

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 746 987**

51 Int. Cl.:

C07C 43/02 (2006.01)

A61K 31/05 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.05.2014 PCT/CN2014/076907**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.11.2014 WO14180305**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2014 E 14795509 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2019 EP 2995604**

54 Título: **Derivado de fenol y método de preparación y uso en medicina de los mismos**

30 Prioridad:

09.05.2013 CN 201310169462

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

09.03.2020

73 Titular/es:

**SICHUAN HAISCO PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(100.0%)**

**No. 136 Beverley Road, Across the Taiwan Strait,
Technology Industry Development Park,
Wenjiang District, Chengdu City
Sichuan Province 611130, CN**

72 Inventor/es:

**QIN, LINLIN;
LI, FANGQIONG;
YI, SHIXU;
LUO, HUADONG;
LUO, XINFENG;
WAN, SONGLIN;
REN, LEI;
LIU, GUOLIANG;
WEI, YONGGANG;
LIU, JIANYU y
TANG, PENG CHO**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 746 987 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de fenol y método de preparación y uso en medicina de los mismos

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un derivado de fenol representado por la fórmula general (A) o un estereoisómero, un solvato, un metabolito, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo, además de un método de preparación de los mismos, una composición farmacéutica de los mismos, y uso del compuesto de la presente invención en el campo del sistema nervioso central.

Antecedentes de la técnica

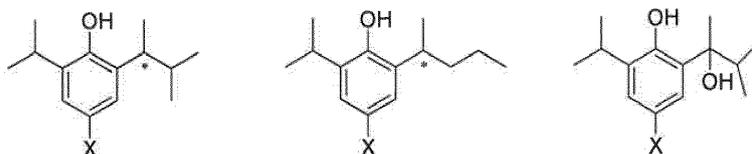
10 El receptor GABA_A es un receptor del neurotransmisor inhibitorio principal del sistema nervioso central. El receptor GABA_A está compuesto de un pentámero de subunidades polipeptídicas transmembranales, y 19 subunidades diferentes que se ensamblan en varios subtipos del receptor GABA_A. El receptor GABA_A participa en la patogénesis, el diagnóstico y el tratamiento de varias afecciones como anestesia, depresión, ansiedad, epilepsia, trastornos de la memoria, y dependencia a los fármacos, y se ha convertido por consiguiente en un objetivo farmacológica y clínicamente importante para fármacos. Propofol y sus derivados representan una clase marcada de compuestos de 15 direccionamiento de GABA_A.

20 El propofol puede activar muchos subtipos del receptor GABA_A, y es un anestésico venoso clínicamente sofisticado ampliamente usado para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general. El propofol relacionado con la dosificación clínica puede activar directamente el complejo receptor GABA_A-canal del cloruro en neuronas de mamíferos, mejorando, de este modo, el transporte de Cl⁻, reduciendo la excitabilidad de la red neuronal, y a su vez, induciendo anestesia general (Manami Hara, *et al.*, (1993) *Anesthesiology*, 79, 781-788). El propofol muestra notables características farmacocinéticas y farmacodinámicas por que surte rápidamente efecto, actúa durante un periodo corto, y es rápidamente reversible. Tras la administración por vía intravenosa, el propofol en la sangre entra rápidamente en 25 sitios con hiperperfusión tales como corazón, pulmón e hígado, y su alta liposolubilidad permite que el propofol se desplace con facilidad por la barrera hematoencefálica para afectar a la anestesia general.

30 Sin embargo, el propofol tiene limitaciones y desventajas obvias. Se ha notificado que aproximadamente el 70 % de los pacientes durante inyecciones de propofol sienten cierto dolor o malestar (Pascale Picard (2000) *Anesthesia & Analgesia*, 90, 963-969), que, según se notifica, se cree que es el dolor inducido por inyección causado por propofol en la fase acuosa de una emulsión lipídica (Klement W, *et al.*, 1991, *Br J Anaesth* 67, 281). Diversos estudios han notificado que una concentración de propofol disminuida en la fase acuosa, en comparación con el contenido de propofol en la fase acuosa de DIPRIVAN, resulta en un dolor significativamente inferior durante la inyección (Doenicke AW, *et al.*, 1996, *Anesth Analg* 82, 472; Ueki R, *et al.*, 2007, *J Anesth* 21, 325). Si bien se ha notificado asimismo que el pre-tratamiento con otros fármacos o la administración combinada de fármacos puede reducir la incidencia y la gravedad del dolor durante las inyecciones de propofol (C. H. Tan, *et al.*, (1998) *Anaesthesia*, 53, 302-305), tal dolor es aún inevitable. Se ha demostrado que el propofol puede reducir la presión sistólica, la presión diastólica, y la presión 35 arterial media, y por lo tanto puede causar clínicamente hipotensión. Además, depresión respiratoria es también un riesgo innecesario al usar propofol. Estos efectos adversos han impedido considerablemente la aplicación de propofol en ciertos casos clínicos, tales como enfermedades cardiovasculares, lesión cerebral, e hipotensión crónica.

40 Fospropofol es un profármaco soluble en agua de propofol, y puede ser hidrolizado rápidamente por fosfatasa alcalina para liberar propofol, fosfato, y formaldehído. Aunque fospropofol alivia el dolor en los sitios de inyección de propofol por vía intravenosa, todavía plantea riesgos de depresión respiratoria y efectos hemodinámicos adversos (Cohen LB (2008) *Aliment Pharmacol Ther*, 27, 597) puesto que tiene efecto en la forma del compuesto activo propofol. Además, fospropofol también puede causar una sensación anormal y picazón.

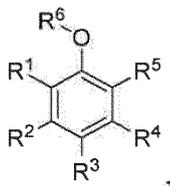
45 Debido a las limitaciones y desventajas de propofol y fospropofol, existe una necesidad de desarrollar un nuevo agonista del receptor GABA_A que posea mejores características farmacocinéticas y farmacodinámicas y menos efectos secundarios. Un objetivo de la presente invención es introducir un nuevo grupo de derivados de propofol que surten efecto más rápido, actúan durante un periodo similar, y tienen un mayor índice terapéutico en comparación con propofol, y también reducen la probabilidad de dolor durante la inyección gracias a su mayor liposolubilidad (AW Doenicke, *et al.*, (1996) *Anesth Analg*, 82, 472-474). El documento WO2009140275 describe un análogo de propofol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, útil como un anestésico, en donde X puede ser un átomo de 50 hidrógeno o flúor. Las fórmulas generales de los compuestos de esta invención se muestran a continuación:



que son estructuralmente muy diferentes de los compuestos de la presente invención. Comparado con propofol, los

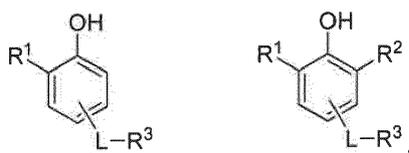
compuestos descritos por el documento WO2009140275 tienen varias ventajas, tales como una mayor índice terapéutico y de seguridad, una mayor actividad y mejores propiedades hemodinámicas.

- 5 La patente europea EP1206934 describe un derivado de fenol o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, útil para anestesia local, antiarritmia y anticonvulsión, en donde, R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o alquilo C₁₋₇; R² es alquilo C₁₋₇ o hidroxilo; como alternativa, R¹ y R² pueden formar opcionalmente un anillo de 5 o 6 miembros. La fórmula general del compuesto de esta invención se muestra a continuación:



que es estructuralmente muy diferente del compuesto de la presente invención.

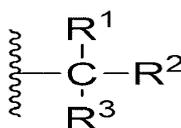
- 10 El documento WO03026632 describe un derivado de fenol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, útil para anestesia y sedación, en donde cada uno de R¹ y R² se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₈ o cicloalquilo C₁₋₈; L se selecciona entre un enlace covalente o hidrocarbilenos C₁₋₁₂; y R³ se selecciona entre -C(=O)OR^a, en donde R^a se selecciona entre hidrocarbilo C₁₋₁₂. La fórmula general del compuesto de esta invención se muestra a continuación:



- 15 que es estructuralmente muy diferente de los compuestos de la presente invención. Las descripciones específicas en el documento WO03026632 no se consideran como parte de la presente invención.

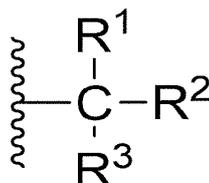
- 20 El documento WO2008008492 describe un compuesto de hidrofluoroalquil fenol sustituido y una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, útil como anestésico, en donde R¹ es un alquilo C₃₋₆ ramificado sustituido o sin sustituir; R² es un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁₋₃ sustituido o sin sustituir; R³ es un fluoroalquilo C₁₋₃. Como se define en su memoria descriptiva, alquilo se refiere a un grupo alifático saturado, incluyendo grupos alquilo lineales, ramificados y cíclicos; un alquilo sustituido se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno en un átomo de carbono se han sustituido con sustituyentes, y los sustituyentes incluyen flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, alcoxi, ciano, amino, mercapto, alquilio, nitro y azido. La fórmula general del compuesto de esta

25 invención se muestra a continuación:



Las descripciones específicas en el documento WO2008008492 no se consideran como parte de la presente invención.

- 30 El documento WO2006106906 describe la preparación de un derivado de ciclopropil fenol representado por la fórmula general posterior,



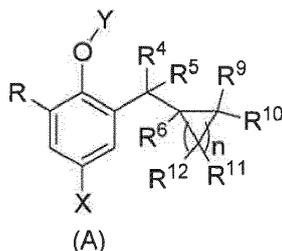
en donde R¹, R², R³ y R⁴ pueden ser cada uno independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, etc.; Z es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, etc.; Y¹, Y² e Y³ son átomos de hidrógeno. Las descripciones específicas en el documento WO2006106906 no se consideran como parte de la presente invención.

35

Compendio de la invención

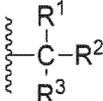
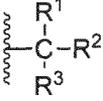
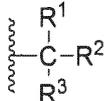
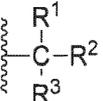
El objetivo de la presente invención es proporcionar un agonista estructuralmente novedoso del receptor GABA_A que ha mejorado la eficacia y seguridad del fármaco y puede causar menos dolor durante la inyección, o cualquiera de un estereoisómero, un solvato, un metabolito, una sal farmacéuticamente aceptable, un cocrystal o un profármaco del mismo, así como un método de preparación de los mismos, una composición farmacéutica del mismo, y uso del compuesto de la presente invención en el campo del sistema nervioso central, al proporcionar con lo cual más y mejores opciones para medicamentos para inducir y mantener la anestesia en un animal o en un ser humano, facilitando la sedación y la hipnosis, o tratando y previniendo la ansiedad, náuseas, vómitos, migraña, convulsiones, epilepsia, enfermedades degenerativas nerviosas y enfermedades asociadas con el sistema nervioso central.

10 La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula general (A),



o cualquiera de un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo;

en donde

R se selecciona entre F, Cl, Br, I, -OR⁷ o  , preferiblemente F, Br, o  , más preferiblemente F o  , e incluso más preferiblemente  ;

R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, un grupo carbocíclico de 3 a 8 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros, en donde el alquilo, alcoxi, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, un grupo carbocíclico de 3 a 8 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros, el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y R¹, R² y R³ no son todos H;

Como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ puede formar un anillo de 3 a 8 miembros, el anillo de 3 a 8 miembros puede tener de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 3 a 8 miembros formado puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

R⁴, R⁵, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, un grupo carbocíclico de 3 a 8 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros, en donde el alquilo, alcoxi, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, un grupo carbocíclico de 3 a 8 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros, el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y R⁴ y R⁵ no son ambos H; preferiblemente, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se selecciona cada uno independientemente entre H o F;

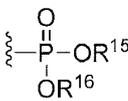
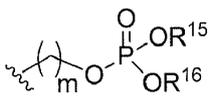
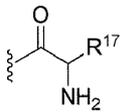
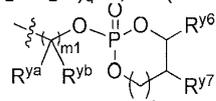
Como alternativa, cualquier par de R⁴ y R⁵, R⁹ y R¹⁰, o R¹¹ y R¹² pueden formar un anillo de 3 a 8 miembros, el anillo de 3 a 8 miembros puede tener de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 3 a 8 miembros formado puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

R⁶ se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo o alcoxi C₁₋₈, preferiblemente H, F, Cl, hidroxilo o alcoxi C₁₋₈, más preferiblemente H, hidroxilo o alcoxi C₁₋₈, e incluso más preferiblemente H o hidroxilo;

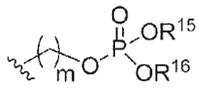
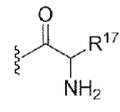
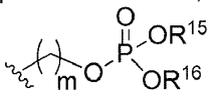
R⁷ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₈, un grupo carbocíclico de 3 a 8 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros, en donde el alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, un grupo carbocíclico de 3 a 8 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

R⁸ se selecciona entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, carboxilo, amino, un grupo de éster carboxílico, un grupo amida, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, un grupo carbocíclico de 3 a 8 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

X se selecciona entre H, F o carboxilo, preferiblemente H o F, y más preferiblemente H;

5 Y se selecciona entre H, COR¹³, PEG, COOR¹³, CONR¹³R¹⁴, COSR¹³, , , , alquilo C₁₋₂₀, -(CH₂CH₂O)_q-H, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}COOR^{y1}, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(W₁)_p-, C(=O)(W₄R^{y3}) o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(W₁)_p-P(=O)(W₂R^{y4})(W₃R^{y5}) o

10 en donde el alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S; Y es

preferiblemente H, PEG, COR¹³, CONR¹³R¹⁴, , , más preferiblemente H, PEG o , e incluso más preferiblemente H;

15 R¹³ y R¹⁴ se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 8 miembros, en donde el alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 8 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

20 R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona cada uno independientemente entre H, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo, una amina protonada o un aminoácido protonado, en donde el ion de metal alcalino se selecciona entre Na⁺, K⁺ o Li⁺, el ion de metal alcalinotérreo se selecciona entre Be²⁺, Mg²⁺ o Ca²⁺, la amina se selecciona entre trometamol, trietanolamina, etanolamina, trietilamina o N-metilglucosamina, y el aminoácido se selecciona entre arginina o lisina;

como alternativa, R¹⁵ y R¹⁶ pueden formar un anillo de 3 a 8 miembros, el anillo de 3 a 8 miembros puede tener de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 3 a 8 miembros formado puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

25 R¹⁷ es el grupo de cadena lateral de un aminoácido, en donde el aminoácido se selecciona entre lisina, arginina, histidina, prolina, ácido 2,3-diaminopropiónico, ácido 2,4-diaminopropiónico, alanina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, triptófano, metionina, glicina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, ácido aspártico, aspartato o ácido glutámico;

W₁, W₂ y W₃ se selecciona cada uno independientemente entre NR^{y8}, O o S;

30 W₄ se selecciona entre CR^{y9}R^{y10}, NR^{y8}, O, S o está ausente;

35 R^{y1} se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, en donde el alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

40 R^{y3} se selecciona entre H, amino, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-NR^{yc}R^{yd} o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-NR^{yc}C(=O)OR^{yd}, en donde el grupo amino, alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-OC(=O)-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-C(=O)O-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-C(=O)O(CH₂)_{m1}-(grupo carbocíclico C₃₋₆), -(CH₂)_{m1}-C(=O)-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-(grupo

carbocíclico C₃₋₈) o -(CH₂)_{m1}-(grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros), y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

5 R^{y4} y R^{y5} se selecciona cada uno independientemente entre H, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo, una amina protonada o un aminoácido protonado, alquilo C₁₋₆, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(anillo de 3 a 8 miembros), -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)alquilo C₁₋₆, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)-(anillo de 3 a 8 miembros), -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-C(=O)Oalquilo C₁₋₆ o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)Oalquilo C₁₋₆;

R^{y6} y R^{y7} se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

10 como alternativa, R^{y6} y R^{y7} pueden formar un anillo de 5 a 8 miembros junto con los átomos a los que están unidos, el anillo de 5 a 8 miembros puede tener de 0 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 5 a 8 miembros puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

cada R^{y8} se selecciona independientemente entre H o alquilo C₁₋₆;

15 R^{y9} y R^{y10} se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, en donde el alquilo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, hidroxilo, amino, mercapto, carboxilo, guanidino, carbamoilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un carbociclo de 3 a 8 miembros o un heterociclo de 3 a 8 miembros;

R^{ya}, R^{yb}, R^{yc} y R^{yd} se seleccionan cada uno independientemente entre H o alquilo C₁₋₆;

20 q se selecciona entre 1 a 200;

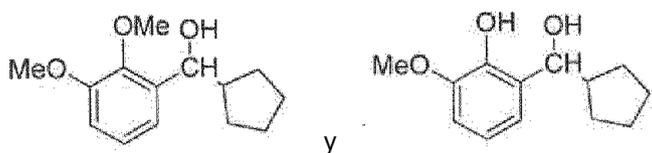
m1 se selecciona entre 0, 1, 2 o 3;

p se selecciona entre 0, 1 o 2;

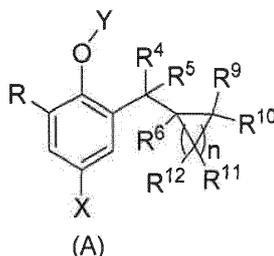
m se selecciona entre 1 o 2;

n se selecciona entre 1, 2 o 3; preferiblemente 1 o 2, y más preferiblemente 1;

25 en donde, el compuesto de fórmula general (A) no es



Un compuesto de fórmula general (A) para su uso como un medicamento,



en donde

30 $\begin{matrix} R^1 \\ | \\ \text{---}C\text{---}R^2 \\ | \\ R^3 \end{matrix}$;

R se selecciona entre F, Cl, Br, I, -OR⁷ o

R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo, alcoxi, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico

de 3 a 5 miembros, el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y R¹, R² y R³ no son todos H;

como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ forma un anillo de 3 a 5 miembros, el anillo de 3 a 5 miembros tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 3 a 5 miembros formado está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo, alcoxi, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y R⁴ y R⁵ no son ambos H;

como alternativa, R⁴ y R⁵ pueden formar un anillo de 3 a 5 miembros, el anillo de 3 a 5 miembros puede tener de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el grupo de 3 a 5 miembros formado puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

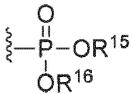
R⁶ se selecciona entre H o hidroxilo;

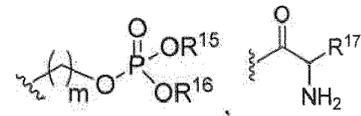
R⁷ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros;

R⁸ se selecciona entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

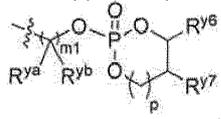
R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

X se selecciona entre H, F o carboxilo;

Y se selecciona entre H, COR¹³, PEG, COOR¹³, CONR¹³R¹⁴, COSR¹³, ,



alquilo C₁₋₂₀, -(CH₂CH₂O)_q-H, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}COOR^{y1}, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(W₁)_p-



C(=O)(W₄R^{y3}) o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(W₁)_p-P(=O)(W₂R^{y4})(W₃R^{y5}) o

en donde el alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

R¹³ y R¹⁴ se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 8 miembros, en donde el alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 8 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona cada uno independientemente entre H, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo, una amina protonada o un aminoácido protonado, en donde el ion de metal alcalino se selecciona entre Na⁺, K⁺ o Li⁺, el ion de metal alcalinotérreo se selecciona entre Be²⁺, Mg²⁺ o Ca²⁺, la amina se selecciona entre trometamol, trietanolamina, etanolamina, trietilamina o N-metilglucosamina, y el aminoácido se selecciona entre arginina o lisina;

como alternativa, R¹⁵ y R¹⁶ pueden formar un anillo de 3 a 8 miembros, el anillo de 3 a 8 miembros puede tener de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 3 a 8 miembros formado puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

R¹⁷ es el grupo de cadena lateral de un aminoácido, en donde el aminoácido se selecciona entre lisina, arginina, histidina, prolina, ácido 2,3-diaminopropiónico, ácido 2,4-diaminopropiónico, alanina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, triptófano, metionina, glicina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, ácido aspártico, aspartato o ácido glutámico;

W₁, W₂ y W₃ se selecciona cada uno independientemente entre NR^{y8}, O o S;

W₄ se selecciona entre CR^{y9}R^{y10}, NR^{y8}, O, S o está ausente;

5 R^{y1} se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, en donde el alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

10 R^{y3} se selecciona entre H, amino, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-NR^{yc}R^{yd} o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-NR^{yc}C(=O)OR^{yd}, en donde el grupo amino, alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-OC(=O)-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-C(=O)O-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-C(=O)O(CH₂)_{m1}-(grupo carbocíclico C₃₋₆), -(CH₂)_{m1}-C(=O)-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-(grupo carbocíclico C₃₋₈) o -(CH₂)_{m1}-(grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros), y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

15 R^{y4} y R^{y5} se selecciona cada uno independientemente entre H, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo, una amina protonada o un aminoácido protonado, alquilo C₁₋₆, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(anillo de 3 a 8 miembros), -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)alquilo C₁₋₆, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)-(anillo de 3 a 8 miembros), -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-C(=O)Oalquilo C₁₋₆ o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)Oalquilo C₁₋₆;

20 R^{y6} y R^{y7} se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

como alternativa, R^{y6} y R^{y7} pueden formar un anillo de 5 a 8 miembros junto con los átomos a los que están unidos, el anillo de 5 a 8 miembros puede tener de 0 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 5 a 8 miembros puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

25 cada R^{y8} se selecciona independientemente entre H o alquilo C₁₋₆;

30 R^{y9} y R^{y10} se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, en donde el alquilo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, hidroxilo, amino, mercapto, carboxilo, guanidino, carbamoilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un carbociclo de 3 a 8 miembros o un heterociclo de 3 a 8 miembros;

R^{ya}, R^{yb}, R^{yc} y R^{yd} se seleccionan cada uno independientemente entre H o alquilo C₁₋₆;

n se selecciona entre 1, 2 o 3;

m se selecciona entre 1 o 2;

q se selecciona entre 1 a 200;

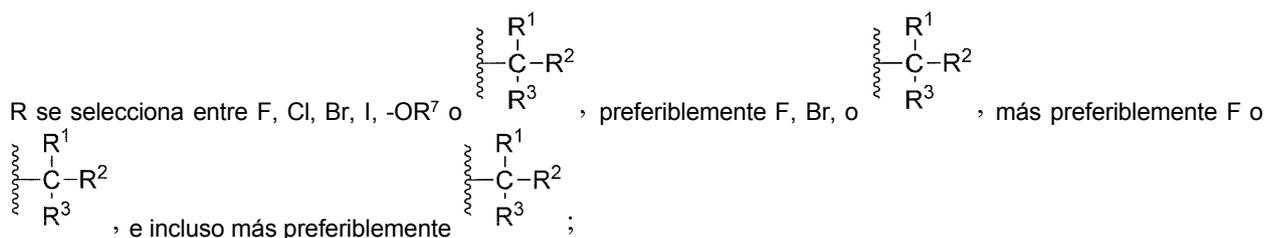
35 m₁ se selecciona entre 0, 1, 2 o 3;

p se selecciona entre 0, 1 o 2;

o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo.

Una realización preferida de la presente invención comprende un compuesto de fórmula general (A), o cualquiera de un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo;

40 en donde



R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, un grupo carbocíclico de 3 a 6 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros, en donde el alquilo, alcoxi, grupo

carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, un grupo carbocíclico de 3 a 6 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros, el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y R¹, R² y R³ no son todos H;

- 5 como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ puede formar un anillo de 3 a 6 miembros, el anillo de 3 a 6 miembros puede tener de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 3 a 6 miembros formado puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

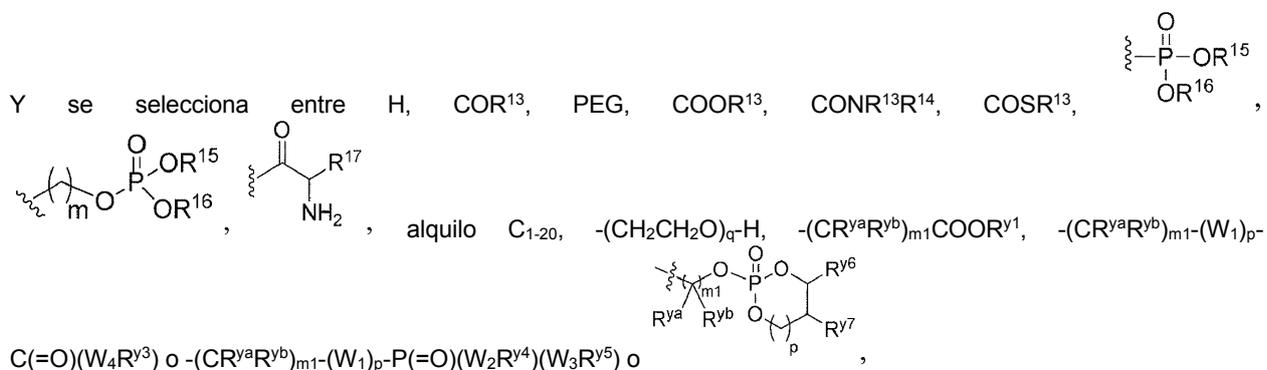
- 10 R⁴, R⁵, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, un grupo carbocíclico de 3 a 6 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros, en donde el alquilo, alcoxi, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, un grupo carbocíclico de 3 a 6 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros, el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y R⁴ y R⁵ no son ambos H; preferiblemente, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se selecciona cada uno independientemente entre H o F;

- 15 como alternativa, cualquier par de R⁴ y R⁵, R⁹ y R¹⁰, o R¹¹ y R¹² pueden formar un anillo de 3 a 6 miembros, el anillo de 3 a 6 miembros puede tener de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 3 a 6 miembros formado puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

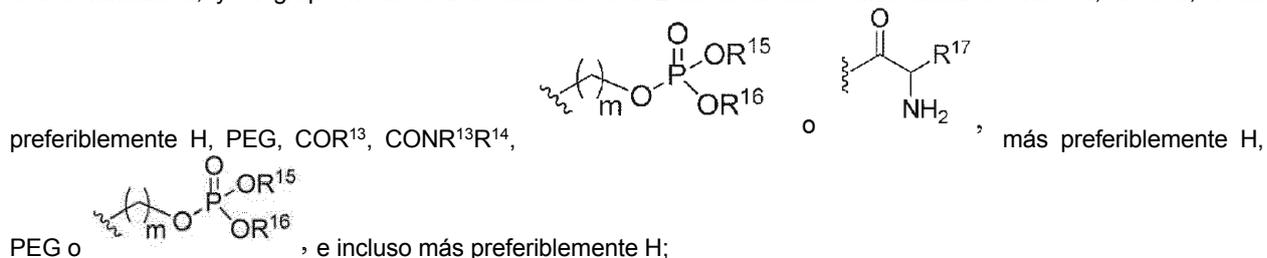
R⁶ se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo o alcoxi C₁₋₇, preferiblemente H, F, Cl, hidroxilo o alcoxi C₁₋₇, más preferiblemente H, hidroxilo o alcoxi C₁₋₇, e incluso más preferiblemente H o hidroxilo;

- 20 R⁷ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₇, un grupo carbocíclico de 3 a 6 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros, en donde el alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, un grupo carbocíclico de 3 a 6 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

- 25 R⁸ se selecciona entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₇, carboxilo, amino, un grupo de éster carboxílico, un grupo amida, alcoxi C₁₋₇, un grupo carbocíclico de 3 a 6 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;



- 30 en donde el alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S; Y es



- 35 cada uno de R¹³ y R¹⁴ se selecciona independientemente entre H o alquilo C₁₋₆;

cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre H o un ion de metal alcalino, en donde el ion de metal alcalino se selecciona entre Na⁺, K⁺ o Li⁺;

R¹⁷ es el grupo de cadena lateral de un L-aminoácido, en donde el L-aminoácido se selecciona entre lisina, arginina, histidina, ácido 2,3-diaminopropiónico, ácido 2,4-diaminopropiónico, alanina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina,

triptófano, metionina, glicina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, ácido aspártico o ácido glutámico, y preferiblemente lisina, arginina o histidina;

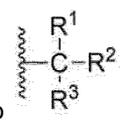
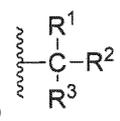
X se selecciona entre H, F o carboxilo, preferiblemente H o F, y más preferiblemente H;

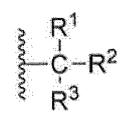
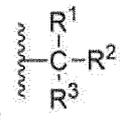
m se selecciona entre 1 o 2; y

5 n se selecciona entre 1, 2 o 3; preferiblemente 1 o 2, y más preferiblemente 1.

Otra realización preferida de la presente invención comprende un compuesto de fórmula general (A), o cualquiera de un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo;

en donde

R se selecciona entre F, Cl, Br, I, -OR⁷ o  , preferiblemente F, Br, o  , más preferiblemente F o

10  , e incluso más preferiblemente  ;

15 R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo, alcoxi, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y R¹, R² y R³ no son todos H;

como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ puede formar un anillo de 3 a 5 miembros, el anillo de 3 a 5 miembros puede tener de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 3 a 5 miembros formado puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

20 R⁴, R⁵, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo, alcoxi, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y R⁴ y R⁵ no son ambos H; preferiblemente, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se selecciona cada uno independientemente entre H o F;

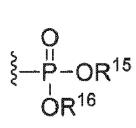
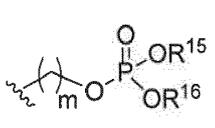
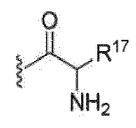
25 como alternativa, cualquier par de R⁴ y R⁵, R⁹ y R¹⁰, o R¹¹ y R¹² puede formar un anillo de 3 a 5 miembros, el anillo de 3 a 5 miembros puede tener de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 3 a 5 miembros formado puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

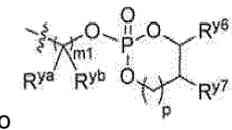
R⁶ se selecciona entre H, hidroxilo o alcoxi C₁₋₆, y preferiblemente H o hidroxilo;

30 R⁷ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

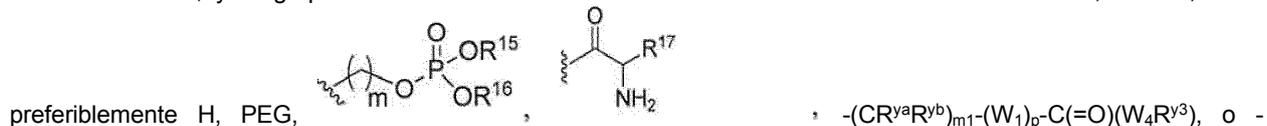
35 R⁸ se selecciona entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, carboxilo, amino, un grupo de éster carboxílico, un grupo amida, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

X se selecciona entre H o F, y preferiblemente H;

Y se selecciona entre H, PEG,  ,  ,  , -(CH₂CH₂O)_q-H, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-

40 (W₁)_p-C(=O)(W₄R^{v3}), -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(W₁)_p-P(=O)(W₂R^{v4})(W₃R^{v5}) o  ,

en donde el alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S; Y es



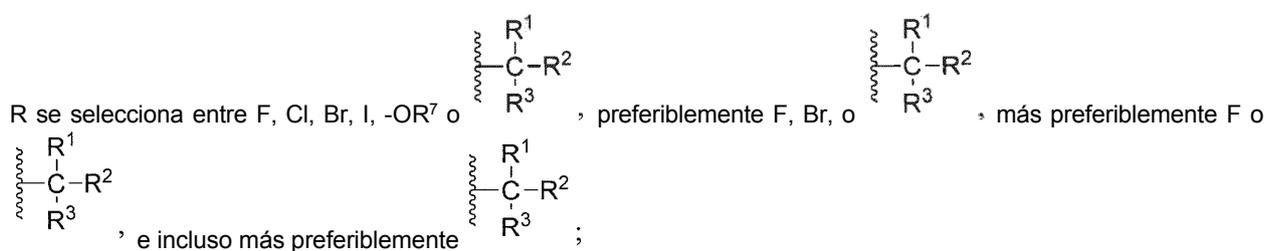
5 $(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(W_1)_p-P(=O)(W_2R^{y4})(W_3R^{y5})$, y más preferiblemente H, PEG o

y

n se selecciona entre 1, 2 o 3; preferiblemente 1 o 2, y más preferiblemente 1.

Otra realización preferida de la presente invención comprende un compuesto de fórmula general (A), o cualquiera de un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo;

10 en donde



15 R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo, alcoxi, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y R¹, R² y R³ no son todos H;

20 como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ puede formar un anillo de 3 a 5 miembros, el anillo de 3 a 5 miembros puede tener de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 3 a 5 miembros formado puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

25 R⁴, R⁵, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo, alcoxi, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y R⁴ y R⁵ no son ambos H; preferiblemente, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo o alquilo C₁₋₆; y más preferiblemente, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente entre H o F;

30 como alternativa, cualquier par de R⁴ y R⁵, R⁹ y R¹⁰, o R¹¹ y R¹² pueden formar un anillo de 3 a 5 miembros, el anillo de 3 a 5 miembros puede tener de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 3 a 5 miembros formado puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸; preferiblemente, cualquier par de R⁹ y R¹⁰, o R¹¹ y R¹² puede formar un anillo de 3 a 5 miembros;

R⁶ se selecciona entre H o hidroxilo;

35 R⁷ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

40 R⁸ se selecciona entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, carboxilo, amino, un grupo de éster carboxílico, un grupo amida, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

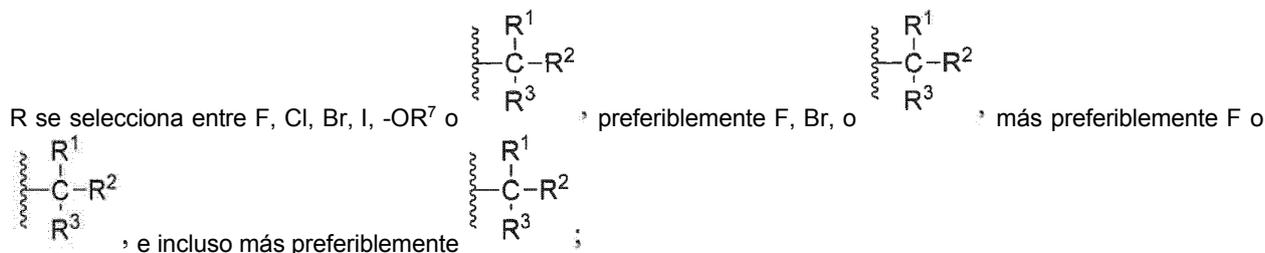
X se selecciona entre H o F;

Y se selecciona entre H; y

n se selecciona entre 1, 2 o 3; preferiblemente 1 o 2, y más preferiblemente 1.

5 Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula general (A), o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocristal del mismo;

en donde



10 R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo, alcoxi, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y R¹, R² y R³ no son todos H;

15 como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ puede formar un anillo de 3 a 5 miembros, el anillo de 3 a 5 miembros tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 3 a 5 miembros formado está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

20 R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo, alcoxi, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y R⁴ y R⁵ no son ambos H;

25 como alternativa, R⁴ y R⁵ pueden formar un anillo de 3 a 5 miembros, el anillo de 3 a 5 miembros puede tener de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 3 a 5 miembros formado puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

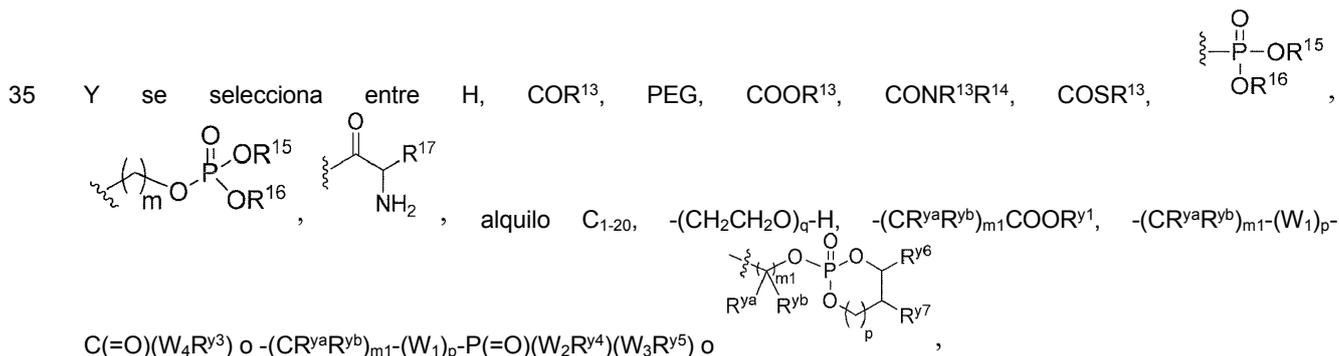
R⁶ se selecciona entre H, hidroxilo o alcoxi C₁₋₆, y preferiblemente H o hidroxilo;

30 R⁷ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros;

R⁸ se selecciona entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

X se selecciona entre H, F o carboxilo, y preferiblemente H;



en donde el alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

5 R¹³ y R¹⁴ se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 8 miembros, en donde el alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 8 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

10 R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona cada uno independientemente entre H, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo, una amina protonada o un aminoácido protonado, en donde el ion de metal alcalino se selecciona entre Na⁺, K⁺ o Li⁺, el ion de metal alcalinotérreo se selecciona entre Be²⁺, Mg²⁺ o Ca²⁺, la amina se selecciona entre trometamol, trietanolamina, etanolamina, trietilamina o N-metilglucosamina, y el aminoácido se selecciona entre arginina o lisina;

15 como alternativa, R¹⁵ y R¹⁶ pueden formar un anillo de 3 a 8 miembros, el anillo de 3 a 8 miembros puede tener de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 3 a 8 miembros formado puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

R¹⁷ es el grupo de cadena lateral de un aminoácido, en donde el aminoácido se selecciona entre lisina, arginina, histidina, prolina, ácido 2,3-diaminopropiónico, ácido 2,4-diaminopropiónico, alanina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, triptófano, metionina, glicina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, ácido aspártico, aspartato o ácido glutámico;

20 W₁, W₂ y W₃ se selecciona cada uno independientemente entre NR^{y8}, O o S;

W₄ se selecciona entre CR^{y9}R^{y10}, NR^{y8}, O, S o está ausente;

25 R^{y1} se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, en donde el alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

30 R^{y3} se selecciona entre H, amino, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-NR^{yc}R^{yd} o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-NR^{yc}C(=O)OR^{yd}, en donde el grupo amino, alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-OC(=O)-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-C(=O)O-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-C(=O)O(CH₂)_{m1}-(grupo carbocíclico C₃₋₆), -(CH₂)_{m1}-C(=O)-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-(grupo carbocíclico C₃₋₈) o -(CH₂)_{m1}-(grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros), y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

35 R^{y4} y R^{y5} se selecciona cada uno independientemente entre H, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo, una amina protonada o un aminoácido protonado, alquilo C₁₋₆, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(anillo de 3 a 8 miembros), -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)alquilo C₁₋₆, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)-(anillo de 3 a 8 miembros), -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-C(=O)Oalquilo C₁₋₆ o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)Oalquilo C₁₋₆;

R^{y6} y R^{y7} se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

40 como alternativa, R^{y6} y R^{y7} pueden formar un anillo de 5 a 8 miembros junto con los átomos a los que están unidos, el anillo de 5 a 8 miembros puede tener de 0 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 5 a 8 miembros puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

cada R^{y8} se selecciona independientemente entre H o alquilo C₁₋₆;

45 R^{y9} y R^{y10} se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, en donde el alquilo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, hidroxilo, amino, mercapto, carboxilo, guanidino, carbamoilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un carbociclo de 3 a 8 miembros o un heterociclo de 3 a 8 miembros;

50 R^{ya}, R^{yb}, R^{yc} y R^{yd} se seleccionan cada uno independientemente entre H o alquilo C₁₋₆;

n se selecciona entre 1, 2 o 3;

m se selecciona entre 1 o 2;

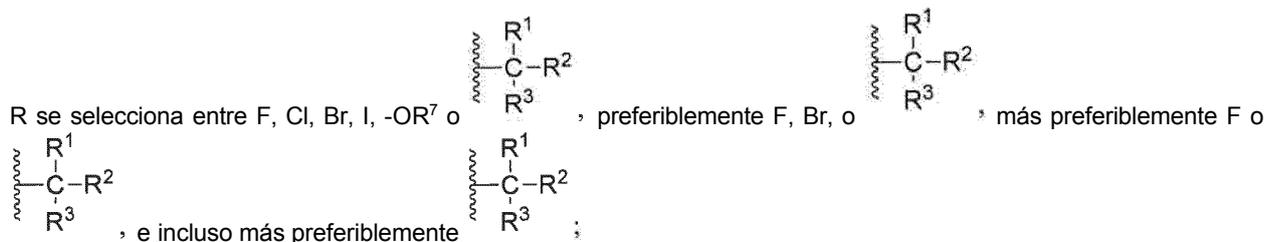
q se selecciona entre 1 a 200;

m1 se selecciona entre 0, 1, 2 o 3; y

p se selecciona entre 0, 1 o 2.

5 Otra realización preferida de la presente invención comprende un compuesto de fórmula general (A), o cualquiera de un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo;

en donde



10 R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, un grupo carbocíclico de 3 a 6 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros, en donde el alquilo, alcoxi, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, un grupo carbocíclico de 3 a 6 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros, el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y R¹, R² y R³ no son todos H;

15 como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ puede formar un anillo de 3 a 6 miembros, el anillo de 3 a 6 miembros puede tener de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 3 a 6 miembros formado puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

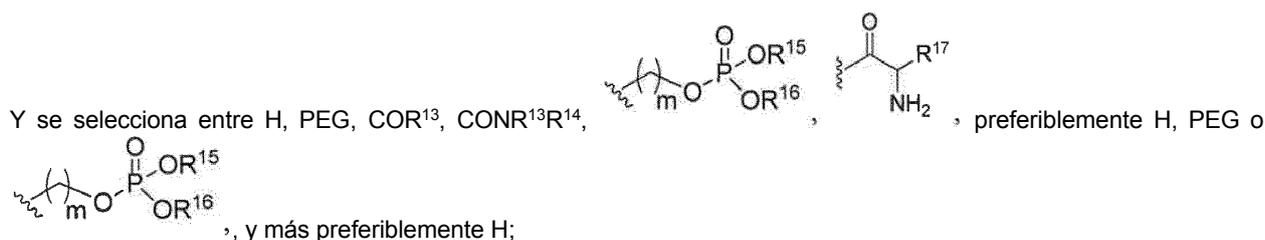
20 R⁴, R⁵, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, un grupo carbocíclico de 3 a 6 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros, en donde el alquilo, alcoxi, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, un grupo carbocíclico de 3 a 6 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros, el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y R⁴ y R⁵ no son ambos H; preferiblemente, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se selecciona cada uno independientemente entre H o F;

25 como alternativa, cualquier par de R⁴ y R⁵, R⁹ y R¹⁰, o R¹¹ y R¹² puede formar un anillo de 3 a 6 miembros, el anillo de 3 a 6 miembros puede tener de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 3 a 6 miembros formado puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

R⁶ se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo o alcoxi C₁₋₇, preferiblemente H, F, Cl, hidroxilo o alcoxi C₁₋₇, más preferiblemente H, hidroxilo o alcoxi C₁₋₇, e incluso más preferiblemente H o hidroxilo;

30 R⁷ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₇, un grupo carbocíclico de 3 a 6 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros, en donde el alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, un grupo carbocíclico de 3 a 6 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

35 R⁸ se selecciona entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₇, carboxilo, amino, un grupo de éster carboxílico, un grupo amida, alcoxi C₁₋₇, un grupo carbocíclico de 3 a 6 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;



cada uno de R¹³ y R¹⁴ se selecciona independientemente entre H o alquilo C₁₋₆;

40 cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre H o un ion de metal alcalino, en donde el ion de metal

alcalino se selecciona entre Na⁺, K⁺ o Li⁺;

R¹⁷ es el grupo de cadena lateral de un L-aminoácido, en donde el L-aminoácido se selecciona entre lisina, arginina, histidina, ácido 2,3-diaminopropiónico, ácido 2,4-diaminopropiónico, alanina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, triptófano, metionina, glicina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, ácido aspártico o ácido glutámico, y preferiblemente lisina, arginina o histidina;

5

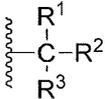
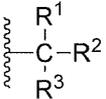
X se selecciona entre H, F o carboxilo, preferiblemente H o F, y más preferiblemente H;

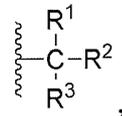
m se selecciona entre 1 o 2; y

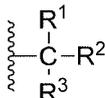
n se selecciona entre 1, 2 o 3; preferiblemente 1 o 2, y más preferiblemente 1.

10 Otra realización preferida de la presente invención comprende un compuesto de fórmula general (A), o cualquiera de un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo;

en donde

R se selecciona entre F, Cl, Br, I, -OR⁷ o  , preferiblemente F, Br o  , más preferiblemente F o



e incluso más preferiblemente  ;

15 R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo, alcoxi, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y R¹, R² y R³ no son todos H;

20

como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ puede formar un anillo de 3 a 5 miembros, el anillo de 3 a 5 miembros puede tener de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 3 a 5 miembros formado puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

25 R⁴, R⁵, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo, alcoxi, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y R⁴ y R⁵ no son ambos H; preferiblemente, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se selecciona cada uno independientemente entre H o F;

30 como alternativa, cualquier par de R⁴ y R⁵, R⁹ y R¹⁰, o R¹¹ y R¹² pueden formar un anillo de 3 a 5 miembros, el anillo de 3 a 5 miembros puede tener de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 3 a 5 miembros formado puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

R⁶ se selecciona entre H, hidroxilo o alcoxi C₁₋₆, y más preferiblemente H o hidroxilo;

35 R⁷ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

40 R⁸ se selecciona entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, carboxilo, amino, un grupo de éster carboxílico, un grupo amida, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

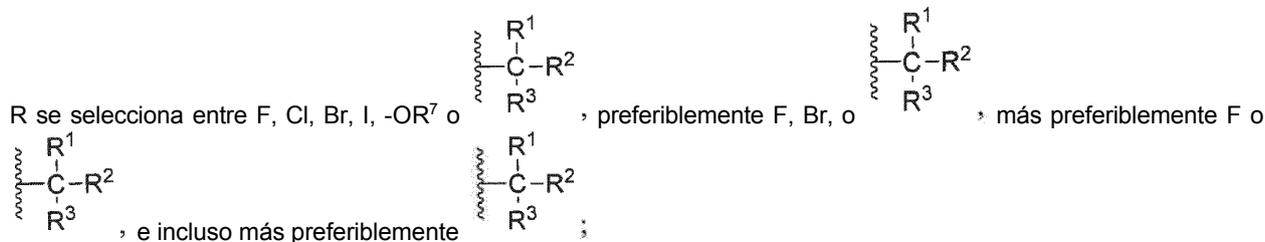
X se selecciona entre H o F, y preferiblemente H;

Y se selecciona entre H; y

n se selecciona entre 1, 2 o 3; preferiblemente 1 o 2, y más preferiblemente 1.

Otra realización preferida de la presente invención comprende un compuesto de fórmula general (A), o cualquiera de un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo;

5 en donde



10 R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo, alcoxi, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y R¹, R² y R³ no son todos H;

15 como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ puede formar un anillo de 3 a 5 miembros, el anillo de 3 a 5 miembros puede tener de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 3 a 5 miembros formado puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

20 R⁴, R⁵, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo, alcoxi, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y R⁴ y R⁵ no son ambos H; preferiblemente, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo o alquilo C₁₋₆; y más preferiblemente, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente entre H o F;

25 como alternativa, cualquier par de R⁴ y R⁵, R⁹ y R¹⁰, o R¹¹ y R¹² pueden formar un anillo de 3 a 5 miembros, el anillo de 3 a 5 miembros puede tener de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 3 a 5 miembros formado puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸; preferiblemente, cualquier par de R⁹ y R¹⁰, o R¹¹ y R¹² puede formar un anillo de 3 a 5 miembros;

R⁶ se selecciona entre H o hidroxilo;

30 R⁷ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

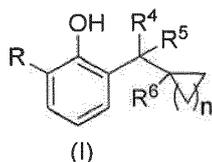
35 R⁸ se selecciona entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, carboxilo, amino, un grupo de éster carboxílico, un grupo amida, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

X se selecciona entre H o F;

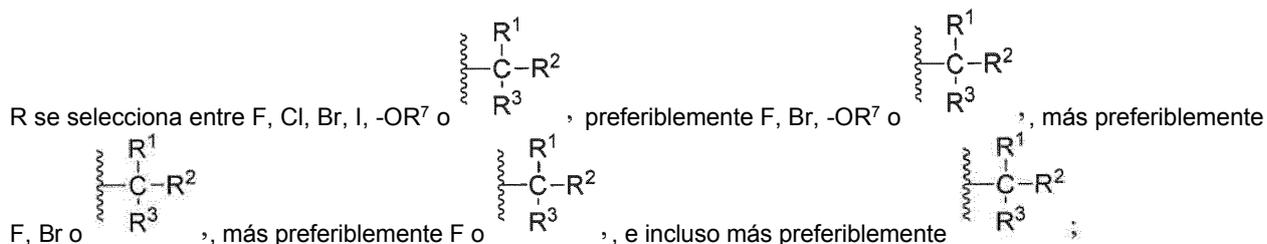
Y se selecciona entre H; y

40 n se selecciona entre 1, 2 o 3; preferiblemente 1 o 2, y más preferiblemente 1.

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula general (I):



o cualquiera de un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo;
 en donde,



R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, preferiblemente H, F, hidroxilo, alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₅ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, más preferiblemente H, F, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, e incluso más preferiblemente H, alquilo C₁₋₃ o un grupo carbocíclico de 3 a 4 miembros; en donde el alquilo, alcoxi, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y R¹, R² y R³ no son todos H;

como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ puede formar un anillo de 3 a 5 miembros, el anillo de 3 a 5 miembros puede tener de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 3 a 5 miembros formado puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, preferiblemente H, F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, más preferiblemente H, F, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, e incluso más preferiblemente H, F o alquilo C₁₋₃; en donde el alquilo, alcoxi, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y R⁴ y R⁵ no son ambos H;

como alternativa, R⁴ y R⁵ pueden formar un anillo de 3 a 5 miembros, el anillo de 3 a 5 miembros puede tener de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 3 a 5 miembros formado puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

R⁶ se selecciona entre H, hidroxilo o alcoxi C₁₋₆, preferiblemente H o hidroxilo, y más preferiblemente H;

R⁷ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

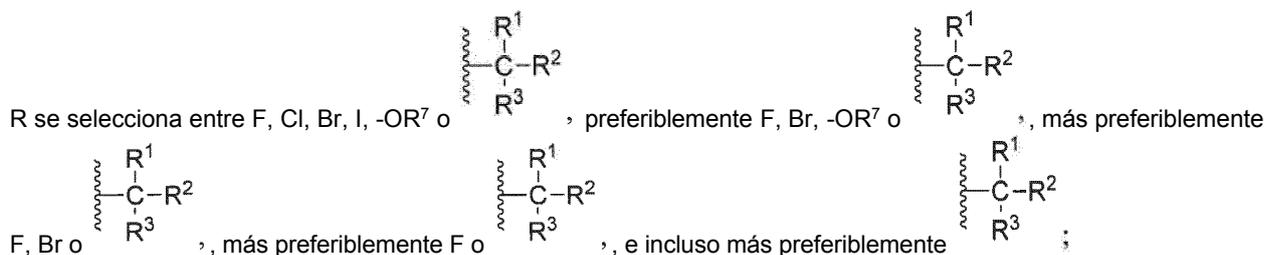
R⁸ se selecciona entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, carboxilo, amino, un grupo de éster carboxílico, un grupo amida, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

y

n se selecciona entre 1, 2 o 3; preferiblemente 1 o 2, y más preferiblemente 1.

Otra realización preferida de la presente invención comprende un compuesto de fórmula general (I) o cualquiera de un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo;

en donde,



R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, preferiblemente H, F, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, más preferiblemente H, F, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, e incluso más preferiblemente H, alquilo C₁₋₃ o un grupo carbocíclico de 3 a 4 miembros; en donde el alquilo, alcoxi, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y R¹, R² y R³ no son todos H; como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ puede formar un anillo de 3 a 5 miembros, el anillo de 3 a 5 miembros puede tener de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 3 a 5 miembros formado puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₅, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, preferiblemente H, F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, más preferiblemente H, F, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, e incluso más preferiblemente H, F o alquilo C₁₋₃; en donde el alquilo, alcoxi, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₅, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y R⁴ y R⁵ no son ambos H;

como alternativa, R⁴ y R⁵ pueden formar un anillo de 3 a 5 miembros, el anillo de 3 a 5 miembros puede tener de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 3 a 5 miembros formado puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

R⁶ se selecciona entre H o hidroxilo, y preferiblemente H;

R⁷ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₅, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₅ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros;

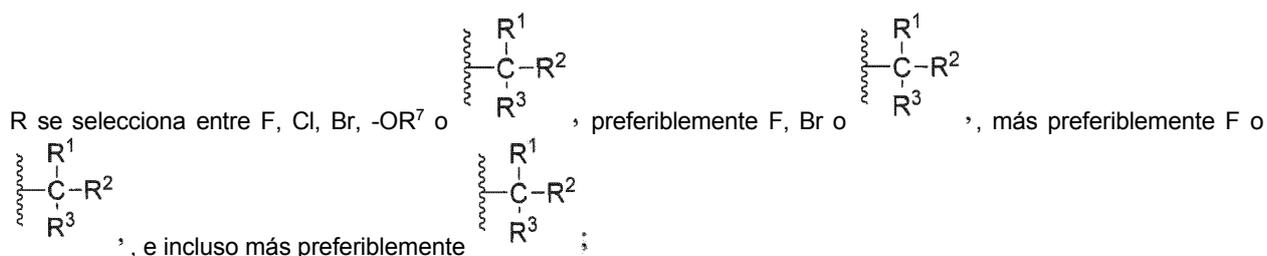
R⁸ se selecciona entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₅, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

y

n se selecciona entre 1, 2 o 3; preferiblemente 1 o 2, y más preferiblemente 1.

Otra realización preferida de la presente invención comprende un compuesto de fórmula general (I) o cualquiera de un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo;

en donde,



R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, preferiblemente H, F, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, más preferiblemente H, F, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, e incluso más preferiblemente H, alquilo C₁₋₃ o un grupo carbocíclico de 3 a 4 miembros; en donde el alquilo, alcoxi, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido

adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y R¹, R² y R³ no son todos H;

5 como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ puede formar un anillo de 3 a 5 miembros, el anillo de 3 a 5 miembros puede tener de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 3 a 5 miembros formado puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

10 R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, preferiblemente H, F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, más preferiblemente H, F, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, e incluso más preferiblemente H, F o alquilo C₁₋₃; en donde el alquilo, alcoxi, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y R⁴ y R⁵ no son ambos H;

15 como alternativa, R⁴ y R⁵ pueden formar un anillo de 3 a 5 miembros, el anillo de 3 a 5 miembros puede tener de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 3 a 5 miembros formado puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

R⁶ se selecciona entre H o hidroxilo, y preferiblemente H;

20 R⁷ se selecciona entre alquilo C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros;

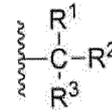
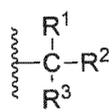
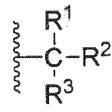
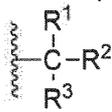
R⁸ se selecciona entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

y

n se selecciona entre 1, 2 o 3; preferiblemente 1 o 2, y más preferiblemente 1.

25 Otra realización preferida de la presente invención comprende un compuesto de fórmula general (I) o cualquiera de un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo;

en donde,

R se selecciona entre F, Br, -OR⁷ o , preferiblemente F, Br o , más preferiblemente F o , e incluso más preferiblemente  ;

30 R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₅ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, preferiblemente H, F, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, más preferiblemente H, F, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, e incluso más preferiblemente H, alquilo C₁₋₃ o un grupo carbocíclico de 3 a 4 miembros; en donde el alquilo, alcoxi o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₅ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros;

35 como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ pueden formar un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, preferiblemente un grupo carbocíclico de 3 a 4 miembros, y el grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

40 R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, preferiblemente H, F, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, y más preferiblemente H, F o alquilo C₁₋₃; en donde el alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, y R⁴ y R⁵ no son ambos H;

45 como alternativa, R⁴ y R⁵ pueden formar un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, preferiblemente un grupo carbocíclico de 3 a 4 miembros, y el grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

R⁶ se selecciona entre H o hidroxilo;

R⁷ se selecciona entre alquilo C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 4 miembros, en donde el alquilo o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, hidroxilo o alquilo C₁₋₃;

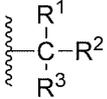
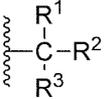
R⁸ se selecciona entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros;

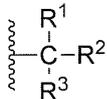
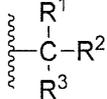
y

5 n se selecciona entre 1, 2 o 3; preferiblemente 1 o 2, y más preferiblemente 1.

Otra realización preferida de la presente invención comprende un compuesto de fórmula general (I) o cualquiera de un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo;

en donde,

R se selecciona entre F, Br, -OR⁷ o , preferiblemente F, Br o , más preferiblemente F o

10 , e incluso más preferiblemente  ;

15 R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₅ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, preferiblemente H, F, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, más preferiblemente H, F, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, e incluso más preferiblemente H, alquilo C₁₋₃ o un grupo carbocíclico de 3 a 4 miembros; en donde el alquilo, alcoxi o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₅ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, y R¹, R² y R³ no son todos H; en donde más preferiblemente, el alquilo, alcoxi o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros;

20 como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ pueden formar un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, preferiblemente un grupo carbocíclico de 3 a 4 miembros, y el grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

25 R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, preferiblemente H, F, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, y más preferiblemente H, F o alquilo C₁₋₃; en donde el alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, y R⁴ y R⁵ no son ambos H;

como alternativa, R⁴ y R⁵ pueden formar un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, preferiblemente un grupo carbocíclico de 3 a 4 miembros, y el grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

R⁶ se selecciona entre H o hidroxilo;

30 R⁷ se selecciona entre alquilo C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 4 miembros, en donde el alquilo o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, hidroxilo o alquilo C₁₋₃;

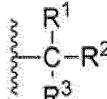
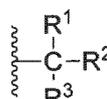
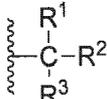
R⁸ se selecciona entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

y

n se selecciona entre 1 o 2, y preferiblemente 1.

35 Otra realización preferida de la presente invención comprende un compuesto de fórmula general (I) o cualquiera de un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo;

en donde,

R se selecciona entre F, Br o , preferiblemente F o , y más preferiblemente  ;

40 R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, preferiblemente H, F, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a

5 miembros, más preferiblemente H, F, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, e incluso más preferiblemente H, alquilo C₁₋₃ o un grupo carbocíclico de 3 a 4 miembros; en donde el alquilo, alcoxi o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, y R¹, R² y R³ no son todos H;

5 como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ pueden formar un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, preferiblemente un grupo carbocíclico de 3 a 4 miembros, y el grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

10 R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, preferiblemente H, F, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, y más preferiblemente H, F o alquilo C₁₋₃; en donde el alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, y R⁴ y R⁵ no son ambos H;

como alternativa, R⁴ y R⁵ pueden formar un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, preferiblemente un grupo carbocíclico de 3 a 4 miembros, y el grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

15 R⁶ se selecciona entre H o hidroxilo, y preferiblemente H;

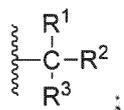
R⁸ se selecciona entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, y preferiblemente F, hidroxilo o alquilo C₁₋₃;

y

n se selecciona entre 1 o 2, y preferiblemente 1.

20 Otra realización preferida de la presente invención comprende un compuesto de fórmula general (I) o cualquiera de un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo;

en donde,



R se selecciona entre Br o

25 R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, preferiblemente H, F, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, más preferiblemente H, F, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ o un grupo carbocíclico de 3 a 4 miembros; en donde el alquilo, alcoxi o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, y R¹, R² y R³ no son todos H;

30 como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ pueden formar un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, preferiblemente un grupo carbocíclico de 3 a 4 miembros, y el grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

35 R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, preferiblemente H, F, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, y más preferiblemente H, F o alquilo C₁₋₃; en donde el alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, y R⁴ y R⁵ no son ambos H;

como alternativa, R⁴ y R⁵ pueden formar un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, preferiblemente un grupo carbocíclico de 3 a 4 miembros, y el grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

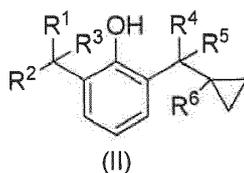
R⁶ se selecciona entre H o hidroxilo, y preferiblemente H;

40 R⁸ se selecciona entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, y preferiblemente F, hidroxilo o alquilo C₁₋₃;

y

n se selecciona entre 1.

