

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 772 703**

51 Int. Cl.:

C07C 317/46 (2006.01)
C07C 317/44 (2006.01)
C07D 309/28 (2006.01)
C07D 317/72 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.05.2016** **PCT/JP2016/064204**
87 Fecha y número de publicación internacional: **17.11.2016** **WO16182036**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2016** **E 16729646 (6)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2019** **EP 3294706**

54 Título: **Compuestos cíclicos**

30 Prioridad:

08.05.2015 JP 2015095817

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

08.07.2020

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)
1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**KOBAYASHI, TOSHITAKE;
SAITOH, MORIHISA;
WADA, YASUFUMI;
NARA, HIROSHI;
NEGORO, NOBUYUKI;
KATOH, TAISUKE;
YAMASAKI, MASASHI;
TANAKA, TAKAHIRO y
KITAMOTO, NAOMI**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 772 703 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos cíclicos

Campo técnico

La presente invención se refiere a nuevos compuestos cíclicos que tienen una acción inhibidora de la señalización del receptor de tipo Toll 4 (TLR4, por sus siglas en inglés) útiles como fármacos preventivos y terapéuticos de enfermedades autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias o enfermedades tales como neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN, por sus siglas en inglés), dolor neuropático inducido por quimioterapia (CINP, por sus siglas en inglés), lesión hepática, lesión por isquemia-reperfusión (IRI, por sus siglas en inglés) y similares, y el uso de los mismos.

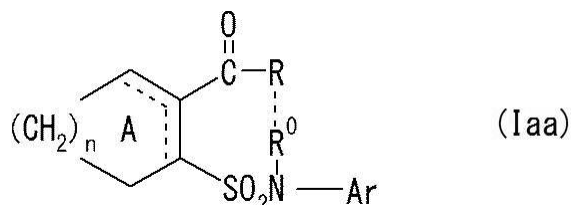
Antecedentes de la invención

TLR4 se descubrió inicialmente como un receptor que reconoce el lipopolisacárido de bacterias Gram negativas y activa el sistema de inmunidad natural. Sin embargo, en los últimos años, se ha elucidado que TLR4 no sólo activa tales reacciones de inmunidad natural para la prevención de infecciones, sino que también reconoce diversos ligandos endógenos producidos en dichas diversas enfermedades y activa diversas células que juegan un papel central en dichas enfermedades. Por otra parte, se ha informado que la expresión de TLR4 se acentúa en lesiones de diversas enfermedades y que el inicio y la evolución de enfermedades en modelos animales de enfermedades son notablemente reprimidos en el ratón knockout para TLR4 y en el ratón mutante. Por consiguiente, se sugiere que el TLR4 desempeña un papel importante en enfermedades autoinmunes y/o en enfermedades inflamatorias, y en enfermedades tales como enfermedades cardíacas, enfermedades renales, enfermedades hepáticas, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades infecciosas, tumores malignos, sepsis, choque séptico y similares.

Además de este tipo de enfermedades, también se ha informado de la relación con la lesión por isquemia-reperfusión (IRI), provocada por reperfusión del flujo sanguíneo a los órganos y tejidos en estado isquémico tras el trasplante de órganos y similares. El cuadro de grupo de alta movilidad 1 (HMGB-1), que es uno de los ligandos endógenos de TLR4, se incrementa en el órgano trasplantado. Por otra parte, el órgano trasplantado derivado de un donante con función del TLR4 genéticamente deteriorada muestra una resistencia a la disfunción asociada con la IRI. A partir de estos datos de conocimiento público, se sugiere que la señal de TLR4 debida a HMGB-1 juega un papel importante en la IRI (Documento de no patente 1, Documento de no patente 2).

Como resultado, se prevé que los inhibidores de la señalización de TLR4 (también se pueden denominar "inhibidores de TLR4") sean fármacos preventivos y terapéuticos de enfermedades autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias o enfermedades tales como enfermedades cardíacas, enfermedades renales, enfermedades hepáticas, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades infecciosas, tumores malignos, sepsis, choques sépticos, etc.

En el Documento de patente 1 el siguiente compuesto



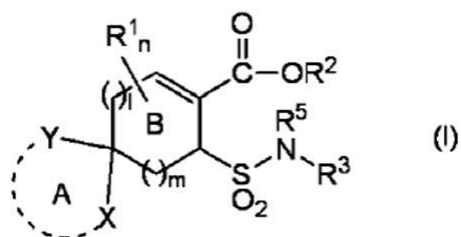
(en donde, cada símbolo se describe en la descripción de dicha publicación) se da a conocer como un inhibidor de la señalización de TLR4.

En el Documento de patente 2 el siguiente compuesto



(en donde, cada símbolo se describe en la descripción de dicha publicación) se da a conocer como un inhibidor de la señalización de TLR4.

En los Documentos de patente 3 y 4, el siguiente compuesto



(en donde, cada símbolo se describe en la descripción de dicha publicación) se da a conocer como inhibidor de la señalización de TLR4.

5 El Documento de patente 5 describe compuestos de ciclohexeno, p. ej. 6-(bencilsulfonil)-1-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo, como inhibidores de la señal de TLR4

Lista de documentos

Documentos de patente

[Documento de patente 1] WO99/46242

[Documento de patente 2] WO2001/010826

10 [Documento de patente 3] WO2007/032362

[Documento de patente 4] JP2008 – 260760

[Documento de patente 5] EP 1 495 756 A1

Documentos de no patente

[Documento de no patente 1] Liver Transpl. 2008 Oct, 14(10), 1517-25

15 [Documento de no patente 2] J. Hepatol. 2010 Jul 53(1), 67-72

Sumario de la invención y posterior descripción

Problemas a resolver por la invención

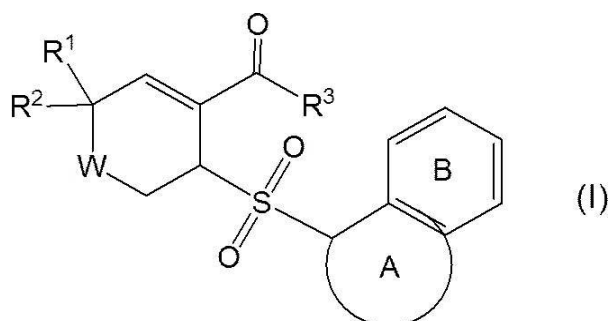
20 El objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto que tenga excelente acción inhibidora de la señalización de TLR4, que sea útil como un fármaco en el tratamiento y prevención de enfermedades autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias, y enfermedades tales como neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN), dolor neuropático inducido por quimioterapia (CINP), lesión hepática, lesión por isquemia-reperfusión (IRI) y similares.

Medios para resolver los problemas

25 Los presentes inventores hicieron investigaciones persistentes con el fin de lograr una solución a dicho problema, y como resultado, se descubrió que los compuestos representados por la siguiente fórmula (I) tienen una excelente acción inhibidora de la señalización de TLR4. La presente descripción se completó sobre la base de este descubrimiento.

En otras palabras, la presente descripción es como sigue.

(1) Un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) o una sal del mismo (en adelante, abreviado como compuesto (I)):



(en donde,

el anillo A es un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido;

5 R^1 y R^2 son de forma independiente un átomo de hidrógeno o un sustituyente, o R^1 y R^2 se pueden unir entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido;

W es CH_2 , NH u O; y

R^3 es un sustituyente).

(2) El compuesto o la sal según el punto (1) mencionado antes, en donde el anillo A es ciclopenteno o ciclohexeno.

10 (3) El compuesto o la sal según el punto (1) mencionado antes, en donde el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo alquilo C_{1-6} .

15 (4) El compuesto o la sal según el punto (1) mencionado antes, en donde, en cuanto a R^1 y R^2 , (1) R^1 y R^2 son ambos átomos de hidrógeno, o (2) uno de R^1 y R^2 es un átomo de hidrógeno, y el otro es un grupo hidroxil, o R^1 y R^2 se pueden unir entre sí para formar un heterociclo monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxil y un grupo alcoxi C_{1-6} .

(5) El compuesto o la sal según el punto (1) mencionado antes, en donde W es CH_2 u O.

(6) El compuesto o la sal según el punto (1) mencionado antes, en donde R^3 es un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} .

(7) El compuesto o la sal según el punto (1) mencionado antes, en donde

20 el anillo A es ciclopenteno o ciclohexeno;

el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo alquilo C_{1-6} ;

25 en cuanto a R^1 y R^2 , (1) R^1 y R^2 son ambos átomos de hidrógeno, o (2) uno de R^1 y R^2 es un átomo de hidrógeno, y el otro es un grupo hidroxil, o R^1 y R^2 se pueden unir entre sí para formar un heterociclo monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros, el cual está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxil y un grupo alcoxi C_{1-6} ;

W es CH_2 u O; y

R^3 es un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} .

30 (8) (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonyl)-2,3-bis(hidroxiometil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo.

(9) (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-cloro-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonyl)-2,3-bis(hidroxiometil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo.

35 (10) (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonyl)-2,3-bis(metoximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo.

(11) Un medicamento que comprende el compuesto o la sal según el punto (1) mencionado antes.

(12) El medicamento según el punto (11) mencionado antes, que es un inhibidor del receptor de tipo Toll 4.

(13) El medicamento según el punto (11) mencionado antes, que es un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias.

40 (14) El medicamento según el punto (11) mencionado antes, que es un agente para la profilaxis o el tratamiento de neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN), dolor neuropático inducido por quimioterapia (CINP), lesión hepática y/o lesión por isquemia-reperfusión (IRI).

(15) El compuesto o la sal según el punto (1) mencionado antes para uso en la profilaxis o el tratamiento de enfermedades autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias.

45 (16) El compuesto o la sal según el punto (1) mencionado antes para uso en la profilaxis o el tratamiento de neuropatía

periférica inducida por quimioterapia (CIPN), dolor neuropático inducido por quimioterapia (CINP), lesión hepática y/o lesión por isquemia-reperfusión (IRI).

(17) Un método para inhibir el receptor de tipo Toll 4 en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz del compuesto o la sal según el punto (1) mencionado antes.

5 (18) Un método para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz del compuesto o la sal según el punto (1) mencionado antes.

10 (19) Un método para la profilaxis o el tratamiento de neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN), dolor neuropático inducido por quimioterapia (CINP), lesión hepática y/o la lesión por isquemia-reperfusión (IRI) en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz del compuesto o la sal según el punto (1) mencionado antes.

(20) El uso del compuesto o la sal según el punto (1) mencionado antes para la producción de un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias.

15 (21) El uso del compuesto o la sal según el punto (1) mencionado antes para la producción de un agente para la profilaxis o el tratamiento de neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN), dolor neuropático inducido por quimioterapia (CINP), lesión hepática y/o lesión por isquemia-reperfusión (IRI).

La invención para la que se busca protección se refiere a una parte de la presente descripción, esto es a un compuesto como se define en la reivindicación 1, un medicamento como se define en la reivindicación 9, y un compuesto para uso médico como se define en las reivindicaciones 10 y 11.

20 Efecto de la invención

El compuesto de la presente invención tiene una acción inhibidora de la señalización de TLR4 y es útil como un fármaco preventivo y terapéutico de enfermedades autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias o enfermedades tales como neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN), dolor neuropático inducido por quimioterapia (CINP), lesión hepática, lesión por isquemia-reperfusión (IRI), etc.

25 Descripción detallada de la invención y posterior descripción

La presente descripción se describirá ahora en detalle.

La definición de cada sustituyente utilizado en esta memoria descriptiva se describirá ahora en detalle. Cada sustituyente tiene las siguientes definiciones a menos que de otra manera se indique específicamente lo contrario.

30 En esta memoria descriptiva, por ejemplo, como "átomo de halógeno", se pueden proponer flúor, cloro, bromo, yodo y similares.

En esta memoria descriptiva, por ejemplo, como "grupo alquilo C₁₋₆", se pueden proponer metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo y similares.

35 En esta memoria descriptiva, por ejemplo, como "grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado", se puede proponer un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener de 1 a 7, con preferencia de 1 a 5 átomos de halógeno y similares. Los ejemplos específicos comprenden metilo, clorometilo, difluorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, tetrafluoroetilo, pentafluoroetilo, propilo, 2,2-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, isopropilo, butilo, 4,4,4-trifluorobutilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 5,5,5-trifluoropentilo, hexilo, y 6,6,6-trifluorohexilo.

40 En esta memoria descriptiva, por ejemplo, como "grupo alqueno C₂₋₆", se pueden proponer etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo, 5-hexenilo y similares.

45 En esta memoria descriptiva, por ejemplo, como "grupo alquino C₂₋₆", se pueden proponer etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 4-metil-2-pentinilo y similares.

En esta memoria descriptiva, por ejemplo, como "grupo cicloalquilo C₃₋₁₀", se pueden proponer ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo, adamantilo y similares.

50 En esta memoria descriptiva, por ejemplo, como "grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente halogenado", se puede proponer un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ que puede tener de 1 a 7, con preferencia de 1 a 5 átomos de halógeno y similares. Los ejemplos específicos comprenden ciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 2,3-difluorociclopropilo, ciclobutilo,

difluorociclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

En esta memoria descriptiva, por ejemplo, como "grupo cicloalquenilo C₃₋₁₀", se pueden proponer ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo y similares.

5 En esta memoria descriptiva, por ejemplo, como "grupo arilo C₆₋₁₄", se pueden proponer fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antrilo, 2-antrilo, 9-antrilo y similares.

En esta memoria descriptiva, por ejemplo, como "grupo aralquilo C₇₋₁₆", se pueden proponer bencilo, fenetilo, naftilmetilo, fenilpropilo y similares.

En esta memoria descriptiva, por ejemplo, como "grupo alcoxi C₁₋₆", se pueden proponer metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares.

10 En esta memoria descriptiva, por ejemplo, como "grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado", se puede proponer un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede tener de 1 a 7, con preferencia de 1 a 5 átomos de halógeno y similares. Los ejemplos específicos comprenden metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

15 En esta memoria descriptiva, por ejemplo, como "grupo cicloalquilo C₃₋₁₀", se pueden proponer ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, ciclooctiloxi y similares.

En esta memoria descriptiva, por ejemplo, como "grupo alquiltio C₁₋₆", se pueden proponer metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio, hexiltio y similares.

20 En esta memoria descriptiva, por ejemplo, como "grupo alquiltio C₁₋₆ opcionalmente halogenado", se puede proponer un grupo alquiltio C₁₋₆ que puede tener de 1 a 7, con preferencia de 1 a 5 átomos de halógeno y similares. Los ejemplos específicos incluyen metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio y hexiltio.

En esta memoria descriptiva, por ejemplo, como "grupo alquil C₁₋₆-carbonilo", se pueden proponer acetilo, propanoilo, butanoilo, 2-metilpropanoilo, pentanoilo, 3-metilbutanoilo, 2-metilbutanoilo, 2,2-dimetilpropanoilo, hexanoilo, heptanoilo y similares.

25 En esta memoria descriptiva, por ejemplo, como "grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente halogenado", se puede proponer un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo que puede tener de 1 a 7, con preferencia de 1 a 5 átomos de halógeno y similares. Los ejemplos específicos incluyen acetilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, propanoilo, butanoilo, pentanoilo y hexanoilo.

30 En esta memoria descriptiva, por ejemplo, como "grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo", se pueden proponer metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo y similares.

En esta memoria descriptiva, por ejemplo, como "grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo", se pueden proponer benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo y similares.

35 En esta memoria descriptiva, por ejemplo, como "grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo", se pueden proponer fenilacetilo, fenilpropionilo y similares.

En esta memoria descriptiva, por ejemplo, como "grupo heterociclil-carbonilo aromático de 5 a 14 miembros", se pueden proponer nicotinoilo, isonicotinoilo, tenoilo, furoilo.

En esta memoria descriptiva, por ejemplo, como "grupo heterociclil-carbonilo no aromático de 3 a 14 miembros", se pueden proponer morfolinil carbonilo, piperidinil carbonilo, pirrolidinil carbonilo.

40 En esta memoria descriptiva, por ejemplo, como "grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo", se pueden proponer metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, N-etil-N-metilcarbamoilo.

En esta memoria descriptiva, por ejemplo, como "grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo", se pueden proponer bencilcarbamoilo, fenetilcarbamoilo.

45 En esta memoria descriptiva, por ejemplo, como "grupo alquilsulfonilo C₁₋₆", se pueden proponer metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo y similares.

En esta memoria descriptiva, por ejemplo, como "grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado", se puede proponer un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ que puede tener de 1 a 7, con preferencia de 1 a 5 átomos de halógeno y similares. Los ejemplos específicos comprenden metilsulfonilo, difluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, 4,4,4-trifluorobutilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo.

50 En esta memoria descriptiva, por ejemplo, como "grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄", se pueden proponer fenilsulfonilo, 1-

naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo y similares.

En esta memoria descriptiva, por ejemplo, como "sustituyente", se pueden proponer un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfanilo (SH) opcionalmente sustituido, un grupo sililo opcionalmente sustituido y similares.

En esta memoria descriptiva, por ejemplo, como "grupo hidrocarburo" (incluyendo "grupo hidrocarburo" en "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido"), se pueden proponer un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo alquino C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo cicloalqueno C₃₋₁₀, un grupo aro C₆₋₁₄ y un grupo aralquilo C₇₋₁₆.

En esta memoria descriptiva, por ejemplo, como "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido", se puede proponer un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, seleccionado del siguiente grupo de sustituyentes A.

Grupo de sustituyentes A

(1) átomo de halógeno,

(2) grupo nitro,

(3) grupo ciano,

(4) grupo oxo,

(5) grupo hidroxilo,

(6) grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado,

(7) grupo aroloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenoxi, naftoxi),

(8) grupo aralquilo C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciloxi),

(9) grupo heterociclil-oxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiloxi),

(10) grupo heterociclil-oxi no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfoliniloxi, piperidiniloxi),

(11) grupo alquilo C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propanoiloxi),

(12) grupo aril C₆₋₁₄-carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi, 1-naftoiloxi, 2-naftoiloxi),

(13) grupo alcoxi C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi),

(14) grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi),

(15) grupo aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi),

(16) grupo heterociclil-carboniloxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoiloxi),

(17) grupo heterociclil-carboniloxi no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilcarboniloxi, piperidinilcarboniloxi),

(18) grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi),

(19) grupo arilsulfoniloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilsulfoniloxi, toluenosulfoniloxi) opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆,

(20) grupo alquiltio C₁₋₆ opcionalmente halogenado,

(21) grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros,

(22) grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros,

(23) grupo formilo,

(24) grupo carboxi,

(25) grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente halogenado,

- (26) grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo,
- (27) grupo heterociclil-carbonilo aromático de 5 a 14 miembros,
- (28) grupo heterociclil-carbonilo no aromático de 3 a 14 miembros,
- (29) grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo,
- 5 (30) grupo ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, feniloxycarbonilo, 1-naftiloxycarbonilo, 2-naftiloxycarbonilo),
- (31) grupo aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo, fenetiloxycarbonilo),
- (32) grupo carbamoilo,
- (33) grupo tiocarbamoilo,
- (34) grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo,
- 10 (35) grupo aril C₆₋₁₄-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo),
- (36) grupo heterociclil-carbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoilo, tienilcarbamoilo),
- (37) grupo heterociclil-carbamoilo no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilcarbamoilo, piperidinilcarbamoilo),
- (38) grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
- 15 (39) grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄,
- (40) grupo heterociclil-sulfonilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfonilo, tienilsulfonilo),
- (41) grupo alquilsulfinilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
- (42) grupo arilsulfinilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilsulfinilo, 1-naftilo sulfinilo, 2-naftilo sulfinilo),
- (43) grupo heterociclil-sulfinilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfinilo, tienilsulfinilo),
- 20 (44) grupo amino,
- (45) grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, N-etil-N-metilamino),
- (46) grupo mono- o di-arilamino C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilamino),
- (47) grupo heterociclil-amino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilamino),
- 25 (48) grupo aralquilamino C₇₋₁₆ (por ejemplo, bencilamino),
- (49) grupo formilamino,
- (50) grupo alquil C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, propanoilamino, butanoilamino),
- (51) grupo (alquilo C₁₋₆) (alquil C₁₋₆-carbonil) amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino),
- (52) grupo aril C₆₋₁₄-carbonilamino (por ejemplo, fenil carbonilamino, naftil carbonilamino),
- 30 (53) grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, propoxycarbonilamino, butoxycarbonilamino, terc-butoxycarbonilamino),
- (54) grupo aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilamino (por ejemplo, benciloxycarbonilamino),
- (55) grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino),
- (56) grupo arilsulfonilamino C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilsulfonilamino, toluenosulfonilamino) opcionalmente sustituido con
- 35 un grupo alquilo C₁₋₆,
- (57) grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
- (58) grupo alquenilo C₂₋₆,
- (59) grupo alquinilo C₂₋₆,

(60) grupo cicloalquilo C₃₋₁₀,

(61) grupo cicloalqueno C₃₋₁₀, y,

(62) grupo arilo C₆₋₁₄.

Por ejemplo, en "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido", dicho número de sustituyentes es de 1 a 5, con preferencia de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es de 2 o más, cada sustituyente puede ser el mismo o diferente.

En esta memoria descriptiva, como "grupo heterocíclico" (que incluye "grupo heterocíclico" en "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido"), se pueden proponer por ejemplo (i) un grupo heterocíclico aromático, (ii) un grupo heterocíclico no aromático y (iii) un grupo heterocíclico puenteado de 7 a 10 miembros, conteniendo cada uno respectivamente 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno, además del contenido de átomos de carbono como átomos en el anillo.

En esta memoria descriptiva, como "grupo heterocíclico aromático" (que incluye "grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros", se puede proponer un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (con preferencia de 5 a 10 miembros) que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de azufre y átomos de oxígeno, además del contenido de átomos de carbono como átomos en el anillo.

Como ejemplos ideales de dicho "grupo heterocíclico aromático", se pueden proponer grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 a 6 miembros tales como tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo etc.; un grupo heterocíclico aromático policíclico (con preferencia bicíclico o tricíclico) condensado de 8 a 14 miembros tal como benzotiofenilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, imidazopiridinilo, tienopiridinilo, fupiridinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, imidazopirazinilo, imidazopirimidinilo, tienopirimidinilo, fupirimidinilo, pirrolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, oxazolpirimidinilo, tiazolpirimidinilo, pirazolotriazinilo, nafto[2,3-b]tienilo, fenoxatienilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalidinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, etc.

En esta memoria descriptiva, por ejemplo, como "grupo heterocíclico no aromático" (que incluye "grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros"), se puede proponer un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia de 4 a 10 miembros), que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de azufre y átomos de oxígeno además del contenido de átomos de carbono como átomos en el anillo.

Como ejemplo ideal de dicho "grupo heterocíclico no aromático", se puede proponer un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros tal como aziridinilo, oxiranilo, tiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrofurano, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tetrahidroisotiazolilo, tetrahidrooxazolilo, tetrahidroisoxazolilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropiridinilo, dihidrotiopirano, tetrahidropirimidinilo, tetrahidropiridazinilo, dihidropirano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, diazepanilo, azepinilo, oxepanilo, azocanilo, diazocanilo, etc.; un grupo heterocíclico no aromático policíclico (con preferencia bicíclico o tricíclico) condensado de 9 a 14 miembros tal como dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzooxazolilo, dihidrobenzotiazolilo, dihidrobenzoisotiazolilo, dihidronafto[2,3-b]tienilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo, 4H-quinolidinilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidrotieno[2,3-c]piridinilo, tetrahidrobenzoazepinilo, tetrahidroquinoxalinilo, tetrahidrofenantridinilo, hexahidrofenoquinazolinilo, hexahidrofenoxazinilo, tetrahidroftalidinilo, tetrahidronaftiridinilo, tetrahidroquinazolinilo, tetrahidrocinnolinilo, tetrahidrocarbazolilo, tetrahidro-β-carbolinilo, tetrahidroacridinilo, tetrahidrofenazinilo, tetrahidrotioxanetenilo, octahidroisoquinolilo, etc.

En esta memoria descriptiva, como ejemplo ideal de "grupo heterocíclico puenteado de 7 a 10 miembros", se pueden proponer quinuclidinilo y 7-azabicyclo[2.2.1]heptanilo.

En esta memoria descriptiva, como "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno", se pueden proponer aquellos grupos entre los "grupos heterocíclicos" que contienen al menos un átomo de nitrógeno como contenido de átomos del anillo.

En esta memoria descriptiva, por ejemplo, como "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido", se pueden proponer grupos heterocíclicos opcionalmente sustituidos con sustituyentes seleccionados de dicho grupo de sustituyentes A.

El número de sustituyentes en "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" es por ejemplo 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es 2 o más, cada sustituyente puede ser el mismo o diferente.

En esta memoria descriptiva, como "grupo acilo", se pueden proponer, por ejemplo, grupo formilo, grupo carboxi, grupo carbamoilo, grupo tiocarbamoilo, grupo sulfino, grupo sulfo, grupo sulfamoilo y grupo fosfono, cada uno, respectivamente, opcionalmente sustituido con "1 o 2 sustituyentes seleccionados de grupo alquilo C₁₋₆, grupo

alquenilo C₂₋₆, grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, grupo cicloalquenilo C₃₋₁₀, grupo arilo C₆₋₁₄, grupo aralquilo C₇₋₁₆, grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros y grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros, que además puede tener cada uno 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado, grupo hidroxí, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino y grupo carbamoilo.

- 5 Por otra parte, como "grupo acilo", también se pueden proponer grupo hidrocarburo-sulfonilo, grupo heterocicilil-sulfonilo, grupo hidrocarburo-sulfínilo, o grupo heterocicilil-sulfínilo.

En donde, como grupo hidrocarburo-sulfonilo, se indican respectivamente un grupo sulfonilo unido con un grupo hidrocarburo; como grupo heterocicilil-sulfonilo, un grupo sulfonilo unido con un grupo heterocíclico; como grupo hidrocarburo-sulfínilo, un grupo sulfínilo unido con un grupo hidrocarburo; como grupo heterocicilil-sulfínilo, un grupo sulfínilo unido con un grupo heterocíclico.

- 10 Los ejemplos ideales de "grupo acilo" incluyen grupo formilo, grupo carboxi, grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, grupo alquenil C₂₋₆-carbonilo (por ejemplo, crotonoilo), grupo cicloalquil C₃₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, ciclobutanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo, cicloheptanocarbonilo), grupo cicloalquenil C₃₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, 2-ciclohexenocarbonilo), grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, grupo heterocicilil-carbonilo aromático de 5 a 14 miembros, grupo heterocicilil-carbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, grupo ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, feniloxycarbonilo, naftiloxycarbonilo), grupo aralquilo C₇₋₁₆-carbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo, fenetiloxycarbonilo), grupo carbamoilo, grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, grupo mono- o di-alquenil C₂₋₆-carbamoilo (por ejemplo, diallilcarbamoilo), grupo mono- o di-cicloalquil C₃₋₁₀-carbamoilo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo), grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo), grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, grupo heterocicilil-carbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoilo), grupo tiocarbamoilo, grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, metiltiocarbamoilo, N-etil-N-metiltiocarbamoilo), grupo mono- o di-alquenil C₂₋₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, dialiltiocarbamoilo), grupo mono- o di-cicloalquil C₃₋₁₀-tiocarbamoilo (por ejemplo, ciclopropiltiocarbamoilo, ciclohexiltiocarbamoilo), grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-tiocarbamoilo (por ejemplo, feniltiocarbamoilo), grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, benciltiocarbamoilo, fenetiltiocarbamoilo), grupo heterocicilil-tiocarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltiocarbamoilo), grupo sulfino, grupo alquilsulfínilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfínilo, etilsulfínilo), grupo sulfo, grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄, grupo fosfeno, grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-fosfeno (por ejemplo, dimetilfosfeno, dietilfosfeno, diisopropilfosfeno y dibutilfosfeno).

