

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 774**

51 Int. Cl.:

C07D 213/64 (2006.01)

C07D 213/74 (2006.01)

C07D 277/30 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 493/04 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2010** **E 10790938 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015** **EP 2509950**

54 Título: **5-Amino-4-hidroxipentóilamidas**

30 Prioridad:

11.12.2009 EP 09178979

10.05.2010 EP 10162370

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

28.05.2015

73 Titular/es:

JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (50.0%)
Eastgate Village, Eastgate
Little Island, County Cork, IE y
MEDIVIR AB (50.0%)

72 Inventor/es:

KALAYANOV, GENADIY;
KESTELEYN, BART RUDOLF ROMANIE;
PARKES, KEVIN;
SAMUELSSON, BENGT BERTIL;
SCHEPENS, WIM BERT GRIET;
THURING, JOHANNES WILHELMUS J.;
WALLBERG, HANS KRISTIAN y
WEGNER, JÖRG KURT

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 536 774 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

5-Amino-4-hidroxipentóilamidas

Esta invención se refiere a 5-amino-4-hidroxi-pentóilamidas que tienen propiedades inhibitoras de la replicación del VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana), a la preparación de las mismas y a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

En un principio, el tratamiento de la infección por VIH consistía en monoterapia con derivados de nucleósidos y, si bien tuvieron éxito suprimiendo la replicación viral, dichos fármacos perdieron rápidamente su eficacia debido a la aparición de cepas resistentes a los fármacos. Resultó evidente que un alto índice de mutación combinado con una rápida replicación hizo que el VIH se convirtiera en un objetivo particularmente desafiante para la terapia antiviral. La introducción de terapia de combinación de varios agentes anti-VIH mejoró el resultado terapéutico. El estándar actual de cuidado es la denominada HAART (Terapia Antirretroviral de Alta Eficacia), que ofrece una supresión viral poderosa y continuada. HAART normalmente implica combinaciones de inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa (NRTIs o NtRTIs, respectivamente) con un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa (NNRTI) o un inhibidor de proteasas (PI). Las directrices actuales para la terapia antirretroviral recomiendan dicho régimen de terapia de combinación triple, incluso para el tratamiento inicial. Si bien HAART es capaz de suprimir el VIH hasta niveles indetectables, puede aparecer resistencia debido a problemas de cumplimiento. También se ha demostrado que el virus resistente se transfiere a individuos recién infectados, dando como resultado opciones de tratamiento severamente limitadas para estos pacientes sin tratamiento previo con fármacos.

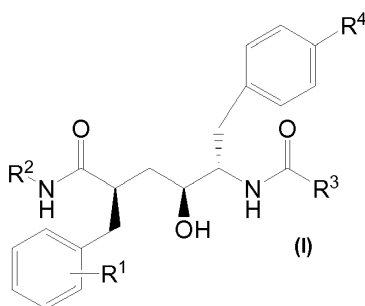
Por lo tanto, aún existe una necesidad de compuestos nuevos y eficaces que se puedan usar como fármacos anti-VIH. En particular, existe la necesidad de otros inhibidores de la proteasa del VIH que sean más eficaces en cuanto a la actividad frente a virus de tipo salvaje, pero también frente a cepas mutadas, en particular frente a cepas mutadas seleccionadas por los inhibidores de la proteasa actualmente aprobados. Existe una necesidad de inhibidores de la proteasa que sean beneficiosos en términos de su perfil farmacocinético, en particular que exhiban una unión reducida a las proteínas del plasma.

Los inhibidores de la proteasa del VIH se describen, entre otros, en Holloway et al. J. Med. Chem. 1995, 38, 305-317; Becker Expert Rev. Anti-Infect. Ther. 2003, 1, 403-413; Miller et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 1788-1794; documento WO 2007/147884 A1, y Wensin et al. Antiviral Research 2010, 85, 59-74 (Epub 2009 Oct 22).

La presente invención tiene como objetivo proporcionar series novedosas particulares de 5-amino-4-hidroxi-pentóilamidas que tienen propiedades inhibitoras de la replicación del VIH.

Los compuestos de la invención difieren de los compuestos de la técnica anterior en la estructura, actividad farmacológica y/o potencia farmacológica. Se ha descubierto que no sólo son muy activos contra virus de tipo salvaje, sino que también frente a cepas mutantes, en particular frente a cepas que se han vuelto resistentes a uno o más inhibidores conocidos de la proteasa, cepas las cuales se denominan cepas del VIH resistentes a fármacos o a múltiples fármacos.

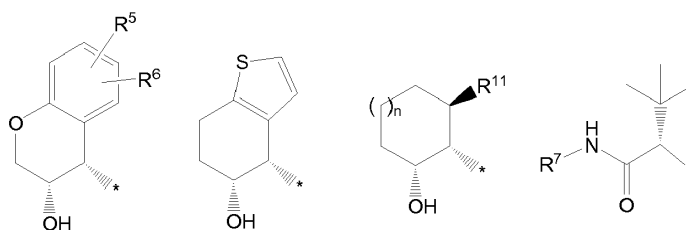
De este modo, en un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmulas I, incluyendo las formas estereoisoméricas de los mismos, los cuales pueden estar representados por la fórmula I:



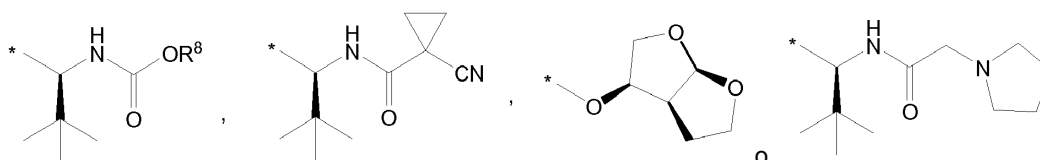
en la que

R^1 es halo, alcoxi de C_{1-4} , trifluorometoxi;

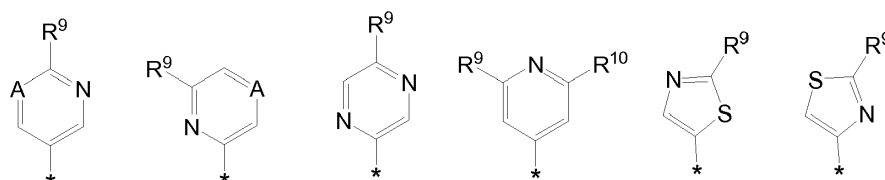
R^2 es un grupo de fórmula:



R³ es un grupo de fórmula:



R⁴ es un grupo de fórmula:



5

n es 0 ó 1;

cada **A** es independientemente CH o N;

R⁵ y **R⁶** son independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, o halo;

R⁷ es alquilo de C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄;

10 **R⁸** es alquilo de C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄;

cada **R⁹** es independientemente alquilo de C₁₋₄, ciclopropilo, trifluorometilo, alcoxi de C₁₋₄, o dimetilamino;

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, ciclopropilo, trifluorometilo, alcoxi de C₁₋₄, o dimetilamino;

R¹¹ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Siempre que se usa en un fragmento o grupo molecular, un enlace con un asterisco (*) representa el enlace que une dicho fragmento o grupo con el resto de la molécula.

20 Como se usa aquí, alquilo de C₁₋₄, como grupo o parte de grupo, define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-propilo, t.butilo. De interés entre alquilo de C₁₋₄ es alquilo de C₁₋₃ o alquilo de C₁₋₂; alquilo de C₁₋₃ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 3 átomos de carbono; alquilo de C₁₋₂ define metilo o etilo.

El término "halo" es genérico de fluoro, cloro, bromo o yodo, en particular fluoro o cloro.

25 Siempre que aparece un radical en la definición de los compuestos de la fórmula I o en cualquiera de los subgrupos de los compuestos de la fórmula I especificada aquí, dicho radical es independientemente tal como se especificó anteriormente en la definición de los compuestos de la fórmula I o en las definiciones más restringidas como se especifican en adelante.

Asimismo, cabría destacar que las posiciones de los radicales en cualquier resto molecular usado en las definiciones pueden estar ubicadas en cualquier lugar en dicho resto, siempre que sea químicamente estable. Por ejemplo, el radical R¹ puede estar en cualquier posición del fenilo al cual está unido.

30 Cuando aparece cualquier variable (por ejemplo, halógeno, alquilo de C₁₋₄) más de una vez en cualquier resto, cada definición es independiente. Cualquier definición limitada de los radicales especificados aquí tiene el objeto de ser aplicable al grupo de los compuestos de la fórmula I así como también a cualquier subgrupo definido o mencionado

aquí. Las líneas dibujadas de los sustituyentes en los sistemas anulares indican que el enlace puede estar unido a cualquiera de los átomos anulares adecuados.

Las formas de sales de adición farmacéuticamente aceptables, que los compuestos de la presente invención son capaces de formar, se pueden preparar convenientemente usando los ácidos adecuados, tales como, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halohídricos, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido hemisulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido aspártico, ácido dodecil-sulfúrico, ácido heptanoico, ácido hexanoico, ácido nicotínico, ácido propanoico, ácido hidroxiaacético, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido p-amino-salicílico, ácido pamoico y ácidos similares. A la inversa, dichas formas de sales de adición de ácidos se pueden convertir en la forma de base libre mediante el tratamiento con una base adecuada.

Los compuestos de la fórmula I que contienen protones ácidos se pueden convertir en sus formas de sales de adición de aminas o de metales farmacéuticamente aceptables mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas adecuadas. Las formas de sales de bases adecuadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalino-térreos, por ejemplo las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo aminas aromáticas y alifáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, la benzatina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, sales de hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. A la inversa, la forma de sal se puede convertir mediante tratamiento con ácido en la forma de ácido libre.

La expresión "solvato farmacéuticamente aceptable" tiene por objeto comprender hidratos y formas de adición de disolventes que los compuestos de fórmula I pueden formar, incluyendo las formas estereoisoméricas de dichos compuestos. Ejemplos de dichos solvatos son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos, tales como etanolatos, i.propanolatos, n.propanolatos, y similares.

Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más centros de quiralidad, y pueden existir como formas estereoquímicamente isoméricas. De interés especial son aquellos compuestos de fórmula I que son estereoquímicamente puros. La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas", tal como se usa aquí, define todas las formas estereoisoméricas posibles de los compuestos de fórmula I, las sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación química de los compuestos indica la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica así como también cada una de las formas isoméricas individuales de fórmula I, las sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos sustancialmente libres, es decir, asociados con menos de 10%, preferentemente menos de 5%, en particular menos de 2% y muy preferentemente menos de 1%, de los otros isómeros. Los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener la configuración *cis* o *trans*; los enlaces dobles pueden tener una estereoquímica E (entgegen) o Z (zusammen).

Algunos de los compuestos de fórmula I también pueden existir en su forma tautomérica. Tales formas, si bien no se indican explícitamente en la fórmula anterior, tienen el objeto de estar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

La presente invención también tiene el objeto de incluir cualquier isótopo de átomos presentes en los compuestos de la invención. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C .

Siempre que se mencionan anteriormente o en lo sucesivo, las expresiones "compuestos de la fórmula I", "los presentes compuestos", "los compuestos de la presente invención" o cualquier frase equivalente, y, en forma similar, las expresiones "subgrupos de compuestos de fórmula I", "subgrupos de los presentes compuestos", "subgrupos de los compuestos de la presente invención" o cualquier expresión equivalente, tienen el objeto de incluir los compuestos de la fórmula general I, o los subgrupos de los compuestos de la fórmula general I, así como también sus sales, solvatos y estereoisómeros.

Siempre que se menciona anteriormente o en lo sucesivo que los sustituyentes se pueden seleccionar cada uno independientemente entre una lista de definiciones, tales como, por ejemplo, para R^1 o R^2 , se pretende incluir cualquier combinación posible que sea químicamente posible o que conduzca a moléculas de estabilidad química tal que puedan ser procesadas en procedimientos farmacéuticos estándares.

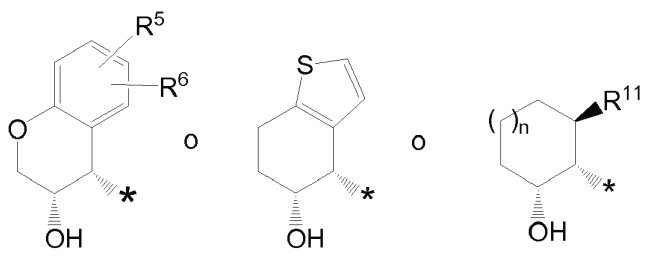
Subgrupos particulares de los compuestos de fórmula I o cualquier subgrupo de los compuestos de fórmula I especificados aquí, en los que

(a) R^1 es halo; o R^1 es fluoro o cloro; halo (o fluoro o cloro) el cual está sustituido en particular en la posición orto;

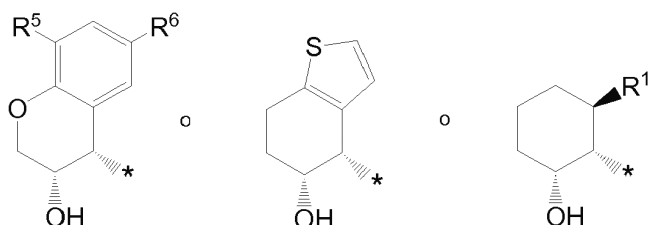
(b) R^1 es metoxi; metoxi el cual está sustituido en particular en la posición meta.

5 Subgrupos particulares de los compuestos de fórmula I o cualquier subgrupo de los compuestos de fórmula I especificados aquí, en los que

(a) R^2 es un grupo de fórmula



(b) o en la que R^2 es un grupo de fórmula:



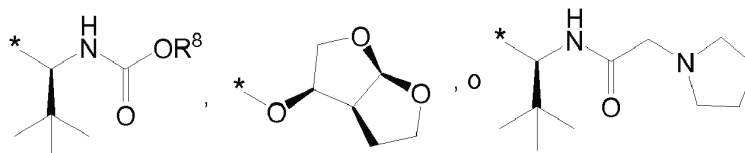
10 Otras realizaciones de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula I o cualquiera de los subgrupos de los compuestos de fórmula I en los que

R^5 es hidrógeno, y R^6 es halo o alquilo de C_{1-4} ; R^5 es halo y R^6 es hidrógeno; R^5 es halo o alquilo de C_{1-4} , y R^6 es hidrógeno; o R^5 y R^6 son ambos hidrógeno, o son ambos halo.

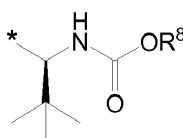
15 Otras realizaciones de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula I o cualquiera de los subgrupos de los compuestos de fórmula I en los que en las definiciones de R^5 y R^6 halo es fluoro o cloro, y alquilo de C_{1-4} es metilo.

20 Realizaciones particulares de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula I o cualquiera de los subgrupos de los compuestos de fórmula I, incluyendo los compuestos en los que R^2 es como se define anteriormente en (a) o (b), en los que R^5 es hidrógeno y R^6 es fluoro o cloro; R^5 es fluoro o cloro y R^6 es hidrógeno; R^5 es hidrógeno y R^6 es metilo; R^5 y R^6 son ambos hidrógeno, o R^5 es cloro y R^6 es fluoro; más particularmente, en los que R^5 es hidrógeno y R^6 es fluoro; R^5 es cloro y R^6 es hidrógeno; R^5 es hidrógeno y R^6 es metilo; R^5 y R^6 son ambos hidrógeno, R^5 es cloro y R^6 es fluoro, R^5 es metilo y R^6 es fluoro, o R^5 es fluoro y R^6 es metilo.

Realizaciones de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula I o cualquiera de los subgrupos de los compuestos de fórmula I en los que R^3 es un grupo de fórmula



25 Otra realización se refiere a aquellos compuestos de la invención en los que R^3 es un grupo de fórmula



Realizaciones de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula I o cualquiera de los subgrupos de los compuestos de fórmula I en los que

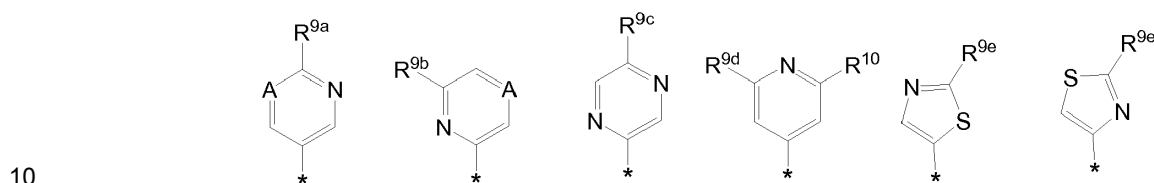
R^8 es metilo o 2-metoxietilo; o en la que R^8 es metilo.

Realizaciones de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula I o cualquiera de los subgrupos de los compuestos de fórmula I en los que

R^9 es alcoxi de C_{1-2} o dimetilamino; o R^9 es metoxi o dimetilamino; o R^9 es metoxi.

- 5 Realizaciones de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula I o cualquiera de los subgrupos de los compuestos de fórmula I en los que

R^4 es un grupo que tiene la estructura química especificada anteriormente, pero en la que en el primer grupo R^9 es R^{9a} , en el segundo grupo R^9 es R^{9b} , en el tercer grupo R^9 es R^{9c} , en el cuarto grupo R^9 es R^{9d} , en el quinto y en el sexto grupo R^9 es R^{9e} ; grupos los cuales se pueden representar por lo tanto como sigue:



en los que cada **A** es independientemente CH o N; o en los que cada **A** es CH;

R^{9a} es alcoxi de C_{1-4} o dimetilamino;

R^{9b} es alcoxi de C_{1-4} o dimetilamino;

R^{9c} es alcoxi de C_{1-4} o dimetilamino;

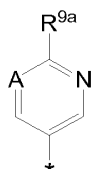
- 15 R^{9d} es alquilo de C_{1-4} , ciclopropilo, trifluorometilo;

R^{10} es hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , ciclopropilo, o trifluorometilo; o R^{10} es hidrógeno, metilo, ciclopropilo, o trifluorometilo;

cada R^{9e} es independientemente alquilo de C_{1-4} , ciclopropilo, alcoxi de C_{1-4} , o dimetilamino.

- 20 De particular interés son aquellos compuestos en los que en R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , R^{9d} , o R^{9e} alcoxi de C_{1-4} es metoxi y alquilo de C_{1-4} es metilo.

En otra realización, R^4 es un grupo que tiene la estructura química:



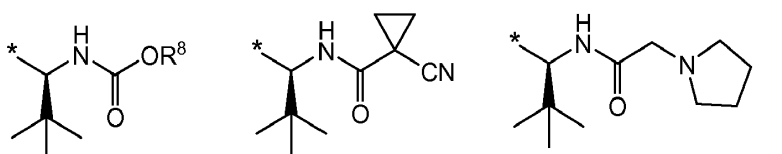
en la que **A** es CH y R^{9a} es metoxi o dimetilamino.

- 25 Realizaciones de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula I o cualquiera de los subgrupos de los compuestos de fórmula I en los que R^{11} es alquilo de C_{1-4} ; o en los que R^{11} es metilo.