45 Otra realización preferida de la presente invención comprende un compuesto de fórmula general (I) o cualquiera de un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo; en donde, el compuesto se selecciona entre un compuesto de fórmula general (II):



en donde,

5 R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, preferiblemente H, F, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, más preferiblemente H, F, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, e incluso más preferiblemente H, alquilo C₁₋₃ o un grupo carbocíclico de 3 a 4 miembros; en donde el alquilo, alcoxi o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, y R¹, R² y R³ no son todos H;

10 como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ pueden formar un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, preferiblemente un grupo carbocíclico de 3 a 4 miembros, y el grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

15 R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, preferiblemente H, F, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, y más preferiblemente H, F o alquilo C₁₋₃; en donde el alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, y R⁴ y R⁵ no son ambos H;

como alternativa, R⁴ y R⁵ pueden formar un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, preferiblemente un grupo carbocíclico de 3 a 4 miembros, y el grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

R⁶ se selecciona entre H o hidroxilo, y preferiblemente H;

20 y

R⁸ se selecciona entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, y preferiblemente F, hidroxilo o alquilo C₁₋₃.

Otra realización preferida de la presente invención comprende un compuesto de fórmula general (II) o cualquiera de un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo;

en donde,

25 R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, preferiblemente H, F, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, más preferiblemente H, F, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, e incluso más preferiblemente H, alquilo C₁₋₃ o un grupo carbocíclico de 3 a 4 miembros; en donde el alquilo, alcoxi o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, y R¹, R² y R³ no son todos H;

30 como alternativa, cualquier par de R¹ y R¹, R² y R³, o R¹ y R³ pueden formar un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, preferiblemente un grupo carbocíclico de 3 a 4 miembros, y el grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

35 R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, preferiblemente H, F, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, y más preferiblemente H, F o alquilo C₁₋₃; en donde el alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, y R⁴ y R⁵ no son ambos H;

40 como alternativa, R⁴ y R⁵ pueden formar un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, preferiblemente un grupo carbocíclico de 3 a 4 miembros, y el grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

R⁶ se selecciona entre H o hidroxilo, y preferiblemente H;

y

R⁸ se selecciona entre F, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, y preferiblemente F, hidroxilo o alquilo C₁₋₃.

45 Otra realización preferida de la presente invención comprende un compuesto de fórmula general (II) o cualquiera de un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo;

en donde,

5 R^1 , R^2 y R^3 se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, preferiblemente H, F, hidroxilo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, y más preferiblemente H, alquilo C_{1-4} o un grupo carbocíclico de 3 a 4 miembros; en donde el alquilo, alcoxi o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F o hidroxilo, y R^1 , R^2 y R^3 no son todos H;

como alternativa, cualquier par de R^1 y R^2 , R^2 y R^3 , o R^1 y R^3 pueden formar un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, preferiblemente un grupo carbocíclico de 3 a 4 miembros, y el grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre F o hidroxilo;

10 R^4 y R^5 se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} , preferiblemente H, F, hidroxilo, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} , y más preferiblemente H, F o alquilo C_{1-3} ; en donde el alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F o hidroxilo, y R^4 y R^5 no son ambos H;

15 como alternativa, R^4 y R^5 pueden formar un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, preferiblemente un grupo carbocíclico de 3 a 4 miembros;

y

R^6 se selecciona entre H o hidroxilo, y preferiblemente H.

Otra realización preferida de la presente invención comprende un compuesto de fórmula general (II) o cualquiera de un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo;

20 en donde,

25 R^1 , R^2 y R^3 se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, preferiblemente H, F, hidroxilo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, y más preferiblemente H, alquilo C_{1-3} o un grupo carbocíclico de 3 a 4 miembros; en donde el alquilo, alcoxi o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F o hidroxilo, y R^1 , R^2 y R^3 no son todos H;

como alternativa, cualquier par de R^1 y R^2 , R^2 y R^3 , o R^1 y R^3 pueden formar un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, preferiblemente un grupo carbocíclico de 3 a 4 miembros, y el grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre F o hidroxilo, más preferiblemente sustituido con 0 a 2 sustituyentes seleccionados entre F o hidroxilo;

30 R^4 y R^5 se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} , preferiblemente H, F, hidroxilo, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} , y más preferiblemente H, F o alquilo C_{1-3} ; en donde el alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F o hidroxilo, y R^4 y R^5 no son ambos H;

35 como alternativa, R^4 y R^5 pueden formar un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, preferiblemente un grupo carbocíclico de 3 a 4 miembros;

y

R^6 se selecciona entre H.

Otra realización preferida de la presente invención comprende un compuesto de fórmula general (II), o cualquiera de un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo;

40 en donde,

45 R^1 , R^2 y R^3 se selecciona cada uno independientemente entre: H, F, Cl, Br, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_2F , $CHFCH_3$, $CHFCH_2F$, hidroxilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, hidroximetilo, hidroxietilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, t-butoxi, ciclopropilo o ciclobutilo, donde R^1 , R^2 y R^3 no son todos H; preferiblemente H, F, Br, CH_2F , hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, n-propilo, isopropilo, sec-butilo, ciclopropilo o ciclobutilo, donde R^1 , R^2 y R^3 no son todos H; más preferiblemente H, F, Br, CH_2F , hidroxilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, sec-butilo, ciclopropilo o ciclobutilo; e incluso más preferiblemente H, F, Br, CH_2F , hidroxilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o ciclopropilo;

como alternativa, cualquier par de R^1 y R^2 , R^2 y R^3 , o R^1 y R^3 pueden formar ciclopropilo;

50 R^4 y R^5 se selecciona cada uno independientemente entre: H, F, Cl, Br, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_2F , $CHFCH_3$, $CHFCH_2F$, hidroxilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, hidroximetilo, hidroxietilo, metoxi,

etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi o t-butoxi; preferiblemente H, F, Br, CF₃, hidroxilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, hidroximetilo, hidroxietilo, metoxi o etoxi; más preferiblemente H, F, Br, hidroxilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxi o etoxi; incluso más preferiblemente H, F, hidroxilo, metilo, etilo, n-propilo, metoxi o etoxi; y R⁴ y R⁵ no son ambos H;

5 como alternativa, R⁴ y R⁵ pueden formar ciclopropilo;

y

R⁶ se selecciona entre H.

Otra realización preferida de la presente invención comprende un compuesto de fórmula general (II), o cualquiera de un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo;

10 en donde,

R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Br, CH₂F, CHFCH₂F, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, n-propilo, isopropilo, sec-butilo, ciclopropilo o ciclobutilo, preferiblemente H, F, CH₂F, hidroxilo, metilo, etilo o ciclopropilo, y R¹, R² y R³ no son todos H;

como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ pueden formar ciclopropilo;

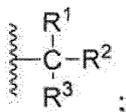
15 R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi o etoxi, preferiblemente H, hidroxilo, metilo o etilo, y R⁴ y R⁵ no son ambos H;

y

R⁶ se selecciona entre H.

20 Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula general (I) o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo;

en donde,



R se selecciona entre F, Cl, Br, I, -OR⁷ o

25 R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros; en donde el alquilo, alcoxi, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y R¹, R² y R³ no son todos H;

30 como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ puede formar un anillo de 3 a 5 miembros, el anillo de 3 a 5 miembros tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 3 a 5 miembros formado está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

35 R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros; en donde el alquilo, alcoxi, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y R⁴ y R⁵ no son ambos H;

40 como alternativa, R⁴ y R⁵ pueden formar un anillo de 3 a 5 miembros, el anillo de 3 a 5 miembros puede tener de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 3 a 5 miembros formado puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

R⁶ se selecciona entre H o hidroxilo;

R⁷ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros;

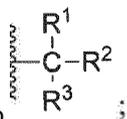
45 R⁸ se selecciona entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

y

n se selecciona entre 1, 2 o 3.

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula general (I) o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo;

5 en donde,

R se selecciona entre F, Br, -OR⁷ o

10 R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₅ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros; en donde el alquilo, alcoxi o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, y R¹, R² y R³ no son todos H;

como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ pueden formar un carbociclo de 3 a 5 miembros, y el carbociclo puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

15 R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros; en donde el alquilo, alcoxi o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, y R⁴ y R⁵ no son ambos H;

como alternativa, R⁴ y R⁵ pueden formar un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, y el grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

R⁶ se selecciona entre H o hidroxilo;

20 R⁷ se selecciona entre alquilo C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 4 miembros, en donde el alquilo o grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, hidroxilo o alquilo C₁₋₃;

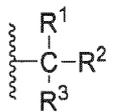
R⁸ se selecciona entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

y

25 n se selecciona entre 1 o 2.

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula general (I) o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo;

en donde,



R se selecciona entre Br o

30 R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros; en donde el alquilo, alcoxi o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, y R¹, R² y R³ no son todos H;

35 como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ pueden formar un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, y el grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros; en donde el alquilo, alcoxi o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, y R⁴ y R⁵ no son ambos H;

40 como alternativa, R⁴ y R⁵ pueden formar un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, y el grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

R⁶ se selecciona entre H o hidroxilo;

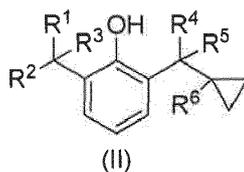
R⁷ se selecciona entre alquilo C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 4 miembros, en donde el alquilo o grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, hidroxilo o alquilo C₁₋₃;

R⁸ se selecciona entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

5 y

n se selecciona entre 1 o 2.

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula general (I) o cualquiera de un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo; en donde, el compuesto se selecciona entre un compuesto de fórmula general (II):



10

en donde,

15 R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros; en donde el alquilo, alcoxi o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, y R¹, R² y R³ no son todos H;

como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ pueden formar un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, preferiblemente un grupo carbocíclico de 3 miembros, y el grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

20 R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros; en donde el alquilo, alcoxi o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, y R⁴ y R⁵ no son ambos H;

como alternativa, R⁴ y R⁵ pueden formar un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, y el grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

25 R⁶ se selecciona entre H o hidroxilo;

R⁸ se selecciona entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, y preferiblemente F o hidroxilo;

y

n se selecciona entre 1 o 2.

30 Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula general (II), o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo;

en donde,

R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros; en donde el alquilo, alcoxi o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F o hidroxilo, y R¹, R² y R³ no son todos H;

35 como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ pueden formar un grupo carbocíclico de 3 miembros, y el grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre F o hidroxilo;

40 R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros; en donde el alquilo, alcoxi o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 hidroxilos, y R⁴ y R⁵ no son ambos H;

R⁶ se selecciona entre H o hidroxilo;

y

n se selecciona entre 1 o 2.

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula general (II), o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo;

en donde,

- 5 R^1 , R^2 y R^3 se selecciona cada uno independientemente entre H, hidroxilo, alquilo C_{1-4} o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros; en donde el alquilo o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F o hidroxilo, y R^1 , R^2 y R^3 no son todos H;

como alternativa, cualquier par de R^1 y R^2 , R^2 y R^3 , o R^1 y R^3 pueden formar un grupo carbocíclico de 3 miembros, y el grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre F o hidroxilo;

- 10 R^4 y R^5 se selecciona cada uno independientemente entre H, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} o un grupo carbocíclico 3 a 5 miembros; en donde el alquilo o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 hidroxilos, y R^4 y R^5 no son ambos H;

R^6 se selecciona entre H o hidroxilo;

y

- 15 n se selecciona entre 1 o 2.

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula general (I) o cualquiera de un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo; en donde, el compuesto se selecciona entre un compuesto de fórmula general (II), en donde,

- 20 R^1 , R^2 y R^3 se selecciona cada uno independientemente entre H, hidroxilo, metilo, etilo o ciclopropilo, y R^1 , R^2 y R^3 no son todos H;

como alternativa, cualquier par de R^1 y R^2 , R^2 y R^3 , o R^1 y R^3 pueden formar ciclopropilo;

R^4 y R^5 se selecciona cada uno independientemente entre H, hidroxilo, ciano, metilo, etilo o ciclopropilo, y R^4 y R^5 no son ambos H;

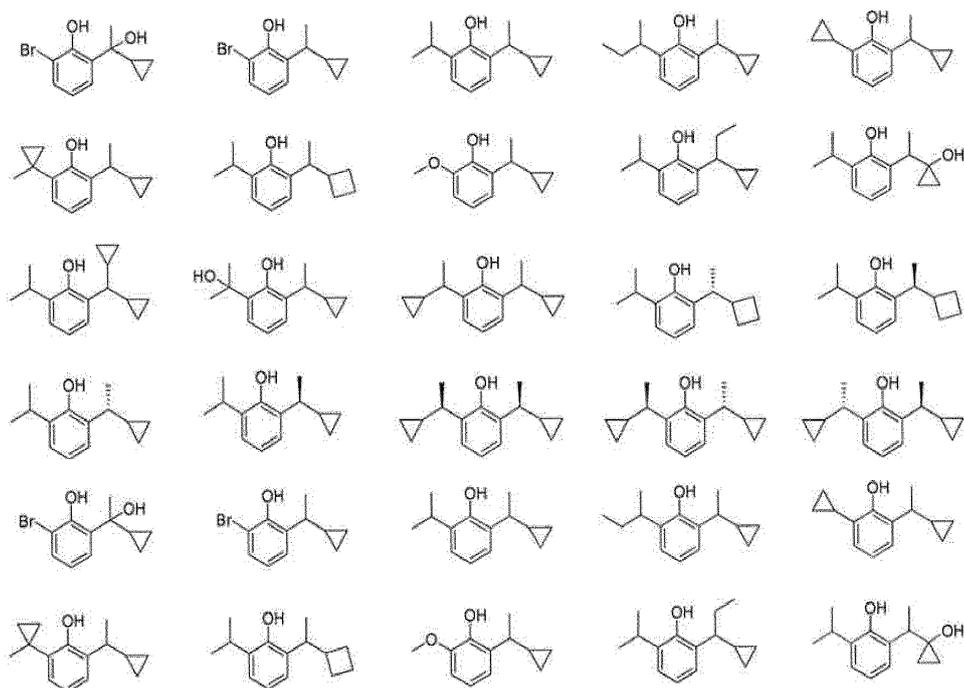
R^6 se selecciona entre H o hidroxilo;

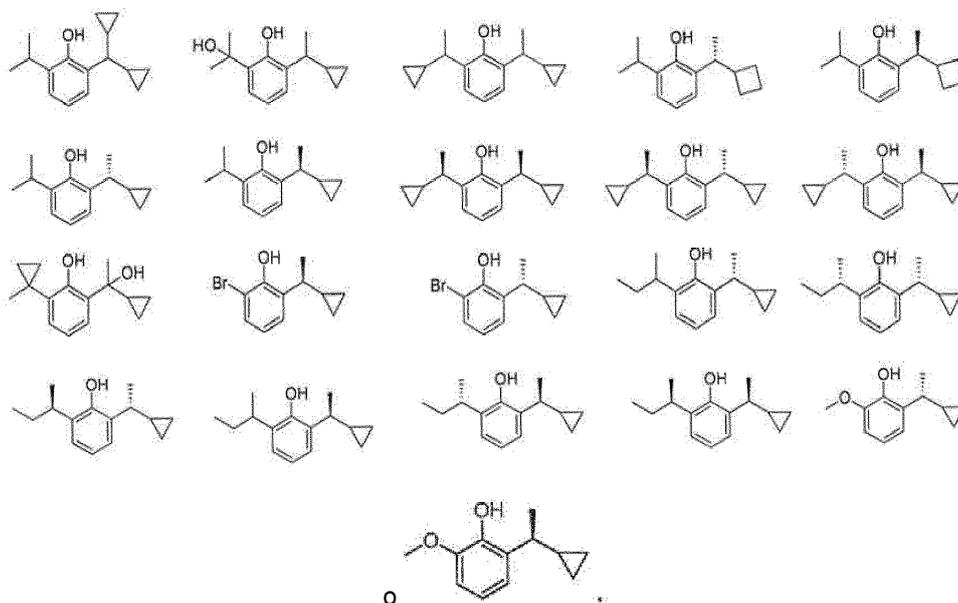
- 25 y

n se selecciona entre 1 o 2.

Otra realización preferida adicional más de la presente invención se refiere a un compuesto seleccionado entre:

30

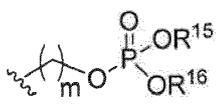




5

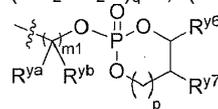
Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula general (A), o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo; en donde

R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son H;

Y se selecciona entre H, PEG, , alquilo C₁₋₂₀, -(CH₂CH₂O)_q-H, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}COOR^{y1}, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-

10

(W₁)_p-C(=O)(W₄R^{y3}) o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(W₁)_p-P(=O)(W₂R^{y4})(W₃R^{y5}) o



en donde el alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

cada uno de R¹³ y R¹⁴ se selecciona independientemente entre H o alquilo C₁₋₆;

15

cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre H o un ion de metal alcalino, en donde el ion de metal alcalino se selecciona entre Na⁺, K⁺ o Li⁺;

W₁, W₂ y W₃ se selecciona cada uno independientemente entre NR^{y8}, O o S;

W₄ se selecciona entre CR^{y9}R^{y10}, NR^{y8}, O, S o está ausente;

20

R^{y1} se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, en donde el alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

25

R^{y3} se selecciona entre H, amino, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-NR^{yc}R^{yd} o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-NR^{yc}C(=O)OR^{yd}, en donde el grupo amino, alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-OC(=O)-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-C(=O)O-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-C(=O)O(CH₂)_{m1}-(grupo carbocíclico C₃₋₆), -(CH₂)_{m1}-C(=O)-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-(grupo carbocíclico C₃₋₈) o -(CH₂)_{m1}-(grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros), y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

30

R^{y4} y R^{y5} se selecciona cada uno independientemente entre H, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo, una amina protonada o un aminoácido protonado, alquilo C₁₋₆, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(anillo de 3 a 8 miembros), -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)alquilo C₁₋₆, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)-(anillo de 3 a 8 miembros), -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-C(=O)Oalquilo C₁₋₆ o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-

OC(=O)Oalquilo C₁₋₆;

R^{y6} y R^{y7} se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

5 como alternativa, R^{y6} y R^{y7} pueden formar un anillo de 5 a 8 miembros junto con los átomos a los que están unidos, el anillo de 5 a 8 miembros puede tener de 0 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 5 a 8 miembros puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

cada R^{y8} se selecciona independientemente entre H o alquilo C₁₋₆;

10 R^{y9} y R^{y10} se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, en donde el alquilo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, hidroxilo, amino, mercapto, carboxilo, guanidino, carbamoilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un carbociclo de 3 a 8 miembros o un heterociclo de 3 a 8 miembros;

R^{ya}, R^{yb}, R^{yc} y R^{yd} se seleccionan cada uno independientemente entre H o alquilo C₁₋₆;

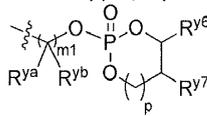
15 q se selecciona entre 1 a 200;

m1 se selecciona entre 0, 1, 2 o 3; y

p se selecciona entre 0, 1 o 2.

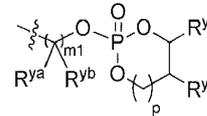
Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula general (A), o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo; en donde

20 Y se selecciona entre alquilo C₁₋₁₀, -(CH₂CH₂O)_q-H, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}COOR^{y1}, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(W₁)_p-C(=O)(W₄R^{y3}) o -

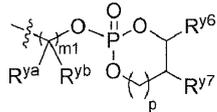


(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(W₁)_p-P(=O)(W₂R^{y4})(W₃R^{y5}) o

; preferiblemente alquilo C₁₋₁₀, -(CH₂CH₂O)_q-H, -



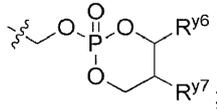
(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(W₁)_p-C(=O)(W₄R^{y3}) o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(W₁)_p-P(=O)(W₂R^{y4})(W₃R^{y5}) o adicional y preferiblemente alquilo C₁₋₆, -(CH₂CH₂O)_q-H, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(W₁)_p-C(=O)(W₄R^{y3}) o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(W₁)_p-



P(=O)(W₂R^{y4})(W₃R^{y5}) o

; más preferiblemente alquilo C₁₋₄, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(W₁)_p-C(=O)(W₄R^{y3}) o -

25 (CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(W₁)_p-P(=O)(W₂R^{y4})(W₃R^{y5}) o CH₂OC(=O)(R^{y3}), -C(=O)(R^{y3}), -CH₂OC(=O)(W₄R^{y3}), -C(=O)(W₄R^{y3}), -CH(CH₃)OC(=O)(W₄R^{y3}), -



CH₂OP(=O)(W₂R^{y4})(W₃R^{y5}), -P(=O)(W₂R^{y4})(W₃R^{y5}) o

30 en donde el alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃, un grupo carbocíclico C₄, un grupo carbocíclico C₅, un grupo carbocíclico C₆, un grupo carbocíclico C₇, un grupo carbocíclico C₈, un grupo heterocíclico de 4 miembros, un grupo heterocíclico de 5 miembros, un grupo heterocíclico de 6 miembros, un grupo heterocíclico de 7 miembros o un grupo heterocíclico de 8 miembros; preferiblemente sustituido con sustituyentes de H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃, un grupo carbocíclico C₄, un grupo carbocíclico C₅ o un grupo carbocíclico C₆; preferiblemente sustituido adicionalmente con sustituyentes de H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₄, un grupo carbocíclico C₃, un grupo carbocíclico C₄, un grupo carbocíclico C₅ o un grupo carbocíclico C₆; más preferiblemente sustituido con sustituyentes de H, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄, un grupo carbocíclico C₅ o un grupo carbocíclico C₆; incluso más preferiblemente sustituido con sustituyentes de H, metilo, etilo, propilo, isopropilo o fenilo; y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

q se selecciona de 1 a 100, preferiblemente de 1 a 10, y más preferiblemente 1, 2, 3, 4 o 5;

m1 se selecciona entre 0, 1, 2 o 3, preferiblemente 0, 1 o 2; y

p se selecciona entre 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1.

5 Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula general (A), o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocristal del mismo; en donde

W_1 , W_2 y W_3 se selecciona cada uno independientemente entre NR^{y8} , O o S, preferiblemente NR^{y8} u O;

W_4 se selecciona entre $CR^{y9}R^{y10}$, NR^{y8} , O, S o está ausente; preferiblemente $CR^{y9}R^{y10}$, NR^{y8} , O o está ausente;

cada uno de los R^{y8} se selecciona independientemente entre H o alquilo C_{1-6} , preferiblemente H o alquilo C_{1-4} , y más preferiblemente H, metilo o etilo;

10 R^{y9} y R^{y10} se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , un grupo carbocíclico C_{3-8} o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros; preferiblemente H, alquilo C_{1-6} , un grupo carbocíclico C_{3-6} o un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros; más preferiblemente H, alquilo C_{1-6} o un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros; incluso más preferiblemente H o alquilo C_{1-4} ; y adicionalmente más preferiblemente H, metilo, isopropilo, sec-butilo, 2-metilpropilo o bencilo;

15 en donde el alquilo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, hidroxilo, amino, mercapto, carboxilo, guanidino, carbamoilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , un grupo carbocíclico C_3 , un grupo carbocíclico C_4 , un grupo carbocíclico C_5 , un grupo carbocíclico C_6 , un grupo carbocíclico C_7 , un grupo carbocíclico C_8 , un grupo heterocíclico de 4 miembros, un grupo heterocíclico de 5 miembros, un grupo heterocíclico de 6 miembros, un grupo heterocíclico de 7 miembros o un grupo heterocíclico de 8 miembros; preferiblemente sustituido con sustituyentes de H, hidroxilo, amino, mercapto, carboxilo, guanidino, carbamoilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , un grupo carbocíclico C_3 , un grupo carbocíclico C_4 , un grupo carbocíclico C_5 , un grupo carbocíclico C_6 , un grupo heterocíclico de 4 miembros, un grupo heterocíclico de 5 miembros o un grupo heterocíclico de 6 miembros; preferiblemente sustituido adicionalmente con sustituyentes de H, hidroxilo, amino, mercapto, carboxilo, guanidino, carbamoilo, alquilo C_{1-4} o un grupo carbocíclico de 5 a 6 miembros; más preferiblemente sustituido con sustituyentes de H, alquilo C_{1-4} o un grupo carbocíclico de 5 a 6 miembros; e incluso más preferiblemente sustituido con sustituyentes de H, metilo, etilo, propilo, isopropilo o fenilo.

20

25

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula general (A), o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocristal del mismo; en donde

30 R^{y1} se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , un grupo carbocíclico C_3 , un grupo carbocíclico C_4 , un grupo carbocíclico C_5 , un grupo carbocíclico C_6 , un grupo heterocíclico de 4 miembros, un grupo heterocíclico de 5 miembros o un grupo heterocíclico de 6 miembros; preferiblemente H, alquilo C_{1-6} , un grupo carbocíclico C_5 , un grupo carbocíclico C_6 , un grupo heterocíclico de 5 miembros o un grupo heterocíclico de 6 miembros; adicionalmente preferiblemente H o alquilo C_{1-6} ; más preferible H o alquilo C_{1-4} ; e incluso más preferiblemente H, metilo, etilo o isopropilo;

35 en donde el alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , un grupo carbocíclico C_3 , un grupo carbocíclico C_4 , un grupo carbocíclico C_5 , un grupo carbocíclico C_6 , un grupo carbocíclico C_7 , un grupo carbocíclico C_8 , un grupo heterocíclico de 4 miembros, un grupo heterocíclico de 5 miembros, un grupo heterocíclico de 6 miembros, un grupo heterocíclico de 7 miembros o un grupo heterocíclico de 8 miembros; preferiblemente sustituido con sustituyentes de H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , un grupo carbocíclico C_3 , un grupo carbocíclico C_4 , un grupo heterocíclico de 5 miembros o un grupo heterocíclico de 6 miembros; preferiblemente sustituido adicionalmente con sustituyentes de H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} ; más preferiblemente sustituido con sustituyentes de H, metilo, etilo o isopropilo; y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S.

40

45 Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula general (A), o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocristal del mismo; en donde

R^{y3} se selecciona entre H, amino, alquilo C_{1-6} , un grupo carbocíclico C_3 , un grupo carbocíclico C_4 , un grupo carbocíclico C_5 , un grupo carbocíclico C_6 , un grupo carbocíclico C_7 , un grupo carbocíclico C_8 , un grupo heterocíclico de 4 miembros, un grupo heterocíclico de 5 miembros, un grupo heterocíclico de 6 miembros, un grupo heterocíclico de 7 miembros o un grupo heterocíclico de 8 miembros, $-(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-NR^{yc}R^{yd}$ o $-(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-NR^{yc}C(=O)OR^{yd}$; preferiblemente H, amino, alquilo C_{1-6} , un grupo carbocíclico C_3 , un grupo carbocíclico C_4 , un grupo carbocíclico C_5 , un grupo carbocíclico C_6 , un grupo heterocíclico de 4 miembros, un grupo heterocíclico de 5 miembros, un grupo heterocíclico de 6 miembros, $-(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-NR^{yc}R^{yd}$ o $-(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-NR^{yc}C(=O)OR^{yd}$; adicionalmente preferiblemente H, amino, alquilo C_{1-4} , un grupo carbocíclico C_5 , un grupo carbocíclico C_6 , un grupo heterocíclico de 5 miembros, un grupo heterocíclico de 6 miembros, $-(CH_2)_{m1}-NR^{yc}R^{yd}$ o $-(CH_2)_{m1}-NR^{yc}C(=O)OR^{yd}$; más preferiblemente amino, aminometileno, isopropilo, t-

50

55

butilo, (t-butoxicarbonil)amino, (t-butoxicarbonil)aminometileno, pirrolilalquilo, fenilo o piridinilo;

5 en donde el grupo amino, alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-OC(=O)-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-C(=O)O-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-C(=O)O(CH₂)_{m1}-(grupo carbocíclico C₃₋₆), -(CH₂)_{m1}-C(=O)-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-(grupo carbocíclico C₃₋₆) o -(CH₂)_{m1}-(grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros); preferiblemente sustituido con sustituyentes de H, -(CH₂)_{m1}-OC(=O)-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_{m1}-C(=O)O-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_{m1}-C(=O)O(CH₂)_{m1}-(grupo carbocíclico C₃₋₆), -(CH₂)_{m1}-C(=O)-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_{m1}-(grupo carbocíclico C₃₋₆) o -(CH₂)_{m1}-(grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros); adicionalmente preferiblemente sustituido con 0-4 sustituyentes seleccionados entre H, -OC(=O)-alquilo C₁₋₄, -C(=O)O-alquilo C₁₋₄ o -C(=O)CH₂-(grupo carbocíclico C₅₋₆); más preferiblemente sustituido con 0-4 sustituyentes seleccionados entre t-butoxicarbonilo, acetoxi o benciloxicarbonilo; y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S.

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula general (A), o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo; en donde

15 R^{y4} y R^{y5} se selecciona cada uno independientemente entre H, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo, una amina protonada o un aminoácido protonado, alquilo C₁₋₆, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(anillo de 3 a 8 miembros), -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)alquilo C₁₋₆, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)-(anillo de 3 a 8 miembros), -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-C(=O)Oalquilo C₁₋₆ o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)Oalquilo C₁₋₆; preferiblemente H, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo, alquilo C₁₋₆, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(anillo de 3 a 6 miembros), -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)alquilo C₁₋₆, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)-(anillo de 3 a 6 miembros), -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-C(=O)Oalquilo C₁₋₆ o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)Oalquilo C₁₋₆; adicionalmente preferiblemente H, un ion de metal alcalino, alquilo C₁₋₄, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(anillo de 3 a 6 miembros), -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)alquilo C₁₋₄, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)-(anillo de 3 a 6 miembros), -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-C(=O)Oalquilo C₁₋₄ o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)Oalquilo C₁₋₄; más preferiblemente H, un ion de metal alcalino, alquilo C₁₋₄, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(anillo de 5 a 6 miembros), -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)alquilo C₁₋₄, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-C(=O)Oalquilo C₁₋₄ o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)Oalquilo C₁₋₄; incluso más preferiblemente H, Na, K, etilo, bencilo, -CH₂OC(=O)C(CH₃)₃, -CH(CH₃)OC(=O)CH(CH₃)₂, -CH₂OC(=O)CH₂CH₃, -CH₂C(=O)OCH₂CH₃,
25 或 -CH₂OC(=O)OCH(CH₃)₂.

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula general (A), o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo; en donde

30 R^{y6} y R^{y7} se selecciona cada uno independientemente entre H, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆; preferiblemente H, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄; y adicionalmente preferiblemente H o alquilo C₁₋₄; como alternativa, R^{y6} y R^{y7}, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de 5 a 8 miembros, preferiblemente un anillo de 5 a 6 miembros, más preferiblemente fenilo; el anillo puede tener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O o S; y el anillo puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆, preferiblemente sustituido con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄.

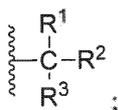
35 Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula general (A), o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo; en donde

40 R^{y9} y R^{y10} se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃, un grupo carbocíclico C₄, un grupo carbocíclico C₅, un grupo carbocíclico C₆, un grupo heterocíclico de 4 miembros, un grupo heterocíclico de 5 miembros o un grupo heterocíclico de 6 miembros; preferiblemente H, alquilo C₁₋₆, un grupo heterocíclico de 4 miembros, un grupo heterocíclico de 5 miembros o un grupo heterocíclico de 6 miembros; adicionalmente preferiblemente H o alquilo C₁₋₄; y más preferiblemente H, metilo, isopropilo, sec-butilo, 2-metilpropilo o bencilo;

45 en donde el alquilo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, hidroxilo, amino, mercapto, carboxilo, guanidino, carbamoilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un carbociclo de 3 a 8 miembros o un heterociclo de 3 a 8 miembros; preferiblemente sustituido con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, hidroxilo, amino, mercapto, carboxilo, guanidino, carbamoilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un carbociclo de 3 a 6 miembros o un heterociclo de 4 a 6 miembros; adicionalmente preferiblemente sustituido con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, hidroxilo, amino, mercapto, carboxilo, guanidino, carbamoilo, alquilo C₁₋₄ o un carbociclo de 5 a 6 miembros; y más preferiblemente sustituido con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, alquilo C₁₋₄ o un carbociclo de 5 a 6 miembros.

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula general (A), o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo; en donde R^{ya}, R^{yb}, R^{yc} y R^{yd} se selecciona cada uno independientemente entre H o alquilo C₁₋₆, preferible H o alquilo C₁₋₄, más preferiblemente H, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

55 Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula general (A), o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo; en donde



R se selecciona entre F, Cl, Br, I, -OR⁷ o

5 R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo, alcoxi, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y R¹, R² y R³ no son todos H;

10 como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ puede formar un anillo de 3 a 5 miembros, el anillo de 3 a 5 miembros tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 3 a 5 miembros formado está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

15 R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo, alcoxi, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y R⁴ y R⁵ no son ambos H;

como alternativa, R⁴ y R⁵ pueden formar un anillo de 3 a 5 miembros, el anillo de 3 a 5 miembros puede tener de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 3 a 5 miembros formado puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

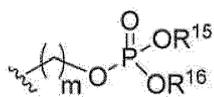
20 R⁶ se selecciona entre H o hidroxilo;

R⁷ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros;

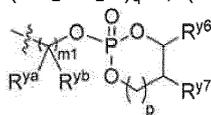
25 R⁸ se selecciona entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son H;

X se selecciona entre H, F o carboxilo;



Y se selecciona entre H, PEG, alquilo C₁₋₂₀, -(CH₂CH₂O)_q-H, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}COOR^{y1}, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-



(W₁)_p-C(=O)(W₄R^{y3}) o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(W₁)_p-P(=O)(W₂R^{y4})(W₃R^{y5}) o

30 en donde el alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros;

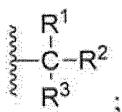
cada uno de R¹³ y R¹⁴ se selecciona independientemente entre H o alquilo C₁₋₆;

y

35 cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre H o un ion de metal alcalino, en donde el ion de metal alcalino se selecciona entre Na⁺, K⁺ o Li⁺.

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula general (A), o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo; en donde

R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son H;



R se selecciona entre Br, -OR⁷ o

R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₅ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo, alcoxi o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, y R¹, R² y R³ no son todos H;

como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ pueden formar un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, y el grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo, alcoxi o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, y R⁴ y R⁵ no son ambos H;

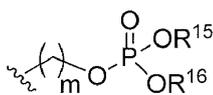
como alternativa, R⁴ y R⁵ pueden formar un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, y el grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

R⁶ se selecciona entre H o hidroxilo;

R⁷ se selecciona entre H o alquilo C₁₋₄;

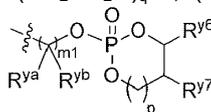
R⁸ se selecciona entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

X es H;



Y se selecciona entre H, PEG,

alquilo C₁₋₂₀, -(CH₂CH₂O)_q-H, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}COOR^{yl}, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-



(W₁)_p-C(=O)(W₄R^{y3}) o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(W₁)_p-P(=O)(W₂R^{y4})(W₃R^{y5}) o

en donde el alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros;

cada uno de R¹³ y R¹⁴ se selecciona independientemente entre H o alquilo C₁₋₆;

cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre H o un ion de metal alcalino, en donde el ion de metal alcalino se selecciona entre Na⁺, K⁺ o Li⁺;

R^{y1} se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₆ o un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros, en donde el alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

R^{y3} se selecciona entre H, amino, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₆ o un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-NR^{yc}R^{yd} o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-NR^{yc}C(=O)OR^{yd}, en donde el grupo amino, alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-OC(=O)-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-C(=O)O-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-C(=O)O(CH₂)_{m1}-(grupo carbocíclico C₃₋₆), -(CH₂)_{m1}-C(=O)-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-(grupo carbocíclico C₃₋₆) o -(CH₂)_{m1}-(grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros), y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

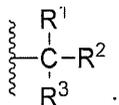
R^{y4} y R^{y5} se selecciona cada uno independientemente entre H, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo, una amina protonada o un aminoácido protonado, alquilo C₁₋₆, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(anillo de 3 a 6 miembros), -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)alquilo C₁₋₆, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)-(anillo de 3 a 6 miembros), -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-C(=O)Oalquilo C₁₋₆ o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)Oalquilo C₁₋₆;

R^{y9} y R^{y10} se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₆ o un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros, en donde el alquilo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico están cada uno

opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, hidroxilo, amino, mercapto, carboxilo, guanidino, carbamoilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un carbociclo de 3 a 8 miembros o un heterociclo de 3 a 8 miembros.

5 Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula general (A), o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo; en donde

R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son H;



R se selecciona entre Br, -OR⁷ o ;

10 R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo, alcoxi o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, y R¹, R² y R³ no son todos H;

como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R¹ y R³, o R² y R³ pueden formar un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, y el grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

15 R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo, alcoxi o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, y R⁴ y R⁵ no son ambos H;

como alternativa, R⁴ y R⁵ pueden formar un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, y el grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

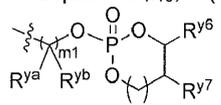
20 R⁶ se selecciona entre H o hidroxilo;

R⁷ se selecciona entre H o alquilo C₁₋₄;

R⁸ se selecciona entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

X es H;

Y se selecciona entre alquilo C₁₋₁₀, -(CH₂CH₂O)_q-H, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(W₁)_p-C(=O)(W₄R^{y3}) o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(W₁)_p-



25 P(=O)(W₂R^{y4})(W₃R^{y5}) o ,

en donde el alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆ o un grupo carbocíclico C₃₋₆;

W₁, W₂ y W₃ se selecciona cada uno independientemente entre NR^{y8}, O o S;

W₄ se selecciona entre CR^{y9}R^{y10}, NR^{y8}, O, S o está ausente;

30 R^{y3} se selecciona entre H, amino, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₆ o un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-NR^{yc}R^{yd} o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-NR^{yc}C(=O)OR^{yd}, en donde el grupo amino, alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-OC(=O)-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-C(=O)O-

35 alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-C(=O)O(CH₂)_{m1}-(grupo carbocíclico C₃₋₆), -(CH₂)_{m1}-C(=O)-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-(grupo carbocíclico C₃₋₆) o -(CH₂)_{m1}-(grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros), y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

40 R^{y4} y R^{y5} se selecciona cada uno independientemente entre H, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo, una amina protonada o un aminoácido protonado, alquilo C₁₋₆, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(anillo de 3 a 6 miembros), -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)alquilo C₁₋₆, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)-(anillo de 3 a 6 miembros), -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-C(=O)Oalquilo C₁₋₆ o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)Oalquilo C₁₋₆;

R^{y6} y R^{y7} se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

como alternativa, R^{y6} y R^{y7} pueden formar un anillo de 5 a 8 miembros junto con los átomos a los que están unidos, el

el anillo de 5 a 6 miembros puede tener de 0 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

cada uno de los R^{y8} se selecciona independientemente entre H o alquilo C₁₋₄;

5 R^{y9} y R^{y10} se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ o un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros, en donde el alquilo y grupo heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, hidroxilo, amino, mercapto, carboxilo, guanidino, carbamoilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un carbociclo de 3 a 6 miembros o un heterociclo de 4 a 6 miembros;

R^{ya}, R^{yb}, R^{yc} y R^{yd} se seleccionan cada uno independientemente entre H o alquilo C₁₋₄;

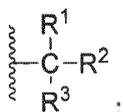
q se selecciona entre 1 a 10;

m1 se selecciona entre 0, 1, 2 o 3; y

10 p se selecciona entre 0, 1 o 2.

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula general (A), o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo; en donde

R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son H;



R se selecciona entre Br, -OR⁷ o

15 R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, hidroxilo, metilo, etilo o ciclopropilo, y R¹, R² y R³ no son todos H;

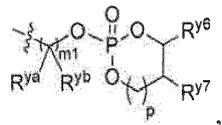
como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ pueden formar ciclopropilo;

R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno independientemente entre H, hidroxilo, ciano, metilo, etilo o ciclopropilo, y R⁴ y R⁵ no son ambos H;

20 X es H;

R⁷ se selecciona entre H, metilo o etilo;

Y se selecciona entre alquilo C₁₋₄, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(W₁)_p-C(=O)(W₄R^{y3}) o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(W₁)_p-P(=O)(W₂R^{y4})(W₂R^{y5}) o



25 en donde el alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄ o un grupo carbocíclico C₅₋₆;

30 R^{y3} se selecciona entre H, amino, alquilo C₁₋₄, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-NR^{yc}R^{yd}, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-NR^{yc}C(=O)OR^{yd}, un grupo carbocíclico C₃₋₆ o un grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros; preferiblemente H, amino, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_{m1}-NR^{yc}R^{yd}, -(CH₂)_{m1}-NR^{yc}C(=O)OR^{yd}, un grupo carbocíclico C₅₋₆ o un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros; adicionalmente preferiblemente amino, aminometileno, isopropilo, t-butilo, (t-butoxicarbonil)amino, (t-butoxicarbonil)aminometileno, pirrolilalquilo, fenilo o piridinilo;

35 en donde el grupo amino, alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, -OC(=O)-alquilo C₁₋₄, -C(=O)O-alquilo C₁₋₄ o -C(=O)OCH₂-(grupo carbocíclico C₅₋₆), preferiblemente sustituido con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre t-butoxicarbonilo, acetoxi o benciloxycarbonilo; y el grupo heterocíclico tiene al menos de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

40 R^{y4} y R^{y5} se selecciona cada uno independientemente entre H, un ion de metal alcalino, alquilo C₁₋₄, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(anillo de 5 a 6 miembros), -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)alquilo C₁₋₄, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-C(=O)Oalquilo C₁₋₄ o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)Oalquilo C₁₋₄; preferiblemente H, un ion de metal alcalino, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_{m1}-(anillo de 5 a 6 miembros), -(CH₂)_{m1}-OC(=O)alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_{m1}-C(=O)Oalquilo C₁₋₄ o -(CH₂)_{m1}-OC(=O)Oalquilo C₁₋₄; y más preferiblemente H, Na⁺, K⁺, etilo, bencilo, -CH₂OC(=O)C(CH₃)₃, -CH(CH₃)OC(=O)CH(CH₃)₂, -CH₂OC(=O)CH₂CH₃, -CH₂C(=O)OCH₂CH₃ o -CH₂OC(=O)OCH(CH₃)₂;

cada uno de R^{y6} y R^{y7} se selecciona independientemente entre H o alquilo C₁₋₄;

como alternativa, R^{y6} y R^{y7} pueden formar un anillo de 5 a 6 miembros junto con los átomos a los que están unidos, y el anillo de 5 a 6 miembros puede tener de 0 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

R^{y8} se selecciona entre H o alquilo C₁₋₄;

R^{y9} se selecciona entre H o alquilo C₁₋₄;

- 5 R^{y10} se selecciona entre H o alquilo C₁₋₄; en donde el alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, hidroxilo, amino, mercapto, carboxilo, guanidino, carbamoilo, alquilo C₁₋₄ o un carbociclo de 5 a 6 miembros;

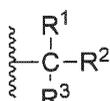
q se selecciona entre 1 a 10;

m1 se selecciona entre 0, 1, 2 o 3; y

- 10 p se selecciona entre 0, 1 o 2.

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula general (A), o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo; en donde

R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son H;



R se selecciona entre Br, -OR⁷ o ;

- 15 R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, hidroxilo, metilo, etilo o ciclopropilo, y R¹, R² y R³ no son todos H;

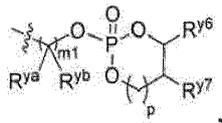
como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ pueden formar ciclopropilo;

R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno independientemente entre H, hidroxilo, ciano, metilo, etilo o ciclopropilo, y R⁴ y R⁵ no son ambos H;

- 20 X es H;

R⁷ se selecciona entre H, metilo o etilo;

Y se selecciona entre alquilo C₁₋₄, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(W₁)_p-C(=O)(W₄R^{y3}) o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(W₁)_p-P(=O)(W₂R^{y4})(W₂R^{y5}) o



- 25 en donde el alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄ o un grupo carbocíclico C₅₋₆;

W₁, W₂ y W₃ se selecciona cada uno independientemente entre NH u O;

W₄ se selecciona independientemente entre CHR^{y10}, O o está ausente;

- 30 R^{y3} se selecciona entre H, amino, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_{m1}-NR^{yc}R^{yd}, -(CH₂)_{m1}-NR^{yc}C(=O)OR^{yd}, un grupo carbocíclico C₅₋₆ o un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros; preferiblemente amino, aminometileno, isopropilo, t-butilo, (t-butoxicarbonil)amino, (t-butoxicarbonil)aminometileno, pirrolilalquilo, fenilo o piridinilo;

- 35 en donde el grupo amino, alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, -OC(=O)-alquilo C₁₋₄, -C(=O)O-alquilo C₁₋₄ o -C(=O)OCH₂-(grupo carbocíclico C₅₋₆), preferiblemente sustituido con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre t-butoxicarbonilo, acetoxi o benciloxicarbonilo; y el grupo heterocíclico tiene al menos de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

R^{y4} y R^{y5} se selecciona cada uno independientemente entre H, un ion de metal alcalino, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_{m1}-(anillo de 5 a 6 miembros), -(CH₂)_{m1}-OC(=O)alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_{m1}-C(=O)Oalquilo C₁₋₄ o -(CH₂)_{m1}-OC(=O)Oalquilo C₁₋₄; y preferiblemente H, Na⁺, K⁺, etilo, bencilo, -CH₂OC(=O)C(CH₃)₃, -CH(CH₃)OC(=O)CH(CH₃)₂, -CH₂OC(=O)CH₂CH₃, -CH₂C(=O)OCH₂CH₃ o -CH₂OC(=O)OCH(CH₃)₂;

- 40 cada uno de R^{y6} y R^{y7} se selecciona independientemente entre H o alquilo C₁₋₄;

como alternativa, R^{y6} y R^{y7}, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de 5 a 6 miembros, preferiblemente fenilo y el anillo de 5 a 6 miembros puede tener de 0 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

R^{y8} se selecciona entre H o alquilo C₁₋₄;

R^{y9} se selecciona entre H o alquilo C₁₋₄;

- 5 R^{y10} se selecciona entre H o alquilo C₁₋₄, preferiblemente H, metilo, isopropilo, *sec*-butilo, 2-metilpropilo o bencilo; en donde el alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, alquilo C₁₋₄ o un carbociclo de 5 a 6 miembros;

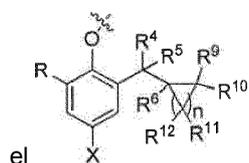
R^{ya}, R^{yb}, R^{yc} y R^{yd} se selecciona cada uno independientemente entre H o alquilo C₁₋₄, preferiblemente H, metilo o etilo;

q se selecciona entre 1 a 10;

- 10 m₁ se selecciona entre 0, 1, 2 o 3; y

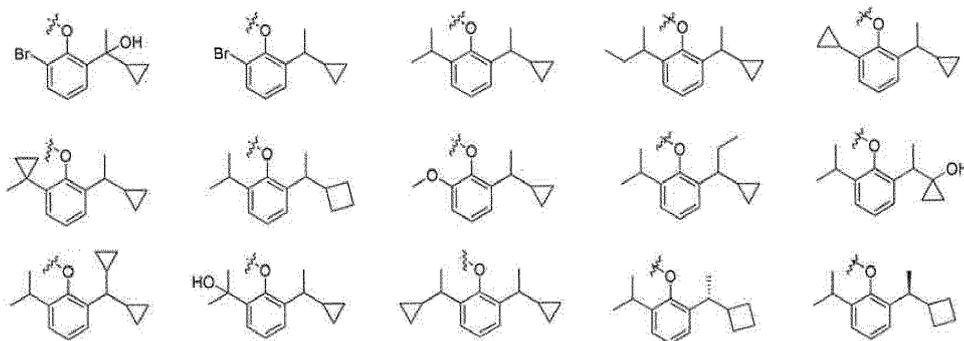
p se selecciona entre 0, 1 o 2.

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula general (A), o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo; en donde:

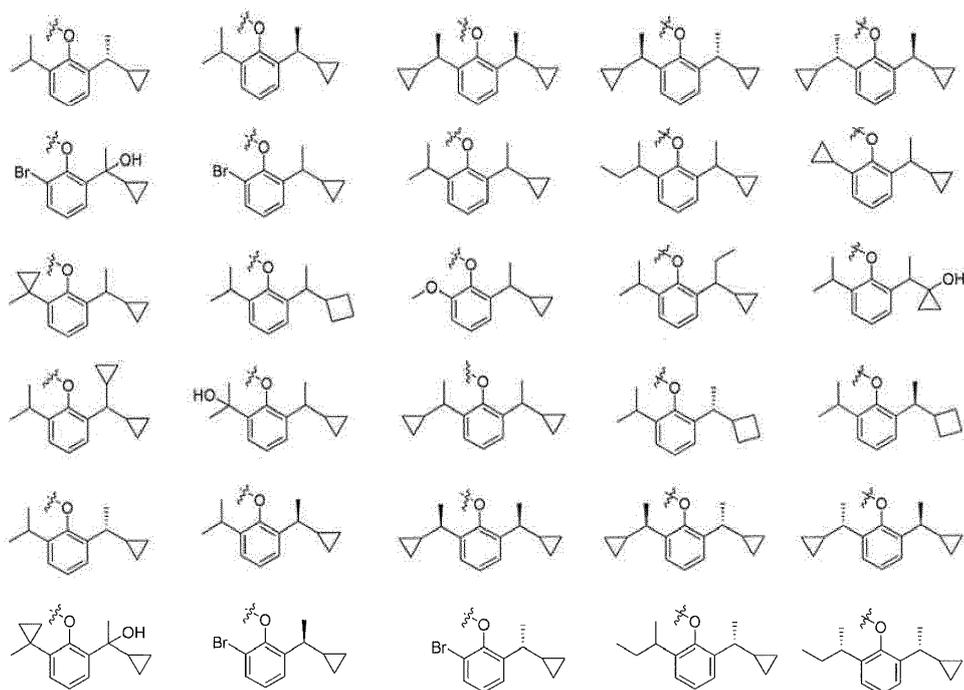


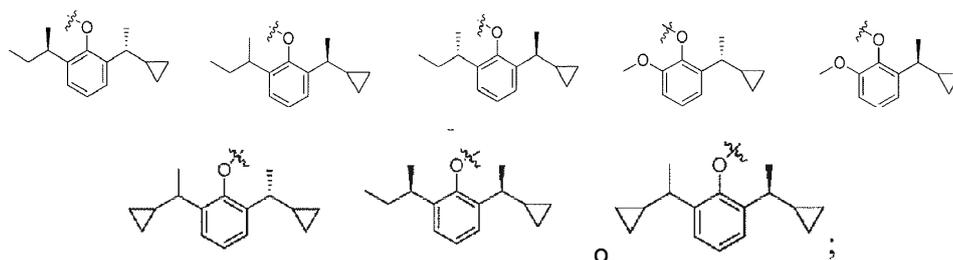
se selecciona entre las siguientes estructuras:

15

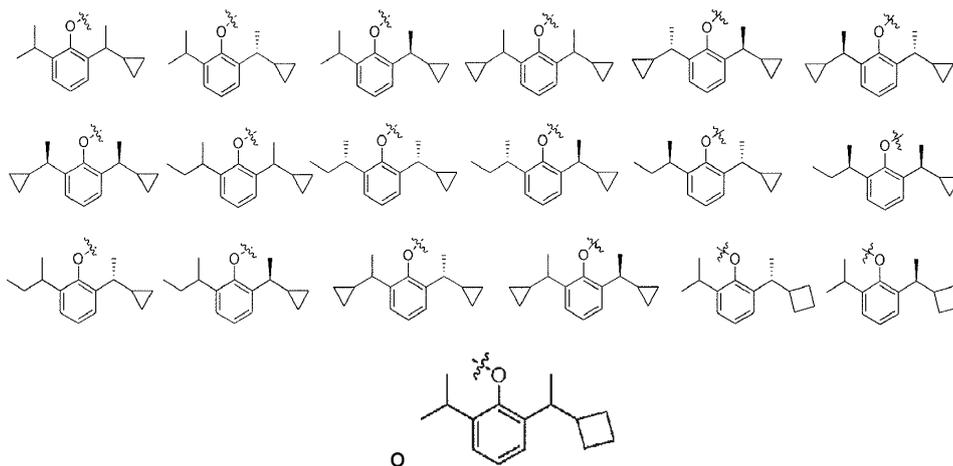


20



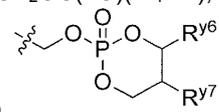


preferiblemente



5

Y se selecciona entre metilo, hidroxietilo, $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})(\text{R}^{\text{y}3})$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{R}^{\text{y}3})$, $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})(\text{W}_4\text{R}^{\text{y}3})$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{W}_4\text{R}^{\text{y}3})$, -



$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(=\text{O})(\text{W}_4\text{R}^{\text{y}3})$, $-\text{CH}_2\text{OP}(=\text{O})(\text{W}_2\text{R}^{\text{y}4})(\text{W}_3\text{R}^{\text{y}5})$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{W}_2\text{R}^{\text{y}4})(\text{W}_3\text{R}^{\text{y}5})$ o

10 W_2 y W_3 se selecciona cada uno independientemente entre NH u O;

W_4 se selecciona entre $\text{CHR}^{\text{y}10}$ u O;

$\text{R}^{\text{y}3}$ se selecciona entre amino, aminometileno, isopropilo, t-butilo, (t-butoxicarbonil)amino, (t-butoxicarbonil)aminometileno, pirrolilalquilo, fenilo o piridinilo, en donde el grupo amino, pirrolilalquilo, fenilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre t-butoxicarbonilo, acetoxi o benciloxicarbonilo;

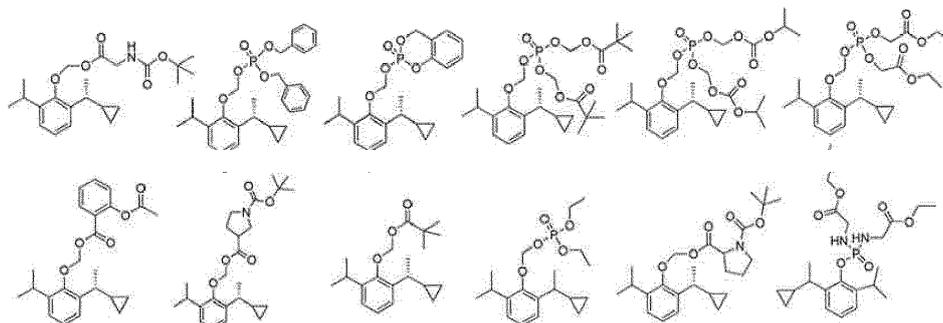
15

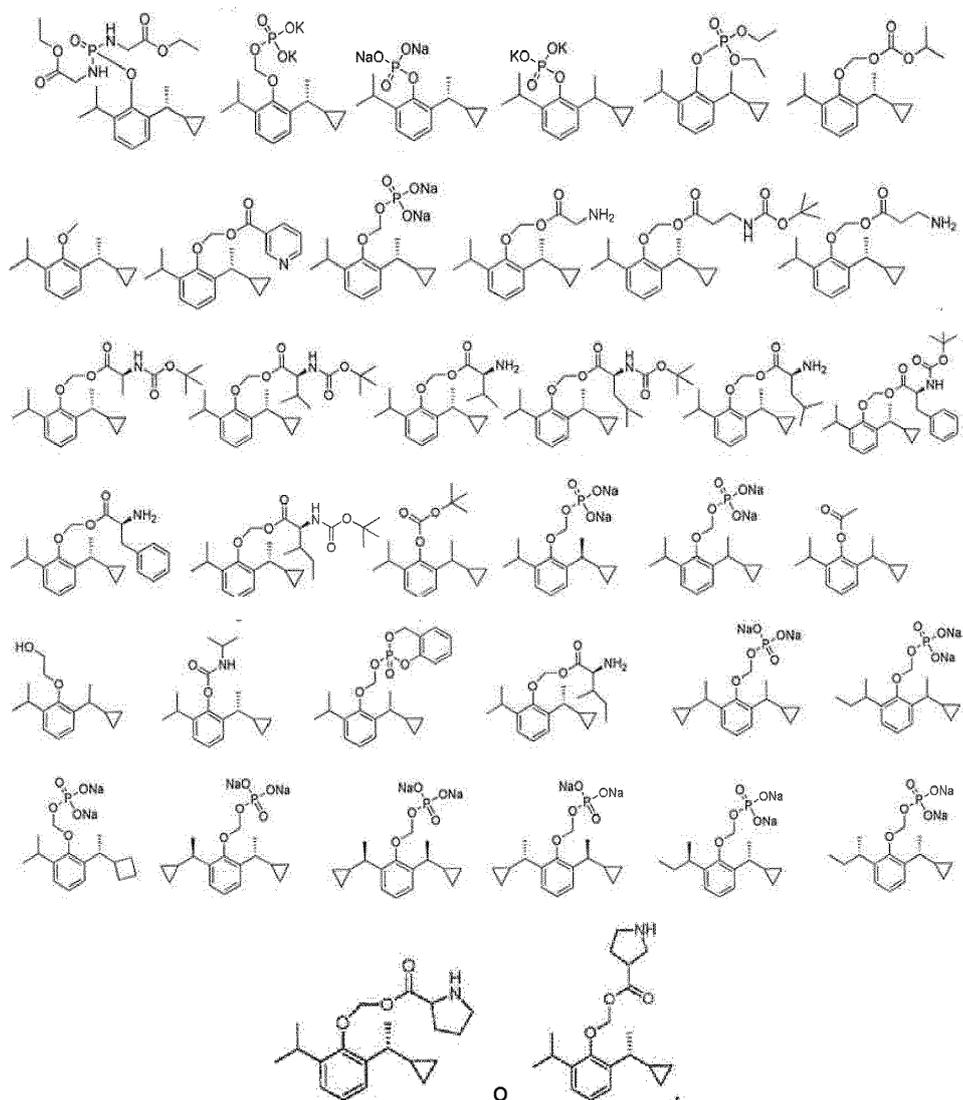
$\text{R}^{\text{y}4}$ y $\text{R}^{\text{y}5}$ se selecciona cada uno independientemente entre H, Na^+ , K^+ , etilo, bencilo, $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$;

$\text{R}^{\text{y}6}$ y $\text{R}^{\text{y}7}$ forman fenilo junto con los átomos a los que están unidos;

$\text{R}^{\text{y}10}$ se selecciona entre H, metilo, isopropilo, sec-butilo, 2-metilpropilo o bencilo.

20 En una realización preferida de la presente invención, los compuestos de profármaco según la presente invención se seleccionan entre:

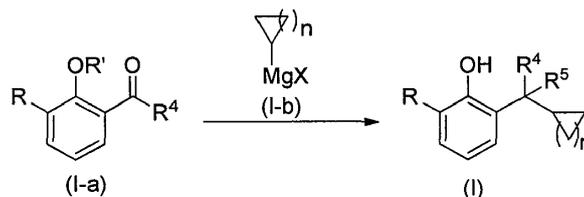




5

10 La presente invención también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula general (A) o (I), en donde las sales incluyen, una sal de metal alcalino, una sal de metal alcalinotérreo, una sal de amonio, una sal de tetraalquilamonio, una sal de etanolamina, una sal de dietanolamina, una sal de trietanolamina, sal de trimetilamina, sal de N-metilglucosamina, hidrocloreuro, sulfato, fosfato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, hemifumarato, maleato, malato, citrato, succinato, bencenosulfonato o p-toluenosulfonato; preferiblemente una sal de amonio, una sal de potasio, una sal de sodio, una sal de calcio, una sal de magnesio, hidrocloreuro, acetato, trifluoroacetato, fumarato, bencenosulfonato o p-toluenosulfonato.