- 30 En esta memoria descriptiva, por ejemplo, como "grupo amino opcionalmente sustituido", se puede proponer un grupo amino que puede tener "1 o 2 sustituyentes seleccionados de grupo alquilo C₁₋₆, grupo alquenilo C₂₋₆, grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, grupo arilo C₆₋₁₄, grupo aralquilo C₇₋₁₆, grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, grupo heterocicilil-carbonilo aromático de 5 a 14 miembros, grupo heterocicilil-carbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, grupo carbamoilo, grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ y grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄, cuyos sustituyentes pueden estar cada uno, respectivamente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A".

- 40 Como ejemplos ideales de un grupo amino opcionalmente sustituido, se pueden proponer un grupo amino, un grupo mono- o di-(alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado)-amino (por ejemplo, metilamino, trifluorometilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamino, dibutilamino), un grupo mono- o di-alquenilamino C₂₋₆ (por ejemplo, dialilamino), un grupo mono- o di-cicloalquilamino C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclopropilamino, ciclohexilamino), un grupo mono- o di-arilamino C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilamino), un grupo mono- o di-aralquilamino C₇₋₁₆ (por ejemplo, bencilamino, dibencilamino), un grupo mono- o di-(alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado)-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, propionilamino), un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino), un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbonilamino (por ejemplo, bencilcarbonilamino), un grupo mono- o di-heterocicilil-carbonilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoilamino, isonicotinoilamino), un grupo mono- o di-heterocicilil-carbonilamino no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, piperidinil-carbonilamino), un grupo mono- o di-alcoxi C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, terc-butoxicarbonilamino), un grupo heterocicilil-amino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilamino), un grupo carbamoilamino, un grupo (mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoil)amino (por ejemplo, metilcarbamoilamino), un grupo (mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoil)amino (por ejemplo, bencilcarbamoilamino), un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino), un grupo arilsulfonilamino C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilsulfonilamino), un grupo (alquil C₁₋₆)(alquil C₁₋₆-carbonil)amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino), un grupo (alquil C₁₋₆)(aril C₆₋₁₄-carbonil)amino (por ejemplo, N-benzoil-N-metilamino).

- 55 En esta memoria descriptiva, como "grupo carbamoilo opcionalmente sustituido", se pueden proponer por ejemplo, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con "1 o 2 sustituyentes seleccionados de grupo alquilo C₁₋₆, grupo alquenilo C₂₋₆, grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, grupo arilo C₆₋₁₄, grupo aralquilo C₇₋₁₆, grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, grupo heterocicilil-carbonilo aromático de 5 a 14 miembros, grupo heterocicilil-carbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, grupo carbamoilo, grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo y grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, cada uno de cuyos sustituyentes puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A".

Como ejemplos ideales de grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, se pueden proponer grupo carbamoilo, grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, grupo mono- o di-alquenal C₂₋₆-carbamoilo (por ejemplo, dialilcarbamoilo), grupo mono- o di-cicloalquil C₃₋₁₀-carbamoilo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo, ciclohexilcarbamoilo), grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo), grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbonil-carbamoilo (por ejemplo, acetilcarbamoilo, propionilcarbamoilo), grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbonil-carbamoilo (por ejemplo, benzoilcarbamoilo), y grupo heterociclicil-carbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoilo).

En esta memoria descriptiva, como "grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido", se puede proponer por ejemplo, un grupo tiocarbamoilo que puede tener "1 o 2 sustituyentes seleccionados de grupo alquilo C₁₋₆, grupo alqueno C₂₋₆, grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, grupo arilo C₆₋₁₄, grupo aralquilo C₇₋₁₆, grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, grupo heterociclicil-carbonilo aromático de 5 a 14 miembros, grupo heterociclicil-carbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, grupo carbamoilo, grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo y grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo", en donde cada uno de tales sustituyentes puede tener respectivamente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A".

Los ejemplos ideales de grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido comprenden un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, metiltiocarbamoilo, etiltiocarbamoilo, dimetiltiocarbamoilo, dietiltiocarbamoilo, N-etil-N-metiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-alquenal C₂₋₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, dialiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-cicloalquil C₃₋₁₀-tiocarbamoilo (por ejemplo, ciclopropiltiocarbamoilo, ciclohexiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-tiocarbamoilo (por ejemplo, feniltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, benciltiocarbamoilo, fenetiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbonil-tiocarbamoilo (por ejemplo, acetiltiocarbamoilo, propioniltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbonil-tiocarbamoilo (por ejemplo, benzoiltiocarbamoilo) y un grupo heterociclicil-tiocarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltiocarbamoilo).

En esta memoria descriptiva, como "grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido", se puede proponer un grupo sulfamoilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados de grupo alquilo C₁₋₆, grupo alqueno C₂₋₆, grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, grupo arilo C₆₋₁₄, grupo aralquilo C₇₋₁₆, grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, grupo heterociclicil-carbonilo aromático de 5 a 14 miembros, grupo heterociclicil-carbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, grupo carbamoilo, grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo y grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, en donde cada uno de tales sustituyentes puede tener respectivamente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A".

Los ejemplos ideales de grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido comprenden un grupo sulfamoilo, grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-sulfamoilo (por ejemplo, metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo, N-etil-N-metilsulfamoilo), grupo mono- o di-alquenal C₂₋₆-sulfamoilo (por ejemplo, dialilsulfamoilo), grupo mono- o di-cicloalquil C₃₋₁₀-sulfamoilo (por ejemplo, ciclopropilsulfamoilo, ciclohexilsulfamoilo), grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-sulfamoilo (por ejemplo, fenilsulfamoilo), grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-sulfamoilo (por ejemplo, bencilsulfamoilo, fenetilsulfamoilo), grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbonil-sulfamoilo (por ejemplo, acetilsulfamoilo, propionilsulfamoilo), grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbonil-sulfamoilo (por ejemplo, benzoilsulfamoilo) y grupo heterociclicil-sulfamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfamoilo).

En esta memoria descriptiva, como "grupo hidroxil opcionalmente sustituido", se puede proponer un grupo hidroxil que puede tener "un sustituyente seleccionado de grupo alquilo C₁₋₆, grupo alqueno C₂₋₆, grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, grupo arilo C₆₋₁₄, grupo aralquilo C₇₋₁₆, grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, grupo heterociclicil-carbonilo aromático de 5 a 14 miembros, grupo heterociclicil-carbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, grupo carbamoilo, grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ y grupo aril C₆₋₁₄ sulfonilo, en donde cada uno de tales sustituyentes puede tener respectivamente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A".

Los ejemplos ideales de grupo hidroxil opcionalmente sustituido comprenden grupo hidroxil, grupo alcoxi C₁₋₆, grupo alqueno C₂₋₆ (por ejemplo, aliloxi, 2-buteniloxi, 2-penteniloxi, 3-hexeniloxi), grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclohexiloxi), grupo ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenoxi, naftiloxi), grupo aralquilo C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi), grupo alquil C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, pivaloiloxi), grupo aril C₆₋₁₄-carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi), grupo aralquil C₇₋₁₆-carboniloxi (por ejemplo, bencilcarboniloxi), grupo heterociclicil-carboniloxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoiloxi), grupo heterociclicil-carboniloxi no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, piperidinilcarboniloxi), grupo alcoxi C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, terc-butoxicarboniloxi), grupo heterociclicil-oxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiloxi), un grupo carbamoiloxi, grupo alquil C₁₋₆-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi), grupo aralquil C₇₋₁₆-carbamoiloxi (por ejemplo, bencilcarbamoiloxi), grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi) y grupo arilsulfoniloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilsulfoniloxi).

En esta memoria descriptiva, como "grupo sulfanilo opcionalmente sustituido", por ejemplo, se pueden proponer un grupo sulfanilo que puede tener "un sustituyente seleccionado de grupo alquilo C₁₋₆, grupo alqueno C₂₋₆, grupo

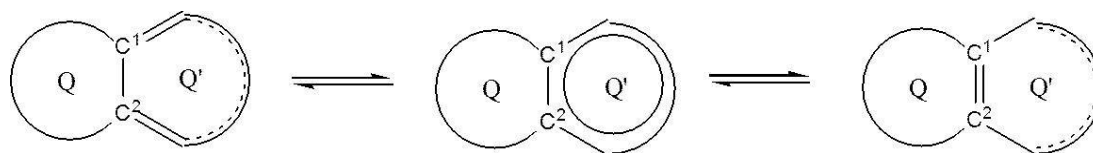
cicloalquilo C₃₋₁₀, grupo arilo C₆₋₁₄, grupo aralquilo C₇₋₁₆, grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo y grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, en donde cada uno de tales sustituyentes puede tener respectivamente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A" y un grupo sulfanilo halogenado.

- Los ejemplos ideales de grupo sulfanilo opcionalmente sustituido comprenden un grupo sulfanilo (-SH), un grupo alquiltio C₁₋₆, un grupo alqueniltio C₂₋₆ (por ejemplo, aliltio, 2-buteniltio, 2-penteniltio, 3-hexeniltio), un grupo cicloalquiltio C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclohexiltio), un grupo ariltio C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniltio, naftiltio), un grupo aralquiltio C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciltio, fenetiltio), un grupo alquil C₁₋₆-carboniltio (por ejemplo, acetiltio, propioniltio, butiriltio, isobutiriltio, pivaloiltio), un grupo aril C₆₋₁₄-carboniltio (por ejemplo, benzoiltio), un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltio) y un grupo tio halogenado (por ejemplo, pentafluorotio).
- En esta memoria descriptiva, como "grupo sililo opcionalmente sustituido", por ejemplo, se pueden proponer un grupo sililo que puede tener " 1 a 3 sustituyentes seleccionados de grupo alquilo C₁₋₆, grupo alqueno C₂₋₆, grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, grupo arilo C₆₋₁₄ y grupo aralquilo C₇₋₁₆, que pueden tener respectivamente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A".
- Como ejemplos ideales de grupo sililo opcionalmente sustituido, se puede proponer un grupo tri-alquil C₁₋₆-sililo (por ejemplo, trimetilsililo y terc-butil(dimetil)sililo).
- En esta memoria descriptiva, como "grupo alqueno C₁₋₆", por ejemplo, se pueden proponer -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -CH(CH₃)-, -(CCH₃)₂-, -CH(C₂H₅)-, -CH(C₃H₇)-, -CH(CH(CH₃)₂)-, -(CH(CH₃)₂)₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-, o -C(CH₃)₂-CH₂-CH₂-CH₂-.
- En esta memoria descriptiva, como "grupo alqueno C₂₋₆", por ejemplo, se pueden proponer -CH=CH-, -CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH=CH-, -CH=CH-C(CH₃)₂-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH-.
- En esta memoria descriptiva, como "grupo alquino C₂₋₆", por ejemplo, se pueden proponer -C≡C-, -CH₂-C≡C-, -C≡C-CH₂-, -(CCH₃)₂-C≡C-, -C≡C-(CH₃)₂-, -CH₂-C≡C-CH₂-, -CH₂-CH₂-C≡C-, -C≡C-CH₂-CH₂-, -C≡C-C≡C-, -C≡C-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-C≡C-.
- En esta memoria descriptiva, como "anillo de hidrocarburo", por ejemplo, se pueden proponer anillo de hidrocarburo aromático C₆₋₁₄, cicloalcano C₃₋₁₀ y cicloalqueno C₃₋₁₀.
- En esta memoria descriptiva, como "anillo de hidrocarburo aromático C₆₋₁₄", por ejemplo, se pueden proponer benceno y naftaleno.
- En esta memoria descriptiva, como "cicloalcano C₃₋₁₀", por ejemplo, se pueden proponer ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano y ciclooctano.
- En esta memoria descriptiva, como "cicloalqueno C₃₋₁₀", por ejemplo, se pueden proponer ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno y cicloocteno.
- En esta memoria descriptiva, como "heterociclo", por ejemplo, se pueden proponer heterociclos aromáticos y heterociclos no aromáticos que contienen respectivamente de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de azufre y átomos de oxígeno además del contenido de átomos de carbono como átomos del anillo.
- En esta memoria descriptiva, como "heterociclo aromático", por ejemplo se pueden proponer heterociclos aromáticos de 5 a 14 miembros (con preferencia de 5 a 10 miembros) que contienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de azufre y átomos de oxígeno además del contenido de átomos de carbono como átomos en el anillo. Los ejemplos ideales de dicho "heterociclo aromático" comprenden heterociclos aromáticos monocíclicos de 5 a 6 miembros, tales como tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, triazol, tetrazol, triazina, etc.; y heterociclos aromáticos policíclicos (con preferencia bi- o tricíclicos) condensados de 8 a 14 miembros tales como benzotiofeno, benzofurano, bencimidazol, benzoxazol, benzoisoxazol, benzotiazol, benzoisotiazol, benzotriazol, imidazopiridina, tienopiridina, fupiridina, pirrolpiridina, pirazolopiridina, oxazolopiridina, tiazolopiridina, imidazopirimidina, imidazopirimidina, tienopirimidina, fupirimidina, pirrolpirimidina, pirazolopirimidina, oxazolopirimidina, tiazolopirimidina, pirazolopirimidina, pirazolotriazina, nafto[2,3-b]tiofeno, fenoxatiina, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, carbazol, β-carbolina, fenantridina, acridina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina, etc.
- En esta memoria descriptiva, como "heterociclo no aromático", por ejemplo, se pueden proponer heterociclos no aromáticos de 3 a 14 miembros (con preferencia de 4 a 10 miembros) que contienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de azufre y átomos de oxígeno además del contenido de átomos de carbono como átomos en el anillo. Como ejemplos ideales de dicho "heterociclo no aromático", se pueden proponer heterociclos no aromáticos monocíclicos de 3 a 8 miembros, tales como aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, oxazolina, oxazolidina,

pirazolina, pirazolidina, tiazolina, tiazolidina, tetrahydroisotiazol, tetrahydrooxazol, tetrahydroisoxazol, piperidina, piperazina, tetrahidropiridina, dihidropiridina, dihidrotiopirano, tetrahidropirimidina, tetrahidropiridazina, dihidropirano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, morfolina, tiomorfolina, azepanina, diazepan, azepina, azocano, diazocano, oxepano, etc., y, heterociclos no aromáticos policíclicos (con preferencia bi- o tri-cíclicos) condensados de 9 a 14 miembros tales como dihidrobenzofurano, dihidrobenzoimidazol, dihidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, dihidrobenzoisotiazol, dihidronafto[2,3-b]tiofeno, tetrahydroisoquinolina, tetrahydroquinolina, 4H-quinolidina, indolina, isoindolina, tetrahidrotieno[2,3-c]piridina, tetrahidrobenzoazepina, tetrahydroquinoxalina, tetrahydrofenantridina, hexahidrofenotiazina, hexahidrofenoxazina, tetrahidroftalazina, tetrahidronaftiridina, tetrahydroquinazolina, tetrahydrocinnolina, tetrahydrocarbozol, tetrahydro-β-carbolina, tetrahydroacridina, tetrahydrofenazina, tetrahidrotioxanteno, octahydroisoquinolina, etc.

En esta memoria descriptiva, como "heterociclo que contiene nitrógeno", entre los "heterociclos", se pueden proponer aquellos que contienen al menos 1 átomo de nitrógeno como átomos en el anillo.

En esta memoria descriptiva, como se representa en las siguientes fórmulas, cuando está presente un anillo Q no aromático condensado con un anillo aromático Q', el anillo Q no aromático forma un anillo en el cual el enlace C¹C² es un doble enlace.



Por ejemplo, cuando dicho anillo condensado QQ' es un anillo de indano, se utiliza una representación por la cual el anillo no aromático Q es un anillo de ciclopenteno, y el anillo aromático Q' es benceno.

La definición de cada símbolo en la fórmula (I) se describirá ahora en detalle.

El anillo A es un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido.

Como "anillo de 5 o 6 miembros" del "anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido de forma adicional" representado por el anillo A, se pueden proponer un anillo de benceno, un cicloalqueno C₅₋₆, un heterociclo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros, y un heterociclo monocíclico no aromático de 5 a 6 miembros.

Como dicho cicloalqueno C₅₋₆, se puede proponer un cicloalqueno de 5 o 6 miembros entre dichos "cicloalqueno C₃₋₁₀".

En cuanto a dicho heterociclo monocíclico aromático de 5 a 6 miembros, se puede proponer un monociclo de 5 a 6 miembros de dicho "heterociclo aromático".

En cuanto a dicho heterociclo monocíclico no aromático de 5 a 6 miembros, se puede proponer un monociclo de 5 a 6 miembros de dicho "heterociclo no aromático".

El "anillo de 5 o 6 miembros" del "anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido de forma adicional" representado por el anillo A puede estar adicionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado, por ejemplo, de dicho grupo de sustituyentes A, en donde el número de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es de 2 o más, cada sustituyente puede ser el mismo o diferente.

El anillo A es preferiblemente un cicloalqueno C₅₋₆ opcionalmente sustituido de forma adicional (por ejemplo, ciclopenteno, ciclohexeno).

El anillo A con mayor preferencia es cicloalqueno C₅₋₆ (por ejemplo, ciclopenteno, ciclohexeno).

El anillo A aún con mayor preferencia es ciclopenteno o ciclohexeno.

El anillo A es en particular preferiblemente ciclopenteno.

El anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido.

El "anillo de benceno" del "anillo de benceno opcionalmente sustituido" representado por el anillo B, por ejemplo, puede estar sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados de dicho grupo de sustituyentes A, en donde el número de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es de 2 o más, cada sustituyente puede ser el mismo o diferente.

El anillo B con preferencia es un anillo de benceno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), y, (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).

El anillo B es más preferiblemente un anillo de benceno opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomos de flúor, átomos de cloro).

R¹ y R² son en forma independiente un átomo de hidrógeno o un sustituyente, o R¹ y R² se pueden unir entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido.

- 5 Como el "anillo" del "anillo opcionalmente sustituido", formado por R¹ y R² que se unen entre sí, se puede proponer un anillo de hidrocarburo no aromático (cicloalcano C₃₋₁₀, cicloalqueno C₃₋₁₀) y un heterociclo no aromático.

10 El "anillo" del "anillo opcionalmente sustituido" formado por R¹ y R² que se unen entre sí, por ejemplo, puede estar sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados de dicho grupo de sustituyentes A, en donde el número de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es de 2 o más, cada sustituyente puede ser el mismo o diferente. Además, dicho grupo de sustituyentes A también puede estar sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A, en donde el número de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es de 2 o más, cada sustituyente puede ser el mismo o diferente.

15 El "anillo" del "anillo opcionalmente sustituido" formado por R¹ y R² que se unen entre sí es preferiblemente un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia de 4 a 10 miembros), con mayor preferencia un heterociclo monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros (por ejemplo, dioxolano).

R¹ y R² son con preferencia, en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido o R¹ y R² se pueden unir entre sí para formar un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia de 4 a 10 miembros) opcionalmente sustituido, con preferencia un heterociclo monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros (por ejemplo, dioxolano).

20 R¹ y R² son con mayor preferencia en forma independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo (con preferencia, ambos son átomos de hidrógeno, o uno es un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo hidroxilo) o R¹ y R² se pueden unir entre sí para formar un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia de 4 a 10 miembros), con preferencia un heterociclo monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros (por ejemplo, dioxolano), que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi).

30 Aún con mayor preferencia, (1) R¹ y R² son ambos átomos de hidrógeno, o (2) uno de R¹ y R² es un átomo de hidrógeno, y el otro es un grupo hidroxilo, o R¹ y R² se pueden unir entre sí para formar un anillo heterociclo monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros (por ejemplo, dioxolano), que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi).

35 Con particular preferencia, R¹ y R² se pueden unir entre sí para formar un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia de 4 a 10 miembros) (con preferencia un heterociclo monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros (por ejemplo, dioxolano)), que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi).

W es CH₂, NH u O.

W es con preferencia CH₂ u O.

W es con mayor preferencia CH₂.

R³ es un sustituyente.

40 R³ es con preferencia un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido. El sustituyente (grupo de sustituyentes A) sobre el grupo hidroxilo opcionalmente sustituido también puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes A, en donde el número de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es de 2 o más, cada sustituyente puede ser el mismo o diferente.

R³ es con mayor preferencia un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi).

45 R³ es aún con mayor preferencia un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos cicloalquilo C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).

R³ es aún con mayor preferencia un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, etoxi).

Los siguientes compuestos se pueden proponer como compuestos (I) ideales.

50 Compuesto A

Compuesto (I), en donde,

el anillo A es cicloalqueno C₅₋₆ (por ejemplo, ciclopenteno, ciclohexeno) que puede estar sustituido de forma adicional,

el anillo B es anillo de benceno opcionalmente sustituido,

5 R¹ y R² son de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, o R¹ y R² se pueden unir entre sí para formar un heterociclo no aromático opcionalmente sustituido de 3 a 14 miembros (con preferencia de 4 a 10 miembros), con preferencia un heterociclo monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros (por ejemplo, dioxolano),

W es CH₂ u O, y,

R³ es un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi).

10 Compuesto B

Compuesto (I), en donde,

el anillo A es cicloalqueno C₅₋₆ (por ejemplo, ciclopenteno, ciclohexeno),

el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

15 (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), y, (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo),

20 R¹ y R² son en forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo (con preferencia, ambos son un átomo de hidrógeno o uno es un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo hidroxilo) o R¹ y R² se pueden unir entre sí para formar un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia de 4 a 10 miembros) (con preferencia un heterociclo monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros (por ejemplo, dioxolano)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi),

W es CH₂ u O, y,

R³ es un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos cicloalquilo C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).

25 Compuesto C

Compuesto (I), en donde,

el anillo A es ciclopenteno o ciclohexeno,

el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), y,

30 (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo),

35 En cuanto a R¹ y R², (1) R¹ y R² son ambos átomos de hidrógeno, o (2) uno de R¹ y R² es un átomo de hidrógeno, y el otro es un grupo hidroxilo, o R¹ y R² se pueden unir entre sí para formar un heterociclo monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros (por ejemplo, dioxolano), que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi),

W es CH₂ u O, y,

R³ es un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos cicloalquilo C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo).

Compuesto D

40 Compuesto (I), en donde,

el anillo A es cicloalqueno C₅₋₆ (por ejemplo, ciclopenteno, ciclohexeno),

el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro),

R¹ y R² se pueden unir entre sí para formar un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (con preferencia de 4 a

10 miembros) (con preferencia un heterociclo monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros (por ejemplo, dioxolano)), opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),

W es CH_2 , y,

5 R^3 es un grupo C_{1-6} alcoxi (por ejemplo, etoxi).

Los compuestos de los Ejemplos 1 a 21 se pueden proponer como ejemplos específicos de dicho compuesto (I). Entre ellos, se prefieren (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonyl)-2,3-bis(hidroxiometil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (Ejemplo 6), (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-cloro-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonyl)-2,3-bis(hidroxiometil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (Ejemplo 14), y (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonyl)-2,3-bis(metoximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (Ejemplo 21).

Cuando el compuesto (I) es una sal, como tales sales, por ejemplo, se pueden proponer sales metálicas, sales de amonio, sales con bases orgánicas, sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos, sales con aminoácidos básicos o ácidos, etc. Los ejemplos ideales de sales metálicas incluyen sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, sales de potasio, etc., sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio, sales de magnesio, sales de bario, etc., sales de aluminio, etc. Los ejemplos ideales de sales con una base orgánica incluyen sales con, por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitlohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, etc. Los ejemplos ideales de sales con ácidos inorgánicos, incluyen sales con, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácidos fosfóricos, etc. Los ejemplos ideales de sales con ácidos orgánicos, incluyen sales con, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etc. Los ejemplos ideales de sales con aminoácidos básicos, incluyen sales con, por ejemplo, arginina, lisina, ornitina, etc., y como ejemplos ideales de sales con aminoácidos ácidos, se pueden proponer sales, por ejemplo, con ácido aspártico, ácido glutámico, etc.

Entre estas, son preferibles las sales permitidas para uso farmacológico. Por ejemplo, cuando el compuesto tiene una funcionalidad de ácido, se pueden proponer sales inorgánicas tales como sales de metales alcalinos (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, etc.), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio, etc.), etc. y sales de amonio; y cuando el compuesto tiene una funcionalidad básica, se pueden proponer sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc., y sales con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etc.

Procedimientos de producción

Se describirán ahora procedimientos para la producción de los compuestos de la presente descripción.

Los materiales de partida y reactivos utilizados en cualquiera de las etapas de los siguientes procedimientos de producción y los compuestos obtenidos pueden estar en la forma de una sal respectiva. Como ejemplos de tales sales, se pueden proponer los mismos tipos de sales que las sales citadas de los compuestos de la presente descripción.

Cuando el compuesto obtenido en cualquiera de las etapas es el compuesto libre, dicho compuesto libre se puede convertir en una sal de destino utilizando un procedimiento bien conocido por sí mismo. A la inversa, cuando el compuesto obtenido en cualquiera de las etapas es una sal, dicha sal se puede convertir en el compuesto libre u otro tipo de sal prevista por un procedimiento bien conocido por sí mismo.

El compuesto obtenido en cualquiera de las etapas se puede utilizar en la siguiente reacción, ya sea todavía en la forma del líquido de reacción, o después de obtener el producto bruto. En forma alternativa, el compuesto obtenido en cada una de las etapas se puede aislar y/o purificar a partir de la mezcla de reacción por un medio de separación tal como concentración, cristalización, recristalización, destilación, extracción con disolvente, fraccionamiento, cromatografía, etc., de acuerdo con los procedimientos convencionales.

Si una materia prima o un reactivo en cualquiera de las etapas es un producto comercial comercializado, entonces se puede utilizar dicho producto.

En las reacciones de cualquiera de las etapas, el tiempo de reacción puede variar dependiendo del reactivo y del disolvente que se utiliza, pero a menos que se indique específicamente otra cosa, dicho tiempo de reacción por lo general es de 1 min a 48 horas, con preferencia de 10 minutos a 8 horas.

En las reacciones de cualquiera de las etapas, la temperatura de reacción puede variar dependiendo de los reactivos y disolventes utilizados, pero a menos que se indique específicamente otra cosa, dicha temperatura de reacción por lo general es de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $300\text{ }^{\circ}\text{C}$, con preferencia de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$.

En las reacciones de cualquiera de las etapas, la presión puede variar dependiendo de los reactivos y disolventes utilizados, pero a menos que se indique específicamente otra cosa, dicha presión por lo general es de 1 atmósfera a 20 atmósferas, con preferencia de 1 atmósfera a 3 atmósferas.

En las reacciones de cualquiera de las etapas, por ejemplo, se puede utilizar un aparato de síntesis de microondas tal como un Iniciador fabricado por Biotage Corporation. La temperatura de reacción puede variar dependiendo de los reactivos y disolventes utilizados, pero a menos que se indique específicamente otra cosa, la temperatura de reacción por lo general varía desde la temperatura ambiente hasta 300 °C, con preferencia de 50 °C a 250 °C. El tiempo de reacción puede variar dependiendo de los reactivos y disolventes utilizados, pero a menos que se indique específicamente otra cosa, el tiempo de reacción por lo general es de 1 min a 48 horas, con preferencia de 1 minuto a 8 horas.

