incubó a 37°C durante 30 minutos. A continuación, se le añadieron los sustratos y se hicieron reaccionar a 37°C durante 10 minutos. La reacción se terminó mediante la adición de un volumen de 1,5 veces de una solución de patrón interno (solución de acetonitrilo que contenía dextrorfanó de 0,25 mmol/L y ácido fórmico al 2%). A continuación, la solución se centrifugó y se determinó la concentración de metabolitos en el sobrenadante mediante LC-MS/MS.

La razón de la actividad inhibitoria por la adición del inhibidor se determinó de acuerdo con la siguiente expresión de cálculo:

Razón de actividad inhibitoria (%) = (1 - (Concentración de metabolitos de CYP en presencia del compuesto de ensayo) / (Concentración de metabolitos de CYP en ausencia del compuesto de ensayo)) x 100

Como resultado, los compuestos de ensayo de los Ejemplos 3, 9, 13, 17, 20, 23 y 24 tenían todos una razón de actividad inhibitoria de 30% o menos.

5

[Tabla 4]

Especie molecular	Nombre de sustrato	Concentración final de adición (μmoles/L)
CYP1A2	Fenacetina	10
CYP2C8	Amodiaquina	0,2
CYP2C9	Tolbutamida	100
CYP2C19	(S)-Mefenitoína	40
CYP2D6	(+)-Bufuralol	4
CYP3A4	Midazolam	1
CYP3A4	Testosterona	5

[Tabla 5]

Especie molecular	Control Positivo	Concentración final de adición (μmoles/L)
CYP1A2	Furafilina	10
CYP2C8	Quercetina	10
CYP2C9	Acido tienílico	1
CYP2C19	Ticlopidina	1
CYP2D6	Paroxetina	2
CYP3A4	Verapamilo	10

10

A continuación, la presente invención se describirá con referencia a Ejemplos de Referencia y Ejemplos. Los ejemplos 1, 2, 4-12, 15, 16, 18, 21, 37, 38 y 40 son ejemplos de referencia.

15

La cromatografía en columna de gel de sílice es cromatografía en columna instantánea, y su portador es gel de sílice B.W. BW-300 de Fuji Silysia Chemical Ltd., a menos que se especifique lo contrario. El portador para la cromatografía en columna de gel de sílice básica es gel de sílice DNH de Fuji Silysia Chemical Ltd., a menos que se especifique lo contrario.

20

Las razones de mezcla para un eluyente están indicadas por la razón en volumen.

Se utilizaron placas de PLC de gel de sílice 60F₂₅₄ fabricadas por Merck Japan Ltd. para la cromatografía preparativa de gel de sílice en capa fina. Se utilizó Celpure fabricado por Advanced Minerals Corp.

25

Cada abreviatura en cada Ejemplo de Referencia o Ejemplo es la definida a continuación.

ESI: ionización por electrospray

Et: Etilo

IPE: Diisopropil éter

Me: Metilo

30

THP: Tetrahidro-2H-piran-2-ilo

TBS: t-Butildimetilsililo

s: Singlete

brs: Singlete ancho

d: Doblete

35

dd: Doblete doble

dt: Triplete doble

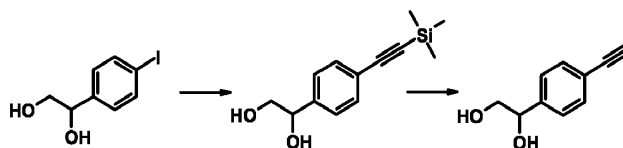
m: Multiplete

t: Triplete

40

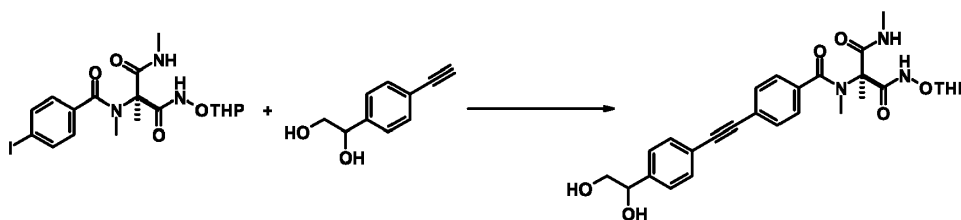
Para los espectros de RMN, por ejemplo, la descripción [1,81], 1,82 (3H, s) significa que los picos derivados de cada diastereómero en una mezcla diastereomérica se observan como singletes a 1,81 y 1,82 y el número total de protones es 3H.

Ejemplo de Referencia 1



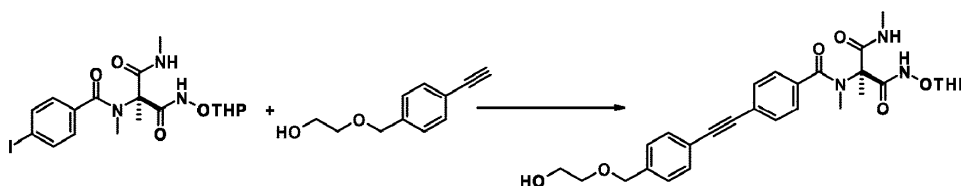
5 A una mezcla de 1,00 g de 1-(4-yodofenil)etano-1,2-diol, 10 mL de tetrahidrofurano, 132 mg de dicloruro de bis-trifenilfosfinapaladio(II), 72 mg de yoduro de cobre(I) y 1,5 mL de trimetilsililacetileno, se le añadieron 2,6 mL de trietilamina bajo una atmósfera de nitrógeno y enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se neutralizó con 1 mol/L de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, se añadieron 15 mL de metanol y 104 mg de carbonato de potasio al residuo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla resultante se neutralizó con 1 mol/L de ácido clorhídrico, se añadieron acetato de etilo y Celpure, y a continuación se filtró la materia insoluble. La capa orgánica del producto filtrado se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó con el extracto, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 70:30] para obtener un sólido de color pardo claro. Se añadió IPE, y el sólido se recogió mediante filtración para obtener 369 mg de 1-(4-etinilfenil)etano-1,2-diol en forma de un sólido de color pardo claro. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,01 (1H, dd, J = 7,1, 4,9 Hz), 2,54 (1H, d, J = 3,4 Hz), 3,08 (1H, s), 3,59-3,69 (1H, m), 3,73-3,83 (1H, m), 4,80-4,89 (1H, m), 7,34 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,0 Hz)

Ejemplo de Referencia 2



25 A una mezcla de 146 mg de 1-(4-etinilfenil)etano-1,2-diol, 150 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, 21 mg de dicloruro de bis-trifenilfosfinapaladio(II), 11 mg de yoduro de cobre(I) y 1,5 mL de tetrahidrofurano, se le añadieron 0,25 mL de trietilamina en una atmósfera de nitrógeno y enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción, el pH se ajustó a 6,4 con 1 mol/L de ácido clorhídrico y la materia insoluble se separó mediante filtración. La capa orgánica del producto filtrado se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó con el extracto y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetona:cloroformo = 50:50 \rightarrow 60:40] para obtener 143 mg de (2S)-2-((4-((1,2-dihidroxietil)fenil)etinil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida en forma de un sólido espumoso de color pardo claro. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,45-1,70 (3H, m), 1,71-1,93 (3H, m), [1,81], 1,82 (3H, s), 2,11-2,21 (1H, m), 2,66-2,76 (1H, m), [2,85], 2,86 (3H, d, J = 4,3 Hz), [3,17], 3,20 (3H, s), 3,54-3,70 (2H, m), 3,74-3,83 (1H, m), [3,83-3,92], 3,98-4,08 (1H, m), 4,79-4,89 (1H, m), 4,92-5,04 (1H, m), 7,36 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,45-7,59 (6H, m), [6,94-7,05], 7,60-7,67 (1H, m), [10,10], 10,51 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 3

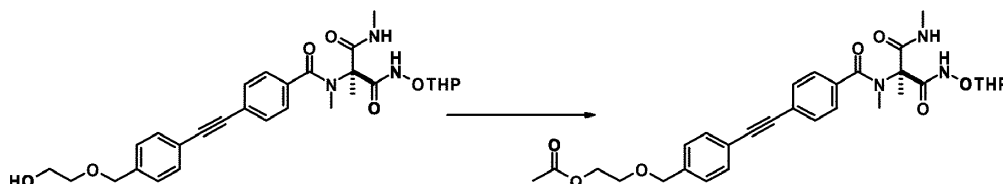


45 De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 2, a partir de 144 mg de 2-((4-etinilbencil)oxi)etanol y 100 mg

de (2S)-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, se obtuvieron 123 mg de (2S)-2-((4-((4-((2-hidroxietoxi)metil)fenil)etil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,51-1,66 (3H, m), 1,71 (1H, d, J = 6,4 Hz), 1,75-1,91 (3H, m), [1,81], 1,82 (3H, s), 2,82-2,90 (3H, m), [3,17], 3,20 (3H, s), 3,52-3,70 (3H, m), 3,75-3,83 (2H, m), 3,83-4,06 (1H, m), 4,59 (2H, s), 4,94-5,03 (1H, m), 7,34 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,48-7,55 (4H, m), 7,58 (2H, d, J = 8,3 Hz), [7,00-7,09], 7,61-7,71 (1H, m), [10,16], 10,56 (1H, s)

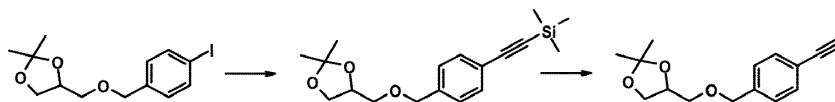
Ejemplo de Referencia 4



A 157 mg de (2S)-2-((4-((4-((2-hidroxietoxi)metil)fenil)etil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida se le añadieron 1,5 mL de piridina y 82 μL de anhídrido acético, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la misma temperatura, se añadieron 27 μL de anhídrido acético a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora y 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadieron sucesivamente 1,0 mL de metanol, acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con 1 mol/L de ácido clorhídrico, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 144 mg de acetato de 2-((4-((4-((metil((1S)-1-metil-2-(metilamino)-2-oxo-1-((tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)amino)carbonil)etil)amino)carbonil)fenil)etil)encil)oxi)etilo en forma de un sólido espumoso de color amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,47-1,63 (3H, m), 1,75-1,90 (3H, m), [1,82], 1,83 (3H, s), 2,10 (3H, s), [2,86], 2,87 (3H, d, J = 4,3 Hz), [3,17], 3,20 (3H, s), 3,62-3,67 (1H, m), 3,67-3,73 (2H, m), 3,92-4,08 (1H, m), 4,24-4,30 (2H, m), 4,59 (2H, s), 4,94-5,03 (1H, m), 7,34 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,48-7,56 (4H, m), 7,58 (2H, d, J = 8,0 Hz) [6,96-7,03], 7,61-7,69 (1H, m), [10,08], 10,49 (1H, s)

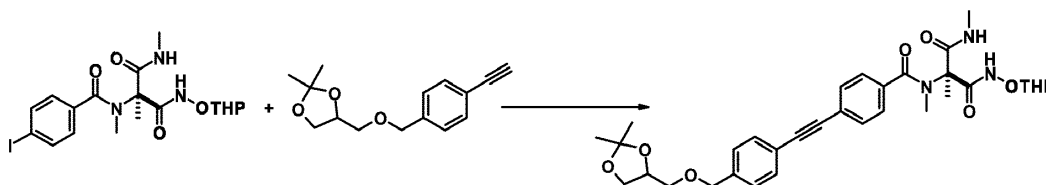
Ejemplo de Referencia 5



De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 1, a partir de 550 mg de 4-(((4-yodobencil)oxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano, se obtuvieron 352 mg de 4-(((4-etinilbencil)oxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,37 (3H, s), 1,42 (3H, s), 3,07 (1H, s), 3,48 (1H, dd, J = 9,8, 5,4 Hz), 3,55 (1H, dd, J = 9,6, 5,8 Hz), 3,74 (1H, dd, J = 8,3, 6,4 Hz), 4,06 (1H, dd, J = 8,3, 6,6 Hz), 4,25-4,36 (1H, m), 4,55 (1H, d, J = 12,5 Hz), 4,59 (1H, d, J = 12,5 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,1 Hz)

Ejemplo de Referencia 6



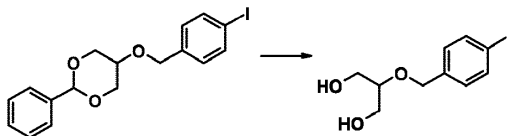
De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 2, a partir de 350 mg de 4-(((4-etinilbencil)oxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano y 154 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, se obtuvieron 236 mg de (2S)-2-((4-((4-(((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)metil)fenil)etil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida en forma de un aceite de color pardo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,38 (3H, s), 1,43 (3H, s), 1,48-1,68 (3H, m), 1,70-1,92 (3H, m), [1,82], 1,83 (3H, s), [2,85], 2,87 (3H, d, J = 4,3 Hz), [3,17], 3,20 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 9,8, 5,4 Hz), 3,57 (1H, dd, J = 9,8, 5,8 Hz), [3,54-3,61], 3,63-3,69 (1H, m), 3,76 (1H, dd, J = 8,3, 6,6 Hz), [3,84-3,92], 3,98-4,06 (1H, m), 3,98-4,15 (1H, m), 4,28-

4,37 (1H, m), 4,57 (1H, d, J = 12,4 Hz), 4,62 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,93-5,05 (1H, m), 7,34 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,48-7,54 (4H, m), 7,58 (2H, d, J = 8,0 Hz), [6,96-7,04], 7,61-7,71 (1H, m), [10,08], 10,50 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 7

5



A una mezcla de 1,71 g de 5-((4-yodobencil)oxi)-2-fenil-1,3-dioxano, 1,7 mL de metanol y 15,3 mL de diclorometano, se le añadieron 163 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico enfriando con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se le añadieron 13,6 mL de metanol, la mezcla resultante se agitó durante 2 horas, a continuación se añadieron 1,1 mL de trietilamina y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 70:30 → 90:10], se añadió IPE y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 895 mg de 2-((4-yodobencil)oxi)propano-1,3-diol en forma de un sólido de color blanco.

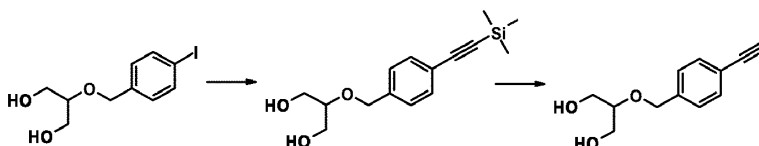
10

15

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,93-1,96 (2H, m), 3,08 (1H, s), 3,58-3,63 (1H, m), 3,72-3,85 (4H, m), 4,67 (2H, s), 7,32 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,1 Hz)

Ejemplo de Referencia 8

20



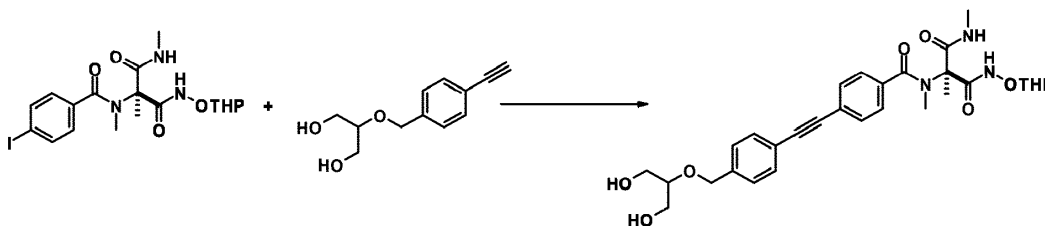
De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 1, a partir de 1,01 g de 2-((4-yodobencil)oxi)propano-1,3-diol, se obtuvieron 243 mg de 2-((4-etenilbencil)oxi)propano-1,3-diol en forma de un sólido de color amarillo.

25

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,93-1,96 (2H, m), 3,08 (1H, s), 3,58-3,63 (1H, m), 3,72-3,85 (4H, m), 4,67 (2H, s), 7,32 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,1 Hz)

Ejemplo de Referencia 9

30



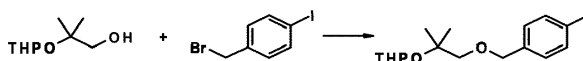
De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 2, a partir de 150 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida y 185 mg de 2-((4-etenilbencil)oxi)propano-1,3-diol, se obtuvieron 205 mg de (2S)-2-((4-((2-hidroxi-1-(hidroximetil)etoxi)metil)fenil)etenil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida en forma de un sólido de color amarillo.

35

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,52-1,63 (3H, m), 1,75-1,87 (3H, m), [1,81], 1,83 (3H, s), 1,93-2,00 (2H, m), 2,84-2,88 (3H, m), [3,17], 3,20 (3H, s), 3,59-3,66 (2H, m), 3,74-3,88 (5H, m), 4,69 (2H, s), [4,96], 5,00 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,48-7,61 (6H, m), [7,00], 7,63 (1H, s), [10,10], 10,51 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 10

40



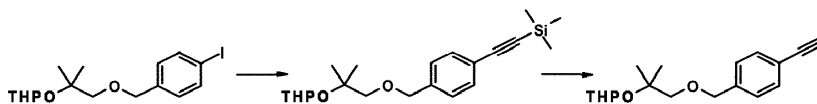
45

A 10 mL agitados de N,N-dimetilformamida, se le añadieron 424 mg de una suspensión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral enfriando con hielo y a continuación se añadió una solución de 1,50 g de 2-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propan-1-ol en 10 mL de N,N-dimetilformamida a la misma temperatura. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y a continuación se añadieron 2,10 g de bromuro de 4-yodobencilo a la mezcla de reacción enfriando con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30

minutos, se dejó reposar a temperatura ambiente durante 15 horas y a continuación se agitó durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió enfriando con hielo, se añadieron agua y acetato de etilo, la mezcla resultante se neutralizó con 1 mol/L de ácido clorhídrico y la materia insoluble se separó mediante filtración. La capa orgánica del producto filtrado se separó y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 10:90] para obtener

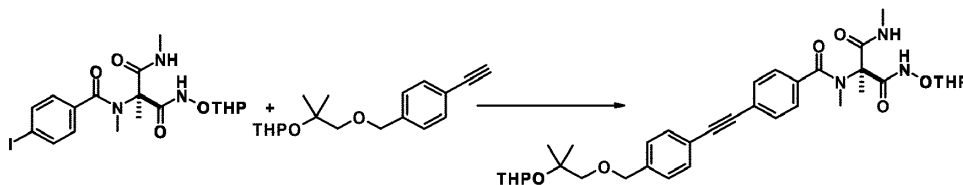
1,11 g de 2-(2-((4-yodobencil)oxi)-1,1-dimetiletoxi)tetrahidro-2H-pirano en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,26 (6H, s), 1,49-1,51 (4H, m), 1,62-1,68 (1H, m), 1,80-1,88 (1H, m), 3,34 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,39 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,41-3,45 (1H, m), 3,91-3,96 (1H, m), 4,50 (2H, s), 4,80-4,83 (1H, m), 7,09 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,67 (2H, dd, J = 6,6, 1,7 Hz)

Ejemplo de Referencia 11



De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 1, a partir de 1,11 g de 2-(2-((4-yodobencil)oxi)-1,1-dimetiletoxi)tetrahidro-2H-pirano, se obtuvieron 612 mg de 2-(2-((4-etinilbencil)oxi)-1,1-dimetiletoxi)tetrahidro-2H-pirano en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,27 (6H, s), 1,46-1,54 (4H, m), 1,63-1,68 (1H, m), 1,80-1,88 (1H, m), 3,06 (1H, s), 3,34-3,45 (3H, m), 3,92-3,97 (1H, m), 4,56 (2H, s), 4,81-4,83 (1H, m), 7,29 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,0 Hz)

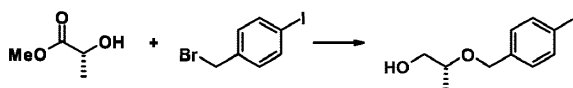
Ejemplo de Referencia 12



De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 2, a partir de 346 mg de 2-(2-((4-etinilbencil)oxi)-1,1-dimetiletoxi)tetrahidro-2H-pirano y 200 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, se obtuvieron 264 mg de (2S)-N,2-dimetil-2-(metil(4-((4-((2-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propoxi)metil)fenil)etnil)benzoil)amino)-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,28 (6H, s), 1,44-1,92 (12H, m), [1,82], 1,88 (3H, s), [2,85], 2,86 (3H, d, J = 4,4 Hz), [3,17], 3,20 (3H, s), 3,38-3,49 (3H, m), [3,52-3,60], 3,63-3,71 (1H, m), 3,83-4,06 (2H, m), 4,58 (2H, s), 4,81-4,87 (1H, m), [4,94-4,98], 4,98-5,02 (1H, m), 7,34 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,48-7,56 (4H, m), 7,58 (2H, d, J = 8,0 Hz), [6,94-7,04], 7,62-7,66 (1H, m), [10,10], 10,51 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 13



A una mezcla de 742 mg de bromuro de 4-yodobencilo y 8,0 mL de N,N-dimetilformamida, se le añadieron 240 mg de una suspensión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral bajo una atmósfera de nitrógeno y enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadieron 520 mg de (R)-(+)-lactato de metilo y 240 mg de una suspensión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 15:85] para obtener 518 mg de un aceite incoloro.

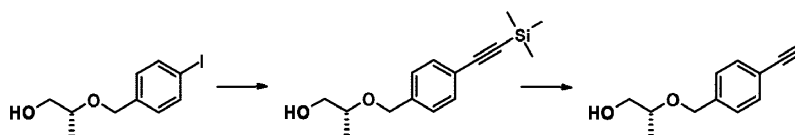
A 518 mg del aceite incoloro obtenido, se les añadieron 5,0 mL de diclorometano, a continuación se añadieron 6,5 mL de una solución de 1 mol/L de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno a la mezcla de reacción bajo una atmósfera de nitrógeno a -78°C , y a continuación la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió 1 mL de una solución acuosa de sal de Rochelle, a continuación se añadieron éter dietílico y una solución acuosa de sal de Rochelle, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de

sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener un aceite incoloro.

Al aceite incoloro obtenido, se le añadieron 5,0 mL de etanol, a continuación se añadieron 92 mg de borohidruro de sodio bajo una atmósfera de nitrógeno y enfriando con hielo, y a continuación la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 45 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 456 mg de (2R)-2-((4-yodobencil)oxi)propan-1-ol en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,17 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,94-2,02 (1H, m), 3,47-3,57 (1H, m), 3,57-3,78 (2H, m), 4,44 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,59 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,10 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,1 Hz)

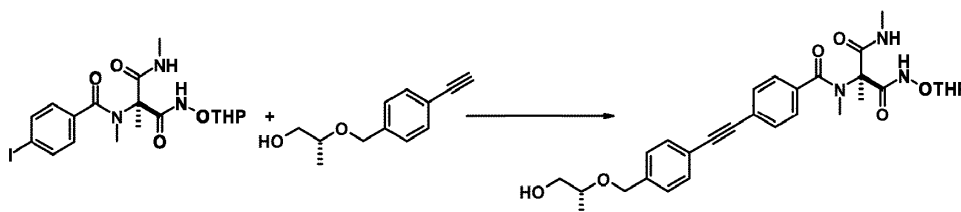
Ejemplo de Referencia 14



De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 1, a partir de 456 mg de (2R)-2-((4-yodobencil)oxi)propan-1-ol, se obtuvieron 230 mg de (2R)-2-((4-etinilbencil)oxi)propan-1-ol en forma de un aceite de color pardo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,18 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,94-2,03 (1H, m), 3,07 (1H, s), 3,49-3,58 (1H, m), 3,58-3,74 (2H, m), 4,50 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,65 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,3 Hz)

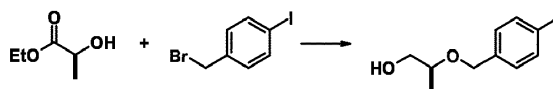
Ejemplo de Referencia 15



De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 2, a partir de 199 mg de (2R)-2-((4-etinilbencil)oxi)propan-1-ol y 200 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoilo)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, se obtuvieron 137 mg de (2S)-2-((4-((4-(((1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi)metil)fenil)etinil)benzoilo)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida en forma de un sólido espumoso de color pardo.