15 La presente invención se refiere a un método para preparar el compuesto de fórmula general (I) según la presente invención, que comprende:



20 llevar a cabo una reacción de Grignard entre un compuesto de fórmula general (I-a) y un compuesto de fórmula general (I-b) para proporcionar un compuesto de fórmula general (I); en donde preferiblemente se lleva a cabo la reacción de Grignard entre un compuesto de fórmula general (I-a) y un compuesto de fórmula general (I-b) de -4 °C a 35 °C, y se deja que la reacción tenga lugar durante 2 a 20 h con agitación, para proporcionar un compuesto de fórmula general (I);

o

llevar a cabo una reacción de Grignard entre un compuesto de fórmula general (I-a) y un compuesto de fórmula general (I-b), y retirar adicionalmente R' del producto de la reacción para proporcionar un compuesto de fórmula general (I); en donde preferiblemente se realiza la reacción de Grignard entre un compuesto de fórmula general (I-a) y un compuesto de fórmula general (I-b) de -4 °C a 35 °C, se deja que la reacción tenga lugar durante 2 a 20 h con agitación, y se retira adicionalmente R' del producto de la reacción para proporcionar un compuesto de fórmula general (I);

o

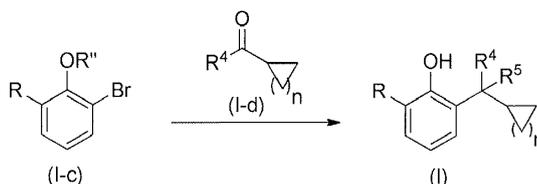
llevar a cabo una reacción de Grignard entre un compuesto de fórmula general (I-a) y un compuesto de fórmula general (I-b), y retirar hidroxilo del producto de la reacción mediante un agente reductor, para proporcionar un compuesto de fórmula general (I); en donde preferiblemente se realiza la reacción de Grignard entre un compuesto de fórmula general (I-a) y un compuesto de fórmula general (I-b) de -4 °C a 35 °C, permitir que la reacción tenga lugar durante 2 a 20 h con agitación, y retirar hidroxilo del producto de la reacción mediante un agente reductor, para proporcionar un compuesto de fórmula general (I);

o

realizar una reacción de Grignard entre un compuesto de fórmula general (I-a) y un compuesto de fórmula general (I-b), retirar R' del producto de la reacción, y retirar adicionalmente hidroxilo del mismo mediante un agente reductor, para proporcionar un compuesto de fórmula general (I); en donde preferiblemente se realiza la reacción de Grignard entre un compuesto de fórmula general (I-a) y un compuesto de fórmula general (I-b) de -4 °C a 35 °C, permitir que la reacción tenga lugar durante 2 a 20 h con agitación, retirar R' del producto de la reacción, y retirar adicionalmente hidroxilo del mismo mediante un agente reductor, para proporcionar un compuesto de fórmula general (I);

en donde R' se selecciona entre H, metilo, etilo, bencilo, p-metoxibencilo, trifenilmetilo, trimetilsililo o t-butil(dimetil)sililo; R, R⁴, R⁵ y n tienen las mismas definiciones que aquellas para el compuesto de fórmula general (I); X se selecciona entre F, Cl, Br o I;

o,



permitir que un compuesto de fórmula general (I-c) se someta a una reacción de Grignard, o reaccione con un compuesto de fórmula general (I-d) bajo la acción de un reactivo de organolitio, y después retirar R'' para proporcionar un compuesto de fórmula general (I); en donde, preferiblemente, permitir que un compuesto de fórmula general (I-c) se someta a una reacción de Grignard de -4 °C a 35 °C durante 2 a 20 h con agitación, o reaccione con un compuesto de fórmula general (I-d) bajo la acción de un reactivo de organolitio durante 30 min a 8 h de -78 °C a -50 °C, y después retirar R'' para proporcionar un compuesto de fórmula general (I);

o

permitir que un compuesto de fórmula general (I-c) se someta a una reacción de Grignard, o reaccione con un compuesto de fórmula general (I-d) bajo la acción de un reactivo de organolitio, después retirar R'' del producto del mismo, y retirar adicionalmente hidroxilo del mismo mediante un agente reductor, para proporcionar un compuesto de fórmula general (I); en donde, preferiblemente, permitir que un compuesto de fórmula general (I-c), se someta a una reacción de Grignard de -4 °C a 35 °C durante 2 a 20 h con agitación, o reaccione con un compuesto de fórmula general (I-d) bajo la acción de un reactivo de organolitio durante 30 min a 8 h de -78 °C a -50 °C, después retirar R'' del producto del mismo, y retirar adicionalmente hidroxilo del mismo mediante un agente reductor, para proporcionar un compuesto de fórmula general (I);

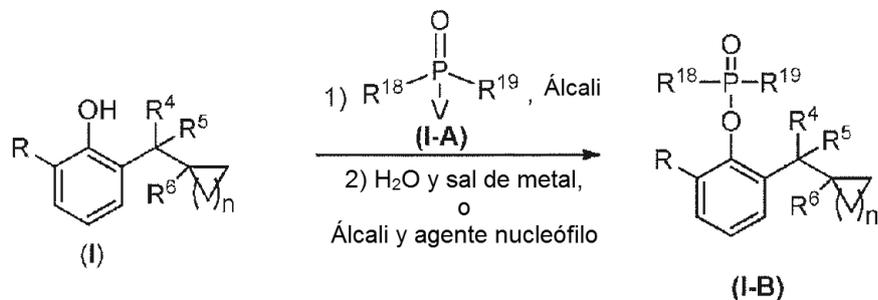
o

permitir que un compuesto de fórmula general (I-c) se someta a una reacción de Grignard, o reaccione con un compuesto de fórmula general (I-d) bajo la acción de un reactivo de organolitio, alquilar adicionalmente el producto del mismo y después retirar R'' del mismo para proporcionar un compuesto de fórmula general (I); en donde, preferiblemente, permitir que un compuesto de fórmula general (I-c), se someta a una reacción de Grignard de -4 °C a 35 °C durante 2 a 20 h con agitación, o reaccione con un compuesto de fórmula general (I-d) bajo la acción de un reactivo de organolitio durante 30 min a 8 h de -78 °C a -50 °C, alquilar adicionalmente el producto del mismo y después retirar R'' del mismo para proporcionar un compuesto de fórmula general (I);

en donde R'' se selecciona entre, metilo, etilo, bencilo, p-metoxibencilo, trifenilmetilo, trimetilsililo o t-butil(dimetil)sililo;

R, R⁴, R⁵ y n tienen las mismas definiciones que aquellas para el compuesto de fórmula general (I).

La presente invención se refiere a un método para preparar un compuesto de profármaco de fórmula general (A) de acuerdo con la presente invención, que comprende:



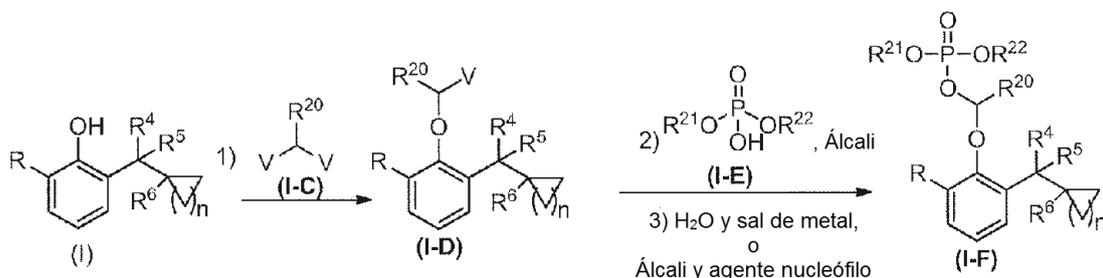
5 en donde

permitir que un compuesto de fórmula general (I) y un compuesto de fórmula general (I-A) se sometan a sustitución nucleófila bajo la acción de un álcali para proporcionar directamente un compuesto de fórmula general (I-B); o

10 permitir que un compuesto de fórmula general (I) y un compuesto de fórmula general (I-A) se sometan a sustitución nucleófila bajo la acción de un álcali para proporcionar un intermedio para un compuesto de fórmula general (I-B), y someter el intermedio a hidrólisis y después a una reacción de intercambio con una sal metálica para proporcionar un compuesto de fórmula general (I-B); o

15 permitir que un compuesto de fórmula general (I) y un compuesto de fórmula general (I-A) se sometan a sustitución nucleófila bajo la acción de un álcali para proporcionar un intermedio para un compuesto de fórmula general (I-B), y permitir que el intermedio reaccione adicionalmente con un reactivo nucleófilo bajo la acción de un álcali para proporcionar un compuesto de fórmula general (I-B);

o,



20 permitir que un compuesto de fórmula general (I) y un compuesto de fórmula general (I-C) se sometan a una sustitución nucleófila para proporcionar un compuesto de fórmula general (I-D); y después

25 permitir que el compuesto de fórmula general (I-D) y un compuesto de fórmula general (I-E) se someta a sustitución nucleófila bajo la acción de un álcali para proporcionar directamente un compuesto de fórmula general (I-F); o

30 permitir que el de fórmula general (I-D) y un compuesto de fórmula general (I-E) se someta a sustitución nucleófila bajo la acción de un álcali para proporcionar un intermedio para un compuesto de fórmula general (I-F), y someter el intermedio a hidrólisis y después a una reacción de intercambio con una sal metálica para proporcionar un compuesto de fórmula general (I-F); o

35 permitir que el compuesto de fórmula general (I-D) y un compuesto de fórmula general (I-E) se sometan a sustitución nucleófila bajo la acción de un álcali para proporcionar un intermedio para un compuesto de fórmula general (I-F), y permitir que el intermedio reaccione adicionalmente con un reactivo electrófilo bajo la acción de un álcali para proporcionar un compuesto de fórmula general (I-F);

40 en donde, R¹⁸ o R¹⁹ se selecciona cada uno independientemente entre F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀ o alcoxi C₁₋₁₀, preferiblemente F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆, y más preferiblemente F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

R²⁰, R²¹ y R²² se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I o alquilo C₁₋₁₀, preferiblemente H, F, Cl, Br, I o alquilo C₁₋₆, y más preferiblemente H, F, Cl, Br, I o alquilo C₁₋₄;

V se selecciona entre F, Cl, Br, I; y

n, R, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen las mismas definiciones que aquellas en la fórmula general (I).

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende: un compuesto de fórmula general (I) o (A), o cualquiera de un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo; y uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 5 La presente invención se refiere a un uso de un compuesto de fórmula general (I) o (A), o cualquiera de un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable, o un cocrystal del mismo, para la fabricación de un medicamento para (i) inducir y mantener la anestesia en un animal o en un ser humano, (ii) facilitar la sedación y la hipnosis de un animal o un ser humano, o (iii) tratar y/o prevenir la ansiedad, depresión, insomnio, náuseas, vómitos, migraña, esquizofrenia, convulsiones y epilepsia; preferiblemente para inducir y mantener la anestesia en un animal o en un ser humano.

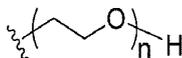
Definiciones

A menos que se indique otra cosa, todos los términos usados a lo largo de la Descripción y las Reivindicaciones tienen las siguientes definiciones.

- 15 La totalidad de los carbono, hidrógeno, oxígeno, azufre, nitrógeno o F, Cl, Br, I implicados en los grupos y compuestos según la presente invención incluyen sus isótopos. La totalidad de los carbono, hidrógeno, oxígeno, azufre o nitrógeno implicados en los grupos y compuestos de acuerdo con la presente invención están opcionalmente reemplazados adicionalmente por uno o más de sus isótopos correspondientes, en donde los isótopos de carbono incluyen ¹²C, ¹³C y ¹⁴C, los isótopos de hidrógeno incluyen protio (H), deuterio (D, también conocido como hidrógeno pesado) y tritio (T, también conocido como hidrógeno superpesado), los isótopos de oxígeno incluyen ¹⁶O, ¹⁷O y ¹⁸O, los isótopos de azufre incluyen ³²S, ³³S, ³⁴S y ³⁶S, los isótopos de nitrógeno incluyen ¹⁴N y ¹⁵N, los isótopos de flúor incluyen ¹⁷F y ¹⁹F, los isótopos de cloro incluyen ³⁵Cl y ³⁷Cl, y los isótopos de bromo incluyen ⁷⁹Br y ⁸¹Br.

- 25 "Alquilo" significa un hidrocarbilo alifático saturado, lineal o ramificado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, e incluso más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de los mismos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neo-pentilo, n-hexilo y diversos isómeros ramificados de los mismos. El alquilo puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, =O, hidroxilo, mercapto, -SR^{18a}, nitro, ciano, amino, alquilamino, un grupo amida, alquenilo, alquinilo, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 8 miembros, un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros, (carbociclilo de 3 a 8 miembros)oxi, (heterociclilo de 3 a 8 miembros)oxi, carboxilo o un grupo de éster carboxílico; en donde R^{18a} se selecciona entre alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 8 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros. Esta definición se aplica a los alquilos utilizados a lo largo de la presente Descripción.

- 35 "Alcoxi" significa -O-alquilo. Los ejemplos no limitantes del mismo incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, ciclopropoxi y ciclobutoxi. El alquilo puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, =O, hidroxilo, mercapto, -SR^{18a}, nitro, ciano, amino, alquilamino, un grupo amida, alquenilo, alquinilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, un grupo carbocíclico, un grupo heterocíclico, carbocicliloxi, heterocicliloxi, carboxilo o un grupo de éster carboxílico; en donde R^{18a} se define de la manera anterior. Esta definición se aplica a los alcoxis utilizados a lo largo de la presente Descripción.



- 40 "PEG" se refiere a un polímero que contiene $\left[\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-O} \right]_n$, en donde n es un número entero de 2 a aproximadamente 1000, preferiblemente de 2 a aproximadamente 500, más preferiblemente de 2 a aproximadamente 250, más preferiblemente de 2 a aproximadamente 125, incluso más preferiblemente de 2 a aproximadamente 25.

"Amino" significa -NH₂.

"Alquilamino" significa un amino sustituido con uno o dos alquilos.

"Ciano" significa $\text{-C}\equiv\text{N}$.

"Nitro" significa -NO₂.

- 45 "Hidroxilo" significa -OH.

"Mercapto" significa -SH.

"Carboxilo" significa -COOH.

"Carbonilo" significa -(C=O)-.

Un "grupo de éster carboxílico" significa -COOR^{19a}, en donde R^{19a} es alquilo C₁₋₆.

Un "grupo amida" significa $-\text{CONR}^{20a}\text{R}^{21a}$, en donde cada uno de R^{20a} y R^{21a} se selecciona independientemente entre H, alquilo o un grupo carbocíclico y R^{20a} y R^{21a} pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, mercapto, $-\text{SR}^{18a}$, nitro, ciano, amino, alquilamino, un grupo amida, alquenilo, alquinilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, un grupo carbocíclico, un grupo heterocíclico, carbociciloxi, heterociciloxi, carboxilo o un grupo de éster carboxílico, en donde R^{18a} se define de la manera anterior.

"=O" es una expresión convencional utilizada en la técnica para referirse a un átomo de oxígeno unido mediante un doble enlace, por ejemplo, el átomo de oxígeno doblemente enlazado unido al átomo de carbono en carbonilo.

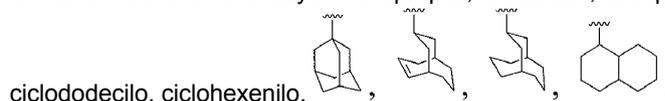
"Hidroxialquilo" se refiere a un alquilo sustituido con 1, 2 o 3 hidroxilos, en donde el

alquilo es preferiblemente alquilo C_{1-4} . Los ejemplos no limitantes del mismo incluyen hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1,2-dihidroxipropilo, 1,3-dihidroxipropilo y 2,3-dihidroxipropilo.

"Alquenilo" significa un hidrocarbilo alifático insaturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 3 dobles enlaces carbono-carbono, y que comprende de 2 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 12 átomos de carbono, más preferiblemente de 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes del mismo incluyen vinilo, propen-2-ilo, buten-2-ilo, buten-2-ilo, penten-2-ilo, penten-4-ilo, hexen-2-ilo, hexen-3-ilo, hepten-2-ilo, hepten-3-ilo, hepten-4-ilo, octen-3-ilo, nonen-3-ilo, decen-4-ilo y hendecen-3-ilo. El alquenilo puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, alquilo, alcoxi, alquenilo lineal, alquinilo lineal, amino, nitro, ciano, mercapto, un grupo amida, un grupo carbocíclico o un grupo heterocíclico.

"Alquinilo" significa un hidrocarbilo alifático insaturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 3 triples enlaces carbono-carbono, y que comprende de 2 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 12 átomos de carbono, más preferiblemente de 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes del mismo incluyen etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo, butin-1-ilo, butin-2-ilo, butin-3-ilo, 3,3-dimetilbutin-2-ilo, pentin-1-ilo, pentin-2-ilo, hexin-1-ilo, heptin-1-ilo, heptin-3-ilo, heptin-4-ilo, octin-3-ilo, nonin-3-ilo, decin-4-ilo, hendecin-3-ilo o dodecin-4-ilo. El alquinilo puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, alquilo, alcoxi, alquenilo lineal, alquinilo lineal, amino, nitro, ciano, mercapto, un grupo amida, un grupo carbocíclico o un grupo heterocíclico.

Un "grupo carbocíclico" significa un anillo aromático o no aromático, saturado o insaturado, y el anillo aromático o no aromático puede ser un sistema monocíclico de 3 a 8 miembros, bicíclico de 4 a 12 miembros o tricíclico de 10 a 15 miembros. El grupo carbocíclico puede tener acoplados anillos puenteados o anillos espirales. Los ejemplos no limitantes del mismo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo y



El grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 8 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, =O, hidroxilo, mercapto, $-\text{SR}^{18a}$, nitro, ciano, amino, alquilamino, un grupo amida, alquenilo, alquinilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, un grupo carbocíclico, un grupo heterocíclico, carbociciloxi, heterociciloxi, carboxilo o un grupo de éster carboxílico, en donde R^{18a} se define de la manera anterior. Esta definición se aplica a los grupos carbocíclicos utilizados a lo largo de la presente Descripción.

Un "grupo heterocíclico" significa un anillo sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado, aromático o no aromático, y el anillo aromático o no aromático puede ser un sistema monocíclico de 3 a 8 miembros, bicíclico de 4 a 12 miembros o tricíclico de 10 a 15 miembros, y contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. Se prefiere un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros. El N o S opcionalmente sustituido en el anillo de un grupo heterocíclico puede estar oxidado en diversos estados de oxidación. El grupo carbocíclico puede estar unido a través de un heteroátomo o un átomo de carbono, y puede tener unidos anillos de puente o anillos de espiral. Los ejemplos no limitantes del mismo incluyen epoxietilo, azaciclopropilo, oxaciclobutilo, azaciclobutilo, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxolano, 1,3-dioxano, azacicloheptilo, piridinilo, furilo, tiofenilo, piranilo, N-alquilpirrolilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, piperidinilo, hexahidropiridinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,3-ditia-, dihidrofurilo, dihidropiranilo, ditiaciclopentilo, tetrahydrofurilo, tetrahidropirrolilo, tetrahydroimidazolilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidropiranilo, benzoimidazolilo, benzopiridinilo, pirrolopiridinilo, benzodihydrofurilo, azabiciclo[3,2,1]octilo, azabiciclo[5,2,0]nonilo, azatriciclo[5,3,1,1]dodecilo, aza-adamantanilo y oxaespiro[3,3]heptilo. El grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, =O, hidroxilo, mercapto, $-\text{SR}^{18a}$, nitro, ciano, amino, alquilamino, un grupo amida, alquenilo, alquinilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, un grupo carbocíclico, un grupo heterocíclico, carbociciloxi, heterociciloxi, carboxilo o un grupo de éster carboxílico, en donde R^{18a} se define de la manera anterior. Esta definición se aplica a los grupos heterocíclicos utilizados a lo largo de la presente Descripción.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" o "sal farmacéuticamente aceptable del mismo" se refiere a una sal obtenida por reacción entre una forma de ácido libre del compuesto de la presente invención y una base no tóxica inorgánica u orgánica, o por reacción entre una forma de base libre del compuesto de la presente invención y un ácido no tóxico inorgánico u orgánico, en donde se conservan la biodisponibilidad y las características de la forma de ácido libre o

base libre del compuesto de la presente invención. Los ejemplos no limitantes la base inorgánica incluyen Al, Ca, Li, Mg, K, Na y Zn. Los ejemplos no limitantes de la base orgánica incluyen amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, tetrametilamina, dietanolamina, etanolamina, N,N-dimetiletanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, cafeína, procaína, colina, betaína, penicilina de benetamina, etilendiamina, glucosamina, N-metilmetilglucosamina, teobromo, trietanolamina, trometamol, purina, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina y resina de poliamina. Los ejemplos no limitantes de los ácidos inorgánicos y orgánicos incluyen ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido metanoico, ácido acético, ácido propiónico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido fenilacético, ácido salicílico, ácido algínico, ácido antranílico, ácido alcanfórico, ácido cítrico, ácido vinilsulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido piromúxico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxietilsulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido mandélico, ácido múxico, ácido dihidroxilnaftoico, ácido pantoténico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfanílico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido malónico, ácido 2-hidroxilpropiónico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido glucurónico, ácido galacturónico, ácido cítrico, lisina, arginina, aspartato, ácido cinámico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico y ácido trifluorometanosulfónico.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla formada por uno o más compuestos según la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo y componentes químicos adicionales, en donde los "componentes químicos adicionales" se refieren a vehículos farmacéuticamente aceptables, excipientes y/o uno o varios agentes terapéuticos.

"Vehículo significa un material que no genera una estimulación significativa a un organismo y no elimina la actividad biológica y las características de un compuesto dado.

"Excipiente" significa una sustancia inerte añadida a una composición farmacéutica para facilitar la administración de un compuesto. Ejemplos no limitantes de los mismos incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, azúcar, almidón, derivados de celulosa (que incluyen celulosa microcristalina), gelatina, aceites vegetales, polietilenglicoles, un diluyente, un agente de granulación, lubricante, aglutinante y disgregante.

Un "profármaco" significa un compuesto que se puede convertir en el metabolismo *in vivo* en el compuesto biológicamente activo de la presente invención. Un profármaco se prepara por modificación del grupo fenol del compuesto de la presente invención. Dicha modificación se puede eliminar *in vivo* o por operaciones convencionales, con el fin de proporcionar el compuesto padre. Cuando se administra un profármaco a un sujeto mamífero, este es escindido para exponerse a un hidroxilo libre.

Un "cocristal" se refiere a un cristal formado por un ingrediente farmacéutico activo (IFA) y un formador de cocristales (FCC) combinados a través de enlaces de hidrógeno u otros enlaces no covalentes, en donde tanto IFA como FCC en su forma pura son sólidos a temperatura ambiente y estos componentes están presentes en una relación estequiométrica fija entre ellos. Un cocristal es un cristal multicomponentes, que incluye tanto un cocristal binario formado por dos sólidos neutros como un cocristal múltiple formado por un sólido neutro y una sal o solvato. Ejemplos no limitantes de los mismos incluyen alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, triptófano, metionina, glicina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, lisina, arginina, histidina, ácido aspártico, aspartato, o ácido glutámico, ácido piroglutámico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido metanoico, ácido acético, ácido propiónico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido fenilacético, ácido salicílico, ácido algínico, ácido antranílico, ácido alcanfórico, ácido cítrico, ácido vinilsulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido piromúxico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxietilsulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido mandélico, ácido múxico, ácido dihidroxilnaftoico, ácido pantoténico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfanílico, ácido tartárico, ácido p-toluensulfónico, ácido malónico, ácido 2-hidroxilpropiónico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido glucurónico, ácido galacturónico, ácido cítrico, ácido cinámico, ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico o ácido trifluorometansulfónico, amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, dimetiletanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, cafeína, procaína, colina, betaína, penicilina de benetamina, etilendiamina, glucosamina, metilglucosamina, teobromina, trietanolamina, trometamol, purina, piperazina, piperidina, y N-etilpiperidina.

"Animales" incluyen mamíferos, por ejemplo, un ser humano, animales de compañía, animales de zoológico y animales domésticos, preferiblemente, un ser humano, caballo o perro.

Un "estereoisómero" se refiere a un isómero de una molécula que tiene sus átomos en una disposición espacial diferente, incluyendo isómero cis- y trans, enantiómero, y confórmero.

El término "opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o situación modificado por este término puede ocurrir, pero no es seguro que ocurra, incluyendo tanto el caso en el que ocurre el evento o la situación como el caso en que no. Por ejemplo, "un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo" significa que el alquilo puede estar presente pero no necesariamente presente, incluyendo tanto el caso en el que el grupo heterocíclico es sustituido con alquilo como el caso en el que el grupo heterocíclico no es sustituido con alquilo.

DE₅₀ (dosis efectiva media): dosis necesaria para que el 50 % de los ratones pierda su reflejo de enderezamiento en una prueba.

DE₉₅ (dosis efectiva del 95 %): dosis necesaria para que el 95 % de los ratones pierda su reflejo de enderezamiento en una prueba.

5 DL₅₀ (dosis letal mediana): dosis necesaria para que el 50 % de los ratones muera en una prueba.

DL₅ (dosis letal del 5 %): dosis necesaria para que el 5 % de los ratones muera en una prueba.

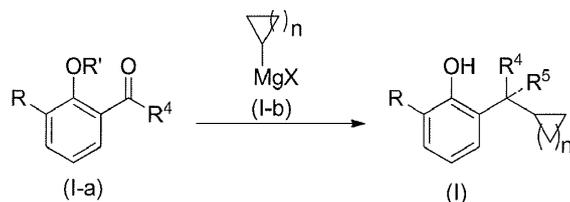
10 Tiempo de inducción de la anestesia y tiempo de mantenimiento de la anestesia: el registro del tiempo se inició a partir de la administración del fármaco, y fueron observados detenidamente los síntomas y cambios generales en los sitios de administración y la respiración de los animales. Si un animal normal fue capaz de girar inmediatamente su cuerpo a la posición vertical normal después de haber sido empujado o recostado sobre su parte posterior, tal reflejo fue determinado como el reflejo de enderezamiento. De otro modo, se registraron la pérdida del reflejo de enderezamiento y el tiempo de pérdida, y un tiempo de recuperación del reflejo se registró cuando el animal recuperó el reflejo de enderezamiento. El periodo desde la finalización de la administración del fármaco hasta la pérdida del reflejo de enderezamiento se registró como el tiempo de inducción de la anestesia, y el periodo desde la pérdida del reflejo de enderezamiento hasta la recuperación del reflejo de enderezamiento se registró como el tiempo de mantenimiento de la anestesia.

IT (índice terapéutico, es decir, DL₅₀/DE₅₀), IS (índice de seguridad, es decir, DL₅/DE₉₅).

DMT (dosis máxima tolerada): la dosis máxima capaz de hacer que el 100 % pierda el índice de enderezamiento sin muerte.

20 Métodos de síntesis para el compuesto de la presente invención

Para realizar la presente invención, se adopta la siguiente solución técnica en la presente invención:



25 realizar una reacción de Grignard entre un compuesto de fórmula general (I-a) y un compuesto de fórmula general (I-b) en un disolvente de tetrahidrofurano, tolueno, éter etílico o metil t-butil éter de -4 °C a 35 °C en una atmósfera de protección de N₂ y dejar que la reacción tenga lugar durante 2 a 20 h con agitación, para proporcionar un compuesto de fórmula general (I);

o

30 realizar una reacción de Grignard entre un compuesto de fórmula general (I-a) y un compuesto de fórmula general (I-b) en un disolvente de tetrahidrofurano, tolueno, éter etílico o metil t-butil éter de -4 °C a 35 °C en una atmósfera de protección de N₂, dejar que la reacción tenga lugar durante 2 a 20 h con agitación y retirar adicionalmente el grupo protector (R') del hidroxilo fenólico para proporcionar un compuesto de fórmula general (I), en donde el agente de desprotección se selecciona entre Pd/C, hidróxido de paladio, Ni Raney, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, fluoruro de tetrabutilamonio, trifluoruro de aluminio, tricloruro de aluminio o trifluoruro de boro;

o

35 realizar una reacción de Grignard entre un compuesto de fórmula general (I-a) y un compuesto de fórmula general (I-b) en un disolvente de tetrahidrofurano, tolueno, éter etílico o metil t-butil éter de -4 °C a 35 °C en una atmósfera de protección de N₂, dejar que la reacción tenga lugar durante 2 a 20 h con agitación, y retirar el hidroxilo del producto de la reacción en una condición de reducción, para proporcionar un compuesto de fórmula general (I);

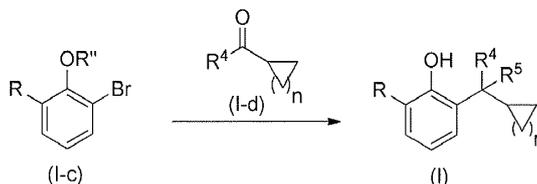
o

40 realizar una reacción de Grignard entre un compuesto de fórmula general (I-a) y un compuesto de fórmula general (I-b) en un disolvente de tetrahidrofurano, tolueno, éter etílico o metil t-butil éter de -4 °C a 35 °C en una atmósfera de protección de N₂, permitir que la reacción tenga lugar durante 2 a 20 h con agitación, retirar el grupo protector (R') del hidroxilo fenólico, y retirar adicionalmente hidroxilo del mismo en una condición de reducción, para proporcionar un compuesto de fórmula general (I), en donde la condición de reducción se selecciona entre trietilsilano/ácido trifluoroacético, Pd/C, cloruro de trimetilsilano/yoduro sódico o disulfuro de carbono/hidruro sódico;

45 X se selecciona entre F, Cl, Br o I; R, R⁴, R⁵ y n tienen las mismas definiciones que aquellas para el compuesto de

fórmula general (I); y R' se define de la manera anterior;

o,



- 5 dejar que un compuesto de fórmula general (I-c) reaccione con Mg en un disolvente de tetrahidrofurano, tolueno, éter etílico, o metil t-butil éter de -4 °C a 35 °C en una atmósfera de protección de N₂ para producir un reactivo de Grignard, permitir que el reactivo de Grignard y un compuesto de fórmula general (I-d) se sometan a una reacción de Grignard durante 2 a 20 h con agitación, y después retirar el grupo protector (R'') del hidroxilo fenólico para proporcionar un compuesto de fórmula general (I), en donde el agente de desprotección es como se ha descrito anteriormente;

o

- 10 permitir que un compuesto de fórmula general (I-c) reaccione con un compuesto de fórmula general (I-d) durante 30 min a 8 h bajo la acción de un reactivo de organolitio en un disolvente de tetrahidrofurano, tolueno, éter etílico o metil t-butil éter de -78 °C a -50 °C en una atmósfera de protección de N₂ y después retirar el grupo protector (R'') del hidroxilo fenólico para proporcionar un compuesto de fórmula general (I), en donde el reactivo de organolitio se selecciona entre n-butilitio, t-butilitio, fenilitio; diisopropilaminolitio o hexametildisililamida de litio, y el agente de desprotección es como se ha descrito anteriormente;

15

o

- 20 permitir que un compuesto de fórmula general (I-c) reaccione con un compuesto de fórmula general (I-d) durante 30 min a 8 h bajo la acción de un reactivo de organolitio en un disolvente de tetrahidrofurano, tolueno, éter etílico o metil t-butil éter de -78 °C a -50 °C en una atmósfera de protección de N₂, después retirar el grupo protector (R'') del hidroxilo fenólico, y adicionalmente retirar hidroxilo del mismo en una condición de reducción, para proporcionar un compuesto de fórmula general (I); en donde la condición de reducción incluye trietilsilano/ácido trifluoroacético, Pd/C, cloruro de trimetilsilano/yoduro sódico o disulfuro de carbono/hidruro sódico y el reactivo de organolitio, el agente de reducción y el agente de desprotección son como se han descrito anteriormente;

20

o

- 25 dejar que un compuesto de fórmula general (I-c) y un compuesto de fórmula general (I-d) se sometan a una reacción de Grignard durante 2 a 20 h con agitación en un disolvente de tetrahidrofurano, tolueno, éter etílico o metil t-butil éter de -4 °C a 35 °C en una atmósfera de protección de N₂, después hacer reaccionar con un agente de alquilación y adicionalmente retirar el grupo protector (R'') del hidroxilo fenólico para proporcionar un compuesto de fórmula general (I); en donde el agente de desprotección es como se ha descrito anteriormente;

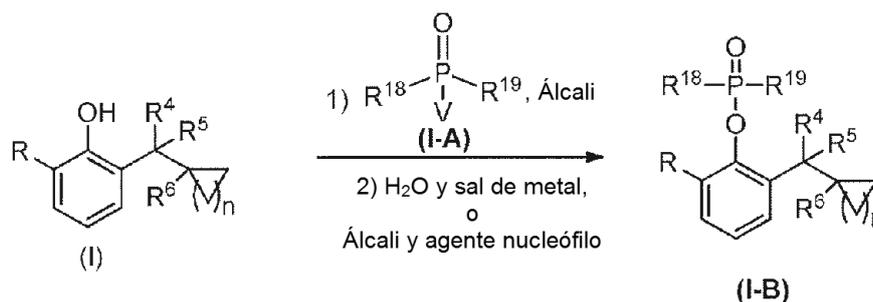
30

dejar que un compuesto de fórmula general (I-c) reaccione con un compuesto de fórmula general (I-d) durante 30 min a 8 h bajo la acción de un reactivo de organolitio de -78 °C a -50 °C, permitir que el producto del mismo reaccione adicionalmente con un agente de alquilación en presencia de hidruro sódico o t-butoxido potásico, y después retirar el grupo protector (R'') del hidroxilo fenólico del mismo para proporcionar un compuesto de fórmula general (I); en donde el agente de alquilación se selecciona entre yodometano, p-toluenosulfonato de metilo, sulfato de dimetilo, bromoetano, p-toluenosulfonato de etilo o sulfato de dietilo, y el reactivo de organolitio, el agente de reducción y el agente de desprotección son como se han descrito anteriormente;

35

en donde R, R⁴, R⁵ y n tienen las mismas definiciones que aquellas para el compuesto de fórmula general (I); y R'' se define de la manera anterior.

- 40 La presente invención se refiere a un método para preparar un compuesto de profármaco de fórmula general (A) de acuerdo con la presente invención, que comprende:



en donde, R¹⁸ o R¹⁹ se selecciona cada uno independientemente entre F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀ o alcoxi C₁₋₁₀; V se selecciona entre F, Cl, Br, I; y n, R, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen las mismas definiciones que aquellas en la f\u00f3rmula general (I);

5 permitir que un compuesto de f\u00f3rmula general (I) y un compuesto de f\u00f3rmula general (I-A) se sometan a sustituci\u00f3n nucle\u00f3fila bajo la acci\u00f3n de un \u00e1lcali para proporcionar directamente un compuesto de f\u00f3rmula general (I-B); o

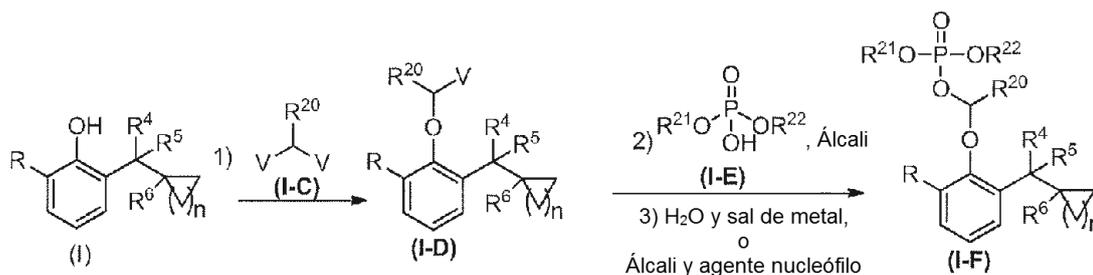
permitir que un compuesto de f\u00f3rmula general (I) y un compuesto de f\u00f3rmula general (I-A) se sometan a sustituci\u00f3n nucle\u00f3fila bajo la acci\u00f3n de un \u00e1lcali para proporcionar un intermedio para un compuesto de f\u00f3rmula general (I-B), y someter el intermedio a hidr\u00f3lisis y despu\u00e9s a una reacci\u00f3n de intercambio con una sal met\u00e1lica para proporcionar un compuesto de f\u00f3rmula general (I-B); o

10 permitir que un compuesto de f\u00f3rmula general (I) y un compuesto de f\u00f3rmula general (I-A) se sometan a sustituci\u00f3n nucle\u00f3fila bajo la acci\u00f3n de un \u00e1lcali para proporcionar un intermedio para un compuesto de f\u00f3rmula general (I-B), y permitir que el intermedio reaccione adicionalmente con un reactivo nucle\u00f3filo bajo la acci\u00f3n de un \u00e1lcali para proporcionar un compuesto de f\u00f3rmula general (I-B);

15 en la etapa 1) anterior, (I-b) es un compuesto basado en halofosforilo, en donde R¹⁸ o R¹⁹ se selecciona entre F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀ o alcoxi C₁₋₁₀; el \u00e1lcali incluye \u00e1lcali inorg\u00e1nico u org\u00e1nico, preferiblemente trietilamina, diisopropiletamina o hidruro s\u00f3dico; la temperatura de reacci\u00f3n seleccionada es de -80 \u00b0C a 150 \u00b0C; y la duraci\u00f3n de la reacci\u00f3n es de 5 min a 2 d\u00edas;

20 en la etapa 2) anterior, la sal met\u00e1lica es una sal org\u00e1nica o inorg\u00e1nica de metal, preferiblemente una sal de metal alcalino o sal de metal alcalinot\u00e9rreo; el \u00e1lcali incluye \u00e1lcali inorg\u00e1nico u org\u00e1nico, preferiblemente trietilamina, diisopropiletamina o hidruro s\u00f3dico; la temperatura de reacci\u00f3n seleccionada es de -80 \u00b0C a 150 \u00b0C; y la duraci\u00f3n de la reacci\u00f3n es de 5 min a 2 d\u00edas;

o,



25 en donde, R²⁰, R²¹ y R²² se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I o alquilo C₁₋₁₀; V se selecciona entre F, Cl, Br, I; y n, R, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen las mismas definiciones que aquellas en la f\u00f3rmula general (I);

permitir que un compuesto de f\u00f3rmula general (I) y un compuesto de f\u00f3rmula general (I-C) se sometan a una sustituci\u00f3n nucle\u00f3fila para proporcionar un compuesto de f\u00f3rmula general (I-D); y despu\u00e9s

permitir que el compuesto de f\u00f3rmula general (I-D) y un compuesto de f\u00f3rmula general (I-E) se someta a sustituci\u00f3n nucle\u00f3fila bajo la acci\u00f3n de un \u00e1lcali para proporcionar directamente un compuesto de f\u00f3rmula general (I-F); o

30 permitir que el de f\u00f3rmula general (I-D) y un compuesto de f\u00f3rmula general (I-E) se someta a sustituci\u00f3n nucle\u00f3fila bajo la acci\u00f3n de un \u00e1lcali para proporcionar un intermedio para un compuesto de f\u00f3rmula general (I-F), y someter el intermedio a hidr\u00f3lisis y despu\u00e9s a una reacci\u00f3n de intercambio con una sal met\u00e1lica para proporcionar un compuesto de f\u00f3rmula general (I-F); o

35 permitir que el compuesto de f\u00f3rmula general (I-D) y un compuesto de f\u00f3rmula general (I-E) se sometan a sustituci\u00f3n nucle\u00f3fila bajo la acci\u00f3n de un \u00e1lcali para proporcionar un intermedio para un compuesto de f\u00f3rmula general (I-F), y

permitir que el intermedio reaccione adicionalmente con un reactivo electrófilo bajo la acción de un álcali para proporcionar un compuesto de fórmula general (I-F);

5 en la etapa 1) anterior, (I-C) es preferiblemente un compuesto doblemente sustituido con un halógeno, V es preferiblemente F, Cl, Br o I; la temperatura de la reacción preferida es de 0 °C a 150 °C; y la duración de la reacción preferida es de 0,5 a 12 h;

en la etapa 2) anterior, (I-E) es un compuesto basado en fosfato, en donde R²¹ y R²² son preferiblemente H, F, Cl, Br, I o alquilo C₁₋₁₀; el álcali incluye álcali inorgánico u orgánico, preferiblemente trietilamina, diisopropilamina o hidruro sódico; la temperatura de reacción seleccionada es de -50 °C a 150 °C; y la duración de la reacción es de 5 min a 2 días;

10 en la etapa 3) anterior, la sal metálica es una sal orgánica o inorgánica de metal, preferiblemente una sal de metal alcalino o sal de metal alcalinotérreo; el álcali incluye álcali inorgánico u orgánico, preferiblemente trietilamina, diisopropilamina o hidruro sódico; la temperatura de reacción seleccionada es de -80 °C a 150 °C; y la duración de la reacción es de 5 min a 2 días.

Descripción de los dibujos

15 La Figura 1 es una representación esquemática de los efectos de la administración intravenosa de una emulsión para inyección del Compuesto de ensayo 16 y propofol sobre la frecuencia cardíaca (bpm) de perros de raza Beagle conscientes ($\bar{X} \pm SD$, n=4);

20 La Figura 2 es una representación esquemática de los efectos de la administración intravenosa de una emulsión para inyección del Compuesto de ensayo 16 y propofol sobre la presión media arterial (mmHg) de perros de raza Beagle conscientes ($\bar{X} \pm SD$, n=4);

La Figura 3 muestra los resultados de medición de la concentración del IFA en fase acuosa.

Realizaciones detalladas

25 Las soluciones técnicas de la presente invención se describirán más adelante junto con los Dibujos y Ejemplos. Las estructuras de los compuestos se determinaron por resonancia magnética nuclear (RMN) y/o espectrometría de masas (EM). Los desplazamientos de RMN (δ) se muestran en la unidad de 10⁻⁶ (ppm). Para medición de RMN, se utilizaron espectrómetros de RMN (Bruker Avance III 400 y Bruker Avance 300), dimetilsulfóxido sustituido con deuterio (DMSO-d₆), cloroformo sustituido con deuterio (CDCl₃) y metanol sustituido con deuterio (CD₃OD) como disolventes, y se utilizó tetrametilsilano (TMS) como patrón interno.

Para medición de EM, se utilizaron Agilent 6120B(IEN) y Agilent 6120B(APCI).

30 Para medición de HPLC, se utilizó un cromatógrafo de fase líquida de alta presión Agilent 1260DA (Zorbax SB-C18 100 × 4,6 mm, 3,5 μM).

Para la placa de gel de sílice para cromatografía de capa fina (TLC), se utilizó gel de sílice HSGF254 (Yantai Yellow Sea) o GF254 (Qingdao). La placa de gel de sílice para TLC tenía la especificación de 0,15 mm a 0,20 mm, mientras que la purificación y separación de TLC utilizaba una especificación de 0,4 mm a 0,5 mm.

35 Para cromatografía en columna, generalmente se empleó un gel de sílice malla 200 a 300 de geles de sílice Yantai Yellow Sea como transportador.

Pueden sintetizarse materiales de partida conocidos junto con la presente invención siguiendo o utilizando métodos conocidos en la técnica, o pueden adquirirse de compañías, tales como Titansci, Energy Chemical, Demochem (Shanghai), Kelong Chemical (Chengdu), Accela ChemBio, y J&K Scientific.

40 Una atmósfera de N₂ significa que el recipiente de reacción está conectado a un globo de N₂ de aproximadamente 1 l de volumen.

Una atmósfera de H₂ significa que el recipiente de reacción está conectado a un globo de H₂ de aproximadamente 1 l de volumen.

45 Las reacciones de hidrogenación implican generalmente una operación de formación de vacío y carga de H₂ repitiendo 3 veces.

En el Ejemplo, a menos que se especifique particularmente, las reacciones se realizaron en una atmósfera de N₂.

En el Ejemplo, a menos que se especifique particularmente, soluciones se refieren a soluciones acuosas.

En el Ejemplo, a menos que se especifique particularmente, las temperaturas de reacción son temperatura ambiente, del modo más adecuado temperatura ambiente como temperatura de reacción es de 20 °C a 30 °C.

Me: metilo;

Et: etilo;

Bn: bencilo;

Bz, benzoilo;

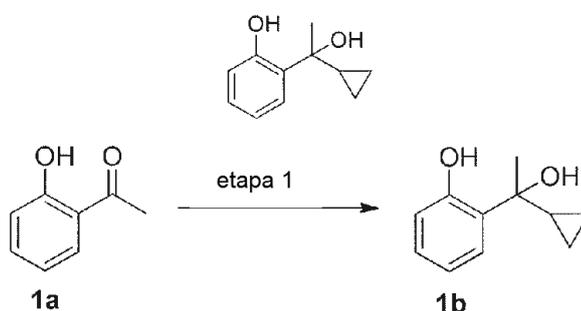
5 DMSO: dimetilsulfóxido;

Solución salina: suero fisiológico;

Soluto HS15: ácido esteárico de polietilenglicol 15;

TR: tiempo de retención de un pico.

Intermedio 1: 2-(1-ciclopropil-1-hidroxi)etilfenol (1b)



10

En una atmósfera de nitrógeno, se agitó tetrahidrofurano (200 ml) en 2-hidroxi acetofenona (1a) (15,00 g, 0,11 mol, Energy), se añadió gota a gota lentamente con una solución de bromuro de ciclopropil magnesio en tetrahidrofurano (440 ml, 0,44 mol, 1 M), se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) en un baño de hielo-agua. La mezcla se extrajo con diclorometano (125 ml × 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (100 ml × 3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano / acetato de etilo (v/v) = 50:1) para obtener 2-(1-ciclopropil-1-hidroxi)etilfenol (1b) en forma de un aceite de color pardo (18,10 g, rendimiento: 92 %).

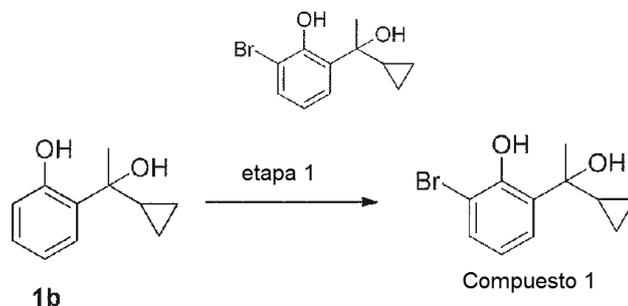
15

EM m/z (IEN): 177,1 [M-1].

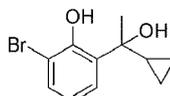
20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,10 (s, 1H), 7,22-7,14 (m, 2H), 6,91-6,80 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,36-1,45 (m, 1H), 0,36-0,68 (m, 4H).

Ejemplo 1

2-bromo-6-(1-ciclopropil-1-hidroxi)etilfenol (Compuesto 1)



25 Etapa 1: 2-bromo-6-(1-ciclopropil-1-hidroxi)etilfenol (Compuesto 1)



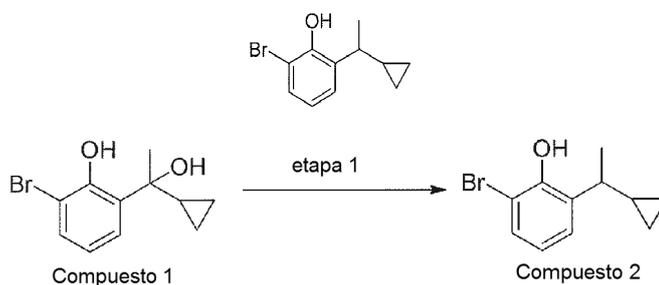
Se añadieron 2-(1-ciclopropil-1-hidroxietil)fenol (1b) (12,72 g, 71,37 mmol, Intermedio 1), diclorometano (125 ml) y diisopropilamina (0,73 g, 7,14 mmol) por consiguiente en un matraz de reacción, se enfriaron con un baño de hielo-agua, se añadió N-bromosuccinimida (12,70 g, 71,37 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 h en un baño de hielo-agua. La mezcla de reacción se lavó con salmuera saturada (100 ml × 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/ acetato de etilo (v/v) = 50:1) para obtener 2-bromo-6-(1-ciclopropil-1-hidroxietil)fenol (Compuesto 1) en forma de un sólido de color blanco (7,52 g, rendimiento 41 %, HPLC: 98,26 %).

EM m/z (IEN): 254,9 [M-1], 257,9 [M+1].

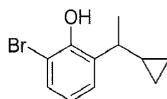
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,53 (s, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,72 (t, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,41-1,38 (m, 1H), 0,67 (m, 2H), 0,54-0,42 (m, 2H).

Ejemplo 2

2-bromo-6-(1-ciclopropiletil)fenol (Compuesto 2)



15 Etapa 1: 2-bromo-6-(1-ciclopropiletil)fenol (Compuesto 2)



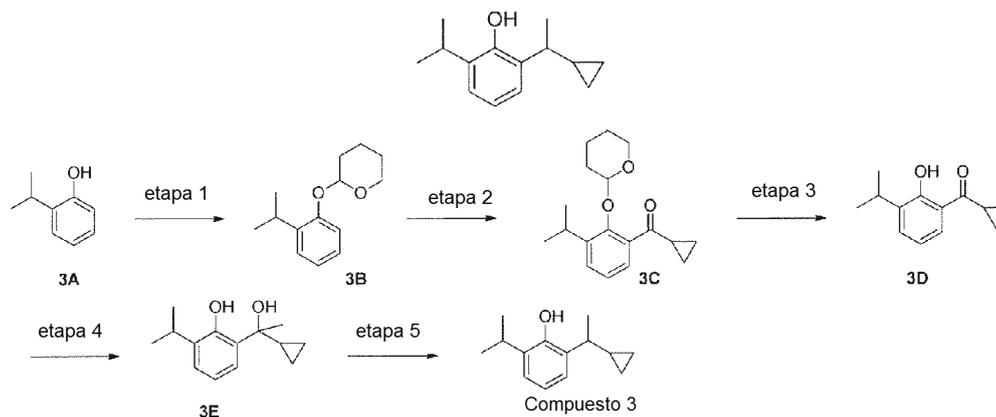
En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron en secuencia 2-bromo-6-(1-ciclopropil-1-hidroxietil)fenol (Compuesto 1) (0,25 g, 0,97 mmol), diclorometano (200 ml) y trietilsilano (0,57 g, 4,86 mmol) en un matraz de reacción. La mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua. Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1,11 g, 9,72 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml × 1) y salmuera saturada (30 ml × 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano / acetato de etilo (v/v) = 50:1) para dar 2-bromo-6-(1-ciclopropiletil)fenol (Compuesto 2) en forma de un aceite incoloro (0,16 g, rendimiento 69 %, HPLC: 96,89 %).

25 EM m/z (IEN): 240,9 [M-1], 241,9 [M+1].

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,29 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,79 (t, 1H), 5,58 (s, 1H), 2,48-2,40 (m, 1H), 1,29 (d, 3H), 1,07-0,98 (m, 1H), 0,61-0,43 (m, 2H), 0,26-0,16 (m, 2H).

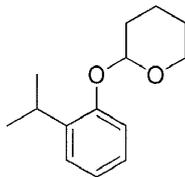
Ejemplo 3

2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropilfenol (Compuesto 3)



30

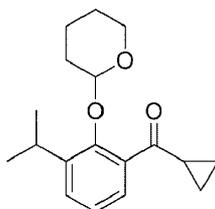
Etapa 1: 2-(2-isopropilfenoxi)tetrahidropirano (3B)



5 Se añadieron 2-isopropilfenol (3A) (10,00 g, 73,40 mmol), 3,4-2H-dihidropirano y diclorometano (50 ml) en un matraz de reacción. Después de agitar la mezcla concienzudamente, se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (1,86 g, 7,40 mmol), seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se añadió con agua (30 ml), se extrajo con diclorometano (30 ml × 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (30 ml × 3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo (v/v) = 500:1) para obtener 2-(2-isopropilfenoxi)tetrahidropirano (3B) en forma de un aceite incoloro (13,4 g, rendimiento: 82,71 %, HPLC: 99,15 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,25-7,20 (m, 1H), δ 7,15-7,09 (m, 2H), δ 6,97-6,93 (m, 1H), δ 5,44-5,42 (m, 1H), δ 3,94-3,88 (m, 1H), δ 3,65-3,62 (m, 1H), δ 3,39-3,22 (m, 1H), δ 1,90-1,86 (m, 1H), δ 1,73-1,67 (m, 2H), δ 1,60-1,54 (m, 3H), δ 1,25 (2d, 6H).

Etapa 2: ciclopropil-(3-isopropil-2-tetrahidropiran-2-iloxi-fenil)metanona (3C)

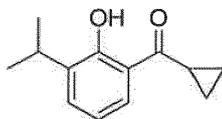


15 En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 2-(2-isopropilfenoxi)tetrahidropirano (3B) (10,00 g, 45,40 mmol) y tetrahidrofurano seco (30 ml) en un matraz de reacción. La mezcla se enfrió a -20 °C con un baño de hielo seco. Se añadió N-butilitio 2,5 M (20,00 ml, 50,00 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió N-metoxi-N-metil ciproterona amida (7,00 g, 54,20 mmol) a -20 °C con un baño de hielo seco, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml) en un baño de hielo-agua, se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (30 ml × 3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener ciclopropil-(3-isopropil-2-tetrahidropiran-2-oxifenil)metanona (3C) en forma de un líquido de color rojo (17,4 g, producto en bruto, HPLC: 68,00 %), que se sometió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

25

Etapa 3: ciclopropil-(2-hidroxi-3-isopropil-fenil)metanona (3D)



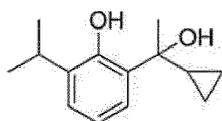
30 Se añadieron ciclopropil-(3-isopropil-2-tetrahidropiran-2-iloxi-fenil)metanona (3C) (17,4 g, producto en bruto) y metanol (50 ml) en el matraz de reacción. La mezcla se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se añadió una solución de ácido clorhídrico (2 M, 35 ml, 70,00 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante media hora. La mezcla de reacción se trató con bicarbonato sódico acuoso saturado hasta pH = 6, se concentró al vacío, se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml × 3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo (v/v) = 300:1) para proporcionar ciclopropil-(2-hidroxi-3-isopropil-fenil)metanona (3D) en forma de un líquido incoloro (7,23 g, el rendimiento total de dos etapas: 78,26 %, HPLC: 96,29 %).

35

EM m/z (IEN): 205,1 (M-1).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,98 (s, 1H), δ 8,08 (dd, 1H), δ 7,51 (dd, 1H), δ 6,98 (t, 1H), δ 3,34-3,26 (m, 1H), δ 3,04-3,01 (m, 1H), δ 1,19-1,12 (m, 10H).

40 Etapa 4: 2-(1-ciclopropil-1-hidroxi-etil)-6-isopropil-fenol (3E)

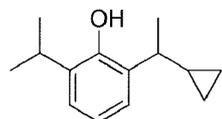


5 Se añadieron ciclopropil-(2-hidroxi-3-isopropil-fenil)metanona (3D) (10 g, 48,80 mmol) y tolueno seco (50 ml) en un matraz de reacción, en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se enfrió a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un baño de hielo seco, se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio en hexano (3 M, 49,00 ml, 146,30 mmol), seguido de agitación durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 ml \times 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (100 ml \times 3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo / acetato de etilo (v/v) = 50:1) para obtener 2-(1-ciclopropil-1-hidroxi-etil)-6-isopropil-fenol (3E) en forma de un líquido de color amarillo (10,2 g, rendimiento: 95,17 %, HPLC: 97,96 %).

EM m/z (IEN): 219,1 (M-1).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,32 (dd, 1H), δ 7,24 (dd, 1H), δ 7,13 (t, 1H), δ 4,64 (s, 1H), δ 3,43-3,36 (m, 1H), δ 1,56 (s, 3H), δ 1,37-1,31 (m, 1H), δ 1,27 (d, 6H), δ 0,54-0,39 (m, 4H).

Etapa 5: 2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropilfenol (Compuesto 3)



15 Se añadieron 2-(1-ciclopropil-1-hidroxi-etil)-6-isopropil-fenol (3E) (3 g, 13,80 mmol), trietilsilano (6,42 g, 55,21 mmol) y diclorometano (25 ml) en un matraz de reacción, la mezcla se enfrió a $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ con un baño de hielo seco, se añadió lentamente ácido trifluoroacético (12,59 g, 110,40 mmol), seguido de agitación durante 2 h con una temperatura por debajo de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se extrajo con diclorometano (100 ml \times 3).

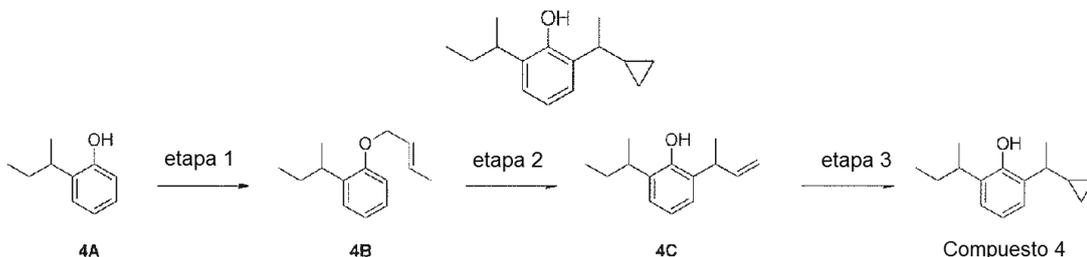
20 Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml \times 3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo (v/v) = 100:1) para proporcionar 2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropilfenol (Compuesto 3) en forma de un líquido incoloro (2,02 g, rendimiento: 71,63 %, HPLC: 98,58 %).

EM m/z (IEN): 203,1 (M-1).

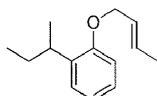
25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,13 (dd, 1H), δ 7,08 (dd, 1H), δ 4,93 (s, 1H), δ 3,20-3,13 (m, 1H), δ 2,53-2,46 (m, 1H), δ 1,29 (d, 3H), δ 1,26 (d, 6H), δ 1,07-1,05 (m, 1H), δ 0,58-0,45 (m, 2H), δ 0,24-0,16 (m, 2H).

Ejemplo 4

2-sec-butil-6-(1-ciclopropiletil)fenol (Compuesto 4)



30 Etapa 1: 1-(but-2-enilo)-2-sec-butilbenceno (4B)



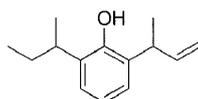
35 Se añadieron en secuencia 2-sec-butilfenol (4A) (20,00 g, 0,13 mol), éter dietílico anhidro (100 ml), crotonil alcohol (14,42 g, 0,20 mol) y trifetil fosfina (52,46 g, 0,20 mol) en un matraz de reacción, se añadió gota a gota lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (40,44 g, 0,20 mol) en un baño de hielo y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por

cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano / acetato de etilo (v/v) = 300:1) para obtener 1-(but-2-eniloxi)-2-sec-butilbenceno (4B) en forma de un aceite de color amarillo claro (20,40 g, rendimiento: 76,8 %).

EM m/z (IEN): 205,1 [M+1].

5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,16 (dd, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,94-6,90 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 5,90-5,69 (m, 2H), 4,44 (t, 2H), 3,15-3,00 (m, 1H), 1,75 (dd, 3H), 1,68-1,50 (m, 2H), 1,17 (d, 3H), 0,85 (t, 3H).

Etapa 2: 2-(but-3-en-2-il)-6-sec-butilfenol (4C)

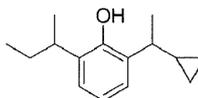


10 En el matraz de reacción, se añadió 1-(but-2-eniloxi)-2-sec-butilbenceno (4B) (10,00 g, 0,05 mol), se agitó a 200 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano) para proporcionar 2-(but-3-en-2-il)-6-sec-butilfenol (4C) en forma de un aceite de color amarillo claro (1,74 g, rendimiento 17,4 %, HPLC: 96,50 %).

EM m/z (IEN): 203,1 [M-1].

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,06 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,14-6,02 (m, 1H), 5,30-5,16 (m, 3H), 3,70-3,57 (m, 1H), 3,05-2,92 (m, 1H), 1,72-1,50 (m, 2H), 1,42 (d, 3H), 1,22 (d, 3H), 0,87 (t, 3H).

Etapa 3: 2-sec-butil-6-(1-ciclopropiletil)fenol (Compuesto 4)



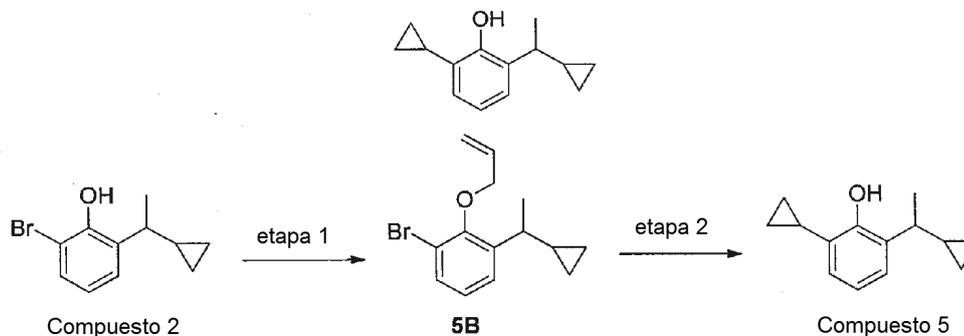
15 En una atmósfera de nitrógeno, se añadió diclorometano (10 ml) en un matraz de reacción, se añadieron lentamente gota a gota dietilcinc (1,21 g, 9,80 mmol) y ácido trifluoroacético (1,12 g, 9,80 mmol) en un baño de hielo, la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió yoduro de metileno (2,63 g, 9,80 mmol) con un baño de hielo y se agitó durante 30 min. Se añadió 2-(but-3-en-2-il)-6-sec-butilfenol (4C) (1,00 g, 4,90 mmol), durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de ácido clorhídrico (1 M, 30 ml), se extrajo con diclorometano (30 ml × 2) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (30 ml × 3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano) para obtener 2-sec-butil-6-(1-ciclopropiletil)fenol (Compuesto 4) en forma de un aceite de color amarillo claro (0,60 g, rendimiento: 56,6 %, HPLC: 96,87 %).