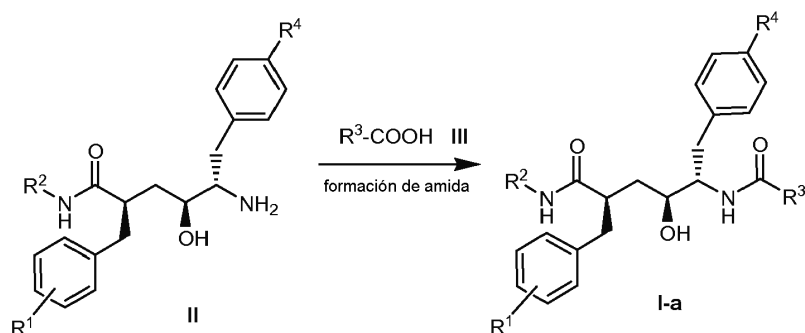
Una realización se refiere a los compuestos 1-102 enumerados en la Tabla I al final de la parte experimental, incluyendo las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una realización particular se refiere a la forma libre (sales y solvatos que no son farmacéuticamente aceptables) de los compuestos 1-102 enumerados en la Tabla I.

- 30 De particular interés son los compuestos con los números 7, 8, 52, 67, 91, 93, 96, 101 y 102 enumerados en la tabla al final de los ejemplos, incluyendo las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

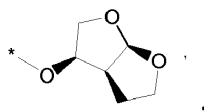
Los compuestos de fórmula I en los que R^3 es un grupo de fórmula:



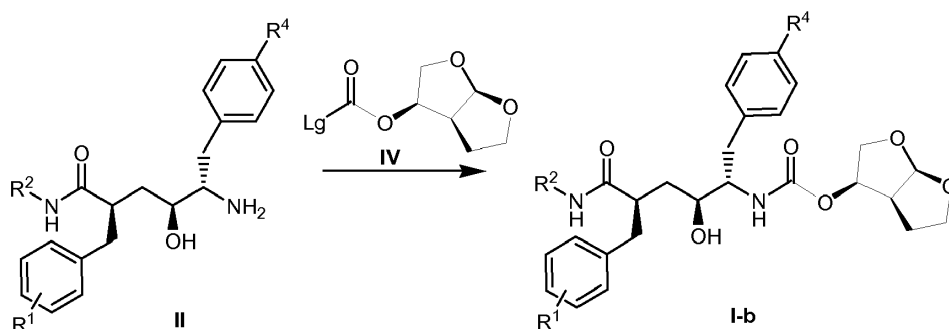
estando dichos compuestos representados por la fórmula I-a, se pueden preparar acoplando un intermedio de la fórmula II con un derivado de ácido carboxílico de fórmula III en una reacción de formación de amida. Las condiciones de reacción para esta reacción de formación de amida son aquellas usadas para acoplar aminoácidos en la síntesis de péptidos. Los agentes de acoplamiento que se pueden usar se pueden seleccionar de *N*-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), *N*-iso-butoxicarbonil-2-isobutoxi-1,2-dihidroquinolina (IIDQ), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBOP®), dicitclohexilcarbodiimida (DCC), 3-etil-1-(*N,N*-dimetil)aminopropilcarbodiimida (EDCI), o 1,3-diisopropilcarbodiimida. Se puede añadir un catalizador, por ejemplo 1-hidroxi-benzotriazol (HOBt) o 4-dimetilaminopiridina (DMAP). La reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de una base, en particular una base amínica tal como una amina terciaria, por ejemplo trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N,N*-diisopropiletilamina, (esta última también denominada base de Hünig, DIPEA, o DIEA). Los disolventes que se pueden usar incluyen disolventes apróticos bipolares tales como DMA, DMF o acetonitrilo, hidrocarburos halogenados tales como CH₂Cl₂ o CHCl₃, disolventes de éter tales como THF. En una realización, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo con HATU usando trietilamina como base en DMF.



Los compuestos de fórmula I en los que R³ es

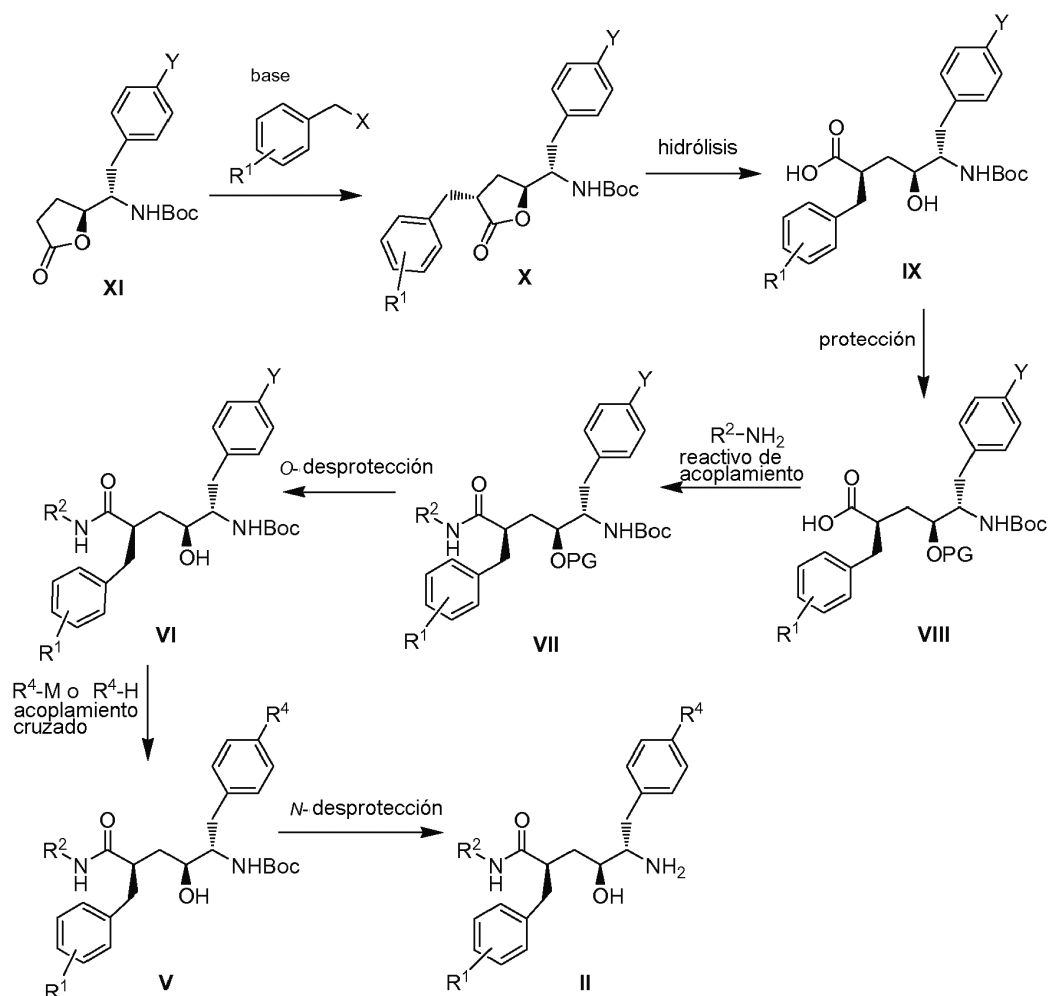


representados aquí por la fórmula I-b, se pueden preparar por una reacción de formación de uretano de un intermedio de fórmula II con un compuesto carbonílico electrófilo adecuado de fórmula IV, tal como un cloroformiato, o un 2,5-dioxopirrolidin-1-olato, *para*-nitrofenolato o 2-piridil carbonato activado.



Lg en el esquema anterior es un grupo saliente, tal como cloro, bromo, 2,5-dioxopirrolidin-1-olato, *para*-nitrofenolato.

Los intermedios de fórmula II se pueden preparar a su vez tal como se detalla en el esquema de reacción siguiente:



En el esquema anterior, M representa un grupo $-B(OR^a)_2$ o un grupo $-Sn(R^b)_3$, en el que R^a representa un hidrógeno o un grupo alquilo o alcanodiilo, por ejemplo 2,3-dimetil-2,3-butanodiilo, y R^b representa un grupo alquilo, tal como metilo o butilo. PG representa un grupo protector de hidroxilo que se puede escindir selectivamente en presencia del grupo Boc. Y representa bromo, yodo o un grupo trifluorometanosulfonilo (triflato o TfO-). X representa cloro, bromo, o yodo.

El grupo triflato se puede introducir haciendo reaccionar un intermedio de fórmula X que porta un grupo hidroxilo en la posición del bromo con una trifluorometanosulfonimida, en presencia de una base en un disolvente tal como diclorometano. El intermedio de fórmula X que porta un grupo hidroxilo se puede preparar a su vez a partir de un intermedio XI que porta un grupo hidroxilo protegido en la posición del grupo Y, siguiendo los procedimientos descritos en lo sucesivo para la conversión de XI en X, seguido por una etapa de desprotección. Un grupo protector que se puede usar en este procedimiento es un grupo bencilo, el cual se puede eliminar con hidrógeno en presencia de un catalizador.

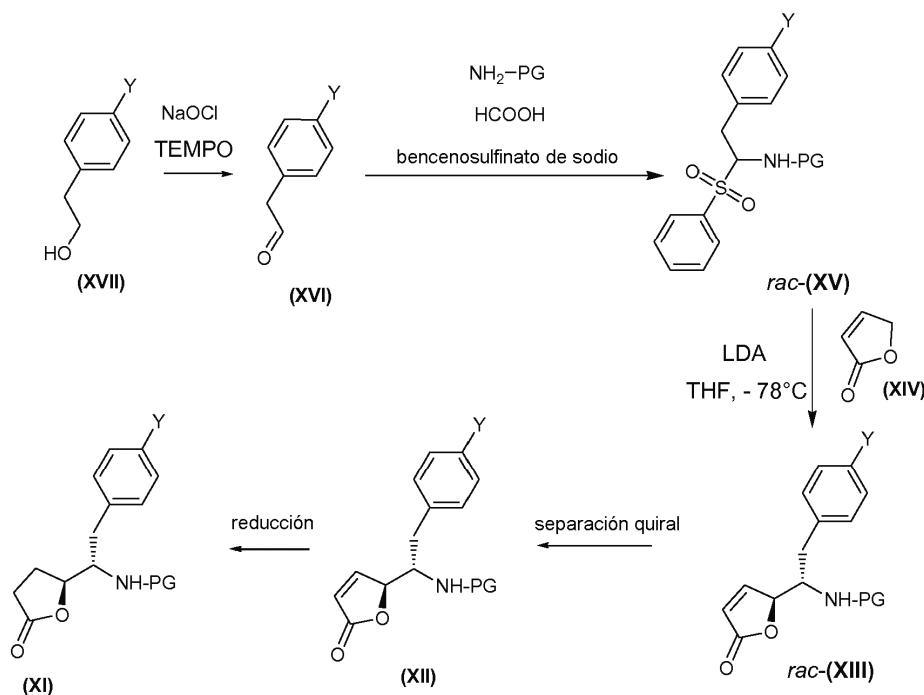
En una primera etapa, la lactona XI se alquila con un haluro de bencilo para obtener la lactona bencilada X. Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico, tal como THF, con una base, por ejemplo bis(trimetilsilil)amidiuro de litio, bis(trimetilsilil)amidiuro de sodio, o diisopropilamidiuro de litio a baja temperatura, por ejemplo a -78°C , seguido de la adición del haluro de bencilo. La lactona en los intermedios X es sometida a apertura de anillo por hidrólisis usando una base tal como LiOH, NaOH, o KOH en un disolvente acuoso, tal como una mezcla de DMF, DMA, dioxano, THF y agua. Esta hidrólisis da como resultado los intermedios IX en los que posteriormente la función alcohol es protegida con un grupo protector adecuado PG, por ejemplo con un grupo sililo, tal como triisopropilsililo, t-butildimetilsililo o similares, en condiciones conocidas en la técnica, para generar intermedios de fórmula VIII. La función carboxilo se convierte en la amida correspondiente en VII, mediante reacción de acoplamiento del intermedio VIII con una amina primaria de fórmula R^2-NH_2 . Las condiciones para esta reacción son como se describen anteriormente. Opcionalmente, R^2-NH_2 se puede usar en forma racémica, y la mezcla diastereoisomérica resultante de los intermedios VII se puede separar, por ejemplo, por cromatografía.

En una etapa siguiente, el grupo protector de O en VII se elimina produciendo los intermedios VI. Por ejemplo, en el caso de un grupo t-butildimetilsililo se puede hacer uso de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) o HF en acetonitrilo. Los intermedios VI, los cuales pueden ser derivados de bromo, yodo o triflato (-OTf), se someten después a una

reacción de acoplamiento cruzado carbono-carbono, tal como una reacción de Suzuki, Stille, Heck, o Negishi que es catalizada por metales (generalmente con los catalizadores de Pd, Ni o Cu). Un ejemplo de dicha reacción de acoplamiento cruzado es la reacción de Suzuki, en cuyo caso VI se hace reaccionar con un éster o ácido heteroaril borónico sustituido (por ejemplo, pinacolatoboronato) en presencia de un catalizador de paladio a temperatura elevada. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de potasio, etc. Cuando es difícil disolver una base inorgánica en un disolvente orgánico, ésta se usa en forma de disolución acuosa. Otra reacción de acoplamiento cruzado similar es la reacción de Stille, en cuyo caso VI se hace reaccionar con un heteroaril estano sustituido a temperatura elevada en presencia de un catalizador de paladio. Se puede usar como aditivo una sal metálica, tal como cloruro de litio, bromuro de litio o yoduro de litio. Los catalizadores de paladio adecuados para las reacciones de Suzuki o Stille comprenden $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (Ph = fenilo), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (dba = dibencilidenoacetona), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (dppf = 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno). En algunos casos se pueden añadir ligandos adicionales (por ejemplo, tri-*t*-butilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, tri-*o*-tolilfosfina o similares) para facilitar la reacción de acoplamiento. Todavía, otra reacción similar es la reacción de Heck, que es una reacción de un haluro insaturado (o triflato) con un alqueno y una base y catalizador de paladio para formar un alqueno sustituido. En el presente caso, dicha reacción implica un acoplamiento cruzado catalizado con paladio entre un haluro de arilo o triflato y un tiazol. Un catalizador adecuado para esta reacción es $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Los disolventes orgánicos adecuados para este tipo de reacciones incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano, disolventes aromáticos tales como benceno o tolueno, disolventes alcohólicos tales como metanol o etanol, acetonitrilo, dimetilformamida, o una mezcla de dichos disolventes. Una base que se puede usar es un acetato de metal alcalino, tal como acetato de potasio.

La eliminación del grupo protector Boc de N en V, por ejemplo por tratamiento ácido usando ácido trifluoroacético en un disolvente halogenado tal como CH_2Cl_2 , o ácido clorhídrico en isopropanol, conduce finalmente al intermedio II. La desprotección de Boc también se puede lograr mediante tratamiento del intermedio V con yoduro de trimetilsililo o una mezcla de cloruro de trimetilsililo y NaI en un disolvente adecuado, por ejemplo acetonitrilo, CHCl_3 o CH_2Cl_2 . Las reacciones de desprotección de Boc se llevan a cabo preferentemente a temperatura ambiente.

Los intermedios de fórmula XI se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción siguiente, en el que Y es tal como se especificó anteriormente y PG es un grupo protector de N tal como un grupo BOC.

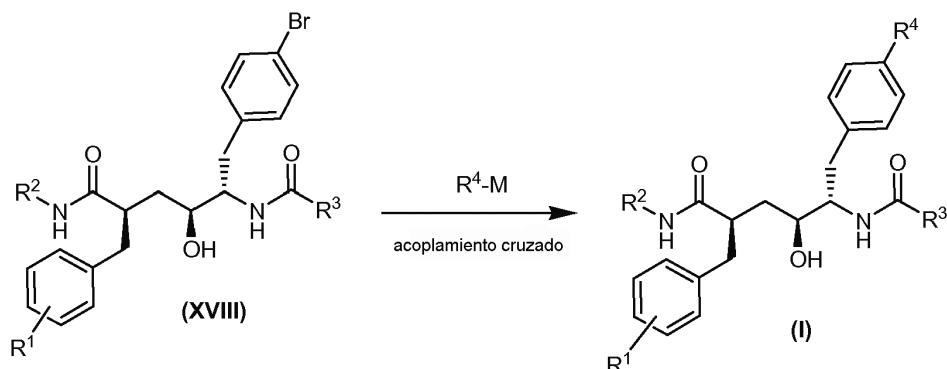


En una primera etapa, la función alcohol en el alcohol 2-fenilético XVII se oxida al acetaldehído XVI correspondiente usando un oxidante débil tal como hipoclorito de sodio en presencia de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo (o TEMPO), que es un oxidante selectivo que genera aldehídos a partir de alcoholes primarios. En una etapa siguiente, el acetaldehído XVI se hace reaccionar con una amina protegida y con un bencenosulfonato. La reacción de la sulfona XV así obtenida con lactona XIV produce el derivado de lactona XIII, que se separa con cromatografía quiral para obtener XII puro enantiomérico, en el cual el doble enlace se reduce, por ejemplo, con hidrógeno en presencia de Ni Raney.

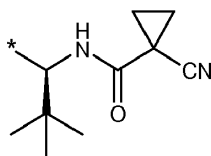
Cuando sea apropiado, las etapas de síntesis en la preparación de los compuestos de acuerdo con la fórmula II se pueden llevar a cabo en otro orden. Por ejemplo, la reacción de acoplamiento cruzado se puede llevar a cabo en

diversas etapas en la secuencia sintética en el esquema anterior, tal como en los intermedios VI, VII, VIII, IX y XI. El acoplamiento cruzado incluso se puede llevar a cabo en una etapa posterior de la síntesis, por ejemplo al final de la síntesis tal como se ilustra en el esquema de reacción siguiente. En este esquema, M es como se especificó anteriormente, y las condiciones de reacción de acoplamiento cruzado también son como se describió anteriormente. Los intermedios XVIII se pueden preparar siguiendo los procedimientos para la preparación de los intermedios II, pero sin la reacción de acoplamiento cruzado, seguido de una reacción de acoplamiento para introducir el grupo R³-CO.