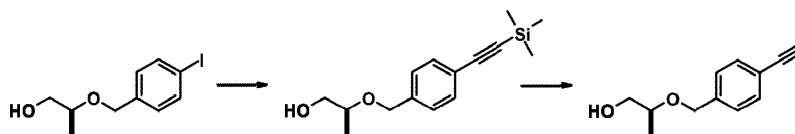
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,20 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,50-1,67 (3H, m), 1,76-1,91 (3H, m), [1,82], 1,83 (3H, s), 1,96-2,03 (1H, m), 2,83-2,90 (3H, m), [3,17], 3,20 (3H, s), 3,49-3,76 (4H, m), 3,84-4,08 (1H, m), 4,52 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,68 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,93-5,03 (1H, m), 7,35 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,49-7,56 (4H, m), 7,58 (2H, d, J = 8,0 Hz), [6,97-7,02], 7,61-7,67 (1H, m), [10,09], 10,51 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 16



De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 13, a partir de 266 mg de (S)-(-)-lactato de etilo, se obtuvieron 404 mg de (2S)-2-((4-yodobencil)oxi)propan-1-ol en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,17 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,95 (1H, s), 3,45-3,56 (1H, m), 3,59-3,72 (2H, m), 4,44 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,59 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,10 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,3 Hz)

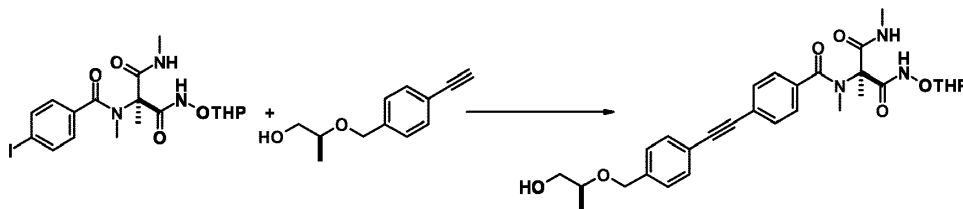
Ejemplo de Referencia 17



De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 1, a partir de 404 mg de (2S)-2-((4-yodobencil)oxi)propan-1-ol, se obtuvieron 172 mg de (2S)-2-((4-etinilbencil)oxi)propan-1-ol en forma de un aceite de color pardo.

5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,18 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,95 (1H, s), 3,07 (1H, s), 3,48-3,58 (1H, m), 3,58-3,74 (2H, m), 4,50 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,65 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,0 Hz)

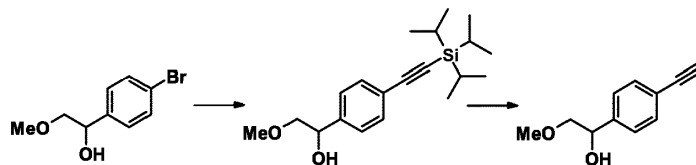
Ejemplo de Referencia 18



10 De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 2, a partir de 172 mg de (2S)-2-((4-etinilbencil)oxi)propan-1-ol y 110 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoilo)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, se obtuvieron 151 mg de (2S)-2-((4-((4-(((1S)-2-hidroxi-1-

15 un sólido espumoso de color pardo.
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,20 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,43-1,70 (3H, m), 1,71-1,95 (3H, m), [1,81], 1,83 (3H, s), 1,95-2,02 (1H, m), 2,80-2,93 (3H, m), [3,17], 3,20 (3H, s), 3,48-3,76 (4H, m), 3,82-4,07 (1H, m), 4,52 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,67 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,93-5,04 (1H, m), 7,35 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,47-7,56 (4H, m), 7,58 (2H, d, J = 8,3 Hz), [6,96-7,04], 7,62-7,68 (1H, m), [10,07], 10,49 (1H, s)

20 Ejemplo de Referencia 19

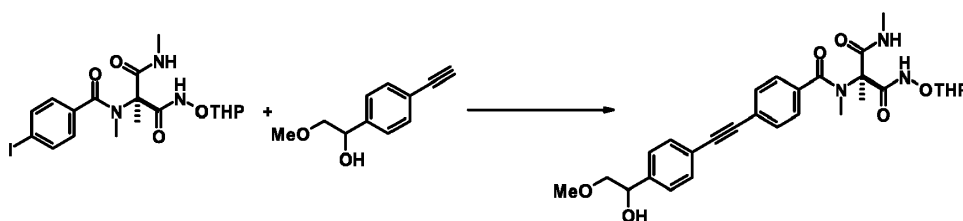


25 A una mezcla de 200 mg de 1-(4-bromofenil)-2-metoxietanol, 61 mg de dicloruro de bis-trifenilfosfinapaladio(II) y 33 mg de yoduro de cobre(I), se le añadieron 2,0 mL de acetato de n-butilo, 0,97 mL de triisopropilsililacetileno y 1,2 mL de trietilamina en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió, se añadieron acetato de etilo y agua, y el pH se ajustó a 5,1 con 6 mol/L de ácido clorhídrico, y a continuación la materia insoluble se separó mediante filtración. La capa orgánica del producto filtrado se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 15:85] para obtener 143 mg de un aceite de color pardo.

35 A 143 mg del aceite de color pardo obtenido, se les añadieron 1,5 mL de tetrahydrofurano, a continuación se añadieron 0,65 mL de una solución de 1 mol/L de fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahydrofurano enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 35:65] para obtener 69 mg de 1-(4-etinilfenil)-2-metoxietanol en forma de un aceite de color amarillo.

40 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,74-2,79 (1H, m), 3,07 (1H, s), 3,37-3,46 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,52-3,56 (1H, m), 4,86-4,94 (1H, m), 7,35 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,1 Hz)

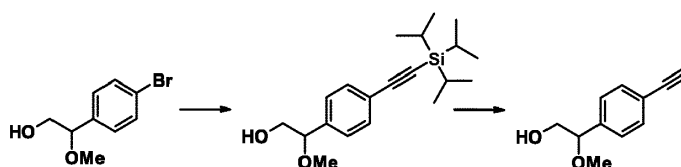
45 Ejemplo de Referencia 20



De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 2, a partir de 69 mg de 1-(4-etinilfenil)-2-metoxietanol y 100 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, se obtuvieron 114 mg de (2S)-2-((4-((1-hidroxi-2-metoxietil)fenil)etinil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida en forma de un sólido espumoso de color amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,75-1,91 (3H, m), 1,51-1,70 (3H, m), [1,81], 1,82 (3H, s), 2,86 (3H, d, $J = 4,4$ Hz), [3,17], 3,20 (3H, s), 3,33 (3H, s), 3,54-3,72 (3H, m), 3,95-4,07 (1H, m), 4,33 (1H, dd, $J = 7,7, 4,3$ Hz), 4,94-5,03 (1H, m), 7,31 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,49-7,61 (6H, m), [6,98-7,05], 7,61-7,68 (1H, m), [10,11], 10,52 (1H, s)

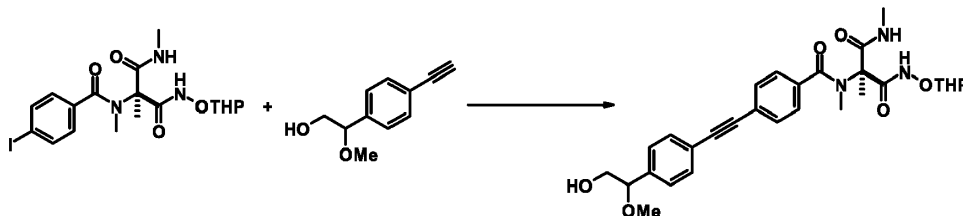
Ejemplo de Referencia 21



De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 19, a partir de 170 mg de 2-(4-bromofenil)-2-metoxietanol, se obtuvieron 80 mg de 2-(4-etinilfenil)-2-metoxietanol en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,08 (1H, s), 3,31 (3H, s), 3,56-3,68 (2H, m), 4,29-4,32 (1H, m), 7,27 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,50 (2H, d, $J = 8,3$ Hz)

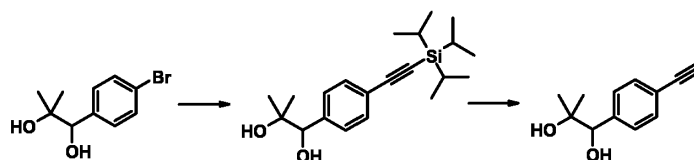
Ejemplo de Referencia 22



De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 2, a partir de 72 mg de 2-(4-etinilfenil)-2-metoxietanol y 100 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, se obtuvieron 73 mg de (2S)-2-((4-((2-hidroxi-1-metoxietil)fenil)etinil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida en forma de un sólido espumoso de color amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,44-1,70 (3H, m), 1,74-1,93 (3H, m), [1,82], 1,83 (3H, s), 2,78 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 2,83-2,90 (3H, m), [3,17], 3,20 (3H, s), 3,38-3,49 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,54-3,72 (1H, m), 3,56 (1H, dd, $J = 9,8, 3,2$ Hz), 3,84-4,08 (1H, m), 4,89-4,95 (1H, m), 4,95-5,04 (1H, m), 7,39 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,48-7,56 (4H, m), 7,58 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), [6,97-7,04], 7,61-7,68 (1H, m), [10,08], 10,49 (1H, s)

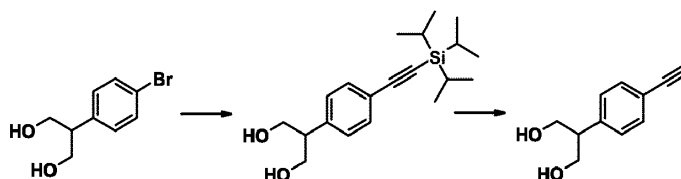
Ejemplo de Referencia 23



De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 19, a partir de 223 mg de 1-(4-bromofenil)-2-metilpropano-1,2-diol, se obtuvieron 87 mg de 1-(4-etinilfenil)-2-metilpropano-1,2-diol en forma de un aceite incoloro.

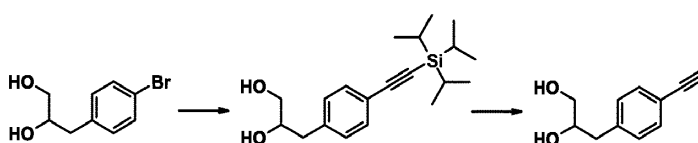
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,08 (3H, s), 1,24 (3H, s), 2,61-2,66 (1H, m), 3,08 (1H, s), 4,53 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 7,35 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,47 (2H, d, $J = 8,3$ Hz)

Ejemplo de Referencia 24



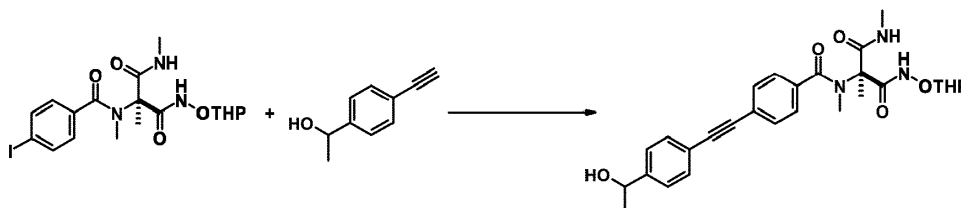
- 5 De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 19, a partir de 570 mg de 2-(4-bromofenil)propano-1,3-diol, se obtuvieron 360 mg de 2-(4-etinilfenil)propano-1,3-diol en forma de un sólido de color amarillo pálido.
 RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,95-2,01 (1H, m), 3,07 (1H, s), 3,06-3,16 (1H, m), 3,90-4,05 (4H, m), 7,21 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,0 Hz)

10 Ejemplo de Referencia 25



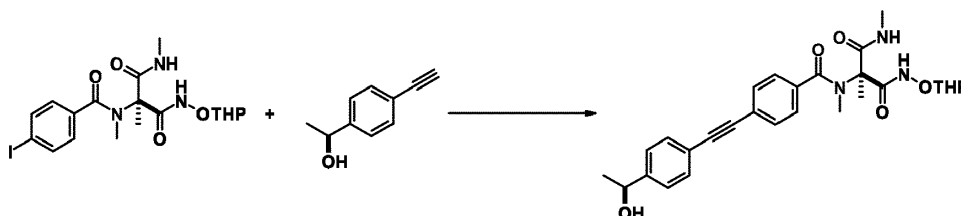
- 15 De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 19, a partir de 554 mg de 3-(4-bromofenil)propano-1,2-diol, se obtuvieron 289 mg de 3-(4-etinilfenil)propano-1,2-diol en forma de un aceite de color amarillo.
 RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,55 (2H, s), 2,70-2,80 (2H, m), 3,07 (1H, s), 3,45-3,49 (1H, m), 3,64 (1H, dd, J = 11,2, 2,9 Hz), 3,87-3,91 (1H, m), 7,18 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,3 Hz)

20 Ejemplo de Referencia 26



- 25 De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 2, a partir de 877 mg de 1-(4-etinilfenil)etanol y 1,47 g de (2S)-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, se obtuvieron 1,42 g de (2S)-2-((4-((4-(1-hidroxi)etil)fenil)etinil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida en forma de un sólido de color amarillo pálido.
 RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,51 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,55-1,69 (3H, m), 1,74-1,92 (4H, m), [1,81], 1,82 (3H, s), [2,85], 2,86 (3H, d, J = 4,3 Hz), [3,17], 3,20 (3H, s), [3,54-3,61], 3,61-3,70 (1H, m), [3,84-3,91], 3,98-4,07 (1H, m), 4,89-5,03 (2H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,47-7,55 (4H, m), 7,58 (2H, d, J = 8,3 Hz), [6,97-7,04], 7,61-7,68 (1H, m), [10,10], 10,51 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 27

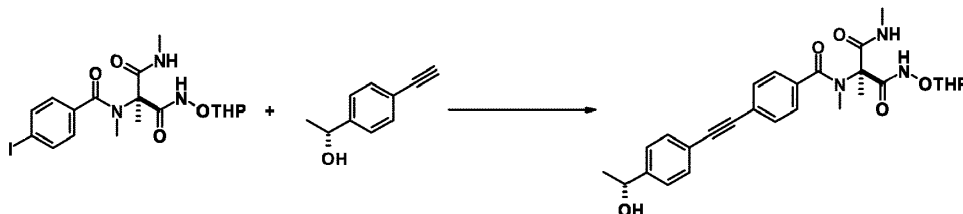


- 35 De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 2, a partir de 90 mg de (1S)-1-(4-etinilfenil)etanol y 250 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, se obtuvieron 210 mg de (2S)-2-((4-((1S)-1-hidroxi)etil)fenil)etinil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida en forma de un sólido espumoso de color amarillo pálido.
 40 RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,47-1,71 (3H, m), 1,51 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,74-1,93 (4H, m), [1,81], 1,82 (3H, s), 2,82-2,91 (3H, m), [3,17], 3,20 (3H, s), 3,51-3,72 (1H, m), 3,82-4,07 (1H, m), 4,89-5,03 (2H, m),

7,39 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,37-7,55 (4H, m), 7,58 (2H, d, J = 8,3 Hz), [6,97-7,03], 7,61-7,68 (1H, m), [10,09], 10,50 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 28

5



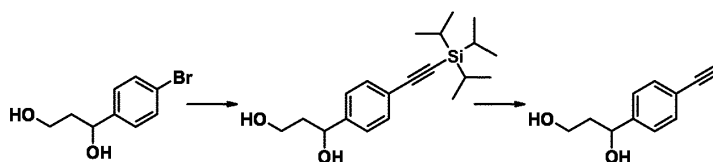
De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 2, a partir de 136 mg de (1R)-1-(4-etinilfenil)etanol y 228 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, se obtuvieron 220 mg de (2S)-2-((4-((1R)-1-hidroxi-etil)fenil)etinil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida en forma de un sólido de color amarillo pálido.

10

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,50 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,53-1,69 (3H, m), 1,69-1,90 (3H, m), [1,81], 1,82 (3H, s), 1,93 (1H, d, J = 3,2 Hz), 2,82-2,89 (3H, m), [3,17], 3,20 (3H, s), 3,53-3,71 (1H, m), 3,92-4,07 (1H, m), 4,86-5,04 (2H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,47-7,55 (4H, m), 7,58 (2H, d, J = 8,1 Hz), [6,95-7,05], 7,60-7,68 (1H, m), [10,11], 10,52 (1H, s)

15

Ejemplo de Referencia 29



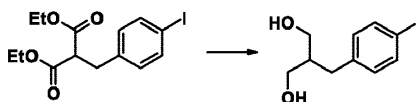
20

De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 19, a partir de 1,40 g de 1-(4-bromofenil)propano-1,3-diol, se obtuvieron 628 mg de 1-(4-etinilfenil)propano-1,3-diol en forma de un aceite de color amarillo

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,89-2,02 (2H, m), 2,48 (1H, s), 3,07 (1H, s), 3,20 (1H, s), 3,84-3,86 (2H, m), 4,95-4,98 (1H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,1 Hz)

25

Ejemplo de Referencia 30



30

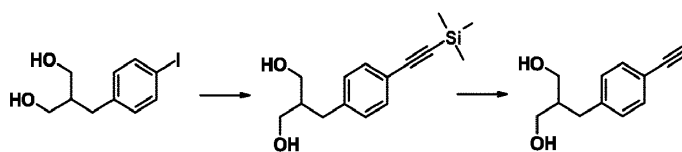
A una mezcla de 2,5 g de (4-yodobencil)malonato de dietilo y 25 mL de diclorometano, se le añadieron 40 mL de una solución de 1 mol/L de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno bajo una atmósfera de nitrógeno a $-76^\circ C$ y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadieron sucesivamente dietil éter y una solución acuosa de sal de Rochelle a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se dejó reposar durante la noche. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó con el extracto, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 70:30 \rightarrow 80:20] para obtener 304 mg de 2-(4-yodobencil)propano-1,3-diol en forma de un sólido de color blanco.

35

40

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,93-2,08 (3H, m), 2,60 (2H, d, J = 7,6 Hz), 3,63-3,72 (2H, m), 3,77-3,85 (2H, m), 6,96 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,0 Hz)

Ejemplo de Referencia 31



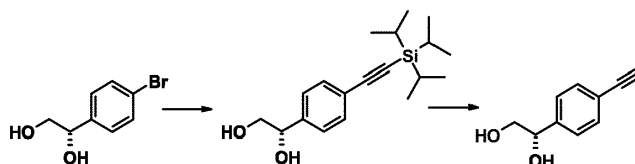
45

De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 1, a partir de 290 mg de 2-(4-yodobencil)propano-1,3-diol, se obtuvieron 185 mg de 2-(4-etinilbencil)propano-1,3-diol en forma de un sólido de color pardo claro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,97-2,15 (3H, m), 2,65 (2H, d, $J = 7,6$ Hz), 3,05 (1H, s), 3,60-3,75 (2H, m), 3,75-3,91 (2H, m), 7,16 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,42 (2H, d, $J = 8,3$ Hz)

5

Ejemplo de Referencia 32



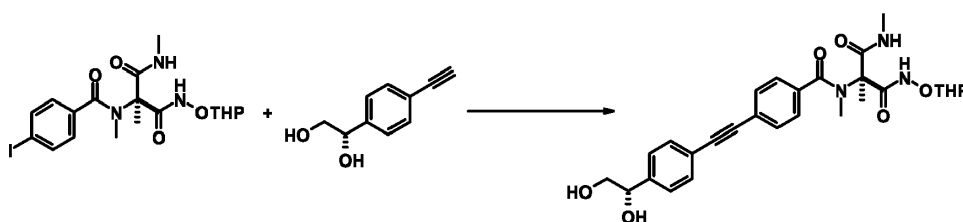
10 A una mezcla de 1,08 g de (1S)-1-(4-bromofenil)etano-1,2-diol, 350 mg de dicloruro de bis-trifenilfosfinapaladio(II), 190 mg de yoduro de cobre(I) y 10 mL de acetato de n-butilo, se le añadieron 7,8 mL de triisopropilsililacetileno y 7,0 mL de trietilamina en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, el pH se ajustó a 6,2 con 6 mol/L de ácido clorhídrico, a continuación se añadieron Celpure y acetato de etilo, y a continuación se filtró la materia insoluble. La capa orgánica del producto filtrado se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 40:60 \rightarrow 45:55] para obtener 1,32 g de un aceite de color amarillo.

20 A una mezcla de 1,32 g del aceite de color amarillo obtenido y 13 mL de tetrahidrofurano, se le añadieron 6,2 mL de una solución de 1 mol/L de fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahidrofurano y la mezcla resultante se enfrió a la misma temperatura durante 30 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, el pH se ajustó a 2,0 con 1 mol/L de ácido clorhídrico y a continuación se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó con el extracto, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 50:50 \rightarrow 70:30] para obtener 513 mg de un sólido de color pardo claro. Se añadió hexano y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 466 mg de (1S)-1-(4-etinilfenil)etano-1,2-diol en forma de un sólido de color pardo claro.

30 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,97-2,07 (1H, m), 2,56 (1H, d, $J = 3,4$ Hz), 3,08 (1H, s), 3,56-3,70 (1H, m), 3,71-3,82 (1H, m), 4,79-4,88 (1H, m), 7,34 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,49 (2H, d, $J = 8,3$ Hz)

Ejemplo de Referencia 33

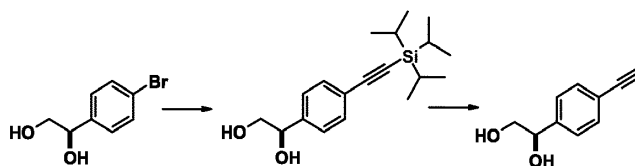
35



40 A una mezcla de 587 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, 253 mg de (1S)-1-(4-etinilfenil)etano-1,2-diol, 84 mg de dicloruro de bis-trifenilfosfinapaladio(II), 46 mg de yoduro de cobre(I) y 6,0 mL de tetrahidrofurano, se le añadieron 0,59 mL de trietilamina bajo una atmósfera de nitrógeno y enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y el pH se ajustó a 6,4 con 1 mol/L de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó con el extracto, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetona:cloroformo = 40:60] para obtener 767 mg de (2S)-2-(((4-((1S)-1,2-dihidroxietil)fenil)etinil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida en forma de un sólido espumoso de color amarillo pálido.

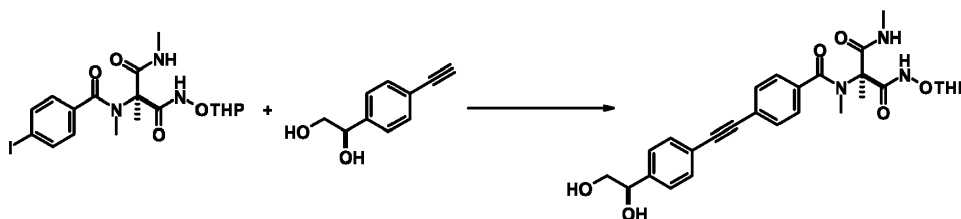
50 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,50-1,68 (3H, m), 1,71-1,92 (3H, m), [1,82], 1,83 (3H, s), 2,08-2,14 (1H, m), 2,63-2,68 (1H, m), [2,86], 2,87 (3H, d, $J = 4,1$ Hz), [3,17], 3,20 (3H, s), 3,53-3,83 (3H, m), 3,83-4,07 (1H, m), 4,83-4,89 (1H, m), 4,93-5,03 (1H, m), 7,37 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,48-7,61 (6H, m), [6,97-7,04], 7,61-7,67 (1H, m), [10,10], 10,51 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 34



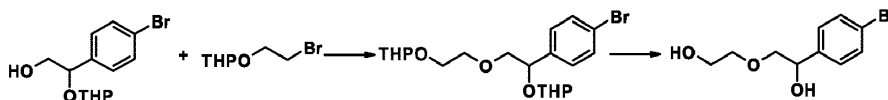
- 5 De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 32, a partir de 1,09 g de (1R)-1-(4-bromofenil)etano-1,2-diol, se obtuvieron 558 mg de (1R)-1-(4-etinilfenil)etano-1,2-diol en forma de un sólido de color blanco.
 RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,00 (1H, dd, $J = 7,1, 4,9$ Hz), 2,54 (1H, d, $J = 3,4$ Hz), 3,08 (1H, s), 3,60-3,68 (1H, m), 3,73-3,81 (1H, m), 4,80-4,88 (1H, m), 7,34 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,49 (2H, d, $J = 8,0$ Hz)

10 Ejemplo de Referencia 35



- 15 De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 33, a partir de 587 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoyl)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida y 291 mg de (1R)-1-(4-etinilfenil)etano-1,2-diol, se obtuvieron 797 mg de (2S)-2-((4-((1R)-1,2-dihidroietil)fenil)etinil)benzoyl)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida en forma de un sólido espumoso de color pardo claro.
 20 RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,53-1,69 (3H, m), 1,76-1,92 (3H, m), [1,81], 1,82 (3H, s), 2,27-2,37 (1H, m), 2,83-2,91 (4H, m), [3,17], 3,19 (3H, s), 3,53-3,83 (3H, m), [3,83-3,92], 3,98-4,08 (1H, m), 4,81-4,88 (1H, m), 4,94-5,04 (1H, m), 7,35 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,45-7,59 (6H, m), [6,96-7,06], 7,59-7,68 (1H, m), [10,14], 10,56 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 36

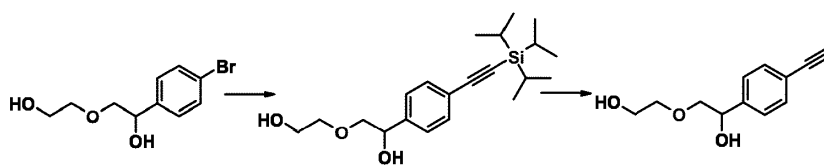


- 25 A una mezcla de 750 mg de 2-(4-bromofenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etanol, 7,0 mL de N,N-dimetilformamida y 724 mg de 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-pirano, se le añadieron 277 mg de una suspensión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral bajo una atmósfera de nitrógeno y enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 30:70] para obtener 940 mg de un aceite incoloro.