25 EM m/z (IEN): 217,1 [M-1].

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,14-7,08 (m, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,89 (t, 1H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,57-2,44 (m, 1H), 1,74-1,51 (m, 2H), 1,30 (d, 3H), 1,24 (d, 3H), 1,10-1,00 (m, 1H), 0,89 (t, 3H), 0,62-0,40 (m, 2H), 0,27-0,10 (m, 2H).

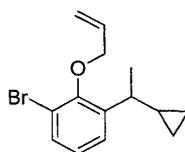
Ejemplo 5

2-ciclopropil-6-(1-ciclopropiletil)fenol (Compuesto 5)



30

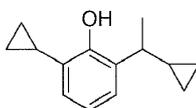
Etapa 1: 2-(aliloxi)-1-bromo-3-(1-ciclopropiletil)benceno (5B)



5 Se añadieron 2-bromo-6-(1-ciclopropiletil)fenol (Compuesto 2) (10,00 g, 41,47 mmol), carbonato potásico (11,46 g, 82,94 mmol) y acetonitrilo (100 ml) en un matraz de reacción acorde, la mezcla se calentó a 40 °C y se agitó durante 30 minutos. Se añadió bromuro de alilo (34,20 g, 300 mmol) y se agitó a 40 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo) para proporcionar 2-(aliloxi)-1-bromo-3-(1-ciclopropiletil)benceno (5B) en forma de un aceite incoloro (10,50 g, rendimiento: 90,0 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,41(dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,15-6,07 (m, 1H), 5,46-5,27 (m, 2H), 4,45-4,41 (m, 2H), 2,52-2,44 (m, 1H), 1,29 (d, 3H), 1,01-0,95 (m, 1H), 0,59-0,38 (m, 2H), 0,25-0,12 (m, 2H).

10 Etapa 2: 2-ciclopropil-6-(1-ciclopropiletil)fenol (Compuesto 5)



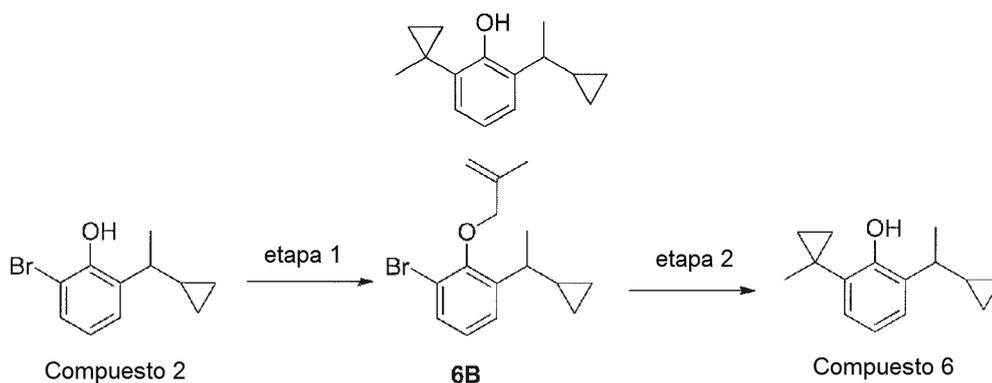
15 Se añadieron 2-(aliloxi)-1-bromo-3-(1-ciclopropiletil)benceno (5B) (10,00 g, 35,81 mmol) y éter dietílico anhidro (200 ml) un matraz de reacción en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó concienzudamente. Se añadió lentamente N-butilitio (30 ml, 2,5 M) a una temperatura de -75 °C con un baño de hielo seco y se agitó a -75 °C durante 1 h. Se añadió lentamente N,N,N',N'-tetrametilendiamina (9,57 g, 82,37 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La reacción se detuvo con una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (200 ml × 2), se lavó con salmuera (200 ml × 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo) para obtener 2-ciclopropil-6-(1-ciclopropiletil)fenol (Compuesto 5) en forma de un aceite de color amarillo (480 mg, rendimiento: 6,6 %, HPLC: 99 %).

EM m/z (IEN): 201,1 [M-1].

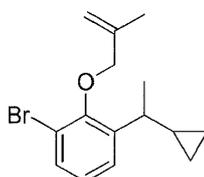
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,19 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,84 (t, 1H), 5,60 (s, 1H), 2,51-2,43 (m, 1H), 1,77-1,74 (m, 1H), 1,31 (d, 3H), 1,12-0,98 (m, 1H), 0,98-0,95 (m, 2H), 0,67-0,63 (m, 2H), 0,63-0,39 (m, 2H), 0,24-0,16 (m, 2H).

Ejemplo 6

25 2-(1-ciclopropiletil)-6-(1-metilciclopropil)fenol (Compuesto 6)



Etapa 1: 1-bromo-3-(1-ciclopropiletil)-2-((2-metilalil)oxi)benceno (6B)

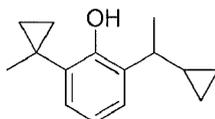


30 Se añadieron en secuencia 2-bromo-6-(1-ciclopropiletil)fenol (Compuesto 2) (10,00 g, 41,47 mmol), carbonato

potásico (11,46 g, 82,94 mmol) y acetonitrilo (100 ml) en un matraz de reacción. La mezcla se calentó a 40 °C y se agitó durante 30 minutos y se añadió 3-bromo-2-metilpropeno (34,20 g, 300 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo) para proporcionar 1-bromo-3-(1-ciclopropiletil)-2-((2-metilalil)oxi)benceno (6B) en forma de un aceite incoloro (10,50 g, rendimiento: 90,0 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,39 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,98 (t, 1H), 5,14-4,98 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 2,50-2,41 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,28 (d, 3H), 0,96-0,94 (m, 1H), 0,59-0,36 (m, 2H), 0,22-0,12 (m, 2H).

Etapa 2: 2-(1-ciclopropiletil)-6-(1-metilciclopropil)fenol (Compuesto 6)



10 En una atmósfera de nitrógeno, Se añadieron 1-bromo-3-(1-ciclopropiletil)-2-((2-metilalil)oxi)benceno (6B) (10,57 g, 35,81 mmol) y éter dietílico anhidro (200 ml) en un matraz de reacción. La mezcla se agitó bien y se enfrió a -75 °C con un baño de hielo seco. Se añadió lentamente N-butillitio (30 ml, 2,5 M) en la mezcla, seguido de 1h de agitación a -75 °C. Se añadió lentamente N,N -tetrametiletilendiamina (9,57 g, 82,37 mmol). La mezcla se recuperó a temperatura ambiente después de la adición y se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml × 2), se lavó con salmuera (200 ml × 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo) para proporcionar 2-(1-ciclopropiletil)-6-(1-metilciclopropil)fenol (Compuesto 6) en forma de un aceite de color amarillo (600 mg, rendimiento: 8,0 %, HPLC: 97 %).

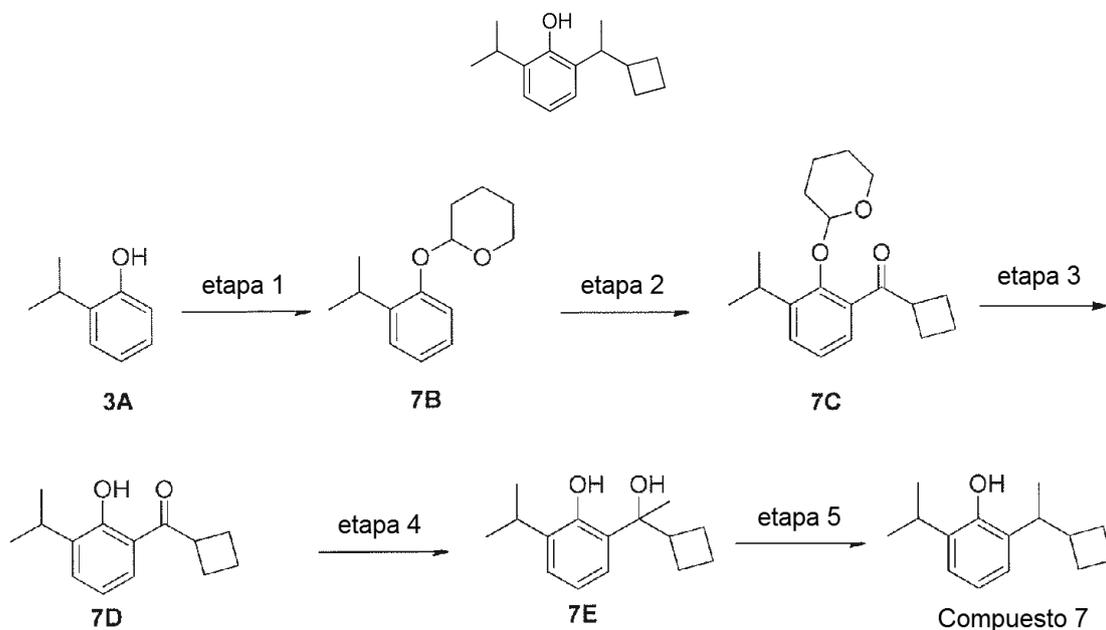
20 EM m/z (IEN): 215,1 [M-1].

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,22 (dd, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,86 (t, 1H), 5,76 (s, 1H), 2,54-2,46 (m, 1H), 1,35-1,05 (m, 6H), 0,83-0,81 (m, 1H), 0,57-0,54 (m, 4H), 0,42-0,39 (m, 2H), 0,23-0,18 (m, 2H).

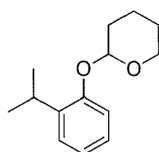
Ejemplo 7

2-(1-ciclobutyletil)-6-isopropilfenol (Compuesto 7)

25

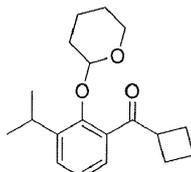


Etapa 1: 2-(2-isopropilfenoxi)tetrahidropirano (7B)



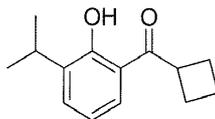
- 5 Se añadieron 2-isopropilfenol (3A) (1,5 Kg, 11,01 mol) y diclorometano (6 l) en un matraz de reacción, la mezcla se agitó bien y se añadió con tolueno-4-sulfonato de piridinio (276,78 g, 1,10 mol). Se añadió gota a gota 2H-3,4-dihidropirano (1,39 Kg, 16,52 mol) en un baño de agua enfriada con hielo y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 l × 3), una solución de hidróxido sódico (2 l × 4), agua (2 l × 2) y salmuera (2 l × 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener 2-(2-isopropilfenoxi)tetrahidropirano (7B) (producto en bruto), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: ciclobutil(3-isopropil-2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)metanona (7C)



- 10 En una atmósfera de nitrógeno, Se añadieron 2-(2-isopropilfenoxi)tetrahidropirano (7B) (33,00 g, producto en bruto) y tetrahidrofurano (150 ml) en un matraz de reacción, se enfriaron a -35 °C con un baño de hielo seco, se añadió gota a gota lentamente N-butillitio (72 ml, 2,5 M) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió lentamente N-metoxi-N-metilciclobutanocarboxamida (30,00 g, 210,00 mmol) a -35 °C, se agitó a temperatura ambiente durante 4 h.
- 15 En un baño de agua enfriada con hielo, la reacción se interrumpió con una solución de cloruro de amonio saturado, se extrajo con acetato de etilo (150 ml × 2), se lavó con salmuera (200 ml × 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener ciclobutil(3-isopropil-2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)fenil) metanona (7C) en forma de un aceite de color rojo (producto en bruto), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: ciclobutil(2-hidroxi-3-isopropilfenil)metanona (7D)

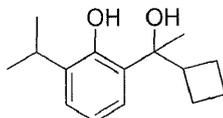


- 20 En un baño de agua enfriada con hielo, se disolvió ciclobutil(3-isopropil-2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)fenil) metanona (7C) (50,00 g, producto en bruto) en una solución de ácido clorhídrico en metanol (1 M, 120 ml) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) hasta pH = 6~7, se concentró al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (120 ml × 2), se lavó con salmuera saturada (100 ml × 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía
- 25 en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo) para proporcionar ciclobutil(2-hidroxi-3-isopropilfenil)metanona (7D) en forma de un aceite de color amarillo (15,00 g, rendimiento: 45,9 %).

EM m/z (IEN): 217,1 [M-1].

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 12,84 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 6,83 (t, 1H), 4,09-4,00 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 2,51-2,42 (m, 2H), 2,34-2,26 (m, 2H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,24 (d, 6H).

- 30 Etapa 4: 2-(1-ciclobutil-1-hidroxietil)-6-isopropilfenol (7E)

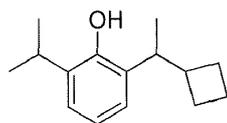


- 35 En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron ciclobutil(2-hidroxi-3-isopropilfenil)metanona (7D) (12,00 g, 54,97 mmol) y tetrahidrofurano (36 ml) en un matraz de reacción, se añadió bromuro de metilmagnesio (46 ml, 3 M) con un baño de hielo, se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (120 ml × 2), se lavó con salmuera saturada (100 ml × 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo (v/v) = 50/1) para obtener 2-(1-ciclobutil-1-hidroxietil)-6-isopropilfenol (7E) en forma de un sólido de color blanco (11,20 g, rendimiento: 86,8 %).

EM m/z (IEN): 233,2 [M-1].

- 40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,11 (dd, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,77 (t, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 2,99-2,91 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 6H), 1,70-1,63 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,23 (d, 6H).

Etapa 5: 2-(1-ciclobutiletíl)-6-isopropilfenol (Compuesto 7)



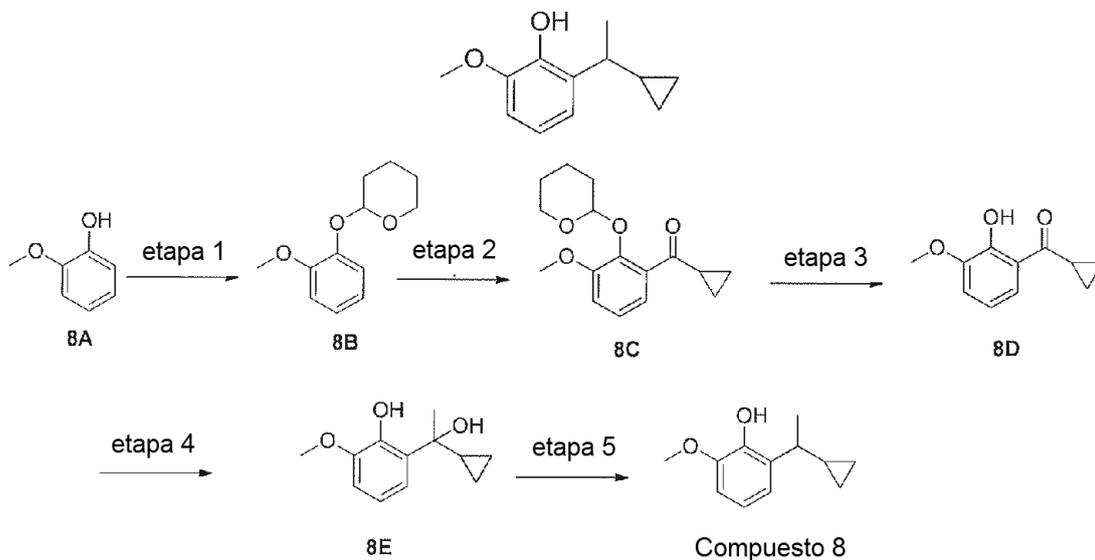
Se añadieron 2-(1-ciclobutil-1-hidroxi-etil)-6-isopropilfenol (7E) (10,40 g, 44,40 mmol) y diclorometano (100 ml) en un matraz de reacción, se añadió con trietilsilano (10,30 g, 88,80 mmol), se agitó durante 10 minutos. Se enfrió a $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ con un baño de hielo seco, se añadió lentamente ácido trifluoroacético (40,50 g, 355,20 mmol) y se agitó durante 40 minutos, se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta pH 7. La capa orgánica se combinó, se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (11,60 g, 44,40 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo) para proporcionar 2-(1-ciclobutiletíl)-6-isopropilfenol (Compuesto 7) en forma de un sólido de color amarillo claro (8,20 g, rendimiento: 84,5 %, HPLC: 98 %).

EM m/z (IEN): 217,2 [M-1].

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,03 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,86 (t, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,18-3,11 (m, 1H), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,16-2,13 (m, 1H), 1,82-1,75 (m, 4H), 1,70-1,49 (m, 1H), 1,26 (d, 6H), 1,14 (d, 3H).

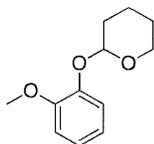
Ejemplo 8

2-(1-ciclopropiletíl)-6-metoxi-fenol (compuesto 8)



15

Etapa 1: 2-(2-metoxifenoxi)tetrahidropirano (8B)



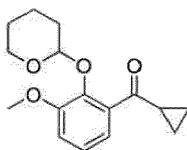
20

Se añadieron 4-bromo-2-metoxifenol (8A) (200 g, 1,6 mol, JINZHI Chemical Co.), tolueno-4-sulfonato de piridinio (40,4 g, 0,16 mol, Chemlin) y diclorometano (1,6 l) en un matraz de reacción acorde. A temperatura ambiente, se añadió lentamente dihidropirano (203,3 g, 2,4 mol, DEMO Medical Tech) en la mezcla de reacción y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se lavó con una solución de hidróxido sódico (1 M, 1 l \times 3), agua (1 l \times 2) y una solución saturada de cloruro sódico (1 l \times 1), la capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para obtener 2-(2-metoxifenoxi)tetrahidropirano (8B) en forma de un líquido de color rojo (280 g, rendimiento: 84,4 %, HPLC: 98,65 %).

25

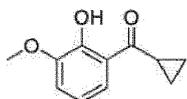
EM m/z (IEN): 209. (M+1).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,59-1,86 (m, 4H), 1,87-3,00 (m, 3H), 3,03-3,61 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,37 (t, 1H), 6,86-6,99 (m, 3H), 7,12-7,14 (m, 1H). Etapa 2: ciclopropil-(3-metoxi-2-tetrahidropiran-2-iloxi-fenil)metanona (8C)



5 En el matraz de reacción, se añadieron 2-(2-metoxifenoxi)tetrahidropirano (8B) (200 g, 0,96 mol) y tetrahidrofurano (1000 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se enfriaron a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ con un baño de hielo seco-acetona, se añadió gota a gota lentamente n-Butillitio (460 ml, 1,15 mol, 2,5 M, Energy Chemical), se agitó a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h. Se añadió N-metil-N-metoxiacetamida (186 g, 1,44 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (1000 ml), la fase orgánica se recogió, se lavó con agua (1000 ml \times 2) y salmuera (1000 ml \times 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para obtener ciclopropil-(3-metoxi-2-tetrahidropiran-2-iloxi-fenil)metanona (8C) en forma de un líquido de color rojo (280 g, producto en bruto), que se sometió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Etapa 3: ciclopropil-(2-hidroxi-3-metoxi-fenil)metanona (8D)

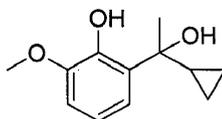


15 Se añadió ciclopropil-(3-metoxi-2-tetrahidropiran-2-iloxi-fenil)metanona (8C) (280 g, 1,01 mol) en un matraz de reacción, se añadió una solución de ácido clorhídrico en metanol (1 M, 560 ml) en un baño de hielo, se agitó durante 30 minutos. Se añadió carbonato sódico para ajustar el pH a aproximadamente 7. Se añadió agua (200 ml), la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml \times 3), se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (200 ml \times 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se concentraron para generar ciclopropil-(2-hidroxi-3-metoxi-fenil)metanona (8D) (190 g, rendimiento: 98,4 %) en forma de un líquido de color rojo.

EM m/z (IEN): 191,0 [M-1].

20 RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,1-1,14 (m, 4H), 2,95-3,01 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 6,91 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 12,22 (s, 1H).

Etapa 4: 2-(1-ciclopropil-1-hidroxi-etil)-6-metoxi-fenol (8E)

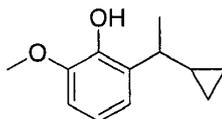


25 En el matraz de reacción, se añadieron ciclopropil-(2-hidroxi-3-metoxi-fenil)metanona (8D) (190 g, 988,5 mmol) y tetrahidrofurano (1 l) en una atmósfera de nitrógeno, se enfriaron a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ con un baño de hielo seco-etanol, se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio (823 ml, 2,47 mol), se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (300 ml), la capa orgánica se lavó con agua (300 ml \times 2) y salmuera (300 ml \times 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo (v/v)=20:1) para proporcionar 2-(1-ciclopropil-1-hidroxi-etil)-6-metoxi-fenol (8E) en forma de un sólido de color amarillo (65 g, rendimiento: 31,7 %).

30 EM m/z (IEN): 207,1 (M-1).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 0,19-0,41 (m, 4H), 1,40-1,47 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 5,63 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,87 (t, 1H), 9,40 (s, 1H).

Etapa 5: 2-(1-ciclopropiletil)-6-metoxi-fenol (Compuesto 8)



35 En el matraz de reacción, se añadieron 2-(1-ciclopropil-1-hidroxi-etil)-6-metoxi-fenol (8E) (64 g, 307,3 mmol) y tetrahidrofurano (1000 ml). Se añadió lentamente trietilsilano (72 g, 614,7 mmol, Energy Chemical) a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un baño de hielo seco-etanol, se agitó durante 10 minutos, se añadió lentamente con ácido trifluoroacético (280 g, 2,46 mol, AstaTech), se agitó durante 20 minutos y después se detuvo la reacción. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a aproximadamente 7 con una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se separó, seguido de la adición de fluoruro de tetrabutilamonio (40 g, 150 mmol, DEMO Medical Tech) y 2 h de agitación. La capa

40

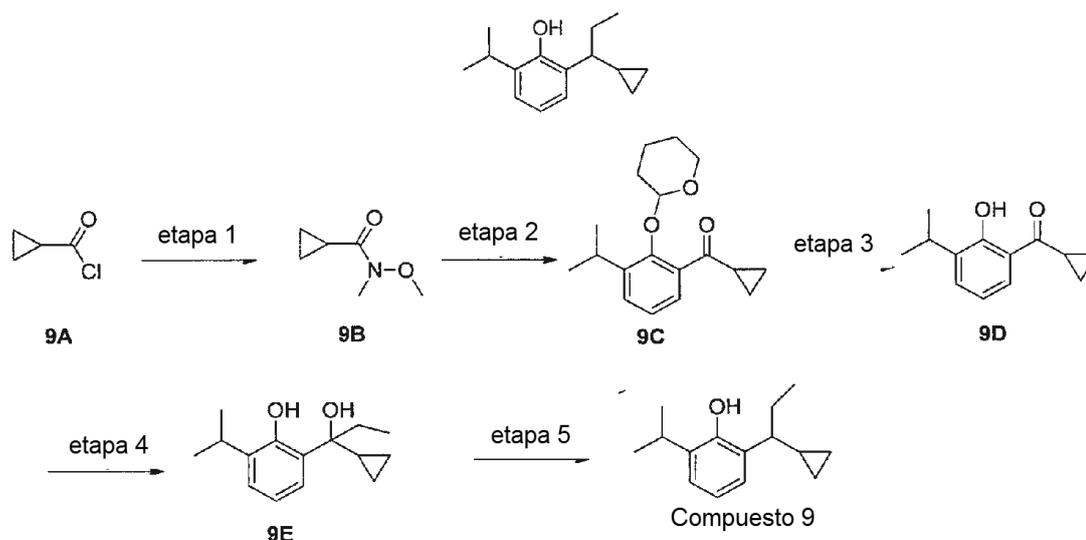
orgánica se lavó con agua (150 ml × 2) y salmuera (150 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo (v/v)= 100:1) para obtener 2-(1-ciclopropiletil)-6-metoxi-fenol (Compuesto 8) en forma de un líquido de color amarillo (38 g, rendimiento: 64,6 %, HPLC: 93 %).

5 EM m/z (IEN): 193 (M+1).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0,15-1,54 (m, 4H), 1,0,3-1,05 (m, 1H), 1,31 (dd, 3H), 2,4-2,47 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 5,68 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,80 (t, 1H), 6,91 (d, 1H).

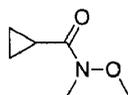
Ejemplo 9

2-(1-ciclopropilpropil)-6-isopropil-fenol (Compuesto 9)



10

Etapa 1: N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (9B)

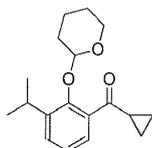


15

Se añadieron hidrócloruro de N,O-dimetilhidroxilamina (615,86 g, 6,31 mol) y diclorometano (6 l) en un matraz de reacción, seguido de la adición de gota a gota trietilamina (1,34 Kg, 13,20 mol) a 10 °C en un baño de hielo seco. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de la adición de cloruro del ácido ciclopropanocarboxílico (9A) (600 g, 5,74 mol) a 0 °C, la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con ácido clorhídrico 1 M (2 l × 3), una solución de hidróxido sódico (0,5 M, 1 l × 1), agua (1 l × 2) y salmuera (1 l × 2), sucesivamente. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (9B) en forma de un aceite incoloro (1,25 Kg, producto en bruto).

20

Etapa 2: ciclopropil-(3-isopropil-2-tetrahidropiran-2-iloxi-fenil)metanona (9C)

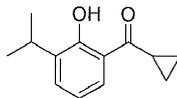


25

Se añadieron 2-(2-isopropilfenoxi)tetrahidropirano (7B) (1 Kg, 4,54 mol) y tetrahidrofurano (5L) en un matraz de reacción en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió gota a gota lentamente n-Butilitio (2,18 l, 5,45 mol) a -20 °C en un baño de hielo seco-agua. Después de que se completara la adición, la solución se calentó a temperatura ambiente y después se agitó durante 2 h. Se añadió gota a gota lentamente N-metoxi-N-metil-ciclopropanocarboxamida (9B) (821 g, 6,36 mol) a la mezcla de reacción a -20 °C y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 l), se agitó durante 30 minutos. La reacción se extrajo con acetato de etilo (5 l × 2), se lavó con salmuera (5 l × 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar ciclopropil-(3-isopropil-2-tetrahidropiran-2-iloxi-fenil)metanona (9C) (1,4 Kg, producto en bruto), que se usó en la siguiente etapa.

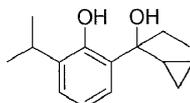
30

Etapa 3: ciclopropil-(2-hidroxi-3-isopropil-fenil)metanona (9D)



5 Se añadió ciclopropil-(3-isopropil-2-tetrahidropiran-2-iloxi-fenil)metanona (9C) (1,5 Kg, 5,2 mol) en un matraz de reacción, se enfrió a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un baño de hielo seco, se añadió gota a gota lentamente una solución de ácido clorhídrico (180 ml) de metanol (2 l), se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se añadió agua (1 l) y se agitó suficientemente. Después de un periodo de reposo y de separación, la fase de agua se extrajo con acetato de etilo (1,5 l \times 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada (2 l \times 2), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se concentraron a presión reducida para proporcionar ciclopropil-(2-hidroxi-3-isopropil-fenil)metanona (9D) (1,15 Kg, producto en bruto), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

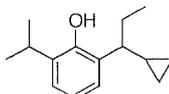
10 Etapa 4: 2-(1-ciclopropil-1-hidroxi-propil)-6-isopropil-fenol (9E)



15 Se añadieron en secuencia ciclopropil-(2-hidroxi-3-isopropil-fenil)metanona (9D) (5,0 g, 24,48 mmol) y tetrahidrofurano (25 ml) en un matraz de reacción, se añadió gota a gota lentamente bromuro de etil magnesio (3 M, 20 ml, 61,20 mmol) en un baño de hielo-agua, se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml \times 2), se lavó con salmuera saturada (20 ml \times 1), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano / acetato de etilo (v/v)=100: 1 \rightarrow 10:1) para obtener 2-(1-ciclopropil-1-hidroxi-propil)-6-isopropil-fenol (9E) (4,5 g, rendimiento: 79 %) en forma de un aceite incoloro.

20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,43 (s a, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,78 (t, 1H), 3,30-3,37 (m, 1H), 1,80-2,04 (m, 2H), 1,36-1,45 (m, 1H), 1,21-1,26 (m, 6H), 0,93 (t, 3H), 0,50-0,58 (m, 1H), 0,47-0,50 (m, 2H), 0,26-0,27 (m, 1H).

Etapa 5: 2-(1-ciclopropilpropil)-6-isopropil-fenol (Compuesto 9)

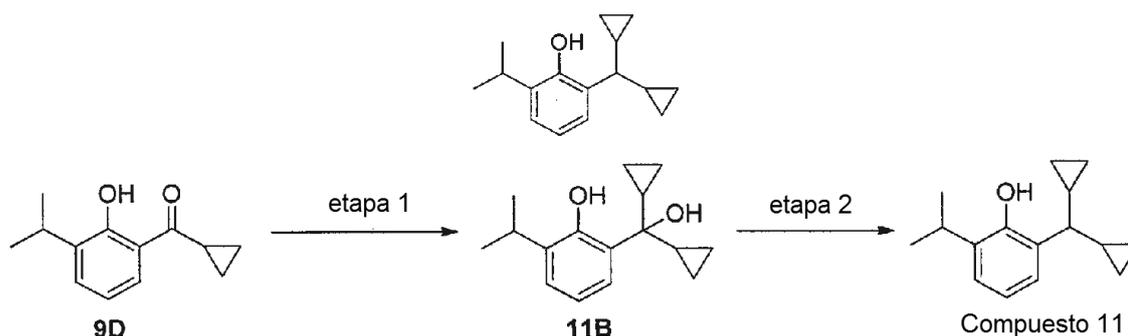


25 Se añadieron 2-(1-ciclopropil-1-hidroxi-propil)-6-isopropil-fenol (9E) (3,0 g, 12,80 mmol), trietilsilano (3,0 g, 25,60 mmol) y diclorometano (15 ml) en un matraz de reacción, se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (7,6 ml, 102,42 mmol) en un baño de hielo seco-etanol, se agitó durante 1 h a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió diclorometano (30 ml). La mezcla se lavó con agua (20 ml \times 1), una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml \times 1) y salmuera saturada (20 ml \times 1). A las fases orgánicas combinadas se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1 M, 12 ml, 12,03 mmol) y la mezcla formada se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se siguió de la adición de diclorometano (20 ml), se lavó con agua (15 ml \times 2) y salmuera (15 ml \times 1), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/ acetato de etilo (v/v) = 100:1) para proporcionar 2-(1-ciclopropilpropil)-6-isopropil-fenol (Compuesto 9) en forma de un aceite incoloro (1,0 g, rendimiento: 32 %, HPLC: 99,3 %).

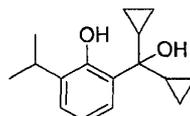
35 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,03-7,07 (m, 2H), 6,89 (t, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,11-3,18 (m, 1H), 2,20-2,25 (m, 1H), 1,75-1,77 (m, 2H), 1,26 (d, 6H), 1,05-1,07 (m, 1H), 0,89 (t, 3H), 0,55-0,62 (m, 1H), 0,36-0,42 (m, 1H), 0,19-0,25 (m, 1H), 0,04-0,10 (m, 1H).

Ejemplo 11

2-(dicloropropilmetil)-6-isopropil-fenol (Compuesto 11)



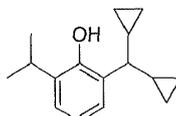
Etapa 1: 2-[dicropropil(hidroxi)metil]-6-isopropil-fenol (11B)



5 Se añadieron ciclopropil-(2-hidroxi-3-isopropil-fenil)metanona (9D) (10 g, 48,9 mmol) y tetrahidrofurano (40 ml) en un
matraz de reacción, se añadió gota a gota una solución de bromuro de ciclopropilmagnesio (122 ml, 122,4 mmol) en
un baño de hielo seco-etanol. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 2 h mientras se
mantenía la temperatura interna a 0 °C. La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio
(200 ml), se agitó durante 10 minutos y después se mantuvo en reposo, la fase orgánica se lavó con salmuera saturada
(200 ml \times 1), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó
10 por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo (v/v)=30:1) para obtener 2-
[dicropropil(hidroxi)metil]-6-isopropil-fenol (11B) (4 g, rendimiento: 31 %, HPLC: 79,29 %) en forma de un sólido de
color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,45 (s, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,78 (t, 1H), 3,32-3,35 (m, 1H), 1,21-1,26 (m,
8H), 0,61-0,64 (m, 4H), 0,39-0,40 (m, 4H).

15 Etapa 2: [2-(dicropropilmetil)-6-isopropil-fenoxi]-trietil-silano (Compuesto 11)



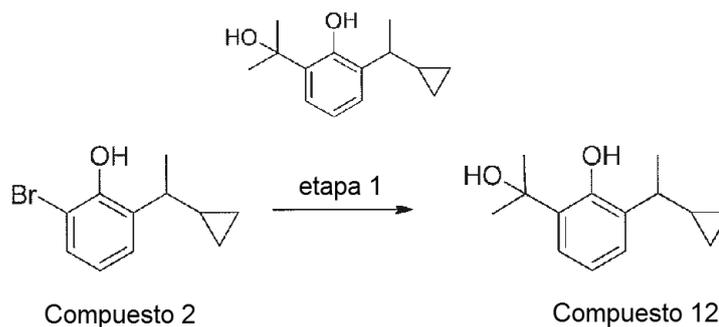
20 Se añadieron 2-[dicropropil(hidroxi)metil]-6-isopropil-fenol (11B) (2,0 g, 8,12 mmol) y diclorometano (10 ml) en un
matraz de reacción, se añadió trietilsilano (1,9 g, 16,24 mmol), y se añadió gota a gota lentamente con ácido
trifluoroacético (3,7 g, 32,47 mmol) en un baño de hielo seco-etanol. Después de que se completara la adición, la
mezcla se agitó durante 3 h mientras se mantenía la temperatura a -10 °C. La mezcla de reacción se lavó en secuencia
con agua (10 ml \times 1) y una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml \times 1). Los extractos orgánicos combinados
se secaron sobre sulfato sódico anhidro durante 30 minutos, se filtraron. El filtrado se transfirió a un matraz de reacción,
se añadió con fluoruro de tetrabutilamonio (1,3 g, 4,06 mmol) se añadió en el filtrado y se agitó a temperatura ambiente
25 durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (10 ml \times 1), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se
concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/
acetato de etilo (v/v)=50:1) para obtener [2-(dicropropilmetil)-6-isopropil-fenoxi]-trietil-silano (Compuesto 11) (0,2 g,
rendimiento: 11 %, HPLC: 95,40 %).

EM m/z (IEN): 229,1 [M-1].

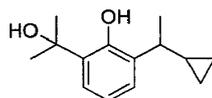
30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,06-7,10 (m, 2H), 6,88 (t, 1H), 5,10 (s a, 1H), 3,17-3,21 (m, 1H), 2,06 (t, 1H), 1,26 (d,
6H), 1,11-1,15 (m, 2H), 0,55-0,62 (m, 2H), 0,39-0,46 (m, 2H), 0,28-0,34 (m, 2H), 0,12-0,18 (m, 2H).

Ejemplo 12

2-(1-ciclopropiletil)-6-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenol (Compuesto 12)



Etapa 1: 2-(1-ciclopropiletil)-6-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenol (Compuesto 12)



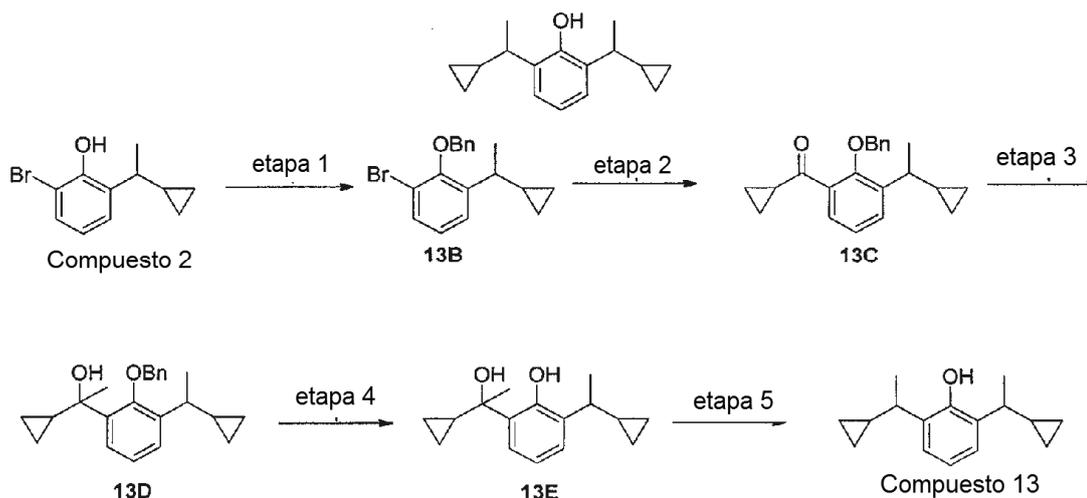
5 Se añadió 2-bromo-6-(1-ciclopropiletil)fenol (Compuesto 2) (5,6 g, 23,2 mmol) en un matraz de reacción, en una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota N-butilitio (2,5 M, en n-hexano, 23,2 ml, 58,1 mmol) en el matraz de reacción a -10 °C en un baño de hielo seco-etanol. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 1 h y después se añadió gota a gota con acetona (5,4 g, 92,9 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se añadió con una solución saturada de cloruro de amonio (30 ml) y se concentró a presión reducida para retirar tetrahydrofurano, se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3), se lavó con salmuera saturada (100 ml × 1), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 50:1 → 30:1) para obtener 2-(1-ciclopropiletil)-6-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenol (Compuesto 12) en forma de un sólido de color amarillo claro (3,30 g, rendimiento: 65 %, HPLC: 96,08 %).

EM m/z (IEN): 219,1 [M-1].

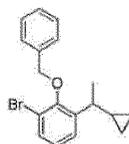
15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,16-0,22 (m, 2H), 0,37-0,40 (m, 1H), 0,51-0,57 (m, 1H), 1,00-1,05 (m, 1H), 1,29 (d, 3H), 1,68 (s, 6H), 2,49-2,57 (m, 1H), 6,81 (t, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,24-7,26 (m, 1H), 9,0 (s, 1H).

Ejemplo 13

2,6-bis(1-ciclopropiletil)fenol (Compuesto 13)



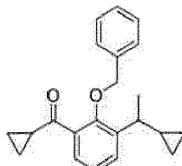
20 Etapa 1: 2-benciloxi-1-bromo-3-(1-ciclopropiletil)benceno (13B)



5 Se añadieron 2-bromo-6-(1-ciclopropiletil)fenol (Compuesto 2) (100 g, 414,72 mmol) y acetona (500 ml) en un matraz de reacción, se añadieron carbonato potásico (57,32 g, 414,72 mmol) y bromuro de bencilo (57,75 g, 456,20 mmol) después de una agitación concienzuda. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo (v/v) =100:1) para obtener 2-benciloxi-1-bromo-3-(1-ciclopropiletil)benzeno (13B) (producto en bruto, 128 g, rendimiento: 92,2 %), que se sometió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

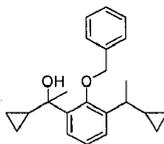
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,44-7,34 (m, 7H), 7,03-6,99 (t, 1H), 4,95-4,85 (m, 2H), 2,49-2,41 (m, 1H), 1,24 (d, 3H), 0,95-0,90 (m, 1H), 0,54-0,51 (m, 1H), 0,35-0,32 (m, 1H), 0,17-0,07 (m, 2H).

Etapa 2: [2-benciloxi-3-(1-ciclopropiletil)fenil]-ciclopropil-metanona (13C)



10 En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 2-benciloxi-1-bromo-3-(1-ciclopropiletil)benzeno (13B) (128 g, 386,42 mmol, producto en bruto) y tetrahidrofurano (500 ml) en un matraz de reacción, se añadió gota a gota lentamente n-butilitio (37,13 g, 579,63 mmol) a -78 °C en un baño de hielo seco-acetona y se agitó durante 1 h a -78 °C. Se añadió N-metoxi-N-metil ciproterona amida (74,86 g, 579,63 mmol, Asta Tech) y se agitó durante 4 h a -78 °C. La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio (200 ml), se extrajo con acetato de etilo (500 ml × 4). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada (200 ml × 2), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener [2-benciloxi-3-(1-ciclopropiletil)fenil]-ciclopropil-metanona (13C) en forma de un aceite de color amarillo (144 g, producto en bruto), que se sometió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

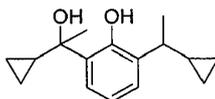
20 Etapa 3: 1-[2-benciloxi-3-(1-ciclopropiletil)fenil]-1-ciclopropil-etanol (13D)



25 En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron [2-benciloxi-3-(1-ciclopropiletil)fenil]-ciclopropil-metanona (13C) (producto en bruto, 144 g, 449,4 mmol) y tetrahidrofurano (500 ml) en un matraz de reacción. Después, se añadió bromuro de metilmagnesio (69,66 g, 584,22 mmol) a la solución previa en un baño de hielo-agua. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (200 ml), se extrajo con acetato de etilo (500 ml × 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada (100 ml × 3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo (v/v) =10:1) para obtener 2-(1-ciclopropiletil)-6-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenol (13D) (80 g, rendimiento: 57 %, HPLC: 95,7 %) en forma de un aceite de color amarillo.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,43-7,13 (m, 8H), 4,99-4,89 (m, 2H), 4,6 (d, 1H), 2,53-2,49 (m, 1H), 1,59-1,56 (m, 3H), 1,36-1,24 (m, 3H), 0,95-0,96 (m, 1H), 0,35-0,18 (m, 8H).

Etapa 4: 2-(1-ciclopropiletil)-6-(1-ciclopropil-1-hidroxi-etil)fenol (13E)

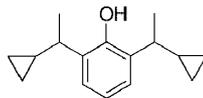


35 Se añadieron 2-(1-ciclopropiletil)-6-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenol (13D) (80 g, 237 mmol), etanol (200 ml) y Pd/C (4 g, 10 %Pd (p/p)) en un matraz de reacción. El matraz se desgasificó y se cargó de nuevo con nitrógeno tres veces, y después se cargó con hidrógeno tres veces. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 12 h. La solución se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo (v/v) =50:1) para obtener 2-(1-ciclopropiletil)-6-(1-ciclopropil-1-hidroxi-etil)fenol (13E) en forma de un aceite incoloro (3,6 g, rendimiento: 71,43 %, HPLC: 97,8 %).

EM m/z (IEN): 245 [M-1].

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,24 (d, 1H), 7,15-7,12 (m, 1H), 7,02-7,00 (dd, 1H), 6,72 (t, 1H), 6,50 (d, 1H), 2,43-2,27 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,28-1,19 (m, 1H), 1,19 (d, 3H), 1,03-1,01 (m, 1H), 0,37-0,05 (m, 8H).

Etapa 5: 2,6-bis(1-ciclopropiletil)fenol (Compuesto 13)



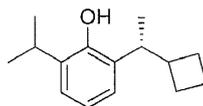
5 Se añadieron 2-(1-ciclopropiletil)-6-(1-ciclopropil-1-hidroxi-etil)fenol (13E) (120 g, 407,12 mmol) y diclorometano (500 ml) en un matraz de reacción, se añadió gota a gota trietilsilano (113,28 g, 974,24 mmol) a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. Se añadió gota a gota en porciones ácido trifluoroacético (222,17 g, 1,95 mol) en un baño de hielo-agua. Después de la adición, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h, se añadió con agua (500 ml) y se agitó durante 5 minutos, se dejó reposar y se estratificó. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (500 ml × 3), se añadió con fluoruro de tetrabutilamonio (127,16 g, 487,12 mmol) y se agitó durante 12 h más a temperatura ambiente. La mezcla resultante se añadió con agua (300 ml) y después se sedimentó.

10 La fase orgánica se lavó con agua (100 ml × 3), salmuera saturada (100 ml × 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano) para proporcionar 2,6-bis(1-ciclopropiletil)fenol (Compuesto 13) en forma de un aceite de color amarillo (70 g, rendimiento: 62,5 %, HPLC: 96,78 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,15 (t, 2H), 6,91 (t, 1H), 4,85 (s, 1H), 2,54-2,19 (m, 2H), 1,31 (d, 6H), 1,08-1,04 (m, 2H), 0,53-0,43 (m, 4H), 0,21-0,17 (m, 4H).

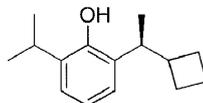
Ejemplo 14

2-[(1R)-1-ciclobutyletil]-6-isopropil-fenol (Compuesto 14)



Ejemplo 15

2-[(1S)-1-ciclobutyletil]-6-isopropil-fenol (Compuesto 15)



25 Se separó 2-(1-ciclobutyletil)-6-isopropilfenol (Compuesto 7, 800 mg) para obtener el compuesto 14 y el compuesto 15. Condición de preparación: Instrumento: Agilent 1260/LH-Y-J0371(4-1); Columnas: CHIRALPAK AD-H (4,6 mm × 250 m ml, 5 μ M) Número: AD-H-44B; Fase móvil: hexano; flujo: 1,0 ml/min, contrapresión: 100 bar, temperatura de columna 35 °C, longitud de onda 210 nm. Se obtuvieron dos isómeros ópticos, pico 1 (tiempo de retención: 12,93 min, 340 mg, líquido de color amarillo claro, ee, 99 %), pico 2 (tiempo de retención: 15,55 min, 360 mg, líquido de color amarillo claro, ee, 99 %) por HPLC quiral preparativa. El Compuesto 7 era una mezcla racémica, que tenía únicamente un centro quiral. Por lo tanto, solo dos isómeros ópticos, el compuesto 14 y el compuesto 15, se obtuvieron después de la separación. Los siguientes compuestos descritos (excepto el compuesto 13) están todos relacionados con únicamente dos isómeros ópticos existentes. Ni se indicarán más explicaciones repetidas en lo sucesivo en el presente documento.

30

Pico 1: EM m/z (IEN): 217,1 [M-1].

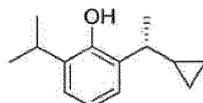
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,05(dd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,88 (t, 1H), 4,78 (s, 1H), 3,22-3,12 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,19-2,13 (m, 1H), 1,93-1,73 (m, 4H), 1,65-1,56 (m, 1H), 1,28 (d, 6H), 1,16 (d, 3H).

35 Pico 2: EM m/z (IEN): 217,1 [M-1].

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,05(dd, 1H), δ 6,96(dd, 1H), 6,88 (t, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,20-3,12 (m, 1H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,59-2,57 (m, 1H), 2,17-2,16 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 4H), 1,65-1,56 (m, 1H), 1,28 (d, 6H), 1,16 (d, 3H).

Ejemplo 16

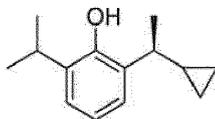
2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenol (Compuesto 16)



40

Ejemplo 17

2-[(1S)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenol (Compuesto 17)



Preparación del compuesto 16 y el compuesto 17:

- 5 Se separó 2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropilfenol (Compuesto 3) (600 mg).

Condición de preparación: Instrumento: Agilent 1260/CH-Y-J0404; Columnas:

CHIRALPAK OJ-H (4,6 mm × 250 mm, 5 μ M) Número: OJ-H-27; fase móvil A: isopropanol, B: hexano, flujo: 1,0 ml/min, contrapresión: 100 bar, temperatura de columna 35 °C, longitud de onda 210 nm.

- 10 Después de separación, se obtuvieron dos isómeros ópticos: pico 1 (tiempo de retención: 10,72 min, 280 mg, líquido de color amarillo claro, ee, 99 %), pico 2 (tiempo de retención: 13,58 min, 280 mg, líquido de color amarillo claro, ee, 99 %).

Pico 1: EM m/z (IEN): 203,1 (M-1).

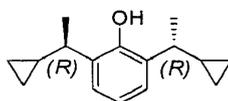
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,14(dd, 1H), δ 7,08(dd, 1H), 6,91 (t, 1H), 4,93 (s, 1H), 3,22-3,14 (m, 1H), 2,55-2,48 (m, 1H), 1,33 (d, 6H), 1,28 (d, 3H), 1,10-1,05 (m, 1H), 0,60-0,58 (m, 1H), 0,49-0,46 (m, 1H), 0,25-0,18 (m, 2H).

- 15 Pico 2: EM m/z (IEN): 203,1 (M-1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,14(dd, 1H), δ 7,08(dd, 1H), 6,93 (t, 1H), 4,93 (s, 1H), 3,22-3,15 (m, 1H), 2,55-2,48 (m, 1H), 1,32 (d, 6H), 1,28 (d, 3H), 1,10-1,04 (m, 1H), 0,60-0,58 (m, 1H), 0,49-0,46 (m, 1H), 0,25-0,18 (m, 2H).

Ejemplo 18

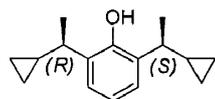
2,6-bis[(1R)-1-ciclopropiletil]fenol (Compuesto 18)



20

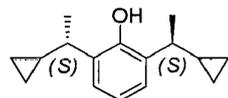
Ejemplo 19

2-[(1S)-1-ciclopropiletil]-6-[(1R)-1-ciclopropiletil]fenol (Compuesto 19)



Ejemplo 20

- 25 2,6-bis[(1S)-1-ciclopropiletil]fenol (Compuesto 20)



Preparación del compuesto 18, el compuesto 19 y el compuesto 20:

- 30 Se separó 2,6-bis(1-ciclopropiletil)fenol (Compuesto 13) (4,8 g, 14,2 mmol) por un método de HPLC quiral (condiciones: Columna quiral CHIRALPAK OZ-H. fase móvil: hexano/isopropanol (v/v) = 100:0, caudal 1,0 ml/min, UV = 214 nm, temperatura de columna 35 °C) para recoger tres fracciones que fueron 15,7 min, 16,8 min y 21,3 min, respectivamente, se concentraron a presión reducida para obtener el pico 1 (sólido de color blanco, 710 mg, rendimiento: 59,1 %, HPLC: 96,89 %, HPLC quiral: 97,92 %), pico 2 (aceite de color amarillo, 1,3 g, rendimiento: 54,16 %, HPLC: 97,50 %, HPLC quiral: 99,33 %), pico 3 (sólido de color blanco, 720 mg, rendimiento: 60 %, HPLC: 95,55 %, HPLC quiral: 98,48 %).

- 35 El compuesto 13 tiene dos centros quirales, por lo que se obtuvieron tres isómeros ópticos después de la separación, que fueron el compuesto 18, el compuesto 19 y el compuesto 20, respectivamente.

Pico 1: EM m/z (IEN): 229,2 [M-1].

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃): δ 7,13 (d, 2H), 6,90 (t, 1H), 5,06 (s, 1H), 2,52-2,48 (m, 2H), 1,29 (d, 6H), 1,06-1,02 (m, 2H), 0,55-0,42 (m, 4H), 0,22-0,16 (m, 4H).

Pico 2: EM m/z (IEN): 229 [M-1].

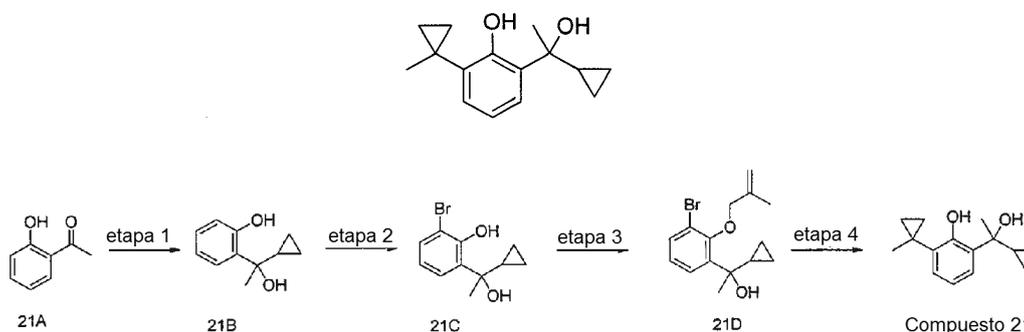
5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,13 (d, 2H), 6,89 (t, 1H), 5,04 (s, 1H), 2,54-2,47 (m, 2H), 1,30 (d, 6H), 1,06-1,03 (m, 2H), 0,53-0,42 (m, 4H), 0,20-0,15 (m, 4H).

Pico 3: EM m/z (IEN): 229,2 [M-1].

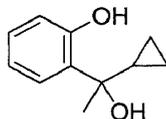
RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃): δ 7,13 (d, 2H), 6,89 (t, 1H), 5,05 (s, 1H), 2,53-2,46 (m, 2H), 1,29 (d, 6H), 1,05-1,01 (m, 2H), 0,56-0,42 (m, 4H), 0,20-0,14 (m, 4H).

10 Ejemplo 21

2-(1-ciclopropil-1-hidroxi-etil)-6-(1-metilciclopropil)fenol (Compuesto 21)



Etapa 1: 2-(1-ciclopropil-1-hidroxi-etil)fenol (21B)



15

En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron magnesio (2,68 g, 110,17 mmol) y pequeñas cantidades de yodo en un matraz de reacción. Se inyectó lentamente bromuro de ciclobutilo (10,66 g, 88,14 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) en el matraz manteniendo una ligera ebullición.

20 Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió con 2-hidroxiacetofenona (21A) (3,00 g, 22,03 mmol) y después se agitó a 30 °C durante 4 h más. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (50 ml × 3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) =10:1) para obtener 2-(1-ciclopropil-1-hidroxi-etil)fenol (21B) en forma de un sólido de color amarillo claro (3,0 g, rendimiento: 76,3 %).

25

EM m/z (IEN): 177,1 (M-1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,26-7,14 (m, 2H), 6,91-6,80 (m, 2H), 4,78 (s, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,39-1,36 (m, 1H), 0,68-0,36 (m, 4H).

Etapa 2: 2-bromo-6-(1-ciclopropil-1-hidroxi-etil)fenol (21C)



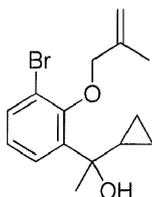
30

Se añadieron 2-(1-ciclopropil-1-hidroxi-etil)fenol (21B) (7,98 g, 44,77 mmol), diisopropilamina (0,45 g, 4,48 mmol) y diclorometano (60 ml) en un matraz de reacción, se añadió en porciones N-bromosuccinimida (7,96 g, 44,77 mmol) a 0 °C en un baño de hielo-agua y se agitó a 0 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de

5 bisulfito sódico (50 ml), se extrajo con diclorometano (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (50 ml × 3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo (v/v) =50:1) para obtener 2-bromo-6-(1-ciclopropil-1-hidroxi-etil)fenol (21C) en forma de un sólido de color blanco (2,6 g, rendimiento: 22,6 %).

EM m/z (IEN): 225,1 (M-1).

Etapa 3: 1-[3-bromo-2-(2-metilaliloxi)fenil]-1-ciclopropil-etanol (21D)

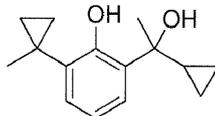


10 Se añadieron 2-bromo-6-(1-ciclopropil-1-hidroxi-etil)fenol (21C) (0,50 g, 1,94 mmol), carbonato potásico (0,54 g, 3,88 mmol) y acetonitrilo (30 ml) en un matraz de reacción y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió 3-bromo-2-metilpropeno (0,29 g, 2,13 mmol) y se agitó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. Se añadió agua en el residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (50 ml × 3), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 40:1) para proporcionar 1-[3-bromo-2-(2-metilaliloxi)fenil]-1-ciclopropil-etanol en forma de un sólido de color amarillo claro (21 D) (0,45 g, rendimiento: 75,0 %).

EM m/z (IEN): 295,1 (M-17+1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,49-7,45 (m, 2H), δ 6,98 (t, 1H), 5,21 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,62-4,63 (m, 2H), 3,90 (s, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,41-1,26 (m, 1H), 0,59-0,36 (m, 4H).

20 Etapa 4: 2-(1-ciclopropil-1-hidroxi-etil)-6-(1-metilciclopropil)fenol (Compuesto 21)



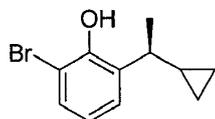
25 En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 1-[3-bromo-2-(2-metilaliloxi)fenil]-1-ciclopropil-etanol (21D) (0,40 g, 1,29 mmol) y tetrahidrofurano seco (20 ml) en un matraz de reacción, se añadió gota a gota una solución de n-butilitio en tetrahidrofurano (1,5 ml, 3,86 mmol) a -70 °C en un baño de hielo seco y después se agitó durante 1 h a -70 °C. Se añadió N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina a -70 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml), se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada (50 ml × 3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo (v/v) = 100:1) para obtener 2-(1-ciclopropil-1-hidroxi-etil)-6-(1-metilciclopropil)fenol (Compuesto 21) en forma de un sólido de color amarillo claro (0,19 g, rendimiento: 66,0 %, HPLC: 99,5 %).

EM m/z (IEN): 231,1 (M-1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,49(dd, 1H), δ 7,20(dd, 1H), δ 7,00 (t, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,69 (s, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,44-1,25 (m, 3H), 0,88-0,85 (m, 3H), 0,50-0,43 (m, 4H).

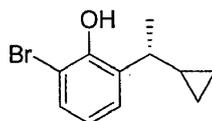
35 Ejemplo 22

S-2-bromo-6-(1-ciclopropiletil)fenol (Compuesto 22)



Ejemplo 23

R-2-bromo-6-(1-ciclopropiletil)fenol (Compuesto 23)



Preparación del compuesto 22 y el compuesto 23:

5 Se separó 2-bromo-6-(1-ciclopropiletil)fenol (Compuesto 2) (600 mg) en la condición de preparación: Agilent 1260/LH-Y-J0371(4-1); CHIRALPAK AD-H (4,6 mm × 250 m ml, 5 μM) Número: AD-H-44B; fase móvil hexano, flujo 1,0 ml/min, contrapresión: 100 bar, temperatura de columna 35 °C, longitud de onda 210 nm.

Después de separación, se obtuvieron dos isómeros ópticos, pico 1 (tiempo de retención: 5,57 min, 230 mg, líquido de color amarillo claro, ee, 99 %), pico 2 (tiempo de retención: 5,83 min, 200 mg, líquido de color amarillo claro, ee, 99 %).

Pico 1: EM m/z (IEN): 240,9 [M-1], 241,9 [M+1].

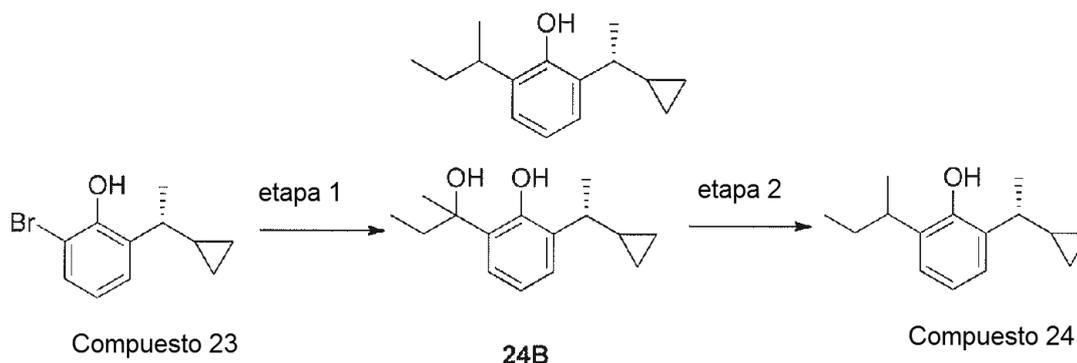
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,29 (dd, 1H, Ar-H), 7,25 (dd, 1H, Ar-H), 6,79 (t, 1H, Ar-H), 5,58 (s, 1H, OH), 2,48-2,40 (m, 1H, CH), 1,29 (d, 3H, CH₃), 1,07-0,98 (m, 1H, CH), 0,61-0,43 (m, 2H, CH₂), 0,26-0,16 (m, 2H, CH₂).

Pico 2: EM m/z (IEN): 240,9 [M-1], 241,9 [M+1].