5

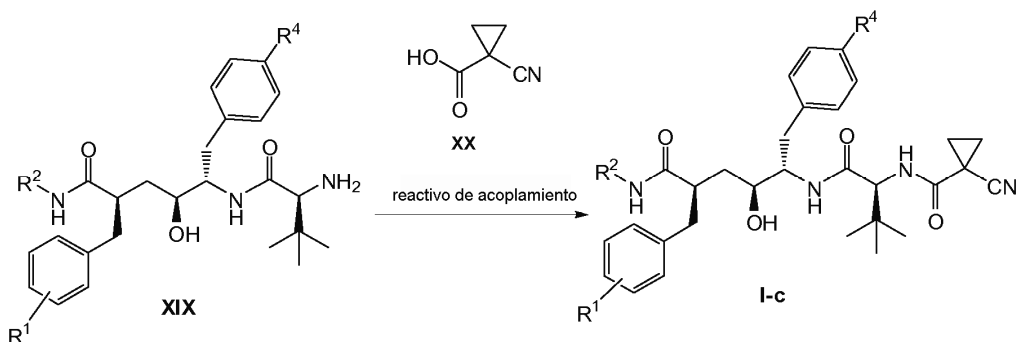


Los compuestos de fórmula I, en los que R³ es un grupo de la fórmula:



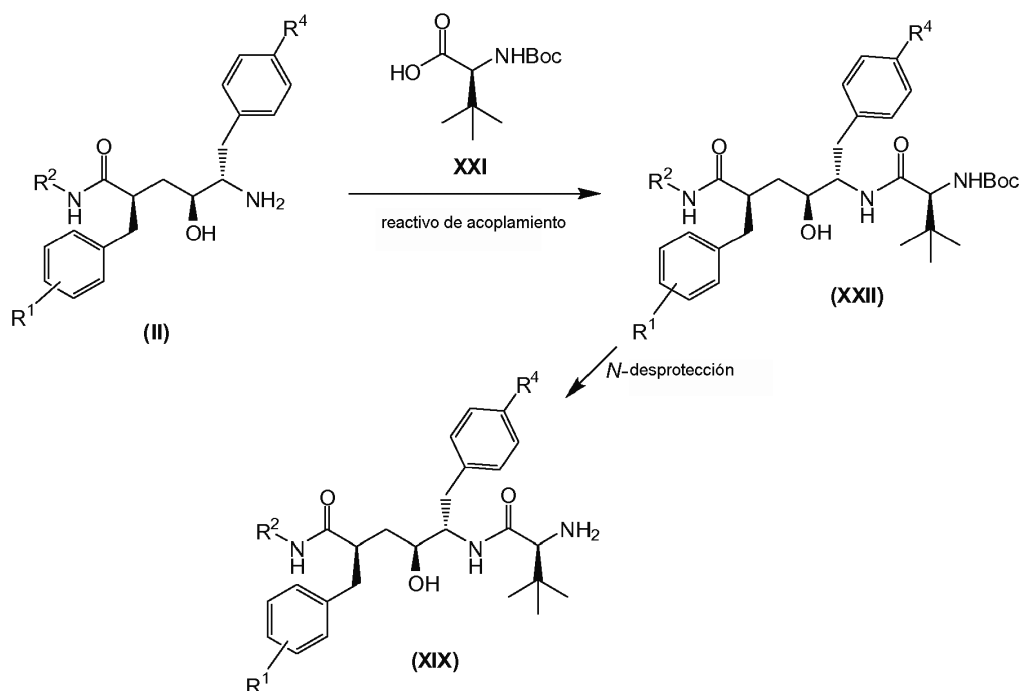
10

estando dichos compuestos representados por la fórmula I-c, se pueden preparar mediante una reacción de formación de amida entre un intermedio de fórmula XIX y el ácido cianociclopropil carboxílico XX, como se ilustra en el esquema de reacción siguiente. Las condiciones para esta reacción son como se describe anteriormente, por ejemplo en la transformación de II en I-a.



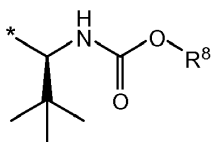
15

Los intermedios de fórmula XIX se pueden preparar tal como se indica en el esquema siguiente:

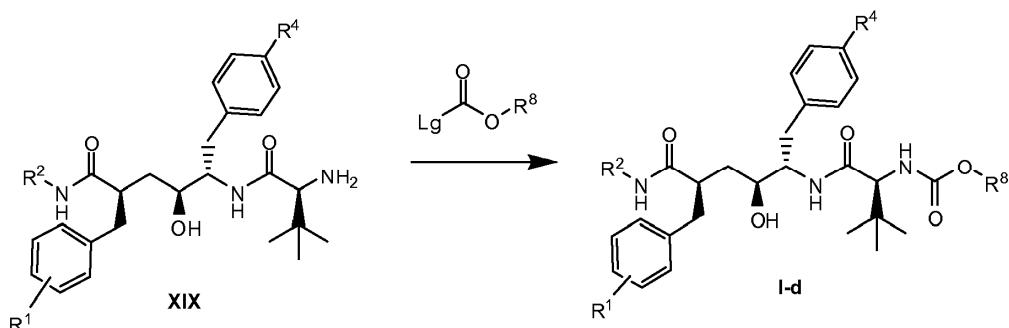


En una primera etapa, un intermedio II se acopla con t.butilglicina protegida en N XXI, tal como Boc-t.butilglicina, en una reacción de formación de amida, siguiendo las condiciones de reacción descritas anteriormente en la transformación de II en I-a, produciendo un intermedio XXII. El grupo protector Boc en XXII se puede eliminar en condiciones conocidas en la técnica, como se describió aquí anteriormente para obtener el amino intermedio libre XIX.

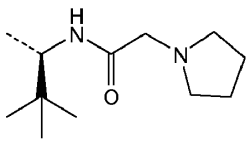
Los compuestos de fórmula I, en los que R^3 es un grupo de la fórmula:



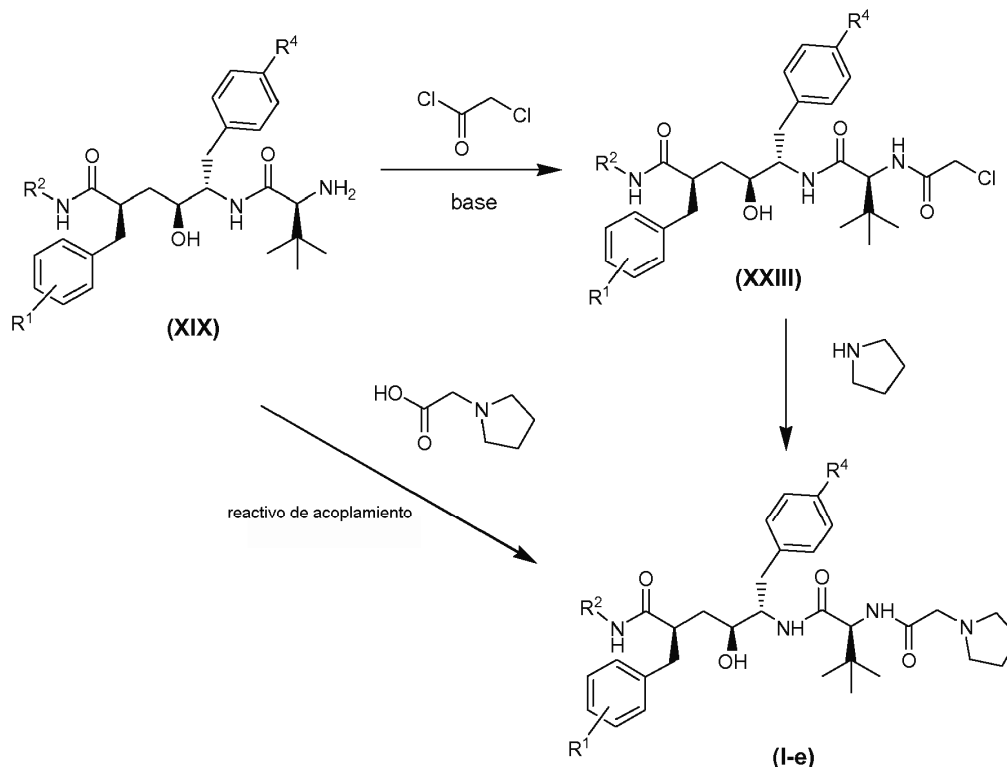
estando dichos compuestos representados por la fórmula I-d, se pueden preparar mediante una reacción de formación de uretano al final de la síntesis, como se ilustra en el esquema de reacción siguiente, mediante condensación de un intermedio de fórmula XIX con un compuesto carbonilo electrófilo adecuado, tal como un cloroformiato, o un succinimido, para-nitrofenilo, o piridilcarbonato activado. Esta reacción es particularmente adecuada para preparar compuestos en los que R^8 es alcoxi C_{1-4} -alquilo de C_{1-4} .



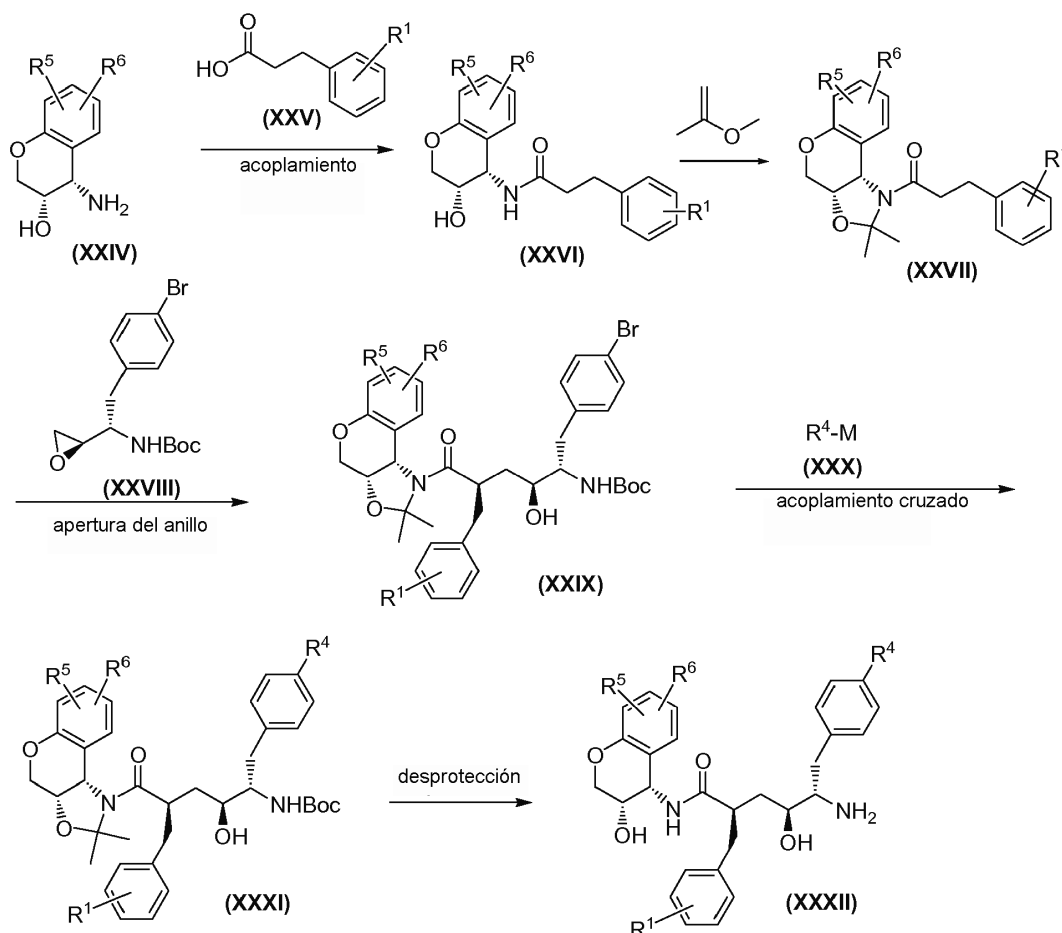
Los compuestos de fórmula I, en los que R^3 es un grupo de la fórmula:



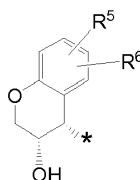
estando dichos compuestos representados por la fórmula I-e, se pueden preparar mediante una reacción de acoplamiento con ácido pirrolidinilacético en una reacción de formación de amida, siguiendo las condiciones de reacción descritas anteriormente. Como se ilustra en el esquema de reacción a continuación, los compuestos I-e también se pueden preparar mediante un procedimiento de dos etapas que implica en primer lugar la reacción de un intermedio XIX con cloruro de cloroacetilo en presencia de una base, por ejemplo una amina terciaria tal como trietilamina, en un disolvente tal como diclorometano, dando como resultado los intermedios XXIII. Por ejemplo, esta reacción se puede llevar a cabo inicialmente a una temperatura inferior, tal como a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente. Los intermedios XXIII se hacen reaccionar luego con pirrolidina en presencia de un catalizador nucleofílico, tal como yoduro de tetrabutilamonio o similares, preferentemente en un disolvente aprótico bipolar (por ejemplo, DMA, DMF, *N*-metilpirrolidinona). Esta reacción se lleva a cabo preferentemente a temperatura ambiente.



Los compuestos de la fórmula I en los que R² es 3-hidroxicromanilo también se pueden preparar acoplando primero una 3-hidroxi-4-cromanamina XXIV con un ácido 3-arylpropiónico XXV, dando como resultado un intermedio XXVI, usando las condiciones descritas aquí anteriormente para la formación de un enlace de amida. Posteriormente, las funciones NH y OH se protegen con 2-metoxipropeno, dando como resultado los intermedios XXVII. Esta transformación se puede llevar a cabo usando un disolvente halogenado, tal como diclorometano, en presencia de un catalizador ácido, tal como p-toluenosulfonato de piridinio, entre 0°C y temperatura ambiente. Las amidas resultantes XXVII y el oxirano XXVIII se tratan con una base fuerte, tal como *n*-butil-litio, a un intervalo de temperaturas entre -78°C y -25°C para proporcionar el intermedio XXIX. Este último se somete a una reacción de acoplamiento cruzado con un derivado de boronato o estaño XXX, como se describe aquí anteriormente, produciendo XXXI, el cual se desprotege a su vez para obtener XXXII en condiciones ácidas. El último corresponde a un intermedio de fórmula II, y se puede procesar adicionalmente como se describió anteriormente hasta los compuestos de la fórmula I.



Los compuestos de fórmula I también se pueden convertir entre sí por reacciones de transformación del grupo funcional. Los compuestos de fórmula I, en los que R^2 es

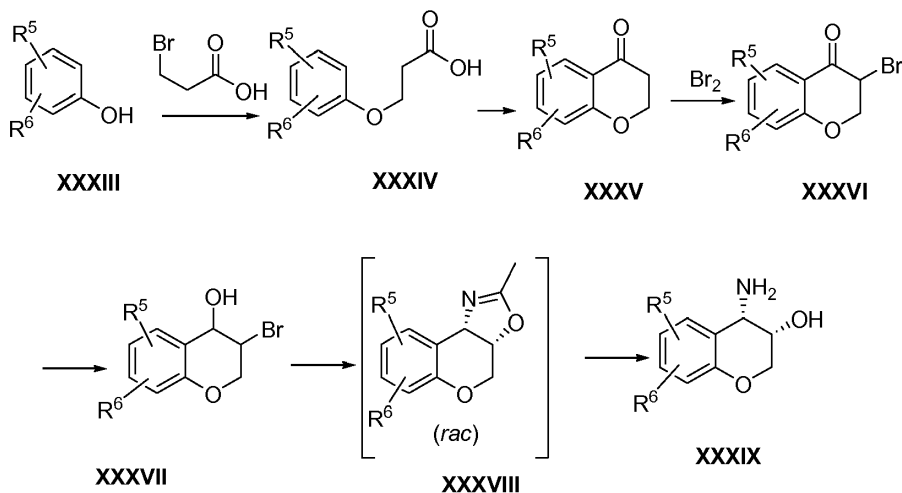


- 5 en el que uno o ambos de R^5 y R^6 son cloro, bromo, o yodo, se pueden convertir en los compuestos correspondientes en los que uno o ambos de R^5 y R^6 son hidrógeno usando hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono. Viceversa, cuando uno o ambos de R^5 y R^6 son hidrógeno, estos compuestos se pueden halogenar en la posición 6 u 8 usando un agente halogenante tal como *N*-bromosuccinimida (NBS) o *N*-clorosuccinimida (NCS). Esta conversión también se puede llevar a cabo en los intermedios que tienen el grupo R^2 anterior.
- 10

Algunos de los intermedios y materiales de partida son compuestos conocidos y pueden estar disponibles en el comercio o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica.

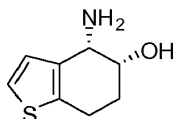
- Los intermedios de fórmula $\text{R}^2\text{-NH}_2$ en la que R^2 es un grupo cromanol se pueden preparar a partir de un fenol XXXIII en 5 etapas de síntesis. En una primera etapa, el fenol XXXIII se trata con ácido 3-bromopropiónico, en agua en presencia de una base tal como NaOH, a temperatura elevada, tal como a temperatura de reflujo. En una segunda etapa, el ácido 3-fenoxipropiónico XXXIV sufre una acilación de Friedel Crafts, usando cloruro de oxalilo y AlCl_3 en un disolvente tal como diclorometano, para proporcionar la cromanona XXXV, que a su vez se somete a bromación (con bromo o CuBr_2) en un disolvente halogenado, tal como diclorometano, para proporcionar la bromo cromanona XXXVI. La reducción con un reactivo de hidruro metálico, tal como NaBH_4 en un disolvente prótico, tal como metanol entre 0°C y temperatura ambiente, proporciona el bromo alcohol XXXVII. El bromo alcohol XXXVII se somete a una reacción de Ritter, usando acetonitrilo y una disolución acuosa de un ácido fuerte, tal como ácido sulfúrico, para proporcionar el intermedio oxazolina XXXVIII, que se hidroliza en ácido diluido a una temperatura entre 80°C y 120°C para proporcionar el 4-amino cromanol racémico de la fórmula XXXIX. Dicho 4-amino cromanol se puede separar en los enantiómeros correspondientes usando condiciones conocidas en la técnica, tal como
- 15
- 20

cromatografía usando una fase estacionaria quiral, o mediante formación de sal diastereomérica usando un ácido orgánico ópticamente puro como agente de resolución, tal como ácido mandélico, o similares.

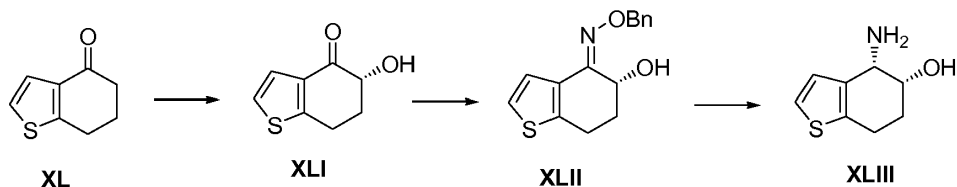


Un 4-amino-cromanol XXXIX se puede halogenar en la posición 6 u 8, por ejemplo, con *N*-clorosuccinimida, para proporcionar los 4-amino-cromanoles 6- u 8-halosustituídos correspondientes.