- 35 A 940 mg del aceite incoloro obtenido, se les añadieron 1 mL de metanol, 9 mL de diclorometano y 85 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 60:40] para obtener 422 mg de 1-(4-bromofenil)-2-(2-hidroxi)etanol en forma de un sólido de color blanco.

- 45 RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,11-2,19 (1H, m), 3,02 (1H, s), 3,47-3,52 (1H, m), 3,61-3,73 (3H, m), 3,76-3,82 (2H, m), 4,89 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,27 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,49 (2H, d, $J = 8,3$ Hz)

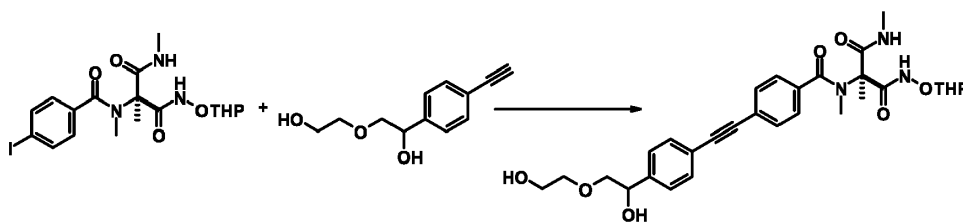
Ejemplo de Referencia 37



De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 19, a partir de 422 mg de 1-(4-bromofenil)-2-(2-hidroxi)etanol, se obtuvieron 210 mg de 1-(4-etinilfenil)-2-(2-hidroxi)etanol en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,51 (1H, brs), 3,07 (1H, s), 3,32 (1H, brs), 3,48-3,53 (1H, m), 3,60-3,72 (3H, m), 3,76-3,82 (2H, m), 4,93 (1H, dd, $J = 8,8, 3,0$ Hz), 7,35 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,48 (2H, d, $J = 8,3$ Hz)

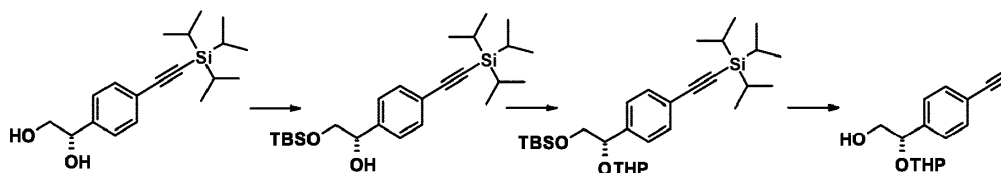
Ejemplo de Referencia 38



De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 2, a partir de 210 mg de 1-(4-etinilfenil)-2-(2-hidroxi)etanol y 300 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, se obtuvieron 340 mg de (2S)-2-((4-((1-hidroxi-2-(2-hidroxi)etoxi)etil)fenil)etinil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida en forma de un sólido espumoso de color amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,53-1,69 (3H, m), 1,75-1,93 (3H, m), [1,81], 1,82 (3H, s), 2,82-2,91 (3H, m), 3,06 (1H, s), [3,17], 3,20 (3H, m), 3,45-3,62 (1H, m), 3,72-3,75 (4H, m), 3,80 (2H, s), 3,84-4,07 (1H, m), 4,92-5,03 (2H, m), 7,39 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,49-7,55 (2H, m), 7,50 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,57 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), [6,98-7,05], 7,62-7,69 (1H, m), [10,11], 10,52 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 39



A una mezcla de 2,79 g de (1S)-1-(4-((triisopropilsilil)etinil)fenil)etano-1,2-diol, 28 mL de diclorometano, 2,7 mL de trietilamina y 213 mg de la N,N-dimetilaminopiridina obtenida de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 19, se le añadieron 1,45 g de cloruro de terc-butildimetilsililo bajo una atmósfera de nitrógeno y enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación se dejó reposar. La misma temperatura durante la noche. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y el pH se ajustó a 4,0 con 6 moles/L de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 3,70 g de un aceite de color pardo.

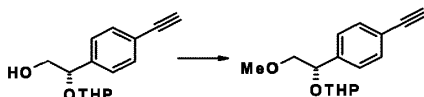
A 3,70 g del aceite de color pardo obtenido, se les añadieron 28 mL de diclorometano y 439 mg de p-toluenosulfonato de piridinio, se añadieron 2,4 mL de 3,4-dihidro-2H-pirano enfriando con hielo, y a continuación la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción, se le añadieron 3,0 mL de trietilamina y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se añadieron agua y acetato de etilo al residuo obtenido. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; éter dietílico:hexano = 10:90] para obtener 3,65 g de un aceite de color amarillo.

A 3,65 g del aceite de color amarillo obtenido, se les añadieron 18 mL de tetrahydrofurano, a continuación se añadieron 17 mL de una solución de 1 mol/L de fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahydrofurano, enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa

saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 30:70 → 40:60] para obtener 1,78

5 g de (2S)-2-(4-etinilfenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etanol en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,40-1,93 (6H, m), 2,11-2,20 (1H, m), [3,06], 3,07 (1H, s), 3,51-3,61 (1H, m), 3,62-3,76 (2H, m), [3,25-3,34], 3,92-4,07 (1H, m), [4,48-4,53], 4,79-4,86 (1H, m), [4,70-4,75], 4,87-4,93 (1H, m), [7,29], 7,35 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,0 Hz)

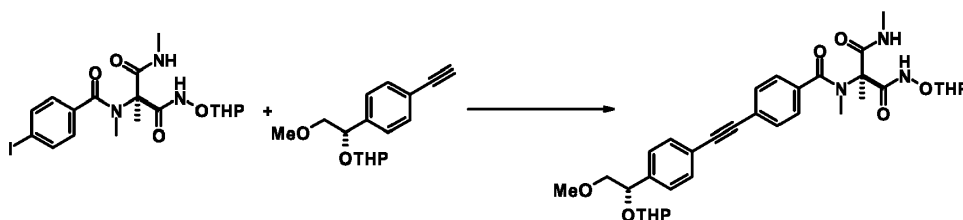
10 Ejemplo de Referencia 40



15 A una mezcla de 800 mg de (2S)-2-(4-etinilfenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etanol, 4,0 mL de dimetilsulfóxido y 0,4 mL de yoduro de metilo, se le añadieron 545 mg de hidróxido de potasio bajo una atmósfera de nitrógeno y enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. Se añadieron tolueno y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y el pH se ajustó a 6,1 con 6 moles/L de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 10:90] para obtener 836 mg de 2-((1S)-1-(4-etinilfenil)-2-

20 metoxietoxi)tetrahidro-2H-pirano en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,40-1,94 (6H, m), [3,05], 3,07 (1H, s), [3,36], 3,39 (3H, s), 3,45-3,56 (2H, m), [3,56-3,62], 3,62-3,69 (1H, m), [3,28-3,35], 3,97-4,06 (1H, m), [4,80-4,85], 4,91-4,97 (1H, m), [4,41-4,46], 4,97-5,01 (1H, m), [7,30], 7,37 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,44-7,51 (2H, m)

25 Ejemplo de Referencia 41



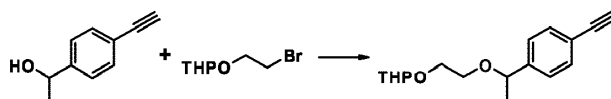
30 A una mezcla de 478 mg de 2-((1S)-1-(4-etinilfenil)-2-metoxietoxi)tetrahidro-2H-pirano, 3,0 mL de tetrahidrofurano, 300 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, 43 mg de dicloruro de bis-trifenilfosfinapaladio(II) y 23 mg de yoduro de cobre(I) se le añadieron 0,51 mL de trietilamina bajo una atmósfera de nitrógeno y enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2

35 horas y 30 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y el pH se ajustó a 6,0 con 6 mol/L de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetona:cloroformo = 10:90] para obtener 485 mg de (2S)-2-

40 ((4-((1S)-2-metoxi-1-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)fenil)etinil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida en forma de un sólido espumoso de color pardo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,42-1,94 (12H, m), [1,81], 1,82 (3H, s), [2,85], 2,86 (3H, d, J = 4,4 Hz), [3,17], 3,20 (3H, s), [3,37], 3,40 (3H, s), 3,47-3,72 (4H, m), [3,29-3,36], 3,83-3,91 (1H, m), 3,97-4,07 (1H, m), [4,43-4,48], 4,93-4,98 (1H, m), [4,84], 4,95 (1H, dd, J = 7,3, 4,2 Hz), 4,98-5,03 (1H, m), [7,34], 7,41 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,44-7,61 (6H, m), [6,96-7,04], 7,62-7,72 (1H, m), [10,01], 10,53 (1H, s)

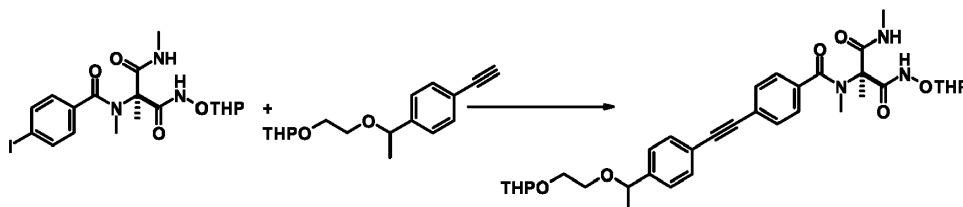
45 Ejemplo de Referencia 42



50 De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 40, a partir de 730 mg de 1-(4-etinilfenil)etanol y 1,1 mL de 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano, se obtuvieron 826 mg de 2-(2-(1-(4-etinilfenil)etoxi)etoxi)tetrahidro-2H-pirano en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,43 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,48-1,64 (4H, m), 1,68-1,76 (1H, m), 1,79-1,91 (1H, m), 3,06 (1H, s), 3,47-3,51 (3H, m), 3,55-3,62 (1H, m), 3,80-3,89 (2H, m), 4,45-4,50 (1H, m), 4,60-4,65 (1H, m), 7,30 (2H, dd, $J = 8,3, 3,2$ Hz), 7,46-7,48 (2H, m)

5 Ejemplo de Referencia 43

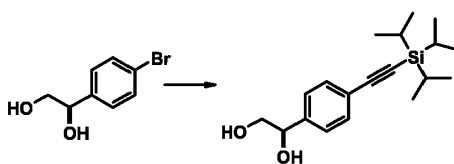


10 De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 2, a partir de 219 mg de 2-(2-(1-(4-etinilfenil)etoxi)etoxi)tetrahidro-2H-pirano y 200 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, se obtuvieron 323 mg de (2S)-N,2-dimetil-2-(metil(4-((4-(1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi)etil)fenil)etnil)benzoil)amino)-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida en forma de un aceite de color pardo.

15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,45 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,56-1,62 (8H, m), 1,80-1,86 (4H, m), [1,81], 1,83 (3H, s), [2,85], 2,87 (3H, d, $J = 3,9$ Hz), [3,18], 3,20 (3H, s), 3,50-3,53 (3H, m), 3,57-3,64 (2H, m), 3,81-3,87 (3H, m), 4,47-4,52 (1H, m), 4,61-4,66 (1H, m), 4,95-5,01 (1H, m), 7,34 (2H, dd, $J = 8,3, 2,9$ Hz), 7,52 (4H, dd, $J = 7,8, 3,2$ Hz), 7,58 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), [7,00], 7,64 (1H, s), [10,10], 10,51 (1H, s)

20 Ejemplo de Referencia 44

20

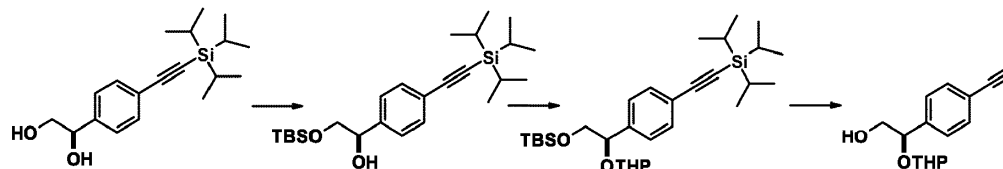


25 A una mezcla de 410 mg de (1R)-1-(4-bromofenil)etano-1,2-diol, 6 mg de tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio, 4 mg de yoduro de cobre(I), 3 mg de trihidrato de cloruro de sodio-paladio (II) y 2,1 mL de tetrametiletilendiamina, se le añadieron 0,5 mL de triisopropilsililacetileno en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a 85°C durante 1 hora y 50 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se añadieron agua y acetato de etilo, y la mezcla resultante se neutralizó con 6 mol/L de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, a continuación se añadieron sulfato de magnesio anhidro y gel de sílice DNH, y la materia insoluble se separó mediante filtración. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 701 mg de (1R)-1-(4-((triisopropilsilil)etnil)fenil)etano-1,2-diol en forma de un aceite de color amarillo.

30 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,13 (21H, s), 2,53-2,60 (1H, m), 3,59-3,67 (1H, m), 3,71-3,80 (1H, m), 4,80-4,87 (1H, m), 7,31 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,48 (2H, d, $J = 8,0$ Hz)

35 Ejemplo de Referencia 45

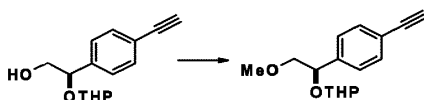
35



40 De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 39, a partir de 9,35 g de (1R)-1-(4-((triisopropilsilil)etnil)fenil)etano-1,2-diol, se obtuvieron 8,97 g de (2R)-2-(4-etinilfenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etanol en forma de un sólido de color amarillo pálido.

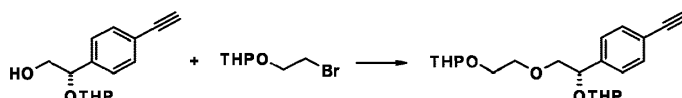
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,41-1,93 (6H, m), [2,13], 3,02 (1H, brs), [3,06], 3,07 (1H, s), 3,50-3,61 (1H, m), 3,62-3,78 (2H, m), [3,26-3,35], 3,97-4,06 (1H, m), [4,48-4,56], 4,79-4,86 (1H, m), [4,69-4,76], 4,86-4,93 (1H, m), [7,29], 7,35 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,48 (2H, d, $J = 8,0$ Hz)

45 Ejemplo de Referencia 46



De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 40, a partir de 900 mg de (2R)-2-(4-ethinilfenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etanol, se obtuvieron 859 mg de 2-((1R)-1-(4-ethinilfenil)-2-metoxietoxi)tetrahidro-2H-pirano en forma de un sólido de color blanco. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,39-1,95 (6H, m), [3,05], 3,07 (1H, s), [3,36], 3,38 (3H, s), 3,44-3,71 (3H, m), [3,26-3,35], 3,97-4,07 (1H, m), [4,79-4,86], 4,90-4,96 (1H, m), [4,41-4,46], 4,97-5,01 (1H, m), [7,30], 7,37 (2H, d, J = 8,3 Hz), [7,46], 7,47 (2H, d, J = 8,3 Hz)

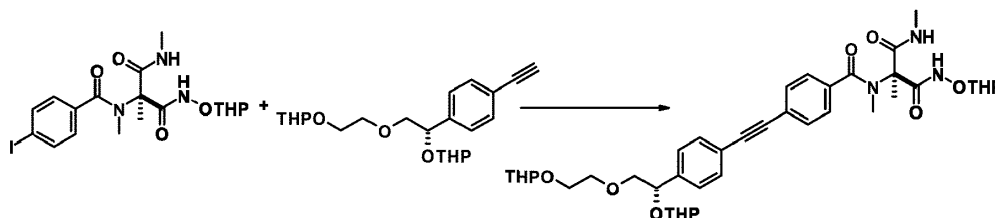
Ejemplo de Referencia 47



A una mezcla de 800 mg de (2S)-2-(4-ethinilfenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etanol, 4,0 mL de dimetilsulfóxido y 0,98 mL de 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano, se le añadieron 545 mg de hidróxido de potasio enfriando con agua y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadieron 0,49 mL de 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano y 272 mg de hidróxido de potasio, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron tolueno y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y el pH se ajustó a 6,0 con 6 mol/L de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó con el extracto, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 20:80 \rightarrow 25:75] para obtener 1,15 g de 2-((1S)-1-(4-ethinilfenil)-2-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi)etoxi)tetrahidro-2H-pirano en forma de un aceite incoloro.

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,40-1,95 (12H, m), [3,05], 3,06 (1H, m), 3,26-4,08 (10H, m), 4,56-4,69 (1H, m), [4,81-4,89], 4,89-4,98 (1H, m), [4,43-4,52], 4,98-5,06 (1H, m), [7,30], 7,37 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,3 Hz)

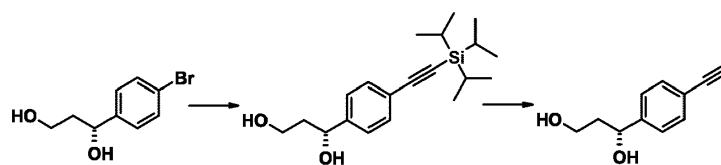
Ejemplo de Referencia 48



A una mezcla de 685 mg de 2-((1S)-1-(4-ethinilfenil)-2-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi)etoxi)tetrahidro-2H-pirano, 3,0 mL de tetrahidrofurano, 300 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, 43 mg de dicloruro de bis-trifenilfosfinapaladio(II) y 23 mg de yoduro de cobre(I), se le añadieron 0,51 mL de trietilamina en atmósfera de nitrógeno y enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 horas y 30 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y el pH se ajustó a 6,2 con 6 moles/L de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó con el extracto, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetona:cloroformo = 20:80] para obtener 422 mg de (2S)-N,2-dimetil-2-(metil(4-((1S)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-2-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi)etilfenil)etnil)benzoil)amino)-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida en forma de un sólido espumoso de color amarillo.

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,40-1,97 (18H, m), [1,81], 1,82 (3H, s), [2,85], 2,86 (3H, d, J = 4,3 Hz), [3,17], 3,20 (3H, s), 3,43-3,90 (10H, m), [3,28-3,37], 3,79-3,90 (1H, m), 3,97-4,08 (1H, m), 4,58-4,64 (1H, m), [4,83-4,89], 4,92-4,98 (1H, m), [4,49], 4,96 (1H, s), 4,98-5,06 (1H, m), [7,34], 7,41 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,47-7,54 (4H, m), 7,57 (2H, d, J = 8,0 Hz), [6,95-7,05], 7,60-7,69 (1H, m), [10,08], 10,49 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 49

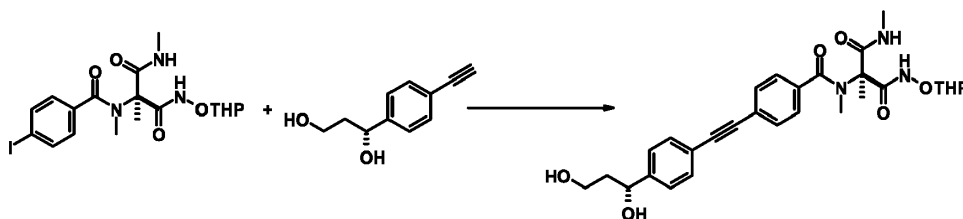


5 A 915 mg de (1R)-1-(4-bromofenil)propano-1,3-diol, se les añadieron 9,0 mL de acetato de n-butilo, 277 mg de dicloruro de bis-trifenilfosfinapaladio(II), 150 mg de yoduro de cobre(I), 4,4 mL de triisopropilsililacetileno y 5,5 mL de trietilamina, y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadieron 277 mg de dicloruro de bis-trifenilfosfinapaladio(II), 150 mg de yoduro de cobre(I), 4,4 mL de triisopropilsililacetileno y 5,5 mL de trietilamina, y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 3 horas y 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, la mezcla resultante se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado, a continuación se añadió Celpure y la materia insoluble se separó mediante filtración. La capa orgánica del producto filtrado se separó y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 50:50] para obtener 455 mg de un aceite de color pardo.

15 A una mezcla de 455 mg del aceite de color pardo obtenido y 4,5 mL de tetrahidrofurano, se le añadieron 1,6 mL de una solución de 1 mol/L de fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahidrofurano a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 50 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y el pH se ajustó a 4,8 con 1 mol/L de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó con el extracto y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; metanol:cloroformo = 5:95] para obtener 215 mg de (1R)-1-(4-etinilfenil)propano-1,3-diol en forma de un aceite de color pardo.

20 RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,93-2,00 (2H, m), 3,07 (1H, s), 3,86-3,88 (2H, m), 4,93 (1H, dd, J = 8,3, 3,9 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,3 Hz)

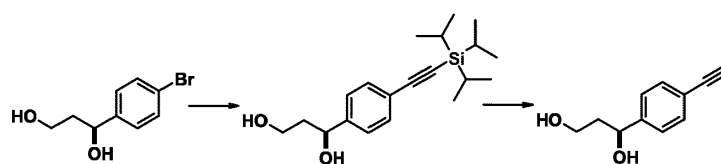
25 Ejemplo de Referencia 50



30 A una mezcla de 155 mg de (1R)-1-(4-etinilfenil)propano-1,3-diol, 2,0 mL de tetrahidrofurano, 200 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoil(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, 28 mg de dicloruro de bis-trifenilfosfinapaladio(II) y 15 mg de yoduro de cobre(I), se le añadieron 0,4 mL de trietilamina enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 horas y 20 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y el pH se ajustó a 6,8 con ácido clorhídrico concentrado. La capa orgánica se separó y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetona:cloroformo = 40:60 \rightarrow 45:55] para obtener 254 mg de (2S)-2-((4-((1R)-1,3-dihidroxiopropil)fenil)etinil)benzoil(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida en forma de un sólido de color pardo.

40 RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,53-1,66 (4H, m), 1,76-1,89 (3H, m), [1,81], 1,82 (3H, s), 1,93-2,02 (1H, m), [2,85-2,86], 2,86-2,87 (3H, m), [3,17], 3,20 (3H, s), [3,53-3,60], 3,63-3,68 (1H, m), 3,89 (2H, s), [3,84-3,93], 3,97-4,07 (1H, m), 4,95-5,03 (2H, m), 7,36 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,47-7,57 (6H, m), [6,98-7,04], 7,62-7,66 (1H, m), [10,13], 10,53 (1H, s)

45 Ejemplo de Referencia 51

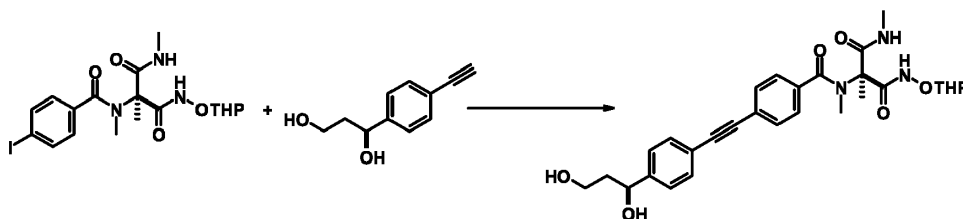


A 1,03 g de (1S)-1-(4-bromofenil)propano-1,3-diol, se les añadieron 13 mg de tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio, 8 mg de yoduro de cobre(I), 8 mg de trihidrato de cloruro de sodio-paladio(II), 5,0 mL de tetrametiletilendiamina y 1,1 mL de triisopropilsililacetileno, y la mezcla resultante se agitó a 85°C durante 1 hora y 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadieron 13 mg de tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio, 8 mg de yoduro de cobre(I), 8 mg de trihidrato de cloruro de sodio-paladio(II) y 0,25 mL de triisopropilsililacetileno y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla resultante se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó con el extracto y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 40:60] para obtener 789 mg de un aceite de color amarillo.