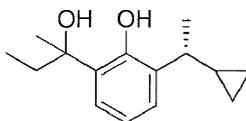
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,29 (dd, 1H, Ar-H), 7,25 (dd, 1H, Ar-H), 6,79 (t, 1H, Ar-H), 5,58 (s, 1H, OH), 2,48-2,40 (m, 1H, CH), 1,29 (d, 3H, CH₃), 1,07-0,98 (m, 1H, CH), 0,61-0,43 (m, 2H, CH₂), 0,26-0,16 (m, 2H, CH₂).

15 Ejemplo 24

2-sec-butil-6-((1R)-1-ciclopropiletil)fenol (Compuesto 24)

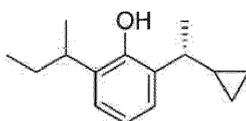


Etapa 1: 2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-(1-hidroxi-1-metil-propil)fenol (24B)



20 Se añadió 2-bromo-6-((1R)-1-ciclopropiletil)fenol (Compuesto 23)(10,0 g, 0,04 mol) en tetrahidrofurano seco (50 ml), se añadió una solución de n-butillitio en hexano (50 ml, 0,12 mol, 2,5 M) en la mezcla en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 40 minutos por debajo de 0 °C. Se añadió gota a gota butanona (4,5 g, 0,06 mol) y se agitó durante 30 minutos a -10 °C y después se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con agua (20 ml) a 0-5 °C, se dejó reposar y se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (40 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (50 ml × 1), se secaron sobre sulfato sódico anhidro durante 10 minutos, se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo (v/v) =100:1 → 50:1) para obtener 2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-(1-hidroxi-1-metil-propil)fenol (24B) en forma de un sólido de color amarillo claro (6,8 g, rendimiento: 70 %).

30 Etapa 2: 2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-sec-butil-fenol (Compuesto 24)



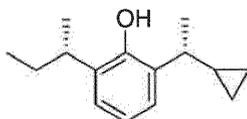
Una solución de 2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-(1-hidroxi-1-metil-propil)fenol (24B) (6,0 g, 0,026 mol) se añadió en diclorometano (30 ml), se añadió trietilsilano (6,0 g, 0,05 mol) en la mezcla en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (11,7 g, 0,1 mol) por debajo de -30 °C. Después de la adición, la reacción se agitó durante 3 h por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml), se dejó reposar y se separó. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (30 ml × 2). Se añadió trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (4 g, 0,013 mol) a los extractos orgánicos combinados y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadió agua (20 ml), se agitó durante 3 minutos, se dejó reposar y se separó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml × 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada (30 ml × 1), se secaron sobre sulfato sódico anhidro durante 10 min, se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 100:1-50:1) para obtener 2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-sec-butil-fenol (Compuesto 24) en forma de un sólido de color amarillo claro (2,8 g, rendimiento: 50 %, HPLC: 97,43 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,11 (dt, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,88 (t, 1H), 4,88 (a, 1H), 2,91-2,89 (m, 1H), 2,52-2,50 (m, 1H), 1,67-1,57 (m, 2H), 1,30 (d, 3H), 1,24 (d, 3H), 1,06-1,04 (m, 1H), 0,89 (t, 3H), 0,58-0,53 (m, 1H), 0,48-0,44 (m, 1H), 0,21-0,17 (m, 2H).

EM m/z (IEN): 217,3 [M-1].

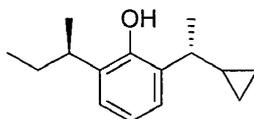
Ejemplo 25

2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-[(1S)-1-metilpropil]fenol (Compuesto 25)



Ejemplo 26

2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-[(1R)-1-metilpropil]fenol (Compuesto 26)



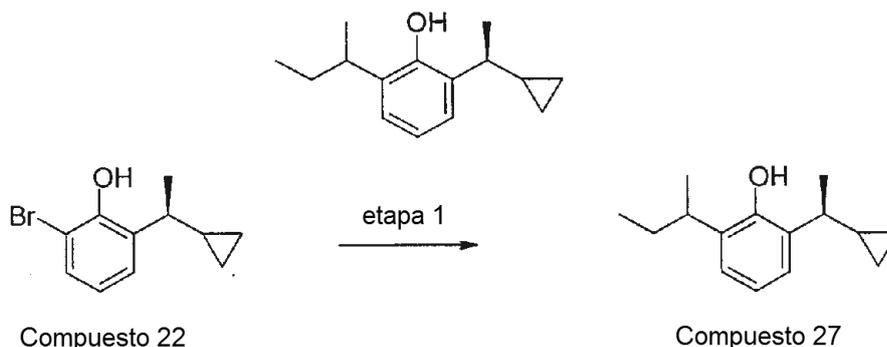
Preparación del compuesto 25 y el compuesto 26.

Se separó 2-sec-butil-6-((R)-1-ciclopropiletil)fenol (Compuesto 24) (1 g) en la condición de preparación: Instrumento: Gilson GX-281/CH-Y-C0630. Columna: CHIRALPAK OJ-H (4,6 mm × 150 mm, 5 μm); Fase móvil: hexano/isopropanol (v/v = 100/0); Caudal 1 ml/min, contrapresión: 100 bar, temperatura de columna 35 °C, longitud de onda 210 nm.

Se obtuvieron dos isómeros ópticos mediante separación quiral: pico 1 (0,35 g, tiempo de retención: 4,977 min, aceite de color amarillo claro, ee, 99 %), pico 2 (0,32 g, tiempo de retención: 5,280 min, líquido de color amarillo claro, ee, 98 %).

Ejemplo 27

2-sec-butil-6-((S)-1-ciclopropiletil)fenol (Compuesto 27)



En una atmósfera de nitrógeno, se disolvió S-2-bromo-6-(1-ciclopropiletil)fenol (Compuesto 22) (30,0 g, 0,12 mol) en tetrahidrofurano seco (300 ml), se añadió gota a gota una solución de n-butilitio (2,5 M en hexano, 0,36 mol) en la

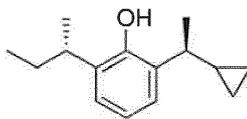
mezcla. La mezcla se agitó durante 1,5 horas por debajo de 0 °C, se añadió gota a gota butanona (55,7 ml, 0,62 mol) en la mezcla y la mezcla se agitó durante 30 minutos a -10 °C y se calentó de un modo natural hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con agua (70 ml) a 0-5 °C, se dejó reposar y se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 2). Las capas combinadas se lavaron con salmuera saturada (50 ml × 1), se secaron sobre sulfato sódico anhidro durante 10 minutos, se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 100:1~50:1) para obtener el producto en bruto (35,5 g). Una solución de producto en bruto (33,0 g) de la etapa previa en diclorometano (165 ml) se añadió con trietilsilano (32,75 g, 0,24 mol) en una atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (64,23 g, 0,48 mol) en la mezcla por debajo de -30 °C. Después de la adición, la reacción se agitó por debajo de 5 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (200 ml), se dejó reposar y se separó. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml × 2). Los extractos orgánicos combinados se añadieron con trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (100 g, 0,28 mol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadió agua (500 ml), se agitó durante 3 minutos, se dejó reposar y se separó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml × 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada (200 ml × 1), se secaron sobre sulfato sódico anhidro durante 10 minutos y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 100:1-50:1) para proporcionar 2-sec-butil-6-((S)-1-ciclopropiletil)fenol (Compuesto 27) en forma de un sólido de color amarillo claro (10,1 g, rendimiento total de las dos etapas: 37 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,09-7,12 (m, 1H), 7,00-7,02 (m, 1H), 6,89 (t, 1H), 4,88 (s, 1H), 2,87-2,93 (m, 1H), 2,46-2,56 (m, 1H), 1,55-1,69 (m, 2H), 1,29 (d, 3H), 1,24 (d, 3H), 1,02-1,08 (m, 1H), 0,89 (t, 3H), 0,53-0,58 (m, 1H), 0,43-0,49 (m, 1H), 0,16-0,23 (m, 2H).

EM m/z (IEN): 217,3 (M-1).

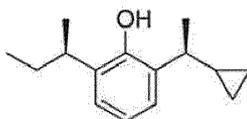
Ejemplo 28

2-[(1S)-1-ciclopropiletil]-6-[(1S)-1-metilpropil]fenol (Compuesto 28)



Ejemplo 29

2-[(1S)-1-ciclopropiletil]-6-[(1R)-1-metilpropil]fenol (Compuesto 29)



Preparación del compuesto 28 y el compuesto 29.

Se separó 2-sec-butil-6-((S)-1-ciclopropiletil)fenol (Compuesto 27) (500 mg) en la siguiente condición de preparación: Agilent 1260/LH-Y-J0371(4-1), columna: CHIRALCEL OJHS (D.I. 0,46 cm × L 15 cm, 5 μM) Número: AD-H-44B, fase móvil: hexano/isopropanol = 100/1 (v/v), caudal: 1,0 ml/min, contrapresión: 100 bar, temperatura de columna: 35 °C, longitud de onda: 214 nm.

Se obtuvieron dos isómeros ópticos: pico 1 (tiempo de retención: 3,61 min, 190 mg, líquido de color amarillo claro, ee, 99 %), pico 2 (tiempo de retención: 4,21 min, 200 mg, líquido de color amarillo claro, ee, 99 %).

Pico 1: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,09-7,12 (m, 1H), 7,00-7,02 (m, 1H), 6,89 (t, 1H), 4,88 (s, 1H), 2,87-2,93 (m, 1H), 2,46-2,56 (m, 1H), 1,55-1,69 (m, 2H), 1,29 (d, 3H), 1,24 (d, 3H), 1,02-1,08 (m, 1H), 0,89 (t, 3H), 0,53-0,58 (m, 1H), 0,43-0,49 (m, 1H), 0,16-0,23 (m, 2H).

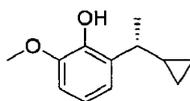
EM m/z (IEN): 217,3 (M-1).

Pico 2: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,09-7,12 (m, 1H), 7,00-7,02 (m, 1H), 6,89 (t, 1H), 4,88 (s, 1H), 2,87-2,93 (m, 1H), 2,46-2,56 (m, 1H), 1,55-1,69 (m, 2H), 1,29 (d, 3H), 1,24 (d, 3H), 1,02-1,08 (m, 1H), 0,89 (t, 3H), 0,53-0,58 (m, 1H), 0,43-0,49 (m, 1H), 0,16-0,23 (m, 2H).

EM m/z (IEN): 217,3 (M-1).

Ejemplo 30

2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-metoxi-fenol (Compuesto 30)

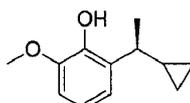


EM m/z (IEN): 191,1 [M-1].

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,14 (m, 2H), 0,33 (m, 1H), 0,50 (m, 1H), 0,99 (m, 1H), 1,30 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 6,11 (dd, 1H), 6,80 (t, 1H), 6,9 (d, 1H).

5 Ejemplo 31

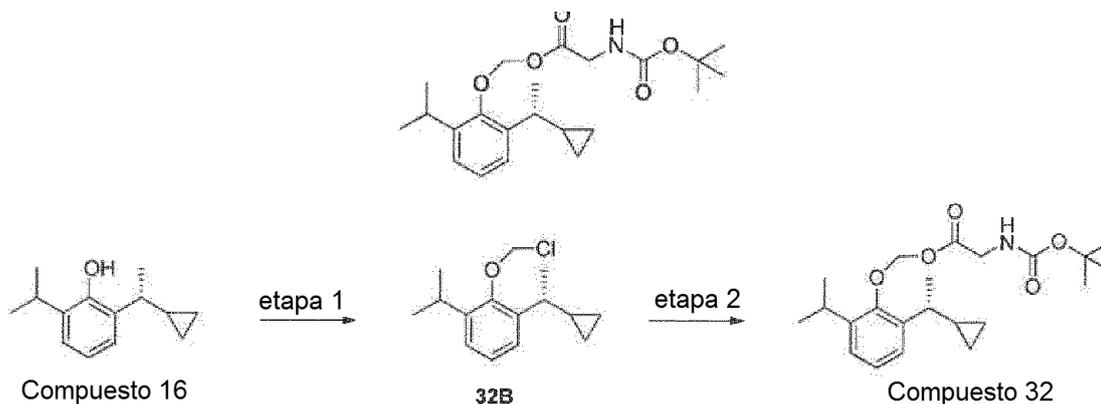
2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-metoxi-fenol (Compuesto 31)



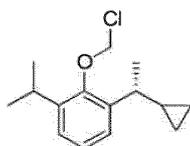
El Compuesto 30 y el Compuesto 31 se prepararon como se describe para el ejemplo 22.

Ejemplo 32

10 2-(tercbutoxicarbonilamino)acetato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metilo (compuesto 32)



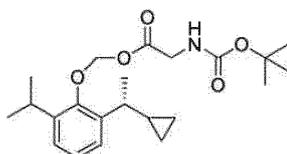
Etapa 1: 2-(clorometoxi)-1-[(1R)-1-ciclopropiletil]-3-isopropil-benceno (32B)



15 Se añadieron 2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenol (Compuesto 16) (20,0 g, 0,098 mol), hidróxido sódico (7,84 g, 0,196 mol) y tetrahidrofurano (100 ml) en un matraz de reacción y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos, después se añadió bromoclorometano (380 g, 2,94 mol) en la mezcla y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h, se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo) para obtener el producto en bruto (32B) en forma de un líquido incoloro, que se sometió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,26-7,24 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 2H), 5,70 (s, 2H), 3,34-3,28 (m, 1H), 2,59-2,52 (m, 1H), 1,28 (d, 3H), 1,23 (dd, 6H), 0,95-0,93 (m, 1H), 0,56-0,54 (m, 1H), 0,35-0,33 (m, 1H), 0,24-0,15 (m, 2H).

Etapa 2: 2-(tercbutoxicarbonilamino)acetato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 32)



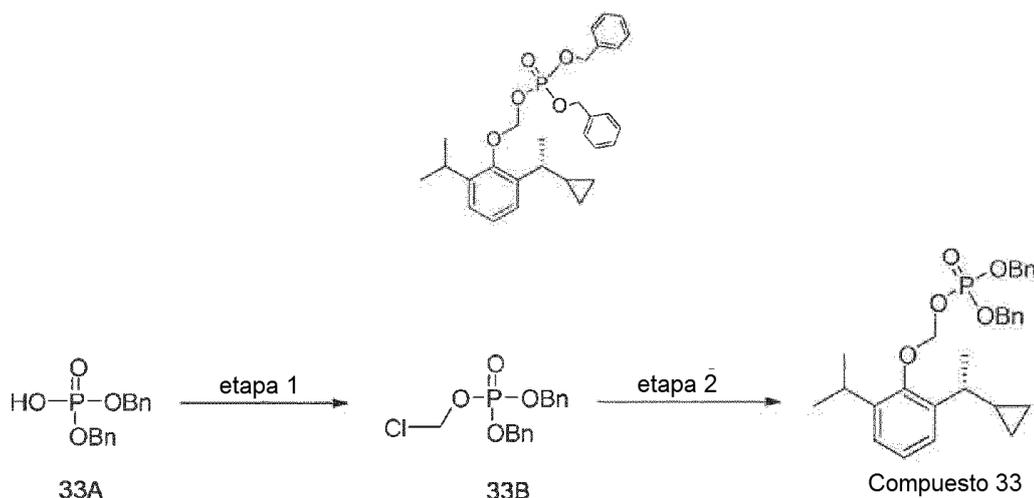
25 Se añadieron 2-(clorometoxi)-1-[(1R)-1-ciclopropiletil]-3-isopropil-benceno (32B) (0,253 g, 1 mmol), ácido bis-boc-amino-oxiacético (0,385 g, 2,2 mmol), trietilamina (0,3 ml, 2,2 mmol) y acetonitrilo (5 ml) en el matraz de reacción

acorde y después se agitaron a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) =80:1) para proporcionar 2-sec-butil-6-((S)-1-ciclopropiletil)fenol (Compuesto 32) en forma de un líquido incoloro (0,36 g, rendimiento: 92,3 %).

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,24-7,12 (m, 3H), 5,57 (c, 2H), 4,99 (s, 1H), 3,96 (d, 2H), 3,30-3,24 (m, 1H), 2,47-2,43 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,28-1,21 (m, 9H), 0,90-0,88 (m, 1H), 0,55-0,50 (m, 1H), 0,36-0,33 (m, 1H), 0,24-0,21 (m, 1H), 0,16-0,13 (m, 1H).

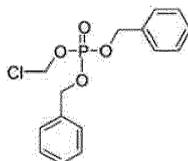
Ejemplo 33

[2-[(1R)-1-ciclopropil etil]-6-isopropil-fenoxi]metilfosfato de dibencilo (Compuesto 33)



10

Etapa 1: fosfato de dibencil clorometilo (33B)



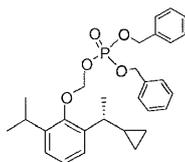
15

Se disolvió fosfato de dibencilo (33A) (5,0 g, 0,018 mol) en una mezcla de diclorometano (50 ml) y agua (50 ml), después, se añadieron sulfato de tetrabutilamonio (1,22 g, 0,0036 mol) y bicarbonato sódico (6,0 g, 0,072 mol) en un baño de hielo-agua, seguido de adición de cloruro de clorometanosulfonilo (2,97 g, 1,9 ml), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se dejó reposar y se separó, y se extrajo con diclorometano (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada (100 ml × 2), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 5:1→3:1, elusión en gradiente) para proporcionar fosfato de dibencil clorometilo (33B) en forma de un líquido incoloro (4,35 g, rendimiento: 74,1 %).

20

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,36-7,26 (m, 10H), 5,63 (d, 2H), 5,10 (d, 4H).

Etapa 2: [2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metilfosfato de dibencilo (Compuesto 33)



25

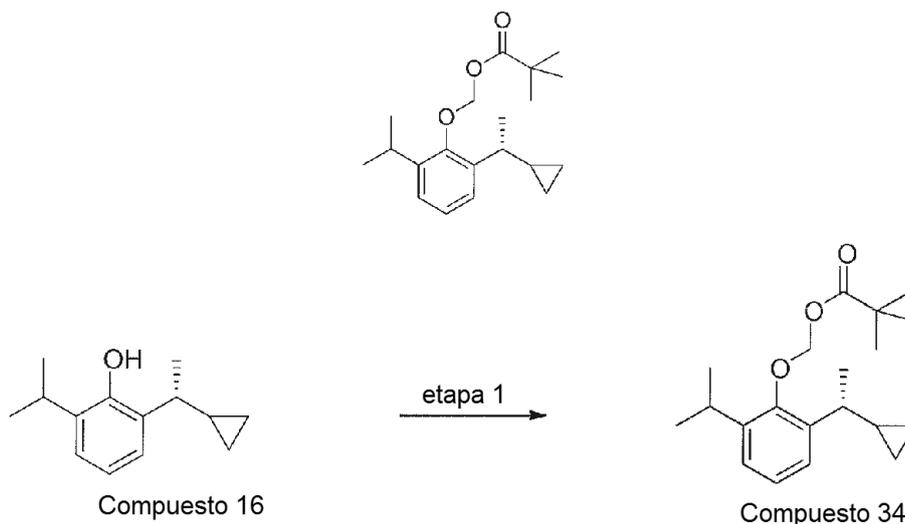
Se disolvió 2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenol (Compuesto 16) (1,0 g, 4,9 mmol) en diclorometano (5 ml), se añadieron bromuro de tetrabutilamonio (0,32 g, 0,98 mmol) y una solución acuosa de hidróxido sódico (0,98 g en 5 ml de agua, 24,5 mmol) en la mezcla, seguido de una agitación concienzuda. Después, se añadió una solución de fosfato de dibencil clorometilo (33B) (1,75 g, 5,4 mmol) en diclorometano (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Se añadió diclorometano (30 ml) en la mezcla de reacción y la mezcla se lavó con agua (30 ml × 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna

sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 40:1) para obtener [2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metilfosfato de dibencilo (Compuesto 33) en forma de un líquido incoloro anhidro (1,07 g, rendimiento: 45 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,33-7,11 (m, 13H), 5,36 (c, 2H), 5,05-4,94 (m, 4H), 3,34-3,27 (m, 1H), 2,55-2,48 (m, 1H), 1,23 (d, 3H), 1,18 (d, 6H), 0,94-0,88 (m, 1H), 0,51-0,48 (m, 1H), 0,32-0,29 (m, 1H), 0,20-0,12 (m, 2H).

5 Ejemplo 34

2,2-dimetilpropanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 34)



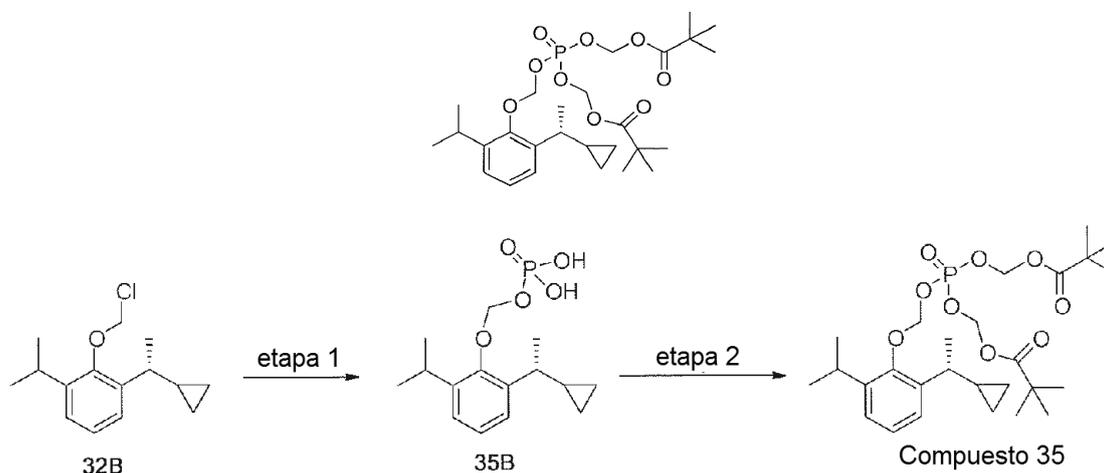
10 Se disolvió 2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenol (Compuesto 16) (1,0 g, 4,9 mmol) en diclorometano (5 ml) y después se añadieron bromuro de tetrabutilamonio (0,32 g, 0,98 mmol) y una solución anhidra de hidróxido sódico (0,98 g en 5 ml de agua, 24,5 mmol), después de mezclar concienzudamente, se añadió una solución de pivalato de clorometilo (0,74 g, 4,9 mmol, DEMO chem) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se añadió diclorometano (30 ml), la mezcla resultante se lavó con agua (30 ml \times 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se concentraron y se filtraron. El filtrado concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo) para proporcionar

15 2,2-dimetilpropanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 34) en forma de un líquido incoloro (0,78 g, rendimiento: 50 %).

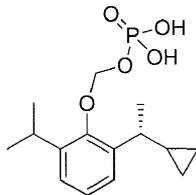
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,26-7,13 (m, 3H), 5,52 (dd, 2H), 3,41-3,34 (m, 1H), 2,59-2,51 (m, 1H), 1,24-1,19 (m, 18H), 0,96-0,93 (m, 1H), 0,55-0,53 (m, 1H), 0,25-0,23 (m, 1H), 0,20-0,18 (m, 2H).

Ejemplo 35

20 2,2-dimetilpropanoato de [[2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metoxi-(2,2-dimetilpropanoil oximetoxi)fosforil]oximetilo (Compuesto 35)

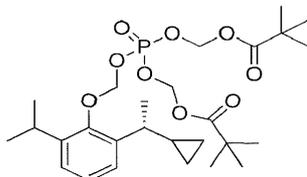


Etapa 1: dihidrogenofosfato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metilo (35B)



5 Se añadieron acetonitrilo (100 ml), trietilamina (20,2 g, 0,2 mol) y ácido fosforoso (15,68 g, 0,16 mol) en un matraz de reacción acorde, y después se agitaron a 60 °C durante 30 minutos, después se añadió una solución de 2-(clorometoxi)-1-[(1R)-1-ciclopropiletil]-3-isopropil-benceno (32B) (5,0 g, 0,02 mol) en acetonitrilo (15 ml), la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h más. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (100 ml) y el pH de la mezcla se ajustó con ácido clorhídrico 3 M a 2, y después se extrajo con tolueno (100 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron y después se lavaron con salmuera saturada (100 ml × 2), y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró para obtener dihidrogenofosfato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metilo (35B) en forma de un sólido de color amarillo claro (3,0 g, rendimiento 47,7 %).

Etapa 2: 2,2-dimetilpropanoato de [[2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metoxi]-(2,2-dimetilpropanoiloximetoxi)fosforil]oximetilo (Compuesto 35)

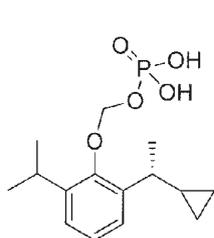
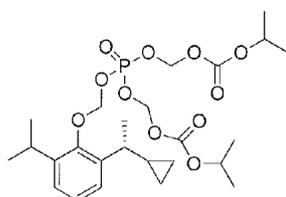


15 Se disolvió dihidrogenofosfato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metilo (35B) (0,442 g, 1,41 mmol) en acetonitrilo (3 ml), y después se añadieron en secuencia pivalato de yodometilo (0,74 g, 4,9 mmol, Demo Chem) y trietilamina (0,7 g), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml), se lavó con agua (30 ml × 2), salmuera saturada (10 ml × 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 60:1 → 10:1, elusión en gradiente) para dar 2,2-dimetilpropanoato de [[2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metoxi]-(2,2-dimetilpropanoiloximetoxi)fosforil]oximetilo (Compuesto 35) en forma de un líquido de color amarillo (68 mg, rendimiento: 10 %).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,25-7,12 (m, 3H), 5,62 (c, 4H), 5,45 (d, 2H), 3,32-3,25 (m, 1H), 2,50-2,46 (m, 1H), 1,26-1,19 (m, 27H), 0,94-0,90 (m, 1H), 0,54-0,51 (m, 1H), 0,33-0,31 (m, 1H), 0,24-0,22 (m, 1H), 0,16-0,13 (m, 1H).

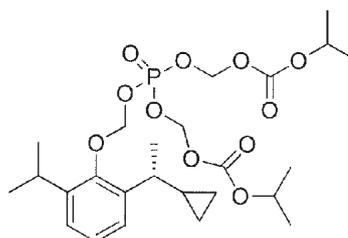
Ejemplo 36

carbonato de [[2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metoxi]-(isopropoxicarboniloximetoxi)fosforil]oximetil isopropilo (Compuesto 36)



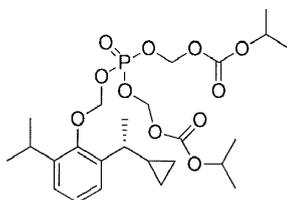
35B

etapa 1



Compuesto 36

Etapa 1: carbonato de [[2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metoxi-(isopropoxi carboniloximetoxi)fosforil]oximetil isopropilo (Compuesto 36)

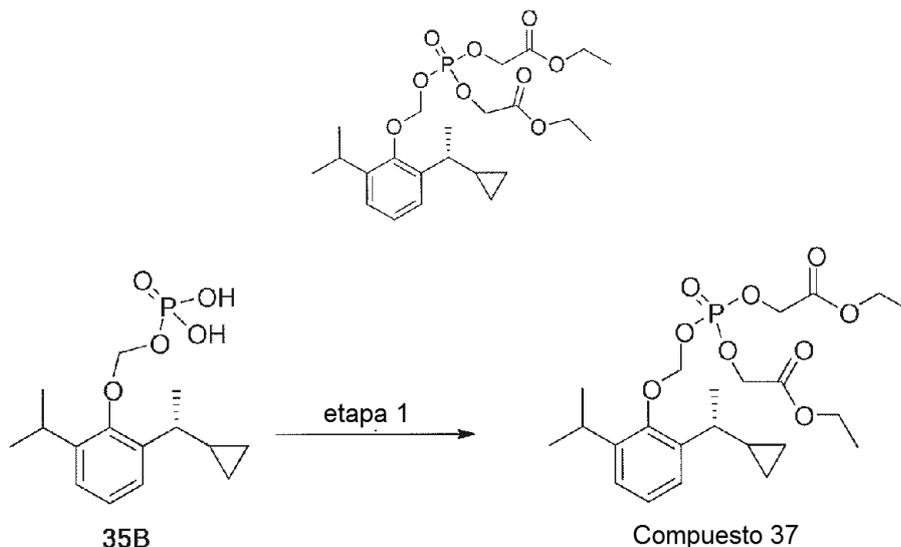


5 Se disolvió dihidrogenofosfato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metilo (35B) (0,8 g, 2,55 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml), se añadieron sucesivamente carbonato de clorometil isopropilo (1,95 g, 12,75 mmol) y trietilamina (1,29 g, 12,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h, se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua (30 ml × 2). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, después se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 20:1 → 5:1) para obtener carbonato de [[2-
10 [[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metoxi-(isopropoxicarboniloximetoxi)fosforil]oximetil isopropilo (Compuesto 36) en forma de un líquido incoloro (189 mg, rendimiento: 13,6 %).

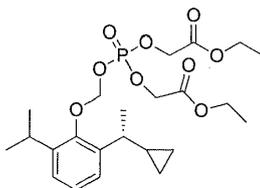
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,24-7,12 (m, 3H), 5,62 (c, 4H), 5,47 (d, 2H), 4,94-4,88 (m, 2H), 3,32-3,25 (m, 1H), 2,50-2,46 (m, 1H), 1,31-1,20 (m, 21H), 0,94-0,86 (m, 1H), 0,54-0,51 (m, 1H), 0,34-0,31 (m, 1H), 0,27-0,23 (m, 1H), 0,17-0,13 (m, 1H).

15 Ejemplo 37

2-[[2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metoxi-(2-etoxi-2-oxo etoxi)fosforil]oxiacetato de etilo (Compuesto 37)



Etapa 1: 2-[[2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metoxi-(2-etoxi-2-oxoetoxi)fosforil]oxiacetato de etilo (Compuesto 37)



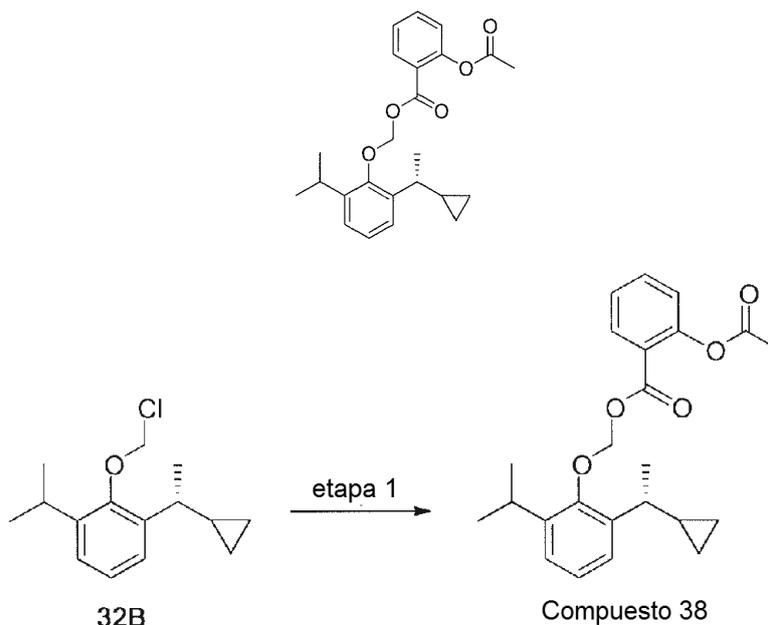
20 Se disolvió dihidrogenofosfato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metilo (35B) (0,8 g, 2,55 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml), se añadieron sucesivamente bromoacetato de etilo (2,12 g, 12,75 mmol) y trietilamina (1,29 g, 12,75 mmol) y se agitaron a 60 °C durante 3 h, se concentraron. El residuo se disolvió con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua (30 ml × 2). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, después se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 30:1 → 20:1) para obtener 2-[[2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metoxi-(2-
25 etoxi-2-oxo etoxi)fosforil]oxiacetato de etilo (Compuesto 37) en forma de un líquido incoloro (252 mg, rendimiento:

20,3 %).

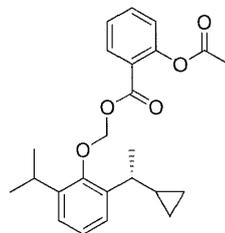
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,25-7,12 (m, 3H), 5,54 (d, 2H), 4,63-4,48 (m, 4H), 4,24-4,21 (m, 4H), 3,35-3,28 (m, 1H), 2,54-2,50 (m, 1H), 1,28-1,21 (m, 15H), 0,94-0,88 (m, 1H), 0,54-0,51 (m, 1H), 0,34-0,32 (m, 1H), 0,26-0,22 (m, 1H), 0,17-0,16 (m, 1H).

5 Ejemplo 38

2-acetoxibenzoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 38)



Etapa 1: 2-acetoxibenzoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 38)



10

Se añadieron 2-(clorometoxi)-1-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-3-isopropil-benceno (32B) (253 mg, 1 mmol) y acetonitrilo (5 ml) en el matraz de reacción, después, se añadieron en secuencia ácido 2-(acetiloxi)benzoico (0,4 g, 2,2 mmol) y trietilamina (0,223 g, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante una noche en una atmósfera de nitrógeno, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 40:1) para proporcionar 2-acetoxibenzoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 38) en forma de un líquido de color amarillo (0,356 g, rendimiento: 90 %).

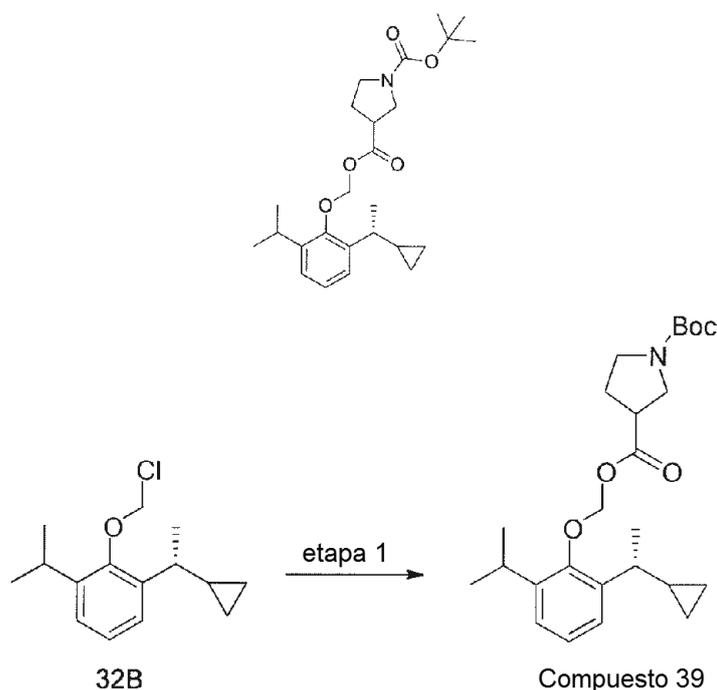
15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,87 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,04-6,98 (m, 3H), 5,56 (s, 2H), 3,22-3,15 (m, 1H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,10-1,05 (m, 9H), 0,78-0,75 (m, 1H), 0,35-0,33 (m, 1H), 0,19-0,15 (m, 1H), 0,03-0,01 (m, 2H).

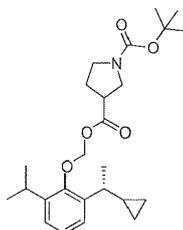
20

Ejemplo 39

O2-[[2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metil] pirrolidin-1,3-dicarboxilato de O1-*tert*-butilo (Compuesto 39)



Etapa 1: O2-[[2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metil] pirrolidin-1,3-dicarboxilato de O1-*terc*-butilo (Compuesto 39)

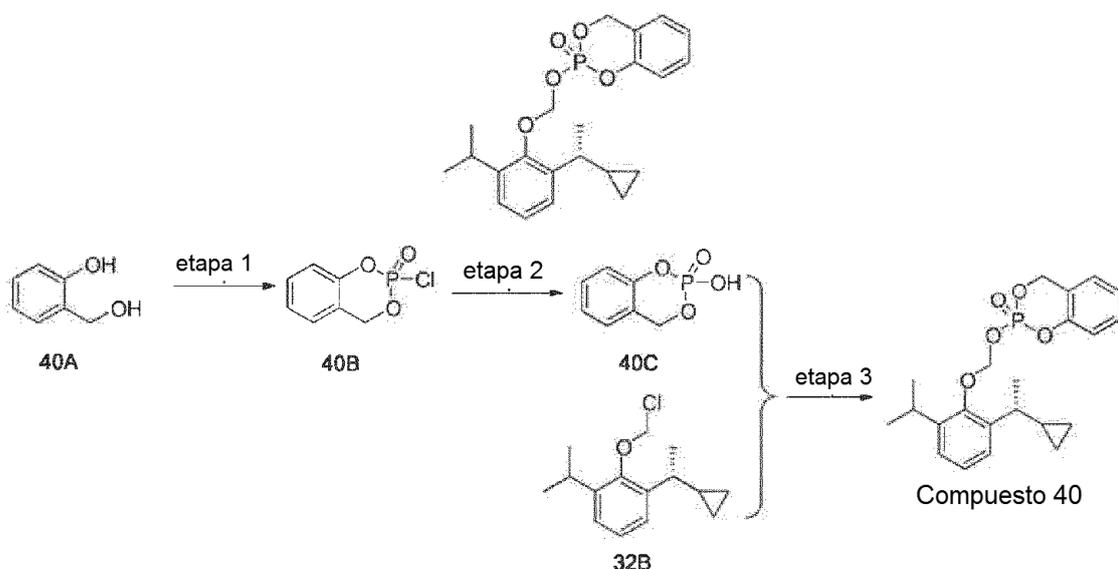


- 5 Se disolvió 2-(clorometoxi)-1-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-3-isopropil-benceno (32B) (0,253 g, 1 mmol) en acetonitrilo (5 ml), se añadieron ácido 1-boc-pirrolidin-3-carboxílico (0,474 g, 2,2 mmol) y trietilamina (0,223 g, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 40:1) para obtener
- 10 O2-[[2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metil]pirrolidin-1,3- dicarboxilato de O1-*terc*-butilo (Compuesto 39) en forma de un líquido de color amarillo (0,345 g, rendimiento: 80 %).

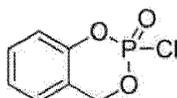
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,24-7,12 (m, 3H), 5,56-5,53 (m, 2H), 3,64-3,61 (m, 1H), 3,53-3,52 (m, 2H), 3,38-3,26 (m, 2H), 3,09-3,05 (m, 1H), 2,48-2,46 (m, 1H), 2,17-2,11 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,25-1,21 (m, 9H), 0,94- 0,90 (m, 1H), 0,36-0,33 (m, 1H), 0,22-0,20 (m, 1H), 0,17-0,14 (m, 2H).

Ejemplo 40

- 15 2-óxido de 2-[[2-[(R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropilfenoxi]metoxi]-4H-benzod[1,3,2]dioxo fosfinina (Compuesto 40)

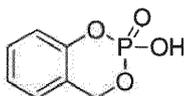


Etapa 1: 2-óxido de 2-cloro-4H-benzo[d][1,3,2]dioxafosfinina (40B)



5 Se añadieron en secuencia oxiclورو de fósforo (13,59 g, 88,61 mmol), tetrahidrofurano (100 ml) y trietilamina (17,12 g, 169,17 mmol) en un matraz de reacción y se enfriaron a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un baño de hielo, se añadió saligenina (40A) (10,0 g, 80,56 mmol) en una atmósfera de nitrógeno mientras se mantenía la temperatura por debajo de $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h y se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 4 h, se filtró y se concentró para obtener 2-óxido de 2-cloro-4H-benzo[d][1,3,2]dioxafosfinina (40B) en forma de un líquido de color pardo oscuro (18,00 g, producto en bruto), que se sometió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: 2-óxido de 2-hidroxi-4H-benzo[d][1,3,2]dioxafosfinina (40C)

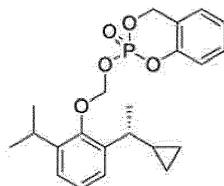


15 Se añadieron en secuencia 2-óxido de 2-cloro-4H-benzo[d][1,3,2]dioxafosfinina (40B) (2,04 g, 10,00 mmol) y agua (10 ml) en el matraz de reacción, la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo (40 ml \times 3) hasta que la capa orgánica fue incolora. La capa acuosa se recogió y se concentró para proporcionar 2-óxido de 2-hidroxi-4H-benzo[d][1,3,2]dioxafosfinina (40C) en forma de un sólido de color blanco (1,0 g, rendimiento: 54,5 %, producto en bruto), que se sometió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM m/z (IEN): 185,0 [M-1].

RMN ^1H (400 MHz, D_2O): δ 7,62 (t, 1H), δ 7,47 (d, 2H), δ 7,43-7,40 (m, 1H), δ 7,30 (d, 1H), δ 5,55 (d, 2H).

20 Etapa 3: 2-óxido de 2-[[2-[(R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropilfenoxi]metoxi]-4Hbenzo[d][1,3,2]dioxafosfinina (Compuesto 40)



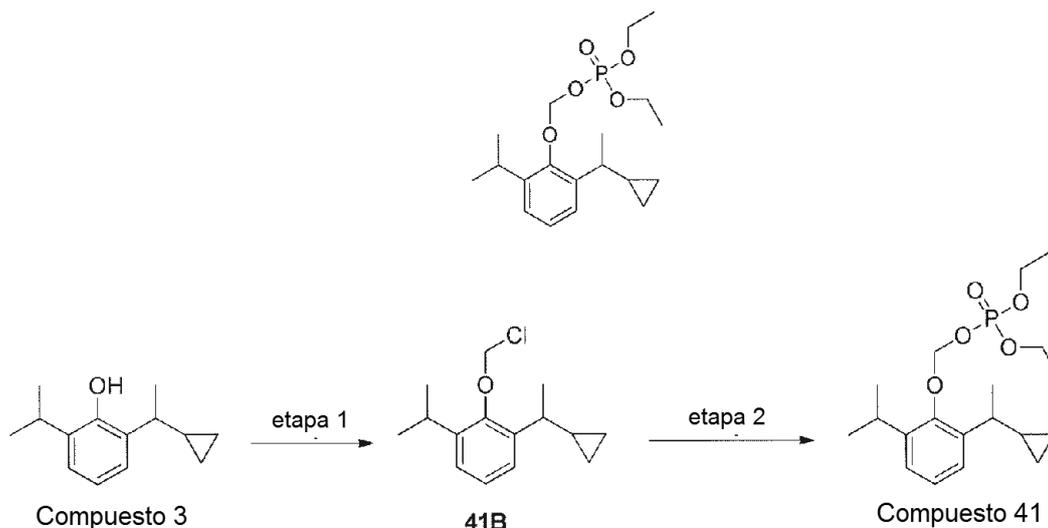
25 Se añadieron 2-óxido de 2-hidroxi-4H-benzo[d][1,3,2]dioxafosfinina (40C) (0,2 g, 1,10 mmol), trietilamina (0,9 g, 8,80 mmol) y acetonitrilo (20 ml) el matraz de reacción, la mezcla se agitó a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 0,5 h y se añadió 2-(clorometoxi)-1-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-3-isopropil-benceno (32B) (1,00 g, 3,96 mmol) y se calentó a $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 h. La mezcla resultante se concentró y se disolvió en agua (30 ml), después se extrajo con acetato de etilo (30 ml \times 3),

5 se lavó con salmuera saturada (30 ml × 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 7:1) para obtener 2-óxido de 2-[[2-[(R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropilfenoxi]metoxi]-4Hbenzo[d][1,3,2]dioxafosfinina (Compuesto 40) en forma de un sólido de color amarillo claro (0,34 g, rendimiento: 27,6 %, HPLC: 93,0 %).

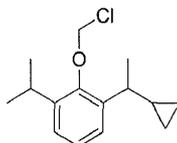
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31 (t, 1H), δ 7,21-7,02 (m, 6H), δ 5,63- 5,59 (m, 1H), δ 5,51(dd, 1H), δ 5,35-5,28 (m, 2H), δ 3,26-3,17 (m, 1H), δ 2,47-2,39 (m, 1H), δ 1,18(dd, 3H), δ 1,14-1,10 (m, 6H), δ 0,95-0,85 (m, 1H), δ 0,52-0,46 (m, 1H), δ 0,32-0,26 (m, 1H), δ 0,12-0,06 (m, 2H).

Ejemplo 41

10 fosfato de [2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropil-fenoxi]metil dietilo (Compuesto 41)

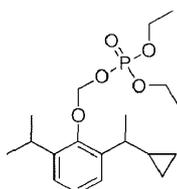


Etapa 1: 2-(clorometoxi)-1-(1-ciclopropiletil)-3-isopropil-benceno (41B)



15 Se añadieron en secuencia 2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropilfenol (Compuesto 3) (10,00 g, 48,95 mmol), tetrahidrofurano (50 ml) e hidróxido sódico (3,92 g, 97,89 mmol) en el matraz de reacción, la mezcla se agitó a 60 °C durante 0,5 h en una atmósfera de nitrógeno y después se añadió bromoclorometano (189,98 g, 1470,00 mmol). Después de agitarse durante 3 h a 70 °C, la mezcla resultante se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo) para proporcionar 2-(clorometoxi)-1-(1-ciclopropiletil)-3-isopropil-benceno (41B) en forma de un aceite incoloro (10,0 g, producto en bruto, rendimiento: 78,7 %).

20 Etapa 2: fosfato de [2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropil-fenoxi]metil dietilo (Compuesto 41)

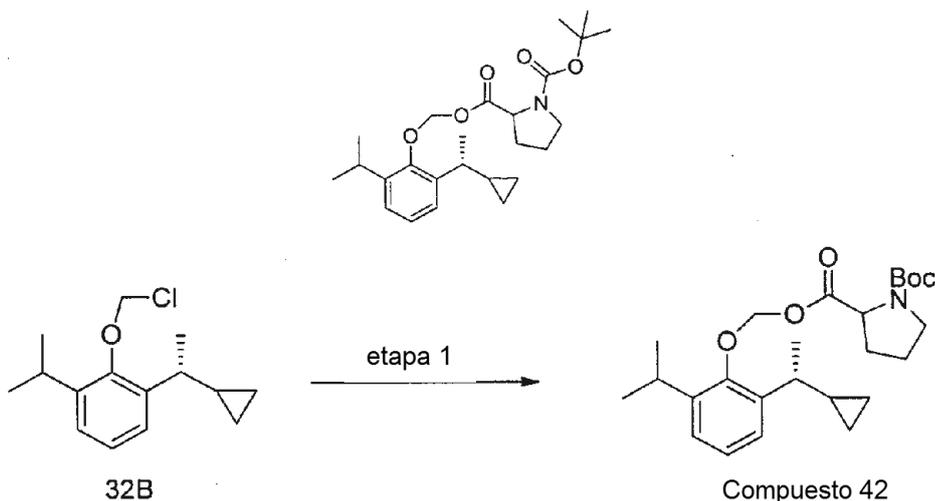


25 Se añadieron fosfato (1,22 g, 7,91 mmol), trietilamina (0,84 g, 8,30 mmol) y acetonitrilo (20 ml) en el matraz de reacción, la mezcla se agitó a 60 °C durante 0,5 h y se añadió 2-(clorometoxi)-1-(1-ciclopropiletil)-3-isopropil-benceno (41B) (1,00 g, 3,96 mmol). La reacción se agitó a 70 °C durante 12 h, se concentró. El residuo se añadió en agua (30 ml), se extrajo con *tert*-butil metil éter (30 ml × 3), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada (30 ml × 3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 4:1) para obtener fosfato de [2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropil-fenoxi]metil dietilo (Compuesto 41) en forma de un sólido de color amarillo claro (0,4 g, rendimiento: 27,4 %, HPLC: 95,6 %).

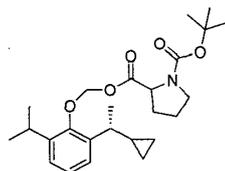
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,25-7,22 (m, 1H), δ 7,18-7,12 (m, 2H), δ 5,42-5,37 (m, 2H), δ 4,13-4,03 (m, 4H), δ 3,37-3,30 (m, 1H), δ 2,58-2,50 (m, 1H), δ 1,33-1,29 (m, 6H), δ 1,27 (d, 3H), δ 1,22 (dd, 6H), δ 1,00-0,91 (m, 1H), δ 0,58-0,51 (m, 1H), δ 0,37-0,32 (m, 1H), δ 0,26-0,12 (m, 2H).

Ejemplo 42

- 5 O2-[[2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metil]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de O1-*terc*-butilo (Compuesto 42)



Etapa 1: O2-[[2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metil]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de O1-*terc*-butilo (Compuesto 42)

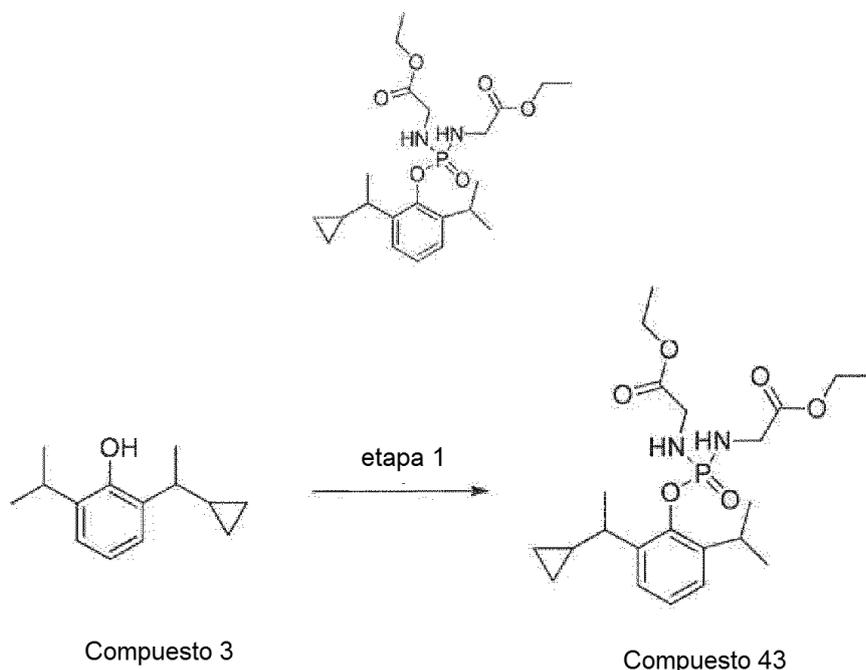


- 10 Se disolvió 2-(clorometoxi)-1-[(1R)-1-ciclopropiletil]-3-isopropil-benceno (32B) (0,253 g, 1 mmol) en acetonitrilo (5 ml), se añadieron ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (0,474 g, 2,2 mmol) y trietilsilano (0,223 g, 2,2 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 40:1) para proporcionar O2-[[2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metil]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de O1-*terc*-butilo (Compuesto 42) en forma de un líquido de color amarillo (0,333 g, rendimiento: 77 %).
- 15

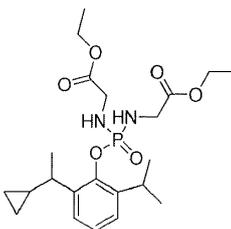
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,24-7,14 (m, 3H), 5,73-5,37 (m, 2H), 4,32-4,21 (m, 1H), 3,56-3,31 (m, 3H), 2,55-2,50 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,10-1,80 (m, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,27 (s, 6H), 1,26-1,20 (m, 9H), 0,94-0,90 (m, 1H), 0,56-0,54 (m, 1H), 0,23-0,20 (m, 1H), 0,18-0,16 (m, 1H), 0,15-0,13 (m, 1H).

Ejemplo 43

- 20 2-[[[2-(1-Ciclopropiletil)-6-isopropil-fenoxi]-[(2-etoxi-2-oxoetil)amino] fosforil]amino]acetato de etilo (Compuesto 43)



Etapa 1: 2-[[[2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropil-fenoxi]-[(2-etoxi-2-oxo-etil) amino]fosforil]amino]acetato de etilo (Compuesto 43)



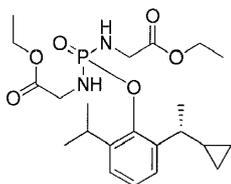
- 5 Se añadieron en secuencia oxiclورو de fósforo (3,3 g, 21,54 mmol), diclorometano (100 ml) y trietilsilano (9,91 g, 97,89 mmol) en el matraz de reacción, la mezcla se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y se añadió 2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropilfenol (Compuesto 3) (4,0 g, 19,58 mmol) por debajo de 10 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, después se añadió hidrocloreuro de etil éster de glicina (8,20 g, 58,73 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 h. La mezcla resultante se filtró y se concentró.
- 10 El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 3:1) para obtener 2-[[[2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropil-fenoxi]-[(2-etoxi-2-oxo-etil) amino]fosforil]amino]acetato de etilo (Compuesto 43) en forma de un líquido espeso e incoloro (1,51 g, rendimiento: 17 %, HPLC: 87,86 %).

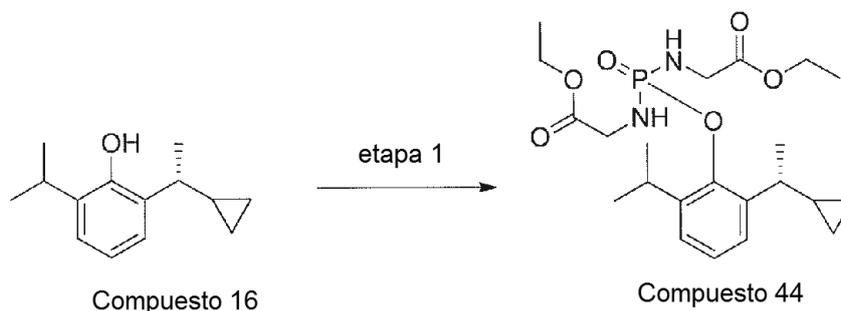
15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,26-7,23 (m, 1H), δ 7,16-7,12 (m, 2H), δ 4,23-4,18 (m, 4H), δ 3,85-3,81 (m, 2H), δ 3,74-3,67 (m, 2H), δ 3,46-3,37 (m, 3H), δ 2,74-2,67 (m, 1H), δ 1,29-1,22 (m, 15H), δ 1,00-0,92 (m, 1H), δ 0,58-0,51 (m, 1H), δ 0,40-0,33 (m, 1H), δ 0,28-0,15 (m, 2H).

EM m/z (IEN): 455,4 [M+1].

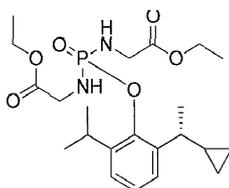
Ejemplo 44

2-[[[2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]-[(2-etoxi-2-oxoetil) amino]fosforil]amino]acetato de etilo (Compuesto 44)





Etapa 1: 2-[[[2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]-[(2-etoxi-2-oxoetil)amino]fosforil]amino]acetato de etilo (Compuesto 44)



- 5 Se añadieron en secuencia oxocloruro de fósforo (1,65 g, 10,77 mmol), diclorometano (80 ml) y trietilsilano (4,95 g, 48,95 mmol) en el matraz de reacción, la mezcla se enfrió a 0 °C en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno y se añadió 2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenol (Compuesto 16) (4,0 g, 19,58 mmol) por debajo de 10 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h, después se añadió hidrocloreto de etil éster de glicina (3,01 g, 21,54 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 h. La mezcla resultante se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 3:1) para proporcionar 2-[[[2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]-[(2-etoxi-2-oxoetil)amino]fosforil]amino]acetato de etilo (Compuesto 44) en forma de un líquido espeso e incoloro (1,50 g, rendimiento: 33,7 %, HPLC: 98,60 %).

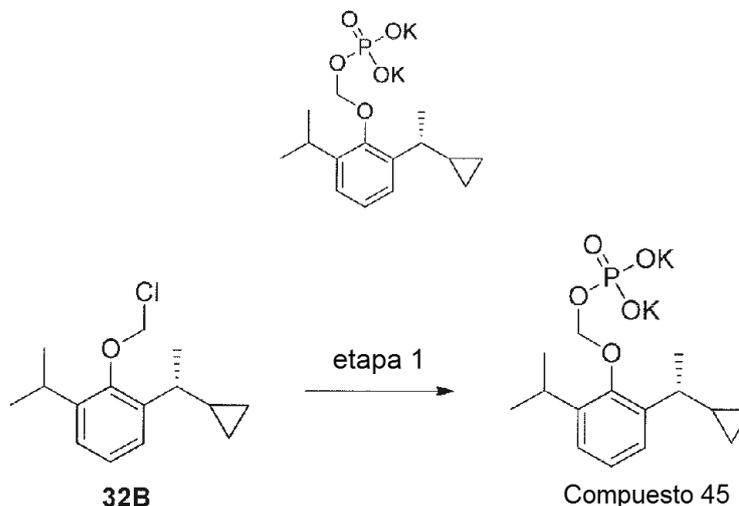
15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,26-7,23 (m, 1H), δ 7,144-7,12 (m, 2H), δ 4,23-4,18 (m, 4H), δ 3,88-3,81 (m, 2H), δ 3,74-3,67 (m, 2H), δ 3,47-3,39 (m, 3H),

δ 2,74- 2,67 (m, 1H), δ 1,29-1,22 (m, 15H), δ 1,01-0,92 (m, 1H), δ 0,58-0,51 (m, 1H), δ 0,40-0,33 (m, 1H), δ 0,28-0,15 (m, 2H).

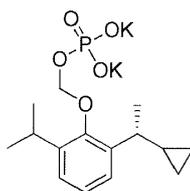
EM m/z (IEN): 455,4 [M+1].

Ejemplo 45

- 20 [[2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metoxi-potasiooxifosforil] oxipotasio (Compuesto 45)



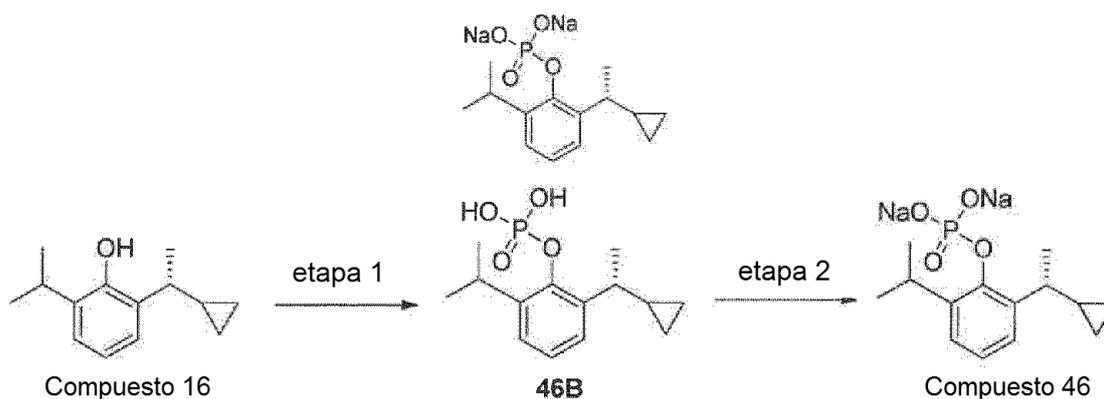
Etapa 1: [[2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metoxi-potasiooxifosforil]oxipotasio (Compuesto 45)



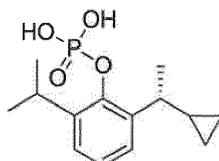
- Se añadieron ácido fosfórico (12,41 g, 126,59 mmol), trietilamina (16,01 g, 158,24 mmol) y acetonitrilo (100 ml) en el matraz de reacción, la mezcla se calentó a 60 °C durante 0,5 h, se añadió 2-(clorometoxi)-1-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-3-isopropil-benceno (32B) (4,00 g, 15,82 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó durante 3 h a 70 °C. La mezcla se concentró al vacío, se añadió agua (50 ml), la mezcla se ajustó con ácido clorhídrico (1 M) a pH 1, se extrajo con metil *tert*-butil éter (100 ml × 3). Los extractos orgánicos combinados se concentraron. El residuo se disolvió en etanol (50 ml), se añadió una solución acuosa al 10 % (p/p) de hidróxido potásico (15,82 ml, 31,65 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se concentró, se añadió una solución de isopropanol (95 %, 20 ml), la mezcla se filtró y se concentró para obtener un sólido de color amarillo. El sólido se añadió a acetonitrilo (20 ml), se agitó a 50 °C y se filtró en caliente para proporcionar [[2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metoxi-potasiooxifosforil] oxipotasio (Compuesto 45) en forma de un polvo de color beige (3,9 g, rendimiento: 69,6 %, HPLC: 99,8 %). RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 7, 7,43-7,41 (m, 1H), δ 7,35-7,29 (m, 2H), δ 5,27-5,21 (m, 2H), δ 3,52-3,46 (m, 1H), δ 2,69-2,61 (m, 1H), δ 1,34 (d, 3H), δ 1,27 (d, 3H), δ 1,24 (d, 3H), δ 1,11-1,02 (m, 1H), δ 0,60-0,58 (m, 1H), δ 0,37-0,33 (m, 2H), δ 0,18-0,16 (m, 1H).
- EM m/z (IEN): 313,1 [M-46-1].