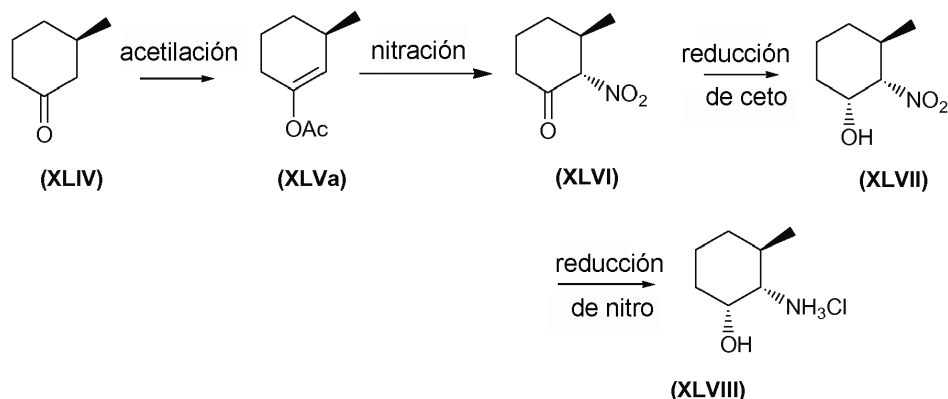
Los intermedios de fórmula R²-NH₂ que son



se pueden preparar a partir de 6,7-dihidro-5H-[b]tiofen-4-ona introduciendo un grupo hidroxilo con (+)-(8,8-dicloro-canforilsulfonil)oxaziridina en presencia de una base, tal como bis(trimetilsilil)amiduro de sodio, en un disolvente polar, tal como THF, a baja temperatura, tal como -78°C. El grupo ceto se convierte luego en la benciloxima XLII correspondiente usando *O*-bencilhidroxilamina en piridina, y la oxima se reduce hasta obtener la amina XLIII correspondiente usando, por ejemplo, borano en un disolvente polar, tal como THF, en un intervalo de temperatura entre 0°C y 70°C.



La ciclohexanolamina de la fórmula XLVIII se puede preparar en 4 etapas a partir de 3-(*R*)-metil ciclohexanona. En una primera etapa, el acetato XLVa se obtiene mediante tratamiento en acetato de isopropenilo a 100°C en presencia de un catalizador ácido, tal como ácido *p*-toluenosulfónico. La nitro cetona XLVI correspondiente se obtiene por reacción en una mezcla de anhídrido acético y ácido nítrico concentrado a una temperatura entre temperatura ambiente y 50°C. La función ceto se reduce mediante un reactivo de hidruro metálico, tal como borohidruro de sodio, en un disolvente alcohólico, tal como metanol a temperatura ambiente, para proporcionar el nitro alcohol XLVII. La reducción para obtener el amino alcohol XLVIII se logra por hidrogenólisis en presencia de níquel Raney en acetato de etilo.



Los compuestos de fórmula I y la mayoría de los intermedios en la presente invención contienen un átomo de carbono asimétrico. Las formas isoméricas estereoquímicamente puras de dichos compuestos y dichos intermedios se pueden obtener por la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los diastereoisómeros se pueden separar mediante métodos físicos tales como cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo distribución en contracorriente, cromatografía de líquidos, y métodos similares. Los enantiómeros se pueden obtener a partir de mezclas racémicas convirtiendo primero dichas mezclas racémicas con agentes de resolución adecuados tales como, por ejemplo, ácidos quirales, en mezclas de sales o compuestos diastereoméricos; separando físicamente luego dichas mezclas de sales o compuestos diastereoméricos, por ejemplo mediante cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo cromatografía de líquidos y métodos similares; y convirtiendo finalmente dichas sales o compuestos diastereoméricos separados en los enantiómeros correspondientes. Las formas isoméricas estereoquímicamente puras también se pueden obtener a partir de las formas isoméricas estereoquímicamente puras de los intermedios y materiales de partida apropiados, siempre que las reacciones intervinientes ocurran con retención de la integridad estereoquímica. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de la fórmula I y los intermedios implica cromatografía de líquidos, en particular cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral, tal como cromatografía de líquidos de altas prestaciones o cromatografía que usa dióxido de carbono supercrítico.

Los compuestos de fórmula I muestran propiedades anti-VIH, en particular se comportan como inhibidores de la proteasa del VIH. El VIH es el agente etiológico del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en seres humanos, y preferentemente infecta linfocitos T-4 humanos y los destruye o modifica su función normal, particularmente la coordinación del sistema inmunitario. En consecuencia, un paciente infectado tiene un número en constante disminución de linfocitos T-4, los cuales además se comportan de forma anormal. Por lo tanto, el sistema inmunológico de defensa es incapaz de combatir infecciones y neoplasias, y el sujeto infectado por VIH generalmente muere por infecciones oportunistas tales como neumonía, o por cánceres.

Los compuestos de la invención también muestran actividad contra cepas del VIH resistentes a fármacos o a múltiples fármacos, en particular contra cepas del VIH que han adquirido resistencia a uno o más de los inhibidores aprobados de la proteasa, en particular a atazanavir, lopinavir y ritonavir.

Debido a sus propiedades anti-VIH, los compuestos de fórmula I, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, incluyendo cualquier forma estereoisomérica de los mismos, son útiles en el tratamiento de individuos afectados por VIH y para la profilaxis de estas infecciones. Las afecciones que se pueden prevenir o tratar con los compuestos de la presente invención, especialmente las afecciones asociadas con el VIH, incluyen SIDA, complejo relacionado con el SIDA (ARC), linfadenopatía generalizada progresiva (PGL), así como también enfermedades crónicas del Sistema Nervioso Central causadas por retrovirus, tales como, por ejemplo, demencia mediada por VIH y esclerosis múltiple.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar, por lo tanto, como medicamento contra cualquiera de las afecciones mencionadas anteriormente. En particular, los compuestos de fórmula I se pueden usar en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la infección por VIH.

En un aspecto adicional, esta invención proporciona un método para tratar un ser humano que padece, o un método para prevenir que los seres humanos padezcan, infecciones virales, especialmente infecciones por VIH. Dicho método comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una forma estereoisomérica posible del mismo, a seres humanos. Dicho uso como medicamento o método de tratamiento comprende la administración a sujetos infectados por VIH de una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas con el VIH y otros retrovirus patogénicos, especialmente el VIH-1.

La presente invención proporciona también composiciones para tratar la infección por VIH, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos se pueden formular en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones adecuadas se pueden citar todas las composiciones generalmente empleadas para la administración sistémica de fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como el principio activo, se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo el cual puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en una forma farmacéutica unitaria adecuada, por ejemplo para administración oral, rectal, o percutánea. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma farmacéutica oral, se puede usar cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más convenientes, en cuyo caso se usan obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. También se incluyen las preparaciones de forma sólida que se pueden convertir, en corto tiempo antes del uso, en formas líquidas. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo opcionalmente comprende un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en pequeñas proporciones, aditivos los cuales no introducen un efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar en diversas formas, por ejemplo en forma de parche transdérmico, en forma de aplicación tópica sobre la piel, en forma de ungüento. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar mediante inhalación o insuflación por medio de métodos y formulaciones empleados en la técnica para dicho tipo de administración. De este modo, en general, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a los pulmones en forma de disolución, suspensión o polvo seco.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas en forma farmacéutica unitaria debido a su facilidad de administración y a la uniformidad de la dosis. "Forma farmacéutica unitaria", como se usa aquí, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Algunos ejemplos de dichas formas farmacéuticas unitarias incluyen comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, pastillas, paquetes de polvo, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples formas segregadas de los mismos.

Los expertos en el tratamiento de la infección por VIH serán capaces de determinar la cantidad eficaz a partir de resultados de ensayos que se presentan de aquí en adelante. En general, se contempla que una cantidad diaria eficaz sería de 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida en forma de dos, tres, cuatro o más sub-dosis en intervalos adecuados a lo largo del día. Dichas sub-dosis se pueden formular como formas farmacéuticas unitarias, por ejemplo, que contienen 1 a 1000 mg, y en particular 5 a 200 mg de principio activo por forma farmacéutica unitaria.

La dosis exacta y la frecuencia de administración depende del compuesto particular de fórmula I usado, de la afección particular a tratar, la gravedad de la afección a tratar, la edad, el peso y el estado físico general del paciente particular, así como también otra medicación que el individuo pueda estar recibiendo, tal como los expertos en la técnica saben bien. Asimismo, es evidente que la cantidad eficaz se puede disminuir o aumentar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Los intervalos de cantidad eficaz mencionados anteriormente son por lo tanto solamente pautas y no pretenden limitar el alcance o el uso de la invención en ninguna medida.

También, la combinación de uno o más compuestos antirretrovirales adicionales y un compuesto de fórmula (I) se puede usar como medicamento. De este modo, la presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I) y (b) uno o más compuestos antirretrovirales adicionales, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento anti-VIH. Los distintos fármacos se pueden combinar en preparaciones separadas o en una preparación individual, junto con los vehículos farmacéuticamente aceptables. Dichos otros compuestos antirretrovirales pueden ser cualquier compuesto antirretroviral conocido, tal como los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI), por ejemplo zidovudina (AZT), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), lamivudina (3TC), estavudina (d4T), emtricitabina (FTC), abacavir (ABC), amdoxovir (DAPD), elvicitabina (ACH-126,443), apricitabina (AVX 754, (-)-dOTC), fozalvudina tidoxil (FZT, HDP-990003), fosfazida, KP-1461, racivir (PSI-5004), MIV-210, y GS-9131; inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTI) tales como delavirdina (DLV), efavirenz (EFV), nevirapina (NVP), dapivirina (TMC120), etravirina (ETR, TMC125), rilpivirina (TMC278), IDX899, RDEA-806, UK-453601, RDEA-427, y UC-781; inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa (NtRTI), por ejemplo tenofovir y su pro-fármaco tenofovir disoproxil fumarato (TDF); inhibidores de la proteasa, por ejemplo ritonavir (RTV), saquinavir (SQV), lopinavir (ABT-378, LPV), indinavir (IDV), amprenavir (VX-478), nelfinavir (AG-1343), atazanavir (BMS 232,632), darunavir (TMC114), fosamprenavir (GW433908 o VX-175), brecanavir (GW-640385, VX-385), tipranavir (PNU-140690), DG-

17, SPI256, PPL-100 (MK 8122), y TMC310911; inhibidores de entrada, los cuales comprenden inhibidores de fusión (por ejemplo, enfuvirtida (T-20) sifuvirtida HRG-214, albuvirtida, SUC-HAS, y maC46/M87o), inhibidores de unión, moduladores de biosíntesis del colesterol y corticoesteroide intracelular (por ejemplo, SP-01A), e inhibidores del co-receptor, los últimos comprenden los antagonistas del CCR5 (por ejemplo, CCR5mAb004, maraviroc (UK-427,857), PRO-140, TAK-220, TAK-652, PF232798, vicriviroc (SCH-D, SCH-417,690), GSK-706769, nifediroc, y SCH-532706) y antagonistas del CXR4 (por ejemplo, AMD-070), otros ejemplos de inhibidores de entrada son TNX-355, INCB 9471, BMS-488043, nonakine, y VGV-1; inhibidores de la maduración, por ejemplo bevirimat (PA-457) y vivecon; e inhibidores de la integrasa viral, por ejemplo raltegravir (MK-0518), elvitegravir (JTK-303, GS-9137), BMS-538158, S-349572, JTK-656 S-247303, y GS-265744.

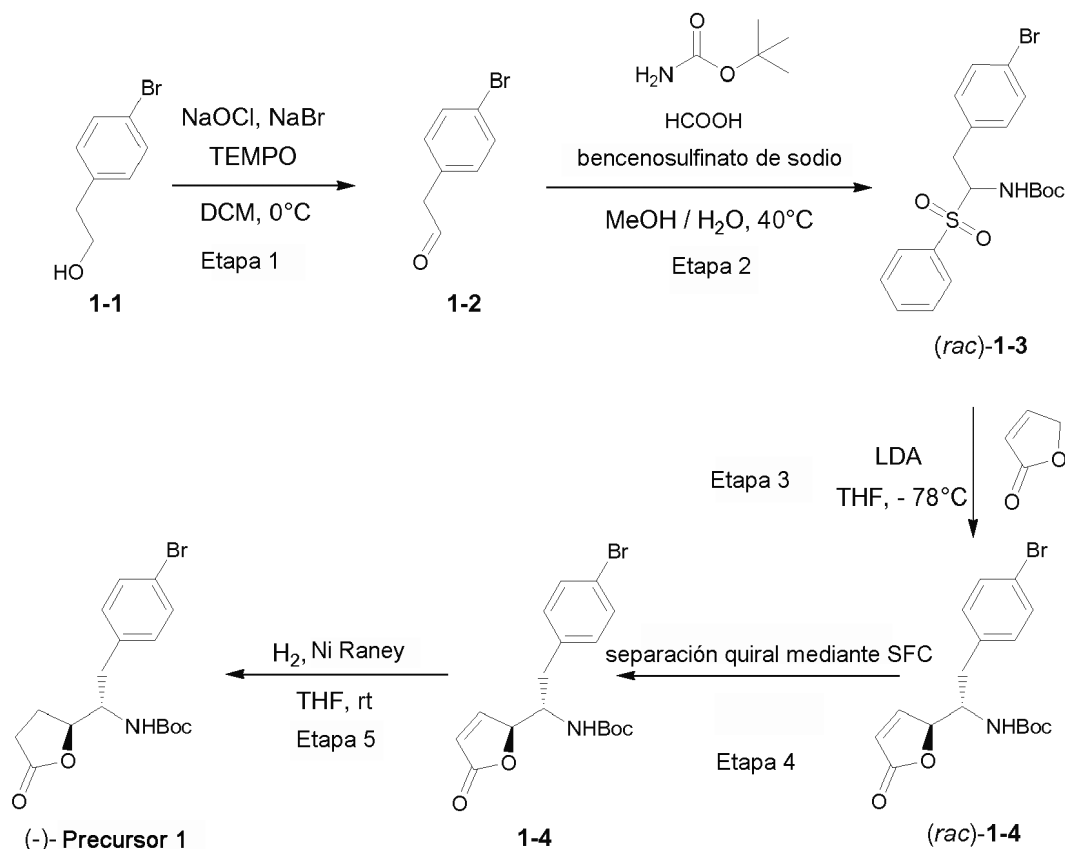
10 Los siguientes ejemplos tienen el objeto de ilustrar la presente invención y no limitan el alcance de la misma.

EJEMPLOS

La cromatografía analítica de capa fina (TLC) se llevó a cabo en placas de gel de sílice 60 F₂₅₄ (Merck) con visualización con luz ultravioleta, permanganato de potasio o ácido fosfomolibdico. La cromatografía en columna sobre gel de sílice se llevó a cabo usando cartuchos de gel de sílice SuperFlash® (50 µm) o GraceResolv® (35 – 45 µm). Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) ¹H se registraron a 400 ó 500 MHz. Los desplazamientos químicos δ se dan en ppm con referencia a tetrametilsilano (TMS), y los valores J en Hz. La multiplicidad se indica usando las siguientes abreviaturas: s para singlete, br. s para singlete ancho, d para doblete, t para triplete, q para cuartete, spt para septete y m para multiplete. Las rotaciones ópticas [α]_D²⁰ se dan en deg/dm y la concentración c se expresa en g/100 ml en el disolvente especificado. Los espectros infrarrojos (IR) y de dicroísmo circular vibracional (VCD) se registraron en una celda de 0,09 mm con ventanas de CaF₂, en un instrumento Bruker Equinox-55® con un módulo PMA-37 a resolución de 4 cm⁻¹ (las muestras se disolvieron en DMSO-d₆). Los espectros de VCD se recolectaron tres veces con un tiempo de recolección de una hora cada vez. A menos que se indique lo contrario, el exceso enantiomérico (ee) se determinó por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) en una columna Chiralpak Daicel® AD-H. Los nombres de los compuestos se generaron usando ChemDraw Ultra®, versión 9.0 (CambridgeSoft®).

Ejemplo 1: Síntesis de carbamato de *terc*-but(*S*)-2-(4-bromofenil)-1-((*S*)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)etilo ((-)-Precursor 1)

Método A:



Etapa 1: Se añadieron sucesivamente 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO; 1,6 g, 1,0 mmol, 0,002 eq.) y NaBr (6 g, 500 mmoles, 1,0 eq.) con agitación vigorosa a una disolución de alcohol 1-1 ([n° de CAS: 4654-39-1]; 100 g, 500 mmoles, 1,0 eq.) en diclorometano (2300 ml) a 0°C. Se añadieron una disolución de NaHCO₃ acuoso saturado y NaOCl al 10% (400 ml). La mezcla se agitó durante aproximadamente diez minutos hasta que la cromatografía de

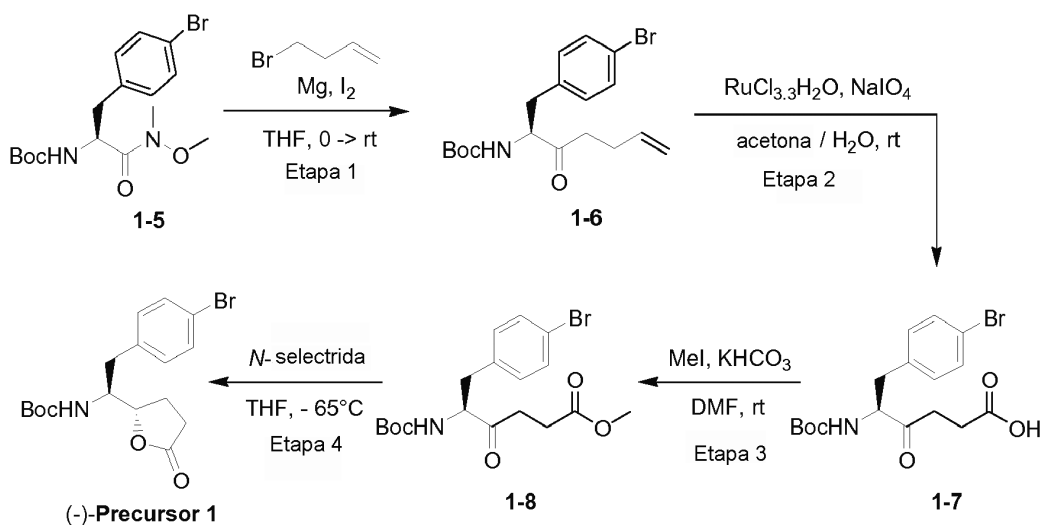
Etapa 2: Una mezcla de la disolución diclorometánica del aldehído 1-2 (460 mmoles, 1,0 eq.), carbamato de *terc*-butilo (107,8 g, 920 mmoles, 2,0 eq.), bencenosulfonato de sodio (151,0 g, 920 mmoles, 2,0 eq.) y ácido fórmico (42,3 g, 920 mmoles, 2,0 eq.) en una mezcla de metanol (250 ml) y agua (500 ml) se agitó a 40°C durante 24 horas (la reacción se monitorizó mediante TLC). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua y con éter dietílico, y se secó a presión reducida para producir 150 g (72% partiendo del Intermedio 1-1) de Intermedio (*rac*)-1-3.