A 789 mg del aceite de color amarillo obtenido, se les añadieron 7,8 mL de tetrahidrofurano y 2,8 mL de una solución de 1 mol/L de fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahidrofurano, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y el pH se ajustó a 4,2 con 1 mol/L de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; metanol: acetato de etilo = 5:95] para obtener 370 mg de (1S)-1-(4-etinilfenil)propano-1,3-diol en forma de un sólido de color pardo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,90-2,00 (2H, m), 2,46 (1H, s), 3,07 (1H, s), 3,18 (1H, s), 3,84-3,86 (2H, m), 4,94-4,97 (1H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,3 Hz)

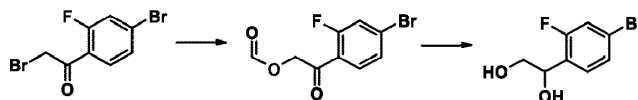
Ejemplo de Referencia 52



A una mezcla de 232 mg de (1S)-1-(4-etinilfenil)propano-1,3-diol, 3,0 mL de tetrahidrofurano, 300 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, 42 mg de dicloruro de bis-trifenilfosfinapaladio(II) y 22 mg de yoduro de cobre(I), se le añadieron 0,67 mL de trietilamina enfriando con hielo y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y el pH se ajustó a 6,5 con ácido clorhídrico concentrado. La capa orgánica se separó y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetona:cloroformo = 40:60 \rightarrow 45:55] para obtener 377 mg de (2S)-2-((4-((1S)-1,3-dihidroxipropil)fenil)etinil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida en forma de un sólido de color pardo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,53-1,64 (3H, m), 1,75-1,89 (3H, m), [1,81], 1,82 (3H, s), 1,92-2,05 (2H, m), 2,28 (1H, s), 2,82-2,89 (3H, m), 3,05 (1H, s), [3,17], 3,20 (3H, s), [3,52-3,60], 3,63-3,70 (1H, m), 3,84-3,94 (2H, m), [3,84-3,94], 3,97-4,09 (1H, m), 4,95-5,04 (2H, m), 7,36 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,46-7,61 (6H, m), [7,02], 7,63 (1H, s), [10,12], 10,53 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 53



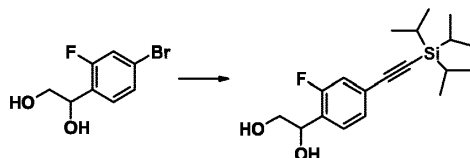
A 3,03 g de 2-bromo-1-(4-bromo-2-fluorofenil)etanona, se le añadieron 30 mL de N,N-dimetilformamida y 2,04 g de formiato de sodio, y la mezcla resultante se agitó a 45°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió agua. El material sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y a continuación se secó para obtener 2,16 g de un sólido de color amarillo.

A una mezcla del sólido de color amarillo obtenido y 20 mL de metanol, se le añadieron 1,25 g de borohidruro de sodio en 5 porciones durante 35 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno y enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron sucesivamente a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo enfriando con hielo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato

de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 35:65] para obtener 1,56 g de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)etano-1,2-diol en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,98-2,05 (1H, m), 2,55-2,71 (1H, m), 3,55-3,70 (1H, m), 3,78-3,93 (1H, m), 5,04-5,17 (1H, m), 7,20-7,25 (1H, m), 7,31-7,34 (1H, m), 7,41-7,42 (1H, m)

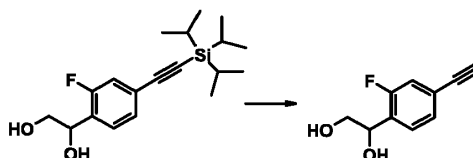
Ejemplo de Referencia 54



A 1,56 g de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)etano-1,2-diol, se les añadieron 19 mg de tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio, 13 mg de yoduro de cobre(I), 12 mg de trihidrato de cloruro de sodio-paladio(II), 7,5 mL de tetrametiletilendiamina y 1,78 mL de triisopropilsililacetileno, y la mezcla resultante se agitó a 85°C durante 1 hora y 50 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se añadieron 19 mg de tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio, 13 mg de yoduro de cobre(I), 12 mg de trihidrato de cloruro de sodio-paladio(II), y 1,78 mL de triisopropilsililacetileno y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y se añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 35:65] para obtener 1,90 g de 1-(2-fluoro-4-((triisopropilsilil)etnil)fenil)etano-1,2-diol en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,11-1,12 (21H, m), 2,60-2,63 (1H, m), 3,59-3,64 (1H, m), 3,82-3,85 (1H, m), 5,12-5,14 (1H, m), 7,14 (1H, dd, J = 10,8, 1,2 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz)

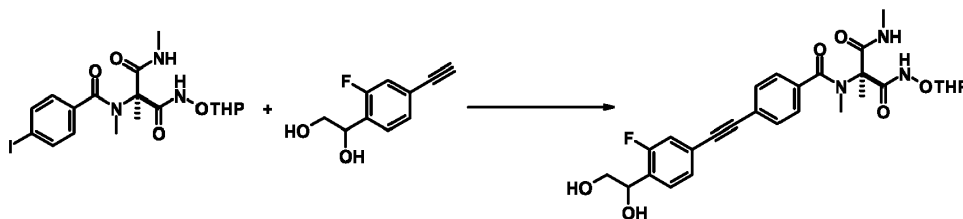
Ejemplo de Referencia 55



A 337 mg de 1-(2-fluoro-4-((triisopropilsilil)etnil)fenil)etano-1,2-diol, se les añadieron 3,0 mL de tetrahidrofurano y 1,5 mL de una solución de 1 mol/L de fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahidrofurano y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 70:30] para obtener 98 mg de 1-(4-etnil-2-fluorofenil)etano-1,2-diol en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,02 (1H, brs), 2,62 (1H, brs), 3,11 (1H, s), 3,63 (1H, dd, J = 11,0, 7,8 Hz), 3,84-3,88 (1H, m), 5,12-5,15 (1H, m), 7,16 (1H, dd, J = 10,7, 1,5 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz)

Ejemplo de Referencia 56

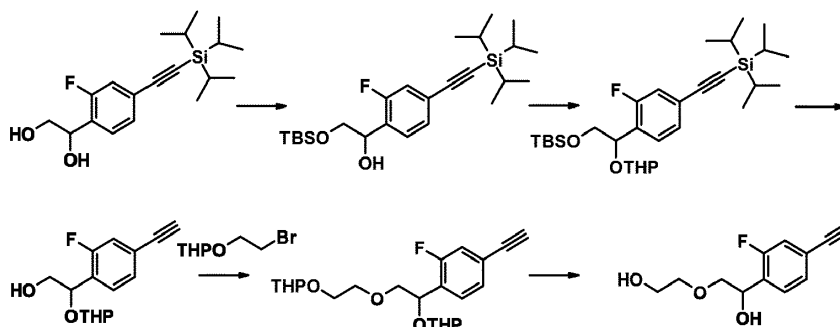


De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 2, a partir de 98 mg de 1-(4-etnil-2-fluorofenil)etano-1,2-diol y 180 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, se obtuvieron 198 mg de (2S)-2-((4-((1,2-dihidroxi)etil)-3-fluorofenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,47-1,68 (3H, m), 1,75-1,91 (3H, m), [1,81], 1,83 (3H, s), 2,11 (1H, s), 2,73-2,79 (1H, m), 2,83-2,90 (3H, m), [3,17], 3,19 (3H, s), 3,54-4,06 (4H, m), 4,94-5,02 (1H, m), 5,12-5,18 (1H, m), 7,16-7,23 (1H, m), 7,34 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,47-7,54 (3H, m), 7,57 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), [6,95-7,00], 7,60-7,66 (1H, m), [10,09], 10,51 (1H, s)

5

Ejemplo de Referencia 57



10 A una mezcla de 1,90 g de 1-(2-fluoro-4-((triisopropilil)etnil)fenil)etano-1,2-diol y 20 mL de diclorometano, se le añadieron sucesivamente 847 mg de cloruro de terc-butildimetilsililo y 2,0 mL de trietilamina bajo una atmósfera de nitrógeno y enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas y 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadieron 206 mg de N,N-dimetilaminopiridina, y la mezcla resultante se dejó reposar durante la noche. A la mezcla de reacción, se le añadieron 98 mg de cloruro de terc-butildimetilsililo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 45 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el pH se ajustó a 7,9 con 6 moles/L de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 2,69 g de un aceite de color amarillo.

20 Al aceite de color amarillo obtenido, se le añadieron 20 mL de diclorometano, 1,03 mL de 3,4-dihidro-2H-pirano y 282 mg de p-toluenosulfonato de piridinio, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadieron 53 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico, y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadieron 53 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico, y la mezcla resultante se agitó durante 50 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con 1 mol/L de ácido clorhídrico, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 2:98 \rightarrow 4:96].

30 Al producto bruto obtenido purificado, se le añadieron 20 mL de diclorometano, 1,03 mL de 3,4-dihidro-2H-pirano y 282 mg de p-toluenosulfonato de piridinio, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 2,55 g de un aceite incoloro.

40 A una mezcla de 2,55 g del aceite incoloro obtenido y 25 mL de tetrahidrofurano, se le añadieron 11 mL de una solución de 1 mol/L de fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahidrofurano y la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente durante 1 hora y 45 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 20:80] para obtener 1,10 g de un aceite incoloro.

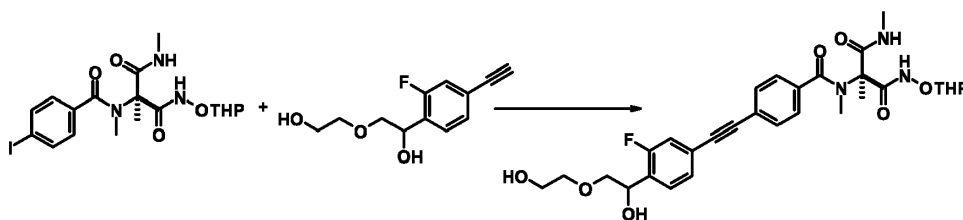
45 A una mezcla de 317 mg del aceite incoloro obtenido, 3,0 mL de dimetilsulfóxido y 0,22 mL de 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano, se le añadieron 337 mg de hidróxido de potasio en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadieron 0,22 mL de 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadieron 0,11 mL de 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadieron 0,11 mL de 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano, y la mezcla resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente

50

con 1 mol/L de ácido clorhídrico y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener un aceite de color amarillo.

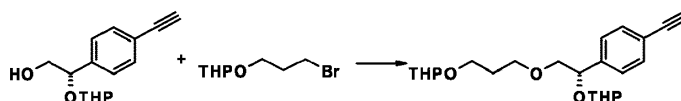
- 5 Al aceite de color amarillo obtenido, se le añadieron sucesivamente 0,3 mL de metanol, 3,0 mL de diclorometano y 46 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 55:45] para obtener 169 mg de 1-(4-etinil-2-fluorofenil)-2-(2-hidroxietoxi)etanol en forma de un aceite incoloro.
- 10 RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3,11 (1H, s), 3,47-3,51 (1H, m), 3,57-3,62 (1H, m), 3,66-3,77 (4H, m), 4,41 (1H, brs), 5,23 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,12-7,15 (1H, m), 7,27-7,29 (1H, m), 7,49-7,53 (1H, m)

15 Ejemplo de Referencia 58



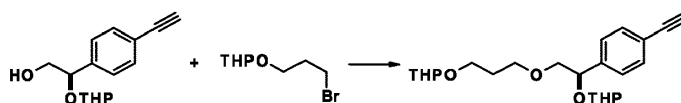
- 20 De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 2, a partir de 169 mg de 1-(4-etinil-2-fluorofenil)-2-(2-hidroxietoxi)etanol y 200 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoilo)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, se obtuvieron 232 mg de (2S)-2-((4-((3-fluoro-4-(1-hidroxi-2-(2-hidroxietoxi)etil)fenil)etinil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida en forma de un sólido espumoso de color amarillo.
- 25 RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,46-1,72 (3H, m), 1,76-1,94 (3H, m), [1,82], 1,83 (3H, s), 2,98-3,05 (1H, m), 2,82-2,91 (3H, m), [3,17], 3,20 (3H, s), 3,47-3,83 (8H, m), 3,83-4,08 (1H, m), 4,94-5,04 (1H, m), 5,22-5,29 (1H, m), 7,17-7,24 (1H, m), 7,35 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,48-7,60 (4H, m), [6,95-7,05], 7,61-7,67 (1H, m), [10,08], 10,49 (1H, s)

30 Ejemplo de Referencia 59



- 35 A 411 mg de (2S)-2-(4-etinilfenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etanol, se les añadieron 4,0 mL de dimetilsulfóxido, 745 mg de 2-(3-bromopropoxi)tetrahydro-2H-pirano y 469 mg de hidróxido de potasio y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua, 1 mol/L de ácido clorhídrico y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 15:85] para obtener 532 mg de 2-(3-((2S)-2-(4-etinilfenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi)propoxi)tetrahydro-2H-pirano en forma de un aceite incoloro.
- 40 RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,40-1,95 (14H, m), [3,05], 3,06 (1H, s), 3,29-4,06 (10H, m), [4,45-4,48], 4,50-4,57 (1H, m), [4,80-4,85], 4,88-4,94 (1H, m), [4,50-4,57], 4,98-5,03 (1H, m), [7,29], 7,36 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,3 Hz)

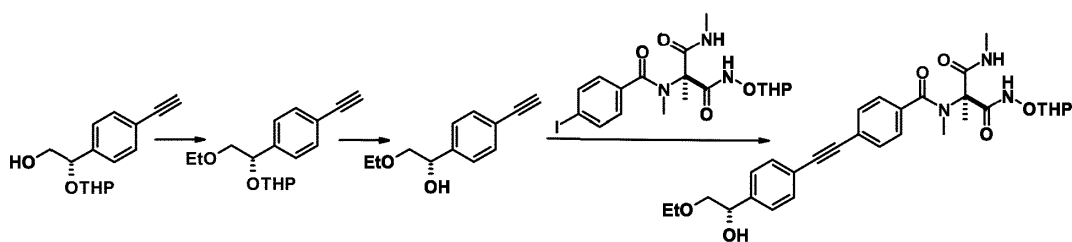
45 Ejemplo de Referencia 60



- 50 A una mezcla de 900 mg de (2R)-2-(4-etinilfenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etanol, 4,5 mL de dimetilsulfóxido y 1,54 mL de 2-(3-bromopropoxi)tetrahydro-2H-pirano, se le añadieron 768 mg de hidróxido de potasio enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadieron 0,15 mL de 2-(3-bromopropoxi)tetrahydro-2H-pirano y 77 mg de hidróxido de potasio, y la mezcla

resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. Se añadieron tolueno y agua a la mezcla de reacción, y el pH se ajustó a 6,6 con 6 mol/L de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó con el extracto, se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 20:80] para obtener 1,42 g de 2-(3-((2R)-2-(4-etinilfenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi)propoxi)tetrahydro-2H-pirano en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,39-1,94 (14H, m), [3,05], 3,06 (1H, s), 3,28-4,08 (10H, m), [4,45-4,49], 4,58-4,62 (1H, m), [4,82-4,88], 4,91-4,97 (1H, m), [4,58-4,62], 4,99-5,05 (1H, m), [7,30], 7,37 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,46 (2H, d, $J = 8,0$ Hz)

Ejemplo de Referencia 61



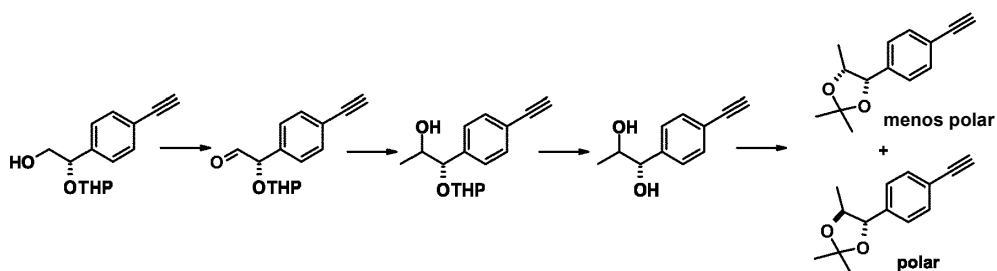
A 300 mg de (2S)-2-(4-etinilfenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etanol, se les añadieron sucesivamente 3,0 mL de dimetilsulfóxido, 0,2 mL de yoduro de etilo y 205 mg de hidróxido de potasio, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con 1 mol/L de ácido clorhídrico y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 10:90] para obtener 259 mg de un sólido de color blanco.

A 259 mg del sólido de color blanco obtenido, se les añadieron 0,2 mL de metanol, 2,0 mL de diclorometano y 36 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 15:85] para obtener 194 mg de un aceite incoloro.

A una mezcla de 194 mg del aceite incoloro obtenido, 200 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, 2,0 mL de tetrahydrofurano, 29 mg de dicloruro de bis-trifenilfosfinapaladio(II) y 16 mg de yoduro de cobre(I), se le añadieron 0,22 mL de trietilamina purgando con nitrógeno y enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y el pH se ajustó a 2 con 6 mol/L de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetona:cloroformo = 15:85] para obtener 259 mg de (2S)-2-((4-((1S)-2-etoxi-1-hidroxi)fenil)etinil)benzoil(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida en forma de un sólido espumoso de color pardo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,21-1,30 (3H, m), 1,51-1,70 (3H, m), 1,74-1,92 (3H, m), [1,82], 1,83 (3H, s), 2,82-2,91 (4H, m), [3,17], 3,20 (3H, s), 3,38-3,46 (1H, m), 3,52-3,70 (4H, m), 3,83-4,08 (1H, m), 4,88-4,95 (1H, m), 4,95-5,03 (1H, m), 7,39 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,50 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,52 (2H, dd, $J = 7,8, 2,7$ Hz), 7,58 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), [6,96-7,03], 7,61-7,67 (1H, m), [10,08], 10,50 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 62



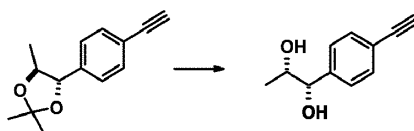
5 A una mezcla de 616 mg de (2S)-2-(4-etinilfenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etanol, 6,5 mL de diclorometano, 0,41 mg de 1-metil-2-azaadamantan-N-oxilo, 29 mg de bromuro de potasio, 39 mg de bromuro de tetra-n-butilamonio y 3,3 mL de una solución acuosa de carbonato de sodio, se le añadieron 4,0 mL de una solución acuosa de hipoclorito de sodio y 5,5 mL de una solución acuosa de carbonato de sodio enfriando con hielo y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió 1 mg de 1-metil-2-azaadamantan-N-oxilo, la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, a continuación 2,0 mL de una solución acuosa de hipoclorito de sodio y 2,8 mL de una solución acuosa de sodio. Se añadió carbonato y la mezcla
10 resultante se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadieron 2,0 mL de una solución acuosa de hipoclorito de sodio y 2,8 mL de una solución acuosa de carbonato de sodio, la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y a continuación se añadió una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 476 mg de un aceite de color amarillo.

15 A una mezcla de 476 mg del aceite de color amarillo obtenido y 5,0 mL de tetrahidrofurano, se le añadieron 3,3 mL de una solución de 1 mol/L de bromuro de metilmagnesio en dietil éter bajo una atmósfera de nitrógeno a -65°C, y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadieron 1,6 mL de una solución de 1 mol/L de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico, y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Se añadieron éter dietílico y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se neutralizó con 6 moles/L de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con 1 mol/L de ácido clorhídrico y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener un aceite de color amarillo.

20 Al aceite de color amarillo obtenido, se le añadieron sucesivamente 0,5 mL de metanol, 5,0 mL de diclorometano y 95 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron éter dietílico y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 460 mg de un aceite de color amarillo.

30 A 460 mg del aceite de color amarillo obtenido, se les añadieron 5,0 mL de diclorometano, 0,9 mL de dimetoxipropano y 95 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; éter dietílico:hexano = 0:100 → 4:96] para obtener 179 mg de (4S,5R)-4-(4-etinilfenil)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolano en forma de un aceite de color amarillo y 279 mg de (4S,5S)-4-(4-etinilfenil)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolano en forma de un aceite de color amarillo. (4S,5R)-4-(4-etinilfenil)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolano
45 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,29 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,52 (3H, s), 1,55 (3H, s), 3,08 (1H, s), 3,79-3,85 (1H, m), 4,46 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,34 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,0 Hz) (4S,5S)-4-(4-etinilfenil)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolano
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,79 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,46 (3H, s), 1,63 (3H, s), 3,07 (1H, s), 4,53-4,60 (1H, m), 5,18 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,46-7,49 (2H, m)

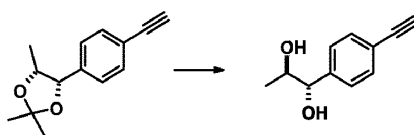
50 Ejemplo de Referencia 63



A una mezcla de 297 mg de (4S,5S)-4-(4-etinilfenil)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolano, 0,3 mL de metanol y 3,0 mL de diclorometano, se le añadieron 78 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y 30 minutos. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y a continuación la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 65:35] para obtener 181 mg de (1S,2S)-1-(4-etinilfenil)propano-1,2-diol en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,06 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,84 (1H, d, J = 1,8 Hz), 2,35-2,40 (1H, m), 3,08 (1H, s), 4,01-4,05 (1H, m), 4,71-4,73 (1H, m), 7,33 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,3 Hz)

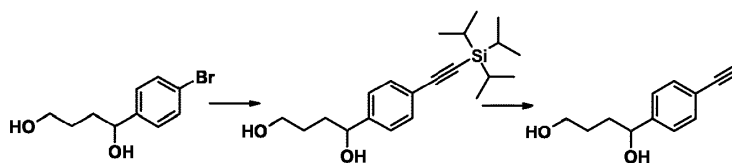
Ejemplo de Referencia 64



A 179 mg de (4S,5R)-4-(4-etinilfenil)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolano, se le añadieron 2,0 mL de metanol y 46 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 65:35] para obtener 122 mg de (1S,2R)-1-(4-etinilfenil)propano-1,2-diol en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,08 (3H, d, J = 6,1 Hz), 2,33 (1H, d, J = 3,6 Hz), 2,61 (1H, d, J = 3,4 Hz), 3,08 (1H, s), 3,82-3,86 (1H, m), 4,39-4,41 (1H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,3 Hz)

Ejemplo de Referencia 65

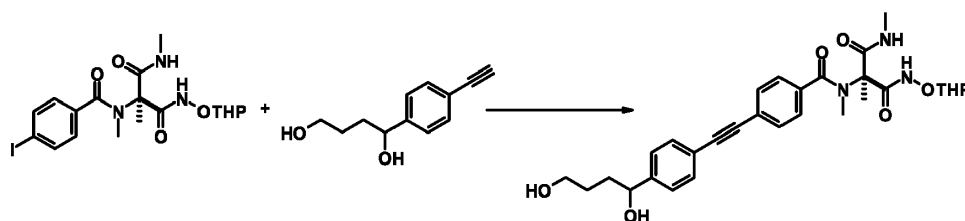


A 757 mg de 1-(4-bromofenil)butano-1,4-diol, 9 mg de tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio, se le añadieron 6 mg de yoduro de cobre(I), 5 mg de trihidrato de cloruro de sodio-paladio(II), 3,7 mL de tetrametiletilendiamina y 0,81 mL de triisopropilsililacetileno, y la mezcla resultante se agitó a 87°C durante 3 horas y 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadieron 4 mg de tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio, 3 mg de yoduro de cobre(I), 3 mg de trihidrato de cloruro de sodio-paladio(II) y 0,17 mL de triisopropilsililacetileno y la mezcla resultante se agitó a 85°C durante 2 horas y 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla resultante se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado. La capa orgánica se separó y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 35:65 \rightarrow 40:60] para obtener 715 mg de un aceite de color amarillo.