Ejemplo 46

[[2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]-sodiooxi-fosforil]oxisodio (Compuesto 46)

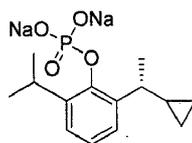


Etapa 1: Dihidrogenofosfato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenilo] (46B)



- Se añadieron oxiclورو de fósforo (4,50 g, 29,37 mmol) y diclorometano (10 ml) en el matraz de reacción en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Una solución de 2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenol (Compuesto 16) (5,00 g, 24,47 mmol) y trietilamina (5,45 g, 53,84 mmol) se disolvió en diclorometano (30 ml) y después la mezcla de diclorometano se añadió lentamente gota a gota al matraz de reacción por debajo de 10 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se recuperó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h, se filtró para retirar el material sólido. Se añadió agua (20 ml) en el filtrado y después se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se extrajo con diclorometano (50 ml × 3), se lavó con salmuera saturada (50 ml × 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener [2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenil]dihidrogenofosfato (46B) en forma de un líquido espeso de color rojo pardo (6,2 g, producto en bruto), que se sometió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: [[2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]-sodiooxi-fosforil]oxisodio (Compuesto 46)



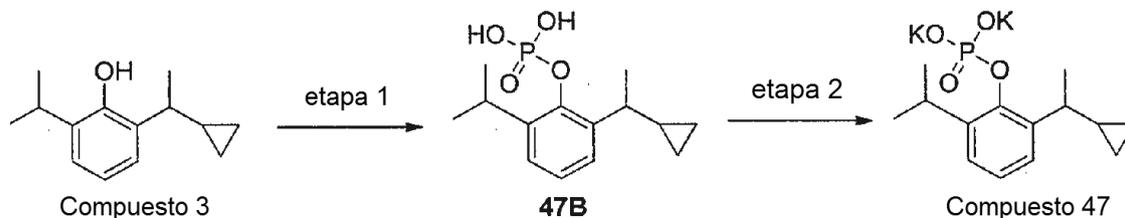
5 Se añadieron [2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenil] dihidrogenofosfato (46B) (6,00 g, 21,09 mmol) y etanol (30 ml) en el matraz de reacción, se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (2 M, 21,09 ml, 42,18 mmol) en un baño de hielo-agua. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se concentró. El residuo se disolvió en una solución acuosa al 95 % (p/p) de isopropanol (10 ml), se filtró, la sustancia insoluble se retiró y el filtrado se concentró al vacío para dar un sólido de color amarillo. El sólido se recrystalizó con isopropanol (42 ml, 95 %, p/p) para proporcionar [[2- [(1R)-1-ciclopropiletil] -6-isopropil-fenoxi] -sodiooxi-fosforil] oxisodio (Compuesto 46) en forma de un polvo de color blanco (3,0 g, rendimiento: 43,3 %, HPLC: 96,5 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 7,36(dd, 1H), δ 7,24(dd, 1H), δ 7,18 (t, 1H), δ 3,80-3,72 (m, 1H), δ 3,11-3,04 (m, 1H), δ 1,28 (d, 3H), δ 1,24 (d, 3H), δ 1,20 (d, 3H), δ 1,09-0,97 (m, 1H), δ 0,54-0,51 (m, 1H), δ 0,37-0,26 (m, 2H).

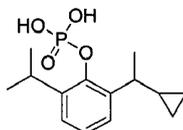
EM m/z (IEN): 281,7 [M-46-1].

Ejemplo 47

[[2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]-potasiooxi-fosforil]oxipotasio (Compuesto 47)



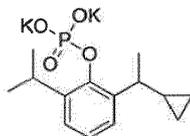
15 Etapa 1: [2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropil-fenil] dihidrogenofosfato (47B)



20 Se añadieron oxiclорuro de fósforo (11,82 g, 77,09 mmol) y diclorometano (20 ml) en el matraz de reacción, la mezcla se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Una solución de 2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropilfenol (Compuesto 3) (10,50 g, 51,39 mmol) y trietilamina (9,36 g, 92,51 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió gota a gota lentamente al matraz de reacción por debajo de 10 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 6 h, se filtró y el sólido se retiró. Se añadió agua (50 ml) en el filtrado, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, se extrajo con diclorometano (150 ml × 3), se lavó con salmuera saturada (150 ml × 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar [2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropil-fenil] dihidrogenofosfato (47B) (15,01 g, producto en bruto) en forma de un líquido viscoso de color rojo, que se sometió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

Etapa 2: [[2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]-potasiooxi-fosforil] oxipotasio (Compuesto 47)



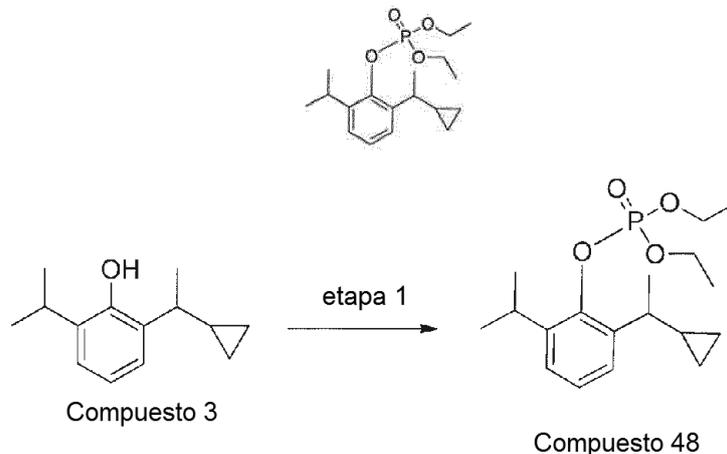
30 Se añadieron [2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropil-fenil]dihidrogenofosfato (47B) (5,00 g, 17,59 mmol) y etanol (20 ml) en el matraz de reacción, se añadió una solución de hidróxido potásico (2 M, 17,59 ml, 35,18 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar un polvo de color amarillo, que después se recrystalizó en una solución de isopropanol (95 %, p/p, 35 ml) para proporcionar [[2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]-potasiooxi-fosforil]oxipotasio (Compuesto 47) en forma de un polvo de color blanco (2,7 g, rendimiento: 42,6 %, HPLC: 97,4 %).

35 RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 7,35(dd, 1H), δ 7,25(dd, 1H), δ 7,17 (t, 1H), δ 3,82-3,72 (m, 1H), δ 3,12-3,04 (m, 1H), δ 1,28 (d, 3H), δ 1,24 (d, 3H), δ 1,20 (d, 3H), δ 1,06-0,97 (m, 1H), δ 0,57-0,50 (m, 1H), δ 0,38-0,26 (m, 2H).

EM m/z (IEN): 360,7 [M-1].

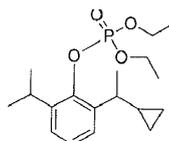
Ejemplo 48

[2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropil-fenil] dietil fosfato (Compuesto 48)



5

Etapa 1: [2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropil-fenil] dietil fosfato (Compuesto 48)



10

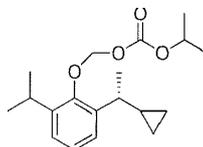
15

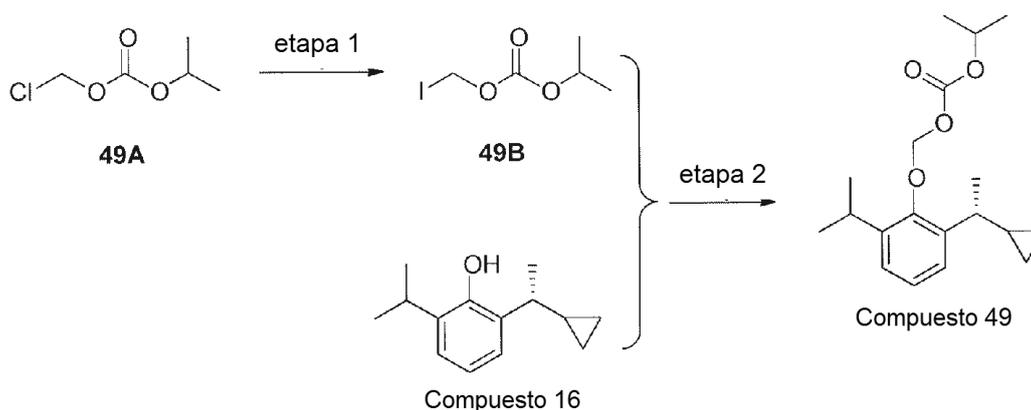
Se añadieron hidruro sódico (0,82 g, 20,56 mmol, 60 %), 2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropilfenol (Compuesto 3) (3,00 g, 14,68 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml) en el matraz de reacción, la mezcla se agitó durante 3 h a 50 °C. Una solución de clorofosfato de dietilo (2,53 g, 14,68 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió al matraz de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 18 h y se añadió agua (30 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 3), se lavó con salmuera saturada (30 ml × 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 4:1) para obtener [2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropil-fenil] dietil fosfato (Compuesto 48) en forma de un sólido de color amarillo claro (0,3 g, rendimiento: 6,0 %, HPLC: 92,3 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,26-7,24 (m, 1H), δ 7,17-7,12 (m, 2H), δ 4,21-4,09 (m, 4H), δ 3,54-3,44 (m, 1H), δ 2,73-2,65 (m, 1H), δ 1,33-1,26 (m, 9H), δ 1,23 (d, 3H), δ 1,22 (d, 3H), δ 1,00-0,91 (m, 1H), δ 0,58-0,49 (m, 1H), δ 0,37-0,34 (m, 1H), δ 0,26-0,17 (m, 2H).

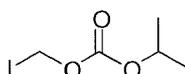
Ejemplo 49

20 isopropil carbonato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 49)





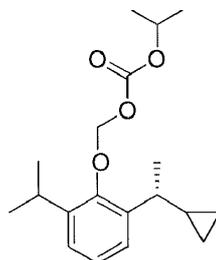
Etapa 1: isopropil carbonato de yodometilo (49B)



5 Se disolvió isopropil carbonato de clorometilo (49A) (30,0 g, 0,198 mol) en acetona (150 ml), se añadió yoduro sódico (60,0 g, 0,396 mol) a la mezcla, agitando a 30 °C durante 4 h. Después, la mezcla se filtró y se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo) para proporcionar isopropil carbonato de yodometilo (49B) en forma de un sólido de color amarillo claro (40,4 g, rendimiento: 83,7 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,93 (s, 1H), 4,97-4,91 (m, 1H), 1,32 (d, 6H).

Etapa 2: isopropil carbonato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 49)

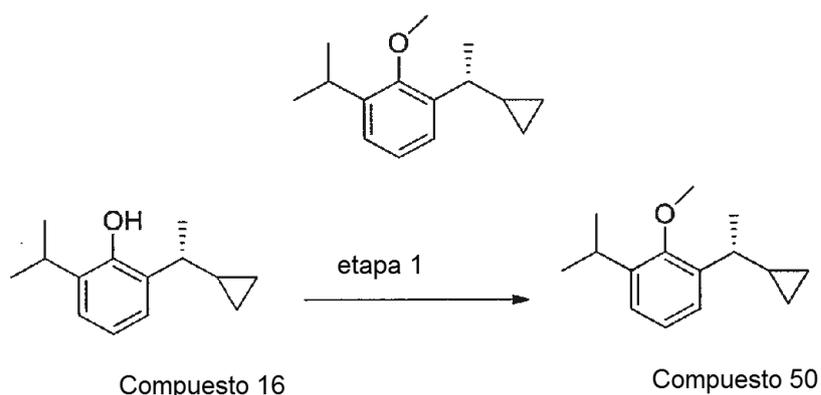


10 Se disolvió 2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenol (Compuesto 16) (0,408 g, 2 mmol) en diclorometano (3 ml), se añadieron sucesivamente bromuro de tetrabutilamonio (0,13 g, 0,4 mmol) y una solución acuosa de hidróxido sódico (0,4 g en 3 ml de agua, 10 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos, se añadió isopropil carbonato de yodometilo (49B) (0,488 g, 2 mmol) en diclorometano (1 ml), la mezcla se agitó a 30 °C durante 4 h. La mezcla resultante se dejó reposar y se separó. Después, la capa de agua se extrajo con diclorometano (5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo) para obtener isopropil carbonato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 49) en forma de un líquido incoloro (0,21 g, rendimiento: 32,8 %).

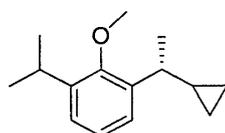
20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,26-7,07 (m, 3H), 5,73 (s, 2H), 5,01-4,93 (m, 1H), 3,21-3,15 (m, 1H), 2,55-2,48 (m, 1H), 1,36-1,22 (m, 15H), 1,08-1,04 (m, 1H), 0,58-0,56 (m, 1H), 0,49-0,44 (m, 1H), 0,22-0,20 (m, 1H), 0,17-0,16 (m, 1H).

Ejemplo 50

1-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-3-isopropil-2-metoxi-benceno (Compuesto 50)



Etapa 1: 1-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-3-isopropil-2-metoxi-benceno (Compuesto 50)

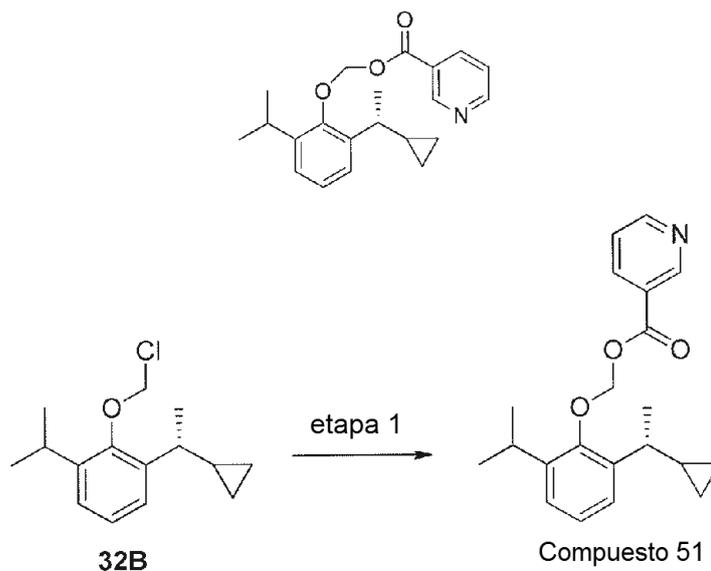


- 5 Se disolvieron 2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenol (Compuesto 16) (0,5 g, 2,5 mmol), carbonato potásico (0,69 g, 5 mmol) en acetona (5 ml), la mezcla se agitó durante 5 minutos, después se añadió sulfato de dimetilo (0,35 ml, 3,75 mmol), la mezcla se agitó a 50 °C durante una noche. La mezcla resultante se inactivó con una solución acuosa saturada de hidróxido sódico, la mezcla de reacción se concentró para retirar acetona, se extrajo con éter de petróleo (10 ml × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada (20 ml × 2), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo) para proporcionar 1-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-3-isopropil-2-metoxi-benceno (Compuesto 50) en forma de un líquido incoloro (Compuesto 50) (0,3 g, rendimiento: 55 %).
- 10

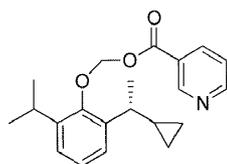
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,24-7,10 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,39-3,32 (m, 1H), 2,51-2,45 (m, 1H), 1,32 (d, 3H), 1,27 (s, 6H), 1,03-0,97 (m, 1H), 0,58- 0,56 (m, 1H), 0,43-0,36 (m, 1H), 0,26-0,23 (m, 1H), 0,18-0,17 (m, 1H).

Ejemplo 51

- 15 [2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metilpiridin-3-carboxilato (Compuesto 51)



Etapa 1: [2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metilpiridin-3-carboxilato (Compuesto 51)

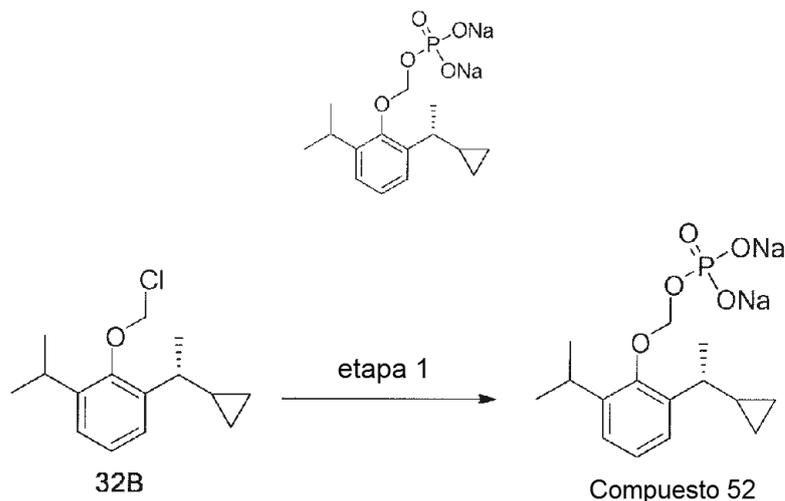


5 Se añadieron 2-(clorometoxi)-1-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-3-isopropil-benceno (32B) (1 g, 4 mmol) y acetonitrilo (20 ml) en el matraz de reacción, se añadieron sucesivamente ácido diacetoxibenzoico (1,08 g, 8,8 mmol) y trietilamina (1,2 ml, 8,8 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 7:1) para proporcionar [2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metilpiridin-3-carboxilato (Compuesto 51) en forma de un líquido de color amarillo (1,23 g, rendimiento: 90,4 %).

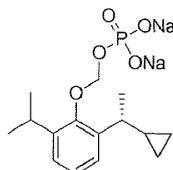
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,25 (s, 1H), 8,81 (t, 1H), 8,32 (t, 1H), 7,40 (c, 1H), 7,25-7,13 (m, 3H), 5,80 (s, 2H), 3,38-3,31 (m, 1H), 2,56-2,49 (m, 1H), 1,26-1,20 (m, 9H), 0,93-0,90 (m, 1H), 0,52-0,50 (m, 1H), 0,33-0,30 (m, 1H), 0,13-0,11 (m, 2H).

Ejemplo 52

[[2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metil-sodiooxi-fosforil]oxisodio (Compuesto 52)



Etapa 1: [[2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metil-sodiooxi-fosforil]oxisodio (Compuesto 52)



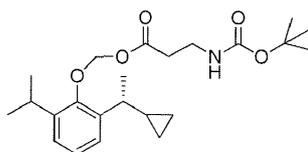
15 Se añadieron ácido fosfórico (62,7 g, 0,64 mol), trietilamina (80,9 g, 0,80 mol) y acetonitrilo (400 ml) en el matraz de reacción, la mezcla se agitó a 65 °C durante 30 minutos y se añadió 2-(clorometoxi)-1-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-3-isopropil-benceno (32B) (20,0 g, 0,08 mol), la mezcla se agitó a 75 °C durante 3 h. La mezcla resultante se concentró al vacío y después el residuo se disolvió en agua (200 ml), la mezcla se ajustó a pH 1 con una solución al 10 % de ácido clorhídrico, se extrajo con *tert*-butilmetiléter (200 ml × 3), se lavó con salmuera saturada (100 ml × 1). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y después se disolvieron en agua (100 ml) y se ajustaron a pH 10 ~ 11 con una solución acuosa de hidróxido sódico (p/p = 20 %), se lavaron con *tert*-butilmetiléter (100 ml × 3) hasta que la capa orgánica fue incolora. Se añadió isopropanol (300 ml) en la mezcla y la mezcla se concentró, se añadió acetonitrilo (70 ml), se agitó a 50 °C, seguido de filtración en caliente para obtener [[2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metil-sodiooxi-fosforil]oxi sodio (Compuesto 52) en forma de un sólido de color blanco (20,0 g, rendimiento: 70 %, HPLC: 97,6 %).

20

25

RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 7,41-7,38 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 2H), 5,23-5,17 (m, 2H), 3,47-3,44 (m, 1H), 2,63-2,59 (m, 1H), 1,30 (d, 3H), 1,22 (dd, 6H), 1,04-1,01 (m, 1H), 0,57-0,53 (m, 1H), 0,34-0,29 (m, 2H), 0,14-0,12 (m, 1H).

EM m/z (IEN): 313,2 [M-46+1].

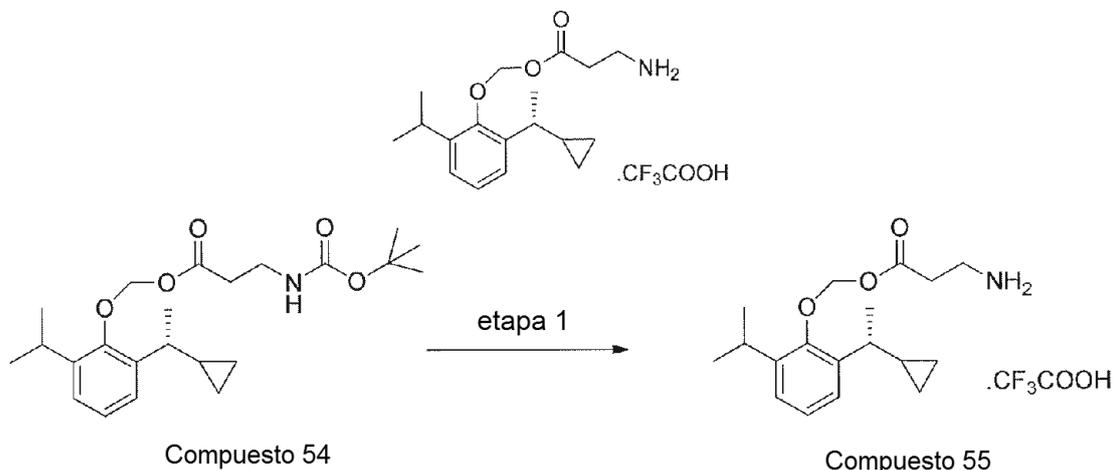


Se añadieron en secuencia 2-(clorometoxi)-1-[(1R)-1-ciclopropiletil]-3-isopropil-benceno (32B) (0,253 g, 1 mmol), ácido 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico (0,416 g, 2,2 mmol) y trietilamina (0,3 ml, 2,2 mmol) en el matraz de reacción y se disolvieron en acetonitrilo (5 ml), la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 80:1) para proporcionar 3-(*terc*butoxicarbonilamino)propanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 54) en forma de un líquido incoloro (0,307 g, rendimiento: 75,6 %).

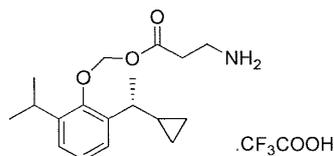
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,25-7,10 (m, 3H), 5,51 (c, 2H), 5,00 (s, 1H), 3,43-3,37 (m, 2H), 3,30-3,23 (m, 1H), 2,54 (t, 2H), 2,48-2,41 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,30-1,20 (m, 9H), 0,94-0,89 (m, 1H), 0,54-0,51 (m, 1H), 0,34-0,31 (m, 1H), 0,22-0,19 (m, 1H), 0,16-0,15 (m, 1H).

Ejemplo 55

Trifluoroacetato de 3-aminopropanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 55)



trifluoroacetato de 3-aminopropanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 55)

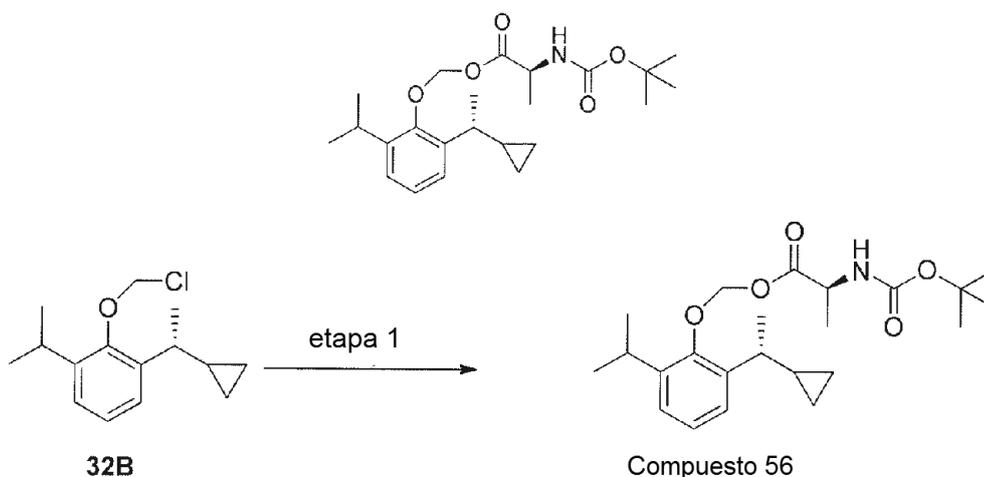


Se disolvió 3-(*terc*butoxicarbonilamino)propanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 54) (1,0 g, 2,6 mmol) en diclorometano (5 ml), se añadió ácido trifluoroacético (2,0 ml, 27 mmol) con agitación a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 2:1) para proporcionar trifluoroacetato de 3-aminopropanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 55) en forma de un líquido incoloro (0,42 g, rendimiento: 55,3 %).

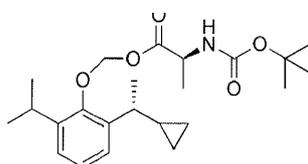
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,91 (s, 2H), 7,21-7,07 (m, 3H), 5,48 (s, 2H), 3,40-3,33 (m, 2H), 3,25-3,20 (m, 1H), 2,50 (t, 2H), 2,44-2,37 (m, 1H), 1,25-1,18 (m, 9H), 0,92-0,88 (m, 1H), 0,51-0,48 (m, 1H), 0,31-0,29 (m, 1H), 0,20-0,16 (m, 1H), 0,13-0,11 (m, 1H).

Ejemplo 56

(2S)-2-(*terc*butoxicarbonilamino)propanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 56)



Etapa 1: (2S)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)propanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 56)

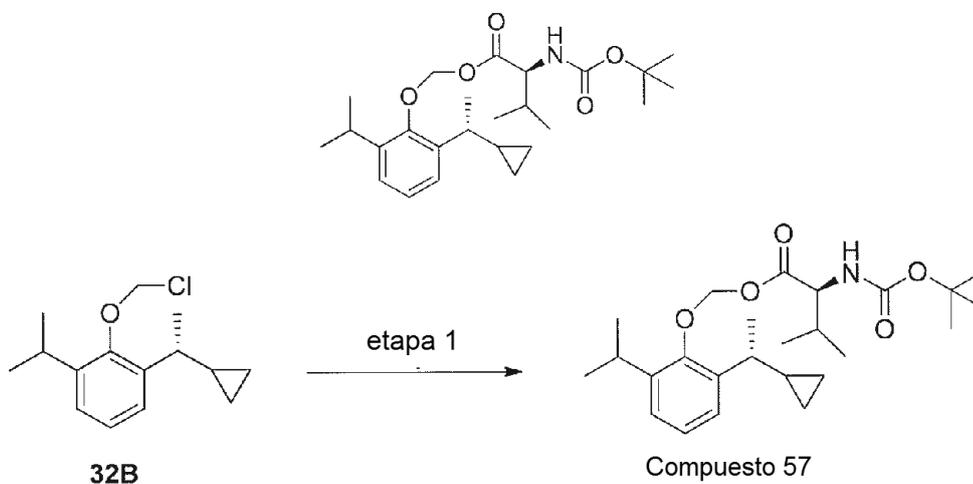


- 5 Se disolvieron 2-(clorometoxi)-1-[(1R)-1-ciclopropiletil]-3-isopropil-benceno (32B) (0,253 g, 1 mmol), ácido 3-(*tert*-butoxycarbonylamino)propanoico (0,416 g, 2,2 mmol), trietilamina (0,3 ml, 2,2 mmol) en acetonitrilo (5 ml), la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 80:1) para proporcionar (2S)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)propanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 56) en forma de un líquido incoloro (0,37 g, rendimiento: 91,3 %).

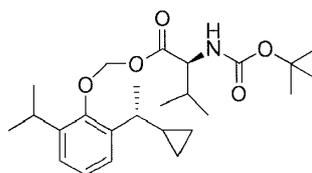
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,24-7,09 (m, 3H), 5,53 (c, 2H), 5,03 (s, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 3,33-3,22 (m, 1H), 2,48-2,44 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,26 (s, 3H), 1,25-1,19 (m, 9H), 0,92-0,88 (m, 1H), 0,53-0,50 (m, 1H), 0,34-0,31 (m, 1H), 0,25-0,21 (m, 1H), 0,17-0,16 (m, 1H).

Ejemplo 57

- 15 (2R)-2-(*tert*butoxycarbonylamino)-3-metil-butanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 57)



Etapa 1: (2R)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-metil-butanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 57)

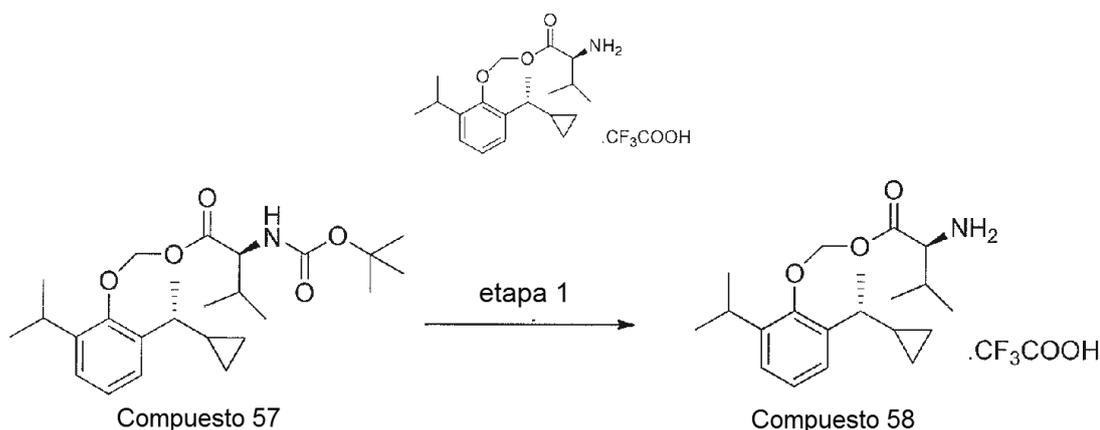


5 Se disolvieron 2-(clorometoxi)-1-[(1R)-1-ciclopropiletil]-3-isopropil-benceno (32B) (0,253 g, 1 mmol), ácido 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)propanoico (0,478 g, 2,2 mmol), trietilamina (0,3 ml, 2,2 mmol) en acetonitrilo (5 ml), la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 80:1) para obtener (2R)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metil-butanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 57) en forma de un líquido incoloro (0,28 g, rendimiento: 64,5 %).

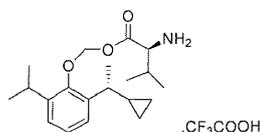
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,24-7,12 (m, 3H), 5,55 (c, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,31-4,20 (m, 1H), 3,34-3,27 (m, 1H), 2,54-2,46 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,30-1,20 (m, 9H), 0,90 (d, 3H), 0,90-0,89 (m, 1H), 0,88 (d, 3H), 0,55-0,52 (m, 1H), 0,40-0,36 (m, 1H), 0,24-0,21 (m, 1H), 0,15-0,14 (m, 1H).

Ejemplo 58

trifluoroacetato de (2S)-2-amino-3-metil-butanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 58)



15 Etapa 1: trifluoroacetato de (2S)-2-amino-3-metil-butanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 58)

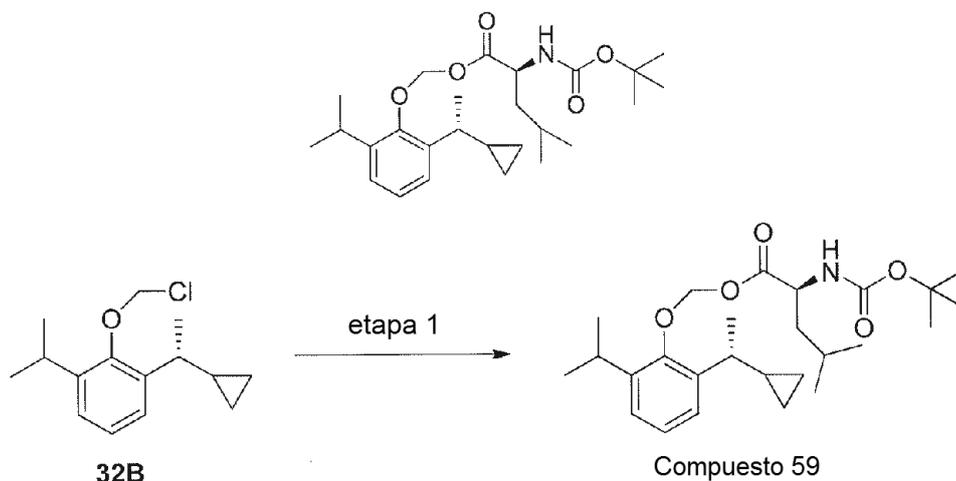


20 Se disolvió (2R)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metil-butanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 57) (1,3 g, 3,0 mmol) en diclorometano (5 ml), se añadió ácido trifluoroacético (2,0 ml, 27 mmol) con agitación a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 2:1) para obtener trifluoroacetato de (2S)-2-amino-3-metil-butanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 58) en forma de un líquido incoloro (0,42 g, rendimiento: 55,3 %).

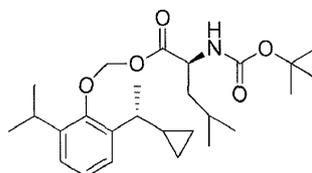
25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,52 (s, 2H), 7,24-7,11 (m, 3H), 5,58 (c, 2H), 3,88 (d, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 2,44-2,36 (m, 2H), 1,27-1,05 (m, 15H), 0,97-0,90 (m, 1H), 0,56-0,52 (m, 1H), 0,38-0,34 (m, 1H), 0,31-0,20 (m, 1H), 0,17-0,11 (m, 1H).

Ejemplo 59

(2S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-metil-pentanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 59)



Etapa 1: (2S)-2-(tercbutoxicarbonilamino)-4-metil-pentanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 59)

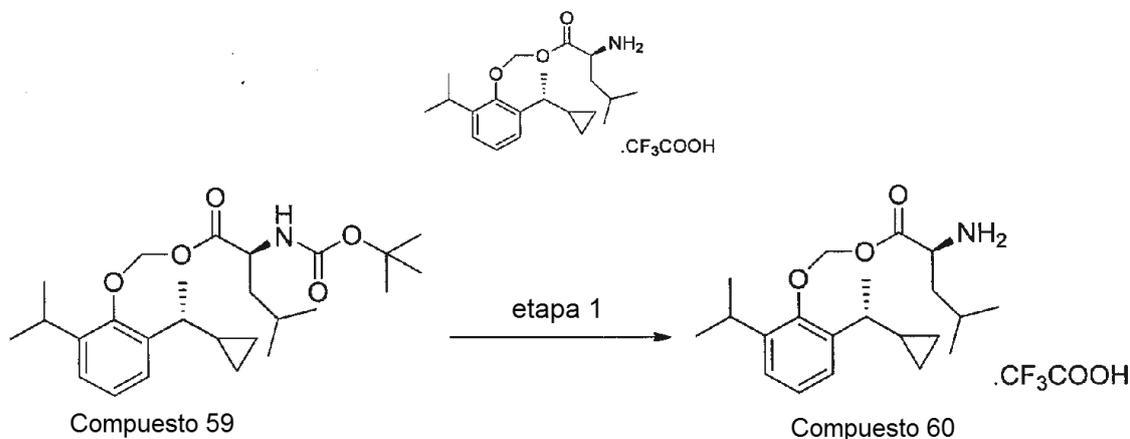


- 5 Se disolvieron 2-(clorometoxi)-1-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-3-isopropil-benceno (32B) (0,253 g, 1 mmol), ácido 3-(tercbutoxicarbonilamino)propanoico (0,509 g, 2,2 mmol) y trietilamina (0,3 ml, 2,2 mmol) en acetonitrilo (5 ml), la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 80:1) para obtener (2S)-2-(tercbutoxicarbonilamino)-4-metil-pentanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 59) en forma de un líquido incoloro (0,20 g, rendimiento: 46,9 %).
- 10

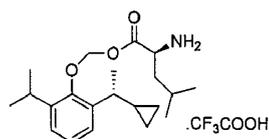
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,24-7,12 (m, 3H), 5,55 (c, 2H), 4,86 (d, 1H), 4,31-4,22 (m, 1H), 3,34-3,27 (m, 1H), 2,51-2,45 (m, 1H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,30-1,20 (m, 9H), 0,96-0,90 (m, 7H), 0,55-0,53 (m, 1H), 0,38-0,36 (m, 1H), 0,25-0,22 (m, 1H), 0,17-0,16 (m, 1H).

Ejemplo 60

- 15 trifluoroacetato de (2S)-2-amino-4-metil-pentanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 60)



Etapa 1: trifluoroacetato de (2S)-2-amino-4-metil-pentanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 60)

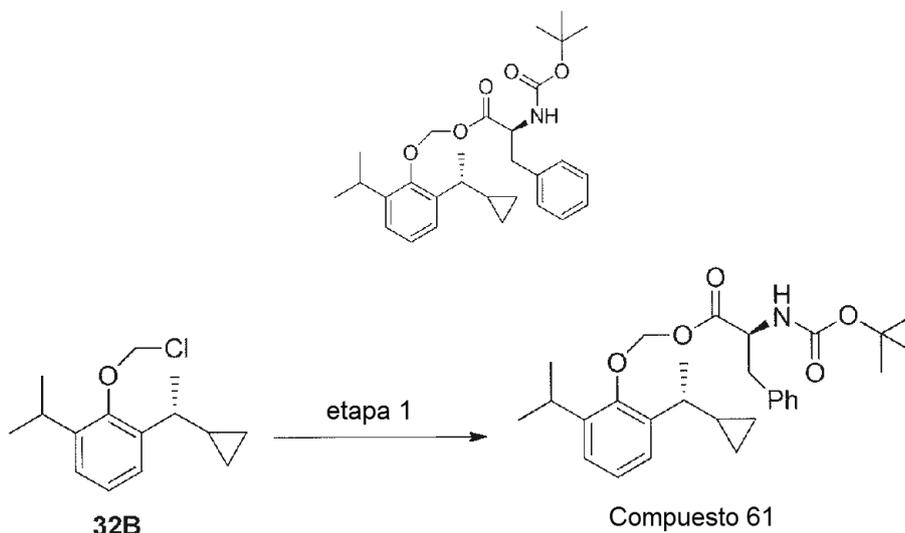


Se disolvió (2S)-2-(terc-butoxicarbonila amino)-4-metil-pentanoato de 2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 59) (1,7 g, 3,0 mmol) en diclorometano (5 ml), se añadió ácido trifluoroacético (2,0 ml, 27 mmol) con agitación a temperatura ambiente, la mezcla se hizo reaccionar durante 1 hora a temperatura ambiente, y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo (v/v) = 2:1) para obtener trifluoroacetato de (2S)-2-amino-4-metil-pentanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 60) en forma de un líquido incoloro (1,04 g, rendimiento: 78,8 %).

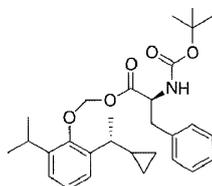
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,25-7,12 (m, 3H), 5,58 (c, 2H), 3,52-3,48 (m, 1H), 3,32-3,28 (m, 1H), 2,55-2,48 (m, 1H), 1,85-1,80 (m, 1H), 1,56-1,44 (m, 4H), 1,27-1,22 (m, 9H), 0,95-0,88 (m, 7H), 0,56-0,53 (m, 1H), 0,35- 0,33 (m, 1H), 0,23-0,19 (m, 1H), 0,17-0,16 (m, 1H).

Ejemplo 61

(2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-fenil-propanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 61)



Etapa 1: (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-fenil-propanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 61)

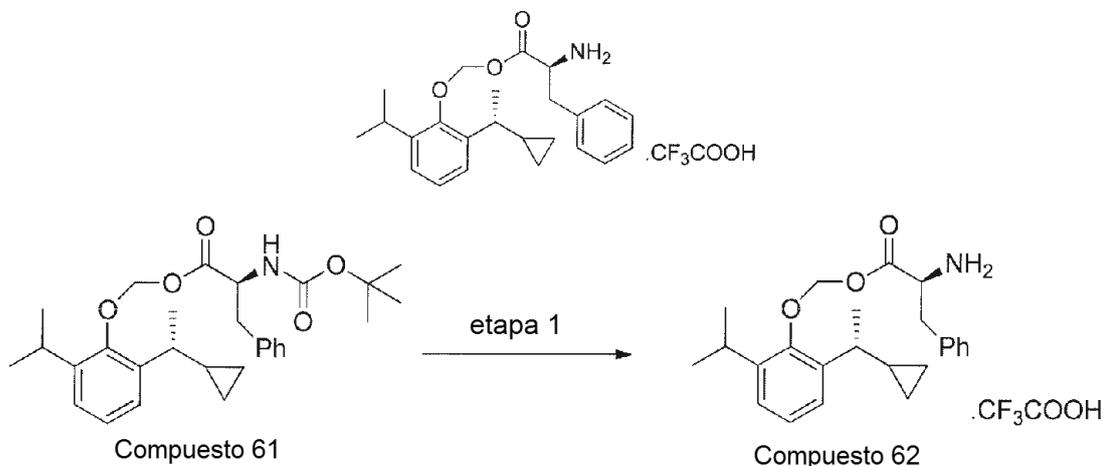


2-(clorometoxi)-1-[(1R)-1-ciclopropiletil]-3-isopropil-benceno (32B) (0,253 g, 1 mmol), Se disolvieron ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (0,584 g, 2,2 mmol) y trietilamina (0,3 ml, 2,2 mmol) en acetonitrilo (5 ml), la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 80:1) para obtener (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-fenil-propanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 61) en forma de un líquido incoloro (0,374 g, rendimiento: 77,6 %).

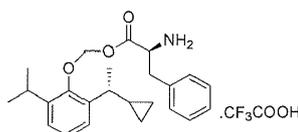
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,25-7,08 (m, 8H), 5,54 (s, 2H), 4,93 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 3,31-3,25 (m, 1H), 3,17-3,01 (m, 2H), 2,52-2,46 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 11,29-1,21 (m, 9H), 0,98-0,86 (m, 1H), 0,55-0,51 (m, 1H), 0,38-0,34 (m, 1H), 0,23-0,20 (m, 1H), 0,16-0,14 (m, 1H).

Ejemplo 62

trifluoroacetato de (2S)-2-amino-3-fenilpropanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 62)



5 Etapa 1: trifluoroacetato de (2S)-2-amino-3-fenilpropanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 62)

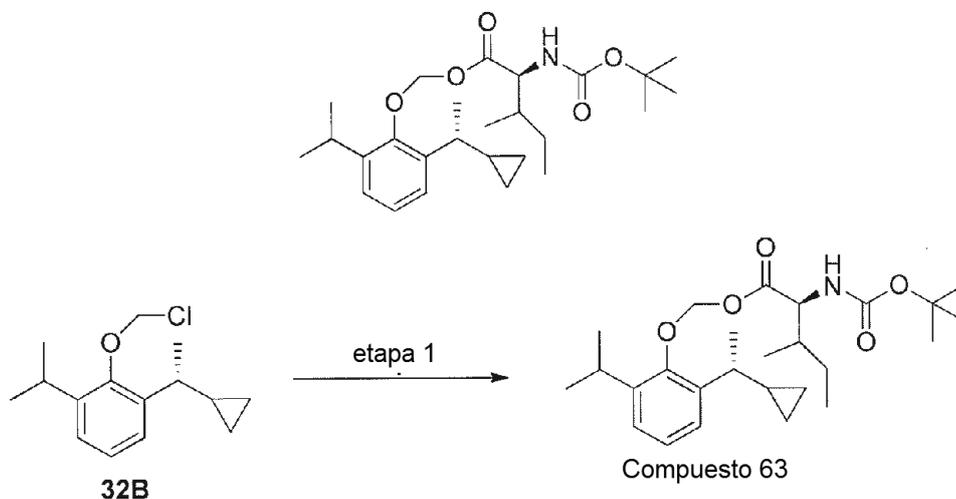


10 Se disolvió (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-fenil-propanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 61) (1,5 g, 3,0 mmol) en diclorometano (5 ml), se añadió ácido trifluoroacético (2,0 ml, 27 mmol) con agitación a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 2:1) para proporcionar trifluoroacetato de (2S)-2-amino-3-fenilpropanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 62) en forma de un líquido incoloro (1,2 g, rendimiento: 78 %).

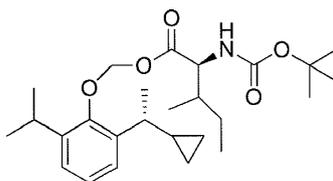
15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,97 (s, 3H), 7,25-7,12 (m, 8H), 5,54 (c, 2H), 4,20 (t, 1H), 3,28-3,17 (m, 3H), 2,48-2,41 (m, 1H), 1,26-1,19 (m, 9H), 0,94- 0,90 (m, 1H), 0,54-0,50 (m, 1H), 0,33-0,31 (m, 1H), 0,21-0,17 (m, 1H), 0,13-0,09 (m, 1H).

Ejemplo 63

(2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metil-pentanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 63)



20 Etapa 1: (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metil-pentanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 63)

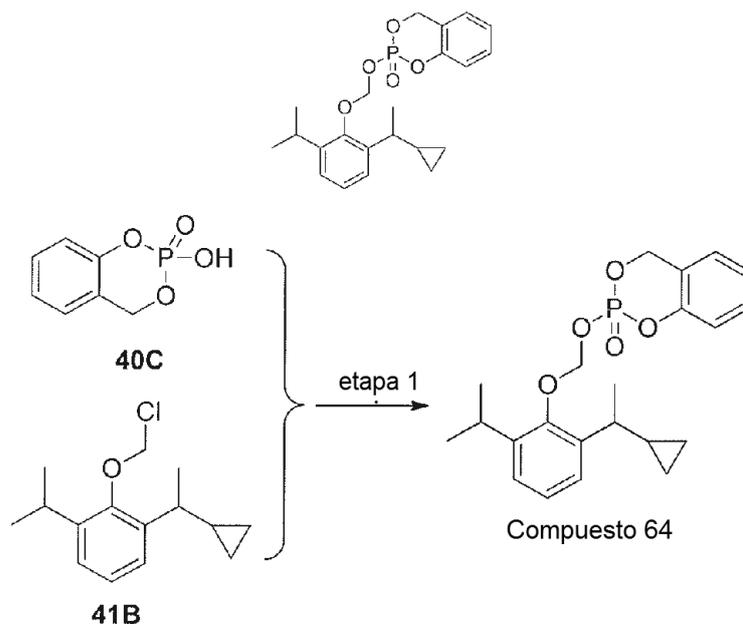


5 Se disolvieron 2-(clorometoxi)-1-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-3-isopropil-benceno (32B) (0,253 g, 1 mmol), ácido 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico (0,509 g, 2,2 mmol) y trietilamina (0,3 ml, 2,2 mmol) en acetonitrilo (5 ml), la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 80:1) para obtener (2S)-2-(*terc*butoxicarbonilamino)-3-metil-pentanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 63) en forma de un líquido incoloro (0,347 g, rendimiento: 77,5 %).

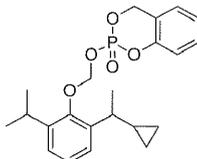
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,24-7,12 (m, 3H), 5,55 (c, 2H), 5,01 (d, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 3,35-3,28 (m, 1H), 2,54-2,46 (m, 1H), 1,89 (s, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,30-1,25 (m, 9H), 0,95-0,89 (m, 9H), 0,56-0,52 (m, 1H), 0,36-0,33 (m, 1H), 0,26-0,23 (m, 1H), 0,17-0,14 (m, 1H).

Ejemplo 64

2-óxido de 2-[[2-(1-ciclopropiletíl)-6-isopropil-fenoxi]metoxi]-4H-benzo[d][1,3,2]dioxafosfinina (Compuesto 64)



Etapa 1: 2-óxido de 2-[[2-(1-ciclopropiletíl)-6-isopropil-fenoxi]metoxi]-4H-benzo[d][1,3,2] dioxafosfinina (Compuesto 64)



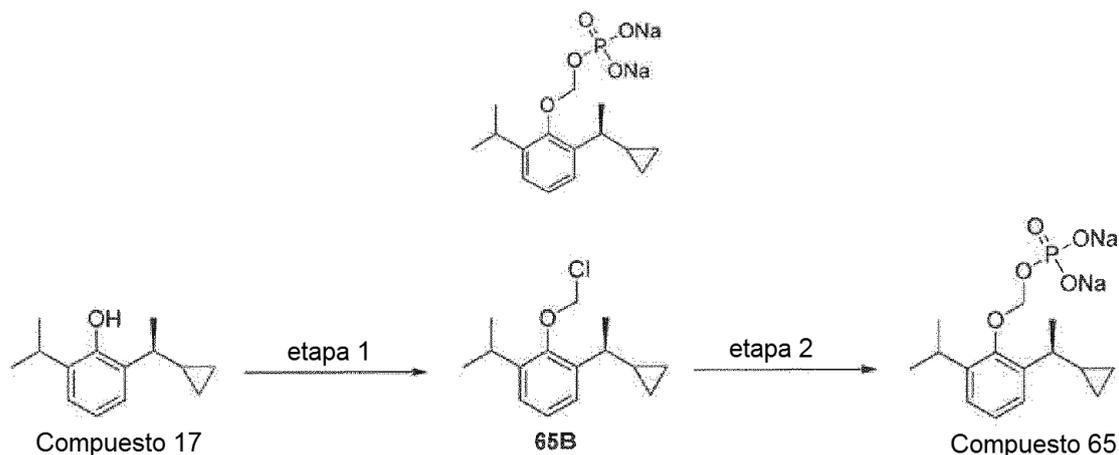
15 Se añadieron 2-óxido de 2-hidroxi-4H-benzo[d][1,3,2]dioxafosfinina (40C) (1,0 g, 5,37 mmol), trietilamina (1,63 ml, 16,12 mmol) y acetonitrilo (50 ml) en el matraz de reacción, la mezcla se agitó a 50 °C durante 30 minutos. Se añadió 2-(clorometoxi)-1-(1-ciclopropiletíl)-3-isopropil-benceno (41B) (1,63 g, 6,45 mmol) a la solución anterior, la mezcla se agitó a 70 °C durante una noche y se concentró al vacío. Se añadió agua (50 ml) en la mezcla resultante, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3), se lavó con salmuera saturada (50 ml × 3), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 7:1) para obtener 2-óxido de 2-[[2-(1-ciclopropiletíl)-6-isopropil-fenoxi]metoxi]-4H-benzo[d][1,3,2]dioxafosfinina (Compuesto 64) en forma de un sólido de color amarillo claro (0,45 g, rendimiento: 20,8 %, HPLC: 90,2 %).

20

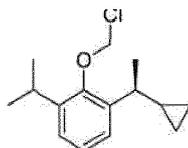
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,29 (t, 1H), δ 7,20-7,00 (m, 6H), δ 5,65-5,57 (m, 1H), δ 5,53 (dd, 1H), δ 5,34-5,29 (m, 2H), δ 3,27-3,17 (m, 1H), δ 2,46-2,37 (m, 1H), δ 1,17 (dd, 3H), δ 1,16-1,10 (m, 6H), δ 0,95-0,85 (m, 1H), δ 0,55-0,47 (m, 1H), δ 0,32-0,23 (m, 1H), δ 0,12-0,07 (m, 2H).

Ejemplo 65

5 [[2-[(1S)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metil-sodiooxi-fosforil]oxisodio (Compuesto 65)



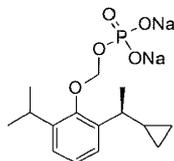
Etapa 1: 2-(clorometoxi)-1-[(1S)-1-ciclopropiletil]-3-isopropil-benceno (65B)



10 Se añadieron 2-[(1S)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenol (Compuesto 17) (5,0 g, 0,024 mol), hidróxido sódico (2,0 g, 0,048 mol) y tetrahidrofurano (25 ml) en el matraz de reacción, la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos, después se añadió bromoclorometano (63 g, 0,48 mol), la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo) para proporcionar 2-(clorometoxi)-1-[(1S)-1-ciclopropiletil]-3-isopropil-benceno (65B), producto en bruto, que se sometió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,26-7,24 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 2H), 5,70 (s, 2H), 3,34-3,28 (m, 1H), 2,59-2,52 (m, 1H), 1,28 (d, 3H), 1,23 (dd, 6H), 0,95-0,93 (m, 1H), 0,56-0,54 (m, 1H), 0,35-0,33 (m, 1H), 0,24-0,15 (m, 2H).

Etapa 2: [[2-[(1S)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metil-sodiooxi-fosforil]oxisodio (Compuesto 65)



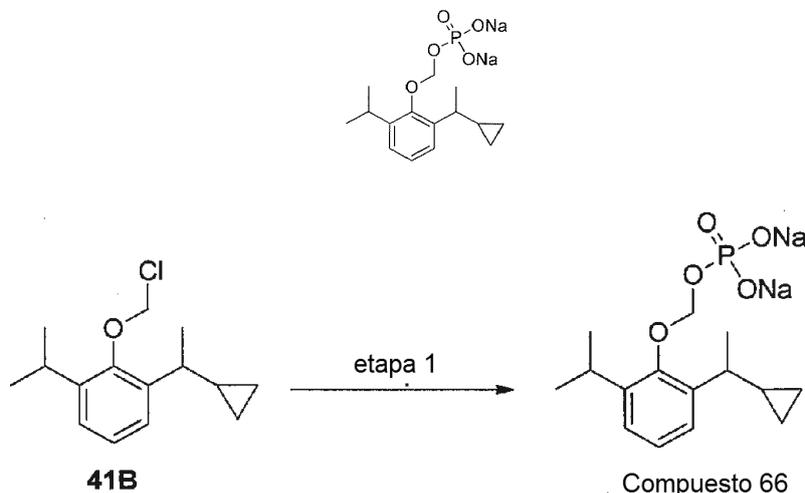
20 Se añadieron ácido fosfórico (12,4 g, 0,13 mmol), trietilamina (16 g, 0,16 mol) y acetonitrilo (40 ml) en el matraz de reacción, la mezcla se calentó a 65 °C durante 0,5 h. Se añadió 2-(clorometoxi)-1-[(1S)-1-ciclopropiletil]-3-isopropil-benceno (65B) (4,0 g, 0,016 mol) y la mezcla se agitó durante 3 h a 75 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío, el residuo se disolvió en agua (20 ml) y después la mezcla se ajustó a pH 1 con una solución al 10 % de ácido clorhídrico y se extrajo con metil *tert*-butil éter (20 ml × 3), se lavó con salmuera saturada (10 ml × 3), la capa orgánica se combinó y se concentró. El residuo se disolvió en agua (10 ml) y la mezcla se ajustó a pH 10~ 11 con una solución de hidróxido sódico (p/p = 20 %), y después se extrajo con metil *tert*-butil éter (10 ml × 3) hasta que la capa orgánica fue incolora. La fase de agua se concentró y el residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (15 ml), la mezcla se agitó a 50 °C, seguido de filtración en caliente para obtener [[2-[(1S)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metil-sodiooxi-fosforil]oxi sodio (Compuesto 65) en forma de un sólido de color blanco (4,2 g, rendimiento: 74 %, HPLC: 99,90 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 7,45-7,42 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 5,27-5,22 (m, 2H), 3,53-3,46 (m, 1H), 2,68-2,62 (m, 1H), 1,34 (d, 3H), 1,27 (dd, 6H), 1,07-1,04 (m, 1H), 0,60-0,58 (m, 1H), 0,37-0,33 (m, 2H), 0,17-0,15 (m, 1H).

EM m/z (IEN): 313,2 [M-46+1].

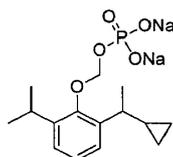
Ejemplo 66

[[2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropil-fenoxi]metoxi-sodiooxi-fosforil]oxisodio (Compuesto 66)



5

Etapa 1: [[2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropil-fenoxi]metoxi-sodiooxi-fosforil]oxisodio (Compuesto 66)



10

Se añadieron ácido fosfórico (31,6 g, 0,32 mmol), trietilamina (40,5 g, 0,40 mol) y acetonitrilo (100 ml) en el matraz de reacción, la mezcla se calentó a 60 °C durante 30 minutos, después se añadió 2-(clorometoxi)-1-(1-ciclopropiletil)-3-isopropil-benceno (41B) (10,0 g, 0,04 mol) y la mezcla se agitó durante 2 h a 75 °C. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en agua (100 ml), la mezcla se ajustó a pH 1 con una solución al 10 % de ácido clorhídrico y se extrajo con metil *tert*-butil éter (100 ml × 3). Los extractos orgánicos combinados se concentraron, se disolvieron en agua (100 ml) y la mezcla se ajustó a pH 10 ~11 con solución de hidróxido sódico (p/p = 18 %), se lavó con metil *tert*-butil éter (50 ml × 4) hasta que la capa acuosa se volvió incolora. La mezcla resultante se concentró para obtener un residuo viscoso de color blanco, que se disolvió en acetonitrilo (50 ml), la mezcla se agitó a 50 °C y se filtró antes de que la mezcla se enfriara, para proporcionar [[2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropil-fenoxi]metoxi-sodiooxi-fosforil]oxisodio (Compuesto 66) en forma de un polvo de color blanco (11 g, rendimiento: 72 %, HPLC: 95,6 %).

15

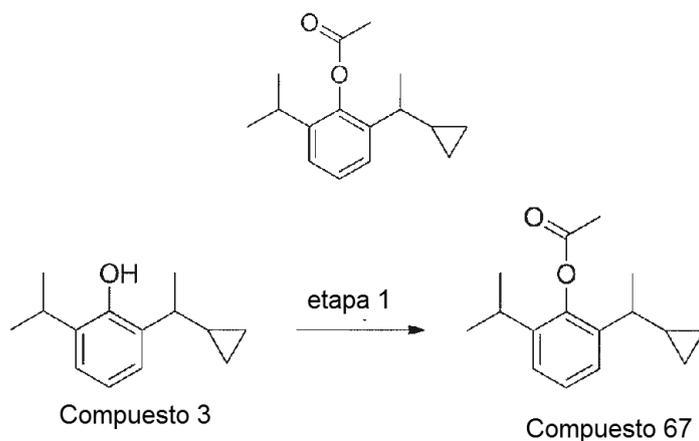
RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 7,40-7,38 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 5,22-5,17 (m, 2H), 3,49-3,44 (m, 1H), 2,63-2,58 (m, 1H), 1,31 (d, 3H), 1,23 (dd, 6H), 1,04-0,98 (m, 1H), 0,57-0,53 (m, 1H), 0,32-0,25 (m, 2H), 0,13-0,09 (m, 1H).

20

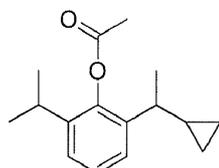
EM m/z (IEN): 313,2 [M-46+1].