En las reacciones de cualquiera de las etapas, a menos que se indique específicamente otra cosa, se utilizan de 0,5 equivalentes a 20 equivalentes, con mayor preferencia de 0,8 equivalentes a 5 equivalentes de reactivo con respecto al sustrato. Cuando el reactivo se utiliza como catalizador, se utilizan de 0,001 equivalentes a 1 equivalente, con mayor preferencia de 0,01 equivalentes a 0,2 equivalentes de reactivo con respecto al sustrato. Cuando el reactivo sirve como disolvente de la reacción, el reactivo se utiliza en la cantidad de disolvente.

En las reacciones de cualquiera de las etapas, a menos que se indique específicamente otra cosa, tales reacciones se pueden llevar a cabo en ausencia de disolvente o con disolución o suspensión en un disolvente adecuado. Como ejemplos específicos, se pueden proponer aquellos disolventes que se describen más adelante en los Ejemplos, o los que se indican a continuación:

Alcoholes: metanol, etanol, alcohol terc-butílico, 2-metoxietanol, etc.,

Éteres: éter dietílico, difenil éter, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, etc.,

Hidrocarburos aromáticos: clorobenceno, tolueno, xileno, etc.,

Hidrocarburos saturados: ciclohexano, hexano, etc.,

Amidas: N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, etc.,

Hidrocarburos halogenados: diclorometano, tetracloruro de carbono, etc.,

Nitrilos: acetonitrilo, etc.,

Sulfóxidos: dimetilsulfóxido, etc.,

Tipos de bases orgánicas aromáticas: piridina, etc.,

Anhídridos de ácido: anhídrido acético, etc.,

Ácidos orgánicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, etc.,

Ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.,

Ésteres: acetato de etilo, etc.,

Cetonas: acetona, metil etil cetona, etc.,

Agua.

Dichos disolventes se pueden utilizar en una combinación de dos o más de los mismos en proporciones adecuadas.

Cuando se utiliza una base en las reacciones de cualquiera de las etapas, por ejemplo, se puede utilizar una base que se muestra a continuación o una base que se describe en los Ejemplos.

Bases inorgánicas: hidróxido de sodio, hidróxido de magnesio, carbonato de sodio, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, etc.,

Bases orgánicas: trietilamina, dietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, imidazol, piperidina, etc.,

Alcóxidos metálicos: etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.,

Hidruros de metales alcalinos: hidruro de sodio, etc.,

Amidas metálicas: amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametil disilazida de litio, etc.,

Organolitios: n-butil-litio, etc.

Cuando se utiliza un ácido o un catalizador ácido en las reacciones de cualquiera de las etapas, por ejemplo, se puede utilizar un ácido o catalizador ácido que se muestra a continuación, o un ácido o catalizador ácido que se describe en los Ejemplos.

Ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, etc.,

- 5 Ácidos orgánicos: ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 10-alcanfor sulfónico, etc.,

Ácidos de Lewis: complejo de trifluoruro de boro y éter dietílico, yoduro de zinc, cloruro de aluminio anhidro, cloruro de cinc anhidro plomo, cloruro de hierro anhidro, etc.

- 10 Las reacciones en cualquiera de las etapas no están limitadas a menos que se indique específicamente otra cosa, y se pueden llevar a cabo según procedimientos que son en sí mismos bien conocidos, por ejemplo, los procedimientos descritos en Fifth Series of Experimental Chemistry, Vol. 13 a 19, (The Chemical Society of Japan); New Experimental Chemistry Course, vol. 14 to 15 (The Chemical Society of Japan); Fine Organic Chemistry, Segunda Edición Revisada (L. F. Tietze, Th. Eicher, Nankodo); Revised Organic Name Reactions, their mechanism and essence (Hideo Togo, Kodansha); ORGANIC SYNTHESSES Collective Volume I to VII (John Wiley & Sons Inc); Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (Jack Jie Li, Publicación de la OXFORD UNIVERSITY); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 1 to Vol. 14 (Elsevier Japan Co. Ltd.); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (Traducción Supervisada por Tomioka Kiyoshi, Publicación de Kagaku Dojin), Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.) 1989, etc., o según los procedimientos que se describen en los Ejemplos.

- 20 En cada etapa, las reacciones de protección o desprotección de los grupos funcionales se llevan a cabo según procedimientos que son en sí mismos bien conocidos, por ejemplo, los procedimientos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed." (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts) publicado por Wiley-Interscience en 2007; o "Protecting Groups 3rd Ed." (P. J. Kocienski) publicado por Thieme en 2004; o según los procedimientos descritos en los Ejemplos.

- 25 En el caso de grupos hidroxilo de alcoholes y grupos hidroxilo fenólicos protegidos, por ejemplo, se pueden proponer grupos éter tales como metoximetil éter, éter de bencilo, éter de terc-butildimetilsililo, éter de tetrahidropirano, etc.; grupos éster de carboxilato, tales como éster de ácido acético, etc.; grupos éster de ácido sulfónico tales como éster metanosulfónico, etc.; grupos éster de ácido carbónico, tales como carbonato de terc-butilo, etc., y similares.

- 30 En el caso de grupos carbonilo de aldehídos protegidos, por ejemplo, se pueden proponer grupos acetal tales como acetal de dimetilo, etc.; grupos acetal cíclicos tales como 1,3-dioxano, etc., y similares.

En el caso de grupos carbonilo de cetonas protegidas, por ejemplo, se pueden proponer grupos cetal, tales como dimetil cetal, etc., grupos cetal cíclicos tales como 1,3-dioxano, etc., grupo oxima tal como O-metiloxima, etc., grupos hidrazona tales como N,N-dimetilhidrazona, etc., y similares.

- 35 En el caso de grupos carboxilo protegidos, por ejemplo, se pueden proponer grupos éster tales como éster de metilo, etc., grupos amida, etc., tales como N,N-dimetil amida, etc., y similares.

En el caso de tioles protegidos, por ejemplo, se pueden proponer grupos éter tales como éter de benciltio, etc., grupos éster tales como éster de ácido tioacético, tiocarbonato, tiocarbamato, etc., y similares.

- 40 En el caso de grupos amino y heterociclos aromáticos protegidos tales como imidazol, pirrol, indol, etc., se pueden proponer grupos carbamato tales como carbamato de bencilo, etc., grupos amida, tales como acetamida, etc., grupos alquilamina tales como N-trifenilmetilamina, etc., grupos sulfonamida, tales como metano sulfonamida, etc., y similares.

La eliminación de los grupos protectores se puede llevar a cabo utilizando un procedimiento bien conocido por sí mismo, por ejemplo un procedimiento que utiliza ácido, base, luz UV, hidrazina, fenilhidrazina, N-metil-ditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio, haluro de trialkilsililo (por ejemplo, yoduro de trimetilsililo, bromuro de trimetilsililo), o un método de reducción o similares.

- 45 Cuando se lleva a cabo una reacción de reducción en cualquiera de las etapas, el agente reductor utilizado puede comprender, por ejemplo, un hidruro metálico tal como hidruro de litio y aluminio, acetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), borohidruro de sodio, acetoxi borohidruro de tetrametilamonio, etc., un borano tal como un complejo de borano y tetrahydrofurano, etc., níquel Raney, cobalto Raney, hidrógeno, ácido fórmico, etc. Cuando se va a reducir un doble enlace o triple enlace de carbono-carbono, se puede aplicar un procedimiento que utiliza un catalizador tal como un catalizador de paladio-carbono, catalizador de Lindlar, etc.

- 50 Cuando se lleva a cabo una reacción de oxidación en cualquiera de las etapas, el agente oxidante utilizado puede comprender un peroxiácido tal como ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), peróxido de hidrógeno, terc-butilhidroperóxido, etc., una sal de perclorato, tal como perclorato de tetrabutilamonio, etc., una sal de clorato tal como

- clorato de sodio, etc., un clorito, tal como clorito de sodio, etc., un peryodato tal como peryodato de sodio, etc., un reactivo de yodo de alta valencia atómica tal como yodosobenceno, etc., un reactivo que contiene manganeso tal como dióxido de manganeso, permanganato de potasio, etc., un compuesto de plomo tal como tetraacetato de plomo, etc., un reactivo que contiene cromo, tal como clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), reactivo de Jones, etc., un compuesto de halógeno tal como succinimida de N-bromo (NBS), etc., oxígeno, ozono, complejo de trióxido de azufre/piridina, tetróxido de osmio, dióxido de selenio, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), etc.
- 5 Cuando se lleva a cabo una reacción de ciclación de radicales en cualquiera de las etapas, el iniciador de radicales que se utiliza puede comprender un compuesto azo tal como azobisisobutironitrilo (AIBN), etc.; un iniciador de radicales soluble en agua tal como ácido 4,4'-azobis-4-cianopentanoico (ACPA), etc.; trietil-boro en presencia de aire o de oxígeno; peróxido de benzoilo, etc. Por otra parte, en lo que se refiere al reactivo de reacción de radicales utilizado, se pueden proponer tributylestannano, tris trimetilsilil-silano, 1,1,2,2-tetrafenildisilano, difenilsilano, yoduro de samario, etc.
- 10 Cuando se lleva a cabo una reacción de Wittig en cualquiera de las etapas, se puede proponer un alquilideno fosforano, etc. como el reactivo de Wittig utilizado. Un alquilideno fosforano se puede preparar por un procedimiento bien conocido por sí mismo, tal como, por ejemplo, la reacción de una sal de fosfonio con una base fuerte.
- 15 En cualquiera de las etapas, cuando se lleva a cabo una reacción de Horner-Emmons, el reactivo utilizado puede comprender un éster de ácido fosfonoacético tal como dimetilfosfonoacetato de metilo, dietilfosfonoacetato de etilo, etc., una base tal como un hidruro de metal alcalino, un organolitio, etc.
- 20 Cuando se lleva a cabo una reacción de Friedel-Crafts en cualquiera de las etapas, el reactivo utilizado puede comprender una combinación de ácido de Lewis y cloruro de ácido o se puede proponer una combinación de ácido de Lewis y agente alquilante (por ejemplo, haluro de alquilo, alcohol, olefina, etc.). Alternativamente, se puede utilizar un ácido orgánico y/o un ácido inorgánico en lugar del ácido de Lewis, y se puede utilizar un anhídrido de ácido tal como anhídrido acético, etc. en lugar del cloruro de ácido.
- 25 Cuando se lleva a cabo una reacción de sustitución nucleófila aromática en cualquiera de las etapas, se puede utilizar como el reactivo utilizado un reactivo nucleófilo (por ejemplo, amina, imidazol, etc.) y una base (por ejemplo, base orgánica, etc.).
- En cualquiera de las etapas, cuando se lleva a cabo una reacción de adición nucleófila utilizando un carbanión, una reacción de adición 1,4 nucleófila utilizando un carbanión (reacción de adición de Michael) o una reacción de sustitución nucleófila utilizando un carbanión, se puede proponer como la base utilizada para generar el carbanión, un organolitio, un alcóxido de metal, una base inorgánica, una base orgánica, etc.
- 30 Cuando se lleva a cabo una reacción de Grignard en cualquiera de las etapas, el reactivo de Grignard puede comprender un haluro de arilmagnesio tal como bromuro de fenilmagnesio, etc., un haluro de alquilmagnesio tal como bromuro de metil-magnesio, etc. El reactivo de Grignard se puede preparar por un procedimiento bien conocido por sí mismo, por ejemplo, haciendo reaccionar un metal-magnesio con un haluro de alquilo o haluro de arilo en tetrahidrofurano o éter como disolvente.
- 35 En cualquiera de las etapas, cuando se lleva a cabo una reacción de condensación de Knoevenagel, los reactivos utilizados pueden comprender un compuesto de metileno activo con dos grupos electrófilos (por ejemplo, ácido malónico, malonato de dietilo, malonitrilo, etc.) y una base (por ejemplo, una base orgánica, un alcóxido de metal, una base inorgánica).
- 40 Cuando se lleva a cabo una reacción de Vilsmeier-Haack en cualquiera de las etapas, el reactivo utilizado puede comprender un oxiclورو de fósforo y un derivado de amida (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, etc.).
- En cualquiera de las etapas, cuando se lleva a cabo una reacción de formación de azida con un alcohol, haluro de alquilo o sulfonato, se puede proponer como el agente formador de azida que se utiliza, azida de difenilfosforilo (DPPA), azida de trimetilsililo, azida de sodio, etc. Por ejemplo, cuando se somete un alcohol a la formación de azida, por ejemplo, se puede aplicar un procedimiento que utiliza azida de difenilfosforilo y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o un procedimiento que utiliza azida de trimetilsililo y ácido de Lewis.
- 45 Cuando se lleva a cabo una reacción de aminación reductora en cualquiera de las etapas, el agente reductor utilizado puede comprender acetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidrógeno, ácido fórmico, etc. Cuando el sustrato es un compuesto de amina, se puede proponer como el compuesto de carbonilo utilizado, además de paraformaldehído, un aldehído tal como acetaldehído, etc., una cetona tal como ciclohexanona, etc. Cuando el sustrato es un compuesto de carbonilo, se pueden proponer como la amina utilizada, amoníaco, una amina primaria tal como metilamina, etc., o una amina secundaria tal como dimetilamina, etc., o similares.
- 50 Cuando se lleva a cabo una reacción de Mitsunobu en cualquiera de las etapas, se pueden utilizar como el reactivo que se utiliza, éster de ácido azodicarboxílico (por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), etc.) y trifenilfosfina.
- 55

En cualquiera de las etapas, cuando se lleva a cabo una reacción de esterificación, una reacción de amidación o una reacción de formación de urea, se pueden proponer como el reactivo que se utiliza, un compuesto de acilo halogenado tal como cloruro de ácido, bromuro de ácido, etc., un compuesto de ácido carboxílico activado tal como anhídrido de ácido, éster activo, éster sulfato, etc. Como el agente activador de ácido carboxílico, se pueden proponer un agente de condensación a base de carbodiimida tal como hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSCD), etc.; un agente de condensación a base de triazina, tal como cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-4-metilmorfolinio-n-hidrato (DMT-MM); un agente de condensación a base de éster de carbonato tal como 1,1-carbonildiimidazol (CDI), etc.; difenilfosforazidato (DPPA); sal de benzotriazol-1-iloxi-tris dimetilamino fosfonio (reactivo BOP); yoduro de 2-cloro-1-metil-piridinio (reactivo de Mukaiyama); cloruro de tionilo, un éster de alquilo inferior con ácido halo fórmico tal como cloroformiato de etilo, etc.; hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU); ácido sulfúrico; o combinaciones de éstos, etc. Cuando se utiliza un agente de condensación basado en carbodiimida, también se puede añadir a la reacción un aditivo tal como 1-hidroxi benzotriazol (HOBt), N-hidroxisuccinimida (HOSu), dimetilaminopiridina (DMAP), etc.

Cuando se lleva a cabo una reacción de acoplamiento en cualquiera de las etapas, se puede proponer como el catalizador de metal que se utiliza, un compuesto de paladio tal como acetato de paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II), diclorobis(trietilfosfina)paladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno paladio (II), acetato de paladio (II), etc.; un compuesto de níquel tal como tetraquis(trifenilfosfina)níquel (0), etc.; un compuesto de rodio tal como cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (III), etc.; un compuesto de cobalto; un compuesto de cobre tal como óxido de cobre, yoduro de cobre (I), etc.; un compuesto de platino, etc. Por otra parte, se puede añadir una base a la reacción, y como tal base, se pueden proponer bases inorgánicas, etc.

Cuando se lleva a cabo una reacción de tiocarbonilación en cualquiera de las etapas, se utiliza normalmente como agente de tiocarbonilación, pentasulfuro de fósforo, pero aparte de pentasulfuro de fósforo, se puede utilizar un reactivo que tiene una estructura de 1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro, tal como 2,4-bis(4-metoxifenil-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro (reactivo de Lawesson).

Cuando se lleva a cabo una reacción de Wohl-Ziegler en cualquiera de las etapas, el agente de halogenación puede comprender N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida (NBS), N-clorosuccinimida (NCS), bromo, ácido clorosulfúrico, etc. Por otra parte, la reacción se puede acelerar aplicando a la reacción calor, luz, un iniciador de radicales tal como peróxido de benzoilo, azobisisobutironitrilo, etc.

Cuando se lleva a cabo la halogenación de un grupo hidroxilo en cualquiera de las etapas, el agente de halogenación utilizado comprende un compuesto haluro de ácido de un ácido inorgánico con un ácido hidrohálico; los ejemplos específicos incluyen en el caso de cloración, ácido clorhídrico, cloruro de tionilo, oxiclururo de fósforo, etc.; y en el caso de bromación, ácido bromhídrico al 48 %, etc. Por otra parte, se puede utilizar un procedimiento para obtener haluro de alquilo a partir de alcohol basado en la acción de trifenilfosfina y tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono, etc. Alternativamente, se puede aplicar un método a través de una reacción de dos etapas, en donde un alcohol se convierte primero en éster de ácido sulfónico, y después se sintetiza el haluro de alquilo por reacción con bromuro de litio, cloruro de litio o yoduro de sodio.

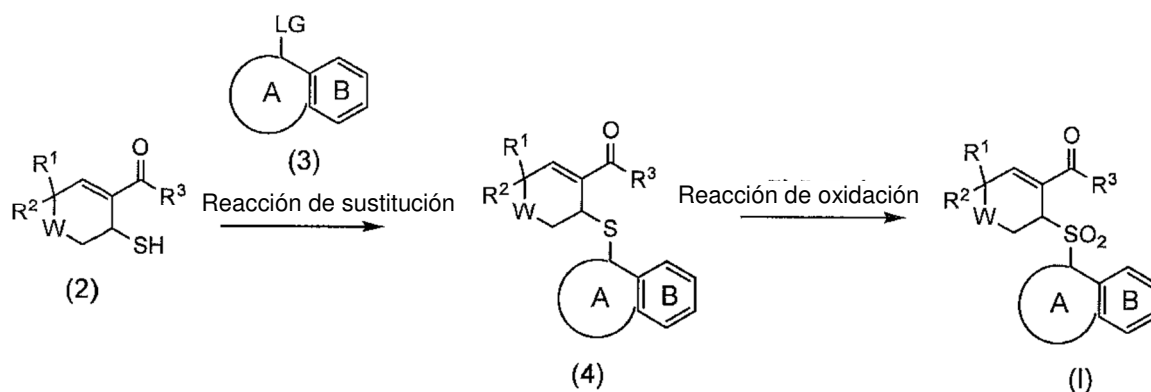
Cuando se lleva a cabo una reacción de Arbuzov en cualquiera de las etapas, el reactivo utilizado puede comprender un haluro de alquilo tal como bromoacetato de etilo, etc., un fosfito tal como fosfito de trietilo o fosfito de tri(isopropilo), etc.

Cuando se lleva a cabo una reacción de formación de éster de ácido sulfónico en cualquiera de las etapas, los ejemplos de agente de sulfonilación utilizado incluyen cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, anhídrido de ácido metanosulfónico, anhídrido de ácido p-toluenosulfónico y similares.

Cuando se lleva a cabo una reacción de hidrólisis en cualquiera de las etapas, se utiliza un ácido o base como reactivo. Por otra parte, cuando se lleva a cabo la hidrólisis ácida del éster de terc-butilo, se pueden añadir ácido fórmico y/o trietilsilano, etc. con el fin de atrapar los cationes de terc-butilo subproducidos utilizando reducción.

Cuando se lleva a cabo una reacción de deshidratación en cualquiera de las etapas, como agente deshidratante utilizado, se pueden proponer ácido sulfúrico, pentóxido de difósforo, oxiclururo de fósforo, N,N-diciclohexilcarbodiimida, alúmina, ácido polifosfórico, etc.

El compuesto (I) se puede producir por el siguiente procedimiento a partir del compuesto (2).

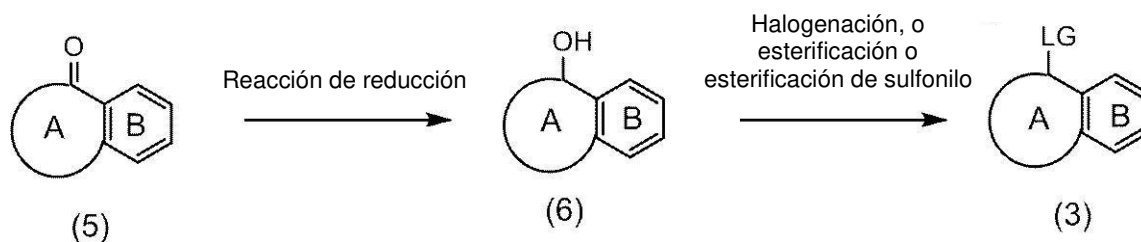


(en donde LG es un grupo saliente, y los otros símbolos tienen los mismos significados mencionados)

- 5 Como grupo saliente representado por LG, por ejemplo, se pueden proponer un átomo de halógeno (átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo, etc.), un grupo sulfoniloxi sustituido (grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₆ tal como metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, etc.; grupo aril C₆₋₁₄-sulfoniloxi tal como benceno sulfoniloxi, p-tolueno sulfoniloxi, etc.; grupo aralquil C₇₋₁₆-sulfoniloxi, etc., tal como un grupo bencilo sulfoniloxi, etc.), un grupo aciloxi (acetoxi, benzoiloxi, etc.) y similares.

El compuesto (4) se puede producir a partir del compuesto (2) llevando a cabo una reacción de sustitución utilizando el compuesto (3) en presencia de una base.

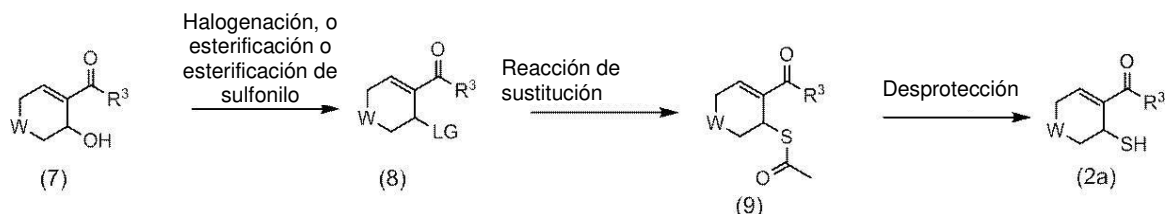
- 10 El compuesto (3) se puede sintetizar por el siguiente procedimiento a partir del compuesto (5).



(en donde LG tiene el mismo significado mencionado)

El compuesto (5) puede ser un producto comercial, o se puede producir por un procedimiento bien conocido o un procedimiento basado en tal procedimiento.

- 15 El compuesto (2) se puede sintetizar según un método bien conocido por sí mismo; y, por ejemplo, el compuesto (2a) se puede producir por el siguiente procedimiento a partir del compuesto (7).

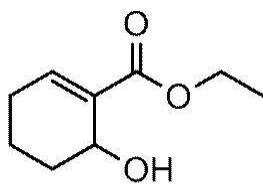


(en donde cada símbolo tiene el mismo significado mencionado)

- 20 El compuesto (9) se puede producir a partir del compuesto (8) por una reacción de sustitución utilizando ácido tioacético o una sal de tioacetato, en presencia de una base. Como sal de ácido tioacético, se pueden proponer una sal de potasio, una sal de sodio, etc.

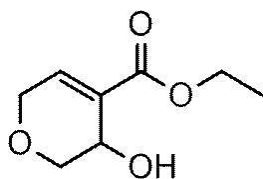
El compuesto (7) se puede sintetizar según un método bien conocido por sí mismo; y, por ejemplo, el compuesto (7a) se puede sintetizar según un procedimiento que es bien conocido en la literatura (Synthetic Communications, 16(2),

149-156 (1986)).



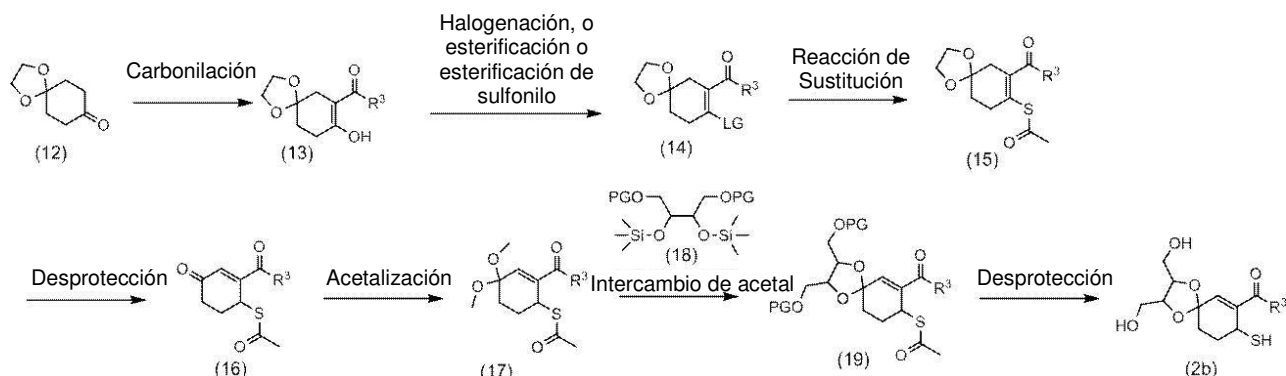
(7a)

Por otra parte, el compuesto (7), cuando es compuesto (7b), se puede sintetizar según un procedimiento bien conocido en la literatura (Documento WO2011/093512A1).



(7b)

El compuesto (2), cuando es compuesto (2b), se puede producir por el siguiente procedimiento a partir del compuesto (12).



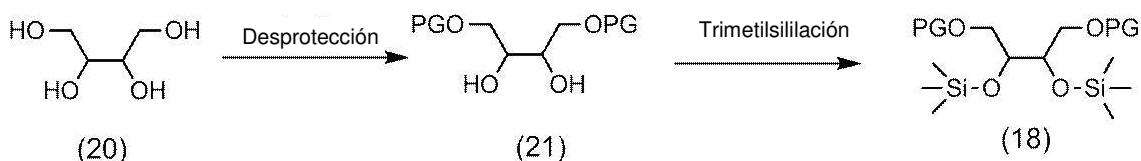
10 (en donde, PG es un grupo protector, y los otros símbolos tienen los mismos significados mencionados)

El compuesto (13) se puede producir a partir del compuesto (12) por carbonilación utilizando un reactivo de carbonilación en presencia de una base. Como reactivo de carbonilación, se pueden proponer carbonato de dietilo, cloroformiato de etilo, cloruro de acetilo, anhídrido acético, N,N-dimetilformamida.

15 El compuesto (15) se puede producir por una reacción de sustitución del compuesto (14) utilizando ácido tioacético o una sal de tioacetato, en presencia de una base. Como sal de ácido tioacético, se pueden proponer una sal de potasio, una sal de sodio, etc.

El compuesto (19) se puede producir a partir del compuesto (18) utilizando una reacción de intercambio de acetal en presencia de un ácido.

El compuesto (18) se puede sintetizar por el siguiente procedimiento a partir del compuesto (20).