A 715 mg del aceite de color amarillo obtenido, se les añadieron 7,1 mL de tetrahidrofurano y 2,4 mL de una solución de 1 mol/L de fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahidrofurano, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y el pH se ajustó a 4,1 con 6 mol/L de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó con el extracto y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 60:40 \rightarrow 100: 0] para obtener 327 mg de 1-(4-etinilfenil)butano-1,4-diol en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,62-1,75 (2H, m), 1,83-1,88 (2H, m), 3,06 (1H, s), 3,66-3,75 (2H, m), 4,74-4,77 (1H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,3 Hz)

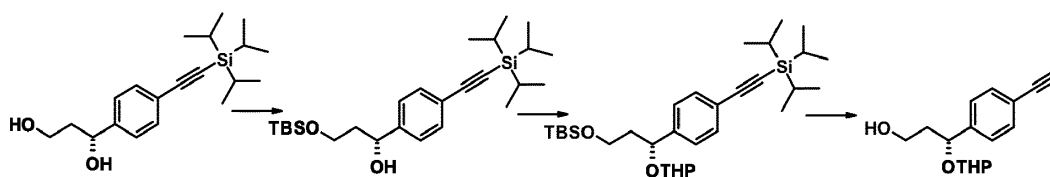
Ejemplo de Referencia 66



5 A una mezcla de 251 mg de 1-(4-etinilfenil)butano-1,4-diol, 300 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, 42 mg de dicloruro de bis-trifenilfosfinapaladio(II), 22 mg de yoduro de cobre(I) y 3,0 mL de tetrahidrofurano, se le añadieron 0,67 mL de trietilamina enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y el pH se ajustó a 6,1 con ácido clorhídrico concentrado. La capa orgánica se separó y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetona:cloroformo = 40:60 → 45:55] para obtener 394 mg de (2S)-2-((4-((1,4-dihidroxibutil)fenil)etinil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida en forma de un sólido de color pardo.

10 RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,45-1,61 (3H, m), 1,62-1,75 (2H, m), 1,78-1,92 (5H, m), [1,81], 1,82 (3H, s), [2,85], 2,86 (3H, d, J = 3,8 Hz), [3,17], 3,20 (3H, s), [3,52-3,61], 3,63-3,72 (1H, m), 3,67-3,78 (2H, m), [3,83-3,93], 3,97-4,07 (1H, m), 4,73-4,83 (1H, m), [4,94-4,98], 4,98-5,04 (1H, m), 7,36 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,47-7,61 (6H, m), [6,97-7,03], 7,61-7,65 (1H, m), [10,10], 10,51 (1H, s)

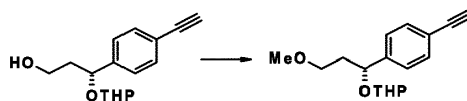
Ejemplo de Referencia 67



20 De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 39, a partir de 871 mg de (1R)-1-(4-((trisisopropilsilil)etinil)fenil)propano-1,3-diol, se obtuvieron 519 mg de (3R)-3-(4-etinilfenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propan-1-ol en forma de un aceite incoloro.

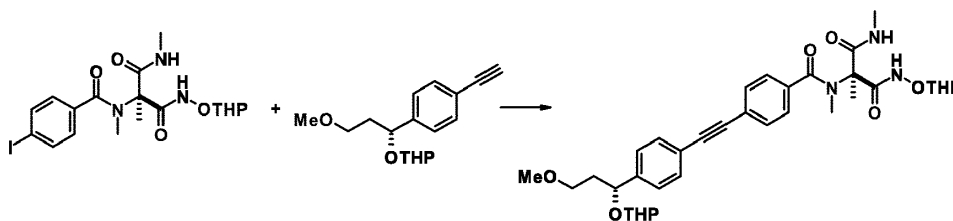
25 RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,46-1,60 (4H, m), 1,66-1,73 (1H, m), 1,77-1,85 (1H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,88 (1H, s), [3,06], 3,07 (1H, s), 3,48-3,57 (1H, m), 3,74-3,77 (1H, m), [3,62-3,70], 3,85-3,89 (1H, m), [3,26-3,31], 3,94-3,99 (1H, m), [4,36-4,38], 4,94-4,98 (1H, m), 4,82-4,87 (1H, m), [7,28], 7,34 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,47 (2H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz)

30 Ejemplo de Referencia 68



35 De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 40, a partir de 519 mg de (3R)-3-(4-etinilfenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propan-1-ol, se obtuvieron 322 mg de 2-(((1R)-1-(4-etinilfenil)-3-metoxipropil)oxi)tetrahidro-2H-pirano en forma de un aceite incoloro. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,38-1,94 (7H, m), 1,99-2,14 (1H, m), [3,05], 3,06 (1H, s), 3,22-3,57 (6H, m), 3,86-3,96 (1H, m), [4,38-4,40], 4,79-4,80 (1H, m), [4,71-4,74], 4,83-4,87 (1H, m), 7,25-7,37 (2H, m), 7,44-7,50 (2H, m)

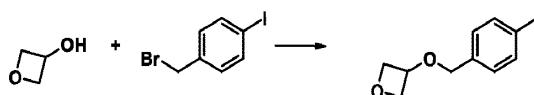
40 Ejemplo de Referencia 69



A una mezcla de 322 mg de 2-(((1R)-1-(4-etinilfenil)-3-metoxipropil)oxi)tetrahidro-2H-pirano, 2,6 mL de tetrahidrofurano, 260 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, 37 mg de dicloruro de bis-trifenilfosfinapaladio(II) y 20 mg de yoduro de cobre(I), se le añadieron 0,59 mL de trietilamina enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y el pH se ajustó a 6,8 con ácido clorhídrico concentrado. La capa orgánica se separó y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetona:cloroformo = 10:90] para obtener 453 mg de (2S)-2-((4-(((1R)-3-metoxi-1-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil)fenil)etinil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida en forma de un sólido de color pardo.

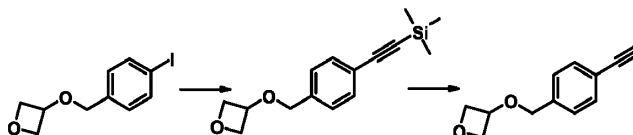
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,39-1,75 (9H, m), 1,75-1,96 (4H, m), [1,81], 1,82 (3H, s), 2,02-2,19 (1H, m), 2,83-2,90 (3H, m), [3,17], 3,20 (3H, s), 3,23-3,41 (1H, m), [3,31], 3,33 (3H, s), 3,43-3,61 (3H, m), [3,63-3,71], 3,83-3,96 (1H, m), [3,83-3,96], 3,96-4,07 (1H, m), [4,40-4,44], 4,80-4,83 (1H, m), [4,72-4,79], 4,85-4,91 (1H, m), [4,95-4,98], 4,98-5,03 (1H, m), [7,31], 7,38 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,48-7,54 (4H, m), 7,57 (2H, d, J = 8,3 Hz), [6,96-7,03], 7,61-7,66 (1H, m), [10,08], 10,49 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 70



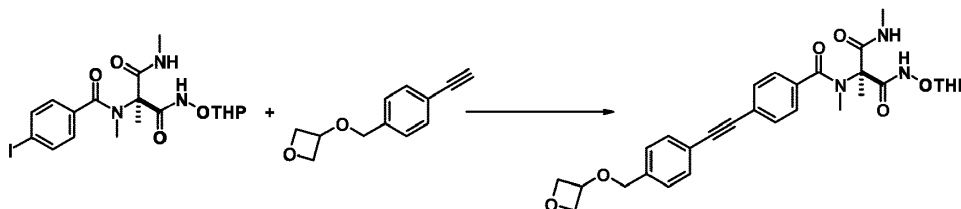
A una mezcla de 111 mg de oxetan-3-ol, 5 mL de N,N-dimetilformamida y 445 mg de bromuro de 4-yodobencilo, se le añadieron 120 mg de una suspensión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral en una atmósfera de nitrógeno y enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se neutralizó con 6 moles/L de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 20:80] para obtener 400 mg de 3-((4-yodobencil)oxi)oxetano en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,39 (2H, s), 4,59-4,66 (3H, m), 4,69-4,77 (2H, m), 7,08 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,69 (2H, d, J = 8,3 Hz)

Ejemplo de Referencia 71



De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 1, a partir de 400 mg de 3-((4-yodobencil)oxi)oxetano, se obtuvieron 199 mg de 3-((4-etinilbencil)oxi)oxetano en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,08 (1H, s), 4,45 (2H, s), 4,60-4,69 (3H, m), 4,69-4,77 (2H, m), 7,29 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,1 Hz)

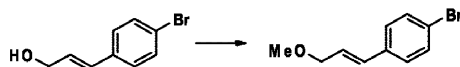
Ejemplo de Referencia 72



De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 2, a partir de 199 mg de 3-((4-etinilbencil)oxi)oxetano y 120 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, se obtuvieron 140 mg de (2S)-N,2-dimetil-2-(metil(4-(((oxetan-3-iloxi)metil)fenil)etinil)benzoil)amino)-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida en forma de un sólido espumoso de color pardo.

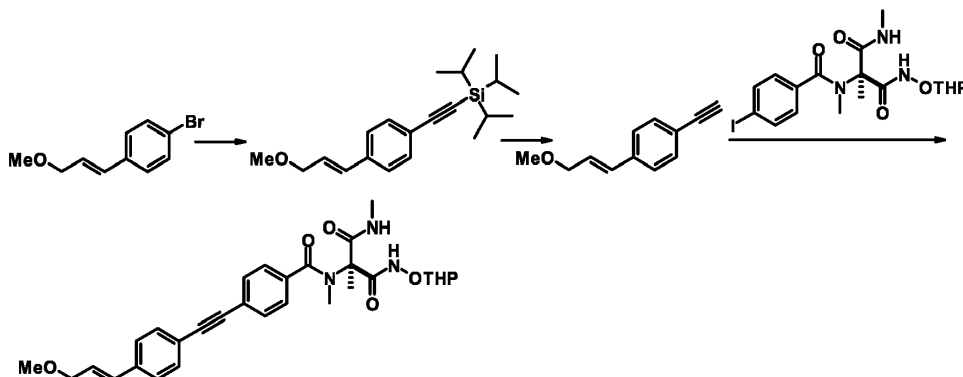
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,51-1,72 (3H, m), 1,82-1,94 (3H, m), [1,82], 1,83 (3H, s), 2,82-2,91 (3H, m), [3,17], 3,20 (3H, s), 3,51-3,71 (1H, m), 3,82-4,08 (1H, m), 4,47 (2H, s), 4,61-4,71 (3H, m), 4,71-4,81 (2H, m), 4,91-5,06 (1H, m), 7,34 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,49-7,56 (4H, m), 7,58 (2H, d, J = 8,3 Hz), [6,96-7,03], 7,61-7,69 (1H, m), [10,08], 10,50 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 73



- 5 A una mezcla de 6,02 g de (2E)-3-(4-bromofenil)-2-propen-1-ol, 27 mL de dimetilsulfóxido y 3,1 mL de yoduro de metilo, se le añadieron 4,14 g de hidróxido de potasio enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadieron 1,04 g de hidróxido de potasio y 0,8 mL de yoduro de metilo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, el pH se ajustó a 6,5 con 6 moles/L de ácido clorhídrico, y a continuación se añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 5,47 g de 1-bromo-4-((1E)-3-metoxi-1-propen-1-il)benceno en forma de un sólido de color blanco.
- 10 RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3,39 (3H, s), 4,04-4,13 (2H, m), 6,27 (1H, dt, J = 15,8, 5,8 Hz), 6,55 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,6 Hz)
- 15

Ejemplo de Referencia 74



- 20 A una mezcla de 567 mg de 1-bromo-4-((1E)-3-metoxi-1-propen-1-il)benceno, 175 mg de dicloruro de bis-trifenilfosfinapaladio(II), 95 mg de yoduro de cobre(I), 6,0 mL de acetato de n-butilo y 1,96 mL de triisopropilsililacetileno, se le añadieron 2,4 mL de trietilamina en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 1 hora y 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadieron 87 mg de dicloruro de bis-trifenilfosfinapaladio(II), 48 mg de yoduro de cobre(I), 1,7 mL de triisopropilsililacetileno y 1,0 mL de trietilamina, y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 1 hora y 30 minutos. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, el pH se ajustó a 6,6 con 1 mol/L de ácido clorhídrico, a continuación se añadió Celpure y la materia insoluble se separó mediante filtración. La capa orgánica del producto filtrado se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; éter dietílico:hexano = 4:96 \rightarrow 6:94] para obtener 837 mg de un aceite de color amarillo.
- 25
- 30

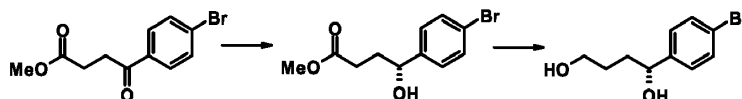
- 35 A una mezcla del aceite de color amarillo obtenido, 4,0 mL de tetrahidrofurano y 0,23 mL de ácido acético, se le añadieron 3,8 mL de una solución de 1 mol/L de fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahidrofurano enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadieron 2,0 mL de una solución de 1 mol/L de fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahidrofurano, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y éter dietílico a la mezcla de reacción, y el pH se ajustó a 2 con 1 mol/L de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 430 mg de un aceite de color amarillo.
- 40

- 45 A una mezcla de 430 mg del aceite de color amarillo obtenido, 1,5 mL de tetrahidrofurano, 152 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, 22 mg de dicloruro de bis-trifenilfosfinapaladio(II) y 12 mg de yoduro de cobre(I), se le añadieron 0,43 mL de trietilamina en atmósfera de nitrógeno y enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y el pH se ajustó a 6,4 con 1 mol/L de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante
- 50

destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetona:cloroformo = 10:90 → 20:80] para obtener 230 mg de (2S)-2-((4-((1E)-3-metoxi-1-propen-1-il)fenil)etil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida en forma de un sólido espumoso de color pardo.

5 RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,49-1,68 (3H, m), 1,74-1,90 (3H, m), [1,81], 1,82 (3H, s), [2,85], 2,86 (3H, d, J = 4,0 Hz), [3,17], 3,20 (3H, s), 3,41 (3H, s), [3,53-3,60], 3,63-3,72 (1H, m), [3,84-3,92], 3,98-4,06 (1H, m), 4,09-4,14 (2H, m), 4,94-5,02 (1H, m), 6,29-6,39 (1H, m), 6,61 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,44-7,54 (4H, m), 7,57 (2H, d, J = 7,8 Hz), [6,97-7,03], 7,62-7,71 (1H, m), [10,08], 10,50 (1H, s)

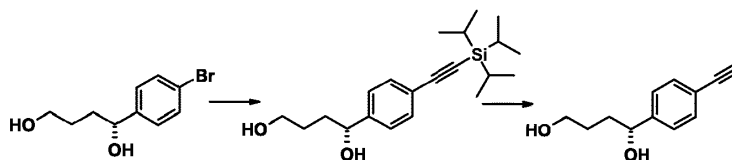
10 Ejemplo de Referencia 75



15 A 6,0 mL de tetrahidrofurano, se les añadieron 92 mg de (S)-(-)-2-metil-CBS-oxazaborolidina, a continuación se añadieron gota a gota una solución de 0,9 g de 4-(4-bromofenil)-4-oxobutanoato de metilo en 3,5 mL de tetrahidrofurano y 3,5 mL de una solución de 0,95 moles/L de complejo borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano durante 1 hora enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se le añadieron 8,0 mL de una solución acuosa de carbonato de potasio de 1 mol/L, y a continuación se añadió éter dietílico. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 50:50] para obtener 580 mg de un aceite incoloro.

25 A 571 mg del aceite incoloro obtenido, se les añadieron 5,7 mL de etanol y la mezcla resultante se agitó enfriando con hielo. A continuación, se añadieron 160 mg de borohidruro de sodio a la misma temperatura, y a continuación la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en 20 mL de agua helada y la mezcla resultante se neutralizó con 3 moles/L de ácido clorhídrico. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y a continuación el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 50:50 → 75:25] para obtener 515 mg de (1R)-1-(4-bromofenil)butano-1,4-diol en forma de un aceite incoloro. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,57-1,74 (2H, m), 1,78-1,87 (2H, m), 3,60-3,76 (2H, m), 4,66-4,73 (1H, m), 7,20-7,26 (2H, m), 7,43-7,49 (2H, m)

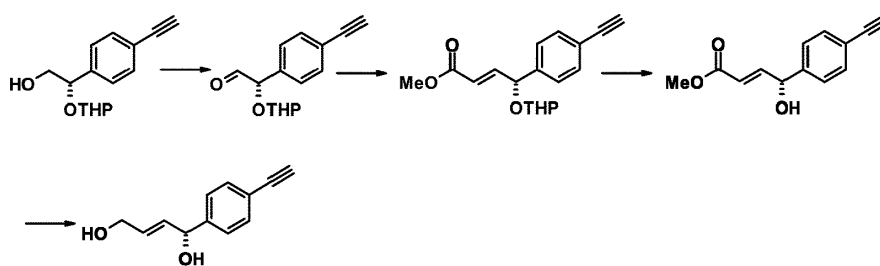
35 Ejemplo de Referencia 76



40 A 365 mg de (1R)-1-(4-bromofenil)butano-1,4-diol, se les añadieron 4,3 mg de tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio, 2,8 mg de yoduro de cobre(I), 5,2 mg de trihidrato de cloruro de sodio-paladio(II), 1,8 mL de tetrametilendiamina y 0,50 mL de triisopropilsililacetileno, y la mezcla resultante se agitó a 110°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, la mezcla resultante se neutralizó con 3 moles/L de ácido clorhídrico y a continuación se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y a continuación el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron 3,5 mL de tetrahidrofurano y 1,6 mL de una solución de 1 mol/L de fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahidrofurano, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se añadieron a la mezcla de reacción 0,2 mL de una solución de 1 mol/L de fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahidrofurano, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, el pH se ajustó a 4,5 con 3 moles/L de ácido clorhídrico, y a continuación se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 67:33 → 100: 0] para obtener 282 mg de (1R)-1-(4-etinilfenil)butano-1,4-diol en forma de un sólido de color blanco.

55 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,57-1,74 (2H, m), 1,78-1,87 (2H, m), 3,60-3,76 (2H, m), 4,66-4,73 (1H, m), 7,20-7,26 (2H, m), 7,43-7,49 (2H, m)

Ejemplo de Referencia 77

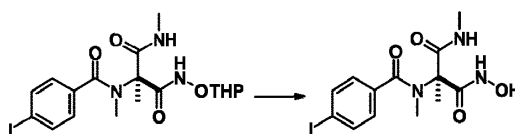


5 A 800 mg de (2S)-2-(4-etinilfenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etanol, se les añadieron 8,0 mL de diclorometano, 628 mg de hidrogenocarbonato de sodio y 1,79 g de peryodinano de Dess-Martin, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y éter dietílico a la mezcla de reacción. A continuación se añadió una solución acuosa de tiosulfato de sodio a la mezcla de reacción, y la materia insoluble se separó mediante filtración. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron 10 mL de diclorometano y 2,17 g de (trifenilfosforanilideno)acetato de etilo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 14:86 → 20:80] para obtener 801 mg de un aceite de color amarillo pálido.

20 A 611 mg del aceite de color amarillo pálido obtenido, se les añadieron 6,1 mL de metanol y 77 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo:hexano = 67:33 → 80:20] para obtener 450 mg de un aceite incoloro.

25 A 450 mg del aceite de color amarillo obtenido, se les añadieron 13,0 mL de diclorometano y la mezcla resultante se enfrió a -60°C bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron gota a gota a la misma temperatura 6,5 mL de una solución de 1 mol/L de hidruro de diisobutilaluminio en hexano, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadieron gota a gota a la misma temperatura 0,41 mL de una solución de 1 mol/L de hidruro de diisobutilaluminio en hexano, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico, se añadió una solución acuosa saturada de sal de Rochelle y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos y a continuación se dejó reposar durante la noche. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [eluyente; acetona:cloroformo = 9:91 → 17:83] para obtener 290 mg de (1R, 2E)-1-(4-etinilfenil)but-2-eno-1,4-diol en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,42 (1H, t, J = 5,8 Hz), 2,02 (1H, t, J = 3,7 Hz), 3,07 (1H, s), 4,15-4,22 (2H, m), 5,22-5,27 (1H, m), 5,90-5,95 (2H, m), 7,30-7,37 (2H, m), 7,45-7,52 (2H, m)

40 Ejemplo de Referencia 78

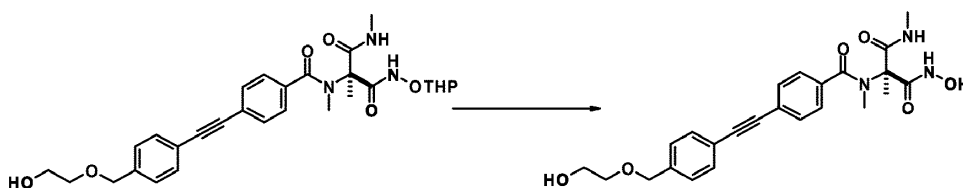


45 De la misma manera que en el Ejemplo 16, a partir de 700 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, se obtuvieron 420 mg de (2S)-N-hidroxi-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,79 (3H, s), 2,83 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,15 (3H, s), 6,84 (1H, s), 7,24 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,78 (2H, d, J = 8,6 Hz), 10,52 (1H, s)

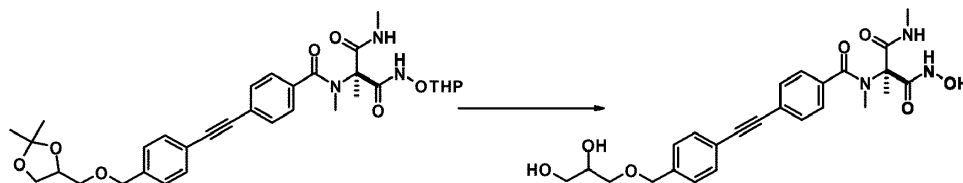
Ejemplo 1

50



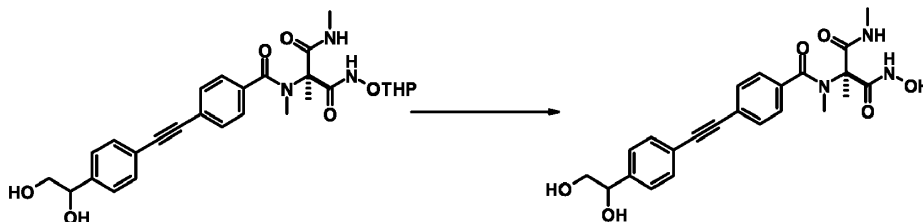
5 A 123 mg de (2S)-2-((4-((2-hidroxi)metil)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro)-2H-piran-2-iloxi)malonamida, se les añadieron 1,2 mL de 1,4-dioxano y 0,60 mL de una solución acuosa de ácido sulfúrico de 1 mol/L, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó con el extracto, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; metanol:cloroformo = 6:94] para obtener 57 mg de un sólido de color amarillo. Se añadieron acetato de etilo e IPE, y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 47 mg de (2S)-N-hidroxi-2-((4-((2-hidroxi)metil)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,77 (3H, s), 2,79 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,57-3,59 (2H, m), 3,70-3,72 (2H, m), 4,58 (2H, s), 7,40 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,51-7,62 (6H, m); MS (ESI):476[M+Na] $^+$, 453 [M-H] $^-$