Etapa 3: A una mezcla de diisopropilamina (26 g, 250 mmoles, 1,1 eq.) en tetrahidrofurano seco (THF; 100 ml) se añadió gota a gota *n*-butil-litio (100 ml de disolución 2,5 M, 250 mmoles, 1,1 eq.) a -78°C en nitrógeno. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se volvió a enfriar hasta -78°C, y se añadió gota a gota una disolución de 2(5H)-furanona (21 g, 250 mmoles, 1,1 eq.) en THF seco (100 ml). Después de agitar durante otros 20 minutos a -78°C, la mezcla de reacción se transfirió a una disolución de Intermedio (*rac*)-1-3 (100 g, 227 mmoles, 1,0 eq.) en THF seco (800 ml) a -78°C. La mezcla resultante se agitó durante otros 20 minutos a -78°C. Se añadió gota a gota una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ a la mezcla de reacción a -40°C, y la extracción se realizó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ y con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo resultante se lavó con una mezcla de éter dietílico/metanol (10:1) y se secó para producir 40 g de (*rac*)-1-4. El licor madre se evaporó hasta sequedad, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (HPLC) para producir 10 g de (*rac*)-1-4. En total, se obtuvieron 50 g (58%) de producto racémico.

Etapa 4: La mezcla racémica (*rac*)-1-4 se separó vía cromatografía de fluidos supercríticos preparativa (SFC) en una columna Chiralpak Daicel® AD-20 µm (50 x 300 mm, fase móvil: propan-2-ol isocrático al 30%, caudal: 130 ml/min.). El enantiómero (1*S*,2*S*) 1-4 deseado se aisló como la segunda fracción con un rendimiento de 42%.

Etapa 5: Una disolución de Intermedio 1-4 (10 g, 26,2 mmoles, 1,0 eq.) en THF (200 ml) se hidrogenó (1,0 atm. de hidrógeno) a 25°C durante tres horas con Ni Raney (2 g, 20% de relación en masa) como catalizador. Tras la captación de hidrógeno (1,0 eq.), el catalizador se separó por filtración, y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para dar 7,0 g (70%, ee >95%) de (-)-Precursor 1 como cristales blancos. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,39 (s, 9 H) 2,05 - 2,23 (m, 2 H) 2,45 - 2,61 (m, 2 H) 2,85 (dd, *J* = 13,5, 8,6 Hz, 1 H) 2,91 (dd, *J* = 13,7, 7,4 Hz, 1 H) 3,98 (q, *J* = 8,5 Hz, 1 H) 4,46 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H) 4,62 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H) 7,12 (d, *J* = 7,8 Hz, 2 H) 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H); [α]_D²⁰ = -23,4° (c 0,99, CH₃CN).

Método B:



Etapa 1: Se añadió yodo (2,2 g, 8,0 mmoles, 0,03 eq.) a un matraz de reacción cargado con magnesio (79,8 g, 3282 mmoles, 12,3 eq.) y THF (2,7 l) en nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta 30-35°C y se mantuvo a esta

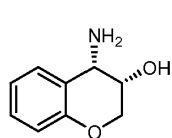
temperatura. Se añadió lentamente 4-bromo-buteno (361,4 g, 2677 mmoles, 10,0 eq.) durante un período de dos horas, y la temperatura de la reacción se mantuvo por debajo de 65°C. Después de que la adición estuvo terminada, la mezcla de reacción se agitó durante un mínimo de dos horas a 60-65°C, y después se enfrió en un baño de hielo. Una disolución de amida 1-5 (nº de CAS: 949885-93-2; 103,7 g, 267 mmoles, 1,0 eq.) en THF (560 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción durante un período de al menos una hora, y la temperatura se mantuvo por debajo de 3°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante un mínimo de cuatro horas a esta temperatura. Después de enfriar hasta -5°C, la reacción se paralizó mediante la adición lenta de una disolución acuosa de cloruro de amonio. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró parcialmente a presión reducida. Se añadió heptano, la mezcla se concentró parcialmente de nuevo a presión reducida y se enfrió hasta 15°C. El precipitado se separó por filtración y se lavó con heptano. Después de secar a 45°C durante 16 horas, se obtuvieron 112,2 g (72% en peso, 80% de rendimiento) de Intermedio 1-6 bruto.

Etapas 2: Una disolución de RuCl₃·3H₂O (2,04 g, 7 mmoles, 0,03 eq.) en agua (77 ml) se añadió a una disolución de NaIO₄ (236 g, 1105 mmoles, 5,5 eq.) en agua (1,9 l). Esta mezcla de reacción se añadió durante 30 minutos a una disolución de Intermedio 1-6 (107,7 g (71% en peso), 201 mmoles, 1,0 eq.) en acetona (1,9 l) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la conversión estuvo terminada (aproximadamente una hora). Se añadió una disolución acuosa de Na₂S₂O₃ a la mezcla de reacción durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta que no salió más acetona. Se añadió agua (1,9 l) al residuo, y la suspensión se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración, y la torta húmeda se volvió a suspender en agua. La torta húmeda obtenida tras filtrar y lavar con agua se secó a 45°C para dar 80,6 g (90% en peso, 90% de rendimiento) de Intermedio 1-7 bruto.

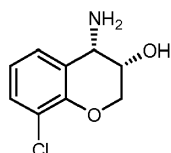
Etapas 3: Una mezcla de Intermedio 1-7 (67,0 g (90% en peso), 150 mmoles, 1,0 eq.) y KHCO₃ (75,1 g, 750 mmoles, 5,0 eq.) en dimetilformamida (DMF; 1200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió yodometano (42,6 g, 300 mmoles, 2,0 eq.) durante un período de 20 minutos a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante siete horas. Después de que la mezcla de reacción se filtró sobre Celite, se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio a una velocidad tal que la temperatura permaneció por debajo de 25°C. A continuación se añadió *tert*-butil metil éter, y la mezcla se filtró sobre Celite. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida. Se añadió heptano al residuo, después la suspensión se agitó durante seis horas a temperatura ambiente, y el precipitado se separó por filtración, se lavó con heptano y se secó en un horno de vacío a 40°C durante 16 horas. Se obtuvieron 50,0 g (91% en peso, 73% de rendimiento) de Intermedio 1-8.

Etapas 4: Se añadió *N*-selectrida (135 ml de una disolución 1M en THF, 135 mmoles, 1,24 eq.) gota a gota durante un mínimo de 1,5 horas a una disolución de éster 1-8 (45 g, 109 mmoles, 1,0 eq.) en THF seco (900 ml) a -65°C en nitrógeno. Después de que la mezcla de reacción se agitó durante una hora extra a -65°C, la temperatura se elevó hasta -35°C, y la agitación se continuó durante 30 minutos a esta temperatura. Subsiguientemente se añadió gota a gota una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% a 0 hasta 10°C, seguido de la adición de *tert*-butil metil éter. Después de que la mezcla se agitó durante 30 minutos, la capa orgánica se separó, se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y con salmuera, y se concentró a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en *tert*-butil metil éter y se concentró de nuevo a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice (eluyente: heptano/*tert*-butil metil éter 2:1) para dar 37,0 g (94%, ee > 95%) de (-)-Precursor 1 como un sólido blancuzco. [α]_D²⁰ = -20,9° (c 1,0, MeOH)

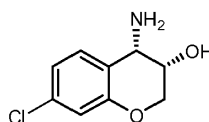
Las aminas primarias mencionadas a continuación se usaron como Precursores que representan ejemplos de fórmula R²-NH₂ como se define aquí más abajo. Aquellas para las que no está disponible el suministro comercial se pueden sintetizar según procedimientos bibliográficos (Precursores 2, 14a, 15 y 17) o a través de los procedimientos descritos en los Ejemplos 2-13 (Precursores 3 - 14b).



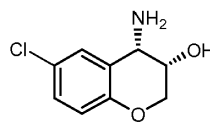
(+) - Precursor 2



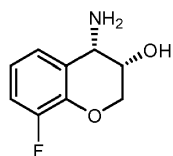
(+) - Precursor 3



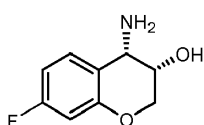
(rac) - Precursor 4



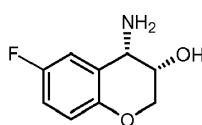
(-) - Precursor 5



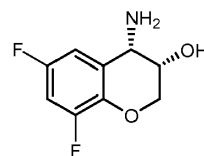
(+) - Precursor 6



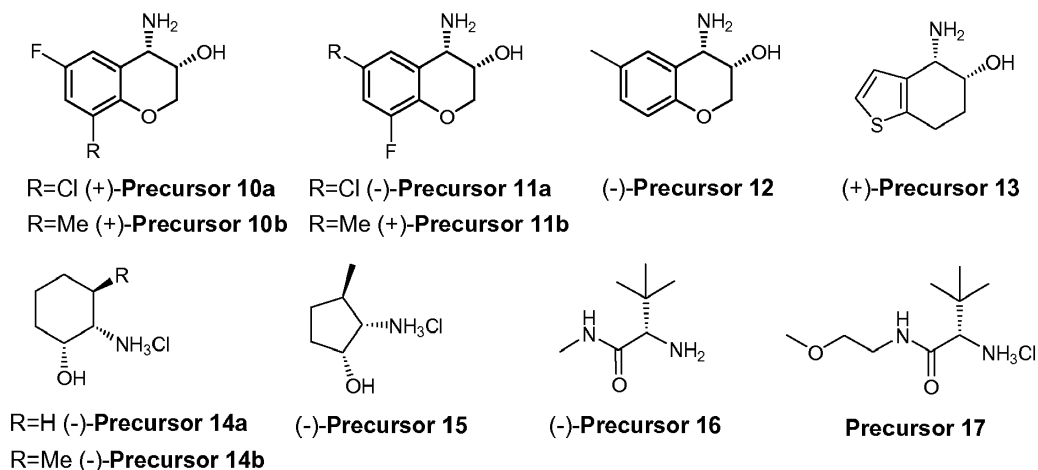
(+) - Precursor 7



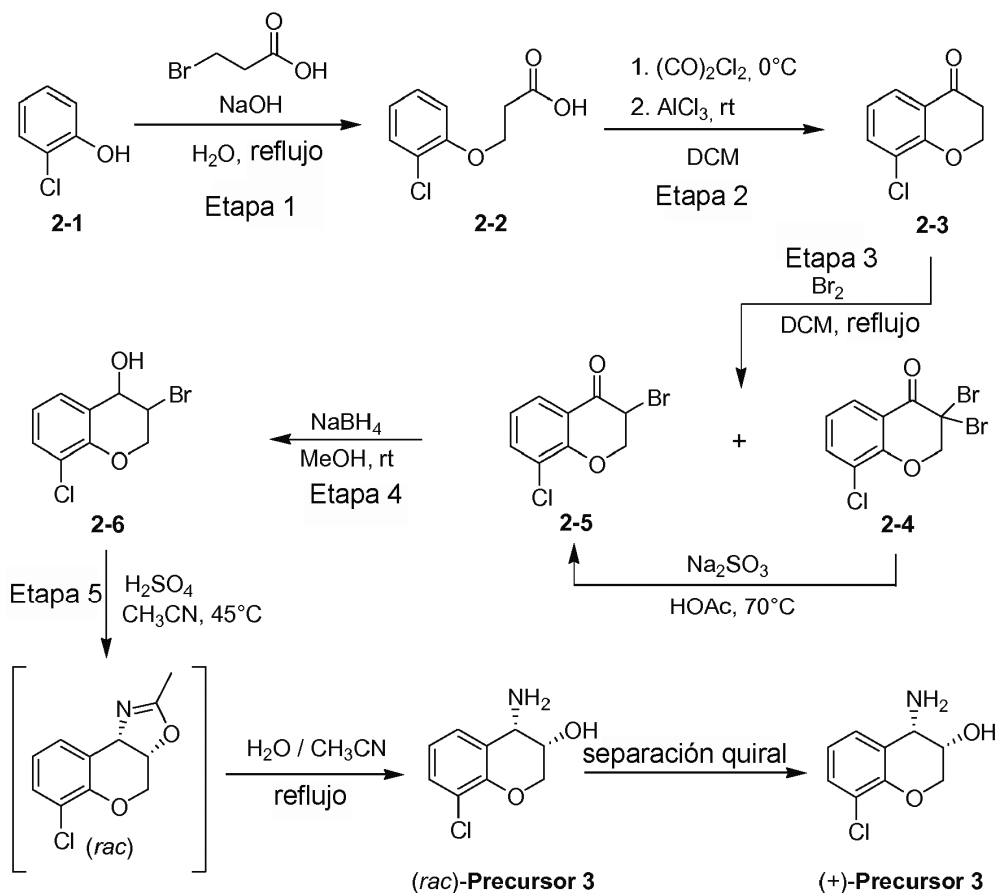
(+) - Precursor 8



(+) - Precursor 9



Ejemplo 2: (3S,4S)-4-amino-8-clorocroman-3-ol ((+)-Precursor 3)



- 5 Etapa 1: Una disolución enfriada con hielo de ácido 3-bromopropiónico (298 g, 1,95 moles, 1,25 eq.) y NaOH (156 g de una disolución acuosa al 50%, 1,95 moles, 1,25 eq.) en agua (500 ml) se añadió durante un período de 90 minutos a una mezcla de 2-clorofenol ([n° de CAS: 95-57-8]; 200 g, 1,56 moles, 1,0 eq.) y NaOH (124 g de una disolución acuosa al 50%, 1,56 moles, 1,0 eq.) en agua (1 l) a temperatura de refluxo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de refluxo durante tres horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó con una disolución acuosa de ácido clorhídrico concentrado. El precipitado se separó por filtración y se lavó con agua para dar una primera cosecha de ácido 2-2. El filtrado se extrajo con diclorometano, y las fases orgánicas combinadas se extrajeron subsiguientemente con NaHCO₃ saturado. La capa acuosa se acidificó con una disolución acuosa de ácido clorhídrico concentrado; el precipitado se separó por filtración y se lavó con agua para dar una segunda cosecha de ácido 2-2. Después de secar en un horno de vacío durante el fin de semana, se obtuvieron 112 g (36%) de Intermedio 2-2 como un sólido blanco.
- 10
- 15

Etapa 2: Se enfrió en un baño de hielo una disolución de ácido 2-2 (112 g, 558 mmoles, 1,0 eq.) y algunas gotas de DMF en diclorometano (1,5 l). Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (142 g, 1,12 moles, 2,0 eq.), la mezcla de

reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó toda la noche. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se reconstituyó en diclorometano (1,5 l). Se añadió en porciones tricloruro de aluminio (89 g, 670 mmoles, 1,2 eq.), y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió lentamente en una disolución enfriada 1 M de ácido clorhídrico. Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 y con salmuera, se secaron con MgSO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida, para obtener 104 g (102%) de Intermedio 2-3 bruto.

Etapa 3: Se añadió lentamente bromo (30,7 ml, 598 mmoles, 1,05 eq.) a una disolución de Intermedio 2-3 bruto (104 g) en diclorometano a temperatura de reflujo. Después de que la adición estuvo terminada, la mezcla resultante se agitó a temperatura de reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se lavó con una disolución acuosa saturada de metabisulfito de sodio y con salmuera, se secó con MgSO_4 anhidro, y se concentró a vacío para dar una mezcla de dibromo 2-4 y monobromo 2-5. El residuo se disolvió en ácido acético (750 ml), y se añadió sulfito de sodio (93 g, 740 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante tres horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó parcialmente, y se añadieron agua y diclorometano. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El Intermedio 2-5 bruto se usó como tal en la etapa siguiente (el rendimiento no se determinó).

Etapa 4: Se añadió NaBH_4 (21,7 g, 574 mmoles) en porciones a una disolución de Intermedio 2-5 bruto en metanol (1,5 l) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró parcialmente a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano → diclorometano/metanol 96:4) para proporcionar 105,5 g (67% partiendo del Intermedio 2-3) de Intermedio 2-6.

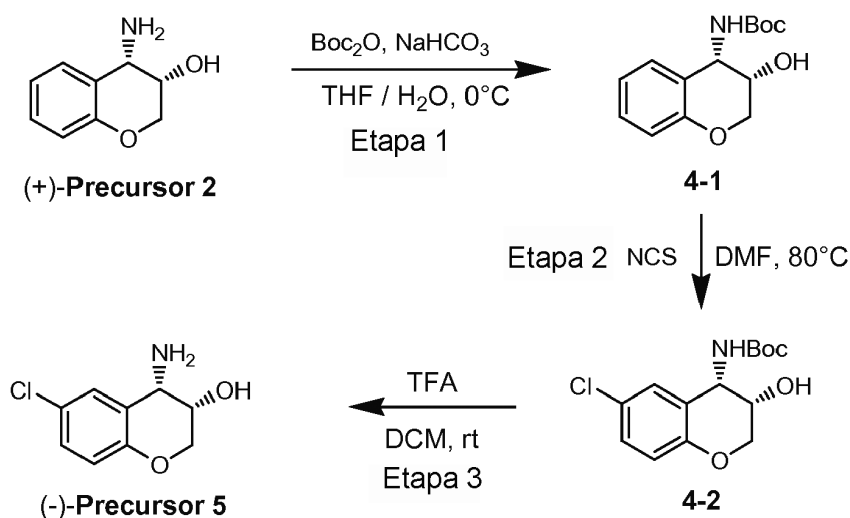
Etapa 5: Se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (16 ml, 300 mmoles, 2,0 eq.) a una disolución de Intermedio 2-6 (39,5 g, 150 mmoles, 1,0 eq.) en acetonitrilo (800 ml). La reacción se agitó a 45-50°C hasta que no había más material de partida (alrededor de cinco horas) y después se concentró a presión reducida. Se añadieron agua (800 ml) y acetonitrilo (200 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante dos días. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente, se lavó con diclorometano y se basificó con una disolución acuosa de NaOH al 50% hasta pH ~ 12-13. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío para dar 25,2 g (84%) de Precursor 3 racémico.

La mezcla racémica se separó vía HPLC preparativa en una columna Chiralpak Daicel® AD (fase móvil: acetonitrilo), y el (3S,4S)-enantiómero deseado ((+)-Precursor 3) se aisló como la primera fracción (ee > 95%). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,92 (br. s., 2 H) 3,84 - 3,92 (m, 2 H) 4,14 (dd, J = 10,9, 2,5 Hz, 1 H) 4,17 (dd, J = 11,1, 5,5 Hz, 1 H) 5,17 (br. s., 1 H) 6,85 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); $[\alpha]_D^{20}$ = +59,2° (c 0,37, MeOH). La configuración absoluta del (+)-Precursor 3 se estableció mediante comparación de la rotación óptica ($[\alpha]_D^{20}$ = +45,8° (c 0,27, MeOH)) después de la eliminación reductora del cloro (gas hidrógeno (1 atm), paladio sobre carbono como catalizador) con la del (+)-Precursor 2.