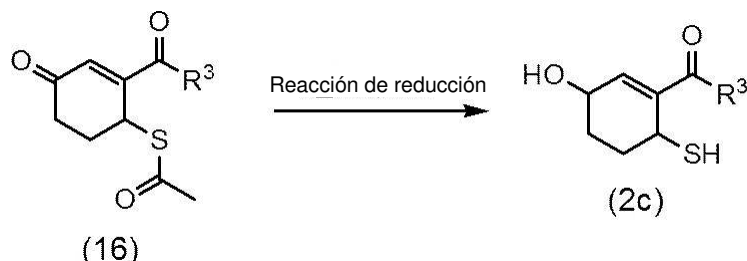
20

(en donde cada símbolo tiene el mismo significado mencionado)

El compuesto (12) y el compuesto (20) pueden ser productos comerciales, o se pueden producir por procedimientos

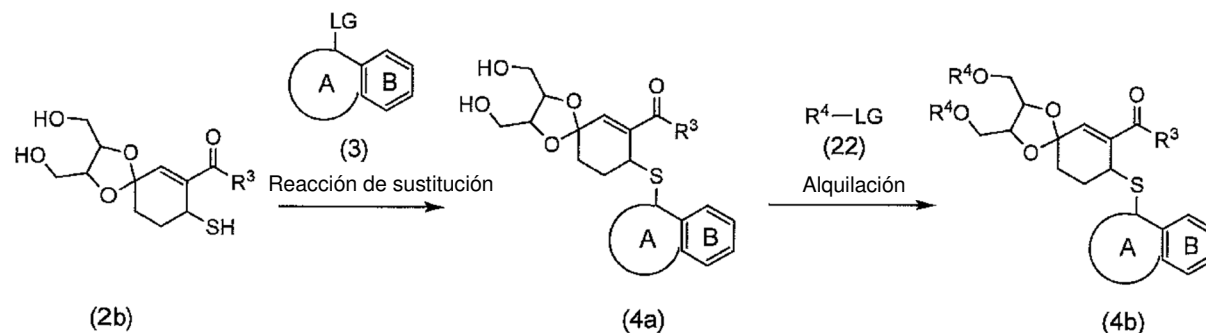
bien conocidos o procedimientos basados en tales procedimientos.

El compuesto (2), cuando es compuesto (2c), se puede producir por el siguiente procedimiento a partir del compuesto (16).



5 (en donde cada símbolo tiene el mismo significado mencionado).

El compuesto (4), cuando es compuesto (4b), se puede producir por el siguiente procedimiento a partir del compuesto (2b).



10 (en donde, R⁴ es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, y los otros símbolos tienen los mismos significados mencionados)

El compuesto (4a) se puede producir a partir del compuesto (2b) por una reacción de sustitución utilizando el compuesto (3) en presencia de una base.

El compuesto (4b) se puede producir a partir del compuesto (4a) por alquilación utilizando el compuesto (22) en presencia de una base.

15 Un producto comercializado se puede utilizar como el compuesto (22) o se puede preparar por un procedimiento bien conocido o un procedimiento basado en tal procedimiento.

20 Cuando el compuesto (I) incluye isómeros ópticos, estereoisómeros, isómeros de posición o isómeros rotacionales, estos también se incluyen dentro del compuesto (I), y también, se pueden obtener como productos respectivamente aislados por técnicas de síntesis y técnicas de separación bien conocidas por sí mismas (por ejemplo, concentración, extracción con disolvente, cromatografía en columna, recristalización, etc.). Por ejemplo, cuando en el compuesto (I) están presentes isómeros ópticos, los isómeros ópticos resueltos de dicho compuesto también están incluidos dentro del compuesto (I).

25 Los isómeros ópticos se pueden producir utilizando procedimientos bien conocidos en sí mismos. En forma más específica, los isómeros ópticos se pueden obtener utilizando un intermedio ópticamente activo o resolviendo el producto racemato final según procedimientos convencionales.

Como método de resolución óptica, se utiliza un procedimiento bien conocido por sí mismo, por ejemplo un método de cristalización fraccionada, un método de columna quiral, un método de diastereoisómeros, etc.

1) Método de cristalización fraccionada

30 Un método en donde se forma una sal entre el racemato y un compuesto ópticamente activo (por ejemplo, ácido (+)-mandélico, ácido (-)-mandélico, ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico, (+)-1-fenetil amina, (-)-1-fenetil amina, cinconina, (-)-cinconidina, brucina, etc.), y éste se separa después por un método de cristalización fraccionada y, a continuación, según los requisitos, el isómero óptico libre se obtiene a través de una etapa de neutralización.

2) Método de columna quiral

Un método en donde el racemato o una sal del mismo se separa utilizando una columna para la separación de isómeros ópticos (columna quiral). Por ejemplo, en el caso de cromatografía de líquidos, se añade la mezcla de isómeros ópticos a una columna ENANTIO-OVM (fabricada por Tosoh Corp.) o una de la serie CHIRAL (fabricada por Daicel Chemical Industries Ltd.), y el desarrollo se lleva a cabo con una solución que comprende uno de, o una mezcla de, agua, diversos tampones (por ejemplo, una solución de tampón de fosfato, etc.) y un disolvente orgánico (por ejemplo, etanol, metanol, 2-propanol, acetonitrilo, ácido trifluoroacético, dietilamina, etc.), y de este modo se separan los isómeros ópticos. Por otra parte, por ejemplo, en el caso de cromatografía de gases, se puede utilizar para la separación una columna quiral tal como CP-Chirasil-DeX CB (fabricada por GL Sciences Inc.), etc.

3) Método de los diastereoisómeros

Un método en donde la mezcla racémica se convierte en una mezcla de diastereoisómeros por una reacción química con un reactivo ópticamente activo, y después esta mezcla se convierte en las sustancias individuales por medios de separación convencionales (por ejemplo, cristalización fraccionada, método de cromatografía, etc.), etc., y después los isómeros ópticos se obtienen escindiendo la posición del reactivo ópticamente activo por un tratamiento químico tal como una reacción de hidrólisis, etc. Por ejemplo, cuando el compuesto (I) contiene un hidroxilo o un grupo amino primario o secundario dentro de la molécula, el diastereoisómero del compuesto éster o amida se obtiene, respectivamente, por el sometimiento de dicho compuesto a una reacción de condensación con un ácido orgánico ópticamente activo (por ejemplo, MTPA [ácido α -metoxi- α -(trifluorometil)fenil-acético], ácido (-)-metoxi acético, etc.). Por otro lado, cuando el compuesto (I) contiene un grupo carboxi, el diastereoisómero del éster o amida se obtiene, respectivamente, por el sometimiento de dicho compuesto a una reacción de condensación con un reactivo de amina o alcohol ópticamente activo. El diastereoisómero separado se puede convertir entonces en el isómero óptico del compuesto original, por sometimiento a hidrólisis con ácido o hidrólisis con hidróxido.

El compuesto (I) puede ser cristalino.

Los cristales del compuesto (I) se pueden producir induciendo una cristalización al someter el compuesto (I) a un procedimiento de cristalización bien conocido por sí mismo.

En donde como método de cristalización, por ejemplo, se puede proponer un método de cristalización a partir de una solución, un método de cristalización a partir de vapor, un método de cristalización a partir de una masa fundida, etc.

En cuanto a dicho "método de cristalización a partir de una solución", por lo general se aplica un método en donde utilizando un factor relacionado con la solubilidad del compuesto (composición del disolvente, pH, temperatura, fuerza iónica, estado redox, etc.) o la cantidad de disolvente, se logra una transición desde un estado insaturado a un estado super-saturado; los ejemplos específicos incluyen, por ejemplo, un método de concentración, un método de enfriamiento lento, un método de reacción (método de difusión, método de electrolisis), un método de cultivo hidrotermal, un método de fusión, etc. Como el disolvente que se utiliza, por ejemplo, se puede proponer un hidrocarburo aromático (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, etc.), un hidrocarburo halogenado (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, etc.), un hidrocarburo saturado (por ejemplo, hexano, heptano, ciclohexano, etc.), un éter (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, etc.), un nitrilo (por ejemplo, acetonitrilo, etc.), una cetona (por ejemplo, acetona, etc.), un sulfóxido (por ejemplo, dimetilsulfóxido, etc.), una amida de ácido (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, etc.), un éster (por ejemplo, acetato de etilo, etc.), un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, 2-propanol, etc.), agua, etc. Estos disolventes se pueden utilizar solos o una mezcla de dos o más de los mismos en una proporción adecuada (por ejemplo, se puede utilizar 1:1 a 1:100 (relación en volumen)). Los cristales semilla se pueden utilizar de acuerdo con los requisitos.

En cuanto a dicho "método de cristalización a partir de vapor", por ejemplo, se pueden proponer un método de vaporización (método de tubo sellado, método de flujo de gas), un método de reacción en fase gaseosa, un método de transporte de sustancias químicas y métodos similares.

En cuanto a dicho "método de cristalización a partir de una masa fundida", por ejemplo, se puede proponer un método de congelación normal (método de pull-up, método de gradiente de temperatura, método de Bridgman), un método de fusión por zonas (método de nivelación de zona, método de zona flotante), un método de crecimiento especial (método VLS, método de epitaxia en fase líquida), etc.

Como ejemplo ideal de método de cristalización, se puede proponer un método en donde el compuesto (I) se disuelve en un disolvente adecuado (alcohol, etc., tal como metanol, etanol, etc.) a una temperatura de 20 a 120 °C, y después la solución obtenida se enfría a una temperatura por debajo de la temperatura a la que se disuelve (por ejemplo, 0 a 50 °C, con preferencia de 0 a 20 °C), etc.

Los cristales de la presente descripción obtenidos de esta manera se pueden aislar, por ejemplo, por filtración, etc.

Un método de análisis cristalográfico a base de difracción de rayos X de polvo se utiliza por lo general como un método de análisis de los cristales obtenidos. Por otra parte, como un método para determinar la orientación de los cristales, se pueden proponer un método mecánico o un método óptico o similares.

Los cristales de compuesto (I) obtenido por dichos métodos de producción tienen alta pureza y alta calidad, tienen

baja higroscopicidad, y, su calidad no se deteriora incluso si se almacenan durante mucho tiempo en condiciones ambientales, y tienen una seguridad extremadamente excelente. Por otra parte, las propiedades biológicas (por ejemplo, las propiedades farmacocinéticas (absortividad, distribución, metabolismo, excreción), la expresión de la eficacia del fármaco, etc.) son excelentes; propiedades que son sumamente útiles en un fármaco.

- 5 Los profármacos del compuesto (I) son compuestos que se convierten en el compuesto (I) por reacciones debidas al ácido gástrico o enzimas o similares en condiciones fisiológicas; es decir compuestos que se transforman en el compuesto (I), debido a que se produce una oxidación, reducción, hidrólisis, enzimáticas etc., y compuestos que se transforman en el compuesto (I), debido a que se produce una hidrólisis causada por el ácido gástrico, etc. Los ejemplos de profármacos del compuesto (I) incluyen compuestos en los que un grupo amino del compuesto (I) ha sido acilado, alquilado o fosforilado [por ejemplo, compuestos en los que un grupo amino del compuesto (I) ha sido eicosanoilado, alanilado, pentilaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxycarbonilado, tetrahidrofuranilado, pirrolidil-metilado, pivaloiloximetilado o terc-butilado]; compuestos en los que un grupo hidroxilo del compuesto (I) ha sido acilado, alquilado, fosforilado o borilado [por ejemplo, los compuestos en los que un grupo hidroxilo ha sido acetilado, palmitoilado, propanoilado, pivaloilado, succinilado, fumarilado, alanilado, dimetilaminometilcarbonilado, etc.]; y compuestos en los que un grupo carboxilo del compuesto (I) ha sido convertido en un éster o amida [por ejemplo, los compuestos en los que un grupo carboxilo del compuesto (I) ha sido convertido en un grupo éster de etilo, un grupo éster de fenilo, un grupo éster de carboximetilo, un grupo éster de dimetilaminometilo, un grupo éster de pivaloiloximetilo, un grupo éster de etoxycarboniloxietilo, un grupo éster de ftalidilo, un grupo éster de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, un grupo éster de ciclohexiloxycarboniletilo, o un grupo metilamida], y similares. Estos compuestos se pueden producir a partir del compuesto (I) por procedimientos bien conocidos.

Además, los profármacos del compuesto (I) pueden ser aquellos que se transforman en el compuesto (I) en condiciones fisiológicas de la misma manera descrita en "Development of Pharmaceuticals" (Hirokawa Publishing, 1990) vol. 7, Molecular Design 163-198

- 25 El compuesto (I) puede ser cualquiera de un hidrato, un no hidrato, un solvato y un no solvato.

Los compuestos que están marcados isotópicamente (por ejemplo, con ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I , etc.) también se incluyen en el compuesto (I).

Además, los compuestos sustituidos con hidrógeno pesado en los cuales ^1H ha sido reemplazado por ^2H (D) también se incluyen dentro del compuesto (I).

- 30 Los tautómeros también se incluyen dentro del compuesto (I).

El compuesto (I) puede estar presente como un co-cristal o sal co-cristalina farmacológicamente aceptables. En donde, co-cristal y sal co-cristalina indican una sustancia cristalina construida a partir de al menos dos sólidos únicos a temperatura ambiente que tienen diversas características físicas diferentes (por ejemplo, estructura, punto de fusión, calor de fusión, higroscopicidad, solubilidad y estabilidad, etc.). Los co-cristales y las sales co-cristalinas se pueden producir según métodos de cristalización bien conocidos.

35

El compuesto (I) se puede utilizar como trazador de PET (tomografía por emisión de positrones)

Los compuestos de la presente invención tienen una excelente acción inhibidora de la señalización de TLR4, y por eso dichos compuestos son útiles como fármacos seguros en base a dicha acción.

- 40 Por consiguiente, las sustancias inhibidoras de la señalización de TLR4 en la presente invención se pueden utilizar con respecto a los organismos mamíferos (por ejemplo, ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, vaca, oveja, mono, ser humano, o similares) como agentes preventivos y/o terapéuticos de, por ejemplo, una enfermedad autoinmune y/o una enfermedad inflamatoria, y enfermedades tales como enfermedad infecciosa, enfermedad cardíaca, enfermedad del sistema nervioso central, hipoinmunidad y similares; por ejemplo, sepsis incluyendo sepsis grave, choques sépticos, septicemia, choque endotóxico, choque exotóxico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), síndrome de reacción antiinflamatoria compensatoria (CARS), lesiones por quemaduras, traumatismos, complicaciones postoperatorias, insuficiencia cardíaca, shock, hipotensión, artritis reumatoide, osteoartritis, gastritis, colitis ulcerosa, úlcera péptica, úlcera péptica inducida por el estrés, enfermedad de Crohn, una enfermedad autoinmune, rechazo de injerto después de un trasplante de órganos, lesión por isquemia-reperusión (IRI), lesión hepática (lesión hepática aguda (ALI), ACLF), embolia microvascular coronaria aguda, embolia vascular inducida por choque (coagulación intravascular diseminada (DIC) o similares), encefalopatía isquémica, arteriosclerosis, anemia perniciosa, anemia de Fanconi, anemia de células falciformes, pancreatitis, síndrome nefrótico, nefropatía aguda y crónica, nefritis, insuficiencia renal, diabetes mellitus dependiente de insulina, diabetes mellitus no dependiente de insulina, porfiria hepática, intoxicación por alcohol, enfermedad de Parkinson, leucemia crónica, leucemia aguda, tumor, mieloma, síndrome de dificultad respiratoria infantil y en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, demencia, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, mielitis del nervio óptico, deficiencia de vitamina E, envejecimiento, quemaduras solares, distrofia muscular, miocarditis, cardiomiopatía, infarto de miocardio, secuelas de infarto de miocardio, osteoporosis, neumonía, hepatitis, psoriasis, dolor, cataratas, infección por gripe, malaria, infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), daño por radiación, quemaduras, hipercalcemia, espondilitis anquilosante,

55

osteopenia, enfermedad de Paget, osteomalacia, fractura ósea, meningitis bacteriana aguda, infección por *Helicobacter pylori*, infección invasiva por *Staphylococcus*, tuberculosis, infección fúngica sistémica, infección viral de herpes simplex, infección viral por varicela-zóster, infección por el virus del papiloma humano, encefalitis aguda viral, encefalitis, meningitis, infección acompañada por hipoinmunidad, asma bronquial, dermatitis atópica, rinitis alérgica, esofagitis de reflujo, fiebre, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, gota, atonía gástrica, hemorroides, lupus eritematoso sistémico, lesión de la médula espinal, insomnio, esquizofrenia, epilepsia, cirrosis, insuficiencia hepática, angina inestable, enfermedad valvular cardíaca, trombocitopenia o hipotensión debido a la diálisis, apoplejía cerebral isquémica aguda, trombosis cerebral aguda, metástasis del cáncer, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de mama, cáncer cervical uterino, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma maligno, enfermedad de Hodgkin, linfoma no-Hodgkin, efectos secundarios debidos a la administración de agentes contra el cáncer y fármacos inmunodepresores, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, fibrosis pulmonar, anemia hemolítica autoinmune, meningitis, enfermedad pulmonar inflamatoria (por ejemplo, silicosis, sarcoidosis pulmonar, tuberculosis), endometriosis, caquexia (por ejemplo, caquexia debida a infección, caquexia cancerosa, caquexia debida al síndrome de inmunodeficiencia adquirida), dolor por cáncer, enfermedad de Addison, dolor agudo debido a una inflamación, dolor debido a una inflamación crónica, dolor post-operatorio (dolor por heridas de incisión, dolor profundo, dolor visceral, dolor crónico post-operatorio, o similares), migraña (dolor muscular que acompaña al dolor crónico, rigidez en el cuello, o similares), artralgia, dolor de muelas, artralgia temporomandibular, dolor de cabeza (migraña, cefalea tensional, pirexia que acompaña al dolor de cabeza, hipertensión que acompaña al dolor de cabeza), dolor visceral (cardialgia, dolor anginoso, dolor abdominal, dolor renal, dolor del tracto urinario, dolor en la vejiga), dolor de la zona obstétrica y ginecológica (dolor intermenstrual, dismenorrea y dolor del parto), dolor neurogénico (hernia discal, dolor en los nervios de la raíz, neuralgia post-herpes zóster, neuralgia del trigémino, lumbago, o similares), quimioterapias ((fármacos de taxano anticáncer (por ejemplo, paclitaxel (taxol), docetaxel), fármacos alcaloides de la vinca contra el cáncer (por ejemplo, vincristina, vinblastina), preparaciones de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino), fármacos contra dianas moleculares (por ejemplo, bortezomib) o similares)), neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN) y síntomas neurológicos asociados (dolor neuropático inducido por la quimioterapia (CINP) (disestesia tal como entumecimiento y/o dolor (por ejemplo, dolor muscular, dolor nervioso))), atrofia del reflejo simpático, síndrome de dolor local complejo, absceso de la glándula pituitaria, tiroiditis, peritonitis, eritema nudoso), conjuntivitis alérgica, polinosis, alergia a los metales, otitis media exudativa, enfermedad de Ménière, dermatitis de contacto, anafilaxis, urticaria, miastenia grave, síndrome de Sjogren, enfermedad de Basedow, anomalía de leucocitos, trastorno renal tubulointersticial (incluyendo patología fibrilar), síndrome de la arteria coronaria aguda, aneurisma aterosclerótico de la aorta, anafilaxia cardíaca, trombosis venosa profunda, enfermedades oftalmológicas (por ejemplo, pterigión, catarro primaveral, ojo seco, o similares), alergia alimentaria, NUD (dispepsia no ulcerosa), linfoma MALT gástrico, úlcera debida a fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, hiperacidez gástrica, hiperacidez gástrica y úlcera debida a estrés postoperatorio, obesidad, edema, granuloma, mielitis atópica, neurofibroma, hipersensibilidad de la mucosa nasal, osteoartritis, esclerodermia, o similares. Por otra parte, la sustancia inhibidora de la señalización de TLR4 de la presente invención también se puede utilizar para aumentar la eficiencia de la fertilización *in vitro*.

En donde, la "prevención" de dicha enfermedad significa, por ejemplo, la administración de un fármaco que contiene el compuesto de la presente invención a un paciente que todavía no ha desarrollado dicha enfermedad pero se piensa que está en alto riesgo de aparición debido a algún factor relacionado con dicha enfermedad, o a un paciente que ha desarrollado la enfermedad, pero sin síntomas subjetivos, o la administración de un fármaco que contiene el compuesto de la presente invención a un paciente que, tras el tratamiento de dicha enfermedad, está preocupado por la recurrencia de dicha enfermedad.

Un fármaco que contiene el compuesto de la presente invención se puede utilizar como un compuesto de la presente invención solo o como composición farmacéutica de una mezcla de un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacológicamente aceptable, según procedimientos bien conocidos para la producción de preparaciones de fármacos (por ejemplo, los procedimientos según la Farmacopea de Japón). Las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de la presente invención se pueden administrar de forma segura por vía oral o parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, por administración intraorgánica, intranasal, intracutánea, por gotas oftálmicas, por vía intracerebral, por vía endorrectal, intravaginal, intraperitoneal, por administración intratumoral, por administración proximal al tumor, por administración en el foco de la enfermedad, o similares); por ejemplo como un comprimido (incluyendo un comprimido recubierto de azúcar, un comprimido recubierto con película, un comprimido sublingual, un comprimido de desintegración en la cavidad oral, un comprimido bucal), una píldora, un polvo, gránulos, una formulación encapsulada (incluyendo agente de cápsulas blandas y agente de microcápsulas), un agente de comprimidos para chupar, un jarabe, un agente líquido (incluyendo solución de conservación de órganos y solución de perfusión de órganos), una emulsión, un agente de suspensión, una preparación de liberación controlada (por ejemplo, preparación de liberación rápida, preparación de liberación lenta, agente de microcápsulas de liberación controlada), un aerosol, un agente de película (por ejemplo, una película de desintegración en la cavidad oral, un parche para la mucosa oral), un inyector (por ejemplo, un agente de inyección subcutánea, un agente de inyección intravenosa, un agente de inyección intramuscular, un agente de inyección intraperitoneal), un agente de perfusión por goteo, una preparación de absorción percutánea, un agente de crema, una pomada, una loción, un parche, un supositorio (por ejemplo, un supositorio anal, un supositorio vaginal), un pelet, un agente transnasal, un agente

transpulmonar (inhalante), una instilación, o similares.

El contenido del compuesto de la presente invención en el fármaco de la presente invención es de aproximadamente 0,01 % en peso a aproximadamente 100 % en peso del fármaco total. Dicha dosis varía dependiendo del sujeto de administración, de la vía de administración, de la enfermedad, o similares, sin embargo, por ejemplo, con respecto a un paciente con neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN), dolor neuropático inducido por quimioterapia (CINP), lesión hepática y/o lesión por isquemia-reperusión (IRI) (aproximadamente 60 kg de peso), como agente administrado por vía oral, se puede administrar de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, con preferencia de aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, con mayor preferencia de aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal como ingrediente eficaz (compuesto (I)) al día, una vez al día o se puede dividir en varias veces.

Como vehículo farmacológicamente aceptable que se puede utilizar en la producción del fármaco de la presente invención, se pueden proponer diversos vehículos orgánicos o inorgánicos utilizados convencionalmente, y, por ejemplo, se pueden proponer excipientes, lubricantes, agentes aglutinantes y agentes desintegrantes en preparaciones sólidas; y disolventes, solubilizantes, agentes de suspensión, agentes isotonzantes, agentes tampón y analgésicos y similares en preparaciones líquidas. Además, se pueden utilizar adecuadamente aditivos tales como conservantes convencionales, agentes antioxidantes, colorantes, edulcorantes, adsorbentes, humectantes, o similares en una cantidad adecuada según los requisitos.

La dosis cuando la composición farmacéutica de la presente invención es una preparación de liberación lenta varía de varias maneras dependiendo del tipo y del contenido de compuesto (I), de la forma del agente, de la duración de liberación del fármaco, del animal sujeto de la administración (organismo mamífero, tal como ratón, rata, hámster, cobaya, conejo, gato, perro, vaca, caballo, cerdo, oveja, mono, ser humano o similares) y del objetivo de la administración, sin embargo, por ejemplo, cuando se aplica por una vía de administración parenteral, la preparación de la administración se puede diseñar de tal manera que se libere de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg del compuesto (I) en una semana.

Los ejemplos de excipiente incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro ligero, etc.

Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal, etc.

Los ejemplos de agente aglutinante incluyen celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón, sacarosa, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, etc.

Los ejemplos de agente desintegrante incluyen almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetil almidón de sodio, L-hidroxipropilcelulosa, etc.

Los ejemplos de disolvente incluyen agua para inyección, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva, etc.

Los ejemplos de solubilizante incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, tris aminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, etc.

Los ejemplos de agente de suspensión incluyen tensioactivos tales como estearil trietanolamina, lauril sulfato de sodio, ácido laurilamino propiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerilo, etc., macromoléculas hidrófilas tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etc., y similares.

Los ejemplos de agente isotonzante incluyen glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerol, D-manitol, etc.

Los ejemplos de agente tampón incluyen tampones tales como fosfatos, acetatos, carbonatos, citratos, etc.

Los ejemplos de analgésico incluyen alcohol bencílico, etc.

Los ejemplos de conservante incluyen ésteres de ácido parahidroxibenzoico, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol feniletílico, ácido dehidroacético, ácido sórbico, etc.

Los ejemplos de antioxidante incluyen sulfito, ácido ascórbico, α -tocoferol, etc.

Durante la prevención y/o el tratamiento de diversas enfermedades, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar junto con otros agentes. De aquí en adelante, los fármacos que se utilizan cuando los compuestos de la presente invención se utilizan de forma concomitante con otros fármacos se denominarán "agentes de la presente invención utilizados en combinación".

La sustancia que inhibe la señalización de TLR4 se puede co-utilizar concomitantemente con otros fármacos. Los

ejemplos de tales fármacos co-utilizados incluyen agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, fármacos esteroideos, anticoagulantes, fármacos antiplaquetarios, fármacos trombolíticos, inmunomoduladores, fármacos antiprotozoarios, fármacos antitusivos-expectorantes, sedantes, fármacos anestésicos, antagonistas de narcóticos, fármacos antiulcerosos, fármacos para el tratamiento de la hiperlipidemia, fármacos para el tratamiento de la arteriosclerosis, fármacos de elevación del HDL, fármacos de estabilización de placas inestables, agentes protectores del miocardio, fármacos para el tratamiento del hipotiroidismo, fármacos para el tratamiento del síndrome nefrótico, fármacos para el tratamiento de insuficiencia renal crónica, diuréticos, fármacos antihipertensivos, fármacos para el tratamiento de insuficiencia cardíaca, relajantes musculares, fármacos antiepilépticos, cardiotónicos, vasodilatadores, vasoconstrictores, fármacos para el tratamiento de la arritmia, fármacos para el tratamiento de la diabetes mellitus, vasopresores, tranquilizantes, antipsicóticos, fármacos para tratar la enfermedad de Alzheimer, agentes antiparkinsonianos, fármacos para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica, factores nutricionales nerviosos, antidepresivos, fármacos para el tratamiento de la esquizofrenia, fármacos contra el cáncer, fármacos vitamínicos, derivados de vitaminas, fármacos para el tratamiento de la artritis, fármacos antirreumáticos, fármacos antialérgicos, fármacos antiasmáticos, fármacos para el tratamiento de la dermatitis atópica, fármacos para el tratamiento de la rinitis alérgica, fármacos para el tratamiento de la polaquiuria/micción involuntaria, fármacos proteolíticos, inhibidores de la proteasa, fármacos anti SIDA (muerte súbita del lactante), fármacos antisépticos, fármacos anti choques sépticos, antagonistas o anticuerpos de endotoxinas, inhibidores de la transducción de señales, inhibidores de la acción de mediadores inflamatorios, anticuerpos que inhiben la acción de mediadores inflamatorios, inhibidores de la producción de mediadores inflamatorios, depresores de la acción de mediadores antiinflamatorios, anticuerpo inhibidor de la acción de mediadores antiinflamatorios, inhibidor de la producción de mediadores antiinflamatorios, agentes adrenérgicos α_1 , antieméticos, agentes para prevenir la metahemoglobina elevada, etc. Entre éstos, se prefieren los fármacos anti cáncer, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, fármacos esteroideos, anticoagulantes, antieméticos, agentes para prevenir la metahemoglobina elevada, etc. A continuación se dan ejemplos específicos.