Ejemplo 2



20 A 194 mg de (2S)-2-((4-(((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)metil)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, se les añadieron 0,97 mL de 1,4-dioxano y 0,94 mL de una solución acuosa de 1 mol/L de ácido sulfúrico, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadieron 0,32 mL de una solución acuosa de ácido sulfúrico de 1 mol/L, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se añadió cloruro de sodio a la capa acuosa y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó con el extracto, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; metanol:cloroformo = 8:92 \rightarrow 10:90] para obtener 91 mg de un sólido de color amarillo. Se añadieron acetato de etilo e IPE, y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 71 mg de (2S)-2-((4-((2,3-dihidroxi)propoxi)metil)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN H^1 (600 MHz, CD_3OD) δ : 1,77 (3H, s), 2,79 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,48-3,63 (4H, m), 3,77-3,83 (1H, m), 4,58 (2H, s), 7,39 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,4 Hz); MS (ESI): 506[M+Na] $^+$, 482[M-H] $^-$

Ejemplo 3

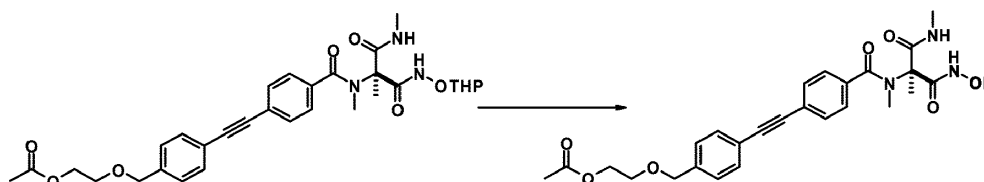


40 A 140 mg de (2S)-2-((4-((1,2-dihidroxi)etil)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H)piran-2-iloxi)malonamida, se les añadieron 0,7 mL de 1,4-dioxano y 0,8 mL de una solución acuosa de ácido sulfúrico de 1 mol/L, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron acetato de etilo, agua y cloruro de sodio a la mezcla de reacción, y el material sólido se recogió mediante filtración. La capa orgánica del producto filtrado se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. El material sólido, la capa orgánica y el extracto se combinaron juntos, y a continuación el disolvente se eliminó mediante destilación a presión

reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [eluyente; metanol:cloroformo = 10:90 → 15:85] para obtener 113 mg de un sólido de color amarillo. Se añadieron acetato de etilo e IPE, y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 75 mg de (2S)-2-((4-((4-(1,2-dihidroxietil)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color

amarillo.
RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,77 (3H, s), 2,79 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,56-3,67 (2H, m), 4,67-4,73 (1H, m), 7,41 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,53-7,63 (4H, m); MS (ESI): 462[M+Na] $^+$, 438[M-H] $^-$

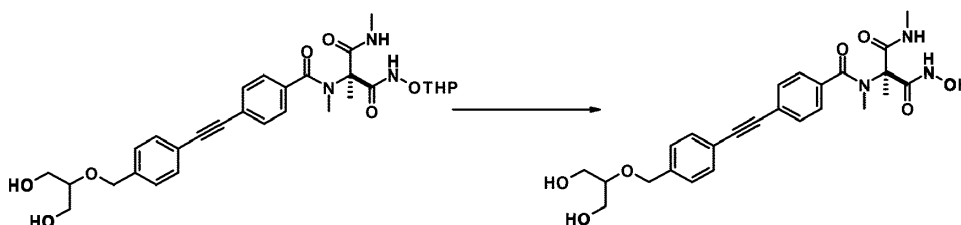
Ejemplo 4



A 144 mg de acetato de 2-((4-((4-((metil((1S)-1-metil-2-(metilamino)-2-oxo-1-(((tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)amino)carbonil)etil)amino)carbonil)fenil)etil)encil)oxi)etilo se les añadieron 1,5 mL de 1,4-dioxano y 0,75 mL de una solución acuosa de 1 mol/L de ácido sulfúrico, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el material sólido se recogió mediante filtración. La capa orgánica del producto filtrado se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se combinó con el material sólido recogido mediante filtración y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; metanol:cloroformo = 6:94] para obtener 90 mg de un sólido de color amarillo. Se añadieron acetato de etilo e IPE, y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 76 mg de acetato de 2-((4-(((1S)-2-(hidroxiamino)-1-metil-1-((metilamino)carbonil)-2-oxoetil)(metil)amino)carbonil)fenil)etnil)encil)oxi)etilo en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,68 (3H, s), 1,96 (3H, s), 2,70 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,60-3,64 (2H, m), 4,13-4,17 (2H, m), 4,47-4,51 (2H, m), 7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,45-7,54 (6H, m); MS (ESI): 518[M+Na] $^+$, 494[M-H] $^-$

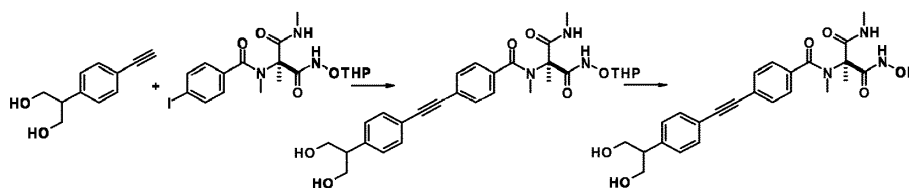
Ejemplo 5



A 205 mg de (2S)-2-((4-((4-((2-hidroxi-1-(hidroximetil)etoxi)metil)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N',2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, se les añadieron 1,0 mL de 1,4-dioxano y 1,0 mL de una solución acuosa de ácido sulfúrico de 1 mol/L, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se le añadieron 0,36 mL de una solución acuosa de ácido sulfúrico de 1 mol/L y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se añadió cloruro de sodio a la capa acuosa y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó con el extracto y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; metanol:cloroformo = 5:95], se añadieron 2-propanol e IPE, y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 51 mg de (2S)-N-hidroxi-2-((4-((4-((2-hidroxi-1-(hidroximetil)etoxi)metil)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,77 (3H, s), 2,79 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,61-3,72 (5H, m), 4,71 (2H, s), 7,44 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,6 Hz); MS (ESI): 506[M+Na] $^+$, 482[M-H] $^-$

Ejemplo 6

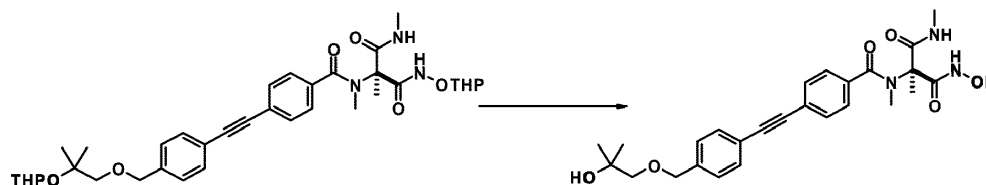


5 A una mezcla de 158 mg de 2-(4-etinilfenil)propano-1,3-diol, 150 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N',2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, 1,5 mL de tetrahidrofurano, 21 mg de dicloruro de bis-trifenilfosfinapaladio(II) y 11 mg de yoduro de cobre(I), se le añadieron 0,25 mL de trietilamina en una atmósfera de nitrógeno y enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y el pH se ajustó a 6 con 1 mol/L de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó con el extracto, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetona:cloroformo = 50:50] para obtener 206 mg de un aceite de color amarillo pálido.

15 Se añadieron 1,0 mL de 1,4-dioxano y 1,2 mL de una solución acuosa de ácido sulfúrico de 1 mol/L a 206 mg del aceite de color amarillo pálido obtenido, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadieron 0,40 mL de una solución acuosa de ácido sulfúrico de 1 mol/l, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se añadió cloruro de sodio a la capa acuosa y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó con el extracto, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; metanol:cloroformo = 10:90 → 15:85] para obtener 61 mg de un aceite de color amarillo. A esto, se le añadieron 2-propanol e IPE, y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 45 mg de (2S)-N-hidroxi-2-((4-((4-(2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil)fenil)etinil)benzoil)(metil)amino)-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color amarillo.

20 RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,77 (3H, s), 2,79 (3H, s), 2,93-3,03 (1H, m), 3,17 (3H, s), 3,74-3,82 (2H, m), 3,82-3,90 (2H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,53-7,63 (4H, m); MS (ESI): 476[M+Na]⁺, 452[M-H]⁻

30 Ejemplo 7



35 A 264 mg de (2S)-N,2-dimetil-2-(metil(4-((4-(2-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propoxi)metil)fenil)etinil)benzoil)amino)-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, se le añadieron 1,3 mL de 1,4-dioxano y 1,8 mL de una solución acuosa de 1 mol/L de ácido sulfúrico, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó con el extracto, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetona:cloroformo = 50:50 → 70:30] para obtener 103 mg de un sólido de color amarillo. Se añadieron acetato de etilo e IPE, y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 74 mg de (2S)-N-hidroxi-2-((4-((4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil)fenil)etinil)benzoil)(metil)amino)-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color amarillo.

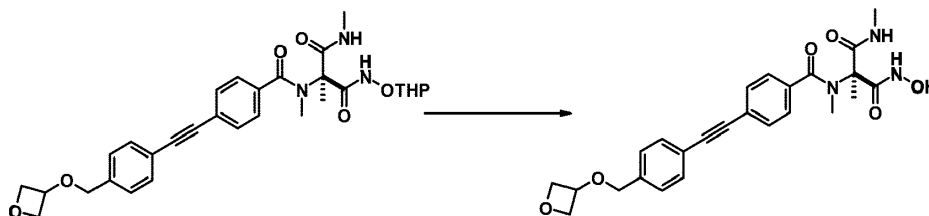
40 RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,21 (6H, s), 1,77 (3H, s), 2,79 (3H, s), 3,17 (3H, s), 4,56-4,62 (2H, m), 7,39 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,6 Hz); MS (ESI): 504[M+Na]⁺, 480[M-H]⁻

45 Ejemplo 8

acetato de etilo e IPE, y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 58 mg de (2S)-N-hidroxi-2-((4-((4-((1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi)metil)fenil)etinil)benzoil)(metil)amino)-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color amarillo.

5 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,17 (3H, d, $J = 6,1$ Hz), 1,77 (3H, s), 2,79 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,52-3,58 (2H, m), 3,58-3,66 (1H, m), 4,57-4,65 (2H, m), 7,41 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,53-7,64 (6H, m); MS (ESI): 490[M+Na] $^+$, 466[M-H] $^-$

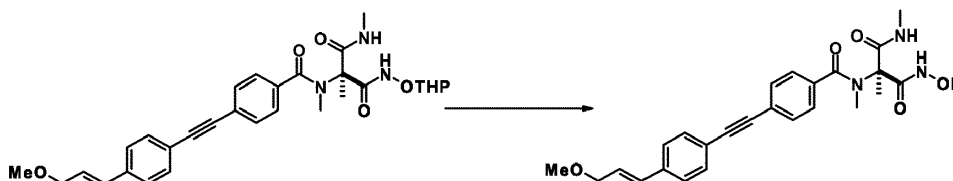
Ejemplo 11



10 A 140 mg de (2S)-N,2-dimetil-2-(metil(4-((4-((oxetan-3-iloxi)metil)fenil)etinil)benzoil)amino)-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, se les añadieron 1,5 mL de 1,4-dioxano y 0,75 mL de una solución acuosa de 1 mol/L de ácido sulfúrico, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; metanol:cloroformo = 2:98 \rightarrow 4:96] para obtener 80 mg de un sólido de color amarillo. Se añadieron acetato de etilo e IPE, y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 73 mg de (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-(metil(4-((4-((oxetano-3-iloxi)metil)fenil)etinil)benzoil)amino)malonamida en forma de un sólido de color amarillo pálido.

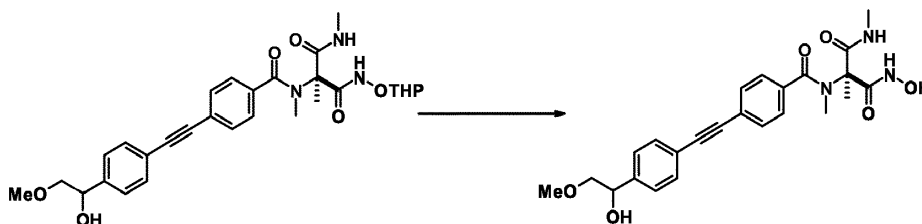
20 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,77 (3H, s), 2,79 (3H, s), 3,17 (3H, s), 4,50 (2H, s), 4,55-4,61 (2H, m), 4,65-4,72 (1H, m), 4,74-4,78 (2H, m), 7,39 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,53-7,65 (6H, m); MS (ESI): 464[M-H] $^-$

Ejemplo 12



25 A 230 mg de (2S)-2-((4-((4-((1E)-3-metoxi-1-propen-1-il)fenil)etinil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, se les añadieron 1,1 mL de 1,4-dioxano y 1,5 mL de una solución acuosa de ácido sulfúrico de 1 mol/L, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el material sólido se recogió mediante filtración. Se añadió etanol al material sólido obtenido, y a continuación el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo e IPE al residuo obtenido, y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 117 mg de (2S)-N-hidroxi-2-((4-((4-((1E)-3-metoxi-1-propen-1-il)fenil)etinil)benzoil)(metil)amino)-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color pardo claro. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,77 (3H, s), 2,79 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,47 (3H, s), 4,08-4,13 (2H, m), 6,34-6,43 (1H, m), 6,65 (1H, d, $J = 15,9$ Hz), 7,42-7,52 (4H, m), 7,53-7,63 (4H, m); MS (ESI): 472[M+Na] $^+$, 448[M-H] $^-$

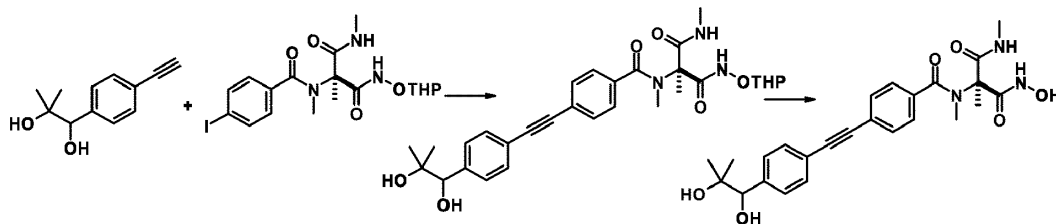
Ejemplo 13



40 A 114 mg de (2S)-2-((4-((4-((1-hidroxi-2-metoxietil)fenil)etinil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, se les añadieron 1,5 mL de metanol y 8 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y a

continuación se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó con el extracto, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; metanol:cloroformo = 6:94] para obtener 93 mg de un aceite de color amarillo. Se añadieron acetato de etilo e IPE, y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 63 mg de (2S)-N-hidroxi-2-((4-((4-(1-hidroxi-2-metoxietil)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,77 (3H, s), 2,79 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,47-3,52 (2H, m), 4,59 (1H, s), 7,41 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,54-7,63 (6H, m); MS (ESI): 476[M+Na] $^+$, 452[M-H] $^-$

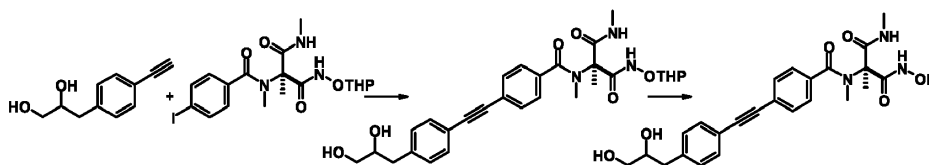
Ejemplo 14



A una mezcla de 110 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, 87 mg de 1-(4-etnilfenil)-2-metilpropano-1,2-diol, 15 mg de dicloruro de bis-trifenilfosfinapaladio(II), 8 mg de yoduro de cobre(I) y 1,5 mL de tetrahidrofurano, se le añadieron 0,31 mL de trietilamina enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y el pH se ajustó a 2 con 6 moles/L de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetona:cloroformo = 30:70] para obtener 104 mg de un sólido de color amarillo.

A 104 mg del sólido de color amarillo obtenido, se les añadieron 1,0 mL de metanol y 7 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 15 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se añadió cloruro de sodio a la capa acuosa y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó con el extracto, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; metanol:cloroformo = 6:94] para obtener un aceite de color amarillo. Se añadieron acetato de etilo e IPE, y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 45 mg de (2S)-2-((4-((4-(1,2-dihidroxi-2-metilpropil)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,13 (3H, s), 1,14 (3H, s), 1,77 (3H, s), 2,79 (3H, s), 3,17 (3H, s), 4,46 (1H, s), 7,40-7,52 (4H, m), 7,52-7,64 (4H, m); MS (ESI): 490[M+Na] $^+$, 466[M-H] $^-$

Ejemplo 15



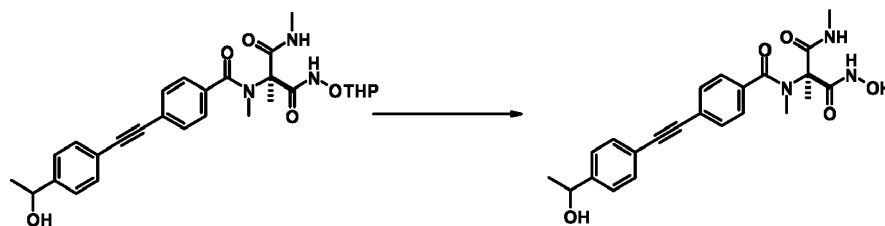
A una mezcla de 155 mg de 3-(4-etnilfenil)propano-1,2-diol, 2,0 mL de tetrahidrofurano, 200 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, 28 mg de dicloruro de bis-trifenilfosfinapaladio(II) y 15 mg de yoduro de cobre(I), se le añadieron 0,4 mL de trietilamina enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y el pH se ajustó a 6,4 con 1 mol/L de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; metanol: acetato de etilo = 2:98 \rightarrow 5:95] para obtener 292 mg de un sólido de color pardo.

A 292 mg del sólido de color pardo obtenido, se les añadieron 2,9 mL de metanol y 21 mg de monohidrato de ácido

p-toluenosulfónico, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se añadió cloruro de sodio a la capa acuosa y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó con el extracto y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; metanol:cloroformo = 10:90], se añadieron acetato de etilo e IPE, y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 59 mg de (2S)-2-((4-((4-(2,3-dihidroxipropil)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,77 (3H, s), 2,65-2,73 (1H, m), 2,79 (3H, s), 2,84-2,92 (1H, m), 3,17 (3H, s), 3,43-3,54 (2H, m), 3,77-3,85 (1H, m), 7,29 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,46 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,53-7,63 (4H, m); MS (ESI): 476[M+Na] $^+$, 452[M-H] $^-$

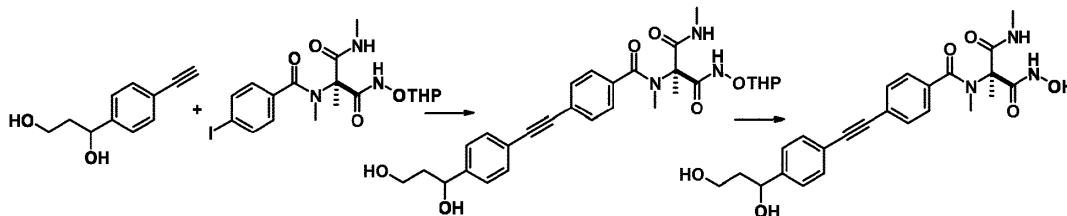
Ejemplo 16



A una mezcla de 507 mg de (2S)-2-((4-((4-(1-hidroxietil)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida y 5,0 mL de metanol, se le añadieron 38 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 horas y 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y el material sólido se recogió mediante filtración. Se añadieron acetato de etilo e IPE al material sólido obtenido, y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 301 mg de (2S)-N-hidroxi-2-((4-((4-(1-hidroxietil)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color pardo claro.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,43 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,77 (3H, s), 2,79 (3H, s), 3,17 (3H, s), 7,40 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,50 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,54-7,61 (4H, m); MS (ESI): 446[M+Na] $^+$, 422[M-H] $^-$

Ejemplo 17



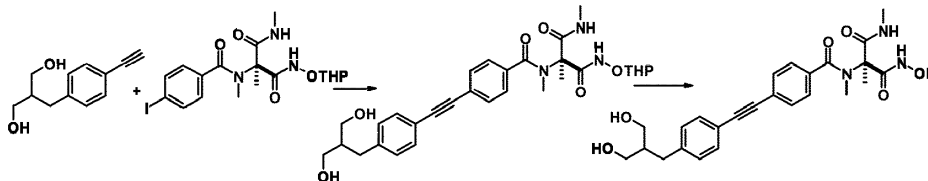
A una mezcla de 155 mg de 1-(4-((4-(1,3-dihidroxipropil)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, 2,0 mL de tetrahidrofurano, 200 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, 28 mg de dicloruro de bis-trifenilfosfinapaladio(II) y 15 mg de yoduro de cobre(I), se le añadieron 0,4 mL de trietilamina enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y el pH se ajustó a 6,4 con 1 mol/L de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; metanol: acetato de etilo = 2:98 \rightarrow 6:94] para obtener 265 mg de un aceite de color pardo.

A 265 mg del aceite de color pardo obtenido, se les añadieron 2,6 mL de metanol y 19 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se añadió cloruro de sodio a la capa acuosa y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó con el extracto y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; metanol: acetato de etilo = 6:94 \rightarrow 10:90], se añadieron acetato de etilo e IPE, y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 87 mg de (2S)-2-((4-((4-(1,3-dihidroxipropil)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,68 (3H, s), 1,73-1,90 (2H, m), 2,70 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,48-3,57 (1H, m), 3,57-3,67 (1H, m), 7,30 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,40-7,45 (2H, m), 7,45-7,54 (4H, m); MS (ESI): 476 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 452 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Ejemplo 18

5



10

15

A una mezcla de 180 mg de 2-(4-etinilbencil)propano-1,3-diol, 185 mg de ((2S)-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, 27 mg de dicloruro de bis-trifenilfosfinapaladio(II), 14 mg de yoduro de cobre(I) y 1,8 mL de tetrahidrofurano, se le añadieron 0,26 mL de trietilamina bajo una atmósfera de nitrógeno y enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y el pH se ajustó a 6,1 con 1 mol/L ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [eluyente; acetona:cloroformo = 50:50] para obtener 230 mg de un aceite de color pardo.

20

25

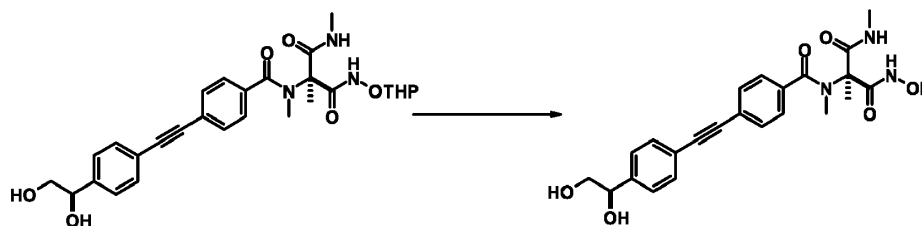
A una mezcla de 230 mg del aceite de color pardo obtenido y 2,3 mL de metanol, se le añadieron 16 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico enfriando con hielo, la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se añadió cloruro de sodio a la capa acuosa y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó con el extracto y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; metanol:cloroformo = 10:90 \rightarrow 15:85] para obtener un sólido de color amarillo. Se añadieron acetato de etilo e IPE, y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 135 mg de (2S)-N-hidroxi-2-((4-((4-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil)fenil)etinil)benzoil)(metil)amino)-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color amarillo pálido.