Ejemplo 67

acetato de [2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropil-fenilo] (Compuesto 67)



Etapa 1: acetato de [2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropil-fenil] (Compuesto 67)

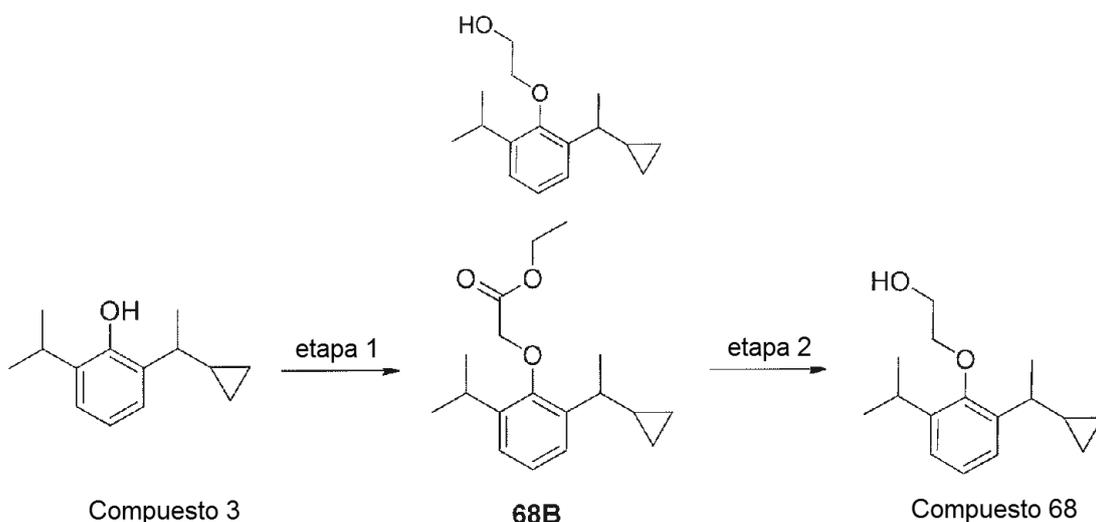


- 5 Se añadieron 2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropilfenol (Compuesto 3) (5,00 g, 24,50 mmol), 4-dimetilaminopiridina (1,50 g, 12,20 mmol) y anhídrido acético (50,00 g, 490,20 mmol) en el matraz de reacción, la mezcla se agitó a 30 °C durante 15 h. La mezcla resultante se ajustó a pH 7 con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3), se lavó con salmuera (100 ml × 3), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 100:1) para obtener acetato de [2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropil-fenilo] (Compuesto 67) en forma de un sólido de color amarillo claro (2,5 g, rendimiento: 41,6 %, HPLC: 96,6 %).
- 10

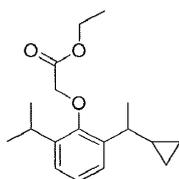
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,25(dd, 1H), δ 7,21 (t, 1H), δ 7,21(dd, 1H), δ 2,94-2,83 (m, 1H), δ 2,38 (s, 3H), δ 2,05-2,00 (m, 1H), δ 1,23 (d, 3H), δ 1,20 (d, 3H), δ 1,18 (d, 3H), δ 1,05-0,91 (m, 1H), δ 0,57-0,50 (m, 1H), δ 0,46-0,37 (m, 1H), δ 0,21-0,06 (m, 2H).

Ejemplo 68

- 15 2-[2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropil-fenoxi]etanol (Compuesto 68)

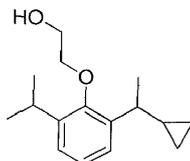


Etapa 1: 2-[2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropil-fenoxi]acetato de etilo (68B)



5 Se añadieron 2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropilfenol (Compuesto 3) (10,00 g, 49,02 mmol), carbonato potásico (13,8 g, 100,00 mmol) y acetonitrilo (50 ml) en el matraz de reacción, la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h. Se añadió bromoacetato de etilo (9,2 g, 55,00 mmol) en la mezcla, la mezcla se agitó a 40 °C durante 14 h, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo) para proporcionar 2-[2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropil-fenoxi]acetato de etilo (68B) en forma de un líquido incoloro (7,0 g, rendimiento: 48,3 %).

Etapa 2: 2-[2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropil-fenoxi]etanol (Compuesto 68)



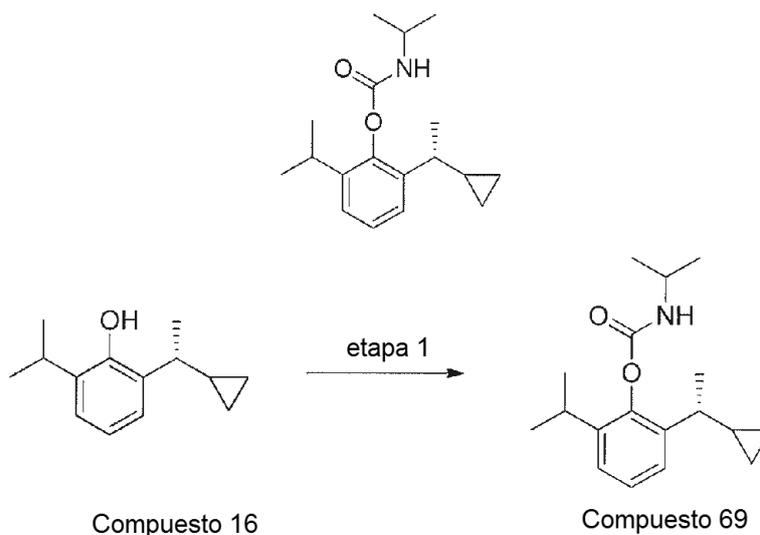
10 Se añadieron 2-[2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropil-fenoxi]acetato de etilo (68B) (5,00 g, 17,20 mmol) y etanol (50 ml) en el matraz de reacción, se añadió borohidruro sódico (1,90 g, 51,6 mmol) en un baño de hielo-agua. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante 3 h, la reacción se interrumpió con una solución
15 1 M de ácido clorhídrico a 0 °C en un baño de hielo-agua. La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar etanol y el residuo se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3), se lavó con salmuera saturada (50 ml × 3), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 2:1) para obtener 2-[2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropil-fenoxi]etanol (Compuesto 68) en forma de un sólido de color blanco (2,0 g, rendimiento: 47,6 %, HPLC: 99,3 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,24-7,20 (m, 1H), δ 7,15-7,10 (m, 2H), δ 3,94-3,87 (m, 2H), δ 3,84-3,79 (m, 2H), δ 3,40-3,22 (m, 1H), δ 2,35-2,45 (m, 1H), δ 1,28 (d, 3H), δ 1,23 (d, 6H), δ 1,02-0,94 (m, 1H), δ 0,57-0,53 (m, 1H), δ 0,38-0,35 (m, 1H), δ 0,25-0,06 (m, 2H).

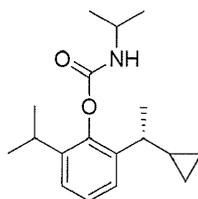
EM m/z (IEN): 247,1 (M-1).

Ejemplo 69

N-isopropilcarbamato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenilo] (Compuesto 69)



25 Etapa 1: N-isopropilcarbamato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenilo] (Compuesto 69)



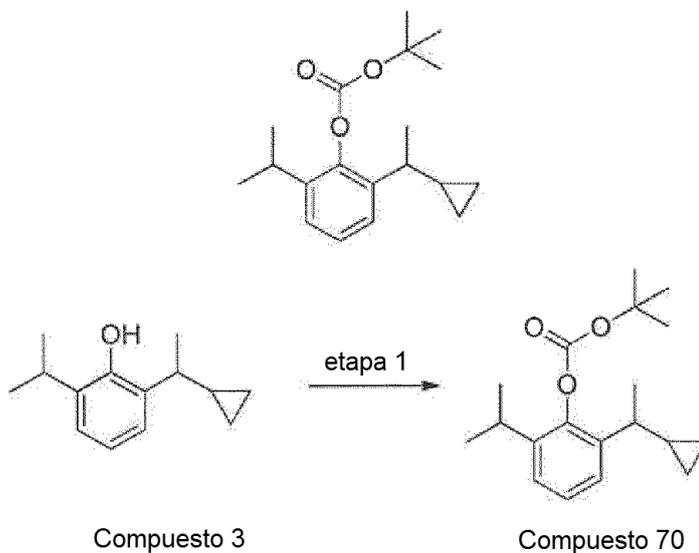
5 Se añadieron en secuencia 2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenol (Compuesto 16) (0,80 g, 3,92 mmol), tetrahidrofurano seco (30 ml) y trietilamina (1,11 g, 10,96 mmol) en el matraz de reacción. Se añadió isocianato de isopropilo (0,50 g, 5,87 mmol) en la atmósfera de nitrógeno, la mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 15 h. La mezcla resultante se concentró al vacío, el residuo se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 3), se lavó con salmuera saturada (30 ml × 3), la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 20:1)) para obtener N-isopropilcarbamato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenilo] (Compuesto 69) en forma de un sólido de color blanco (0,9 g, rendimiento: 79,6 %, HPLC: 97,6 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,26-7,13 (m, 3H), δ 4,81 (d, 1H), δ 3,91-3,85 (m, 1H), δ 3,06-2,99 (m, 1H), δ 2,19-2,11 (m, 1H), δ 1,26-1,20 (m, 15H), δ 1,00-0,96 (m, 1H), δ 0,56-0,52 (m, 1H), δ 0,39-0,34 (m, 1H), δ 0,19-0,12 (m, 2H).

EM m/z (IEN): 290,2 (M+1).

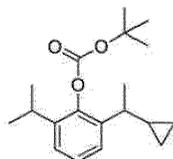
Ejemplo 70

[2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropil-fenil]carbonato de *terc*-butilo (Compuesto 70)



15

Etapa 1: [2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropil-fenil]carbonato de *terc*-butilo (Compuesto 70)



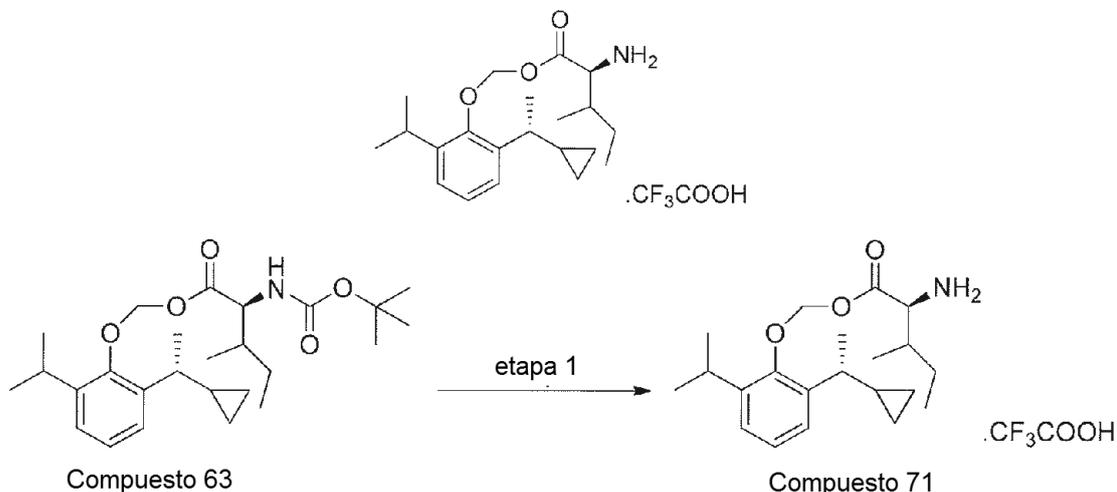
20 Se añadieron en secuencia 2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropilfenol (Compuesto 3) (1,00 g, 4,89 mmol), diclorometano (30 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,12 g, 0,79 mmol) en el matraz de reacción, se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,14 g, 9,79 mmol) después de un mezclado concienzudo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (30 ml × 3), se lavó con una solución de ácido clorhídrico (1 M, 30 ml × 3) y salmuera saturada (30 ml × 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo) para proporcionar [2-(1-ciclopropiletil)-6-isopropil-fenil]carbonato de *terc*-butilo (Compuesto 70) en forma de un líquido incoloro (1,2 g, rendimiento: 80,0 %, HPLC: 97,1 %).

25

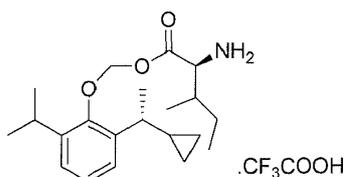
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,25(dd, 1H), δ 7,20 (t, 1H), δ 7,15(dd, 1H), δ 3,06-2,99 (m, 1H), δ 2,17-2,09 (m, 1H), δ 1,52 (s, 9H), δ 1,25 (d, 3H), δ 1,21(dd, 6H), δ 1,04-0,96 (m, 1H), δ 0,57-0,53 (m, 1H), δ 0,39-0,35 (m, 1H), δ 0,22-0,11 (m, 2H).

Ejemplo 71

trifluoroacetato de (2S)-2-amino-3-metilpentanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 71)



- 5 Etapa 1: trifluoroacetato de (2S)-2-amino-3-metilpentanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 71)

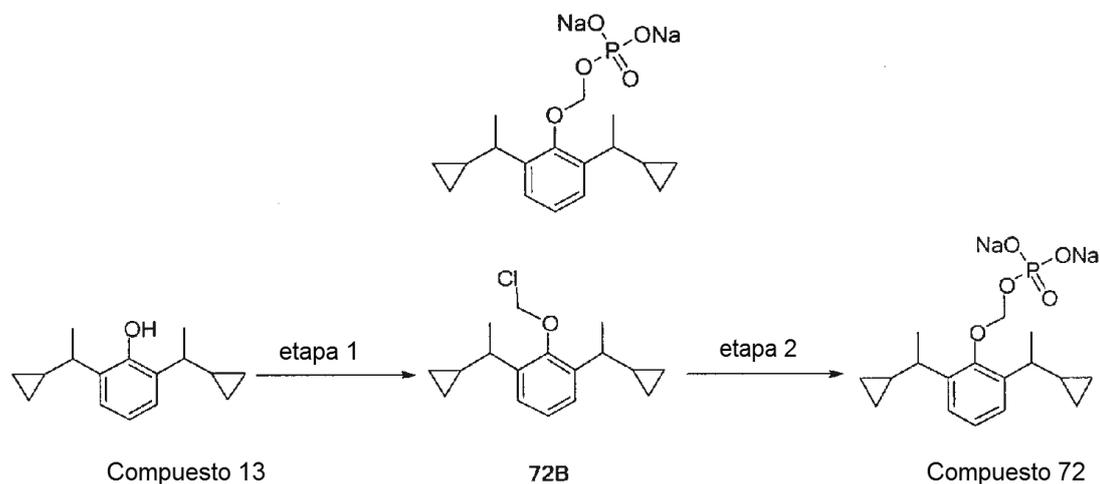


- 10 Se disolvió (2S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metil-pentanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 63) (1,7 g, 3,0 mmol) en diclorometano (5 ml), se añadió ácido trifluoroacético (2,0 ml, 27 mmol) con agitación a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (v/v) = 2:1)) para obtener trifluoroacetato de (2S)-2-amino-3-metilpentanoato de [2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-isopropil-fenoxi]metilo (Compuesto 71) en forma de un líquido de color amarillo (0,78 g, rendimiento: 62 %).

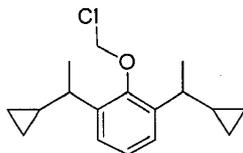
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,25-7,12 (m, 3H), 5,55 (dd, 2H), 3,38 (d, 1H), 3,36-3,29 (m, 1H), 2,56-2,49 (m, 1H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,60 (s, 2H), 1,52-1,42 (m, 1H), 1,28-1,21 (m, 10H), 0,98-0,88 (m, 7H), 0,59-0,53 (m, 1H), 0,39-0,33 (m, 1H), 0,25-0,13 (m, 2H).

Ejemplo 72

(2,6-bis(1-ciclopropiletil)fenoxi)metilfosfato sódico (Compuesto 72)

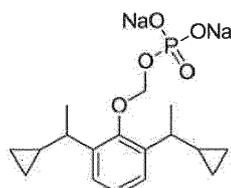


Etapa 1: 2-(clorometoxi)-1,3-bis(1-ciclopropiletil)benceno (72B)



5 Se añadieron 2,6-bis(1-ciclopropiletil)fenol (Compuesto 13) (2,0 g, 0,0086 mol), hidróxido sódico (0,69 g, 0,017 mol) y tetrahidrofurano (10 ml) en el matraz de reacción, la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos, después se añadió bromoclorometano (28 g, 0,21 mol), seguido de agitación a 70 °C durante 2 h más. La mezcla resultante se filtró, se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo) para obtener 2-(clorometoxi)-1,3-bis(1-ciclopropiletil)benceno (72B), producto en bruto (1,5 g, rendimiento: 61,9 %) en forma de un líquido incoloro, que se sometió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: (2,6-bis(1-ciclopropiletil)fenoxi)metilfosfato sódico (Compuesto 72)

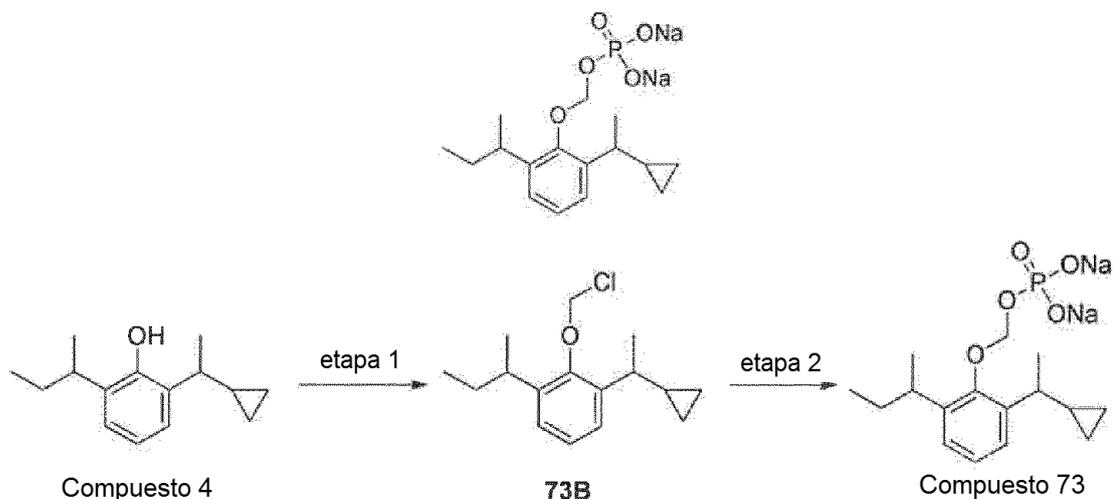


10 Se añadieron acetonitrilo (15 ml), ácido fosfórico (4,22 g, 0,043 mol) y trietilamina (5,44 g, 0,54 mol) en el matraz de reacción, la mezcla se calentó a 65 °C durante 30 minutos, después se añadió 2-(clorometoxi)-1,3-bis(1-ciclopropiletil)benceno (72B) (1,5 g, 0,0054 mol), seguido de agitación durante 3 h a 75 °C. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en agua (20 ml) y el pH se ajustó a 1 con una solución al 10 % de ácido clorhídrico, se extrajo con metil *tert*-butil éter (20 ml × 3), se lavó con salmuera saturada (20 ml × 2). La capa orgánica combinada se concentró y el residuo se disolvió en agua (20 ml) y se ajustó a pH 9 ~ 10 con una solución de hidróxido sódico (p/p = 20 %), se extrajo con metil *tert*-butil éter (30 ml × 2). La fase de agua se concentró y el residuo se disolvió en isopropanol (30 ml), la mezcla se filtró y se concentró al vacío, el residuo se disolvió en acetonitrilo, se agitó y se filtró para proporcionar (2,6-bis(1-ciclopropiletil)fenoxi)metilfosfato sódico (Compuesto 72) en forma de un sólido de color blanco (0,9 g, rendimiento: 49 %, HPLC: 97 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 7,45(dd, 2H), 7,34 (t, 1H), 5,21-5,15 (m, 2H), 2,70-2,62 (m, 2H), 1,34 (dd, 6H), 1,37-1,31 (m, 2H), 0,62-0,55 (m, 2H), 0,32-0,30 (m, 4H), 0,20-0,13 (m, 2H).

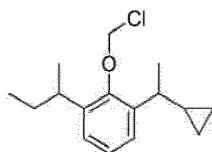
Ejemplo 73

[[2-(1-ciclopropiletil)-6-sec-butil-fenoxi]metil-sodiooxi-fosforil]oxi-sodio (Compuesto 73)



25

Etapa 1: 2-(clorometoxi)-1-(1-ciclopropiletil)-3-sec-butil-benceno (73B)

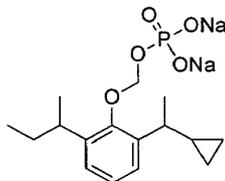


5 Se añadió 2-sec-butil-6-(1-ciclopropiletil)fenol (Compuesto 4) (2,34 g, 10,7 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml), se añadió hidróxido sódico (0,86 g, 21,4 mol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos a 70 °C, se añadió bromoclorometano (20,9 ml, 322 mmol), seguido de agitación a 70 °C durante 2 h más. La mezcla resultante se concentró para retirar tetrahidrofurano y bromoclorometano, se añadió éter de petróleo (50 ml) y la mezcla se lavó con agua (10 ml × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo) para obtener 2-(clorometoxi)-1-(1-ciclopropiletil)-3-sec-butil-benceno (73B) (2,37 g, rendimiento: 83 %, HPLC: 73,37 %), producto en bruto, que se sometió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,22-7,27 (m, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,08-7,11 (m, 1H), 5,66-5,70 (m, 2H), 3,00-3,06 (m, 1H), 2,54-2,59 (m, 1H), 1,50-1,60 (m, 2H), 1,20-1,32 (m, 6H), 0,89-0,98 (m, 1H), 0,72-0,86 (m, 3H), 0,49-0,60 (m, 1H), 0,13-0,30 (m, 3H).

EM m/z (IEN): 263,2 [M-Cl+CH₃O+1].

Etapa 2: [[2-(1-ciclopropiletil)-6-sec-butil-fenoxi]metil-sodiooxi-fosforil]oxi-sodio (Compuesto 73)

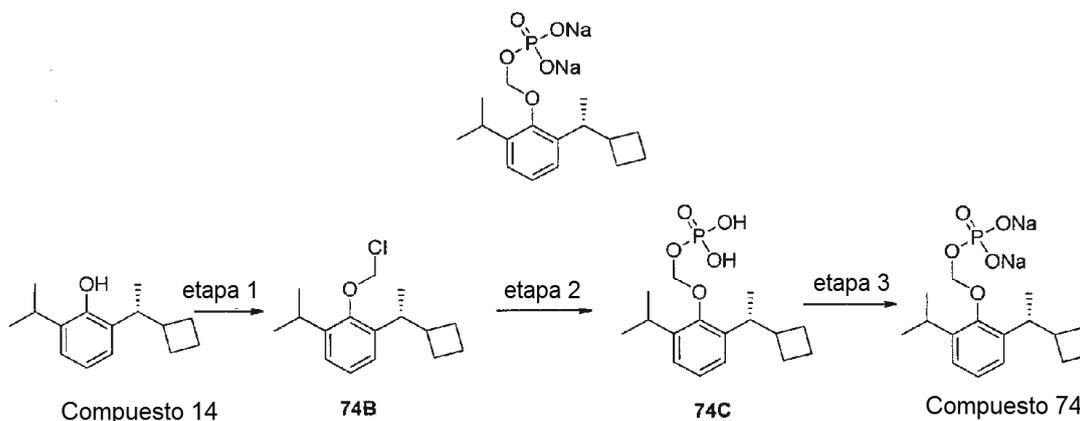


15 Se disolvieron ácido fosfórico (85 %, 5,10 g, 71,1 mmol) y trietilamina (9,00 g, 9 mmol) en acetonitrilo (50 ml), la mezcla se calentó a 60 °C durante 30 minutos, se añadió gota a gota una solución de 2-(clorometoxi)-1-(1-ciclopropiletil)-3-sec-butil-benceno (73B) en acetonitrilo (10 ml, 8,9 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h más a 60 °C. La mezcla se concentró al vacío, el sólido viscoso obtenido se disolvió en agua (50 ml), la mezcla se ajustó a pH 1 con una solución al 10 % de ácido clorhídrico, se extrajo con metil *tert*-butil éter (30 ml × 3). Se añadió agua (30 ml) en la capa orgánica combinada y se ajustó a pH 11 con una solución de hidróxido sódico (p/p = 20 %), la fase acuosa obtenida se lavó con metil *tert*-butil éter (10 ml × 3), y después se concentró al vacío para obtener [[2-(1-ciclopropiletil)-6-sec-butil-fenoxi]metil-sodiooxi-fosforil]oxi-sodio (Compuesto 73) (4,00 g, rendimiento: 100 %, HPLC: 95,60 %) en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN ¹H (400 MHz, D₂O) 7,37-7,42 (m, 1H), 7,25-7,31 (m, 2H), 5,20-5,22 (m, 2H), 3,16-3,23 (m, 1H), 2,64-2,70 (m, 1H), 1,54-1,68 (m, 2H), 1,33 (dd, 3H), 1,23 (dd, 3H), 0,99-1,10 (m, 1H), 0,78-0,85 (m, 3H), 0,53-0,59 (m, 1H), 0,27-0,37 (m, 2H), 0,11-0,17 (m, 1H).

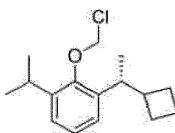
Ejemplo 74

[[2-[(1R)-1-ciclobutiletil]-6-isopropil-fenoxi]metoxi-sodiooxifosforil]oxi sodio (Compuesto 74)



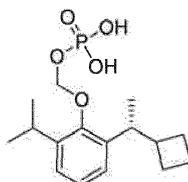
30

Etapa 1: 2-(clorometoxi)-1-[(1R)-1-ciclobutiletil]-3-isopropil-benceno (74B)



- 5 Se añadieron en secuencia 2-[(1R)-1-ciclobutiletíl]-6-isopropil-fenol (Compuesto 14) (2,00 g, 9,16 mmol), tetrahidrofurano (20 ml) e hidróxido sódico (0,73 g, 18,32 mmol) en el matraz de reacción, la mezcla se calentó a 50 °C durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno, después se añadió bromoclorometano (35,56 g, 274,31 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla resultante se filtró, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo) para obtener 2-(clorometoxi)-1-[(1R)-1-ciclobutiletíl]-3-isopropil-benceno (74B), producto en bruto, en forma de un aceite incoloro (1,9 g, rendimiento: 77,9 %), que se sometió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 2: dihidrogenofosfato de [2-[(1R)-1-ciclobutiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metilo (74C)

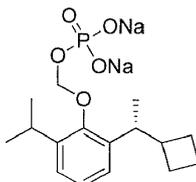


- 10 Se añadieron ácido fosfórico (5,29 g, 53,97 mmol), trietilamina (6,83 g, 67,46 mmol) y acetonitrilo (30 ml) en el matraz de reacción, la mezcla se calentó a 60 °C durante 30 minutos y después se añadió 2-(clorometoxi)-1-[(1R)-1-ciclobutiletíl]-3-isopropil-benceno (74B) (1,80 g, 6,75 mmol), seguido de agitación durante 20 h a 70 °C. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en agua (50 ml) y el pH se ajustó a 1 con una solución de ácido clorhídrico (1 M), la mezcla se extrajo con metil *terc*-butil éter (100 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (etanol/diclorometano (v/v) = 1:1) para proporcionar dihidrogenofosfato de [2-[(1R)-1-ciclobutiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metilo (74C) en forma de un líquido de color pardo oscuro (1,60 g, rendimiento: 72 %, HPLC: 99,3 %).

- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,10-7,08 (m, 2H), δ 7,00-6,97 (m, 1H), δ 5,45 (s, 2H), δ 3,72 (s, 2H), δ 3,35-3,29 (m, 1H), δ 3,12-3,06 (m, 1H), δ 2,59-2,55 (m, 1H), δ 2,42-2,38 (m, 1H), δ 2,10-2,04 (m, 1H), δ 1,74-1,52 (m, 5H), δ 1,25-21,14 (m, 6H), δ 1,09-1,06 (m, 3H).

- 20 EM m/z (IEN): 327,3 [M-1].

Etapas 3: [[2-[(1R)-1-ciclobutiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metoxi- sodiooxifosforil]oxisodio (Compuesto 74)



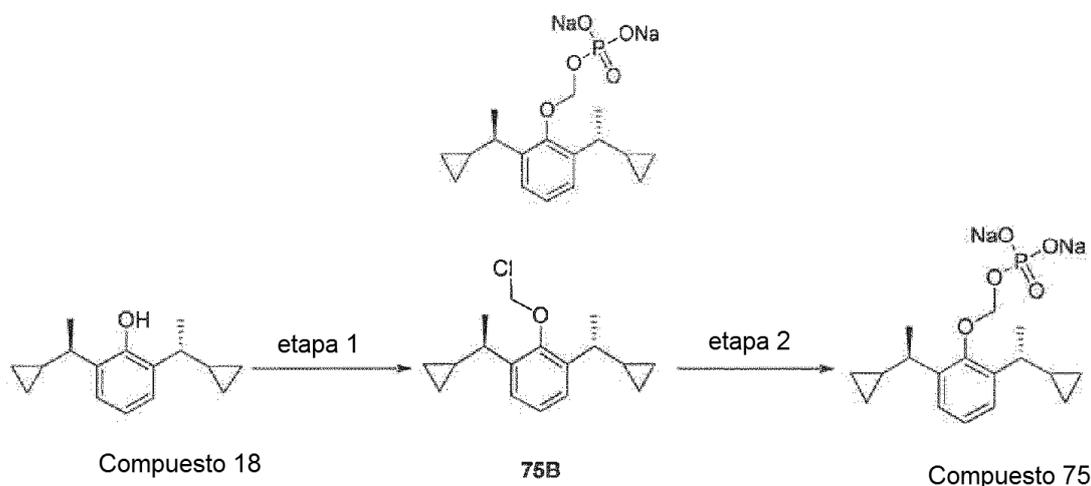
- 25 Se añadieron dihidrogenofosfato de [2-[(1R)-1-ciclobutiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metilo (74C) (1,60 g, 4,87 mmol) y etanol (10 ml) en el matraz de reacción, el pH de la mezcla se ajustó a 10 con una solución al 10 % de hidróxido sódico (p/p), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se concentró, se disolvió en una solución acuosa al 95 % de isopropanol (p/p, 10 ml), se filtró para retirar la sustancia insoluble, el filtrado se concentró al vacío para obtener un líquido viscoso de color verde-gris. Se añadió acetonitrilo (5 ml) en el líquido anterior, seguido de agitación a 50 °C, la mezcla se filtró para obtener [[2-[(1R)-1-ciclobutiletíl]-6-isopropil-fenoxi]metoxi-sodiooxifosforil]oxisodio (Compuesto 74) en forma de un polvo de color gris-verde (1,00 g, rendimiento: 53 %, HPLC: 96,4 %).

- 30 RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 7,25(dd, 1H), δ 7,20 (t, 1H), δ 7,15(dd, 1H), δ 5,30-5,25 (m, 2H), δ 3,35-3,46 (m, 1H), δ 3,24-3,16 (m, 1H), δ 2,52-2,42 (m, 1H), δ 2,15-2,08 (m, 1H), δ 1,86-1,63 (m, 4H), δ 1,55-1,46 (m, 1H), δ 1,24 (d, 3H), δ 1,18 (d, 3H), δ 1,18 (d, 3H).

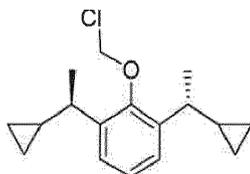
- 35 EM m/z (IEN): 327,3 [M-46-1].

Ejemplo 75

(2,6-bis((R)-1-ciclopropiletíl)fenoxi)metilfosfato sódico (Compuesto 75)

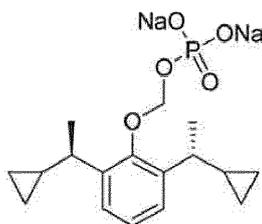


Etapa 1: 2-(clorometoxi)-1,3-bis((R)-1-ciclopropiletil)benzeno (75B)



- 5 Se añadieron 2,6-bis((1R)-1-ciclopropiletil)fenol (Compuesto 18) (1 g, 0,0043 mol), tetrahidrofurano (5 ml) e hidróxido sódico (0,30 g, 0,009 mmol) en el matraz de reacción, la mezcla se calentó a 50 °C durante 30 minutos, después se añadió bromoclorometano (35,56 g, 274,31 mmol) y se siguió de agitación a 70 °C durante 2 h, la mezcla se filtró, se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo) para obtener 2-(clorometoxi)-1,3-bis((R)-1-ciclopropiletil)benzeno (75B), producto en bruto (0,8 g, rendimiento: 70 %) en forma de un líquido incoloro, que se sometió a la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,29-7,16 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H), 5,67-5,62 (m, 2H), 2,54-2,50 (m, 2H), 1,27 (d, 6H), 0,99-0,93 (m, 2H), 0,58-0,53 (m, 2H), 0,38-0,34 (m, 2H), 0,27-0,22 (m, 2H), 0,18-0,13 (m, 2H).

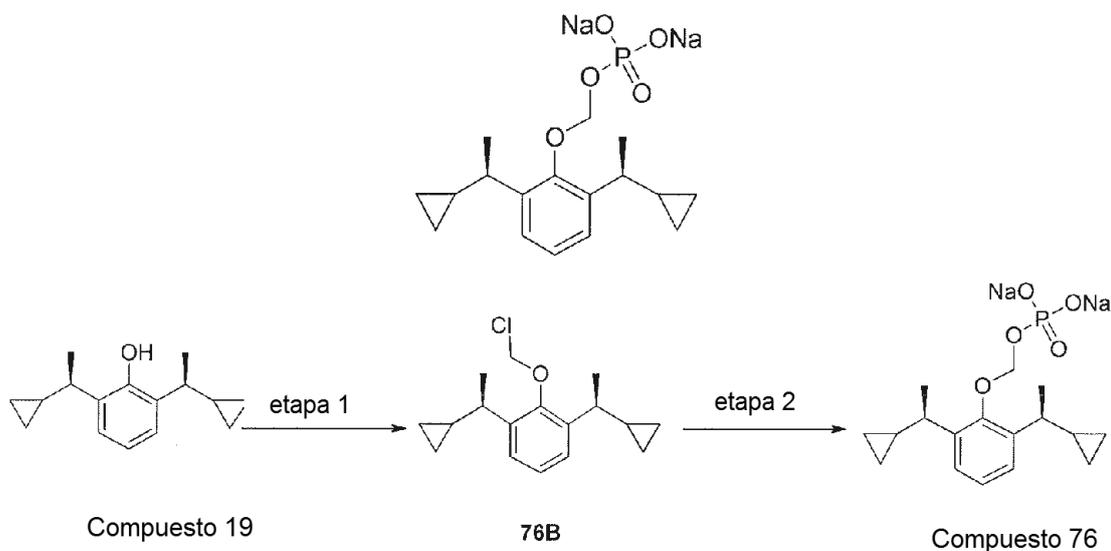
Etapa 2: (2,6-bis((R)-1-ciclopropiletil)fenoxi)metilfosfato sódico (Compuesto 75)



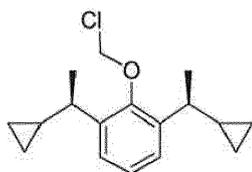
- 15 Se añadieron acetonitrilo (10 ml), ácido fosfórico (2,25 g, 0,0229 mol) y trietilamina (2,90 g, 0,0287 mol) en el matraz de reacción, la mezcla se calentó a 65 °C durante 30 minutos, después se añadió 2-(clorometoxi)-1,3-bis((R)-1-ciclopropiletil)benzeno (75B) (0,8 g, 0,0028 mol), seguido de agitación durante 3 h a 75 °C. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en agua (20 ml), el pH de la mezcla se ajustó a 1 con una solución de ácido clorhídrico (10 %), la mezcla se extrajo con metil *tert*-butil éter (20 ml × 3), se lavó con salmuera (20 ml × 2). La capa orgánica combinada se concentró y el residuo se disolvió en agua (20 ml), se ajustó a pH 9 ~ 10 con una solución de hidróxido sódico (p/p = 20 %), la mezcla se extrajo con metil *tert*-butil éter (30 ml × 2). La capa inorgánica combinada se concentró, el residuo se añadió en isopropanol (30 ml), se filtró y se concentró. El residuo se añadió en acetonitrilo, se agitó, se filtró para obtener (2,6-bis((R)-1-ciclopropiletil)fenoxi)metilfosfato sódico (Compuesto 75) en forma de un sólido de color blanco (0,6 g, rendimiento: 54,4 %, HPLC: 97,3 %).
- 20
- 25 RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 7,45 (d, 2H), 7,32 (t, 1H), 5,21-5,15 (m, 2H), 2,66-2,62 (m, 2H), 1,31 (d, 6H), 1,12-1,09 (m, 2H), 0,63-0,58 (m, 2H), 0,32-0,30 (m, 4H), 0,19-0,15 (m, 2H).

Ejemplo 76

(2-((R)-1-ciclopropiletil)-6-((S)-1-ciclopropiletil)fenoxi)metilfosfato sódico (Compuesto 76)



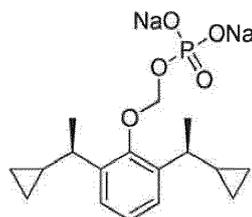
Etapa 1: 2-(clorometoxi)-1-((R)-1-ciclopropiletil)-3-((S)-1-ciclopropiletil)benceno (76B)



5 Se añadieron 2-[(1S)-1-ciclopropiletil]-6-[(1R)-1-ciclopropiletil]fenol (Compuesto 19) (2 g, 0,00868 mol), tetrahidrofurano (10 ml) e hidróxido sódico (0,69 g, 0,0174 mmol) en el matraz de reacción, la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos y se añadió bromoclorometano (28 g, 0,217 mmol), seguido de agitación a 70 °C durante 2 h. La mezcla resultante se filtró, se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo) para obtener 2-(clorometoxi)-1-((R)-1-ciclopropiletil)-3-((S)-1-ciclopropiletil)benceno (76B), producto en bruto, en forma de un líquido incoloro (1,8 g, rendimiento: 74,3 %), que se sometió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,25 (t, 2H), 7,20 (d, 1H), 5,63 (s, 2H), 2,56-2,49 (m, 2H), 1,27 (dd, 6H), 0,92-0,87 (m, 2H), 0,53-0,50 (m, 2H), 0,32-0,28 (m, 2H), 0,20-0,15 (m, 4H).

Etapa 2: (2-((R)-1-ciclopropiletil)-6-((S)-1-ciclopropiletil)fenoxi)metilfosfato sódico (Compuesto 76)



15 Se añadieron acetonitrilo (20 ml), ácido fosfórico (5,06 g, 0,0516 mol) y trietilamina (6,53 g, 0,0545 mol) en el matraz de reacción, la mezcla se calentó a 65 °C durante 30 minutos, después se añadió 2-(clorometoxi)-1-((R)-1-ciclopropiletil)-3-((S)-1-ciclopropiletil)benceno (76B) (1,8 g, 0,0064 mol), seguido de agitación durante 3 h a 75 °C. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en agua (20 ml), se ajustó a pH 1 con una solución al 10 % de ácido clorhídrico, la mezcla se extrajo con metil *tert*-butil éter (30 ml × 3), se lavó con salmuera saturada (30 ml × 2).

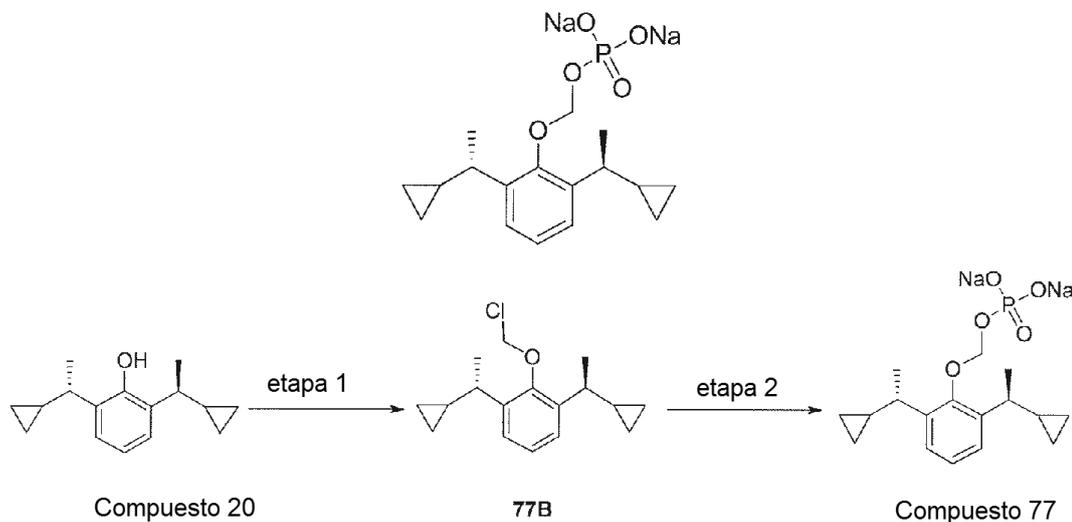
20 La capa orgánica combinada se concentró, se disolvió en agua (30 ml), se ajustó a pH 9 ~ 10 con una solución de hidróxido sódico (p/p = 20 %), la mezcla se extrajo con metil *tert*-butil éter (40 ml × 2). La capa inorgánica combinada se concentró, el residuo se añadió en isopropanol (40 ml), la mezcla se filtró, se concentró, después se añadió acetonitrilo, la mezcla se suspendió y se filtró para obtener (2-((R)-1-ciclopropiletil)-6-((S)-1-ciclopropiletil)fenoxi)metilfosfato sódico (Compuesto 76) en forma de un sólido de color blanco (1,5 g, rendimiento: 60,46 %, HPLC: 96,5 %).

25

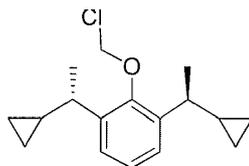
RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 7,44 (d, 2H), 7,33 (t, 1H), 5,17 (d, 2H), 2,71-2,64 (m, 2H), 1,35 (dd, 6H), 1,05-1,01 (m, 2H), 0,58-0,54 (m, 2H), 0,18-0,15 (m, 4H), 0,14-0,11 (m, 2H).

Ejemplo 77

(2,6-bis((S)-1-ciclopropiletil)fenoxi)metilfosfato sódico (Compuesto 77)



Etapa 1: 2-(clorometoxi)-1,3-bis((S)-1-ciclopropiletil)benzeno (77B)



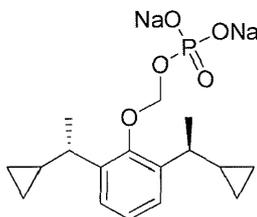
5

Se añadieron 2,6-bis[(1S)-1-ciclopropiletil]fenol (Compuesto 20) (1 g, 0,0043 mol), tetrahidrofurano (5 ml) e hidróxido sódico (0,30 g, 0,009 mmol) en el matraz de reacción, la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos, después se añadió bromoclorometano (14 g, 0,11 mol), seguido de agitación a 70 °C durante 2 h. La mezcla resultante se filtró, se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo) para obtener 2-(clorometoxi)-1,3-bis((S)-1-ciclopropiletil)benzeno (77B), producto en bruto, en forma de un líquido incoloro (0,8 g, rendimiento: 70 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31-7,20 (m, 3H), 5,66 (dd, 2H), 2,58-2,50 (m, 2H), 1,30 (d, 6H), 0,98-0,94 (m, 2H), 0,58-0,55 (m, 2H), 0,39-0,35 (m, 2H), 0,28-0,23 (m, 2H), 0,20-0,14 (m, 2H).

Etapa 2: (2,6-bis((S)-1-ciclopropiletil)fenoxi)metilfosfato sódico (Compuesto 77)



15

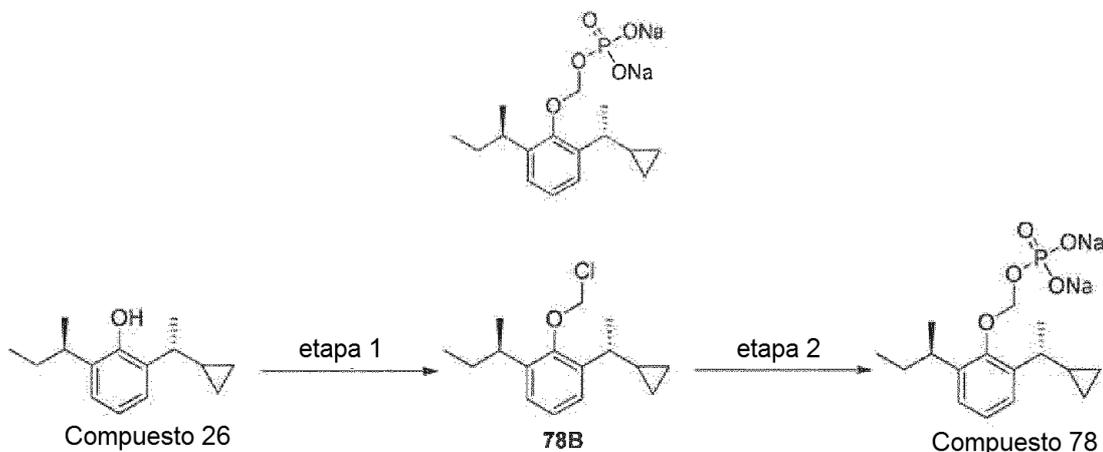
Se añadieron acetonitrilo (10 ml), ácido fosfórico (2,25 g, 0,0229 mol) y trietilamina (2,90 g, 0,0287 mol) en el matraz de reacción, la mezcla se calentó a 65 °C durante 30 minutos, después se añadió 2-(clorometoxi)-1,3-bis((S)-1-ciclopropiletil)benzeno (77B) (0,8 g, 0,0028 mol), seguido de agitación durante 3 h a 75 °C. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en agua (20 ml), se ajustó a pH 1 con una solución al 10 % de ácido clorhídrico, la mezcla se extrajo con metil *tert*-butil éter (20 ml × 3), se lavó con salmuera (20 ml × 2). La capa orgánica combinada se concentró, el residuo se disolvió en agua (20 ml), se ajustó a pH 9 ~ 10 con una solución de hidróxido sódico (p/p = 20 %), la mezcla se extrajo con metil *tert*-butil éter (30 ml × 2). La capa inorgánica combinada se concentró, se añadió isopropanol (30 ml), la mezcla se filtró, se concentró, se añadió acetonitrilo, seguido de agitación y filtración para proporcionar (2,6-bis((S)-1-ciclopropiletil)fenoxi)metilfosfato sódico (Compuesto 77) en forma de un sólido de color blanco (0,6 g, rendimiento: 54,4 %, HPLC: 98,57 %).

25

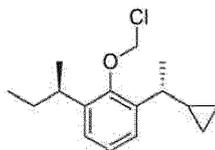
RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 7,45 (d, 2H), 7,34 (t, 1H), 5,21-5,15 (m, 2H), 2,68-2,60 (m, 2H), 1,32 (d, 6H), 1,10-1,06 (m, 2H), 0,61-0,57 (m, 2H), 0,37-0,34 (m, 4H), 0,20-0,16 (m, 2H).

Ejemplo 78

[[2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-[(1R)-1-metilpropil]fenoxi]metoxi-sodiooxifosforil]oxisodio (Compuesto 78)



Etapa 1: 2-(clorometoxi)-1-[(1R)-1-ciclopropiletil]-3-[(1R)-1-metilpropil]benceno (78B)



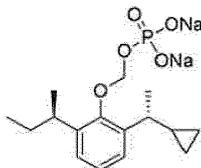
5

Se añadieron 2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-[(1R)-1-metilpropil]fenol (Compuesto 26) (0,50 g, 2,29 mmol), tetrahidrofurano (10 ml) e hidróxido sódico (0,18 g, 4,58 mmol) en el matraz de reacción, la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos, después se añadió bromoclorometano (8,89 g, 68,70 mol), seguido de agitación a 70 °C durante 3 h. La mezcla resultante se filtró, se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano) para obtener 2-(clorometoxi)-1-[(1R)-1-ciclopropiletil]-3-[(1R)-1-metilpropil]benceno (78 B), producto en bruto (0,55 g) en forma de un líquido incoloro, que se sometió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,26 (dd, 1H), δ 7,18 (t, 1H), 7,10 (dd, 1H), 5,70-5,67 (m, 2H), 3,05-3,00 (m, 1H), 2,59-2,55 (m, 1H), 1,60-1,54 (m, 2H), 1,25 (d, 3H), 1,21 (d, 3H), 0,96-0,82 (m, 1H), 0,85 (t, 3H), 0,60-0,53 (m, 1H), 0,39-0,36 (m, 1H), 0,26-0,15 (m, 2H).

15 Etapa 2: [[2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-[(1R)-1-metilpropil]fenoxi]metoxi-sodiooxifosforil]oxisodio (Compuesto 78)



20

Se añadieron ácido fosfórico (1,62 g, 16,49 mmol), trietilamina (2,09 g, 20,61 mmol) y acetonitrilo (10 ml) en el matraz de reacción, la mezcla se calentó a 55 °C durante 30 minutos, después se añadió 2-(clorometoxi)-1-[(1R)-1-ciclopropiletil]-3-[(1R)-1-metilpropil]benceno (78 B) (0,55 g, 2,06 mmol), seguido de agitación durante 2 h a 70 °C. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en agua (20 ml) y después se ajustó pH a 1 con una solución al 10 % de ácido clorhídrico, la mezcla se extrajo con metil *terc*-butil éter (20 ml × 3). La capa orgánica combinada se concentró, el residuo se disolvió en agua (10 ml), se ajustó a pH 10 ~ 11 con una solución de hidróxido sódico (p/p = 20 %), se extrajo con metil *terc*-butil éter (10 ml × 3) hasta que la capa orgánica fue incolora. La capa inorgánica combinada se concentró, el residuo se añadió en acetonitrilo (3 ml), seguido de agitación a 50 °C y la mezcla se filtró para obtener [[2-[(1R)-1-ciclopropiletil]-6-[(1R)-1-metilpropil]fenoxi]metoxi-sodiooxifosforil]oxisodio (Compuesto 78) en forma de un sólido de color blanco (0,50 g, rendimiento: 71 %, HPLC: 98,1 %).

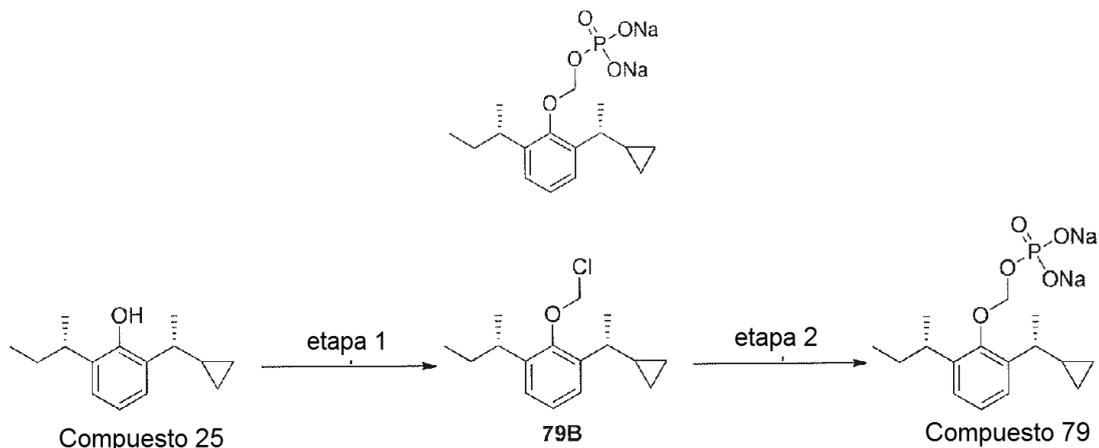
25

RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 7,44 (dd, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 5,25-5,21 (m, 2H), 3,23-3,18 (m, 1H), 2,72-2,64 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 2H), 1,32 (d, 3H), 1,23 (d, 3H), 1,11-1,07 (m, 1H), 0,86 (t, 3H), 0,61-0,58 (m, 1H), 0,41-0,33 (m, 2H), 0,19-0,16 (m, 1H).

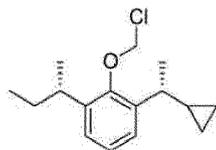
30 EM m/z (IEN): 327,1 [M-46+1].

Ejemplo 79

[[2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-[(1S)-1-metilpropil]fenoxi]metoxi-sodiooxi-fosforil]oxisodio (Compuesto 79)



Etapa 1: 2-(clorometoxi)-1-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-3-[(1S)-1-metilpropil]benceno (79B)



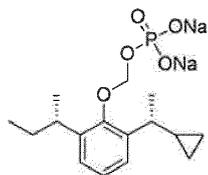
5

Se añadieron 2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-[(1S)-1-metilpropil]fenol (Compuesto 25) (0,50 g, 2,29 mmol), tetrahidrofurano (10 ml) e hidróxido sódico (0,18 g, 4,58 mmol) en el matraz de reacción, la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos, después se añadió bromoclorometano (8,89 g, 68,70 mol), seguido de agitación a 70 °C durante 3 h. La mezcla resultante se filtró, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano) para proporcionar 2-(clorometoxi)-1-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-3-[(1S)-1-metilpropil]benceno (79B) (producto en bruto), que se sometió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,23 (dd, 1H), δ 7,18 (t, 1H), 7,10 (dd, 1H), 5,69-5,66 (m, 2H), 3,08-2,99 (m, 1H), 2,60-2,53 (m, 1H), 1,61-1,49 (m, 2H), 1,31 (d, 3H), 1,23 (d, 3H), 0,95-0,79 (m, 1H), 0,80 (t, 3H), 0,56-0,49 (m, 1H), 0,32-0,11 (m, 3H).

15 Etapa 2: [[2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-[(1S)-1-metilpropil]fenoxi]metoxi-sodiooxifosforil]oxisodio (Compuesto 79)



20

Se añadieron ácido fosfórico (1,62 g, 16,49 mmol), trietilamina (2,09 g, 20,61 mmol) y acetonitrilo (10 ml) en el matraz de reacción, la mezcla se calentó a 55 °C durante 30 minutos, después se añadió 2-(clorometoxi)-1-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-3-[(1S)-1-metilpropil]benceno (79B) (0,55 g, 2,06 mmol), seguido de agitación durante 2 h a 70 °C. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en agua (20 ml) y después se ajustó pH a 1 con una solución al 10 % de ácido clorhídrico, la mezcla se extrajo con metil *terc*-butil éter (20 ml × 3). La capa orgánica combinada se concentró, el residuo se disolvió en agua (10 ml), se ajustó a pH 10 ~ 11 con una solución de hidróxido sódico (p/p = 20 %), la mezcla se extrajo con metil *terc*-butil éter (10 ml × 3) hasta que la capa orgánica fue incolora. La capa acuosa combinada se concentró, el residuo se añadió en acetonitrilo (3 ml), la mezcla se suspendió a 50 °C, se filtró para obtener [[2-[(1R)-1-ciclopropiletíl]-6-[(1S)-1-metilpropil]fenoxi]metoxi-sodiooxifosforil]oxisodio (Compuesto 79) en forma de un sólido de color blanco (0,41 g, rendimiento: 53,95 %, HPLC: 99,5 %).

25

RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 7,42 (dd, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 5,24-5,21 (m, 2H), 3,27-3,18 (m, 1H), 2,74-2,66 (m, 1H), 1,70-1,51 (m, 2H), 1,36 (d, 3H), 1,27 (d, 3H), 1,10-1,01 (m, 1H), 0,82 (t, 3H), 0,61-0,53 (m, 1H), 0,34-0,29 (m, 2H), 0,17-0,11 (m, 1H).

30 EM m/z (IEN): 327,1 [M-46+1].

Ejemplos de ensayo biológico

1. Experimento del reflejo de enderezamiento en ratones

se usaron ratones ICR de grado SPF (SCXY (Sichuan)-2008-24, Chengdu Dashuo Bioscience&Tech Co. Ltd.), pesando cada uno 18 a 22 g, con mitad de machos y mitad de hembras. Un modelo de anestesia en ratón bien establecido se utilizó para estudiar el efecto anestésico general de los compuestos de ensayo (Ratnakumari Lingamaneni, *et al.*, (2001) *Anesthesiology*, 2001, 94, 1050-7). Indicadores tales como dosis efectiva media (DE₅₀), dosis letal mediana (DL₅₀), índice terapéutico (IT, es decir, DL₅₀/DE₅₀), índice de seguridad (IS, es decir, DL₅/DE₉₅), tiempo de inducción de la anestesia, tiempo de mantenimiento de la anestesia, y dosis máxima tolerada (DMT) se utilizaron para evaluar el efecto y la seguridad de la anestesia. Una concentración deseada del compuesto a ensayar se formuló con un disolvente de DMSO al 10 %, 15 % de solutol HS15 y 75 % de solución salina, para uso posterior. Tras la adaptación al entorno de laboratorio, los animales de laboratorio se mantuvieron en ayunas durante 12 horas. Al día siguiente, la administración se llevó a cabo a 10 mg/kg de peso corporal. Tras la inyección por vía intravenosa, se registró el tiempo de la pérdida del reflejo de enderezamiento. El periodo desde la finalización de la administración del fármaco hasta la pérdida del reflejo de enderezamiento se registró como el tiempo de inducción de la anestesia, y el periodo desde la pérdida del reflejo de enderezamiento hasta la recuperación del reflejo de enderezamiento se registró como el tiempo de mantenimiento de la anestesia. El tiempo de inducción de la anestesia y el tiempo de mantenimiento de la anestesia se utilizaron para indicar lo fuerte que era un efecto anestésico. Por otra parte, se midió la dosis requerida para causar una anestesia de 7 minutos (DA₇) y se utilizó para evaluar la eficacia relativa.

Los resultados experimentales se muestran en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1. Datos del experimento del reflejo de enderezamiento en ratones

N.º de compuesto	DE ₅₀ (mg/kg)	DL ₅₀ (mg/kg)	IT	IS	tiempo de inducción de la anestesia (s)	tiempo de mantenimiento de la anestesia (s)	DMT (mg/kg)
Propofol	11,7	31,3	2,7	1,5	<15,0 s	652,5	20,0
3	3,7	22,7	6,1	1,7	<15,0 s	660,4	10,0
4	4,5	38,1	8,4	2,6	<15,0 s	901,7	25,0
5	14,5	80,0	5,5	4,0	<15,0 s	1669,5	60,0
6	10,5	40,0	3,8	2,7	<15,0 s	554,9	30,0
7	7,1	40,0	5,7	2,7	<15,0 s	958,0	30,0
8	7,3	67,0	9,1	7,0	<15,0 s	394,8	40,0
11	30,1	100,0	3,3	2,5	<15,0 s	1494,7	80,0
13	3,6	20,0	5,5	3,0	<15,0 s	554,4	10,0
14	6,6	38,2	5,8	3,7	<15,0 s	2235,6	35,0
15	46,1	107,3	2,3	1,1	<15,0 s	485,8	70,0
16	1,5	9,9	6,7	4,1	<15,0 s	631,9	6,0
18	5,8	43,6	7,5	3,5	<15,0 s	1031,6	20,0
19	1,5	6,3	4,1	3,8	<15,0 s	754,4	5,0
20	15,7	150,0	9,6	4,4	<15,0 s	1207,7	90,0
25	2,0	14,3	7,1	4,6	<15,0 s	1048,0	10,0
26	1,3	8,3	6,4	2,4	<15,0 s	690,0	4,0
28	5,3	36,8	6,9	3,0	<15,0 s	885,9	15,0
29	10,1	65,4	6,4	3,7	<15,0 s	1149,5	40,0

Conclusiones: en comparación con propofol, los compuestos de la presente invención mostraron un mayor índice terapéutico e índice de seguridad, y una ventana terapéutica más amplia. La mayoría de los compuestos de la presente invención tienen valores DE₅₀ inferiores al de propofol, lo que indica que estos compuestos de prueba tienen una dosis efectiva mínima inferior y una mayor actividad que el propofol. Los compuestos de la presente invención mostraron una concentración libre bajo en la fase acuosa de las formulaciones correspondientes, y se espera que tengan un efecto de evitar el dolor durante la inyección.

Tabla 2. Comparación de DA₇ entre los compuestos de prueba y propofol.

N.º de compuesto	DA ₇ (mg/kg)
Propofol	14,0
3	6,0

4	4,0
13	7,0
16	3,5
18	2,5
25	4,0
26	2,5
28	8,0

Conclusiones: los compuestos de la presente invención requieren una dosis significativamente más baja que propofol para producir el mismo efecto anestésico.

2. Experimento farmacocinético en ratas

- 5 3 ratas macho SD, con un peso cada una de 180 a 240 g, se mantuvieron en ayunas durante la noche con acceso a agua. Una solución de 1 ml/kg del compuesto se formuló con 10 % de DMA, 20 % de solutol HS-15 (30 %, p/v) y 70 % de solución salina fisiológica. Se muestreó sangre antes de la administración y 2 min, 4 min, 8 min, 12 min, 15 min, 30 min, 1 h, 1,5 h y 2 h después de la administración. Las muestras sanguíneas se centrifugaron a 5500 rpm durante 10 min, y el plasma se recogió y almacenó a -40 °C. 10 µl de plasma de rata a partir de cada punto de tiempo se añadieron a una solución de acetonitrilo de 200 µl que contenía un patrón interno y se mezclaron, seguido de una agitación en vórtex de 1 min y una centrifugación de 18 min a 3700 rpm. Acto seguido 70 µl de sobrenadante se mezclaron con 70 µl de agua, y 10 µl de la mezcla se analizaron por LC-MS/MS. Los principales parámetros farmacocinéticos se sometieron a un análisis no compartimental con el software WinNonlin 6.3. Los resultados experimentales se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Resultados del experimento farmacocinético en ratas

N.º de compuesto	Inyección intravenosa en ratas (1 mg/kg)		
	ABC _{0-t} (ng·h /ml)	t _{1/2} (h)	CL (ml/kg/min)
Propofol	81,9	0,7	204,0
8	132,0	0,8	119,0
13	187,0	0,2	87,5
16	168,0	0,5	105,0
25	78,1	0,4	208,0
26	124,0	0,5	134,0
28	143,0	0,3	115,0
29	114,0	0,4	145,0

- 15 Conclusiones: el análisis farmacocinético demuestra que los compuestos ensayados mostraron buenas propiedades farmacocinéticas tras la administración por vía intravenosa.