(1) Agentes antibacterianos

(i) Sulfamidas

Sulfametizol, sulfisoxazol, sulfamonometoxina, sulfametizol, salazosulfapiridina, sulfadiazina de plata, etc.

(ii) Agentes antibacterianos de quinolina

Ácido nalidíxico, ácido pipemídico trihidrato, enoxacino, norfloxacino, ofloxacino, tosilo de tosufloxacino, hidrocloreto de ciprofloxacino, hidrocloreto de lomefloxacino, esparfloxacino, fleroxacino, etc.

(iii) Agentes anti-tuberculosos

Isoniazida, etambutol (hidrocloreto de etambutol), p-aminosalicilato (p-aminosalicilato de calcio), pirazinamida, etionamida, protionamida, rifampicina, estreptomycin sulfato, kanamicina sulfato, cicloserina, etc.

(iv) Fármacos anti bacterias acidorresistentes

Diaminodifenilsulfona, rifampicina, etc.

(v) Agentes antivirales

Idoxuridina, aciclovir, vidarabina, ganciclovir, etc.

(vi) Fármacos anti VIH

Zidovudina, didanosina, zalcitabina, sulfato de indinavir etanolato, ritonavir, etc.

(vii) Fármacos anti-espiroquetas

(viii) Antibióticos

Hidrocloreto de tetraciclina, ampicilina, piperacilina, gentamicina, dibekacina, kanendomicina, lividomicina, tobramicina, amikacina, fradiomicina, sisomicina, tetraciclina, oxitetraciclina, rolitetraciclina, doxiciclina, ampicilina, piperacilina, ticarcilina, cefalotina, cefapirina, cefaloridina, cefaclor, cefalexina, cefroxadina, cefadroxilo, cefamandol, cefuroxima, cefotiam, cefotiam hexetil, cefuroxima axetil, cefdinir, cefditoren pivoxilo, ceftazidima, cefpiramida, cefsulodina, cefmenoxima, cefpodoxima proxetilo, cefpiroma, cefozopran, cefepima, cefsulodina, cefmenoxima, cefmetazol, cefminox, cefoxitina, cefbuperazona, latamoxef, flomoxef, cefazolina, cefotaxima, cefoperazona, ceftizoxima, moxalactam, tienamicina, sulfazecina, aztreonam o sus sales, griseofulvina, especies de lankacidina (J. Antibiotics, 38, 877-885 (1985) y similares.

(2) Fármacos antifúngicos

(i) antibióticos poliénicos (por ejemplo, anfotericina B, nistatina, tricomicina)

(ii) griseofulvina, pirrolnitrina, etc.

(iii) antagonistas del metabolismo de la citosina (por ejemplo, flucitosina)

(iv) derivados de imidazol (por ejemplo, econazol, clotrimazol, nitrato de miconazol, bifonazol, croconazol)

5 (v) derivados de triazol (por ejemplo, fluconazol, itraconazol, compuestos de azol (2-((1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil)-4-(4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)fenil)-3(2H,4H)-1,2,4-triazolona)

(vi) derivados de ácido tiocarbámico (por ejemplo, tolnaftato)

(vii) derivados de equinocandina (por ejemplo, caspofungina, micafungina, anidulafungina).

(3) Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

10 Acetaminofeno, fenacetina, etenzamida, sulpirina, antipirina, Migrenin, aspirina, ácido mefenámico, ácido flufenámico, diclofenaco de sodio, loxoprofeno de sodio, fenilbutazona, indometacina, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, oxaprozina, flurbiprofeno, fenbufeno, pranoprofeno, floctafenina, epirizol, hidroclicloruro de tiaramida, zaltoprofeno, gabexato mesilato, mesilato de camostat, ulinastatina, colchicina, probenecid, sulfinpirazona, benzbromarona, alopurinol, aurotiomalato de sodio, hialuronato de sodio, salicilato de sodio, hidroclicloruro de morfina, ácido salicílico, atropina, escopolamina, morfina, petidina, levorfanol, ketoprofeno, naproxeno, oximorfona, meloxicam, celecoxib, rofecoxib y sales de los mismos, etc.

(4) Fármacos esteroides

Dexametasona, hexestrol, metimazol, betametasona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, fluocinonida, acetónido de fluocinolona, prednisolona, metilprednisolona, acetato de cortisona, hidrocortisona, fluorometolona, propionato de beclometasona, estriol, etc.

20 (5) Anticoagulantes

Heparina sódica, citrato de sodio, proteína C activada, inhibidores de la vía del factor tisular, antitrombina III, dalteparina sódica, warfarina potásica, argatroban, gabexato, citrato de sodio, etc.

(6) Fármacos antiplaquetarios

25 Ozagrel sódico, icosapentato de etilo, beraprost sódico, alprostadilo, hidroclicloruro de ticlopidina, pentoxifilina, dipiridamol, etc.

(7) Fármacos trombolíticos

Tisoquinasa, uroquinasa, estreptoquinasa, etc.

(8) Inmunomoduladores

30 Ciclosporina, tacrolimus, gusperimus, azatioprina, suero antilinfocitario, inmunoglobulina sulfonada seca, eritropoyetina, factor estimulante de colonias, interleuquina, interferón, etc.

(9) Fármacos antiprotozoarios

Metronidazol, tinidazol, citrato de dietilcarbamazina, hidroclicloruro de quinina, sulfato de quinina, etc.

(10) Fármacos antitusivos-expectorantes

35 Hidroclicloruro de efedrina, hidroclicloruro de noscapina, fosfato de codeína, fosfato de dihidrocodeína, hidroclicloruro de isoproterenol, hidroclicloruro de efedrina, hidroclicloruro de metilefedrina, hidroclicloruro de noscapina, aloclamida, clorfedanol, picoperidamina, cloperastina, protoquilol, isoproterenol, salbutamol, terbutalina, oximetebanol, hidroclicloruro de morfina, hidrobromuro de dextropetorfano, hidroclicloruro de oxicodona, ácido fosfórico dimorfano, hibenato de tiopidina, citrato de pentoxiverina, hidroclicloruro de clofedanol, benzonatato, guaifenesina, hidroclicloruro de bromhexina, hidroclicloruro de ambroxol, acetilcisteína, hidroclicloruro de éster etílico de cisteína, carbocisteína, etc.

40 (11) Sedantes

Hidroclicloruro de clorpromazina, sulfato de atropina, fenobarbital, barbital, amobarbital, pentobarbital, tiopental de sodio, tiamilal de sodio, nitrazepam, estazolam, flurazepam, haloxazolam, triazolam, flunitrazepam, bromvalerilurea, hidrato de cloral, triclofós sódico, etc.

(12) Fármacos anestésicos

45 (12-1) Anestésicos locales

Hidrocloruro de cocaína, hidrocloruro de procaína, lidocaína, hidrocloruro de dibucaína, hidrocloruro de tetracaína, hidrocloruro de mepivacaína, hidrocloruro de bupivacaína, hidrocloruro de oxibuprocaína, ácido etilaminobenzoico, oxetazaína y similares.

(12-2) Anestésicos generales

- 5 (i) Anestésicos de inhalación (por ejemplo, éter, halotano, óxido nitroso, influran, enflurano)

(ii) Anestésicos intravenosos (por ejemplo, hidrocloruro de ketamina, droperidol, tiopental sódico, tiamilal sódico, pentobarbital) y similares.

(13) Antagonistas narcóticos

Levalorfan, nalorfina, naloxona y sales de los mismos, etc.

- 10 (14) Fármacos antiulcerosos

Metoclopramida, hidrocloruro de histidina, lansoprazol, metoclopramida, pirenzepina, cimetidina, ranitidina, famotidina, urogastrina, oxetazina, proglumida, omeprazol, sucralfato, sulpirida, cetraxato, gefarnato, aldiox, teprenona, prostaglandina, etc.

(15) Fármacos para el tratamiento de la hiperlipidemia

- 15 Inhibidores de la HMG-Co reductasa (por ejemplo, fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina, etc.), agentes del sistema de fibrato (por ejemplo, simfibrato, clofibrato de aluminio, clinofibrato, fenofibrato, etc.), adsorbentes de ácido biliar (por ejemplo, colestiramina, etc.), preparación de ácido nicotínico (por ejemplo, nicomol, niceritrol, nicotinato de tocoferol, etc.), probucol y derivados del mismo, derivado de ácido graso poliinsaturado (por ejemplo, eicosapentanoato de etilo, polieno fosfatidilcolina, melinamida, etc.), esteroides de plantas (por ejemplo, γ -orizanól, esteroide de soja, etc.), elastasa,
- 20 dextrano sulfato de sodio, inhibidores de la escualeno sintasa, inhibidores de escualeno epoxidasa, inhibidores de CETP, éster etílico del ácido 2-cloro-3-(4-(2-metil-2-fenil propoxi)fenil)propiónico (Chem. Pharm. Bull), 38, 2792-2796 (1990), promotor del receptor de LDL, inhibidores de la absorción de colesterol (Ezetimibe, etc.), inhibidores de MTP, inhibidores del transportador de ácidos biliares ileales, ligandos de SCAP, ligandos de FXR, etc.

(16) Fármacos para el tratamiento de la arteriosclerosis

- 25 Inhibidores de MMP, inhibidores de quimasa, inhibidores de ACAT (avasimibe, eflucimibe, etc.), apoAI Milano y sus análogos, inhibidores del receptor *scavenger*, inhibidores de la 15-lipoxigenasa, inhibidores de la fosfolipasa A2, activador de ABCA1, ligando LXR, inhibidores de la esfingomielinasa, activador de paraoxonasa, agonistas del receptor de estrógenos, etc.

(17) Fármacos de elevación del HDL

- 30 Inhibidores de la escualeno sintasa, inhibidores de CETP, activadores de LPL, etc.

(18) Fármacos de estabilización de placas inestables

Inhibidores de MMP, inhibidores de quimasa, inhibidores de ACAT, agentes de retracción de la placa rica en lípidos, etc.

(19) Agentes protectores del miocardio

- 35 Agentes orales para ATP-K cardíaca, antagonistas de endotelina, antagonistas de urotensina, etc.

(20) Fármacos para tratar el hipotiroidismo

Tiroides disecado (Chireoid), levotiroxina sódica (Thyradin-S), lio-tironina sódica (tironina, tiromina) y similares.

(21) Fármacos para el tratamiento del síndrome nefrótico

- 40 Prednisolona (predonina), succinato sódico de prednisolona (predonina), succinato sódico de metilprednisolona (Solu-Medrol), betametasona (Rinderon), y similares.

(22) Agentes para el tratamiento de la insuficiencia renal crónica

Diuréticos (por ejemplo, furosemida (Lasix), bumetanida (Lunetoron), azosemida (Diart)). Agentes antihipertensivos (por ejemplo, inhibidores de ACE, maleato de enalapril (Renivace), antagonistas del calcio (manidipino), bloqueadores de los receptores alfa, antagonistas de AII (candesartán)) y similares.

- 45 (23) Diuréticos

Diuréticos derivados de tiazidas (bencilhidroclorotiazida, ciclopentiazida, etiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, metilclotiazida, penflutiazida, politiazida, triclormetiazida, etc.), diuréticos de bucle (clortalidona, clofenamida, indapamida, mefrusida, meticrano, sotolazona, tripamida, quinetazona, metolazona, furosemida, etc.), diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, triamtereno, etc.).

5 (24) Fármacos antihipertensivos

(i) Agentes simpaticolíticos

Agonistas α_2 (por ejemplo, clonidina, guanabenz, guanfacina, metildopa, etc.), gangliolíticos (por ejemplo, hexametonio, trimetafán, etc.), bloqueadores presinápticos (por ejemplo, alseroxilon, dimetilamino reserpina, rescinamina, reserpina, sirosingopina, etc.), bloqueadores de neuronas (por ejemplo, betanidina, guanetidina, etc.),
10 bloqueadores α_1 (por ejemplo, bunazosina, doxazosina, prazosina, terazosina, urapidilo, etc.), bloqueadores β (por ejemplo, propranolol, nadolol, timolol, nipradilol, bunitrolol, indenolol, penbutolol, carteolol, carvedilol, pindolol, acebutolol, atenolol, bisoprolol, metoprolol, labetalol, amosulalol, arotinolol, etc.) y similares.

(ii) Vasodilatadores

Antagonistas de los canales de calcio (por ejemplo, manidipino, nicardipino, nilvadipino, nisoldipino, nitrendipino, benidipino, amlodipino, aranidipino, etc.), ftalazinas (por ejemplo, budralazina, cadralazina, ecarazina, hidralazina, todralazina, etc.) y similares.

(iii) Inhibidores de ACE

Alacepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, lisinopril, temocapril, trandolapril, quinapril, imidapril, benazepril, perindopril, etc.

20 (iv) Antagonistas de AII

Losartán, candesartán, valsartán, telmisartán, irbesartán, forasartan, etc.

(V) Diuréticos

(por ejemplo, dichos diuréticos, etc.).

(25) Fármacos para tratar la insuficiencia cardíaca

Cardiotónicos (por ejemplo, digitoxina, digoxina, metildigoxina, lanatósido C, proscillaridina, etc.), agonistas α (por ejemplo, epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dopamina, docarpamina, dobutamina, denopamina, etc.), inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, amrinona, milrinona, hidrocloruro de olprinona, etc.) sensibilizadores de los canales de calcio (por ejemplo, pimobendan, etc.), nitrovasodilatadores (por ejemplo, nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, etc.), inhibidores de ACE (por ejemplo, dichos inhibidores de ACE, etc.), diuréticos (por ejemplo, dichos diuréticos, etc.), carperitida, ubidecarenona, vesnarinona, aminofilina, etc.

(26) Relajantes musculares

Pridinol, tubocurarina, pancuronio, hidrocloruro de tolperisona, carbamato de clorfenesina, baclofeno, clormezanona, mefenesina, chlorzoxazona, eperisona, tizanidina, etc.

(27) Fármacos antiepilépticos

35 Fenitoína, etosuximida, acetazolamida, clordiazepóxido, trimetadiona, carbamazepina, fenobarbital, primidona, sultiamo, valproato de sodio, clonazepam, diazepam, nitrazepam, etc.

(28) Cardiotónicos

Aminofilina, etilefrina, dopamina, dobutamina, denopamina, aminofilina, amrinona, pimobendano, ubidecarenona, digitoxina, digoxina, metildigoxina, lanatósido C, G-estrofantina, etc.

40 (29) Vasodilatadores

Oxifedrina, diltiazem, tolazolina, hexobendina, bametan, clonidina, metildopa, guanabenz, etc.

(30) Vasoconstrictores

Dopamina, dobutamina denopamina, etc.

(31) Fármacos para el tratamiento de la arritmia

45 (i) Bloqueadores de los canales de sodio (por ejemplo, quinidina, procainamida, disopiramida, ajmalina, cibenzolina,

lidocaína, difenilhidantoína, mexiletina, propafenona, flecainida, pilsicainida, fenitoína, etc.)

(ii) Bloqueadores β (por ejemplo, propranolol, alprenolol, bufetolol, oxprenolol, atenolol, acebutolol, metoprolol, bisoprolol, pindolol, carteolol, arotinolol, etc.)

(iii) Bloqueadores de los canales de potasio (por ejemplo, amiodarona, etc.)

5 (iv) Bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, verapamilo, diltiazem, etc.), y similares.

(32) Vasopresores

Dopamina, dobutamina, denopamina, digitoxina, digoxina, metildigoxina, lanatósido C, G-estrofantina, etc.

(33) Fármacos para el tratamiento de la diabetes mellitus

10 Agentes de sulfonilurea (por ejemplo, tolbutamida, clorpropamida, glicopiramida, acetohexamida, tolazamida, glibenclamida, glibuzol, etc.), agentes de biguanida (por ejemplo, hidrocloreto de metformina, hidrocloreto de buformina, etc.), inhibidores de α -glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, etc.), sensibilizadores de insulina (por ejemplo, pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona, etc.), insulina, glucagón, agentes para tratar las complicaciones de la diabetes (por ejemplo, epalrestat, etc.), inhibidores de DPP4 (por ejemplo, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, linagliptina, etc.) y similares.

15 (34) Tranquilizantes

Diazepam, lorazepam, oxazepam, clordiazepóxido, medazepam, oxazolam, cloxazolam, clotiazepam, bromazepam, etizolam, fludiazepam, hidroxyzina, etc.

(35) Antipsicóticos

20 Hidrocloreto de clorpromazina, proclorperazina, trifluoperazina, hidrocloreto de tioridazina, maleato de perfenazina, enantato de flufenazina, maleato de proclorperazina, maleato de levomepromazina, hidrocloreto de prometazina, haloperidol, bromperidol, espiperona, reserpina, hidrocloreto de clocapramina, sulpirida, zotepina, etc.

(36) Fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

(i) Inhibidores de la colinesterasa tales como donepezilo, rivastigmina, galantamina, etc.

(ii) Activadores de la función cerebral, etc., tales como idebenona, memantina, vinpocetina, etc.

25 (37) Agentes antiparkinsonianos

L-DOPA, deprenilo, carbidopa + levodopa, pergolida, ropinirol, cabergolina, pramipexol, entacapona, lazabemida, etc.

(38) Fármacos para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica

Riluzol, mecasermina, gabapentina, etc.

(39) Antidepresivos

30 Imipramina, clomipramina, noxiptilina, fenelzina, hidrocloreto de amitriptilina, hidrocloreto de nortriptilina, amoxapina, hidrocloreto de mianserina, hidrocloreto de maprotilina, sulpirida, maleato de fluvoxamina, hidrocloreto de trazodona, etc.

(40) Fármacos para el tratamiento de la esquizofrenia

Olanzapina, risperidona, quetiapina, iloperidona, etc.

35 (41) Fármacos anti cáncer

6-O-(N-cloroacetilcarbamoil)fumagilol, bleomicina, metotrexato, actinomicina D, mitomicina C, daunorubicina, adriamicina, neocarzinostatina, arabinósido de citosina, fluorouracilo, tetrahidrofuril-5-fluorouracilo, picibanil, lentinan, levamisol, bestatina, azimexon, glicirricina, hidrocloreto de doxorubicina, hidrocloreto de aclarubicina, hidrocloreto de bleomicina, sulfato de peplomicina, sulfato de vincristina, sulfato de vinblastina, hidrocloreto de irinotecán, ciclofosfamida, melfalán, busulfano, tiotepa, hidrocloreto de procarbazona, cisplatino, azatioprina, mercaptopurina, tegafur, carmofur, citarabina, metiltestosterona, propionato de testosterona, enantato de testosterona, mepitiostano, fosfestrol, acetato de clormadinona, acetato de leuporelina, acetato de buserelina, paclitaxel, docetaxel, oxaliplatino, vincristina, vinblastina, cisplatino, carboplatino, bortezomib, etc.

(42) Fármacos vitamínicos

45 (i) Tipos de Vitamina A: Vitamina A₁, Vitamina A₂ y palmitato de retinol

- (ii) Tipos de Vitamina D: Vitamina D₁, D₂, D₃, D₄ y D₅
- (iii) Tipos de Vitamina E: α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol, ácido nicotínico dl-alfa-tocoferoles
- (iv) Tipos de Vitamina K: Vitamina K₁, K₂, K₃ y K₄
- (v) Ácido fólico (vitamina M)
- 5 (vi) Tipos de Vitamina B: Vitamina B₁, Vitamina B₂, Vitamina B₃, Vitamina B₅, Vitamina B₆ y Vitamina B₁₂
- (vii) Biotina (Vitamina H), etc.
- (43) Derivados vitamínicos
- 10 Varios derivados vitamínicos tales como, por ejemplo, ácido ascórbico, derivados de la Vitamina D₃ tales como 5,6-trans-colecalciferol, 2,5-hidroxicolecalciferol y 1- α -hidroxicolecalciferol, etc., derivados de la Vitamina D₂ tales como 5,6-trans-ergocalciferol, etc., etc.
- (44) Fármacos antialérgicos
- Difenhidramina, clorfeniramina, tripeleennamina, clemizol, difenilpiralina, metoxifenamina, cromoglicato disódico, tranilast, repirinast, amlexanox, ibudilast, ketotifeno, terfenadina, mequitazina, azelastina, epinastina, hidrocloreto de ozagrel, pranlukast hidrato, seratrodist, etc.
- 15 (45) Fármacos antiasmáticos
- Hidrocloreto de isoprenalina, sulfato de salbutamol, hidrocloreto de procaterol, sulfato de terbutalina, hidrocloreto de trimetoprim, hidrocloreto de tulobuterol, sulfato de orciprenalina, hidrobromuro de fenoterol, hidrocloreto de efedrina, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, bromuro de flutropio, teofilina, aminofilina, cromoglicato disódico, tranilast, repirinast, ibudilast, ketotifeno, terfenadina, mequitazina, azelastina, epinastina, hidrocloreto de ozagrel, pranlukast hidrato, seratrodist, dexametasona, prednisona, hidrocortisona, propionato de beclometasona, etc.
- 20 (46) Fármacos para el tratamiento de la dermatitis atópica
- Cromoglicato disódico, etc.
- (47) Fármacos para el tratamiento de la rinitis alérgica
- Cromoglicato disódico, maleato de clorfeniramina, tartrato de alimemazina, fumarato de clemastina, hidrocloreto de homoclorciclizina, terfenadina, mequitazina, etc.
- 25 (48) Fármacos para el tratamiento de la polaquiuria/micción involuntaria
- Hidrocloreto de flavoxato, etc.
- (49) Fármacos antisépticos
- 30 Compuestos peptídicos tales como rBPI-21 (proteína que aumenta la permeabilidad bactericida), BI-51017 (antitrombina III), SC-59735 (rTFPI), acetilhidrolasa r-PAF, LY-203638 (proteína C r-activada), anticuerpo anti TNF- α , anticuerpo anti CD14, CytoFab, fosfatasa alcalina (inactivador de LPS), etc., compuestos no peptídicos, tales como JTE-607, eritorano, S-5920, FR-167653, ONO-1714, ONO-5046 (sivelestat), GW-273629, RWJ-67657, GR-270773, NOX-100, GR-270773, NOX-100, INO-1001, etc., y similares.
- (50) Fármacos para mejorar el pronóstico después de cirugía de revascularización coronaria
- 35 Eritorano, etc.
- (51) Antieméticos
- Derivados de fenotiazina, antagonistas del receptor 5-HT₃, etc.
- (52) Agentes para la prevención de metahemoglobina elevada
- Azul de metileno, ácido ascórbico, etc.
- 40 (53) Agentes anticitocinas
- (I) Preparaciones proteicas
- (i) Inhibidores de TNF

Etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, PASSTNF- α , receptor soluble de TNF- α , proteína de unión a TNF- α , anticuerpo anti TNF- α , etc.

(ii) Inhibidores de la interleucina-1

Anakinra (antagonistas de los receptores de interleucina-1), receptor soluble de interleucina-1, etc.

5 (iii) Inhibidores de la interleucina-6

Tocilizumab (anticuerpo anti receptor interleucina-6), anticuerpo anti interleucina-6, etc.

(iv) Fármacos de interleucina-10

Interleucina-10, etc.

(v) Inhibidores de interleucina-12/23

10 Ustekinumab, briakinumab (anticuerpo anti interleucina-23/12), etc.

(vi) Inhibidores de la interleucina-17

Secukinumab, ixekizumab, brodalumab, etc.

(II) Preparaciones no proteicas

(i) Inhibidores de MAPK

15 BMS-582949, etc.

(ii) Fármacos de control de genes

Inhibidores de moléculas relacionadas con las transducciones de señales tales como NF- κ , NF κ B, IKK-1, IKK-2, AP-1, etc.

(iii) Inhibidores de la producción de citocinas

20 Iguratimod, tetomilast, etc.

(iv) Inhibidores de la enzima convertidora de TNF- α

(v) Inhibidores de la enzima convertidora de interleucina-1 β

VX-765, etc.

(vi) Antagonistas de interleucina-6

25 HMPL-004, etc.

(vii) Inhibidores de interleucina-8

Antagonistas de IL-8, antagonistas de CXCR1 y CXCR2, cefalexina, etc.

(viii) Antagonistas de quimiocinas

Antagonistas de CCR9 (CCX-282, CCX-O25), antagonistas de MCP-1, etc.

30 (ix) Antagonistas del receptor de interleucina-2

Denileukina, diftotox, etc.

(x) Vacunas terapéuticas

Vacuna contra TNF- α , etc.

(xi) Fármacos de terapia génica

35 Fármacos de terapia génica que tienen el objetivo de elevar la expresión de los genes que tienen efecto antiinflamatorio tales como la interleucina-4, interleucina-10, receptor soluble de interleucina-1, receptor soluble de TNF- α , etc.

(xii) Compuestos antisentido

ISIS-104838, etc.

(54) Inhibidores de la integrina

Natalizumab, vedolizumab, AJM300, TRK-170, E-6007, etc.

Fármacos antidepresivos (por ejemplo, amitriptilina, imipramina, clomipramina, desipramina, doxepina, nortriptilina, duloxetina, milnacipran, fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, etc.)

- 5 Fármacos anticonvulsivos (por ejemplo, carbamazepina, pregabalina, gabapentina, lamotrigina, fenitoína, ácido valproico, etc.)

Narcóticos (por ejemplo, morfina, oxicodona, fentanilo, metadona, codeína, tramadol, etc.).

(55) Otros

Hidroxiam, diacereína, acetato de megestrol, nicergolina, prostaglandinas, etc.

- 10 Durante el uso en combinación, los tiempos de administración del compuesto de la presente invención y del fármaco co-utilizado no están limitados, y los compuestos de la presente invención y el fármaco co-utilizado se pueden administrar al mismo tiempo o a diferentes tiempos con respecto a un sujeto de administración. Si la dosis del fármaco co-utilizado coincide con la dosis utilizada clínicamente, entonces la dosis co-utilizada se puede seleccionar adecuadamente dependiendo del sujeto de administración, de la vía de administración, de la enfermedad y de la combinación.

- 15 La forma de administración de la combinación no está limitada en particular, y el compuesto de la presente invención y el fármaco co-utilizado se pueden combinar durante la administración. Como tal forma de administración, por ejemplo, se pueden proponer (1) la administración de una preparación farmacéutica única obtenida por la formulación del compuesto de la presente invención y un fármaco co-utilizado al mismo tiempo, (2) la administración al mismo tiempo y por la misma vía de administración de dos tipos de preparaciones farmacéuticas en las que el compuesto de la presente invención y el fármaco co-utilizado se formulan por separado, (3) la administración a diferentes tiempos pero por la misma vía de administración de dos tipos de preparaciones farmacéuticas en las que el compuesto de la presente invención y el fármaco co-utilizado se formulan por separado, (4) la administración al mismo tiempo pero por diferentes vías de administración de dos tipos de preparaciones farmacéuticas en las que el compuesto de la presente invención y el fármaco co-utilizado se formulan por separado, y (5) la administración a tiempos diferentes y por diferentes vías de administración de dos tipos de preparaciones farmacéuticas en las que el compuesto de la presente invención y el fármaco co-utilizado se formulan por separado, (por ejemplo, administración de fármaco co-utilizado después de haber administrado el compuesto de la presente invención o administración en el orden inverso a esto).

- 20 La relación en la mezcla del compuesto de la presente invención y el fármaco co-utilizado en el agente de uso combinado de la presente invención se puede seleccionar en forma adecuada dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad, etc.

- 25 Por ejemplo, el contenido del compuesto de la presente invención en el agente de uso combinado de la presente invención, difiere dependiendo de la forma de preparación, sin embargo, dicho contenido por lo general es de aproximadamente 0,01 a 100 % en peso, con preferencia de aproximadamente 0,1 a 50 % en peso, y con mayor preferencia de aproximadamente 0,5 a 20 % en peso con respecto al total de la preparación farmacéutica.