30

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,77 (3H, s), 1,87-1,96 (1H, m), 2,68 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,79 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,55 (4H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,26 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,45 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,53-7,63 (4H, m); MS (ESI): 490 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 466 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Ejemplo 19

35



40

45

50

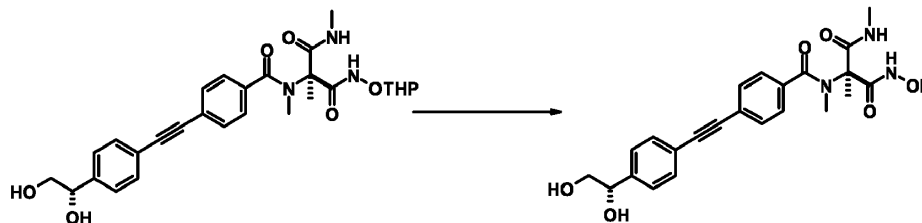
A una mezcla de 797 mg de (2S)-2-((4-((4-((1R)-1,2-dihidroxi-etil)fenil)etinil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida y 6,3 mL de metanol, se le añadieron 46 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se añadió cloruro de sodio a la capa acuosa y el material sólido se recogió mediante filtración. Se añadieron cloruro de sodio y acetato de etilo al producto filtrado, y el material sólido se recogió mediante filtración. La capa orgánica del producto filtrado se separó, la capa orgánica, el extracto y el material sólido así obtenido se combinaron, y a continuación el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [eluyente; metanol:cloroformo = 10:90 \rightarrow 15:85] para obtener 556 mg de un sólido espumoso de color amarillo. Se añadieron acetato de etilo e IPE, y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 458 mg de (2S)-2-((4-((4-((1R)-1,2-dihidroxi-etil)fenil)etinil)benzoil)(metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,78 (3H, s), 2,80 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,57-3,67 (2H, m), 4,68-4,74 (1H, m), 7,42

(2H, d, J = 8,3 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,6 Hz); MS (ESI): 462[M+Na]⁺, 438[M-H]⁻

Ejemplo 20

5

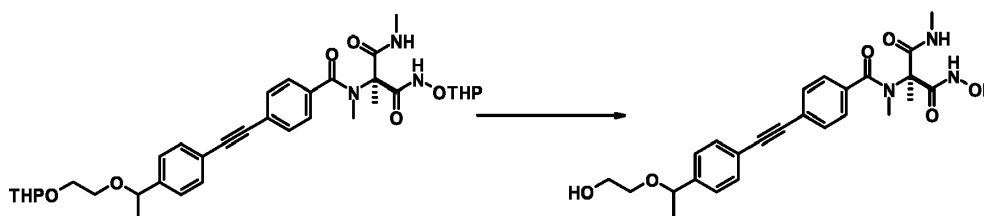


A una mezcla de 767 mg de (2S)-2-((4-((1S)-1,2-dihydroxiethyl)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida y 6,0 mL de metanol, se le añadieron 46 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se añadieron acetato de etilo y cloruro de sodio a la capa acuosa, y el material sólido se recogió mediante filtración. La capa orgánica del producto filtrado se separó, se añadieron acetato de etilo y cloruro de sodio a la capa acuosa, y el material sólido se recogió mediante filtración. La capa orgánica del producto filtrado se separó, la capa orgánica y el material sólido así obtenido se combinaron, y a continuación el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [eluyente; metanol:cloroformo = 10:90 → 15:85] para obtener 585 mg de un sólido espumoso de color amarillo. Se añadieron acetato de etilo e IPE, y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 463 mg de (2S)-2-((4-((1S)-1,2-dihydroxiethyl)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color amarillo.

RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,77 (3H, s), 2,79 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,55-3,68 (2H, m), 4,67-4,74 (1H, m), 7,41 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,5 Hz); MS (ESI): 462[M+Na]⁺, 438[M-H]⁻

25

Ejemplo 21

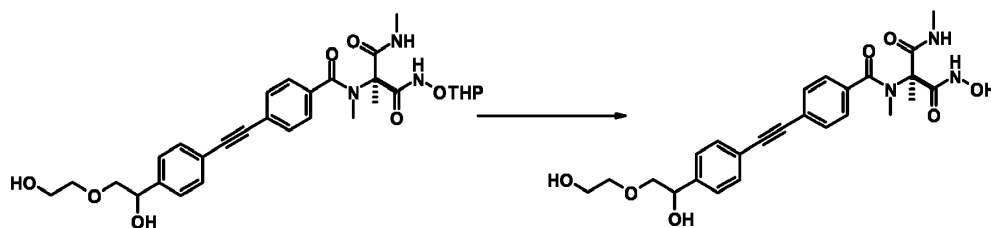


A 323 mg de (2S)-N,2-dimetil-2-(metil(4-((1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi)etil)fenil)etnil)benzoil)amino)-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, se les añadieron 3,2 mL de metanol y 19 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se añadió cloruro de sodio a la capa acuosa y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó con el extracto y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetona:cloroformo = 50:50 → 90:10], se añadieron acetato de etilo e IPE, y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 157 mg de (2S)-N-hidroxi-2-((4-((1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi)etil)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color blanco.

RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,42 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,77 (3H, s), 2,79 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,37-3,44 (2H, m), 3,62-3,78 (2H, m), 4,47-4,55 (1H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,49-7,66 (6H, m); MS (ESI): 490[M+Na]⁺, 466[M-H]⁻

Ejemplo 22

45

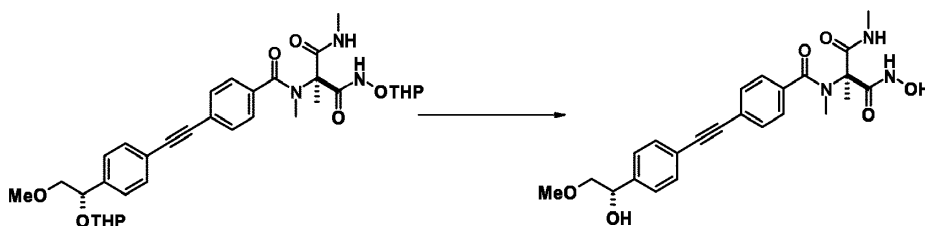


5 A 340 mg de (2S)-2-((4-((4-(1-hidroxi-2-(2-hidroxi)etilo)fenil)etino)benzoil)(metil)amino)-N',2-dimetil-N''-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, se les añadieron 3,0 mL de metanol y 22 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y a continuación se añadió cloruro de sodio. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo cinco veces. La capa orgánica se combinó con el extracto, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; metanol:cloroformo = 8:92], se añadió IPE y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 141 mg de (2S)-N-hidroxi-2-((4-((4-(1-hidroxi-2-(2-hidroxi)etilo)fenil)etino)benzoil)(metil)amino)-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color amarillo.

10 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,77 (3H, s), 2,79 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,51-3,74 (6H, m), 7,43 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,48-7,63 (6H, m); MS (ESI): 506[M+Na] $^+$, 482[M-H] $^-$

15

Ejemplo 23



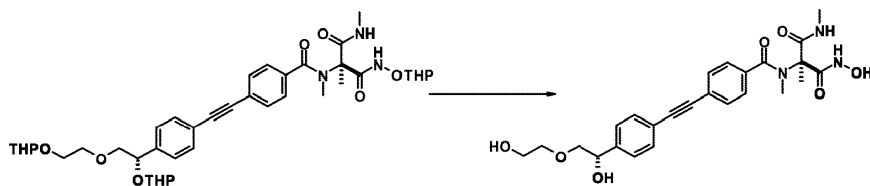
20 A una mezcla de 485 mg de (2S)-2-((4-((4-((1S)-2-metoxi-1-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)fenil)etino)benzoil)(metil)amino)-N',2-dimetil-N''-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida y 4.8 mL de metanol, se le añadieron 23 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó y la capa acuosa obtenida se extrajo con acetato de etilo. Se añadió cloruro de sodio a la capa acuosa y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó con el extracto y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; metanol:cloroformo = 4:96 \rightarrow 6:94] para obtener 288 mg de un sólido de color pardo. Se añadieron acetato de etilo e IPE, y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 240 mg de (2S)-N-hidroxi-2-((4-((4-((1S)-1-hidroxi-2-metoxi)etil)fenil)etino)benzoil)(metil)amino)-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color pardo.

25 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,77 (3H, s), 2,79 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,50 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,47-7,65 (6H, m); MS (ESI): 476[M+Na] $^+$, 452[M-H] $^-$

30

35

Ejemplo 24

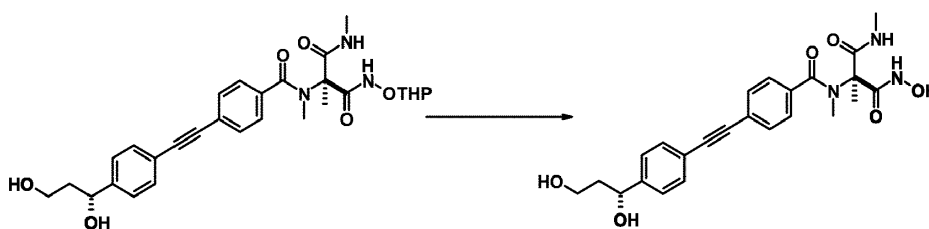


40 A una mezcla de 422 mg de (2S)-N,2-dimetil-2-(metil(4-((4-((1S)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-2-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi)etil)fenil)etino)benzoil)amino)-N''-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida y 4,2 mL de metanol, se le añadieron 23 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos, y a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron agua

y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, a continuación se añadió cloruro de sodio a la capa acuosa y a continuación la capa acuosa se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y tetrahidrofurano (acetato de etilo: tetrahidrofurano = 4:1) dos veces. La capa orgánica se combinó con el extracto y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; metanol:cloroformo = 15:85] para obtener 291 mg de un sólido espumoso de color amarillo. Se añadieron acetato de etilo e IPE, y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 247 mg de (2S)-N-hidroxi-2-((4-((4-((1S)-1-hidroxi-2-(2-hidroxietoxi)etil)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,77 (3H, s), 2,79 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,49-3,73 (6H, m), 7,43 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,48-7,64 (6H, m); MS (ESI): 506[M+Na] $^+$, 482[M-H] $^-$

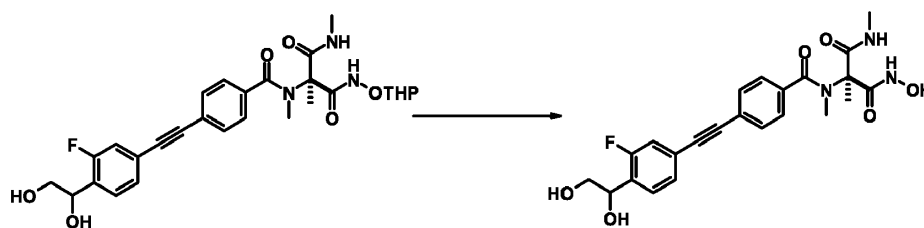
Ejemplo 25



A 254 mg de (2S)-2-((4-((4-((1R)-1,3-dihidroxiopropil)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, se les añadieron 2,5 mL de metanol y 17 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se añadió cloruro de sodio a la capa acuosa y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó con el extracto y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetona:cloroformo = 60:40 \rightarrow 90:10] para obtener 111 mg de un aceite de color amarillo. Se añadieron acetato de etilo e IPE, y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 81 mg de (2S)-2-((4-((4-((1R)-1,3-dihidroxiopropil)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,77 (3H, s), 1,83-1,99 (2H, m), 2,79 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,56-3,67 (1H, m), 3,67-3,76 (1H, m), 7,39 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,49-7,65 (6H, m); MS (ESI): 476[M+Na] $^+$, 452[M-H] $^-$

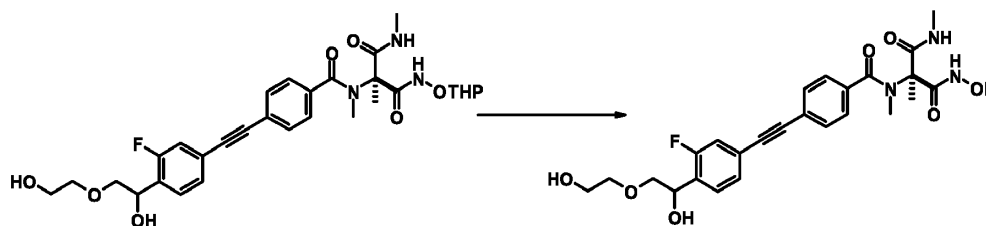
Ejemplo 26



A 198 mg de (2S)-2-((4-((4-((1,2-dihidroxi)etil)-3-fluorofenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, se les añadieron 2,0 mL de metanol y 14 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y a continuación se añadió cloruro de sodio. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó con el extracto y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; metanol:cloroformo = 10:90] para obtener un sólido de color amarillo. Se añadieron acetato de etilo e IPE, y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 72 mg de (2S)-2-((4-((4-((1,2-dihidroxi)etil)-3-fluorofenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,77 (3H, s), 2,79 (3H, s), 3,16 (3H, s), 3,60 (1H, dd, J = 11,5, 7,1 Hz), 3,66-3,75 (1H, m), 4,98-5,07 (1H, m), 7,25 (1H, dd, J = 10,7, 1,5 Hz), 7,34-7,41 (1H, m), 7,51-7,68 (5H, m); MS (ESI): 480[M+Na] $^+$, 456[M-H] $^-$

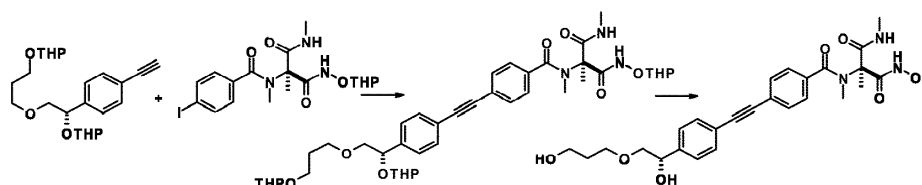
Ejemplo 27



5 A 232 mg de (2S)-2-((4-((3-fluoro-4-(1-hidroxi-2-(2-hidroxi-etoxi)etil)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, se les añadieron 2,3 mL de metanol y 15 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se añadió cloruro de sodio a la capa acuosa y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó con el extracto, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; metanol:cloroformo = 8:92]. El producto obtenido se purificó adicionalmente mediante cromatografía preparativa de gel de sílice en capa fina [sistema disolvente móvil; metanol:cloroformo = 1:10, Rf = 0,1 - 0,2, eluyente; metanol:cloroformo = 20:80] para obtener un aceite de color amarillo. Se añadió IPE, y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 91 mg de (2S)-2-((4-((3-fluoro-4-(1-hidroxi-2-(2-hidroxi-etoxi)etil)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color amarillo pálido.

10
15
20 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,77 (3H, s), 2,79 (3H, s), 3,16 (3H, s), 3,52-3,75 (6H, m), 5,12-5,22 (1H, m), 7,21-7,32 (1H, m), 7,32-7,43 (1H, m), 7,53-7,67 (5H, m); MS (ESI): 524[M+Na] $^+$, 500[M-H] $^-$

Ejemplo 28

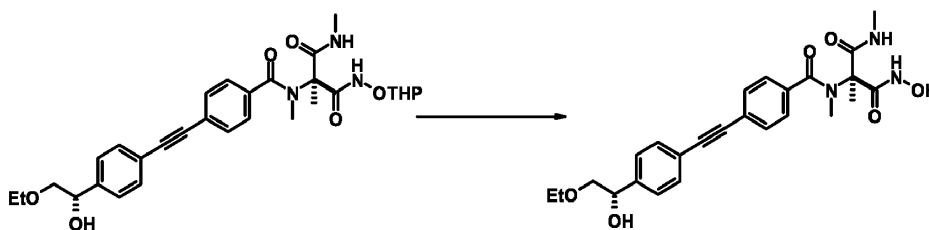


25 A una mezcla de 532 mg de 2-(3-((2S)-2-(4-etnilfenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi)propoxi)tetrahidro-2H-pirano, 250 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, 36 mg de dicloruro de bis-trifenilfosfinapaladio(II) y 19 mg de yoduro de cobre(I), se le añadieron 3,0 mL de tetrahidrofurano en atmósfera de nitrógeno, a continuación se añadieron 0,36 mL de trietilamina enfriando con hielo, y a continuación la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y el pH se ajustó a 1 con 6 moles/L de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetona:cloroformo = 15:85] para obtener 409 mg de un sólido espumoso de color pardo.

30
35 A 400 mg del sólido de color pardo obtenido, se les añadieron 3,0 mL de metanol y 15 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se añadió cloruro de sodio a la capa acuosa y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó con el extracto, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetona:cloroformo = 55:45] para obtener un sólido de color amarillo. Se añadieron acetato de etilo e IPE, y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 133 mg de (2S)-N-hidroxi-2-((4-((1S)-1-hidroxi-2-(3-hidroxi-propoxi)etil)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color amarillo.

40
45
50 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,73-1,83 (5H, m), 2,79 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,52-3,66 (6H, m), 7,42 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,49-7,65 (6H, m); MS (ESI): 520[M+Na] $^+$, 496[M-H] $^-$

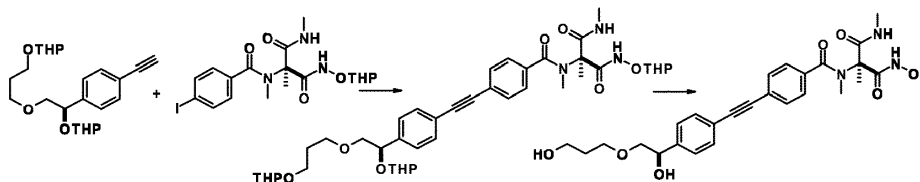
Ejemplo 29



5 A 259 mg de (2S)-2-((4-((4-((1S)-2-etoxi-1-hidroxi-etil)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, se le añadieron 2,0 mL de metanol y 15 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se añadió cloruro de sodio a la capa acuosa y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó con el extracto, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetona:cloroformo = 35:65] para obtener un sólido de color amarillo. Se añadieron acetato de etilo e IPE, y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 134 mg de (2S)-2-((4-((1S)-2-etoxi-1-hidroxi-etil)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color amarillo pálido.

15 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,18 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,77 (3H, s), 2,79 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,49-3,59 (4H, m), 7,42 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,48-7,64 (6H, m); MS (ESI): 490[M+Na] $^+$, 466[M-H] $^-$

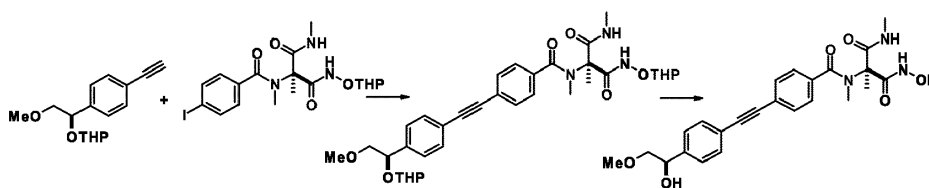
Ejemplo 30



20 A una mezcla de 710 mg de 2-(3-((2R)-2-(4-etilfenil)-2-(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)etoxi)propoxi)tetrahidro-2H-pirano, 3,0 mL de tetrahidrofurano, 300 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)malonamida, 43 mg de dicloruro de bis-trifenilfosfinapaladio(II) y 23 mg de yoduro de cobre(I), se le añadieron 0,51 mL de trietilamina bajo una atmósfera de nitrógeno y enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y el pH se ajustó a 6,4 con 1 mol/L de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetona:cloroformo = 15:85] para obtener 485 mg de un sólido de color pardo.

35 Se añadieron 4,8 mL de metanol y 24 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico a 480 mg del sólido de color pardo obtenido, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se añadió cloruro de sodio a la capa acuosa y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó con el extracto y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; metanol:cloroformo = 15:85] para obtener 271 mg de un sólido de color amarillo. Se añadieron acetato de etilo e IPE, y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 181 mg de (2S)-N-hidroxi-2-((4-((1R)-1-hidroxi-2-(3-hidroxi-propoxi)etil)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,77-1,79 (5H, m), 2,79 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,50-3,66 (6H, m), 7,42 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,53-7,64 (4H, m); MS (ESI): 520[M+Na] $^+$, 496[M-H] $^-$

Ejemplo 31

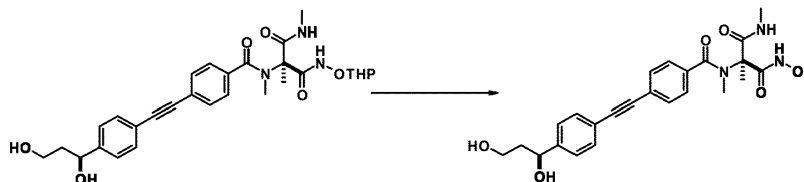


5 A una mezcla de 478 mg de 2-((1R)-1-(4-etinilfenil)-2-metoxietoxi)tetrahidro-2H-pirano, 3,0 mL de tetrahidrofurano, 300 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, 43 mg de dicloruro de bis-trifenilfosfinapaladio(II) y 23 mg de yoduro de cobre(I) se le añadieron 0,51 mL de trietilamina bajo una atmósfera de nitrógeno y enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y el pH se ajustó a 6,1 con 6 moles/L de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetona:cloroformo = 10:90 → 15:85] para obtener 423 mg de un sólido de color pardo.

15 Se añadieron 4,0 mL de metanol y 25 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico a 423 mg del sólido de color pardo obtenido, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se añadió cloruro de sodio a la capa acuosa y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó con el extracto y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; metanol:cloroformo = 6:94] para obtener 288 mg de un sólido de color pardo. Se añadieron acetato de etilo e IPE, y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 231 mg de (2S)-N-hidroxi-2-((4-((1R)-1-hidroxi-2-metoxietil)fenil)etinil)benzoil)(metil)amino)-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color pardo claro.

20 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,77 (3H, s), 2,79 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,50 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,47-7,64 (6H, m); MS (ESI): 476[M+Na] $^+$, 452[M-H] $^-$

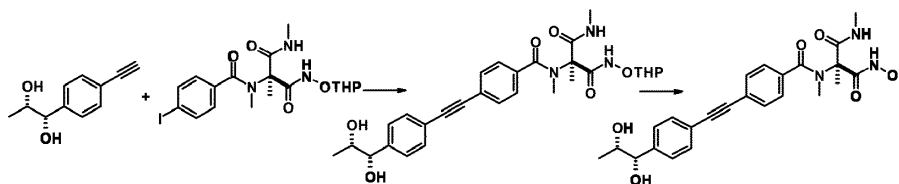
25 Ejemplo 32



30 A 377 mg de (2S)-2-((4-((1S)-1,3-dihioxipropil)fenil)etinil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, se les añadieron 3,7 mL de metanol y 26 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se añadió cloruro de sodio a la capa acuosa y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó con el extracto y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; metanol:cloroformo = 10:90] para obtener 136 mg de un sólido de color amarillo. Se añadieron acetato de etilo e IPE, y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 133 mg de (2S)-2-((4-((1S)-1,3-dihioxipropil)fenil)etinil)benzoil)(metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color amarillo.

40 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,77 (3H, s), 1,82-2,03 (2H, m), 2,79 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,57-3,67 (1H, m), 3,67-3,77 (1H, m), 7,39 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,48-7,66 (6H, m); MS (ESI): 476[M+Na] $^+$, 452[M-H] $^-$

45 Ejemplo 33

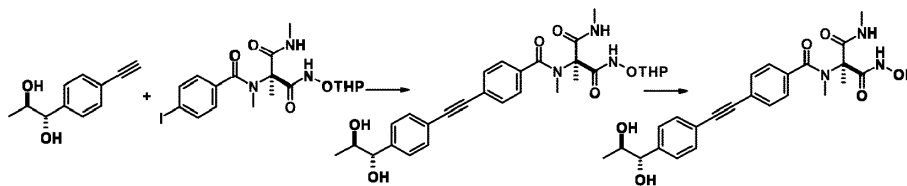


A una mezcla de 181 mg de (1S,2S)-1-(4-etinilfenil)propano-1,2-diol, 200 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, 29 mg de dicloruro de bis-trifenilfosfinapaladio(II) y 16 mg de yoduro de cobre(I), se le añadieron 2,0 mL de tetrahidrofurano en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron 0,29 mL de trietilamina enfriando con hielo, y a continuación la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y el pH se ajustó a 6,5 con 6 moles/L de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetona:cloroformo = 30:70] para obtener 217 mg de un sólido de color amarillo.