3. Experimento farmacocinético en ratas, experimento del reflejo de enderezamiento en ratones, y experimento de eficacia en ratas, con profármacos

A. Análisis farmacocinético con profármacos

- 20 3 ratas macho SD, con un peso cada una de 180 a 240 g, se mantuvieron en ayunas durante la noche con acceso a agua. Después de una sola administración por vía intravenosa de un profármaco con 10 mg/kg a ratas, las concentraciones plasmáticas del profármaco y la forma activa fueron cada una medidas por LC-MS/MS, y se analizaron los parámetros farmacocinéticos. Los resultados experimentales se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Datos a partir del experimento farmacocinético en ratas con profármacos.

N.º de compuesto	Tipos	Inyección intravenosa en ratas (10 mg/kg)		
		ABC _{0-t} (ng·h /ml)	t _{1/2} (h)	CL (ml/kg/min)
Propofol	--	81,9	0,7	204,0
46	profármaco	22437,0	0,9	6,1
	forma activa liberada tras hidrólisis	39,7	0,7	NA
52	profármaco	15946,0	0,4	10,5

	forma activa liberada tras hidrólisis	606,0	0,5	NA
--	---------------------------------------	-------	-----	----

Conclusiones: los compuestos de la presente invención pueden ser metabolizados *in vivo* en la forma activa del fármaco, y mostraron buenas propiedades farmacocinéticas.

B. Experimento del reflejo de enderezamiento en ratones con profármacos.

5 se usaron ratones ICR de grado SPF (SCXY (Sichuan)-2008-24, Chengdu Dashuo Bioscience&Tech Co. Ltd.), pesando cada uno 18 a 22 g, con mitad de machos y mitad de hembras, Un modelo de anestesia en ratón bien establecido se utilizó para estudiar el efecto anestésico general de los compuestos de ensayo (Ratnakumari Lingamaneni, *et al.*, (2001) *Anesthesiology*, 2001, 94, 1050-7). Una concentración deseada del compuesto a ensayar se formuló con una solución salina fisiológica, para uso posterior. Tras la adaptación al entorno de laboratorio, los ratones ICR de grado SPF se mantuvieron en ayunas durante 12 horas. Al día siguiente, la administración se llevó a cabo a 10 mg/kg de peso corporal. Tras la inyección por vía intravenosa, se registró el tiempo de la pérdida del reflejo de enderezamiento. El periodo desde la finalización de la administración del fármaco hasta la pérdida del reflejo de enderezamiento se registró como el tiempo de inducción de la anestesia, y el periodo desde la pérdida del reflejo de enderezamiento hasta la recuperación del reflejo de enderezamiento se registró como el tiempo de mantenimiento de la anestesia. El tiempo de inducción de la anestesia y el tiempo de mantenimiento de la anestesia se utilizaron para indicar lo fuerte que era un efecto anestésico. Indicadores tales como dosis efectiva media (DE₅₀), dosis letal mediana (DL₅₀), índice terapéutico (IT, es decir, DL₅₀/DE₅₀), índice de seguridad (IS, es decir, DL₅/DE₉₅), tiempo de inducción de la anestesia, tiempo de mantenimiento de la anestesia, y dosis máxima tolerada (DMT) se utilizaron para evaluar el efecto y la seguridad de la anestesia.

Los resultados experimentales se muestran en la Tabla 5.

20 Tabla 5. Datos a partir del experimento del reflejo de enderezamiento en ratones con profármacos

N.º de compuesto	DE ₅₀ (mg/kg)	DL ₅₀ (mg/kg)	IT	IS	tiempo de inducción de la anestesia (s)	tiempo de mantenimiento de la anestesia (s)	DMT (mg/kg)
Propofol	11,7	31,3	2,7	1,5	<15,0	652,5	20,0
35	39,3	200,0	5,1	4,9	<15,0	1915,5	200,0
38	26,1	80,0	3,1	1,3	141,0	478,9	50,0
45	18,6	72,6	3,9	1,7	50,0	1716,0	50,0
46	72,6	225,0	3,1	2,4	167,0	2204,6	200,0
51	28,3	80,0	2,8	1,2	159,0	1159,9	40,0
52	20,4	86,2	4,2	3,3	73,0	1830,2	60,0
57	36,7	120,0	3,3	1,3	135,8	1931,2	80,0
60	13,8	79,6	5,8	3,1	6,0	1473,0	50,0
61	6,1	87,4	14,4	3,7	17,5	1109,2	40,0
62	7,7	45,6	5,9	1,6	<15,0	696,9	30,0
65	82,7	369,8	4,5	2,9	82,5	3278,0	200,0
74	48,3	192,0	4,0	2,5	96,5	2378,3	120,0
75	11,7	42,4	3,6	2,3	129,2	2070,4	30,0
76	35,8	142,8	4,0	2,5	111,8	1992,8	80,0
77	94,7	274,3	2,9	1,7	175,4	1859,1	160,0
78	15,9	63,7	4,0	2,9	65,2	2634,6	40,0
79	24,3	91,8	3,8	2,1	72,5	2252,1	60,0

25 Conclusiones: en el experimento, todos los compuestos profármacos de la presente invención pueden disolverse en solución salina fisiológica para la administración, evitando, de este modo, la infección bacteriana que podría ser causada fácilmente cuando potencialmente se requiere una emulsión lipídica. Los resultados experimentales demuestran que los profármacos mostraron una mejor solubilidad en agua, pueden ser metabolizados *in vivo* en la forma activa, y mostraron un fuerte efecto anestésico en ratones. Algunos compuestos profármacos mostraron un alto valor de índice terapéutico (IT) y mejoraron de forma considerablemente la seguridad. En particular, los Compuestos 61 y 62 mostraron un valor de DE₅₀ más pequeño y una mayor eficacia que propofol.

C. Experimento de eficacia en ratas con profármacos.

5 Este experimento seleccionó ratas SD, cada una con un peso de 180 a 200 g. las ratas fueron designadas aleatoriamente, con 10 animales por grupo, mitad de machos y mitad de hembras. Tras haber estado en ayunas durante 16 h, las ratas se dosificaron a través de sus venas de la cola a 5 ml/kg de peso corporal, con una duración de la administración de 10 s. Se registró el tiempo de administración, el tiempo de la pérdida del reflejo de enderezamiento, el tiempo de recuperación del reflejo de enderezamiento, y el tiempo de caminar. También se registraron los efectos adversos que muestran las ratas después de la administración.

Patrones de evaluación:

Tiempo de la pérdida del reflejo de enderezamiento: se pierde el reflejo de enderezamiento; una rata a la que se le obligó recostarse sobre su parte posterior puede mantenerse recostada durante un periodo de 60 s;

10 Tiempo de recuperación del reflejo de enderezamiento: se recuperó la capacidad de reflejo de enderezamiento; una rata a la que se le obligó recostarse sobre su parte posterior se endereza en menos de 2 s;

Tiempo de caminar: se produce un movimiento de avance espontáneo, y se recupera la tensión muscular de las extremidades.

15 Usando GraphPad Prism 5, los valores de DE₅₀ y DL₅₀ se calcularon a partir de un ajuste no lineal de un número de animales anestésicos o muertos resultantes de diversas dosis. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Resultados de evaluación de la eficacia para ratas

N.º de compuesto	DE ₅₀ (mg/kg)	DL ₅₀ (mg/kg)	IT	IS	tiempo de inducción de la anestesia (s)	tiempo de mantenimiento de la anestesia (s)	DMT (mg/kg)
Propofol	5,7	19,1	3,4	1,5	0,0	652,0	12,5
52	12,5-15,0	61,4	4,1-4,9	-	92,8	1946,3	30,0
61	6,5	60,8	9,4	6,3	0,0	1474,9	40,0

Conclusiones: los resultados experimentales demuestran que los compuestos de la presente invención mostraron una mayor seguridad que propofol. En particular, el Compuesto 61 mostró una DE₅₀ más pequeña y una mayor eficacia que propofol.

20 4. Experimento usando la técnica del pinzamiento zonal del receptor

1,3 µM de muscimol, un agonista del receptor GABA_A, se añadieron a una cepa celular estable CHO/GABA_A y luego se lavó, lo cual se repitió 3 veces con un intervalo de 45 s, para obtener una corriente de valor basal estable. Después, las diversas concentraciones de Compuesto 16 y propofol como control fueron añadidas cada una a una cepa celular estable CHO/GABA_A, y se incubaron durante 45 s para garantizar que los compuestos de ensayo alcanzan el equilibrio con el aceptor. Diversas concentraciones de compuestos de ensayo y muscimol se añadieron junto con CHO/GABA_A, y se midió la corriente mediada por los receptores GABA_A. Se realizaron dos mediciones para cada concentración para obtener una corriente de respuesta promedio. La mejora de la corriente mediada por receptores GABA_A se calculó mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Mejora (\%)} = 100 * (\text{Compuesto de ensayo} - \text{Control}) / \text{Control}$$

30 El grupo de Control es la amplitud de corriente pico inducida por muscimol, y el Compuesto de ensayo es la amplitud de corriente pico co-inducida por los compuestos de ensayo y muscimol. La mejora (%) se calculó para cada concentración, y CE₅₀ se calculó mediante normalización.

35 Por perfusión de 1×10⁻⁷ M, 3×10⁻⁷ M, 1×10⁻⁶ M, 3×10⁻⁶ M, 1×10⁻⁵ M de Compuesto 16 y propofol a una cepa celular CHO/GABA_A, se analizó el efecto de los compuestos sobre los potenciales celulares usando la técnica del pinzamiento zonal de célula entera automatizada. Los resultados experimentales se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Resultados del experimento usando la técnica del pinzamiento zonal del receptor.

Compuestos	Propofol	Compuesto 16
CE ₅₀ (µM)	5,3	1,1

Conclusiones: tanto el Compuesto 16 de ensayo y propofol mostraron un efecto activador sobre los canales iónicos de los receptores GABA_A, con el Compuesto 16 mostrando una DE₅₀ inferior, indicando que el Compuesto 16 tenía una actividad más fuerte que Propofol.

40 5. Efectos hemodinámicos en perros de raza Beagle

Se investigaron los efectos de los compuestos de ensayo y propofol como control análogo sobre las funciones del sistema cardiovascular de perros de raza Beagle.

- 5 En este experimento, se utilizaron en total 4 perros de raza Beagle, mitad de machos y mitad de hembras, a los que se les dio secuencialmente una emulsión para inyección del Compuesto 16 de ensayo (2 mg/kg), propofol como un control análogo (10 mg/kg), y como control de disolvente. Se aplicó un diseño de dosificación cruzada a la emulsión para la inyección del Compuesto 16 de ensayo y el propofol como control análogo. Los datos de diversos indicadores tales como electrocardiograma, presión sanguínea y temperatura corporal de los animales fueron continuamente recopilados desde aproximadamente 3,5 horas antes de la administración hasta 6 horas después de la administración.
- 10 En los puntos de tiempo de ensayo de: antes de la administración, y 2 min (± 1 min), 5 min (± 1 min), 10 min (± 2 min), 20 min (± 5 min), 30 min (± 5 min), 1 h (± 15 min), 2 h (± 15 min) y 3 h (± 30 min) después de la administración, los datos de los indicadores anteriores se compararon y evaluaron entre la emulsión se administra para inyección del Compuesto 16 de ensayo, propofol como control análogo, y el control de disolvente. Las concentraciones plasmáticas del Compuesto 16 de ensayo y propofol se analizaron por LC-MS/MS. Los resultados experimentales se muestran en las Figuras 1 y 2.
- 15 Conclusiones: los resultados experimentales demuestran que el propofol y el Compuesto 16 requirieron dosis de 10 mg/kg y 2 mg/kg, respectivamente, para producir el mismo efecto anestésico. El Compuesto 16 mostró un efecto sobre la frecuencia cardíaca y la presión arterial de perros de raza Beagle menor que el de propofol, y se espera que tenga una mejor seguridad que propofol.

6. Concentración en fase acuosa de IFA libre en la formulación lipídica de los compuestos ensayados.

- 20 Aceite de soja, un triglicérido de cadena media, y lecitina de yema de huevo se pesaron, se colocaron en un baño de agua a 61 °C, y se calentaron bajo agitación. El vaso de precipitados que contenía la fase oleosa se selló con una película de sellado, y aproximadamente 1 h más tarde, la fase oleosa se volvió transparente, la lecitina de yema de huevo se dispersó por completo en la fase oleosa. Se añadió propofol o Compuesto 16 a la fase oleosa, que se agitó adicionalmente durante aproximadamente 1 min. El glicerol se pesó, y se añadió agua desionizada, seguido por calentamiento en un baño de agua a 65 °C bajo agitación. El pH se ajustó, seguido por calentamiento adicional en un baño de agua a 65 °C bajo agitación, y se mantuvo la temperatura. Con cizallamiento, la fase oleosa se añadió gota a gota a la fase acuosa, seguido por cizallamiento adicional y emulsificación durante 5 min, para proporcionar una emulsión inicial. La emulsión inicial se homogeneizó 5 veces a una presión de homogeneización de 800 bar, luego se dispensó, y se esterilizó a 115 °C durante 32 min.
- 25
- 30 La muestra se colocó en un tubo de ultrafiltración Millipore Ultra-4 (corte de peso molecular: 3000) y se centrifugó a 25 °C durante 15 min. La fase acuosa en la parte inferior se eliminó y se midió para concentración, en donde propofol se midió dos veces, el Compuesto 16 se midió 4 veces, y se promediaron los datos. Los resultados se muestran en la Figura 3 y en la Tabla 8.

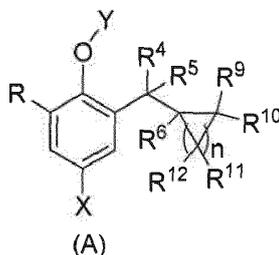
Tabla 8. Resultados experimentales de concentración de la fase acuosa de IFA libre de los compuestos.

Compuesto	Concentración en fase acuosa de IFA libre
Emulsión lipídica de propofol (10 mg/ml)	2,7 ug/ml
Emulsión lipídica del Compuesto 16 (10 mg/ml)	0,7 ug/ml

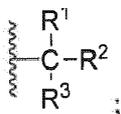
- 35 Conclusiones: El Compuesto 16 tenía una concentración en fase acuosa 4 o 5 veces inferior a la del propofol en la misma formulación, y se espera evitar el dolor durante la inyección.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (A),



en donde



5 R se selecciona entre F, Cl, Br, I, -OR⁷ o

R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo, alcoxi, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y R¹, R² y R³ no son todos H;

como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ forma un anillo de 3 a 5 miembros, el anillo de 3 a 5 miembros tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 3 a 5 miembros formado está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

15 R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo, alcoxi, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y R⁴ y R⁵ no son ambos H;

como alternativa, R⁴ y R⁵ pueden formar un anillo de 3 a 5 miembros, el anillo de 3 a 5 miembros puede tener de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el grupo de 3 a 5 miembros formado puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

R⁶ se selecciona entre H o hidroxilo;

25 R⁷ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros;

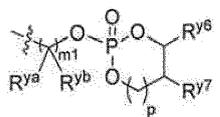
R⁸ se selecciona entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

30 R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

X se selecciona entre H, F o carboxilo;

Y se selecciona entre H, COR¹³, PEG, COOR¹³, CONR¹³R¹⁴, COSR¹³, ,

, , alquilo C₁₋₂₀, -(CH₂CH₂O)_q-H, -(CR^aR^b)_{m1}COOR^{y1}, -(CR^aR^b)_{m1}-(W₁)_p-



$C(=O)(W_4R^{y3})$ o $-(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(W_1)_p-P(=O)(W_2R^{y4})(W_3R^{y5})$ o

en donde el alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

5 R¹³ y R¹⁴ se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 8 miembros, en donde el alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 8 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

10 R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona cada uno independientemente entre H, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo, una amina protonada o un aminoácido protonado, en donde el ion de metal alcalino se selecciona entre Na⁺, K⁺ o Li⁺, el ion de metal alcalinotérreo se selecciona entre Be²⁺, Mg²⁺ o Ca²⁺, la amina se selecciona entre trometamol, trietanolamina, etanolamina, trietilamina o N-metilglucosamina, y el aminoácido se selecciona entre arginina o lisina;

15 como alternativa, R¹⁵ y R¹⁶ pueden formar un anillo de 3 a 8 miembros, el anillo de 3 a 8 miembros puede tener de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 3 a 8 miembros formado puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

20 R¹⁷ es el grupo de cadena lateral de un aminoácido, en donde el aminoácido se selecciona entre lisina, arginina, histidina, prolina, ácido 2,3-diaminopropiónico, ácido 2,4-diaminopropiónico, alanina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, triptófano, metionina, glicina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, ácido aspártico, aspartato o ácido glutámico;

W₁, W₂ y W₃ se selecciona cada uno independientemente entre NR^{y8}, O o S;

W₄ se selecciona entre CR^{y9}R^{y10}, NR^{y8}, O, S o está ausente;

25 R^{y1} se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, en donde el alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

30 R^{y3} se selecciona entre H, amino, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, $-(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-NR^{yc}R^{yd}$ o $-(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-NR^{yc}C(=O)OR^{yd}$, en donde el grupo amino, alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, $-(CH_2)_{m1}-OC(=O)$ -alquilo C₁₋₆, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)O$ -alquilo C₁₋₆, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)O(CH_2)_{m1}$ -(grupo carbocíclico C₃₋₆), $-(CH_2)_{m1}-C(=O)$ -alquilo C₁₋₆, $-(CH_2)_{m1}$ -(grupo carbocíclico C₃₋₈) o $-(CH_2)_{m1}$ -(grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros) y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

35 R^{y4} y R^{y5} se selecciona cada uno independientemente entre H, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo, una amina protonada o un aminoácido protonado, alquilo C₁₋₆, $-(CR^{ya}R^{yb})_{m1}$ -(anillo de 3 a 8 miembros), $-(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)$ alquilo C₁₋₆, $-(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)$ -(anillo de 3 a 8 miembros), $-(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-C(=O)O$ alquilo C₁₋₆ o $-(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)O$ alquilo C₁₋₆;

40 R^{y6} y R^{y7} se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

como alternativa, R^{y6} y R^{y7} pueden formar un anillo de 5 a 8 miembros junto con los átomos a los que están unidos, el anillo de 5 a 8 miembros puede tener de 0 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 5 a 8 miembros puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

45 cada R^{y8} se selecciona independientemente entre H o alquilo C₁₋₆;

50 R^{y9} y R^{y10} se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, en donde el alquilo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, hidroxilo, amino, mercapto, carboxilo, guanidino, carbamoilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un carbociclo de 3 a 8 miembros o un heterociclo de 3 a 8 miembros;

R^{ya}, R^{yb}, R^{yc} y R^{yd} se seleccionan cada uno independientemente entre H o alquilo C₁₋₆;

n se selecciona entre 1, 2 o 3;

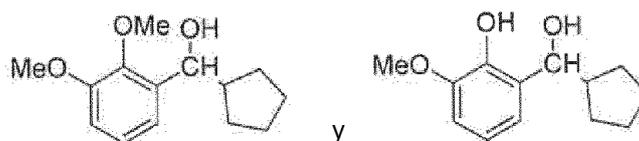
m se selecciona entre 1 o 2;

q se selecciona entre 1 a 200;

5 m1 se selecciona entre 0, 1, 2 o 3;

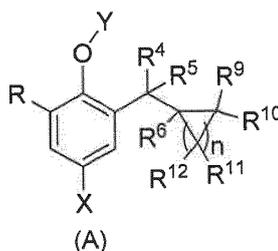
p se selecciona entre 0, 1 o 2;

en donde, el compuesto de fórmula general (A) no es

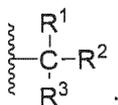


o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo.

10 2. Un compuesto de fórmula general (A) para su uso como un medicamento,



en donde



R se selecciona entre F, Cl, Br, I, -OR⁷ o

15 R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo, alcoxi, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y R¹, R² y R³ no son todos H;

20 como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ forma un anillo de 3 a 5 miembros, el anillo de 3 a 5 miembros tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 3 a 5 miembros formado está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

25 R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo, alcoxi, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y R⁴ y R⁵ no son ambos H;

30 como alternativa, R⁴ y R⁵ pueden formar un anillo de 3 a 5 miembros, el anillo de 3 a 5 miembros puede tener de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el grupo de 3 a 5 miembros formado puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

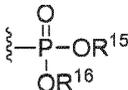
R⁶ se selecciona entre H o hidroxilo;

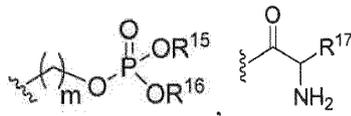
35 R⁷ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros;

R⁸ se selecciona entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 5 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

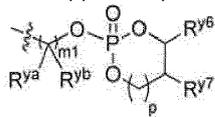
R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

X se selecciona entre H, F o carboxilo;

5 Y se selecciona entre H, COR¹³, PEG, COOR¹³, CONR¹³R¹⁴, COSR¹³, ,



alquilo C₁₋₂₀, -(CH₂CH₂O)_q-H, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}COOR^{y1}, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(W₁)_p-



C(=O)(W₄R^{y3}) o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(W₁)_p-P(=O)(W₂R^{y4})(W₃R^{y5}) o

10 en donde el alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

15 R¹³ y R¹⁴ se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 8 miembros, en donde el alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico de 3 a 8 miembros o un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona cada uno independientemente entre H, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo, una amina protonada o un aminoácido protonado, en donde el ion de metal alcalino se selecciona entre Na⁺, K⁺ o Li⁺, el ion de metal alcalinotérreo se selecciona entre Be²⁺, Mg²⁺ o Ca²⁺, la amina se selecciona entre trometamol, trietanolamina, etanolamina, trietilamina o N-metilglucosamina, y el aminoácido se selecciona entre arginina o lisina;

20 como alternativa, R¹⁵ y R¹⁶ pueden formar un anillo de 3 a 8 miembros, el anillo de 3 a 8 miembros puede tener de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 3 a 8 miembros formado puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

25 R¹⁷ es el grupo de cadena lateral de un aminoácido, en donde el aminoácido se selecciona entre lisina, arginina, histidina, prolina, ácido 2,3-diaminopropiónico, ácido 2,4-diaminopropiónico, alanina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, triptófano, metionina, glicina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, ácido aspártico, aspartato o ácido glutámico;

W₁, W₂ y W₃ se selecciona cada uno independientemente entre NR^{y8}, O o S;

W₄ se selecciona entre CR^{y9}R^{y10}, NR^{y8}, O, S o está ausente;

30 R^{y1} se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, en donde el alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

35 R^{y3} se selecciona entre H, amino, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-NR^{yc}R^{yd} o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-NR^{yc}C(=O)OR^{yd}, en donde el grupo amino, alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-OC(=O)-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-C(=O)O-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-C(=O)O(CH₂)_{m1}-(grupo carbocíclico C₃₋₆), -(CH₂)_{m1}-C(=O)-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-(grupo carbocíclico C₃₋₈) o -(CH₂)_{m1}-(grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros), y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

40 R^{y4} y R^{y5} se selecciona cada uno independientemente entre H, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo, una amina protonada o un aminoácido protonado, alquilo C₁₋₆, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(anillo de 3 a 8 miembros), -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)alquilo C₁₋₆, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)-(anillo de 3 a 8 miembros), -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-C(=O)Oalquilo C₁₋₆ o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)Oalquilo C₁₋₆;

R^{y6} y R^{y7} se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

5 como alternativa, R^{y6} y R^{y7} pueden formar un anillo de 5 a 8 miembros junto con los átomos a los que están unidos, el anillo de 5 a 8 miembros puede tener de 0 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y el anillo de 5 a 8 miembros puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

cada R^{y8} se selecciona independientemente entre H o alquilo C₁₋₆;

10 R^{y9} y R^{y10} se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, en donde el alquilo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, hidroxilo, amino, mercapto, carboxilo, guanidino, carbamoilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un carbociclo de 3 a 8 miembros o un heterociclo de 3 a 8 miembros;

R^{ya}, R^{yb}, R^{yc} y R^{yd} se seleccionan cada uno independientemente entre H o alquilo C₁₋₆;

n se selecciona entre 1, 2 o 3;

15 m se selecciona entre 1 o 2;

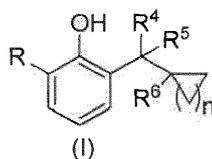
q se selecciona entre 1 a 200;

m1 se selecciona entre 0, 1, 2 o 3;

p se selecciona entre 0, 1 o 2;

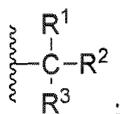
o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo.

20 3. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado entre los compuestos de fórmula general (I):



o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo.

4. El compuesto según la reivindicación 3, en donde



R se selecciona entre F, Br, -OR⁷ o ;

25 R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₅ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo, alcoxi o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, y R¹, R² y R³ no son todos H;

30 como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ pueden formar un carbociclo de 3 a 5 miembros, y el carbociclo puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo, alcoxi o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, y R⁴ y R⁵ no son ambos H;

35 como alternativa, R⁴ y R⁵ pueden formar un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, y el grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

R⁶ se selecciona entre H o hidroxilo;

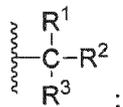
40 R⁷ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 o 4 miembros, en donde el alquilo o grupo carbocíclico puede estar sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, hidroxilo o alquilo C₁₋₃;

R⁸ se selecciona entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

n se selecciona entre 1 o 2;

o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo.

5. El compuesto según la reivindicación 4, en donde

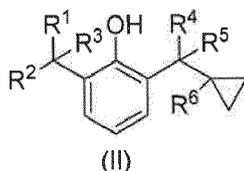


5 R se selecciona entre Br o

R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo, alcoxi o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, y R¹, R² y R³ no son todos H;

10 como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ pueden formar un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, y el grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

en donde el compuesto se selecciona preferiblemente entre los compuestos de fórmula general (II):



o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo.

15 6. El compuesto según la reivindicación 5, en donde:

R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo, alcoxi o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F o hidroxilo, y R¹, R² y R³ no son todos H;

20 como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ pueden formar un grupo carbocíclico de 3 miembros, y el grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre F o hidroxilo;

R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo, alcoxi o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 grupos hidroxilo, y R⁴ y R⁵ no son ambos H;

25 o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo.

7. El compuesto según la reivindicación 6, en donde:

R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F o hidroxilo, y R¹, R² y R³ no son todos H;

30 como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ pueden formar un grupo carbocíclico de 3 miembros, y el grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre F o hidroxilo;

35 R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno independientemente entre H, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 grupos hidroxilo, y R⁴ y R⁵ no son ambos H;

o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo.

8. El compuesto según la reivindicación 7, en donde:

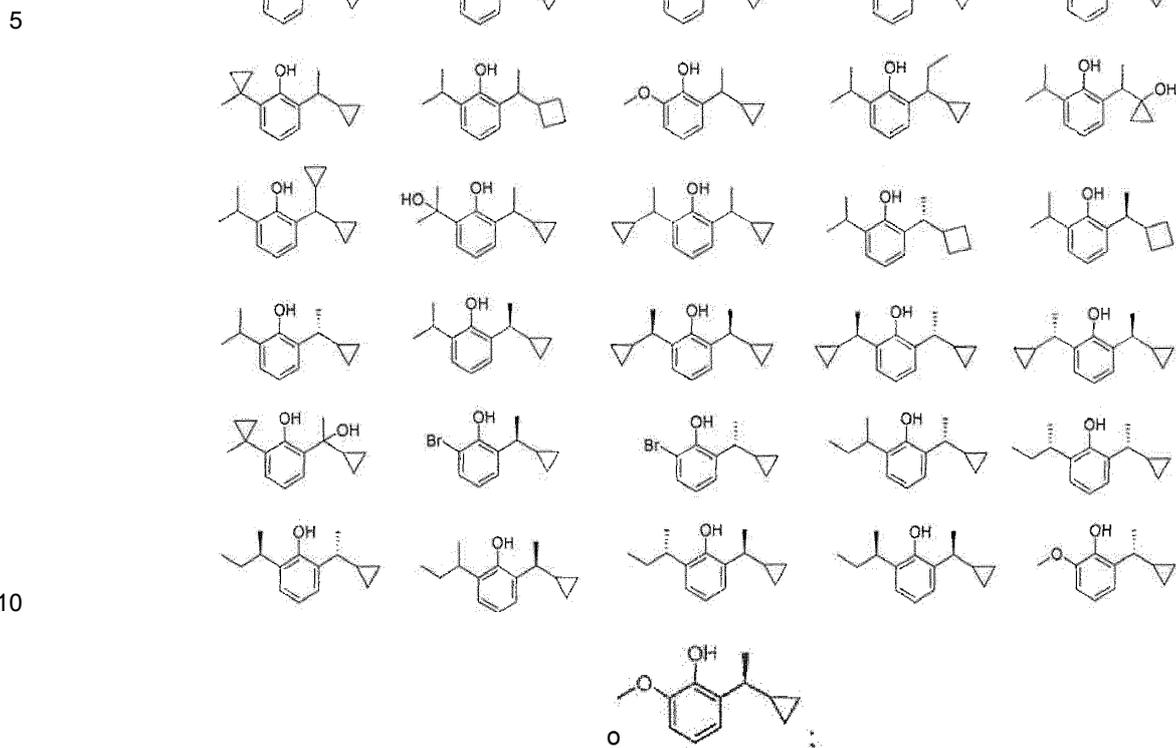
R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, hidroxilo, metilo, etilo o ciclopropilo, y R¹, R² y R³ no son todos H;

40 como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ pueden formar ciclopropilo;

R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno independientemente entre H, hidroxilo, ciano, metilo, etilo o ciclopropilo, y R⁴ y R⁵ no son ambos H;

o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo.

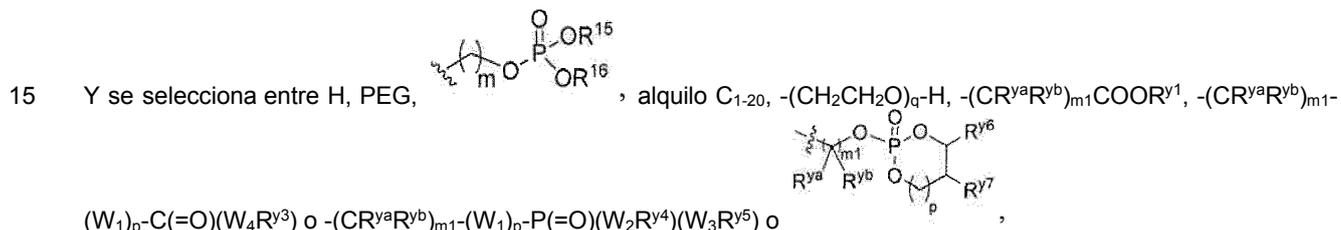
9. El compuesto según la reivindicación 1 seleccionado entre



o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo.

10. El compuesto según la reivindicación 1, en donde:

R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son H;



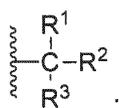
en donde el alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros;

20 cada uno de R¹³ y R¹⁴ se selecciona independientemente entre H o alquilo C₁₋₆;

cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre H o un ion de metal alcalino y el ion de metal alcalino se selecciona entre Na⁺, K⁺ o Li⁺;

o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo.

11. El compuesto según la reivindicación 10, en donde:



R se selecciona entre Br, OR⁷, o ;

5 R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo, alcoxi o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, y R¹, R² y R³ no son todos H;

como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ pueden formar un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, y el grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

10 R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄ o un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, en donde el alquilo, alcoxi o grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, y R⁴ y R⁵ no son ambos H;

como alternativa, R⁴ y R⁵ pueden formar un grupo carbocíclico de 3 a 5 miembros, y el grupo carbocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 R⁸;

R⁶ se selecciona entre H o hidroxilo;

15 R⁷ se selecciona entre H o alquilo C₁₋₄;

R⁸ se selecciona entre F, Cl, Br, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

X es H;

20 R^{y1} se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₆ o un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros, en donde el alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₈ o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

25 R^{y3} se selecciona entre H, amino, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₆ o un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-NR^{yc}R^{yd} o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-NR^{yc}C(=O)OR^{yd}, en donde el grupo amino, alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-OC(=O)-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-C(=O)O-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-C(=O)O(CH₂)_{m1}-(grupo carbocíclico C₃₋₆), -(CH₂)_{m1}-C(=O)-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_{m1}-(grupo carbocíclico C₃₋₆) o un -(CH₂)_{m1}-(grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros), y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

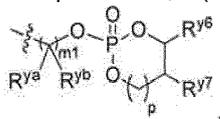
30 R^{y4} y R^{y5} se selecciona cada uno independientemente entre H, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo, una amina protonada o un aminoácido protonado, alquilo C₁₋₆, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(anillo de 3 a 6 miembros), -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)alquilo C₁₋₆, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)-(anillo de 3 a 6 miembros), -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-C(=O)Oalquilo C₁₋₆ o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)Oalquilo C₁₋₆;

35 R^{y9} y R^{y10} se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₆ o un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros, en donde el alquilo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, hidroxilo, amino, mercapto, carboxilo, guanidino, carbamoilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un carbociclo de 3 a 8 miembros o un heterociclo de 3 a 8 miembros;

o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo.

40 12. El compuesto según la reivindicación 11, en donde:

Y se selecciona entre alquilo C₁₋₁₀, -(CH₂CH₂O)_q-H, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(W₁)_p-C(=O)(W₄R^{y3}) o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(W₁)_p-



P(=O)(W₂R^{y4})(W₃R^{y5}) o ,

en donde el alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆ o un grupo carbocíclico C₃₋₆;

45 o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo,

13. El compuesto según la reivindicación 12, en donde:

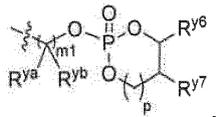
R¹, R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, hidroxilo, metilo, etilo o ciclopropilo, y R¹, R² y R³ no son todos H;

como alternativa, cualquier par de R¹ y R², R² y R³, o R¹ y R³ pueden formar ciclopropilo;

5 R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno independientemente entre H, hidroxilo, ciano, metilo, etilo o ciclopropilo, y R⁴ y R⁵ no son ambos H;

R⁷ se selecciona entre H, metilo o etilo;

Y se selecciona entre alquilo C₁₋₄, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(W₁)_p-C(=O)(W₄R^{y3}) o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(W₁)_p-P(=O)(W₂R^{y4})(W₃R^{y5}) o



10 en donde el alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₄ o un grupo carbocíclico C₃₋₆;

R^{y3} se selecciona entre H, amino, alquilo C₁₋₆, un grupo carbocíclico C₃₋₆ o un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-NR^{yc}R^{yd} o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-NR^{yc}C(=O)OR^{yd}, en donde el grupo amino, alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados entre - (CH₂)_{m1}-OC(=O)-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_{m1}-C(=O)O-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_{m1}-C(=O)O(CH₂)_{m1}-(grupo carbocíclico C₃₋₆), - (CH₂)_{m1}-C(=O)-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_{m1}-(grupo carbocíclico C₃₋₆) o -(CH₂)_{m1}-(grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros), y el grupo heterocíclico tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

15 R^{y4} y R^{y5} se selecciona cada uno independientemente entre H, un ion de metal alcalino, alquilo C₁₋₄, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(anillo de 3 a 6 miembros), -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)-alquilo C₁₋₄, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)-(anillo de 3 a 6 miembros), - (CR^{ya}R^{yb})_{m1}-C(=O)O-alquilo C₁₋₄ o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)-alquilo C₁₋₄;

20 R^{y6} y R^{y7} se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

como alternativa, R^{y6} y R^{y7} pueden formar un anillo de 5 a 6 miembros junto con los átomos a los que están unidos, y el anillo de 5 a 6 miembros puede tener de 0 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

cada R^{y8} se selecciona independientemente entre H o alquilo C₁₋₄;

25 R^{y9} y R^{y10} se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ o un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros, en donde el alquilo y grupo heterocíclico están opcionalmente sustituidos adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, hidroxilo, amino, mercapto, carboxilo, guanidino, carbamoilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un carbociclo de 3 a 6 miembros o un heterociclo de 4 a 6 miembros;

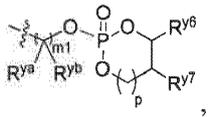
R^{ya}, R^{yb}, R^{yc} y R^{yd} se seleccionan cada uno independientemente entre H o alquilo C₁₋₄;

30 q se selecciona entre 1 a 10;

o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo.

14. El compuesto según la reivindicación 13, en donde:

Y se selecciona entre alquilo C₁₋₄, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(W₁)_p-C(=O)(W₄R^{y3}) o -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(W₁)_p-P(=O)(W₂R^{y4})(W₃R^{y5}) o



35 en donde el alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄ o un grupo carbocíclico C₅₋₆;

R^{y3} se selecciona entre amino, alquilo C₁₋₄, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}NR^{yc}R^{yd}, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}NR^{yc}C(=O)OR^{yd}, un grupo carbocíclico C₃₋₆ o un grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros, en donde el grupo amino, alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre -OC(=O)-alquilo C₁₋₄, -C(=O)O-alquilo C₁₋₄ o -C(=O)OCH₂-(grupo carbocíclico C₅₋₆), y el grupo heterocíclico tiene al menos de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

40 R^{y4} y R^{y5} se selecciona cada uno independientemente entre H, un ion de metal alcalino, alquilo C₁₋₄, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-(anillo de 5 a 6 miembros), -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-OC(=O)alquilo C₁₋₄, -(CR^{ya}R^{yb})_{m1}-C(=O)Oalquilo C₁₋₄ o -

$(CR^{ya}R^{yb})_{m1}OC(=O)O$ alquilo C_{1-4} ;

R^{y6} y R^{y7} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-4} ;

como alternativa, R^{y6} y R^{y7} pueden formar un anillo de 5 a 6 miembros junto con los átomos a los que están unidos, y el anillo de 5 a 6 miembros puede tener de 0 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

5 R^{y8} se selecciona entre H o alquilo C_{1-4} ;

R^{y9} se selecciona entre H o alquilo C_{1-4} ;

R^{y10} se selecciona entre H o alquilo C_{1-4} , en donde el alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, hidroxilo, amino, mercapto, carboxilo, guanidino, carbamilo, alquilo C_{1-4} o un carbociclo de 5 a 6 miembros;

10 o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo.

15. El compuesto según la reivindicación 14, en donde:

W_1, W_2, W_3 se selecciona cada uno independientemente entre NH u O;

cada uno de W_4 se selecciona independientemente entre CHR^{y10} u O, o está ausente;

15 R^{y3} se selecciona entre amino, alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_{m1}NR^{yc}R^{yd}$, $-(CH_2)_{m1}NR^{yc}C(=O)OR^{yd}$, un grupo carbocíclico C_{5-6} o un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, en donde el grupo amino, alquilo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre $-OC(=O)$ -alquilo C_{1-4} , $-C(=O)O$ -alquilo C_{1-4} o $-C(=O)OCH_2$ -(grupo carbocíclico C_{5-6}) y el grupo heterocíclico al menos tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

20 R^{y4} y R^{y5} se selecciona cada uno independientemente entre H, un ion de metal alcalino, alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_{m1}$ -(anillo de 5 a 6 miembros), $-(CH_2)_{m1}-OC(=O)$ alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_{m1}-C(=O)O$ alquilo C_{1-4} o $-(CH_2)_{m1}-OC(=O)O$ alquilo C_{1-4} ;

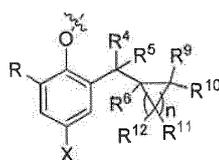
R^{y10} se selecciona entre H o alquilo C_{1-4} , en donde el alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre H, alquilo C_{1-4} o un carbociclo de 5 a 6 miembros;

R^{ya}, R^{yb}, R^{yc} y R^{yd} se seleccionan cada uno independientemente entre H o alquilo C_{1-4} ;

o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo.

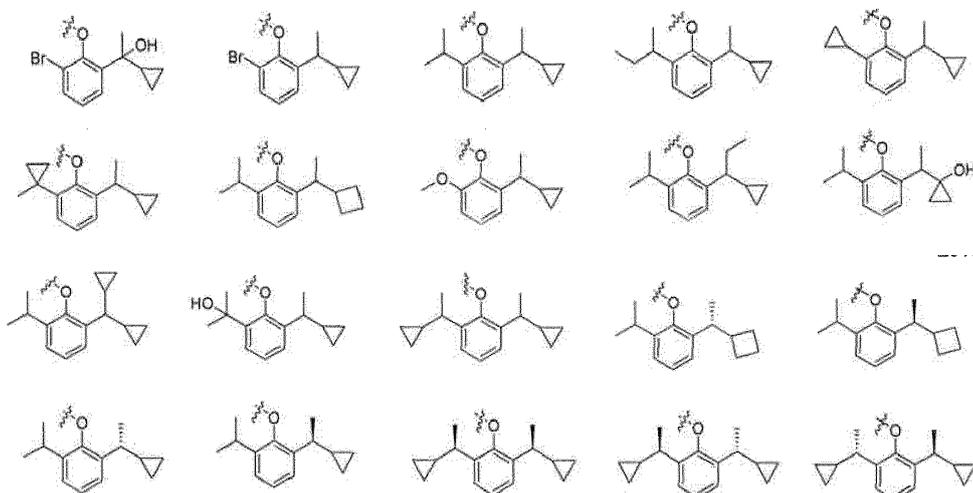
25 16. El compuesto según la reivindicación 15, en donde:

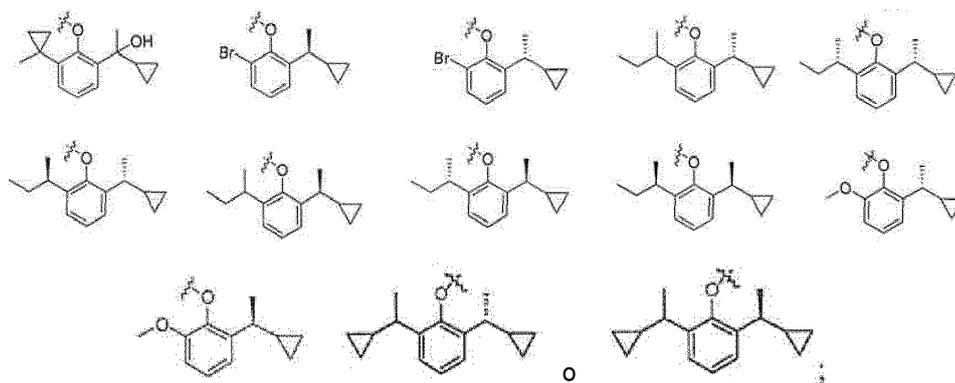
el



se selecciona entre las siguientes estructuras:

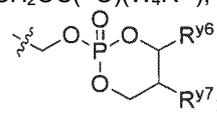
30





Y se selecciona entre metilo, hidroxietilo, $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})(\text{R}^{\text{y}3})$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{R}^{\text{y}3})$, $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})(\text{W}_4\text{R}^{\text{y}3})$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{W}_4\text{R}^{\text{y}3})$, -

5 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(=\text{O})(\text{W}_4\text{R}^{\text{y}3})$, $-\text{CH}_2\text{OP}(=\text{O})(\text{W}_2\text{R}^{\text{y}4})(\text{W}_3\text{R}^{\text{y}5})$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{W}_2\text{R}^{\text{y}4})(\text{W}_3\text{R}^{\text{y}5})$ o



W_2 y W_3 se selecciona cada uno independientemente entre NH u O;

W_4 se selecciona entre $\text{CHR}^{\text{y}10}$ u O;

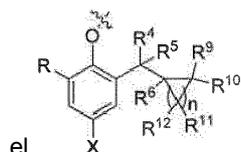
10 $\text{R}^{\text{y}3}$ se selecciona entre amino, aminometileno, isopropilo, t-butilo, (t-butoxicarbonil)amino, (t-butoxicarbonil)aminometileno, pirrolilalquilo, fenilo o piridinilo, en donde el grupo amino, pirrolilalquilo, fenilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con 0 a 4 sustituyentes seleccionados entre t-butoxicarbonilo, acetoxi o benciloxicarbonilo;

$\text{R}^{\text{y}4}$ y $\text{R}^{\text{y}5}$ se selecciona cada uno independientemente entre H, Na^+ , K^+ , etilo, bencilo, $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_3\text{OC}(=\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_3$; $\text{R}^{\text{y}6}$ y $\text{R}^{\text{y}7}$ forman fenilo junto con los átomos a los que están unidos;

15 $\text{R}^{\text{y}10}$ se selecciona entre H, metilo, isopropilo, *sec*-butilo, 2-metilpropilo o bencilo;

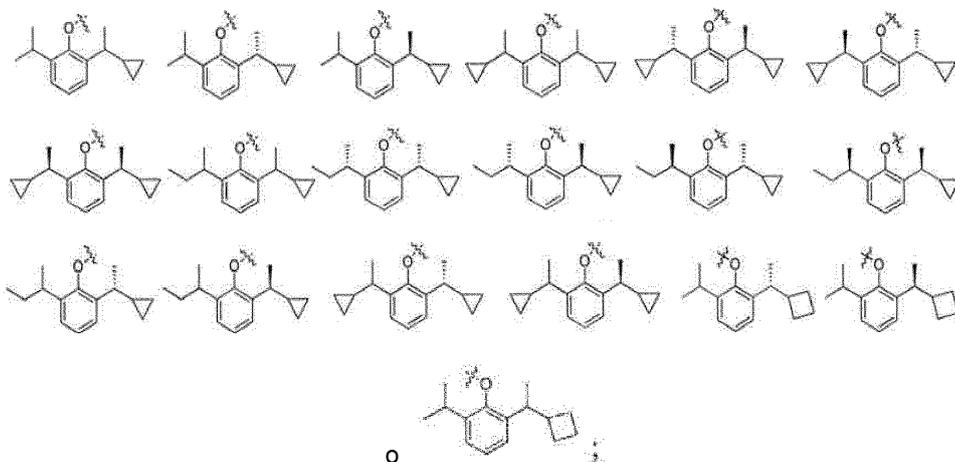
o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo.

17. El compuesto según la reivindicación 16, en donde:

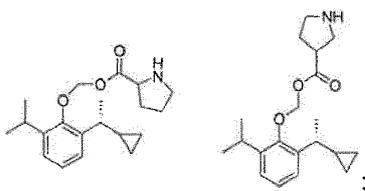


se selecciona entre las siguientes estructuras:

20



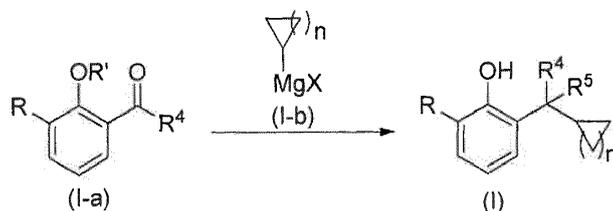
o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo.



o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo.

19. El compuesto según la reivindicación 1, o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo, en donde la sal incluye una sal de amonio, una sal de potasio, una sal de sodio, una sal de calcio, una sal de magnesio, una sal de tetrametilamonio, una sal de tetraetilamonio, una sal de tetrapropilamonio, una sal de tetrabutilamonio, una sal de tetra(isopentil)amonio, una sal de etanolamina, una sal de dietanolamina, una sal de trietanolamina, sal de trimetilamina, sal de N-metilglucosamina, hidrocloreuro, sulfato, fosfato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, hemifumarato, maleato, malato, citrato, succinato, bencenosulfonato o p-toluenosulfonato.

20. Un método para preparar un compuesto según la reivindicación 1 que comprende:



- 10 llevar a cabo una reacción de Grignard entre un compuesto de fórmula general (I-a) y un compuesto de fórmula general (I-b) para proporcionar un compuesto de fórmula general (I);

o

- 15 llevar a cabo una reacción de Grignard entre un compuesto de fórmula general (I-a) y un compuesto de fórmula general (I-b), y retirar adicionalmente R' del producto de la reacción de Grignard para proporcionar un compuesto de fórmula general (I);

o

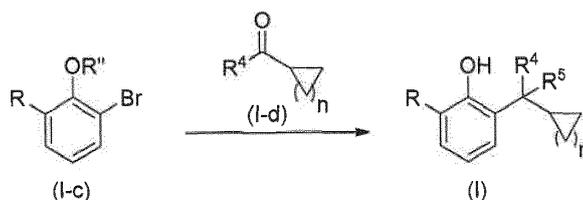
- 20 llevar a cabo una reacción de Grignard entre un compuesto de fórmula general (I-a) y un compuesto de fórmula general (I-b), y retirar hidroxilo del producto de la reacción de Grignard mediante un agente reductor, para proporcionar un compuesto de fórmula general (I);

o

realizar una reacción de Grignard entre un compuesto de fórmula general (I-a) y un compuesto de fórmula general (I-b), retirar R' del producto de la reacción de Grignard y retirar adicionalmente hidroxilo del mismo mediante un agente reductor, para proporcionar un compuesto de fórmula general (I);

- 25 en donde R' se selecciona entre H, metilo, etilo, bencilo, p-metoxibencilo, trifenilmetilo, trimetilsililo o t-butil(dimetil)sililo; R, R⁴, R⁵ y n tienen las mismas definiciones que aquellas para el compuesto de fórmula general (I); X se selecciona entre F, Cl, Br o I;

o,



- 30 permitir que un compuesto de fórmula general (I-c) se someta a una reacción de Grignard, o reaccione con un compuesto de fórmula general (I-d) bajo la acción de un reactivo de organolitio, y después retirar R'' para proporcionar un compuesto de fórmula general (I); o

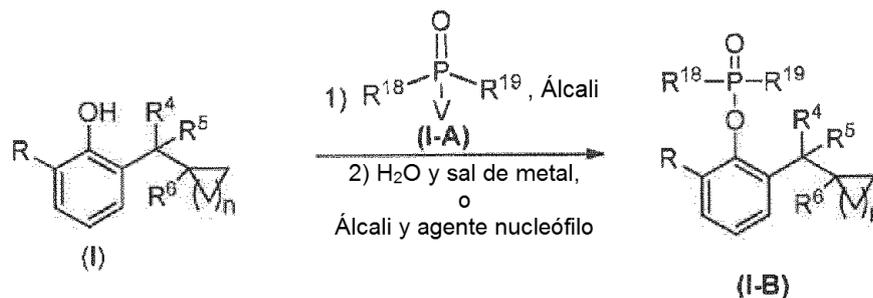
permitir que un compuesto de fórmula general (I-c) se someta a una reacción de Grignard, o reaccione con un compuesto de fórmula general (I-d) bajo la acción de un reactivo de organolitio, después retirar R'', y retirar

adicionalmente hidroxilo del mismo mediante un agente reductor, para proporcionar un compuesto de fórmula general (I); o

5 permitir que un compuesto de fórmula general (I-c) se someta a una reacción de Grignard, o reaccione con un compuesto de fórmula general (I-d) bajo la acción de un reactivo de organolitio, alquilar adicionalmente el producto del mismo y después retirar R" del mismo para proporcionar un compuesto de fórmula general (I);

en donde R" se selecciona entre, metilo, etilo, bencilo, p-metoxibencilo, trifenilmetilo, trimetilsililo o t-butil(dimetil)sililo; R, R⁴, R⁵ y n tienen las mismas definiciones que aquellas para el compuesto de fórmula general (I).

21. Un método para preparar un compuesto según la reivindicación 10, que comprende:



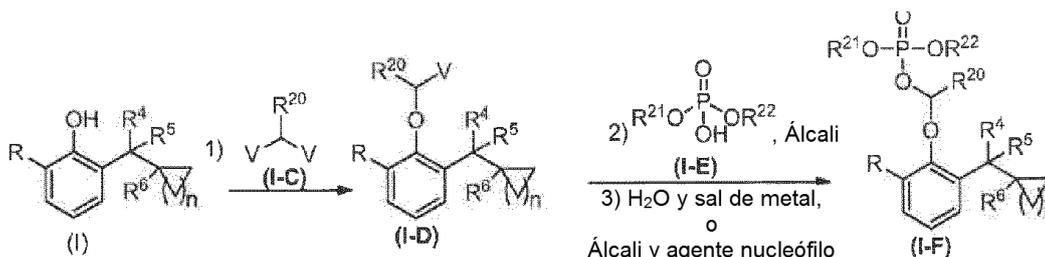
10 en donde

permitir que un compuesto de fórmula general (I) y un compuesto de fórmula general (I-A) se sometan a sustitución nucleófila bajo la acción de un álcali para proporcionar directamente un compuesto de fórmula general (I-B); o

15 permitir que un compuesto de fórmula general (I) y un compuesto de fórmula general (I-A) se sometan a sustitución nucleófila bajo la acción de un álcali para proporcionar un intermedio para un compuesto de fórmula general (I-B), y someter el intermedio a hidrólisis y después a una reacción de intercambio con una sal metálica para proporcionar un compuesto de fórmula general (I-B); o

20 permitir que un compuesto de fórmula general (I) y un compuesto de fórmula general (I-A) se sometan a sustitución nucleófila bajo la acción de un álcali para proporcionar un intermedio para un compuesto de fórmula general (I-B), y permitir que el intermedio reaccione adicionalmente con un reactivo nucleófilo bajo la acción de un álcali para proporcionar un compuesto de fórmula general (I-B);

o,



25 permitir que un compuesto de fórmula general (I) y un compuesto de fórmula general (I-C) se sometan a una sustitución nucleófila para proporcionar un compuesto de fórmula general (I-D); y después

30 permitir que el compuesto de fórmula general (I-D) y un compuesto de fórmula general (I-E) se someta a sustitución nucleófila bajo la acción de un álcali para proporcionar directamente un compuesto de fórmula general (I-F); o

permitir que el de fórmula general (I-D) y un compuesto de fórmula general (I-E) se someta a sustitución nucleófila bajo la acción de un álcali para proporcionar un intermedio para un compuesto de fórmula general (I-F), y someter el intermedio a hidrólisis y después a una reacción de intercambio con una sal metálica para proporcionar un compuesto de fórmula general (I-F); o

permitir que el compuesto de fórmula general (I-D) y un compuesto de fórmula general (I-E) se sometan a sustitución nucleófila bajo la acción de un álcali para proporcionar un intermedio para un compuesto de fórmula general (I-F), y permitir que el intermedio reaccione adicionalmente con un reactivo electrófilo bajo la acción de un álcali para proporcionar un compuesto de fórmula general (I-F);

en donde, R¹⁸ o R¹⁹ se selecciona cada uno independientemente entre F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₁₀ o alcoxi C₁₋₁₀,

R²⁰, R²¹ y R²² se selecciona cada uno independientemente entre H, F, Cl, Br, I o alquilo C₁₋₁₀;

V se selecciona entre F, Cl, Br, I;

n, R, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen las mismas definiciones que aquellas en la fórmula general (I).

5 22. Una composición farmacéutica, que comprende:

Un compuesto según la reivindicación 1, o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable, o un cocrystal del mismo, y

uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 23. Uso del compuesto según la reivindicación 1, o un estereoisómero, un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable, o un cocrystal del mismo, para la elaboración de un medicamento para

inducir y mantener la anestesia en un animal o en un ser humano,

facilitando la sedación y la hipnosis de un animal o un ser humano, o

tratando y/o previniendo la ansiedad, depresión, insomnio, náuseas, vómitos, migraña, esquizofrenia, convulsiones, y epilepsia.

15

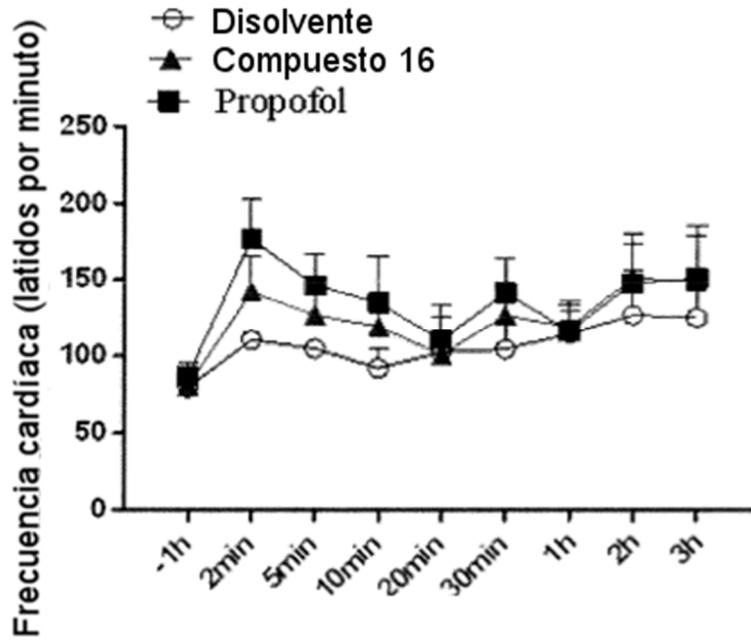


FIG. 1

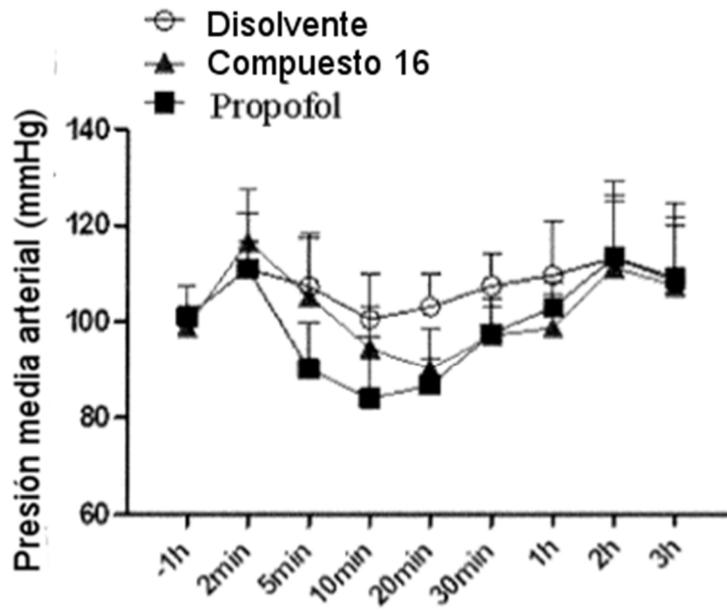


FIG . 2

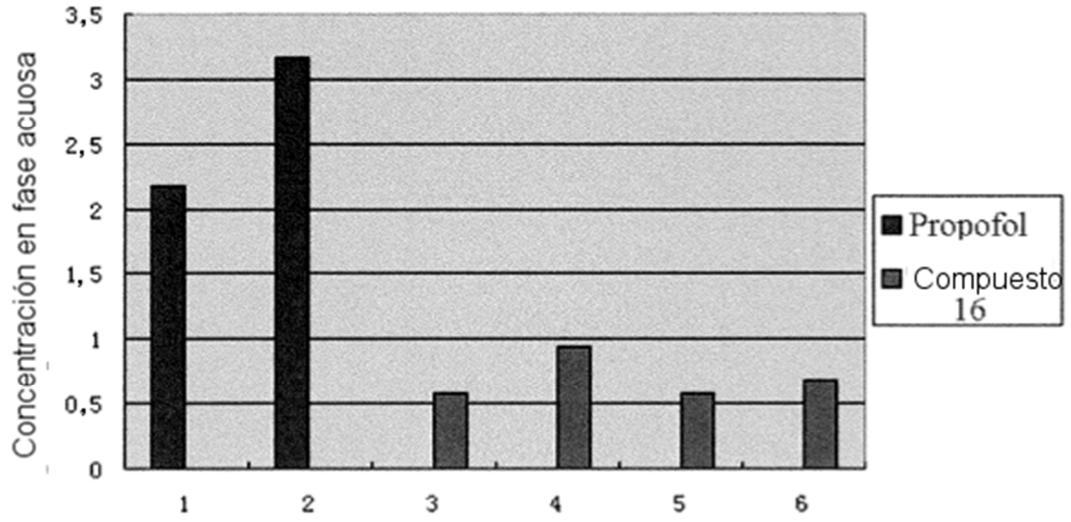


FIG . 3