- 30 El contenido del fármaco co-utilizado en el agente de uso combinado de la presente invención, difiere dependiendo de la forma de la preparación, sin embargo, dicho contenido por lo general es de aproximadamente 0,01 a 100 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 50 % en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 20 % en peso con respecto al total de la preparación farmacéutica.

- 35 El contenido de aditivo tal como un vehículo, etc. en el agente de uso combinado de la presente invención, difiere dependiendo de la forma de la preparación, sin embargo dicho contenido por lo general es de aproximadamente 1 a 99,99 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 10 a 90 % en peso con respecto al total de la preparación farmacéutica.

- 40 Además, el compuesto de la presente invención y el fármaco co-utilizado pueden estar contenidos en contenidos similares cuando cada uno se formula respectivamente en una forma farmacéutica por separado.

- 45 La dosis varía dependiendo del tipo de compuesto de la presente invención, de la vía de administración, de los síntomas y la edad del paciente, etc., y, por ejemplo, cuando el compuesto (I) se administra por vía oral a un paciente (de aproximadamente 60 kg de peso) con neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN), dolor neuropático inducido por quimioterapia (CINP), lesión hepática y/o lesión por isquemia-reperfusión (IRI), se administran al día de aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a 20 mg/kg de peso corporal al día, ya sea en una dosis de administración o dividida en varias veces.

La dosis cuando el fármaco de la presente invención es una preparación de liberación lenta varía dependiendo del tipo y contenido de compuesto (I), de la forma del agente, de la duración de liberación del fármaco, del animal sujeto

de administración (por ejemplo, un mamífero tal como ratón, rata, hámster, cobaya, conejo, gato, perro, vaca, caballo, cerdo, oveja, mono, ser humano, etc.) y del propósito de la administración, pero por ejemplo cuando se aplica por administración parenteral, se deben liberar de aproximadamente 0,1 a 100 mg de compuesto (I) de la preparación farmacéutica administrada en una semana.

- 5 El fármaco co-utilizado se puede establecer en una cantidad dentro de un intervalo con el que las reacciones adversas no son un problema. La dosis diaria del fármaco co-utilizado varía dependiendo de la severidad de los síntomas, la edad, el sexo, el peso corporal y la sensibilidad del sujeto de administración, de la duración de la administración, el intervalo, las propiedades, el compuesto y el tipo de preparación del fármaco y el tipo de ingrediente activo; y no está limitada en particular, sin embargo, por lo general la dosis de fármaco por administración oral es de aproximadamente 0,001 a 2000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 500 mg, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 100 mg por 1 kg de peso corporal del mamífero; dividido en 1 a 4 veces al día.

- 10 Cuando se administra un fármaco co-utilizado de la presente invención, el compuesto de la presente invención y el fármaco co-utilizado se pueden administrar en los mismos períodos de tiempo, o se pueden administrar en diferentes períodos de tiempo. Cuando se administran en diferentes períodos, la diferencia de tiempo varía dependiendo del ingrediente activo administrado, del método de formulación y administración, sin embargo, por ejemplo, cuando el fármaco co-utilizado se administra primero, se puede adoptar un método en donde el compuesto de la presente invención se administra en un tiempo de 1 minuto a 3 días, preferiblemente de 10 minutos a 1 día, aún más preferiblemente de 15 minutos a 1 hora, después de la administración del fármaco co-utilizado. Cuando se administra primero el compuesto de la presente invención, se puede adoptar un método en donde el fármaco co-utilizado se administra en un tiempo de 1 minuto a 1 día, preferiblemente de 10 minutos a 6 horas, más preferiblemente de 15 minutos a 1 hora, después de la administración del compuesto de la presente invención.

Ejemplos

- La presente invención se describirá ahora en detalle con referencia a los siguientes ejemplos, Ejemplos de ensayo y Ejemplos de preparación, pero la invención no está de ninguna manera limitada por estos, y por otra parte se pueden hacer cambios a los mismos dentro de un intervalo que no se desvíe del alcance de la presente invención.

- En los siguientes ejemplos, "temperatura ambiente" normalmente significa de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C. Las relaciones que se muestran para los disolventes mixtos significan relaciones en volumen, a menos que se indique otra cosa en particular. % significa % en peso, a menos que se indique otra cosa en particular.

- En la HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución) una descripción de C18, significa que se utilizó gel de sílice unida a octadecilo. Las relaciones de los disolventes de elución significan relaciones en volumen a menos que se indique otra cosa en particular.

En los siguientes ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas.

mp: punto de fusión

MS: espectro de masas

- 35 $[M+H]^+$ (M-H) $^-$: picos de iones moleculares

M: concentración molar

N: Normal

CDCl₃: cloroformo deuterado

DMSO-d₆: dimetilsulfóxido deuterado

- 40 ¹H NMR: resonancia magnética nuclear de protones

LC/MS: cromatografía de líquidos con espectrómetro de masas

ESI: ionización por electropulverización

APCI: ionización química a presión atmosférica

SFC: cromatografía de fluidos supercríticos

- 45 THF: tetrahidrofurano

DME: 1,2-dimetoxietano

IPE: diisopropil éter

DMF: N,N-dimetilformamida

DMA: N,N-dimetilacetamida

NMP: N-metil-2-pirrolidona

DMSO: dimetilsulfóxido

5 CPBA: ácido m-cloroperbenzoico

TMSOTf: triflato de trimetilsililo

DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno.

10 La ^1H NMR se midió con NMR con transformada de Fourier. Se utilizó ACD/SpecManager (nombre de marca), etc. para el análisis. No se proporciona descripción de los picos extremadamente ligeros de los protones de, por ejemplo, grupos hidroxilo y grupos amino, etc.

15 La MS se midió utilizando LC/MS. El método de ionización utilizado fue un método ESI o un método APCI. Los datos descritos son los valores reales (encontrados). Normalmente se ven los picos de iones moleculares, pero cuando un compuesto tiene un grupo t-butoxicarbonilo, se puede observar un pico después de la eliminación de un grupo terc-butoxicarbonilo o de un grupo terc-butilo como un ion fragmento. Por otra parte, en el caso de un compuesto que tiene un grupo hidroxilo, se puede observar un pico después de la eliminación de H_2O . En el caso de una sal, por lo general se observa un pico de ion fragmento o el pico del ion molecular del compuesto.

En la rotación óptica ($(\alpha)_D$), la unidad de concentración de la muestra (c) es g/100 mL.

Para los valores de análisis elemental (Anal), se proporcionan los valores teóricos (calculados) y los valores reales (encontrados).

20 Ejemplo 1

6-((4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonyl)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (una mezcla de 4 estereoisómeros)

Etapas A

25 Se añadió borohidruro de sodio (1,7 g) con enfriamiento con hielo a una solución en etanol (60 mL) de 4-cloroindan-1-ona (5,0 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. Se eliminó aproximadamente la mitad del disolvente por destilación a presión reducida, y se añadió agua al residuo y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y se obtuvo 4-cloroindan-1-ol (5,0 g) como un sólido blanco.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,77 (1H, d, J = 7,2 Hz), 1,91 a 2,03 (1H, m), 2,47 a 2,59 (1H, m), 2,79 a 2,90 (1H, m), 3,05 a 3,16 (1H, m), 5,25 a 5,32 (1H, m), 7,17 a 7,33 (3H, m).

30 Etapa B

35 Se añadió tribromuro de fósforo (2,8 mL) a 0 °C a una solución en éter dietílico (70 mL) de 4-cloroindan-1-ol (5,0 g) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante cuatro horas. Se diluyó la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y se obtuvo 1-bromo-4-cloroindano (6,83 g) como una sustancia oleosa incolora.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,47 a 2,72 (2H, m), 2,92 a 3,05 (1H, m), 3,11 a 3,26 (1H, m), 5,57 (1H, dd, J = 6,2, 2,5 Hz), 7,15 a 7,26 (2H, m), 7,31 (1H, d, J = 7,6 Hz).

Etapas C

40 Se añadió carbonato de potasio (7,74 g) a temperatura ambiente a una mezcla de glutaraldehído (solución acuosa 5,6 M, 150 mL) y (dietoxifosforil)acetato de etilo (115 mL), y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante una hora. Se añadió una solución acuosa (300 mL) de carbonato de potasio (116 g) a la mezcla de reacción, y se agitó durante la noche a la misma temperatura. Se añadió cloruro de sodio (100 g) a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. El extracto líquido se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo 6-hidroxyciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (54,6 g) como una sustancia oleosa incolora.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,29 a 1,34 (3H, m), 1,54 a 1,62 (1H, m), 1,71 a 1,85 (3H, m), 2,10 a 2,30 (2H, m), 3,13 (1H, d, J = 2,6 Hz), 4,24 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,54 (1H, brs), 7,10 (1H, t, J = 4,0 Hz).

Etapas D

Se añadieron sucesivamente N,N-dimetil-4-aminopiridina (3,88 g) y anhídrido acético (90 mL) a temperatura ambiente a una solución en piridina (350 mL) de 6-hidroxyciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (54,0 g), y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo 6-acetoxyciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (42,0 g) como una sustancia oleosa incolora.

MS: $[M+H]^+$ 213,2.

Etapa E

Se añadieron sucesivamente trietilamina (30,3 mL) y tioacetato de potasio (27,1 g) a temperatura ambiente a una solución en etanol (320 mL) de 6-acetoxyciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (42,0 g), y se agitó la mezcla durante la noche a la misma temperatura. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se añadió agua al residuo y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto líquido con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio, y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo 6-(acetilsulfanil)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (37,1 g) como una sustancia oleosa incolora.

MS: $[M+H]^+$ 229,2.

Etapa F

Se añadió ácido clorhídrico 4 N (solución en acetato de etilo, 203 mL) a temperatura ambiente a una solución en etanol (200 mL) de 6-(acetilsulfanil)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (37,0 g) y se agitó la mezcla durante la noche a 50 °C. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al residuo y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo 6-sulfanilciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (21,0 g) como una sustancia oleosa incolora.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,31 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,66 a 1,75 (1H, m), 1,85 a 1,97 (3H, m), 2,11 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,14 a 2,38 (2H, m), 4,1 a 4,8 (1H, m), 4,18 a 4,28 (2H, m), 6,92 a 6,96 (1H, m).

Etapa G

Se añadió DBU (0,18 mL) con enfriamiento con hielo a una mezcla de 6-sulfanilciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (200 mg), 1-bromo-4-cloroindano (249 mg) y DMF (4 mL), y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio, y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo 6-((4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfanil)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (una mezcla de 4 estereoisómeros) (338 mg) como una sustancia oleosa incolora.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,28 a 1,34 (3H, m), 1,68 a 1,85 (2H, m), 1,88 a 2,04 (2H, m), 2,13 a 2,30 (2H, m), 2,30 a 2,45 (1H, m), 2,51 a 2,67 (1H, m), 2,87 a 2,98 (1H, m), 3,8 a 3,20 (1H, m), 3,97 (1H, d, $J = 14,4$ Hz), 4,17 a 4,27 (2H, m), 4,50 a 4,60 (1H, m), 6,94 a 6,99 (1H, m), 7,9 a 7,21 (2H, m), 7,23 a 7,33 (1H, m).

Etapa H

Se añadió mCPBA (4,14 g, 72%) con enfriamiento con hielo a una mezcla de 6-((4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfanil)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (una mezcla de 4 estereoisómeros) (338 mg) y acetonitrilo (4 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. Se diluyó la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo 6-((4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonil)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (una mezcla de 4 estereoisómeros) (342 mg) como una sustancia oleosa incolora.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,30 a 1,40 (3H, m), 1,53 a 1,79 (2H, m), 1,94 a 2,15 (1H, m), 2,17 a 2,32 (1H, m), 2,35 a 2,52 (2,5H, m), 2,58 a 2,75 (1H, m), 2,86 a 3,09 (1,5H, m), 3,21 a 3,36 (1H, m), 4,22 a 4,31 (2H, m), 4,36 a 4,41 (0,5H, m), 4,59 a 4,64 (0,5H, m), 4,86 a 4,92 (1H, m), 7,15 a 7,24 (1H, m), 7,28 a 7,32 (1H, m), 7,38 a 7,45 (1H, m), 7,48 (0,5H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,62 (0,5H, d, $J = 7,6$ Hz).

Ejemplo 2

(2R,3R)-8-((4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato

de etilo (una mezcla de 4 diastereoisómeros)

Etapa A

Se añadió borohidruro de sodio (52,5 g) con enfriamiento con hielo a una solución en metanol (1000 mL) de (4S,5S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-dicarboxilato de dimetilo (87 mL) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante una hora y a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y después se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y después se extrajo ocho veces con acetato de etilo. Los extractos líquidos se reunieron y se secaron con sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y se obtuvo ((4R,5R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-diil)dimetanol (64,8 g) como una sustancia oleosa de color pajizo.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,30 (6H, s), 3,40 a 3,58 (4H, m), 3,67 a 3,82 (2H, m), 4,81 (2H, t, J = 5,7 Hz).

Etapa B

Se añadió Amberlyst 15 en forma hidrógeno (4,8 g, adquiridos de Sigma-Aldrich) a temperatura ambiente a una mezcla de ((4R,5R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-diil)dimetanol (86 g), metanol (121 mL) y agua (1205 mL), y se agitó la mezcla durante la noche a 60 °C. Los sólidos se eliminaron por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió etanol al residuo, y se concentró la mezcla hasta sequedad. Los sólidos obtenidos se trituraron con mortero, y se lavaron con una mezcla líquida de hexano/IPE = 1/1, y se obtuvo (2R,3R)-butano-1,2,3,4-tetraol (51,7 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,48 a 2,53 (2H, m), 3,28 a 3,43 (4H, m), 4,22 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,35 a 4,48 (2H, m).

Etapa C

Se añadió cloruro de benzoílo (103 mL) a temperatura ambiente a una solución en NMP (1000 mL) de (2R,3R)-butano-1,2,3,4-tetraol (51,7 g) y se agitó la mezcla a 50 °C durante dos horas. Se añadió agua (1500 mL) a la mezcla de reacción y los sólidos formados se recuperaron por filtración y se lavaron con agua. Los sólidos obtenidos se disolvieron en acetato de etilo y se lavaron con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y los sólidos obtenidos se recrystalizaron en acetato de etilo/hexano, y se obtuvo dibenzoato de (2R,3R)-2,3-dihidroxibutano-1,4-diilo (77,3 g).

MS, encontrado: 353,0.

Etapa D

Se añadió clorotrimetilsilano (62,8 mL) con enfriamiento con hielo a una mezcla de dibenzoato de (2R,3R)-2,3-dihidroxibutano-1,4-diilo (77,3 g), N,N-dimetil-4-aminopiridina (2,86 g), trietilamina (71,8 mL) y DMF (780 mL), y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante una hora. Se diluyó la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Los sólidos obtenidos se lavaron con hexano, y se obtuvo dibenzoato de (2R,3R)-2,3-bis((trimetilsilil)oxi)butano-1,4-diilo (105 g).

MS, encontrado: 475,2.

Etapa E

Se añadió una solución en THF (300 mL) de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (100 g) mientras se calentaba a reflujo a una mezcla de carbonato de dietilo (189 g), t-butoxido de potasio (216 g) y THF (900 mL), y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante cinco horas. Los sólidos recuperados por filtración se lavaron con acetato de etilo y se disolvieron en agua (100 mL), y después se añadieron a una mezcla líquida de agua (50 mL) y ácido acético (50 mL) mientras se enfriaba con hielo, y después se extrajeron tres veces con acetato de etilo. Los extractos líquidos se reunieron y se lavaron con agua (dos veces), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de magnesio y se filtraron utilizando gel de sílice. El filtrado se concentró a presión reducida, y se obtuvo 8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno-7-carboxilato de etilo (101 g) como una sustancia oleosa.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,13 a 1,21 (3H, m), 1,76 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,33 a 2,42 (4H, m), 3,86 a 3,99 (6H, m), 12,14 (1H, s).

Etapa F

Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (124 mL) a -78 °C a una mezcla de 8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno-7-carboxilato de etilo (115 g), N-etil-N-(1-metiletil)propan-2-amina (106 mL) y tolueno (1008 mL), y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después, se eliminó aproximadamente

la mitad del disolvente orgánico por destilación a presión reducida, y la mezcla obtenida se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos líquidos se reunieron y se lavaron con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y se obtuvo 8-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno-7-carboxilato de etilo (181 g).

5 MS: $[M+H]^+$ 361,0.

Etapa G

Se añadió tioacetato de potasio (91 g) a temperatura ambiente a una solución en DMSO (500 mL) de 8-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno-7-carboxilato de etilo (144 g) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante seis horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio, y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo 8-(acetilsulfanil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno-7-carboxilato de etilo (71,8 g) como una sustancia oleosa de color pajizo.

MS, encontrado: 309,0.

15 Etapa H

Se añadió ácido clorhídrico 4 N (una solución en acetato de etilo, 345 mL) con enfriamiento con hielo a una solución en THF (500 mL) de 8-(acetilsulfanil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno-7-carboxilato de etilo (79,1 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante seis horas, y después se añadió más ácido clorhídrico 4 N (una solución en acetato de etilo, 1036 mL), y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 500 mL, y después se diluyó con agua, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con agua, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo 6-(acetilsulfanil)-3-oxociclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (59,1 g) como una sustancia oleosa de color pajizo.

MS = $(M-H)^-$ 241,0.

Etapa I

Se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (20,2 g) con enfriamiento con hielo a una mezcla de 6-(acetilsulfanil)-3-oxociclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (18,5 g), trimetoximetano (40,5 g) y metanol (382 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante seis horas. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y el disolvente orgánico se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se extrajo dos veces con acetato de etilo, y los extractos se reunieron y se lavaron con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Un procedimiento en donde se añadió tolueno al residuo y después se eliminó por destilación al vacío, se repitió varias veces, y de esta manera se obtuvo 6-(acetilsulfanil)-3,3-dimetoxiciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (22,6 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,27 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,70 a 1,83 (1H, m), 1,84 a 1,96 (1H, m), 1,98 a 2,08 (1H, m), 2,12 a 2,28 (1H, m), 2,32 (3H, s), 3,25 (3H, s), 3,30 (3H, s), 4,15 a 4,26 (2H, m), 4,63 a 4,70 (1H, m), 6,81 a 7,03 (1H, m).

Etapa J

Se añadió TMSOTf (755 μL) con enfriamiento con hielo a una mezcla de 6-(acetilsulfanil)-3,3-dimetoxiciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (24 g), dibenzoato de (2R,3R)-2,3-bis((trimetilsilil)oxi)butano-1,4-diilo (39,5 g) y acetonitrilo (550 mL), y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). Los sólidos obtenidos se lavaron con hexano y se obtuvo (2R,3R)-8-(acetilsulfanil)-2,3-bis((benzoiloxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (una mezcla de 2 diastereoisómeros) (41,5 g).

MS, encontrado: 577,1.

Etapa K

Se añadió carbonato de potasio (86 mg) con enfriamiento con hielo a una mezcla de (2R,3R)-8-(acetilsulfanil)-2,3-bis((benzoiloxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (una mezcla de 2 diastereoisómeros) (115 mg), 1-bromo-4-cloroindano (48 mg) y metanol (4 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico 1 N y se llevó a cabo la extracción con una mezcla líquida de acetato de etilo/THF. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo (2R,3R)-8-((4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfanil)-

2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (una mezcla de 4 diastereoisómeros) (62,0 mg) como una sustancia oleosa incolora.

MS, encontrado: 477,4.

Etapa L

- 5 Se añadió mCPBA (66,7 mg, 74 %) con enfriamiento con hielo a una solución en acetonitrilo (2 mL) de (2R,3R)-8-((4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfanil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (una mezcla de 4 diastereoisómeros) (62,0 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo (2R,3R)-8-((4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (una mezcla de 4 diastereoisómeros) (57 mg).

- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,30 a 1,41 (3H, m), 1,83 a 1,95 (1H, m), 2,7 a 2,15 (1H, m), 2,27 a 2,51 (3,5H, m), 2,59 a 2,71 (1H, m), 2,84 a 2,93 (0,5H, m), 2,96 a 3,11 (1H, m), 3,20 a 3,33 (1H, m), 3,68 a 3,77 (2H, m), 3,78 a 3,91 (2H, m), 3,98 a 4,04 (0,5H, m), 4,07 a 4,36 (5H, m), 4,55 a 4,60 (0,5H, m), 4,84 a 4,93 (1H, m), 6,92 a 6,97 (0,5H, m), 6,99 a 7,04 (0,5H, m), 7,16 a 7,23 (1H, m), 7,29 a 7,34 (1H, m), 7,45 a 7,50 (0,5H, m), 7,52 a 7,59 (0,5H, m).

Ejemplo 3

(2S,3S)-8-((4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (una mezcla de 4 diastereoisómeros)

20 Etapa A

Se añadió Amberlyst 15 en forma hidrógeno (1,0 g, adquirido de Sigma-Aldrich) a temperatura ambiente a la mezcla de ((4S,5S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-diil)dimetanol (30,0 g), metanol (28 mL) y agua (280 mL), y se agitó la mezcla durante la noche a 60 °C. Los sólidos se eliminaron por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Los sólidos obtenidos se lavaron con hexano, y se obtuvo (2S,3S) butano-1,2,3,4-tetraol (22,1 g).

- 25 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,32 a 3,48 (6H, m), 4,21 (2H, d, $J = 5,3$ Hz), 4,37 a 4,44 (2H, m).

Etapa B

- 30 Se añadió cloruro de benzoílo (39,8 mL) a temperatura ambiente a una solución en NMP (200 mL) de (2S,3S)-butano-1,2,3,4-tetraol (19,0 g) y se agitó la mezcla a 50 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después, se añadió agua (800 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante dos horas. Los sólidos se recuperaron por filtración y se disolvieron en acetato de etilo y se secaron con sulfato de sodio. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y los sólidos obtenidos se lavaron con una mezcla líquida de acetato de etilo/hexano, y se obtuvo dibenzoato de (2S,3S)-2,3-dihidroxibutano-1,4-diilo (31,6 g).

MS, encontrado: 353,1.

Etapa C

- 35 Se añadió clorotrimetilsilano (16,3 mL) con enfriamiento con hielo a una mezcla de dibenzoato de (2S,3S)-2,3-dihidroxibutano-1,4-diilo (20,0 g), N,N-dimetil-4-aminopiridina (0,74 g), trietilamina (18,6 mL) y DMF (300 mL), y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante dos horas. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y se obtuvo dibenzoato de (2S,3S)-2,3-bis((trimetilsilil)oxi)butano-1,4-diilo (22,5 g) como un sólido blanco.

- 40 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,15 a 0,19 (18H, m), 4,9 a 4,16 (2H, m), 4,34 a 4,43 (2H, m), 4,47 a 4,57 (2H, m), 7,42 a 7,51 (4H, m), 7,51 a 7,60 (2H, m), 8,3 a 8,8 (4H, m).

Etapa D

- 45 Se añadió TMSOTf (176 μL) con enfriamiento con hielo a una mezcla de 6-(acetilsulfanil)-3,3-dimetoxiciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (5,61 g), dibenzoato de (2S,3S)-2,3-bis((trimetilsilil)oxi)butano-1,4-diilo (12,0 g) y acetonitrilo (100 mL), y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). Los sólidos obtenidos se recrystalizaron en acetato de etilo/hexano y se obtuvo (2S,3S)-8-(acetilsulfanil)-2,3-bis((benzoiloxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (una mezcla de 2 diastereoisómeros) (10,1 g).

MS, encontrado: 577,1.

Etapa E

Se añadió carbonato de potasio (202 mg) con enfriamiento con hielo a una mezcla de (2S,3S)-8-(acetilsulfanil)-2,3-bis((benzoiloxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (una mezcla de 2 diastereoisómeros) (270 mg), 1-bromo-4-cloroindano (113 mg) y metanol (8 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico 1 N y se llevó a cabo la extracción con una mezcla líquida de acetato de etilo/THF. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo (2S,3S)-8-((4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfanil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (una mezcla de 4 diastereoisómeros) (177 mg) como una sustancia oleosa incolora.

MS, encontrado: 477,3.

Etapa F

Se añadió mCPBA (205 mg, 72 %) con enfriamiento con hielo a una solución en acetonitrilo (4 mL) de (2S,3S)-8-((4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfanil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (una mezcla de 4 diastereoisómeros) (177 mg) y se agitó la mezcla a 50 °C durante tres horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y después se separó y se recuperó dos veces utilizando HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contiene 0,1 % de TFA)) y se obtuvo (2S,3S)-8-((4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (una mezcla de 4 diastereoisómeros) (26,0 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,32 a 1,38 (3H, m), 1,91 a 2,07 (2H, m), 2,39 a 2,61 (3H, m), 2,82 a 3,04 (2H, m), 3,22 a 3,32 (1H, m), 3,67 a 3,75 (2H, m), 3,81 a 3,90 (2H, m), 4,01 a 4,35 (6H, m), 4,54 a 4,92 (2H, m), 6,91 a 7,03 (1H, m), 7,17 a 7,23 (1H, m), 7,29 a 7,33 (1H, m), 7,47 a 7,58 (1H, m).

Ejemplo 4

6-((7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonil)-3-hidrox ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (racemato, de baja polaridad)

Ejemplo 5

6-((7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonil)-3-hidrox ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (racemato, de alta polaridad)

Etapa A

Se añadió borohidruro de sodio (3,41 g) con enfriamiento con hielo a una solución en etanol (200 mL) de 7-cloroindan-1-ona (10,0 g) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Aproximadamente la mitad del disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y se añadió agua al residuo y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo 7-cloroindan-1-ol (8,82 g) como una sustancia oleosa de color pajizo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,06 a 2,16 (1H, m), 2,30 (1H, d, J = 2,9 Hz), 2,37 a 2,47 (1H, m), 2,82 a 2,91 (1H, m), 3,15 a 3,24 (1H, m), 5,40 a 5,45 (1H, m), 7,14 a 7,23 (3H, m).

Etapa B

Una solución en éter dietílico (10 mL) de tribromuro de fósforo (5,43 mL) se añadió a 0 °C a una solución en éter dietílico (200 mL) de 7-cloroindan-1-ol (8,82 g) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante dos horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y se obtuvo 1-bromo-7-cloroindano (11,8 g) como una sustancia oleosa de color pajizo.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,51 a 2,58 (2H, m), 2,87 a 2,96 (1H, m), 3,22 a 3,37 (1H, m), 5,56 a 5,62 (1H, m), 7,14 a 7,22 (3H, m).

Etapa C

Se añadió borohidruro de sodio (0,24 g) con enfriamiento con hielo a una mezcla de 6-(acetilsulfanil)-3-oxociclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (1,56 g), cloruro de cerio (III) (2,88 g), etanol (35 mL), y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante tres horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente

se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo 3-hidroxi-6-sulfanilciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (configuración relativa única) (361 mg) como una sustancia oleosa incolora.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,32 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,75 (1H, brs), 1,84 a 1,93 (1H, m), 1,99 a 2,12 (3H, m), 2,19 (1H, d, J = 7,2 Hz), 3,95 a 4,02 (1H, m), 4,25 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,34 a 4,41 (1H, m), 6,76 a 6,79 (1H, m).

Etapa D

Se añadió carbonato de potasio (247 mg) con enfriamiento con hielo a una mezcla de 3-hidroxi-6-sulfanilciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (configuración relativa única) (361 mg), 1-bromo-7-cloroindano (413 mg) y metanol (6 mL), y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante dos horas. La mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo 6-((7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfanil)-3-hidroxyciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (una mezcla de 4 estereoisómeros) (245 mg) como una sustancia oleosa incolora.

MS, encontrado: 375,1.