A 217 mg del sólido de color amarillo obtenido, se les añadieron 2,0 mL de metanol y 15 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se añadió cloruro de sodio a la capa acuosa y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó con el extracto, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetona:cloroformo = 55:45] para obtener un aceite de color amarillo. Se añadieron acetato de etilo e IPE, y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 98 mg de (2S)-2-((4-((1S,2S)-1,2-dihidroxipropil)fenil)etinil)benzoil)(metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,13 (3H, d, J = 5,3 Hz), 1,77 (3H, s), 2,79 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,82-3,91 (1H, m), 4,51 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,40 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,48-7,65 (6H, m); MS (ESI): 476[M+Na] $^+$, 452[M-H] $^-$

Ejemplo 34

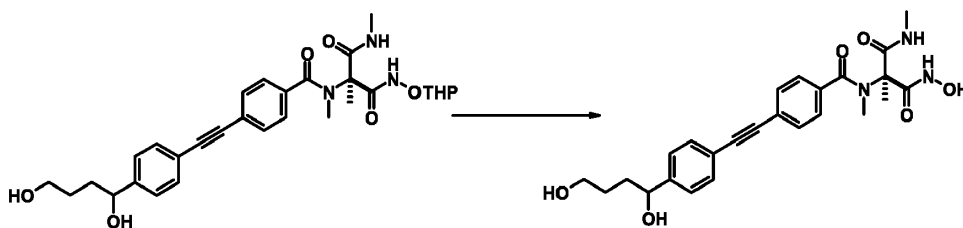


A una mezcla de 122 mg de (1S,2R)-1-(4-etinilfenil)propano-1,2-diol, 170 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, 24 mg de dicloruro de bis-trifenilfosfinapaladio(II) y 13 mg de yoduro de cobre(I), se le añadieron 2,0 mL de tetrahidrofurano en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 0,24 mL de trietilamina enfriando con hielo, y a continuación la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 horas y 30 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y el pH se ajustó a 5,5 con 6 moles/L de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetona:cloroformo = 30:70] para obtener 133 mg de un sólido de color amarillo.

A 133 mg del sólido de color amarillo obtenido, se les añadieron 2,0 mL de metanol y 6 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se añadió cloruro de sodio a la capa acuosa y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó con el extracto, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetona:cloroformo = 50:50] para obtener un sólido de color amarillo. Se añadieron acetato de etilo e IPE, y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 50 mg de (2S)-2-((4-((1S,2R)-1,2-dihidroxipropil)fenil)etinil)benzoil)(metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color amarillo pálido.

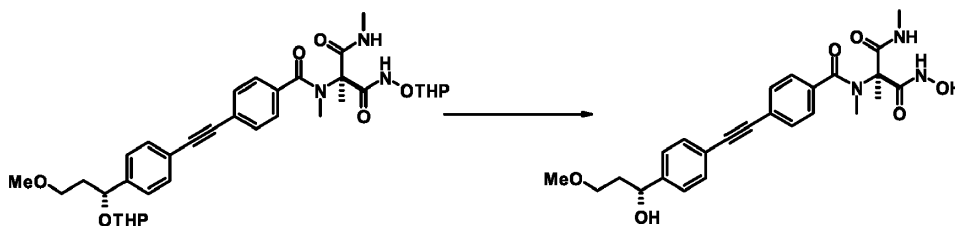
RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 0,99 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,77 (3H, s), 2,79 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,78-3,86 (1H, m), 4,40 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,53-7,63 (6H, m); MS (ESI): 476[M+Na] $^+$, 452[M-H] $^-$

Ejemplo 35



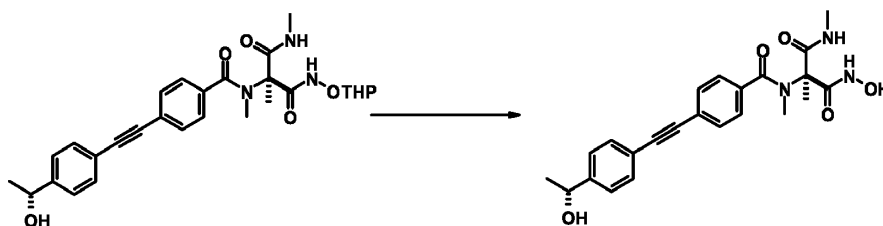
5 A 394 mg de (2S)-2-((4-((4-(1,4-dihydroxibutil)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H- piran-2-
 10 iloxi)malonamida, se les añadieron 3,9 mL de metanol y 27 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico, y la
 mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos. Se añadieron agua y acetato de
 etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de
 hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se añadió cloruro de sodio a la capa acuosa y la capa
 acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó con el extracto y a continuación se secó sobre
 sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se
 purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; metanol:cloroformo = 0: 100 → 10:90] para
 obtener 238 mg de un sólido de color amarillo. Se añadieron acetato de etilo e IPE, y el material sólido se recogió
 mediante filtración para obtener 161 mg de (2S)-2-((4-((4-(1,4-dihydroxibutil)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N-
 15 hidroxi-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color amarillo.
 RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,46-1,58 (1H, m), 1,58-1,69 (1H, m), 1,73-1,82 (5H, m), 2,79 (3H, s), 3,17 (3H, s),
 3,52-3,59 (2H, m), 4,63-4,69 (1H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,53-7,63 (4H, m); MS (ESI):
 490[M+Na] $^+$, 466[M-H] $^-$

Ejemplo 36



20 A 453 mg de (2S)-2-((4-((4-((1R)-3-metoxi-1-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N,2-
 25 dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, se les añadieron 4,5 mL de metanol y 27 mg de monohidrato de
 ácido p-toluenosulfónico y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron agua
 y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de
 hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se añadió cloruro de sodio a la capa acuosa y la capa
 acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó con el extracto y a continuación se secó sobre
 sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se
 purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; metanol:cloroformo = 3:97 → 6:94] para
 30 obtener 174 mg de un sólido de color amarillo. Se añadieron acetato de etilo e IPE, y el material sólido se recogió
 mediante filtración para obtener 172 mg de (2S)-N-hidroxi-2-((4-((4-((1R)-1-hidroxi-3-
 metoxipropil)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color amarillo.
 RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,77 (3H, s), 1,89-1,99 (2H, m), 2,79 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,33 (3H, s), 3,35-3,42 (1H,
 35 m), 3,49-3,58 (1H, m), 4,76-4,83 (1H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,54-7,63 (6H, m); MS (ESI): 490[M+Na] $^+$, 466[M-
 H] $^-$

Ejemplo 37

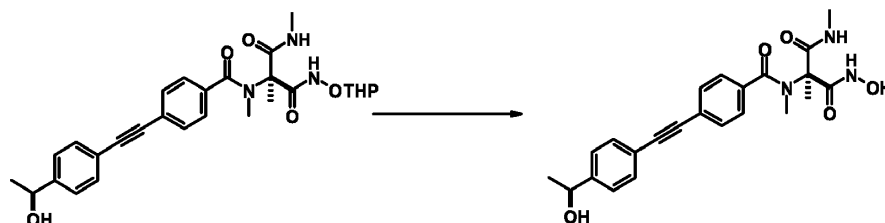


40 De la misma manera que en el Ejemplo 16, a partir de 220 mg de (2S)-2-((4-((4-((1R)-1-hidroxi-etil)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, se obtuvieron 139 mg de (2S)-N-hidroxi-2-((4-((4-((1R)-1-hidroxi-etil)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N',2-dimetil-malonamida en forma

de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,43 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,77 (3H, s), 2,79 (3H, s), 3,17 (3H, s), 7,39 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,53-7,63 (4H, m); MS (ESI): 446[M+Na] $^+$, 422[M-H] $^-$

5 Ejemplo 38

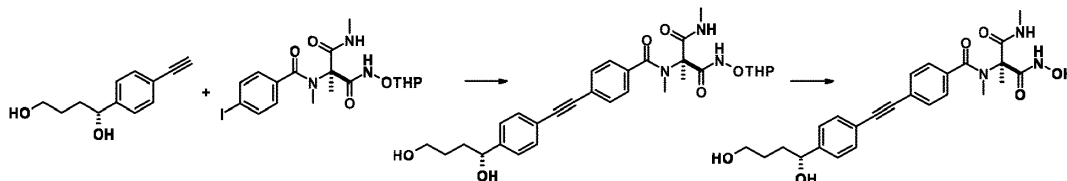


De la misma manera que en el Ejemplo 16, a partir de 200 mg de (2S)-2-((4-((1S)-1-hidroxietil)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, se obtuvieron 118 mg de (2S)-N-hidroxi-2-((4-((1S)-1-hidroxietil)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,43 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,77 (3H, s), 2,79 (3H, s), 3,17 (3H, s), 7,39 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,53-7,63 (4H, m); MS (ESI): 446[M+Na] $^+$, 422[M-H] $^-$

15

Ejemplo 39



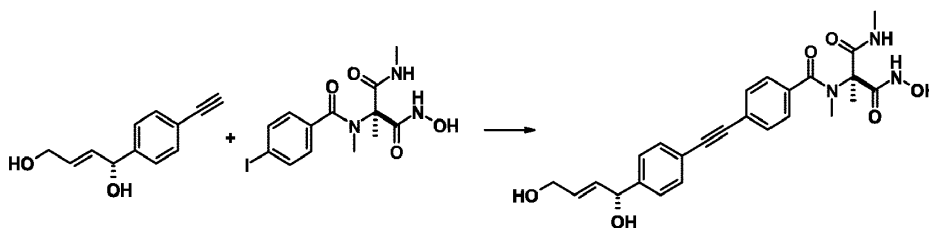
20 A 267 mg de (1R)-1-(4-etnilfenil)butano-1,4-diol, se les añadieron sucesivamente 312 mg de (2S)-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)malonamida, 45 mg de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), 24 mg de yoduro de cobre(I) y 3,1 mL de tetrahidrofurano. A la mezcla de reacción, se le añadieron 0,71 mL de trietilamina enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetona:cloroformo = 25:75 \rightarrow 60:40] para obtener 386 mg de un aceite de color rojo.

30 A 383 mg del aceite rojo obtenido, se les añadieron 3,8 mL de metanol y 26 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción para separar la capa orgánica. Se añadió cloruro de sodio a la capa acuosa y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó con el extracto y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; metanol:cloroformo = 9:91 \rightarrow 14:86] para obtener un aceite de color amarillo. Se añadieron acetato de etilo e IPE al aceite de color amarillo obtenido, y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 200 mg de (2S)-2-((4-((1R)-1,4-dihidroxi-butil)fenil)etnil)benzoil)(metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color amarillo pálido.

35 40 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,55-1,70 (2H, m), 1,70-1,84 (2H, m), 1,76 (3H, s), 2,79 (3H, s), 3,16 (3H, s), 3,56 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,66 (1H, t, J = 6,6 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,1 Hz); MS (ESI): 490[M+Na] $^+$, 466[M-H] $^-$

45 Ejemplo 40

45



5 A 267 mg de (1R, 2E)-1-(4-etinilfenil)but-2-eno-1,4-diol, se les añadieron sucesivamente 274 mg de dicloruro de (2S)-N-hidroxi-2-((4-yodobenzoil)(metil)amino)-N',2-dimetil-malonamida, 48 mg de bis (trifenilfosfina)paladio(II), 26 mg de cobre (I) yoduro y 6,0 mL de tetrahidrofurano, a continuación se añadieron 0,47 mL de trietilamina y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [eluyente; acetona:cloroformo = 10 40:60 → 67:33] para obtener un sólido de color amarillo pálido. Se añadieron acetato de etilo y hexano al sólido de color amarillo pálido obtenido y el material sólido se recogió mediante filtración para obtener 110 mg de (2S)-2-((4-((1R,2E)-1,4-dihidroxi-but-2-eno-1-il)fenil)etnil)benzoiil)(metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetil-malonamida en forma de un sólido de color amarillo pálido.

15 RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,77 (3H, s), 2,79 (3H, s), 3,17 (3H, s), 4,02-4,14 (2H, m), 5,15-5,21 (1H, m), 5,84-5,90 (2H, m), 7,40 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,5 Hz); MS (ESI): 488[M+Na] $^+$, 464[M-H] $^-$

Aplicabilidad industrial

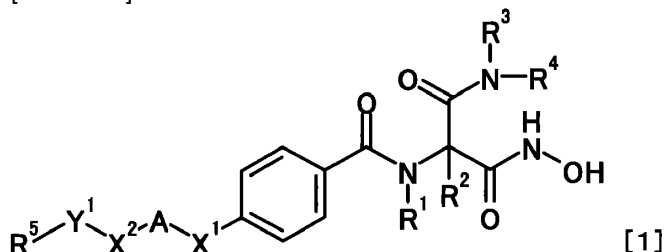
20 El compuesto representado por la fórmula general [1] o la sal del mismo tiene un fuerte efecto inhibidor de LpxC y tiene una fuerte actividad antibacteriana contra bacterias Gram-negativas, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, y por lo tanto es útil como agente antibacteriano. En otro aspecto, el compuesto representado por la fórmula general [1] o la sal del mismo tienen una seguridad y una farmacocinética excelentes y son útiles como agente antibacteriano.

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general [1]:

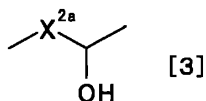
5 [Fórmula 1]



en donde

10 R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C3-C8 opcionalmente sustituido o un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido;
 R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C3-C8 opcionalmente sustituido o un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido;
 R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido;
 R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C3-C8 opcionalmente sustituido, grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo hidrocarbonado aromático opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;
 X^1 representa un grupo alquileo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquenileo C2-C6 opcionalmente sustituido o un grupo alquinileo C2-C6 opcionalmente sustituido;
 A representa un grupo cicloalquileo C3-C8 opcionalmente sustituido o un grupo hidrocarbonado aromático divalente opcionalmente sustituido;
 X^2 representa un grupo representado por la fórmula general [3]:

[Fórmula 3]



25 en donde X^{2a} representa un grupo alquileo C1-C5 opcionalmente sustituido, siempre que X^{2a} esté unido a Y^1 ;
 Y^1 representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; y
 R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alqueno C2-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquino C2-C6 opcionalmente sustituido, un grupo hidrocarbonado aromático opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico que contiene oxígeno opcionalmente sustituido, un grupo protector de hidroxilo o un grupo protector de tiol, o una sal del mismo;

35 en donde los sustituyentes para la grupo alquilo C1-C6 y el grupo alcoxi C1-C6 de R^1 son uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes A;
 los sustituyentes para la grupo cicloalquilo C3-C8 de R^1 son uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes B;
 los sustituyentes para la grupo alquilo C1-C6 y el grupo alcoxi C1-C6 de R^2 son uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes A;
 los sustituyentes para la grupo cicloalquilo C3-C8 de R^2 son uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes B;
 los sustituyentes para la grupo alquilo C1-C6 de R^3 son uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes A;
 los sustituyentes para la grupo alquilo C1-C6 y el grupo alcoxi C1-C6 de R^4 son uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes A;
 los sustituyentes para el grupo cicloalquilo C3-C8, el grupo hidrocarbonado aromático y el grupo heterocíclico de R^4 son uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes B;
 los sustituyentes para el grupo alquileo C1-C6, el grupo alquenileo C2-C6 y el grupo alquinileo C2-C6 de X^1 son uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes B;
 los sustituyentes para el grupo cicloalquileo C3-C8 y el grupo hidrocarbonado aromático divalente de A son uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes B;
 los sustituyentes para el grupo alquileo C1-C5 de X^{2a} son uno o más grupos seleccionados del grupo de

sustituyentes B;

los sustituyentes para la grupo alquilo C1-C6, el grupo alquenilo C2-C6 y el grupo alquinilo C2-C6 de R⁵ son uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes A;

los sustituyentes para el grupo hidrocarbonado aromático y el grupo heterocíclico que contiene oxígeno de R⁵ son uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes B;

el grupo de sustituyentes A consiste en: un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo oxo un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido; un grupo cicloalquilo C3-C8 opcionalmente sustituido; un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido; un grupo alquil(C1-C6)amino opcionalmente sustituido; un grupo dialquil(C1-C6)amino opcionalmente sustituido; un grupo hidrocarbonado aromático opcionalmente sustituido; un grupo ariloxi opcionalmente sustituido; un grupo ariltio opcionalmente sustituido; un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; un grupo heterocíclico oxi opcionalmente sustituido; un grupo amino opcionalmente protegido; un grupo imino opcionalmente protegido; un grupo hidroxilo opcionalmente protegido; y un grupo carboxilo opcionalmente protegido;

el grupo de sustituyentes B consiste en: un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo oxo un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido; un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido; un grupo alquenilo C2-C6 opcionalmente sustituido; un grupo alquinilo C2-C6 opcionalmente sustituido; un grupo cicloalquilo C3-C8 opcionalmente sustituido; un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido; un grupo alquil(C1-C6)amino opcionalmente sustituido; un grupo dialquil(C1-C6)amino opcionalmente sustituido; un grupo hidrocarbonado aromático opcionalmente sustituido; un grupo ariloxi opcionalmente sustituido; un grupo ariltio opcionalmente sustituido; un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; un grupo heterocíclico oxi opcionalmente sustituido; un grupo amino opcionalmente protegido; un grupo imino opcionalmente protegido; y un grupo carboxilo opcionalmente protegido;

el grupo carbamoilo, el grupo cicloalquilo C3-C8, el grupo alcoxi C1-C6, el grupo alquil(C1-C6)amino, el grupo dialquil(C1-C6)amino, el grupo hidrocarbonado aromático, el grupo ariloxi, el grupo ariltio, el grupo heterocíclico y el grupo heterocíclico oxi en el grupo de sustituyentes A, y el grupo carbamoilo, el grupo alquilo C1-C6, el grupo alquenilo C1-C6, el grupo alquinilo C1-C6, el grupo cicloalquilo C3-C8, el grupo alcoxi C1-C6, el grupo alquil(C1-C6)amino, el grupo dialquil(C1-C6)amino, el grupo hidrocarbonado aromático, el grupo ariloxi, el grupo ariltio, el grupo heterocíclico y el grupo heterocíclico oxi en el grupo de sustituyentes B están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alquenilo C2-C6, un grupo alquinilo C2-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo acilo, un grupo alquil(C1-C6)amino, un grupo dialquil(C1-C6)amino, un grupo alquil(C1-C6)tio, un grupo alquil(C1-C6)sulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo cicloalquilo C3-C8, un grupo hidrocarbonado aromático, un grupo heterocíclico, un grupo carbamoilo, un grupo amino, un grupo carboxilo y un grupo hidroxilo;

el grupo protector de hidroxilo denota un grupo alquilo C1-C6, un grupo alquenilo C2-C6, un grupo aralquilo C1-C6, un grupo alcoxi(C1-C6)alquilo C1-C6, un grupo aralcoxi(C1-C6)alquilo C1-C6, un grupo acilo, un grupo alcoxi(C1-C6)carbonilo, un grupo aralcoxi(C1-C6)carbonilo, un grupo alquil(C1-C6)sulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo sililo, un grupo tetrahidrofuranilo y un grupo tetrahidropiranilo;

el grupo protector de tiol denota un grupo alquilo C1-C6, un grupo alquenilo C2-6, un grupo aralquilo C1-C6, un grupo alcoxi(C1-C6)alquilo C1-C6, un grupo acilo y un grupo sililo;

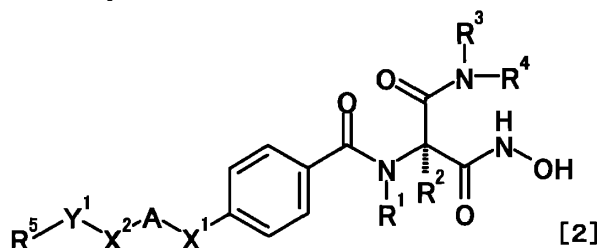
el grupo protector de amino denota un grupo aralquilo C1-C6, un grupo alcoxi(C1-C6)alquilo C1-C6, un grupo acilo, un grupo alcoxi(C1-C6)carbonilo, un grupo aralcoxi(C1-C6)carbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo alquil(C1-C6)sulfonilo, un grupo arilsulfonilo y un grupo sililo;

el grupo protector de imino denota un grupo alcanilo C2-C12 de cadena lineal o cadena ramificada tal como un grupo acetilo, un grupo propionilo y un grupo isovalerilo;

el grupo protector de carboxilo denota un grupo alquilo C1-C6, un grupo alquenilo C2-C6, un grupo hidrocarbonado aromático, un grupo aralquilo C1-C6, un grupo alcoxi(C1-C6)alquilo C1-C6, un grupo aralcoxi(C1-C6)alquilo C1-C6, un grupo acil(C1-C6)alquilo, un grupo aciloxialquilo C1-C6 y un grupo sililo.

2. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto está representado por la fórmula general [2]:

[Fórmula 2]



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X^1 , X^2 , Y^1 y A se definen como en la reivindicación 1.

3. El compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde X^1 es un grupo alquilileno C2-C6 opcionalmente sustituido;

5 en donde los sustituyentes para el grupo alquilileno C2-C6 de X^1 se definen como en la reivindicación 1.

4. El compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde A es un grupo hidrocarbonado aromático divalente opcionalmente sustituido;

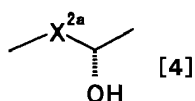
10 en donde los sustituyentes para el grupo hidrocarbonado aromático divalente de A se definen como en la Reivindicación 1.

5. El compuesto o una de sus sales según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde Y^1 es un átomo de oxígeno.

15 6. El compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^5 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo C2-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquilileno C2-C6 opcionalmente sustituido, un grupo protector de hidroxilo o un grupo protector de tiol, en donde los sustituyentes para la grupo alquilo C1-C6, el grupo alquenilo C2-C6 y el grupo alquilileno C2-C6 de R^5 , el grupo protector de hidroxilo y el grupo protector de tiol se definen como la Reivindicación 1.

20 7. El compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde X^2 es un grupo representado por la fórmula general [4]:

[Fórmula 4]



25 en donde X^{2a} representa un grupo alquileno C1-C5 opcionalmente sustituido, siempre que X^{2a} esté unido a Y^1 ; en donde los sustituyentes para la C_{1-5} grupo alquileno de X^{2a} se definen como en la reivindicación 1.

30 8. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre (2S)-2-((4-((1,2-dihidroxietil)fenil)etil)benzoil)(metil)amino)-N'-hidroxi-N',2-dimetilmalonamida, (2S)-N'-hidroxi-2-((4-((1,2-dihidroxietil)fenil)etil)benzoil)(metil)amino)-N',2-dimetilmalonamida, (2S)-2-((4-((1R)-1,2-dihidroxietil)fenil)etil)benzoil)(metil)amino)-N'-hidroxi-N',2-dimetilmalonamida, (2S)-2-((4-((1S)-1,2-dihidroxietil)fenil)etil)benzoil)(metil)amino)-N'-hidroxi-N',2-dimetilmalonamida, (2S)-N'-hidroxi-2-((4-((1S)-1-hidroxi-2-metoxietil)fenil)etil)benzoil)(metil)amino)-N',2-dimetilmalonamida, (2S)-N'-hidroxi-2-((4-((1S)-1-hidroxi-2-(2-hidroxietoxi)etil)fenil)etil)benzoil)(metil)amino)-N',2-dimetilmalonamida, (2S)-2-((4-((1R)-1,3-dihidroxipropil)fenil)etil)benzoil)(metil)amino)-N'-hidroxi-N',2-dimetilmalonamida, (2S)-2-((4-((1S,2S)-1,2-dihidroxipropil)fenil)etil)benzoil)(metil)amino)-N'-hidroxi-N',2-dimetilmalonamida, (2S)-2-((4-((1,4-dihidroxibutil)fenil)etil)benzoil)(metil)amino)-N'-hidroxi-N',2-dimetilmalonamida y (2S)-N'-hidroxi-2-((4-((1R)-1-hidroxi-3-metoxipropil)fenil)etil)benzoil)(metil)amino)-N',2-dimetilmalonamida.

40 9. El compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el compuesto es (2S)-2-((4-((1,2-dihidroxietil)fenil)etil)benzoil)(metil)amino)-N'-hidroxi-N',2-dimetilmalonamida o una de sus sales.

45 10. El compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el compuesto es (2S)-2-((4-((1R)-1,2-dihidroxietil)fenil)etil)benzoil)(metil)amino)-N'-hidroxi-N',2-dimetilmalonamida o una de sus sales.

50 11. El compuesto o una de sus sales según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el compuesto es (2S)-2-((4-((1S)-1,2-dihidroxietil)fenil)etil)benzoil)(metil)amino)-N'-hidroxi-N',2-dimetilmalonamida o una de sus sales.

55 12. El compuesto o una de sus sales según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el compuesto es (2R)-2-((4-((1R)-1,2-dihidroxietil)fenil)etil)benzoil)(metil)amino)-N'-hidroxi-N',2-dimetilmalonamida o una de sus sales.

60 13. El compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el compuesto es (2S)-N'-hidroxi-2-((4-((1S)-1-hidroxi-2-metoxietil)fenil)etil)benzoil)(metil)amino)-N',2-dimetilmalonamida o una de sus sales.

14. Un inhibidor de LpxC que comprende un compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 13.

15. Un agente antibacteriano que comprende un compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.