Ejemplo 3: Síntesis de (rac)-cis-4-amino-7-clorocroman-3-ol ((rac)-Precursor 4)

El (rac)-Precursor 4 se preparó partiendo de 3-clorofenol, usando los procedimientos como se ejemplifican para la preparación del (rac)-Precursor 3. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,83 (br. s., 2 H) 3,79 - 3,89 (m, 2 H) 4,03 - 4,12 (m, 2 H) 5,12 (br. s., 1 H) 6,76 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 6,90 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1 H) 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1 H)

Ejemplo 4: Síntesis de (3S,4S)-4-amino-6-clorocroman-3-ol ((-)-Precursor 5)



Etapa 1: Se disolvió dicarbonato de di-*tert*-butilo (14,5 g, 66,6 mmoles, 1,1 eq.) en THF (100 ml), la disolución se enfrió hasta 0°C y se agitó. Se añadieron simultáneamente (3*S*,4*S*)-4-amino-croman-3-ol ((+)-Precursor 2) (10 g, 60,5 mmoles, 1,0 eq.) y NaHCO₃ (5,1 g, 60,5 mmoles, 1,0 eq.) mientras se mantenía buena agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. El disolvente se evaporó parcialmente, se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una disolución de ácido cítrico al 10% y con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para dar 21 g de carbamato de 4-1 bruto.

Etapa 2: El carbamato de 4-1 bruto se disolvió en DMF (100 ml), y se añadió *N*-clorosuccinimida (NCS; 8,9 g, 66,6 mmoles, 1,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con éter dietílico, se lavó con una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ y con salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar 16,3 g (82% a lo largo de dos etapas) de Intermedio 4-2 bruto.

Etapa 3: Una disolución de 4-2 (16,3 g, 54,2 mmoles, 1,0 eq.) y ácido trifluoroacético (TFA; 124 g, 1084 mmoles, 20,0 eq.) en diclorometano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se basificó con una disolución saturada de Na₂CO₃ y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, y se secaron con MgSO₄. El producto bruto se recrystalizó en acetato de etilo para dar 6,8 g (61%) de (-)-Precursor 5 (ee >95%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,88 (br. s., 2 H) 3,79 - 3,90 (m, 2 H) 4,05 (dd, *J* = 11,5, 2,5 Hz, 1 H) 4,08 (dd, *J* = 11,0, 4,8 Hz, 1 H) 5,12 (br. s., 1 H) 6,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H) 7,10 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1 H) 7,47 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H); [α]_D²⁰ = -20,7° (c 0,36, MeOH).

Ejemplo 5: Síntesis de (3*S*,4*S*)-4-amino-8-fluorocroman-3-ol ((+)-Precursor 6)

El (*rac*)-*cis*-4-amino-8-fluorocroman-3-ol se preparó partiendo de 8-fluorocroman-4-ona comercialmente disponible [n° de CAS: 11141-00-5], usando los procedimientos como se ejemplifican para la preparación del (*rac*)-Precursor 3. La mezcla racémica se separó vía SFC preparativa en una columna Chiralpak Daicel® AD-H (30 × 250 mm, fase móvil: metanol isocrático al 32% (que contiene 0,2% de isopropilamina)/68% de CO₂, caudal: 50 ml/min.), y el (3*S*,4*S*)-enantiómero deseado ((+)-Precursor 6) se aisló como la primera fracción (ee > 95%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,90 (br. s., 2 H) 3,84 - 3,92 (m, 2 H) 4,09 (dd, *J* = 11,1, 2,7 Hz, 1 H) 4,14 (dd, *J* = 10,9, 5,5 Hz, 1 H) 5,15 (br. s., 1 H) 6,82 (td, *J* = 7,9, 5,1 Hz, 1 H) 7,01 (ddd, *J* = 11,3, 8,2, 1,4 Hz, 1 H) 7,24 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H); [α]_D²⁰ = +24,6° (c 0,43, MeOH). La configuración stereoquímica absoluta se determinó usando VCD.

Ejemplo 6: Síntesis de (3*S*,4*S*)-4-amino-7-fluorocroman-3-ol ((+)-Precursor 7)

El (*rac*)-*cis*-4-amino-7-fluorocroman-3-ol se preparó usando los procedimientos como se ejemplifican para la preparación del (*rac*)-Precursor 3. Una mezcla de (*rac*)-*cis*-4-amino-7-fluorocroman-3-ol (31,8 g, 174 mmoles, 1,0 eq.) y ácido (+)-(*S*)-mandélico (26,4 g, 174 mmoles, 1,0 eq.) se puso a reflujo en metanol (600 ml) hasta que se obtuvo una disolución transparente. La sal de ácido mandélico, obtenida después de cristalizar toda la noche, se recogió mediante filtración y se disolvió en una disolución acuosa 3 M de NaOH. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar 6,5 g (21%) de (+)-Precursor 7 enantiómicamente enriquecido (ee >95%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,03 (br. s., 2 H) 3,81 - 3,86 (m, 2 H) 4,01 - 4,10 (m, 2 H) 5,09 (br. s., 1 H) 6,53 (dd, *J* = 10,6, 2,6 Hz, 1 H) 6,68 (td, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1 H) 7,43 (dd, *J* = 8,4, 7,2 Hz, 1 H); [α]_D²⁰ = +36,0° (c 0,42, MeOH). La configuración stereoquímica absoluta se determinó usando VCD.

Ejemplo 7: Síntesis de (3*S*,4*S*)-4-amino-6-fluorocroman-3-ol ((+)-Precursor 8)

Se preparó (*rac*)-*cis*-4-amino-6-fluorocroman-3-ol partiendo de la 6-fluorocroman-4-ona comercialmente disponible [nº de CAS: 66892-34-0] usando los procedimientos como se ejemplifican para la preparación del (*rac*)-Precursor 3. Se disolvió (*rac*)-*cis*-4-amino-6-fluorocroman-3-ol (7,63 g, 41,7 mmoles, 1,0 eq.) en etanol (30 ml) mientras se calentaba, se añadió ácido (-)-(R)-mandélico (6,68 g, 45,8 mmoles, 1,1 eq.) en porciones, y la disolución se calentó hasta la temperatura de reflujo. Después, se añadió heptano (6 ml) gota a gota. La suspensión formada se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se dejó reposar durante 1 hora. La filtración dio la sal de ácido mandélico como un sólido blanco, que se recrystalizó en etanol. La sal obtenida se disolvió en una acuosa disolución 2 M de NaOH. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar 2,0 g (26%) de (+)-Precursor 8 enantioméricamente enriquecido (ee = 82%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,88 (br. s., 2 H) 3,79 - 3,89 (m, 2 H) 4,01 (ddd, *J* = 11,1, 2,6, 1,0 Hz, 1 H) 4,06 (dd, *J* = 11,1, 5,1 Hz, 1 H) 5,08 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H) 6,69 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1 H) 6,90 (td, *J* = 8,6, 3,3 Hz, 1 H) 7,24 (dd, *J* = 9,7, 3,2 Hz, 1 H); [α]_D²⁰ = +25,8° (c 0,50, MeOH). La configuración estereoquímica absoluta se determinó usando VCD.

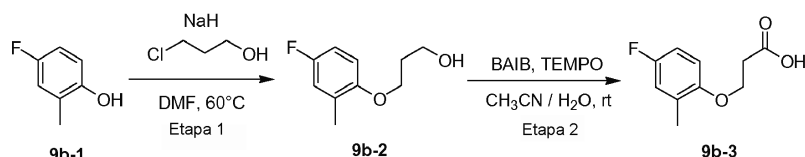
Ejemplo 8: Síntesis de (3S,4S)-4-amino-6,8-difluorocroman-3-ol ((+)-(Precursor 9)

Se preparó (*rac*)-*cis*-4-amino-6,8-difluorocroman-3-ol partiendo de 2,4-difluorofenol [n° de CAS: 367-27-1] usando los procedimientos como se ejemplifican para la preparación del (*rac*)-Precursor 3. La mezcla racémica se separó vía SFC preparativa en una columna Chiralpak Daicel® AD-H (30 x 250 mm, fase móvil: metanol isocrático al 50% (que contiene 0,2% de isopropilamina)/50% de CO₂, caudal: 50 ml/min.), se aisló el (3*S*,4*S*)-enantiómero deseado ((+)-Precursor 9) como la primera fracción (ee > 95%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,92 (br. s., 2 H) 3,84 - 3,90 (m, 2 H) 4,11 (ddd, *J* = 11,2, 2,2, 0,8 Hz, 1 H) 4,16 (dd, *J* = 11,1, 4,6 Hz, 1 H) 5,19 (br. s., 1 H) 7,06 (ddd, *J* = 11,3, 8,5, 3,1 Hz, 1 H) 7,14 (dm, *J* = 9,7 Hz, 1 H); [α]_D²⁰ = +9,7° (c 0,41, MeOH). La configuración estereoquímica absoluta se determinó usando VCD.

Ejemplo 9a: Síntesis de (3S,4S)-4-amino-8-cloro-6-fluorocroman-3-ol ((+)-Precursor 10a)

Se preparó (*rac*)-*cis*-4-amino-8-cloro-6-fluorocroman-3-ol partiendo de 2-cloro-4-fluorofenol [n° de CAS: 1996-41-4] usando los procedimientos como se ejemplifican para la preparación del (*rac*)-Precursor 3. El (3*S*,4*S*)-enantiómero deseado ((+)-Precursor 10a) se aisló vía preparativa SFC en una columna Chiralpak Daicel® AD-H (30 x 250 mm, fase móvil: metanol isocrático al 40% (que contiene 0,6% de isopropilamina)/60% de CO₂, caudal: 50 ml/min.), el (3*S*,4*S*)-enantiómero deseado ((+)-Precursor 10a) se aisló como la primera fracción (ee > 95%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,03 (br. s., 2 H), 3,84 - 3,91 (m, 2 H), 4,15 (ddd, *J* = 11,3, 2,5, 0,8 Hz, 1 H), 4,20 (dd, *J* = 11,3, 4,4 Hz, 1 H), 5,21 (br. s., 1 H), 7,20 (dd, *J* = 8,2, 3,1 Hz, 1 H), 7,30 (ddd, *J* = 9,5, 3,1, 0,9 Hz, 1 H); [α]_D²⁰ = +39,7° (c 1,0, MeOH). La configuración esterequímica absoluta se determinó usando VCD.

Ejemplo 9b: Síntesis de (3S,4S)-4-amino-6-fluoro-8-metilcroman-3-ol ((+)-Precursor 10b)



Se preparó (*rac*)-*cis*-4-amino-6-fluoro-8-metilcroman-3-ol partiendo de 2-metil-4-fluorofenol comercialmente disponible [n° de CAS: 452-72-2] (9b-1) usando un procedimiento de síntesis ligeramente modificado como se ejemplifica para la preparación del (*rac*)-**Precursor 3**.

Etapa 1: A una disolución de NaH (9,1 g de una dispersión al 60% en aceite, 238 mmoles, 1,2 eq.) en DMF (300 ml) a 0°C se añadió gota a gota una disolución de 2-metil-4-fluorofenol [nº de CAS: 452-72-2]; 25,0 g, 198 mmoles, 1,0 eq.) en DMF (40 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se enfrió de nuevo hasta 0°C, se añadió una disolución de 1-cloro-3-hidroxipropano (22,5 g, 238 mmoles, 1,2 eq.) en DMF (40 ml) gota a gota. La reacción se calentó durante dos horas a 60°C (puede ser necesaria una cantidad adicional de NaH y 1-cloro-3-hidroxipropano para terminar la reacción). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua, la capa acuosa se extrajo con éter dietílico, las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa de NaOH y con salmuera, se secaron con MgSO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se usó como tal en la etapa siguiente.

Etapa 2: El Intermedio 9b-2 (12,9 g, 70 mmoles) se disolvió en una mezcla 1:1 de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (425 ml). Se añadieron TEMPO (1094 mg, 7 mmoles., 0,1 eq.) y bis(acetoxi)-yodobenceno (BAIB; 56,4 g, 175 mmoles, 2,5 eq.) en porciones, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche (se puede necesitar TEMPO y BAIB adicionales para terminar la oxidación). La reacción se paralizó mediante la adición de una disolución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$; la fase acuosa se extrajo con DCM, y las capas orgánicas combinadas se extrajeron subsiguientemente con una disolución acuosa de Na_2CO_3 . Después de acidificar con ácido clorhídrico acuoso 1 M, la fase acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para producir 13,2 g (96%) de Intermedio 9b-3. El último se convirtió además en (*rac*)-*cis*-4-amino-6-fluoro-8-metilcroman-3-ol usando los procedimientos como se ejemplifican en el Ejemplo 2. El (3*S*,4*S*)-enantiómero

deseado, ((+)-Precursor 10b), se aisló como la primera fracción vía HPLC preparativa en una columna Chiralpak Daicel® AD (fase móvil: acetonitrilo). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,89 (br. s., 2 H) 2,08 (s, 3 H) 3,83 (br. s., 2 H) 4,04 (d, *J* = 10,9 Hz, 1 H) 4,09 (dd, *J* = 11,5, 4,9 Hz, 1 H) 5,07 (br. s., 1 H) 6,82 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H) 7,07 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H); [α]_D²⁰ = +50,3° (c 0,38, MeOH). La configuración estereoquímica absoluta se determinó usando VCD.

5 Ejemplo 10a: Síntesis de (3*S*,4*S*)-4-amino-6-cloro-8-fluorocroman-3-ol ((-)-Precursor 11a)

Se preparó (*rac*)-*cis*-4-amino-6-cloro-8-fluorocroman-3-ol partiendo de 4-cloro-2-fluorofenol [n° de CAS: 348-62-9] usando los procedimientos como se ejemplifican para la preparación del (*rac*)-Precursor 3. La mezcla racémica se separó vía SFC preparativa sobre una columna Chiralpak Daicel® AD-H (20 x 250 mm, fase móvil: metanol isocrático al 40% (que contiene 0,2% de isopropilamina)/60% de CO₂, caudal: 50 ml/min.), el (3*S*,4*S*)-enantiómero deseado, ((-)-Precursor 11a), se aisló como la primera fracción (ee > 95%), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,93 (br. s., 2 H) 3,88 (br. s., 2 H) 4,11 - 4,16 (m, 1 H) 4,18 (dd, *J* = 11,3, 4,3 Hz, 1 H) 5,22 (d, *J* = 3,1 Hz, 1 H) 7,22 (dd, *J* = 10,7, 2,5 Hz, 1 H) 7,35 (s, 1 H); [α]_D²⁰ = -32,0° (c 0,42, MeOH). La configuración estereoquímica absoluta se determinó usando VCD.

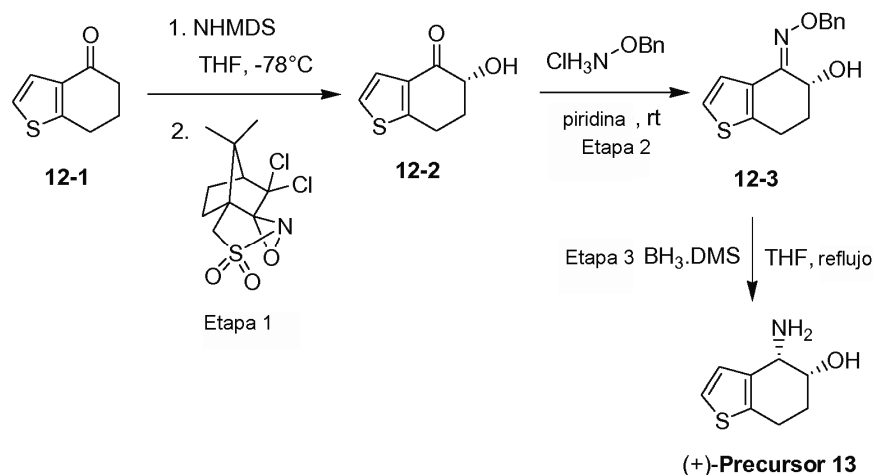
15 Ejemplo 10b: Síntesis de (3*S*,4*S*)-4-amino-8-fluoro-6-metilcroman-3-ol ((+)-Precursor 11b)

Se preparó (*rac*)-*cis*-4-amino-8-fluoro-6-metilcroman-3-ol partiendo de 4 metil-2-fluorofenol [n° de CAS: 452-81-3] usando los procedimientos como se ejemplifican para la preparación del (*rac*)-Precursor 10b. La mezcla racémica se separó vía SFC preparativa sobre una columna Chiralpak Daicel® AD-H (30 x 250 mm, fase móvil: metanol isocrático al 20% (con 0,6% de isopropilamina)/20% de CO₂, caudal: 50 ml/min.), el (3*S*,4*S*)-enantiómero deseado, ((+)-Precursor 11b), se aisló como la primera fracción (ee > 95%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,82 (br. s., 2 H) 2,20 (s, 3 H) 3,84 (br. s., 2 H) 4,04 - 4,12 (m, 2 H) 5,10 (br. s., 1 H) 6,84 (dd, *J* = 12,1, 2,0 Hz, 1 H) 7,05 (br. s., 1 H); [α]_D²⁰ = +88,8° (c 0,18, MeOH). La configuración estereoquímica absoluta se determinó usando VCD.

20 Ejemplo 11: Síntesis de (3*S*,4*S*)-4-amino-6-metilcroman-3-ol ((-)-Precursor 12)

Se preparó (*rac*)-*cis*-4-amino-6-metilcroman-3-ol partiendo de 6-metil-4-cromanona [n° de CAS: 39513-75-2] usando los procedimientos como se ejemplifican para la preparación del (*rac*)-Precursor 3. La mezcla racémica se separó vía SFC preparativa sobre una columna Chiralpak Daicel® AD-H (30 x 250 mm, fase móvil: metanol isocrático al 17% (con 0,5% de isopropilamina)/83% de CO₂, caudal: 50 ml/min.), el (3*S*,4*S*)-enantiómero deseado, ((-)-Precursor 12), se aisló como la segunda fracción (ee > 95%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,78 (br. s., 2 H) 2,20 (s, 3 H) 3,77 - 3,84 (m, 2 H) 3,94 (ddd, *J* = 10,7, 2,4, 1,3 Hz, 1 H) 3,96 - 4,03 (m, 1 H) 5,00 (br. s., 1 H) 6,58 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H) 6,88 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1 H) 7,19 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H); [α]_D²⁰ = -18,7° (c 0,43, MeOH). La configuración estereoquímica absoluta se determinó usando VCD.