Etapa E

Se añadió mCPBA (646 mg, 72 %) con enfriamiento con hielo a una solución en acetonitrilo (8 mL) de 6-((7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfanil)-3-hidroxyciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (una mezcla de 4 estereoisómeros) (432 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante cinco horas. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se recuperaron una fracción de un compuesto de baja polaridad y una fracción de un compuesto de alta polaridad, y estas fracciones se concentraron respectivamente, y se obtuvo 6-((7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonil)-3-hidroxyciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (racemato).

Compuesto de baja polaridad (rendimiento 37 mg) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,83 a 2,14 (4H, m), 2,32 a 2,51 (2H, m), 2,82 a 2,99 (2H, m), 3,36 a 3,48 (1H, m), 4,27 a 4,35 (3H, m), 4,85 a 4,90 (1H, m), 5,06 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,19 a 7,25 (4H, m).

Compuesto de alta polaridad (rendimiento 57 mg) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,24 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,87 a 2,16 (4H, m), 2,47 a 2,64 (2H, m), 2,70 a 2,80 (1H, m), 2,86 a 2,95 (1H, m), 3,45 a 3,59 (1H, m), 4,16 a 4,26 (2H, m), 4,30 a 4,39 (1H, m), 4,52 a 4,57 (1H, m), 5,10 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,19 a 7,25 (4H, m).

Ejemplo 6

(2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo

Etapa A

Se añadió carbonato de potasio (5,70 g) con enfriamiento con hielo a una mezcla de (2R,3R)-8-(acetilsulfanil)-2,3-bis((benzoiloxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (una mezcla de 2 diastereoisómeros) (7,63 g), 1-bromo-7-cloroindano (3,19 g) y metanol (100 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico 1 N, y se llevó a cabo la extracción con una mezcla líquida de acetato de etilo/THF. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo (2R,3R)-8-((7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfanil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (una mezcla de 4 diastereoisómeros) (3,86 g) como un sólido incoloro.

MS, encontrado: 477,1.

Etapa B

Se añadió mCPBA (4,68 g, 72 %) con enfriamiento con hielo a una mezcla de (2R,3R)-8-((7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfanil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (una mezcla de 4 diastereoisómeros) (3,86 g), acetonitrilo (60 mL) y DMF (30 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante cuatro horas. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo (2R,3R)-8-((7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (una mezcla de 4

diastereoisómeros) (3,23 g) como una sustancia oleosa incolora.

MS, encontrado: 504,1.

Etapas C

- 5 Se separó y se recuperó (2R,3R)-8-((7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonyl)-2,3-bis(hidroxi metil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (una mezcla de 4 diastereoisómeros) (100 mg) utilizando HPLC (columna = CHIRALPAK IC, 50 mm ID x 500 mmL, fase móvil: hexano/acetato de etilo = 20/80), y las fracciones del primer pico y del segundo pico se recuperaron, se reunieron y se concentraron (50 mg). Se separaron y se recuperaron 30 mg del residuo por HPLC (columna = CHIRALPAK IC, 50 mm ID x 500 mmL, fase móvil: 2-propanol), y la fracción del segundo pico se recuperó y se concentró, y de este modo se obtuvo (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonyl)-2,3-bis(hidroxi metil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (18 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,22 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,90 a 1,99 (2H, m), 2,14 a 2,32 (2H, m), 2,42 a 2,64 (3H, m), 2,71 a 2,80 (1H, m), 2,84 a 2,95 (1H, m), 3,43 a 3,57 (1H, m), 3,67 a 3,77 (2H, m), 3,80 a 3,93 (2H, m), 4,7 a 4,26 (4H, m), 4,57 (1H, d, J = 4,2 Hz), 5,10 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,97 a 7,00 (1H, m), 7,17 a 7,25 (3H, m).

El compuesto del Ejemplo 6 se puede sintetizar utilizando un método de síntesis siguiendo de la Etapa D a la Etapa I.

15 Etapas D

- Se añadió un complejo de sulfuro de dimetil-borano (12,1 mL) con enfriamiento con hielo bajo atmósfera de nitrógeno a una solución en THF (200 mL) de (3aR)-1-metil-3,3-difeniltetrahidro-3H-pirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol 1 M (solución en tolueno, 48,0 mL) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió una solución en THF (130 mL) de 7-cloroindan-1-ona (20,0 g) con enfriamiento con hielo a la mezcla de reacción, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante una hora. Se añadió metanol (48,6 mL) a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la concentración a presión reducida. El residuo se diluyó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con una mezcla líquida de acetato de etilo/THF. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y los extractos se reunieron y se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se filtró a través de gel de sílice y la elución se llevó a cabo con acetato de etilo. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). Los sólidos obtenidos se recrystalaron en tolueno/hexano, y se lavaron con un disolvente mixto de tolueno/hexano frío, y se obtuvo (1S)-7-cloroindan-1-ol (11,1 g). Pureza óptica de 99,8 % ee (condiciones analíticas; CHIRALCEL OD, 4,6 mm ID x 250 mmL, fase móvil: hexano/2-propanol = 90/10, caudal: 1,0 mL/min, temperatura de la columna: 30 °C)

- 30 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,11 (1H, dddd, J = 13,9, 8,6, 4,2, 3,2 Hz), 2,27 (1H, d, J = 3,8 Hz), 2,42 (1H, ddt, J = 14,1, 8,7, 6,9 Hz), 2,87 (1H, ddd, J = 16,3, 9,0, 4,2 Hz), 3,20 (1H, dt, J = 16,1, 7,8 Hz), 5,43 (1H, dt, J = 6,8, 3,4 Hz), 7,11 a 7,24 (3H, m).

El compuesto de la Etapa D también se puede sintetizar según el método de síntesis que se muestra en la Etapa D'.

(Etapa D')

- 35 A una suspensión de 7-cloroindan-1-ona (25,0 g), formiato de potasio (25,2 g), 2-propanol (1,242 mL) y agua (186 mL) se añadió cloro(((1S,2S)-(+)-2-amino-1,2-difeniletil)(4-toluenosulfonyl)amida)(p-cimeno)rutenio(II) (0,955 g) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante la noche a 50 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). Se añadió hexano (20 mL) al aceite obtenido, y se solidificó la mezcla en un congelador. Se añadió hexano (200 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido resultante se recogió por filtración, y se lavó con hexano. El sólido obtenido se recrystalizó en tolueno, y se obtuvo (1S)-7-cloroindan-1-ol (5,19 g) como un sólido blanco. Pureza óptica de 99,5 % ee (condiciones de análisis; columna: CHIRALCEL ODH, 4,6 mm ID x 250 mmL, fase móvil: hexano/2-propanol = 90/10, caudal: 1,0 mL/min, temperatura de la columna: 30 °C). Las aguas madres y los lavados se reunieron y se concentraron a sequedad, y el sólido obtenido se recrystalizó en hexano, y se obtuvo (1S)-7-cloroindan-1-ol (13,2 g) adicional como un sólido blanco. Pureza óptica de 99,5 % ee (condiciones de análisis; columna: CHIRALCEL ODH, 4,6 mm ID x 250 mmL, fase móvil: hexano/2-propanol = 90/10, caudal: 1,0 mL/min, temperatura de la columna: 30 °C).

Etapas E

- 50 Se añadió tribromuro de fósforo (2,80 mL) a 10 °C a una solución en éter dietílico (150 mL) de (1S)-7-cloroindan-1-ol (5,0 g) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante dos horas. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y se obtuvo (1R)-1-bromo-7-cloroindano (6,13 g) como una sustancia oleosa incolora.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,52 a 2,59 (2H, m), 2,87 a 2,97 (1H, m), 3,22 a 3,37 (1H, m), 5,57 a 5,62 (1H, m), 7,15 a 7,23 (3H, m).

Etapas F

- 5 Se añadió carbonato de potasio (11,9 g) con enfriamiento con hielo a una solución en metanol (281 mL) de (2R,3R)-8-(acetilsulfanil)-2,3-bis((benzoiloxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (una mezcla de 2 diastereoisómeros) (15,6 g) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante una hora. Se añadió ácido clorhídrico 1 N (215 mL) a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo (2R,3R)-2,3-bis(hidroximetil)-8-sulfanil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (una mezcla de 2 diastereoisómeros) (6,39 g) como una sustancia oleosa de color pajizo.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,32 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,81 a 2,03 (3H, m), 2,07 a 2,36 (4H, m), 3,66 a 4,32 (9H, m), 6,47 a 6,63 (1H, m).

Etapas G

- 15 Se cristalizó (2R,3R)-2,3-bis(hidroximetil)-8-sulfanil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (una mezcla de 2 diastereoisómeros) (7,50 g) en tolueno (5 mL) y se pulverizó en un disolvente mixto de tolueno/IPE = 10/1. Los sólidos se recuperaron por filtración, y se obtuvo (2R,3R,8R)-2,3-bis(hidroximetil)-8-sulfanil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (1,82 g) como un sólido blanco.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,32 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,83 a 2,32 (7H, m), 3,65 a 4,34 (9H, m), 6,58 (1H, s).

Etapas H

- 20 Se añadió una solución en THF (19 mL) de DBU (2,28 g) con enfriamiento con hielo a una mezcla de (2R,3R,8R)-2,3-bis(hidroximetil)-8-sulfanil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (3,50 g), (1R)-1-bromo-7-cloroindano (3,99 g) y THF (38 mL), y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El aceite obtenido se mantuvo en un congelador durante 3 días, y se cristalizó en acetonitrilo utilizando el sólido parcialmente formado, y los sólidos recuperados por filtración se recrystalizaron en acetonitrilo/hexano, y se obtuvo (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfanil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (2,60 g) como un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,30 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,82 a 1,96 (3H, m), 2,02 a 2,40 (4H, m), 2,45 a 2,58 (1H, m), 2,89 (1H, dd, J = 16,3, 8,2 Hz), 3,23 a 3,36 (1H, m), 3,64 a 3,76 (2H, m), 3,79 a 3,95 (3H, m), 4,05 a 4,33 (4H, m), 4,68 (1H, d, J = 6,8 Hz), 6,54 (1H, s), 7,8 a 7,17 (3H, m).

Etapas I

- 35 Se añadió mCPBA (3,10 g, 70 %) con enfriamiento con hielo a una mezcla de (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfanil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (2,60 g), acetonitrilo (20 mL) y DMF (20 mL), y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con agua, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y el residuo se cristalizó en acetato de etilo/hexano. Los sólidos que se recuperaron por filtración se recrystalizaron en acetato de etilo/heptano, y se obtuvo (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (1,69 g) como un sólido blanco.

Ejemplo 7

- 45 (2S,3S,8R)-8-(((1S)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo

Etapas A

- 50 Se añadió carbonato de potasio (3,74 g) con enfriamiento con hielo a una mezcla de (2S,3S)-8-(acetilsulfanil)-2,3-bis((benzoiloxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (una mezcla de 2 diastereoisómeros) (5,0 g), 1-bromo-7-cloroindano (2,09 g) y metanol (80 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico 1 N, y se llevó a cabo la extracción con una mezcla líquida de acetato de etilo/THF. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo (2S,3S)-8-((7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfanil)-

2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (una mezcla de 4 diastereoisómeros) (2,16 g) como un sólido incoloro.

MS, encontrado: 477,1.

Etapa B

- 5 Se añadió mCPBA (2,84 g, 72 %) a temperatura ambiente a una mezcla de (2S,3S)-8-((7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfanil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (2,16 g), acetonitrilo (30 mL) y DMF (30 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante cinco horas. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo (2S,3S)-8-((7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (una mezcla de 4 diastereoisómeros) (1,60 g) como un sólido incoloro.

MS, encontrado: 509,1.

Etapa C

- 15 Se separó y se recuperó (2S,3S)-8-((7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (una mezcla de 4 diastereoisómeros) (800 mg) por HPLC (columna = CHIRALPAK IC, 50 mm ID x 500 mmL, fase móvil: hexano/acetato de etilo = 40/60), y se recuperó y se concentró la fracción fraccionada a partir del cuarto pico, y se obtuvo (2S,3S,8R)-8-(((1S)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (196 mg).
- 20 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,21 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,86 a 2,05 (3H, m), 2,15 a 2,28 (1H, m), 2,41 a 2,62 (3H, m), 2,71 a 2,81 (1H, m), 2,85 a 2,95 (1H, m), 3,44 a 3,57 (1H, m), 3,67 a 3,77 (2H, m), 3,81 a 3,91 (2H, m), 3,99 a 4,06 (1H, m), 4,10 a 4,26 (3H, m), 4,57 (1H, d, J = 4,9 Hz), 5,08 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,90 a 6,93 (1H, m), 7,17 a 7,25 (3H, m).

Ejemplo 8

- 25 (2S,3S)-8-((7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de 1-(metilciclopropil)metilo (una mezcla de 4 diastereoisómeros)

Etapa A

- 30 Se añadió una solución acuosa de hidróxido de bario octahidratado 0,75 M (23,7 mL) a una solución en acetonitrilo (60 mL) de (2S,3S)-8-((7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfanil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (una mezcla de 4 diastereoisómeros) (2,7 g) y se agitó la mezcla a 60 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se extrajo con solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó (pH = 3 a 4) con ácido clorhídrico 2 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y se obtuvo ácido (2S,3S)-8-((7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfanil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxílico (una mezcla de 4 diastereoisómeros) (2,45 g) como un sólido de color amarillo pálido.

MS, encontrado: 449,1.

Etapa B

- 40 Se añadió diazeno-1,2-dicarboxilato de dietilo (solución en tolueno al 40 %, 632 mg) con enfriamiento con hielo a una mezcla de ácido (2S,3S)-8-((7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfanil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxílico (una mezcla de 4 diastereoisómeros) (310 mg), (1-metilciclopropil)metanol (96 µL), trifenilfosfina (381 mg) y THF (6 mL), y se agitó la mezcla durante la noche mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo (2S,3S)-8-((7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfanil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de 1-(metilciclopropil)metilo (una mezcla de 4 diastereoisómeros) (206 mg) como un sólido incoloro.

MS, encontrado: 518,2.

Etapa C

- 50 Se añadió mCPBA (219 mg, 72 %) con enfriamiento con hielo a una mezcla de (2S,3S)-8-((7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfanil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de 1-(metilciclopropil)metilo (una mezcla de 4 diastereoisómeros) (206 mg), acetonitrilo (1,5 mL) y DMF (3 mL), y se agitó la mezcla a temperatura

ambiente durante cuatro horas. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo (2S,3S)-8-((7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de 1-metilciclopropil)metilo (una mezcla de 4 diastereoisómeros) (75 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0,33 a 0,57 (4H, m), 1,8 a 1,22 (3H, m), 1,77 a 2,08 (4H, m), 2,14 a 2,30 (1,5H, m), 2,35 a 2,53 (2H, m), 2,57 a 2,64 (0,5H, m), 2,71 a 2,99 (2H, m), 3,38 a 3,55 (1H, m), 3,66 a 3,76 (2H, m), 3,80 a 3,91 (2H, m), 4,00 a 4,11 (2H, m), 4,15 a 4,25 (1H, m), 4,53 a 4,57 (0,5H, m), 4,91 a 4,99 (0,5H, m), 5,3 a 5,13 (1H, m), 6,91 a 7,04 (1H, m), 7,16 a 7,25 (3H, m).

Ejemplo 14

(2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-cloro-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo

Etapas A

Se añadió un complejo de sulfuro de dimetil-borano (15,0 mL) con enfriamiento con hielo bajo una atmósfera de nitrógeno a una solución en THF (100 mL) de (3aR)-1-metil-3,3-difeniltetrahydro-3H-pirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (3,0 g) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante una hora. Se añadió una solución en THF (20 mL) de 7-cloro-5-fluoroindan-1-ona (5,0 g) a -78 °C a la mezcla de reacción, y se agitó la mezcla durante la noche mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con enfriamiento con hielo con metanol, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo (1S)-7-cloro-5-fluoroindan-1-ol (4,87 g) como un sólido de color pajizo.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,08 a 2,21 (2H, m), 2,37 a 2,50 (1H, m), 2,80 a 2,91 (1H, m), 3,13 a 3,26 (1H, m), 5,35 a 5,41 (1H, m), 6,84 a 6,97 (2H, m).

Etapas B

Se añadió tribromuro de fósforo (505 µL) a -78 °C a una solución en éter dietílico (20 mL) de (1S)-7-cloro-5-fluoroindan-1-ol (1,0 g) y se agitó la mezcla durante dos horas mientras se calentaba a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y se obtuvo (1R)-1-bromo-7-cloro-5-fluoroindano (1,33 g) como una sustancia oleosa de color pajizo.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,54 a 2,62 (2H, m), 2,86 a 2,95 (1H, m), 3,22 a 3,36 (1H, m), 5,51 a 5,57 (1H, m), 6,85 a 6,99 (2H, m).

Etapas C

Se añadió DBU (0,16 mL) con enfriamiento con hielo a una mezcla de (2R,3R,8R)-2,3-bis(hidroximetil)-8-sulfanil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (286 mg), (1R)-1-bromo-7-cloro-5-fluoroindano (305 mg) y THF (6 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-cloro-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfanil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (450 mg) como una sustancia oleosa incolora.

MS, encontrado: 495,1.

Etapas D

Se añadió mCPBA (506 mg, 72 %) con enfriamiento con hielo a una mezcla de (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-cloro-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfanil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (454 mg), acetonitrilo (4 mL) y DMF (4 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante seis horas. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y después se cristalizó en acetato de etilo/hexano. Los sólidos recuperados por filtración se recrystalizaron dos veces en acetato de etilo/hexano, y se obtuvo (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-cloro-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (64 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,27 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,88 a 2,00 (2H, m), 2,13 a 2,27 (2H, m), 2,37 a 2,66 (3H, m), 2,68 a 2,77 (1H, m), 2,83 a 2,94 (1H, m), 3,43 a 3,57 (1H, m), 3,67 a 3,76 (2H, m), 3,80 a 3,93 (2H, m), 4,7 a 4,30 (4H,

m), 4,51 a 4,55 (1H, m), 5,09 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,89 a 7,01 (3H, m).

Ejemplo 15

(2S,3S,8R)-8-(((1S)-7-cloro-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo

5 Etapa A

Se separó y se recuperó (2S,3S)-8-(acetilsulfanil)-2,3-bis((benzoiloxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (una mezcla de 2 diastereoisómeros) (3,0 g) utilizando HPLC (columna = CHIRALPAK IA, 50 mm ID x 500 mmL, fase móvil: hexano/etanol = 50/50) y se concentró la fracción del primer pico, y se obtuvo (2S,3S,8R)-8-(acetilsulfanil)-2,3-bis((benzoiloxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (1,36 g) como un sólido blanco.

MS, encontrado: 577,2.

Etapa B

Se añadió carbonato de potasio (632 mg) con enfriamiento con hielo a una mezcla de (2S,3S,8R)-8-(acetilsulfanil)-2,3-bis((benzoiloxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (846 mg), metanol (8 mL) y THF (8 mL), y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante una hora. Se añadió clorotrimetilsilano (1,35 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se secó con sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo (2S,3S,8R)-2,3-bis(hidroximetil)-8-sulfanil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (368 mg) como una sustancia oleosa incolora.

MS = (M-H)⁻ 303,0.

Etapa C

Se añadió DBU (94 µL) con enfriamiento con hielo a una mezcla de (2S,3S,8R)-2,3-bis(hidroximetil)-8-sulfanil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (173 mg), (1R)-1-bromo-7-cloro-5-fluoroindano (184 mg) y THF (2 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo (2S,3S,8R)-8-(((1S)-7-cloro-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfanil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (145 mg) como una sustancia oleosa incolora.

MS, encontrado: 495,1.

Etapa D

Se añadió mCPBA (227 mg, 70 %) con enfriamiento con hielo a una mezcla de (2S,3S,8R)-8-(((1S)-7-cloro-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfanil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (145 mg), acetonitrilo (1 mL) y DMF (0,5 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y después se separó y se recuperó utilizando HPLC (columna = CHIRALPAK IA, 50 mm ID x 500 mmL, fase móvil: hexano/etanol = 20/80) y la fracción obtenida se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo (2S,3S,8R)-8-(((1S)-7-cloro-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (31 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1,27 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,87 a 1,96 (1H, m), 2,12 a 2,29 (1H, m), 2,33 a 2,47 (1H, m), 2,49 a 2,66 (2H, m), 2,68 a 2,80 (1H, m), 2,89 (1H, dd, J = 16,2, 8,7 Hz), 3,42 a 3,60 (1H, m), 3,67 a 3,78 (2H, m), 3,81 a 3,91 (2H, m), 3,98 a 4,08 (1H, m), 4,14 a 4,34 (3H, m), 4,52 (1H, d, J = 4,9 Hz), 5,08 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,88 a 6,94 (2H, m), 6,98 (1H, dd, J = 8,7, 1,9 Hz).

Ejemplo 16

(2R,3R,8R)-8-((8-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)sulfonil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (diastereoisómero único, el primer pico)

50 Ejemplo 17

(2R,3R,8R)-8-((8-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)sulfonil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-

carboxilato de etilo (diastereoisómero único, el segundo pico)

Etapa A

Una mezcla de 3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (5,90 g), hidrócloruro de O-metilhidroxilamina (5,06 g), piridina (4 mL) y etanol (80 mL) se calentó a reflujo durante dos horas y 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo N-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-imina (6,96 g) como una sustancia oleosa incolora.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,68 a 1,81 (2H, m), 2,63 a 2,73 (4H, m), 3,90 (3H, s), 7,14 a 7,23 (2H, m), 7,24 a 7,32 (1H, m), 7,77 a 7,88 (1H, m).

Etapa B

Se añadió acetato de paladio (II) (106 mg) a temperatura ambiente a una mezcla de N-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-imina (1,65 g), N-clorosuccinimida (1,32 g) y ácido acético (60 mL), y se agitó la mezcla a 90 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N y la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo 8-cloro-N-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-imina (1,78 g) como una sustancia oleosa incolora.

MS: [M+H]⁺ 210,1.

Etapa C

Una mezcla de 8-cloro-N-metoxi-3,4-dihidro-naftalen-1(2H)-imina (1,78 g), ácido clorhídrico 6 N (30 mL) y DME (20 mL) se calentó a reflujo durante tres horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo 8-cloro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (1,34 g) como una sustancia oleosa incolora.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,94 a 2,07 (2H, m), 2,62 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,96 (2H, t, J = 6,2 Hz), 7,29 a 7,41 (2H, m), 7,43 a 7,51 (1H, m).

Etapa D

Se añadió borohidruro de sodio (0,63 g) con enfriamiento con hielo a una solución en etanol (50 mL) de 8-cloro-3,4-dihidro-naftalen-1(2H)-ona (2,0 g) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Aproximadamente la mitad del disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y se añadió agua al residuo, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (2,03 g) como un sólido incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,73 a 1,84 (2H, m), 1,91 a 2,03 (1H, m), 2,15 a 2,24 (1H, m), 2,36 (1H, dd, J = 3,8, 1,1 Hz), 2,64 a 2,77 (1H, m), 2,81 a 2,91 (1H, m), 5,6 a 5,11 (1H, m), 7,2 a 7,7 (1H, m), 7,14 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,21 a 7,25 (1H, m).

Etapa E

Se añadió 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (2,03 g) a 0 °C a una solución en éter dietílico (50 mL) de tribromuro de fósforo (1,05 mL) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante dos horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y se obtuvo 1-bromo-8-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (2,54 g) como una sustancia oleosa de color pajizo.

MS = (M-H)⁻ 244,8.

Etapa F

Se añadió DBU (0,125 mL) con enfriamiento con hielo a una mezcla de (2R,3R,8R)-2,3-bis(hidroximetil)-8-sulfanil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (230 mg), 1-bromo-8-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (186 mg) y THF (6 mL), y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con

sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo (2R,3R,8R)-8-((8-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)sulfonil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (una mezcla de 2 diastereoisómeros) (269 mg) como un sólido incoloro.

5 MS, encontrado: 491,2.

Etapa G

Se añadió mCPBA (302 mg, 72 %) con enfriamiento con hielo a una mezcla de (2R,3R,8R)-8-((8-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)sulfonil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (una mezcla de 2 diastereoisómeros) (269 mg), acetonitrilo (3 mL) y DMF (3 mL), y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y después se separó y se recuperó utilizando HPLC (columna = CHIRALPAK AD, 50 mm ID x 500 mmL, fase móvil: hexano/2-propanol = 75/25). Cada una de las fracciones del primer pico y del segundo pico se concentraron, y se obtuvo (2R,3R,8R)-8-((8-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)sulfonil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (como diastereoisómeros únicos).

El primer pico (rendimiento 98,5 mg) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,18 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,57 a 1,67 (1H, m), 1,87 a 1,99 (2H, m), 2,11 a 2,34 (4H, m), 2,49 a 2,74 (4H, m), 3,5 a 3,16 (1H, m), 3,66 a 3,75 (2H, m), 3,80 a 3,92 (2H, m), 4,6 a 4,21 (4H, m), 4,56 (1H, d, J = 4,2 Hz), 5,20 (1H, dd, J = 7,6, 2,6 Hz), 6,96 a 6,98 (1H, m), 7,7 a 7,12 (1H, m), 7,20 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,26 a 7,29 (1H, m).

El segundo pico (rendimiento 45,5 mg) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,37 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,65 a 1,74 (1H, m), 1,84 a 2,10 (5H, m), 2,23 a 2,37 (2H, m), 2,63 a 2,75 (2H, m), 3,1 a 3,14 (1H, m), 3,66 a 3,75 (2H, m), 3,79 a 3,93 (2H, m), 4,00 a 4,23 (3H, m), 4,27 a 4,36 (2H, m), 4,87 (1H, d, J = 4,9 Hz), 5,27 (1H, dd, J = 6,4, 1,9 Hz), 6,93 a 6,97 (1H, m), 7,11 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,18 a 7,24 (1H, m), 7,27 a 7,31 (1H, m).

25 Ejemplo 18

(6R)-6-(((1S)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonil)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo

Etapa A

Se añadió DBU (0,37 mL) con enfriamiento con hielo a una mezcla de 6-sulfanilciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (0,42 g), (1R)-1-bromo-7-cloro-5-fluoroindano (0,63 g) y THF (5 mL), y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y después se separó y se recuperó utilizando HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contiene 0,1 % de TFA) y se concentró la fracción del primer pico, y se obtuvo (6R)-6-(((1S)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonil)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (270 mg) como una sustancia oleosa incolora.

MS, encontrado: 359,0.

Etapa B

Se añadió mCPBA (494 mg, 70 %) con enfriamiento con hielo a una mezcla de (6R)-6-(((1S)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonil)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (270 mg) y acetonitrilo (3 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (dos veces) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y después se recrystalizó en acetato de etilo/IPE. Los sólidos obtenidos se separaron y se recuperaron utilizando SFC (columna = CHIRALPAK AD-H, 20 mm ID x 250 mmL, fase móvil: dióxido de carbono/2-propanol = 90/10) y la fracción obtenida se concentró a presión reducida, y se obtuvo (6R)-6-(((1S)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonil)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo (176 mg) como un sólido de color marrón pálido.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,64 a 1,84 (2H, m), 1,96 a 2,34 (2H, m), 2,39 a 2,67 (3H, m), 2,76 (1H, dd, J = 14,2, 7,4 Hz), 2,89 (1H, dd, J = 16,1, 8,9 Hz), 3,43 a 3,61 (1H, m), 4,9 a 4,30 (2H, m), 4,59 (1H, d, J = 5,7 Hz), 5,11 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,14 a 7,25 (3H, m), 7,39 (1H, t, J = 4,0 Hz).