30 Ejemplo 12: Síntesis de (4*S*,5*R*)-4-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofen-5-ol ((+)-Precursor 13)



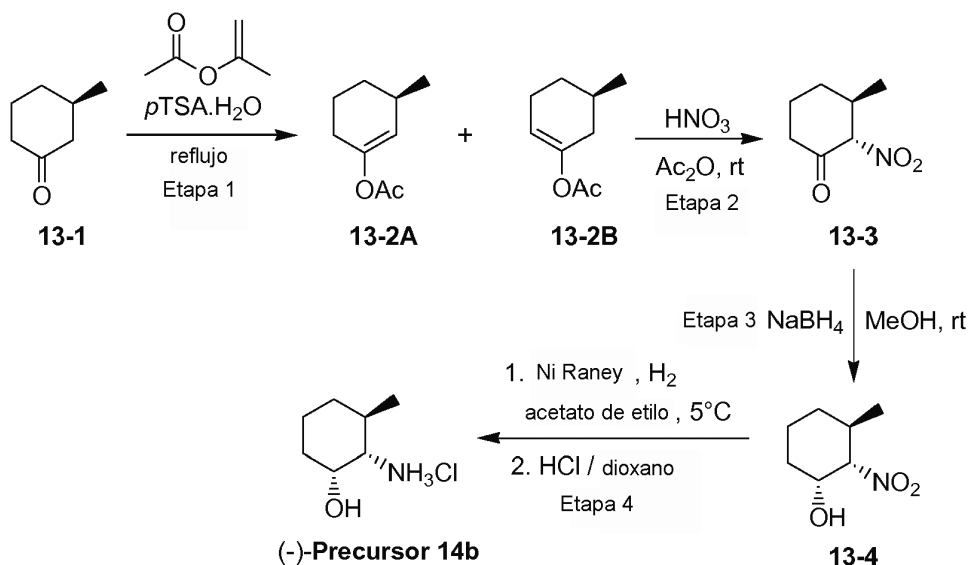
Etapa 1: Una disolución de 6,7-dihidro-5H-benzo[*b*]tiofen-4-ona (material de partida 12-1, [n° de CAS: 13414-95-4]; 39 g, 256 mmoles, 1,0 eq.) en THF (150 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de bis(trimetilsilil)amiduro de sodio (NHMDS; 307 ml de una disolución 1 M en THF, 307 mmoles, 1,2 eq.) y THF (200 ml) a -78°C en atmósfera de argón, y la mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos a -78°C. Se añadió gota a gota una disolución de (+)-(8,8-dicloro-canforilsulfonyl)oxaziridina (94 g, 307 mmoles, 1,2 eq.) en THF (300 ml). Después de agitar durante dos horas a -78°C, la mezcla de reacción se paralizó mediante la adición de un exceso de ácido acético y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadieron agua y acetato de etilo, y la fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en diclorometano (300 ml) y se trituró con heptano (500 ml), y el precipitado se eliminó mediante filtración y se lavó con éter diisopropílico. El filtrado se concentró a presión reducida, el residuo

se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: heptano → heptano/acetato de etilo 4:6) para proporcionar 50 g (116%) de Intermedio 12-2 impuro. El producto bruto se usó como tal en la etapa siguiente.

Etapa 2: Se añadió hidrocloreto de O-bencilhidroxilamina (41 g, 256 mmoles, 1,0 eq.) a una disolución de Intermedio 12-2 bruto (50 g) en piridina (500 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se evaporó y se co-evaporó dos veces con tolueno. El residuo se volvió a disolver en acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de ácido cítrico al 5% y con salmuera, se secó con MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para dar 72 g de Intermedio 12-3 bruto.

Etapa 3: Se añadió gota a gota complejo de borano sulfuro de dimetilo (198 ml de una disolución 1 M en THF, 395 mmoles, 1,54 eq.) a una disolución de Intermedio 12-3 bruto (72 g) en THF (1 l) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo toda la noche. Después de que el disolvente se eliminó parcialmente mediante destilación (el matraz de reacción se equipó con un condensador de destilación), la reacción se agitó adicionalmente a temperatura de reflujo hasta que se terminó la conversión. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, y se paralizó mediante la adición cuidadosa de agua. La fase acuosa se saturó con NaCl, y se extrajo varias veces con metiltetrahydrofurano. Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar una mezcla isomérica *cis/trans* 8:2. El isómero *cis* deseado se aisló vía cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano → diclorometano/amoníaco 7 M en metanol 96:4), se obtuvieron 17,8 g (40% a lo largo de 3 etapas, 60% ee (el ee se determinó mediante cromatografía de líquidos (LC) después de la formación de la amida con ácido (+)-(S)-mandélico)). El (+)-Precursor 13 (17,7 g, 105 mmoles, 1,0 eq.) se recrystalizó con ácido (+)-(S)-mandélico (16 g, 105 mmoles, 1,0 eq.) en metanol toda la noche. El sólido blanco se separó por filtración. El filtrado se concentró, y el residuo obtenido se recrystalizó de nuevo. Ambos lotes se combinaron y se disolvieron en una disolución acuosa 3 M de NaOH. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar 11,5 g (65%) de (+)-Precursor 13 enantioméricamente puro (ee > 95%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,78 - 2,03 (m, 2 H) 2,20 (br. s., 3 H) 2,76 (ddd, $J = 16,6, 9,4, 6,2$ Hz, 1 H) 2,93 (dd, $J = 16,6, 5,3$ Hz, 1 H) 3,80 - 4,00 (m, 2 H) 6,94 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H) 7,13 (d, $J = 5,3$ Hz, 1 H); $[\alpha]_D^{20} = +59,6^\circ$ (c 0,49, MeOH). La configuración estereoquímica absoluta se determinó usando VCD.

Ejemplo 13: Síntesis de hidrocloreto de (1S,2R,6R)-2-hidroxi-6-metilciclohexanamina ((-)-Precursor 14b)



Etapa 1: Se pusieron a reflujo cetona 13-1 ([n° de CAS: 13368-65-5]; 430 g, 3,83 moles, 1,0 eq.) y ácido *para*-toluenosulfónico monohidratado ($p\text{TSA} \cdot \text{H}_2\text{O}$; 72,9 g, 0,38 moles, 0,1 eq.) en acetato de isopropenilo (2,5 l) durante 6 horas a 100°C. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua. La capa orgánica se separó y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y con salmuera, se secó con NaSO_4 anhidro y se concentró a vacío para producir 530 g (90%) de una mezcla 7:10 del isómero 13-2A deseado y del isómero 13-2B no deseado (la relación isomérica se determinó mediante RMN ^1H). Esta mezcla se usó como tal en la etapa siguiente.

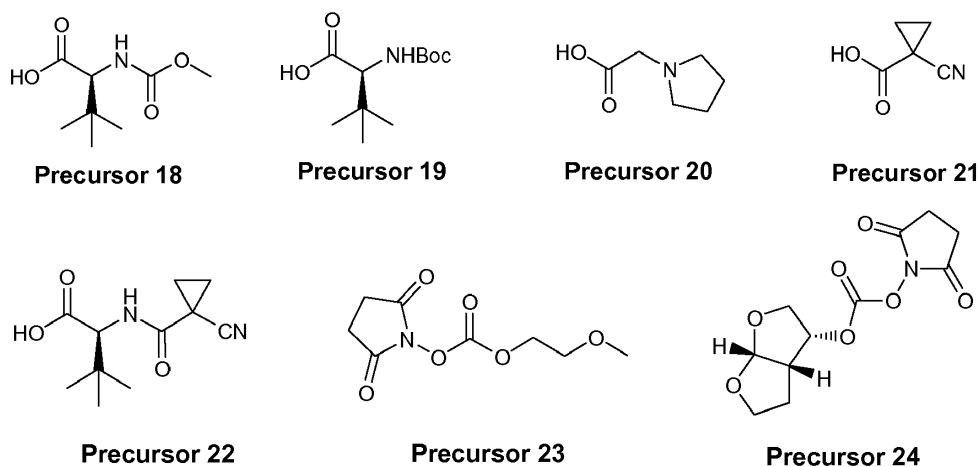
Etapa 2: La mezcla isomérica 13-2A y 13-2B (106,2 g, 0,95 moles, 1,0 eq.) se disolvió en anhídrido de ácido acético (400 ml). Se añadió gota a gota ácido nítrico concentrado (61 ml, 0,95 moles, 1,0 eq.) a una velocidad tal que la temperatura de reacción se mantuvo entre 30°C y 40°C. Después de que la adición estuvo terminada, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La TLC mostró la terminación de la reacción (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 5:1, $R_f = 0,4$, dos manchas, cercanas). La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (79,8 g de NaHCO_3 en agua, 0,95 moles, 1,0 eq.). La mezcla se extrajo con

acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 97:3 $\rightarrow$ 91:9) para producir 12,5 g (11%) de Intermedio 13-3 (la segunda mancha).

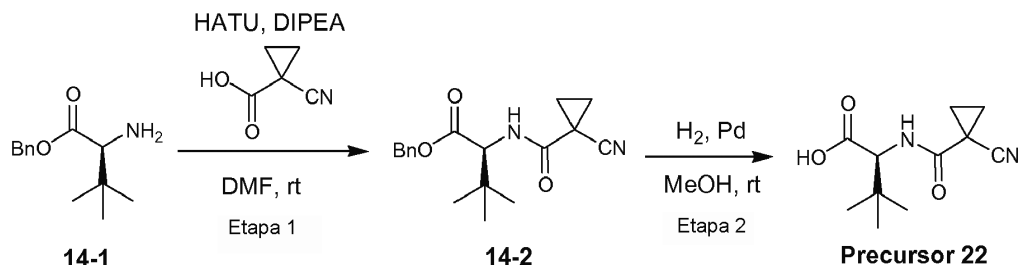
Etapa 3: Se añadió NaBH_4 (40 g, 1,03 moles, 1,3 eq.) en porciones a una disolución de Intermedio 13-3 (125 g, 795 mmoles, 1,0 eq.) en metanol seco (3,0 l) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con una disolución acuosa de KHSO_4 al 10% a pH ~7 y se concentró a presión reducida. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar una mezcla 1:1 de Intermedio 13-4 y su alcohol epimérico. Ambos epímeros se separaron vía SFC preparativa en una columna Chiralpak Daicel® AD-5 μm (30 x 250 mm, fase móvil: isopropanol isocrático al 20%/80% de CO_2 , caudal 60 ml/min.), se obtuvieron 29 g (22%) del isómero 13-4 deseado como la primera fracción. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,99 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,10 (m, 1 H), 1,50 (m, 2 H), 1,75 - 1,91 (m, 2 H), 2,01 (m, 1 H), 2,50 (m, 1 H), 2,85 (br. s, 1 H), 4,20 (dd, J = 11,6, 2,0 Hz, 1 H), 4,51 (s, 1 H).

Etapa 4: Una disolución de 13-4 (29 g, 169,6 mmoles, 1,0 eq.) en acetato de etilo (1,25 l) se hidrogenó a presión atmosférica durante cinco horas a 5°C con Ni Raney (32 g) como catalizador. Tras la captación de gas hidrógeno (3,0 eq.), el catalizador se separó por filtración. Se añadió al filtrado a 0°C una disolución de ácido clorhídrico en dioxano, y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. El disolvente se eliminó parcialmente a presión reducida, el precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con éter de petróleo y éter dietílico para dar 20,9 g (74%) de (-)-Precursor 14b (ee > 95%, el ee se determinó mediante LC después de la formación de amida con cloruro de (S)-(+)- α -metoxi- α -trifluorometil-fenilacetilo). RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 3 H) 1,04 - 1,19 (m, 1 H) 1,42 - 1,60 (m, 2 H) 1,70 - 1,81 (m, 1 H) 1,81 - 2,01 (m, 1 H) 1,81 - 2,01 (m, 1 H) 2,79 (dd, J = 10,8, 3,0 Hz, 1 H) 4,02 - 4,06 (m, 1 H); $[\alpha]_D^{20}$ = -0,53° (c 1,01, MeOH).

Se mencionan a continuación los Precursores de ácido carboxílico y carbonato requeridos como los bloques de construcción que conducen a la introducción de R^3 como se define aquí anteriormente. Aquellos para los que el suministro comercial no está disponible se pueden sintetizar según procedimientos bibliográficos (Precursor 23 y 24) o a través del procedimiento descrito en el Ejemplo 14 (Precursor 22).



Ejemplo 14: Síntesis de ácido (S)-2-(1-cianociclopropanocarboxamido)-3,3-dimetil-butanoico (Precursor 22)



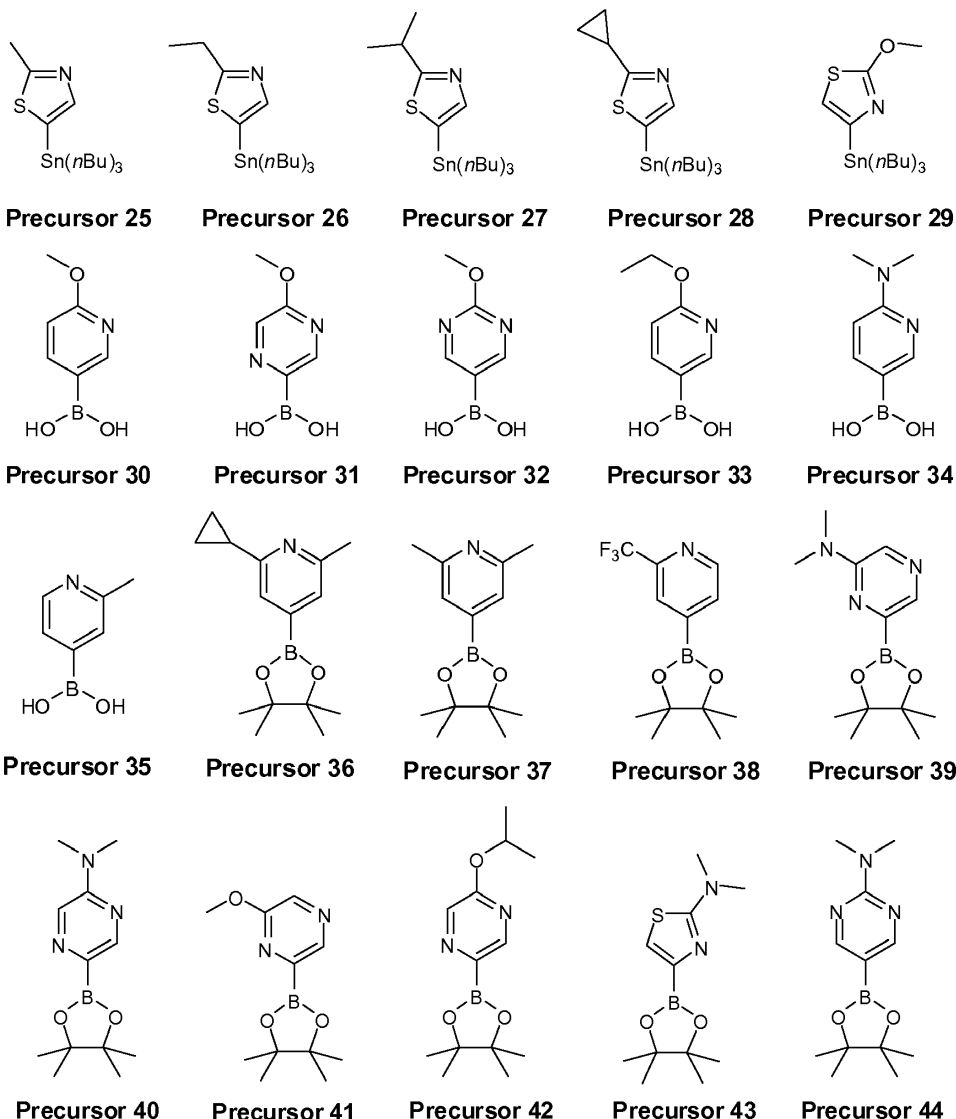
La amina 14-1 se sintetizó según procedimientos bibliográficos partiendo del Precursor 19.

Etapa 1: Se añadió HATU (3,56 g, 9,35 mmoles, 1,15 eq.) a una disolución de amina 14-1 (1,8 g, 8,13 mmoles, 1,0 eq.), ácido 1-cianociclopropanocarboxílico (0,90 g, 8,13 mmoles, 1,0 eq.) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (DIPEA; 3,15 g, 8,13 mmoles, 1,0 eq.) en DMF (80 ml) a -20°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaHCO_3 , se

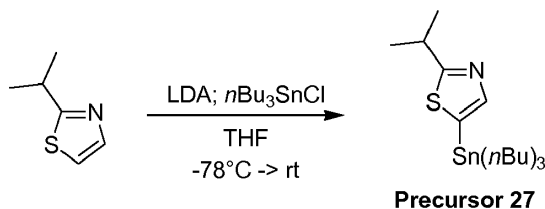
secó con MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para dar 1,83 g (72%) de Intermedio 14-2 bruto. Éste se usó como tal en la etapa siguiente.

Etapa 2: Una disolución de Intermedio 14-2 (1,83 g, 5,81 mmoles, 1,0 eq.) en metanol se hidrogenó a presión atmosférica a 25°C durante 3 horas con Pd (Pd/C al 10%) como catalizador. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol/ácido acético 97:2:1) para dar 0,75 g (58%) de Precursor 22. (¡Se observó que durante la ejecución de la secuencia sintética mencionada anteriormente tuvo lugar una gran racemización!) RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,07 (s, 9 H) 1,56 (d, $J = 3,7$ Hz, 2 H) 1,63 - 1,79 (m, 2 H) 4,41 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H) 6,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H) 11,12 (br. s., 1 H)

- 10 Se mencionan a continuación los Precursores que representan ejemplos de fórmula $\text{R}^4\text{-M}$ como se define aquí anteriormente, que se usaron para reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki o Stille. Aquellos para los que no está disponible el suministro comercial se pueden sintetizar según procedimientos bibliográficos (Precursor 25 y 26) o mediante procedimientos descritos en el Ejemplos 15 y 16 (Precursores 27, 28, 36 y 37).



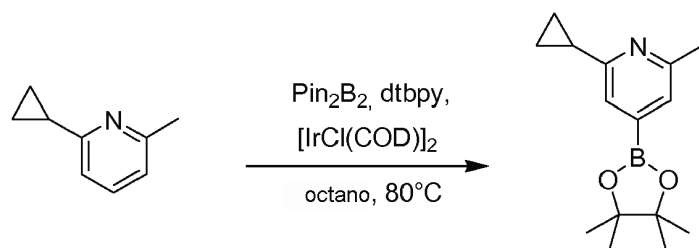
Ejemplo 15: Síntesis de 2-isopropil-5-(tributilestannil)tiazol (Precursor 27)



Se añadió diisopropilamido de litio (LDA; 245 ml de una disolución 2,5 M, 613,2 mmoles, 1,2 eq.) durante un período de dos horas a una disolución de 2-isopropiltiazol ([n° de CAS: 15679-10-4]; 65 g, 511 mmoles, 1,0 eq.) en THF seco (1,3 l) a -78°C. Después de agitar durante una hora a esta temperatura, se añadió cloruro de tributilestaño (111 ml, 408,8 mmoles, 0,8 eq.) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante alrededor de tres horas, con lo que la mezcla se paralizó con una disolución acuosa saturada NH₄Cl y se diluyó con éter dietílico. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron a presión reducida para producir 51 g (24%) de Precursor 27. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 9 H) 1,06 - 1,16 (m, 6 H) 1,25 - 1,39 (m, 6 H) 1,42 (d, *J* = 7,0 Hz, 6 H) 1,48 - 1,61 (m, 6 H) 3,38 (spt, *J* = 6,9 Hz, 1 H) 7,60 (s, 1 H).