50 Ejemplo 19

(2S,3S,8R)-8-(((1S)-8-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)sulfonil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo

Etapa A

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió un complejo de sulfuro de dimetil-borano (2,91 mL) a -78 °C a una mezcla de (3aR)-1-metil-3,3-difenil tetrahidro-3H-pirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (0,61 g), 8-cloro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (1,0 g), y THF (30 mL), y se agitó durante la noche mientras se calentaba a temperatura ambiente. Se añadió metanol con enfriamiento con hielo a la mezcla de reacción, y se concentró la mezcla y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). Los sólidos obtenidos se recrystalizaron en tolueno/hexano, y se obtuvo (1S)-8-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (0,69 g) como un sólido incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,73 a 1,84 (2H, m), 1,91 a 2,04 (1H, m), 2,15 a 2,24 (1H, m), 2,36 (1H, dd, J = 3,8, 1,1 Hz), 2,64 a 2,77 (1H, m), 2,81 a 2,91 (1H, m), 5,6 a 5,11 (1H, m), 7,3 a 7,7 (1H, m), 7,14 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,21 a 7,25 (1H, m).

Etapa B

Se añadió tribromuro de fósforo (118 µL) a -10 °C a una solución en éter dietílico (4 mL) de (1S)-8-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (230 mg) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y se obtuvo (1R)-1-bromo-8-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (196 mg) como una sustancia oleosa de color marrón.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,88 a 2,02 (1H, m), 2,3 a 2,13 (1H, m), 2,23 a 2,41 (1H, m), 2,41 a 2,53 (1H, m), 2,79 a 3,07 (2H, m), 5,68 (1H, brs), 7,01 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,10 a 7,18 (1H, m), 7,19 a 7,25 (1H, m).

Etapa C

Se añadió DBU (0,15 mL) con enfriamiento con hielo a una mezcla de (2S,3S,8R)-2,3-bis(hidroximetil)-8-sulfanil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (368 mg), (1R)-1-bromo-8-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (196 mg) y THF (3 mL), y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se secó con sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo (2S,3S,8R)-8-(((1S)-8-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)sulfanil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (279 mg) como una sustancia oleosa incolora.

MS, encontrado: 491,2.

Etapa D

Se añadió mCPBA (367 mg, 70 %) con enfriamiento con hielo a una mezcla de (2S,3S,8R)-8-(((1S)-8-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)sulfanil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (279 mg) y acetonitrilo (5 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y después se separó y se recuperó utilizando SFC (columna = CHIRALCEL OJ-H, 20 mm ID x 250 mmL, fase móvil: dióxido de carbono/metanol = 86/14) y la fracción obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo/heptano, y se obtuvo (2S,3S,8R)-8-(((1S)-8-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)sulfonil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (47 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,18 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,57 a 1,70 (1H, m), 1,84 a 1,97 (2H, m), 2,00 a 2,09 (1H, m), 2,09 a 2,39 (3H, m), 2,46 a 2,55 (1H, m), 2,56 a 2,74 (3H, m), 3,2 a 3,18 (1H, m), 3,64 a 3,77 (2H, m), 3,80 a 3,93 (2H, m), 3,97 a 4,24 (4H, m), 4,55 (1H, d, J = 5,3 Hz), 5,19 (1H, dd, J = 7,6, 2,3 Hz), 6,86 a 6,92 (1H, m), 7,06- 7,13 (1H, m), 7,16 a 7,24 (1H, m), 7,28 (1H, s).

Ejemplo 20

3-(((1S)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonil)-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo (un diastereoisómero único)

Etapa A

Mientras se mantenía la temperatura interna a 20 °C o menos utilizando enfriamiento con hielo, se añadió (3R,4S)-tetrahidrofuran-3,4-diol (45,0 g) gota a gota a una solución acuosa (220 mL) de peryodato de sodio (97,0 g), y se agitó la mezcla a continuación durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron bicarbonato de sodio (7,26 g) y (dietoxifosforil)acetato de etilo (60,6 mL) a temperatura ambiente a la mezcla de reacción, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante tres horas. Se añadió bicarbonato de sodio (84,0 g) a la mezcla de reacción, y se agitó la mezcla durante la noche a una temperatura interna de 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después los sólidos se eliminaron por filtración. Los sólidos se lavaron con THF, y los lavados se reunieron con el

filtrado. Se añadió cloruro de sodio a la mezcla y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo dos veces más con una mezcla líquida de acetato de etilo/THF, y los extractos se reunieron y se secaron con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo 3-hidroxi-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo (25,8 g) como una sustancia oleosa de color pajizo.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,33 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,79 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 3,72 (1H, dd, $J = 11,9, 3,2$ Hz), 3,95 (1H, dd, $J = 11,7, 3,0$ Hz), 4,18 a 4,43 (5H, m), 7,4 a 7,8 (1H, m).

Etapa B

Se añadió trietilamina (31,2 mL) con enfriamiento con hielo a una solución en THF (300 mL) de 3-hidroxi-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo (25,8 g) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante diez minutos. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (14,5 mL) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico 1 N enfriado con hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. A una mezcla del residuo y tolueno (400 mL), se añadieron sucesivamente ácido tioacético (12,6 mL) y trietilamina (26,7 mL) bajo enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo 3-(acetilsulfanil)-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo (24,7 g) como una sustancia oleosa de color pajizo.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,28 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,34 (3H, s), 3,85 (1H, dd, $J = 11,9, 2,5$ Hz), 4,00 (1H, dd, $J = 12,1, 1,1$ Hz), 4,17 a 4,31 (3H, m), 4,37 a 4,46 (1H, m), 4,52 (1H, s a), 7,5 a 7,9 (1H, m).

Etapa C

Se añadió ácido clorhídrico 4 N (solución en acetato de etilo, 70 mL) a temperatura ambiente a una solución en etanol (70 mL) de 3-(acetilsulfanil)-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo (24,7 g) y se agitó la mezcla a 45 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo 3-sulfanil-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo (19,5 g) como una sustancia oleosa de color pajizo.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,32 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,23 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 3,67 a 3,75 (1H, m), 3,85 a 3,93 (1H, m), 4,01 (1H, dd, $J = 11,7, 1,9$ Hz), 4,22 a 4,32 (3H, m), 4,37 a 4,47 (1H, m), 6,82 a 6,86 (1H, m).

Etapa D

Se añadió DBU (0,34 mL) con enfriamiento con hielo a una mezcla de 3-sulfanil-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo (0,43 g), (1R)-1-bromo-7-cloroindano (0,63 g) y THF (5 mL), y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo 3-(((1S)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfanil)-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo (una mezcla de 2 diastereoisómeros) (0,32 g) como una sustancia oleosa incolora.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,23 a 1,40 (3H, m), 2,23 a 2,60 (2H, m), 2,77 a 2,96 (1H, m), 3,20 a 3,42 (1H, m), 3,70 (0,6 H, brs), 3,75 a 3,92 (1,4H, m), 4,05 (0,6H, dd, $J = 11,7, 1,5$ Hz), 4,16 a 4,33 (3,4H, m), 4,34 a 4,47 (1H, m), 4,53 (0,4H, d, $J = 6,4$ Hz), 4,79 (0,6H, d, $J = 6,8$ Hz), 6,85 a 6,92 (0,6H, m), 6,94 a 6,99 (0,4H, m), 7,6 a 7,21 (3H, m).

Etapa E

Se añadió mCPBA (0,58 g, 70 %) con enfriamiento con hielo a una mezcla de 3-(((1S)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfanil)-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo (una mezcla de 2 diastereoisómeros) (0,32 g) y acetonitrilo (3 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (dos veces) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y la fracción de alta polaridad se concentró a presión reducida. Del residuo obtenido, se separaron y se recuperaron 100 mg utilizando SFC (columna = CHIRALPAK AD-H, 20 mm ID x 250 mmL, fase móvil: dióxido de carbono/metanol = 77/23) y la fracción del primer pico se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo 3-(((1S)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonil)-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo (un diastereoisómero único) (36 mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,31 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,35 a 2,52 (1H, m), 2,67 (1H, dd, $J = 14,2, 7,4$ Hz), 2,87 (1H, dd, $J = 15,9, 8,7$ Hz), 3,40 a 3,57 (1H, m), 3,79 (1H, dd, $J = 12,7, 3,2$ Hz), 4,23 a 4,41 (4H, m), 4,52 a 4,63 (1H, m),

4,80 a 4,88 (1H, m), 5,24 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,15 a 7,25 (4H, m).

Ejemplo 21

(2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonil)-2,3-bis(metoximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo

5 Etapa A

Se añadió hidruro de sodio (1,26 g, aceite al 60 %) con enfriamiento con hielo a una mezcla de (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfanil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (5,72 g), yodometano (7,14 g) y DMF (50 mL), y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se lavó con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvo (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfanil)-2,3-bis(metoximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (5,91 g) como una sustancia oleosa de color pajizo.

MS, encontrado: 532,2.

15 Etapa B

Se añadió mCPBA (7,15 g, 65 %) con enfriamiento con hielo a una mezcla de (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfanil)-2,3-bis(metoximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (5,91 g), DMF (50 mL) y acetonitrilo (50 mL), y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto líquido se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en etanol/hexano, y los sólidos se recuperaron por filtración. Los sólidos obtenidos se recrystalizaron en acetato de etilo/heptano, y se obtuvo (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonil)-2,3-bis(metoximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo (3,47 g) como un sólido blanco.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,85 a 2,01 (1H, m), 2,15 a 2,35 (1H, m), 2,39 a 2,62 (3H, m), 2,76 (1H, dd, J = 14,4, 7,6 Hz), 2,88 (1H, dd, J = 16,2, 8,7 Hz), 3,40 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,44 a 3,66 (5H, m), 3,98 a 4,07 (1H, m), 4,8 a 4,27 (3H, m), 4,49 a 4,58 (1H, m), 5,07 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,05 (1H, s), 7,13 a 7,25 (3H, m).

Según los métodos mostrados en los ejemplos o métodos análogos a ellos, se produjeron los compuestos de los Ejemplos 9 a 13 de las siguientes tablas. Los compuestos de los Ejemplos se muestran en la siguiente tabla. MS en la tabla significa el valor real.

Tabla 1-1

Número de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
1	6-((4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonyl) ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo		368.9
2	(2R,3R)-8-((4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) sulfonyl)-2,3-bis(hidroxitometil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo		484.9
3	(2S,3S)-8-((4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) sulfonyl)-2,3-bis(hidroxitometil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo		485.1
4	6-((7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonyl)-3-hidroxiciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo		384.9
5	6-((7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonyl)-3-hidroxiciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo		384.9
6	(2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonyl)-2,3-bis(hidroxitometil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo		485.0
7	(2R,3S,8R)-8-(((1S)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonyl)-2,3-bis(hidroxitometil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo		485.0

Tabla 1-2

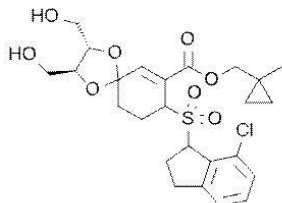
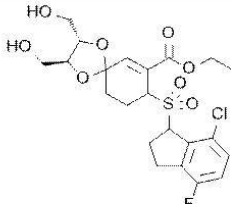
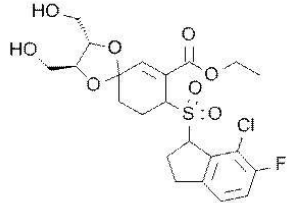
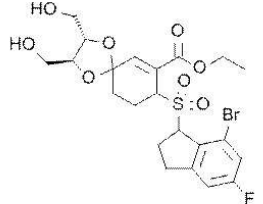
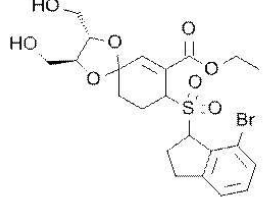
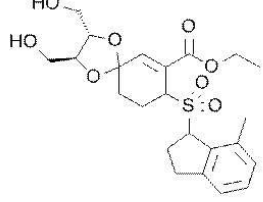
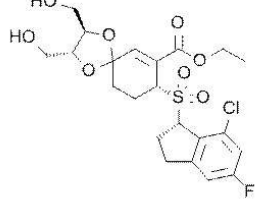
Número de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
8	(2S,3S)-8-((7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) sulfonil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de 1-(metilciclopropil)metilo		525.1
9	(2S,3S)-8-((7-cloro-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo		503.1
10	(2S,3S)-8-((7-cloro-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo		503.0
11	(2S,3S)-8-((7-bromo-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo		546.9
12	(2S,3S)-8-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo		531.0
13	(2S,3S)-2,3-bis(hidroximetil)-8-((7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo		
14	(2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-cloro-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonil)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo		503.0

Tabla 1-3

Número de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS
15	(2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-cloro-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonyl)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo		503.0
16	(2R,3R,8R)-8-(8-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)sulfonyl)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo		499.1
17	(2R,3R,8R)-8-(8-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)sulfonyl)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo		499.0
18	(6R)-6-(((1S)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonyl)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo		369.1
19	(2S,3S,8R)-8-(((1S)-8-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)sulfonyl)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo		499.1
20	3-(((1S)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonyl)-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo		371.0
21	(2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonyl)-2,3-bis(metoximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo		515.1

La NMR del compuesto del Ejemplo 13 se muestra a continuación.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,28 a 1,37 (3H, m), 2,7 a 2,30 (2H, m), 2,33 a 2,43 (3H, m), 2,46 a 2,67 (4H, m), 2,76 a

2,92 (2H, m), 3,33 a 3,47 (1H, m), 3,61 a 3,86 (4H, m), 3,98 a 4,11 (1H, m), 4,15 a 4,37 (4H, m), 4,64 a 4,77 (1H, m), 4,78 a 4,90 (0,25H, m), 5,03 a 5,09 (0,5H, m), 5,30 (0,25H, d, J = 7,9 Hz), 7,00 a 7,25 (4H, m).

Ejemplo de ensayo 1: Efecto inhibidor con respecto a la producción de NO

- 5 El efecto inhibidor sobre el TLR4 se determinó utilizando la tasa de inhibición debida al compuesto de ensayo con respecto a la producción de NO como resultado de la adición de lipopolisacárido (LPS) utilizando la línea celular de macrófagos murinos RAW264.7. Las células se ajustaron a 2×10^6 células/mL utilizando el medio de cultivo RPM1-1640 (exento de rojo de fenol) suplementado con suero fetal bovino inactivado al 10 %, y se sembraron en una placa de 384 pocillos para contener 6×10^4 células/30 μ L por pocillo. A continuación se cultivaron las células a 37 °C durante la noche bajo 5 % de CO₂/95 % de aire. El compuesto de ensayo disuelto en DMSO se diluyó 200 veces utilizando medio de cultivo RPM1-1640 y se ajustó para formar una concentración de compuesto 500 nM. El compuesto de ensayo preparado, 10 μ L (concentración final 100 nM) se añadió a las células, y se añadieron LPS (Sigma) e interferón γ de ratón (Wako Pure Chemicals) en cantidades de 10 μ L para formar concentraciones finales de 1,25 ng/mL y 0,2 ng/mL, respectivamente. Las células se cultivaron adicionalmente durante la noche, y después se midió la concentración del ion nitrito (metabolito de NO estable) en el sobrenadante del cultivo como un índice de la producción de NO. La concentración de ion nitrito se valoró añadiendo a 20 μ L del sobrenadante del cultivo 10 μ L de 2,3-diamino naftaleno (DAN) con 20 μ g/mL disuelto en HCl 0,2 N, incubando a temperatura ambiente durante diez minutos, y añadiendo después 10 μ L de NaOH 0,5 N, y midiendo el valor de fluorescencia a 460 nm (longitud de onda de excitación 355 nm) utilizando un lector de placas EnVision (Perkin Elmer). La tasa de inhibición de la producción de NO (%) se calculó utilizando el valor sin la adición del agente estimulante como control de inhibición del 100 %, y el valor sin la adición del compuesto como control de inhibición del 0 %. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Compuesto Núm.	Efecto inhibidor de la producción de NO a 100 nM (% de inhibición)
1	96
2	99
3	110
4	110
5	100
6	103
7	105
8	99
9	110
10	100
11	110
12	100
13	100
14	107
15	106
16	108
17	86
18	104
19	107
20	104
21	112

Ejemplo de ensayo 2: Efecto con respecto a la elevación de la concentración de TNF- α en sangre por la estimulación de LPS

Hay varios tipos de citocinas que se producen *in vivo* que acompañan a la respuesta inflamatoria y a la inmunidad anormal o similares. Por lo tanto, se investigó la acción del compuesto de ensayo con respecto al aumento de la concentración de TNF- α en sangre utilizando animales de laboratorio.

Se adquirieron ratones hembra BALB/c (de 6 semanas de edad), y, después de la cría preliminar durante aproximadamente 1 semana, los ratones se dividieron en grupos de cuatro animales. El compuesto de ensayo se disolvió en una solución acuosa de captisol al 10 % y se administró por vía intravenosa al grupo de ensayo a una dosis de 3 mg/kg. El disolvente se administró al grupo control de la misma manera. Se administró LPS (5 mg/kg) por vía intraperitoneal al grupo de ensayo y al grupo control una hora después de la administración del compuesto de ensayo o del disolvente, y se tomaron muestras de sangre una hora después. Se separó el suero de la sangre obtenida y se midió la concentración de TNF- α en el suero utilizando un kit de valoración fabricado por R&D Systems Inc. Las tasas de inhibición del grupo de ensayo con respecto al grupo de control se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Compuesto Núm.	Tasa de inhibición TNF- α en la sangre (% de inhibición)
6	93,1

Ejemplo de ensayo 3: Acción sobre la lesión hepática por estimulación con galactosamina/LPS

La acción sobre lesiones hepáticas por estimulación con galactosamina/LPS se evaluó por la elevación de la cantidad de alanina transaminasa en sangre (ALT) como un índice. Se administraron galactosamina (700 mg/kg) y LPS (5 μ g/kg) por vía intraperitoneal a ratones BALB/c (hembras, 7 semanas de edad, Japan Charles River). Después de 8 horas, se recogió la sangre en presencia de heparina. La sangre obtenida se centrifugó (4 °C, 10000 x rpm, 10 min), y se recogió el plasma sanguíneo, y se midió la cantidad de ALT en el plasma sanguíneo por medio de un aparato analítico automático Hitachi tipo 7180 (Hitachi High-Technologies Corporation). El compuesto 6 se disolvió en una solución de captisol al 10 % (0,3, 1, 3 mg/kg), y la solución se administró por vía intravenosa a los ratones en la vena de la cola 1 hora antes de la administración de galactosamina/LPS. La media $\pm$ error estándar de la cantidad de ALT en el plasma sanguíneo de cada grupo se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4

	Vehículo sin estimulación	Estimulación con Galactosamina/LPS			
		Vehículo	Compuesto Núm. 6 (mg/kg)		
			0,3	1	3
ALT (U/L)	83 $\pm$ 4	1,021 $\pm$ 185###	570 $\pm$ 94	361 $\pm$ 60**	104 $\pm$ 10***

Numero de muestra = 5 (grupo sin estimulación) o 10 (grupo de estimulación con Galactosamina/LPS), ###: P <0,001 vs. grupo sin estimulación/vehículo (test t de Aspin-Welch), **: P <0,005, ***: P <0,0005 vs. grupo de estimulación con galactosamina/LPS-vehículo (test de una cola de Shirley-Williams)

Como se muestra en la Tabla 4, el compuesto 6 (0,3, 1, 3 mg/kg) inhibió de forma significativa y dependiente de la dosis el aumento de la cantidad de ALT en el plasma sanguíneo debido a la estimulación con galactosamina/LPS. Como se desprende de los resultados, se sugiere que el compuesto 6 tiene efecto sobre la profilaxis o el tratamiento de las lesiones hepáticas.

Ejemplo de ensayo 4: Efecto inhibitor sobre la producción de TNF- α a partir de células de Kupffer humanas estimuladas con HMGB-1

La actividad inhibitora de la señal de TLR4 en células de Kupffer humanas se evaluó como una tasa de inhibición del compuesto de ensayo para TNF- α producida por la adición de HMGB-1 (SHINO-TEST), utilizando células primarias humanas de Kupffer (Núm. de Cat. HUKCCS, Núm. de Lote HK8226) adquiridas de GIBCO. La suspensión de células preparada en medio RPMI 1640-GlutaMAXTM suplementado con suero fetal bovino inactivado al 10 % se sembró en una placa de 96 pocillos recubierta de colágeno tipo I para contener 3,1 x 10⁴ células/100 μ L/pocillo. A continuación, las células se cultivaron durante 6 horas a 37 °C bajo 5 % de CO₂/95 % de aire para ser adheridas al fondo de la placa. Las células no adheridas se eliminaron por lavado con PBS, y se añadió el compuesto de ensayo disuelto en DMSO

a las células adheridas (concentración final: 1, 10, 100 nM), y la mezcla se cultivó durante 1 hora. Después, se añadió HMGB-1 a la misma (concentración final: 10 µg/mL), y se incubó la mezcla durante 24 horas más. La cantidad de producción de TNF-α contenida en el sobrenadante del cultivo se cuantificó por el método ELISA (R&D systems). La tasa de inhibición de la producción de TNF-α (%) se calculó utilizando el valor bajo la condición de exento de HMGB-1 como control con el 100 % de inhibición y el valor bajo la condición de exento de compuesto como control con 0 % de inhibición. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

Compuesto Núm.	Concentración del compuesto (nM)	Tasa de inhibición de la producción de TNFα (% de inhibición)
6	1	45
	10	82
	100	85

Ejemplo de ensayo 5: Evaluación de la acción analgésica sobre un ratón modelo de dolor neuropático inducido por oxaliplatino

El oxaliplatino se diluyó con solución salina a la concentración predeterminada, y se administró intraperitonealmente a ratones (C57BL/6N, machos, de 8 semanas de edad) a 0,3 mg/kg. El compuesto de ensayo se disolvió en una solución de captisol al 10 % o de captisol al 10 % conteniendo 0,1 % de N-metil-2-pirrolidona. El compuesto se administró intravenosamente (0,1 a 10 mg/kg de peso corporal) a los ratones inmediatamente antes de la administración intraperitoneal de varios fármacos anti cáncer. El umbral de dolor se midió 1 semana después de la administración de oxaliplatino. El umbral de dolor se evaluó como un valor ponderado (gramos) que muestra una reacción de pseudo-escape, cuando se presionó la almohadilla de la pata trasera derecha utilizando un dispositivo de presurización de tipo de equilibrio (Ugo Basile). Los resultados se muestran en la Tabla 6. Los valores de la tabla muestran la media ± error estándar de los valores ponderados.

Tabla 6

Normal		322,0 ± 22,0
Vehículo		83,3 ± 23,0
Compuesto Núm. 6	1 mg/kg	190,0 ± 46,1
	3 mg/kg	153,3 ± 46,1
	10 mg/kg	310,0 ± 45,6 [#]
Normal		273,3 ± 11,2
Vehículo		116,7 ± 20,3
Compuesto Núm. 14	0,1 mg/kg	208,0 ± 33,8
	0,3 mg/kg	215,0 ± 21,6
	1 mg/kg	310,0 ± 33,8 [#]
Normal		323,3 ± 32,0
Vehículo		121,7 ± 16,0
Compuesto Núm. 21	0,1 mg/kg	160,0 ± 29,7
	0,3 mg/kg	265,0 ± 58,5
	1 mg/kg	285,0 ± 19,3 [#]
Shirley-Williams [#] ; P < 0,01 vs. vehículo		

Preparación farmacéutica Ejemplo 1 (Producción de cápsulas)

5	1) Compuesto del Ejemplo 1	30 mg
	2) Celulosa en polvo fino	10 mg
	3) Lactosa	19 mg
	4) Estearato de magnesio	1 mg
	Total	60 mg

1), 2), 3) y 4) se mezclan, y se llenan en una cápsula de gelatina.

Preparación farmacéutica Ejemplo 2 (Producción de comprimidos)

10	1) Compuesto del Ejemplo 1	30 g
	2) Lactosa	50 g
	3) Almidón de maíz	15 g
	4) Carboximetilcelulosa de calcio	44 g
	5) Estearato de magnesio	1 g
	1000 comprimidos, total	140 g

15 Las cantidades totales de 1), 2) y 3) y 30 g de 4) se amasan con agua, la mezcla amasada se somete entonces a secado al vacío y granulación. Con dicho polvo granular se mezclan 14 g de 4) y 1 g de 5) y la mezcla se somete a compresión utilizando una máquina de formación de comprimidos. De esta manera, se obtienen 1000 comprimidos que contienen 30 mg de compuesto del Ejemplo 1 por comprimido.

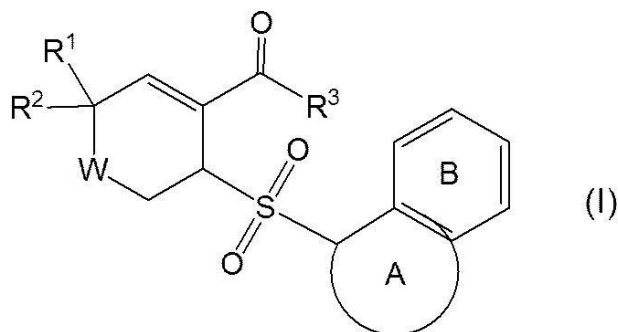
Aplicabilidad industrial

20 Los compuestos de la presente invención tienen acción inhibidora de la señalización de TLR4 y son útiles como agentes para la prevención y el tratamiento de enfermedades autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias, o enfermedades tales como neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN), dolor neuropático inducido por quimioterapia (CINP), lesión hepática, lesión por isquemia-reperfusión (IRI) y similares.

Esta solicitud se basa en la solicitud de patente Núm. 2015-095817 presentada el 8 de mayo de 2015 en Japón.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) o una sal del mismo



en donde,

5 el anillo A es ciclopenteno o ciclohexeno,

el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido,

R¹ y R² son independientemente un átomo de hidrógeno o un sustituyente, o R¹ y R² se pueden unir entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido,

W es CH₂, NH u O, y

10 R³ es un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆.

2. El compuesto o sal según la reivindicación 1, en donde el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo alquilo C₁₋₆.

15 3. El compuesto o sal según la reivindicación 1, en donde con respecto a R¹ y R², (1) R¹ y R² son ambos átomos de hidrógeno, o (2) uno de R¹ y R² es un átomo de hidrógeno, y el otro es un grupo hidroxilo, o R¹ y R² se pueden unir entre sí para formar un heterociclo monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁₋₆.

4. El compuesto o sal según la reivindicación 1, en donde W es CH₂ u O.

5. El compuesto o sal según la reivindicación 1, en donde

20 el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo alquilo C₁₋₆;

en cuanto a R¹ y R², (1) R¹ y R² son ambos átomos de hidrógeno, o (2) uno de R¹ y R² es un átomo de hidrógeno, y el otro es un grupo hidroxilo, o R¹ y R² se pueden unir entre sí para formar un heterociclo monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁₋₆; y

W es CH₂ u O.

6. El compuesto o sal según la reivindicación 1, en donde el compuesto es (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonyl)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo.

30 7. El compuesto o sal según la reivindicación 1, en donde el compuesto es (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-cloro-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonyl)-2,3-bis(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo.

8. El compuesto o sal según la reivindicación 1, en donde el compuesto es (2R,3R,8R)-8-(((1S)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfonyl)-2,3-bis(metoximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno-7-carboxilato de etilo.

9. Un medicamento que comprende el compuesto o sal según la reivindicación 1.

35 10. El compuesto o sal de la reivindicación 1, para uso en la profilaxis o el tratamiento de enfermedades autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias.

11. El compuesto o sal de la reivindicación 1, para uso en la profilaxis o el tratamiento de neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN), dolor neuropático inducido por quimioterapia (CINP), lesión hepática y/o lesión por isquemia-reperfusión (IRI).