- 10 El Precursor 28 se sintetizó de forma análoga al Precursor 27 partiendo de 2-ciclopropiltiazol [n° de CAS: 1159821-56-3], pero usando *n*-butil-litio como una base.

Ejemplo 16: Síntesis de 2-ciclopropil-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)-piridina (Precursor 36)



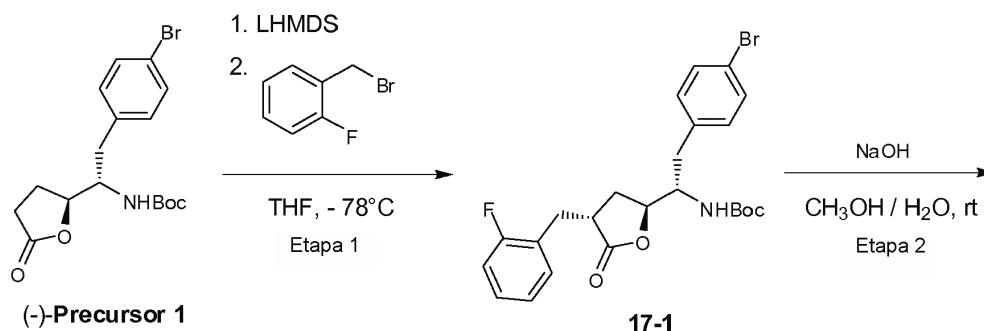
Precursor 36

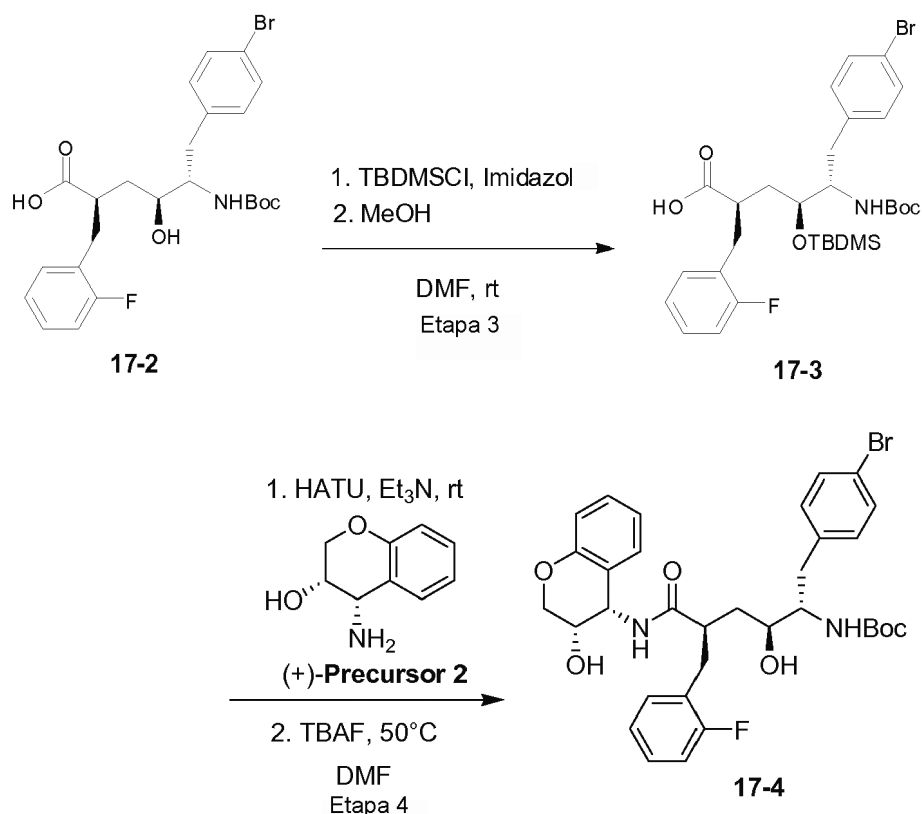
- 15 Una mezcla de 2-ciclopropil-6-metilpiridina ([n° de CAS: 41765-00-8]; 1,99 g, 14,9 mmoles, 1,0 eq.), bis(pinacolato)diboro (Pin₂B₂; 3,79 g, 14,9 mmoles, 1,0 eq.) y 4,4'-di-*terc*butil-2,2'-bipiridina (dtbpy; 0,08 g, 0,30 mmoles, 0,02 eq.) en octano (25 ml) se inundó con nitrógeno. Se añadió dímero de cloro-1,5-ciclooctadieno iridio(I) ([IrCl(COD)]₂; 0,10 g, 0,149 mmoles, 0,01 eq.), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano. Se añadió agua, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (6 veces), las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar 3,7 g (95%) de Precursor 36 bruto. El último se usó sin purificación adicional.

El Precursor 37 se sintetizó de forma análoga al Precursor 36, partiendo de 2,6-dimetilpiridina [n° de CAS: 108-48-5].

- 25 Los siguientes ejemplos ilustran síntesis típicas de los compuestos de fórmula I. Los datos de RMN y/o puntos de fusión correspondientes se dan en la tabla 2.

Ejemplo 17: Síntesis del Compuesto 7



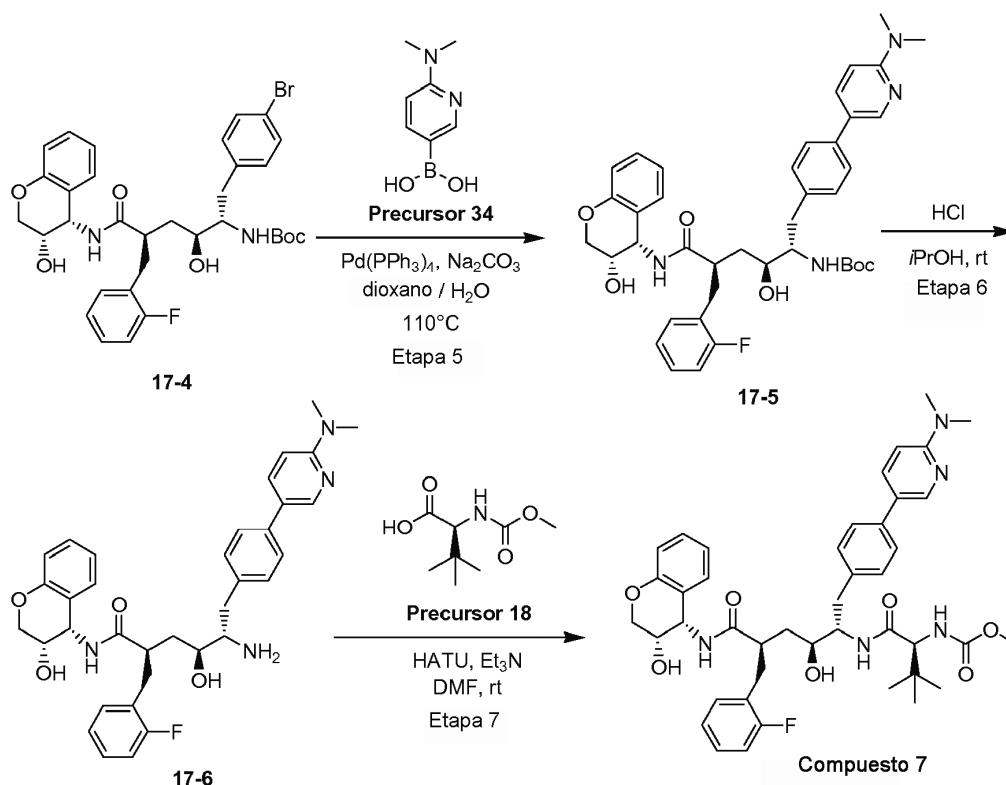


Etapa 1: Una disolución de (-)-Precursor 1 (12,5 g, 32,5 mmoles, 1,0 eq.) en THF seco (100 ml) se enfrió hasta -78°C en nitrógeno. Se añadió lentamente bis(trimetilsilil)amiduro de litio (LHMDS; 68,3 ml de una disolución 1 M en THF, 68,3 mmoles, 2,1 eq.). Después de 30 minutos a -78°C, se añadió bromuro de 2-fluorobencilo (4,19 ml, 34,2 mmoles, 1,05 eq.) en una porción a la mezcla de reacción. La agitación se continuó durante 90 minutos a -78°C. Se añadieron ácido acético (1 ml) y agua, y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo, la fase orgánica se separó y se lavó sucesivamente con una disolución de ácido cítrico al 10%, una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y con salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: heptano → heptano/acetato de etilo 7:3) para proporcionar 10,7 g (67%) de Intermedio 17-1.

Etapa 2: Se añadió NaOH (33,5 ml de una disolución acuosa 1 M, 33,5 mmoles, 5,0 eq.) a una disolución de Intermedio 17-1 (3,3 g, 6,7 mmoles, 1,0 eq.) en metanol (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se concentró parcialmente a presión reducida y después se acidificó hasta pH ~ 2-3 con una disolución de ácido cítrico al 10%. El precipitado blanco se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío. El Intermedio 17-2 bruto (3,33 g, 96%) se usó como tal en la etapa siguiente.

Etapa 3: Se añadieron imidazol (3,08 g, 45,2 mmoles, 7,0 eq.) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (4,87 g, 32,4 mmoles, 5,0 eq.) a una disolución de Intermedio 17-2 (3,33 g, 6,47 mmoles, 1,0 eq.) en DMF (650 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió metanol (30 ml), y la agitación se continuó hasta que la cromatografía de líquidos-espectrometría de masas (LCMS) mostró la desprotección completa de TBDMS del ácido carboxílico. Se añadieron acetato de etilo y una disolución de ácido cítrico al 10% a la mezcla de reacción. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: heptano → heptano/acetato de etilo 7:4) para proporcionar 3,7 g (91%) de Intermedio 17-3 puro.

Etapa 4: Se añadieron sucesivamente trietilamina (0,89 g, 8,83 mmoles, 1,2 eq.), HATU (2,94 g, 7,73 mmoles, 1,05 eq.) y (+)-Precursor 2 (1,54 g, 7,73 mmoles, 1,05 eq.) a una disolución de Intermedio 17-3 (4,60 g, 7,36 mmoles, 1,0 eq.) en DMF (70 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF, 73,64 ml de una disolución 1 M en THF, 73,64 mmoles, 10,0 eq.), y la mezcla de reacción se agitó a 50°C hasta que se completó la desprotección de TBDMS. El Intermedio 17-4 precipitó mediante la adición de una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ a la mezcla de reacción. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío. El producto bruto se usó como tal en la etapa siguiente.



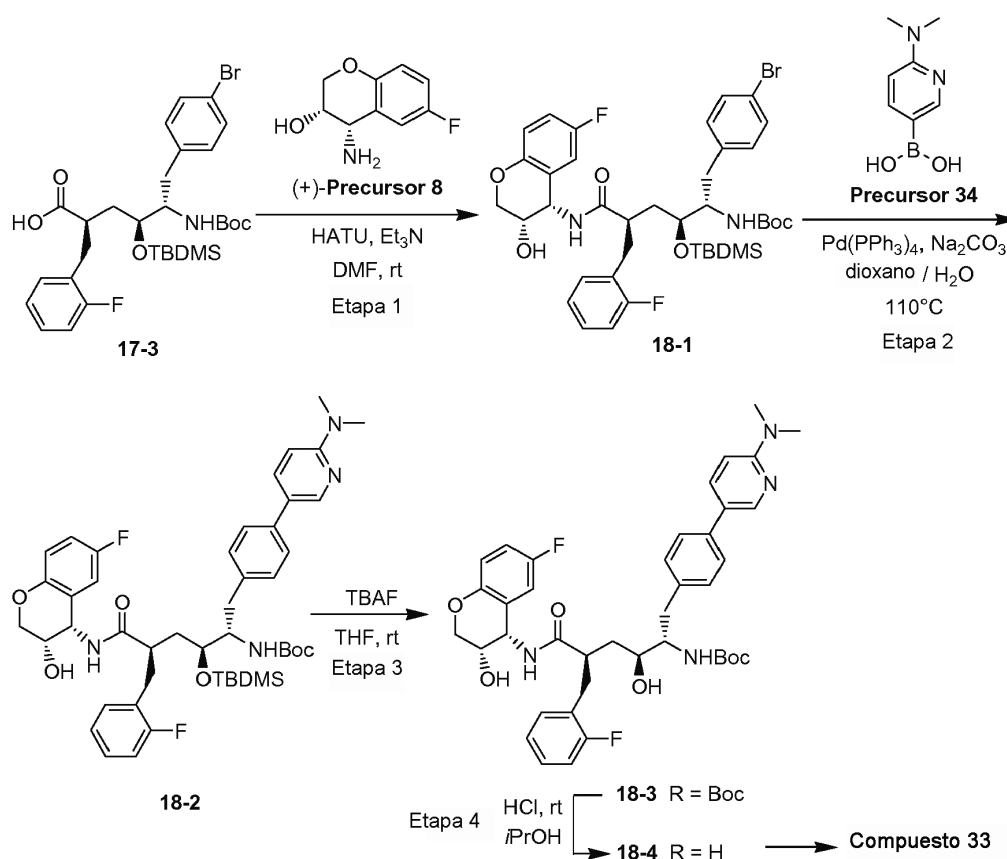
Etapa 5: Una mezcla de Intermedio 17-4 (400 mg, 0,61 mmoles, 1,0 eq.), Precursor 34 (303 mg, 1,83 mmoles, 3,0 eq.), tetraakis(trifenilfosfina)paladio ($\text{Pd(PPh}_3)_4$; 141 mg, 0,12 mmoles, 0,2 eq.) y Na_2CO_3 (2,74 ml de una disolución acuosa 2 M, 5,47 mmoles, 9,0 eq.) en dioxano (3 ml) se agitó a 110°C durante 30 minutos (para prevenir la formación de subproductos se aplicaron tiempos de reacción cortos) en argón. La mezcla de reacción se enfrió entonces rápidamente en un baño de hielo, y se añadió una disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 . La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El Intermedio 17-5 bruto se usó como tal en la etapa siguiente.

Etapa 6: El Intermedio 17-5 bruto se disolvió en una disolución 5 a 6 M de HCl en isopropanol y se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la desprotección (~ 30 minutos; para prevenir la formación de subproductos el tiempo de reacción se mantuvo tan corto como fue posible). La mezcla de reacción se basificó con una disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con MgSO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar Intermedio 17-6 bruto que se usó como tal en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 7: Se añadieron sucesivamente trietilamina (246 mg, 2,43 mmoles, 4,0 eq.) y HATU (266 mg, 0,69 mmoles, 1,15 eq.) a una mezcla de Intermedio 17-6 bruto y Precursor 18 (132 mg, 0,69 mmoles, 1,15 eq.) en DMF (8 ml). La mezcla de reacción se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de Na_2CO_3 y agua, se secó con MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano $\rightarrow$ diclorometano/metanol 97:3) para dar 144 mg (31% partiendo del Intermedio 17-4) de Compuesto 7.

Los Compuestos 99 y 100 se prepararon de forma análoga al Compuesto 7. Los Compuestos 8, 10, 13, 16, 26, y 27 se prepararon de forma análoga al Compuesto 7, pero implicando la Etapa 6 una etapa de desprotección de Boc mediada por TFA, usando el procedimiento como se describe para la Etapa 2 en el Ejemplo 27. El Compuesto 11 se preparó de forma análoga al Compuesto 7, pero usando una reacción de acoplamiento cruzado de Stille como se describe en el Ejemplo 23 y una etapa de desprotección de Boc mediada por TFA como se describe para la Etapa 2 en el Ejemplo 27.

Ejemplo 18: Síntesis de Compuesto 33



Etapa 1: Se añadió HATU (2,36 g, 6,22 mmoles, 1,1 eq.) a una disolución de Intermedio 17-3 (3,53 g, 5,65 mmoles, 1,0 eq.), (+)-Precursor 8 (1,04 g, 5,65 mmoles, 1,0 eq.) y trietilamina (1,72 g, 16,95 mmoles, 3,0 eq.) en DMF (25 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución de ácido cítrico al 10%, con una disolución saturada de Na₂CO₃ y con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a presión reducida para dar 4,48 g (96%) de Intermedio 18-1 bruto. El producto bruto se usó como tal en la etapa siguiente.

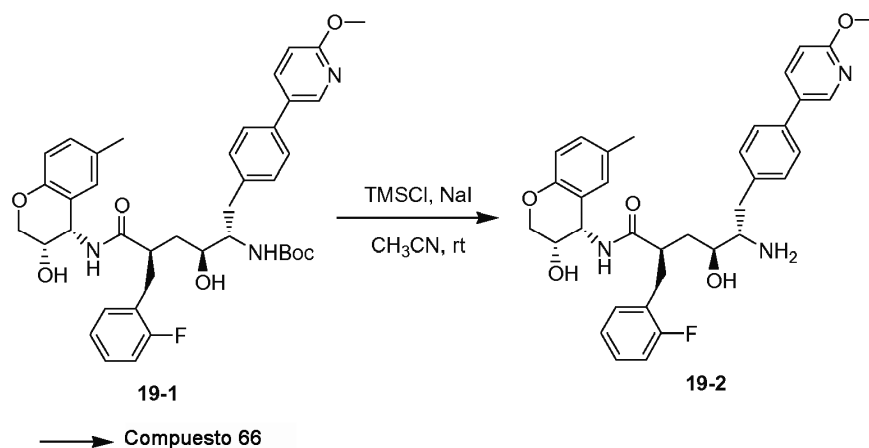
Etapa 2: Una mezcla de Intermedio 18-1 (4,33 g, 5,48 mmoles, 1,0 eq.), Precursor 34 (1,82 g, 10,96 mmoles, 2,0 eq.), Pd(PPh₃)₄ (0,63 g, 0,55 mmoles, 0,1 eq.) y Na₂CO₃ (30 ml de una disolución acuosa 2 M, 60,3 mmoles, 11,0 eq.) en dioxano (100 ml) se agitó a 100°C durante 50 minutos (para prevenir la formación de subproductos, el tiempo de reacción se ha de mantener tan corto como fue posible) en nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió entonces rápidamente en un baño de hielo, y se añadió una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano → diclorometano/metanol 95:5) para dar 4,95 g (92%) de Intermedio 18-2.

Etapa 3: Se añadió TBAF (10,9 ml de una disolución 1 M en THF, 10,97 mmoles, 2,0 eq.) a una disolución de Intermedio 18-2 (4,56 g, 5,49 mmoles, 1,0 eq.) en THF (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C hasta que se completó la desprotección. Se añadió agua, el precipitado se separó por filtración, se lavó a conciencia con agua y se secó a alto vacío para dar 3,77 g (86%) de Intermedio 18-3.

El Intermedio 18-3 se convirtió además en el Compuesto 33 según los procedimientos como se describe para la Etapa 6 y Etapa 7 en el Ejemplo 17.

El Compuesto 35 se preparó de forma análoga al Compuesto 33.

Ejemplo 19: Síntesis de Compuesto 66



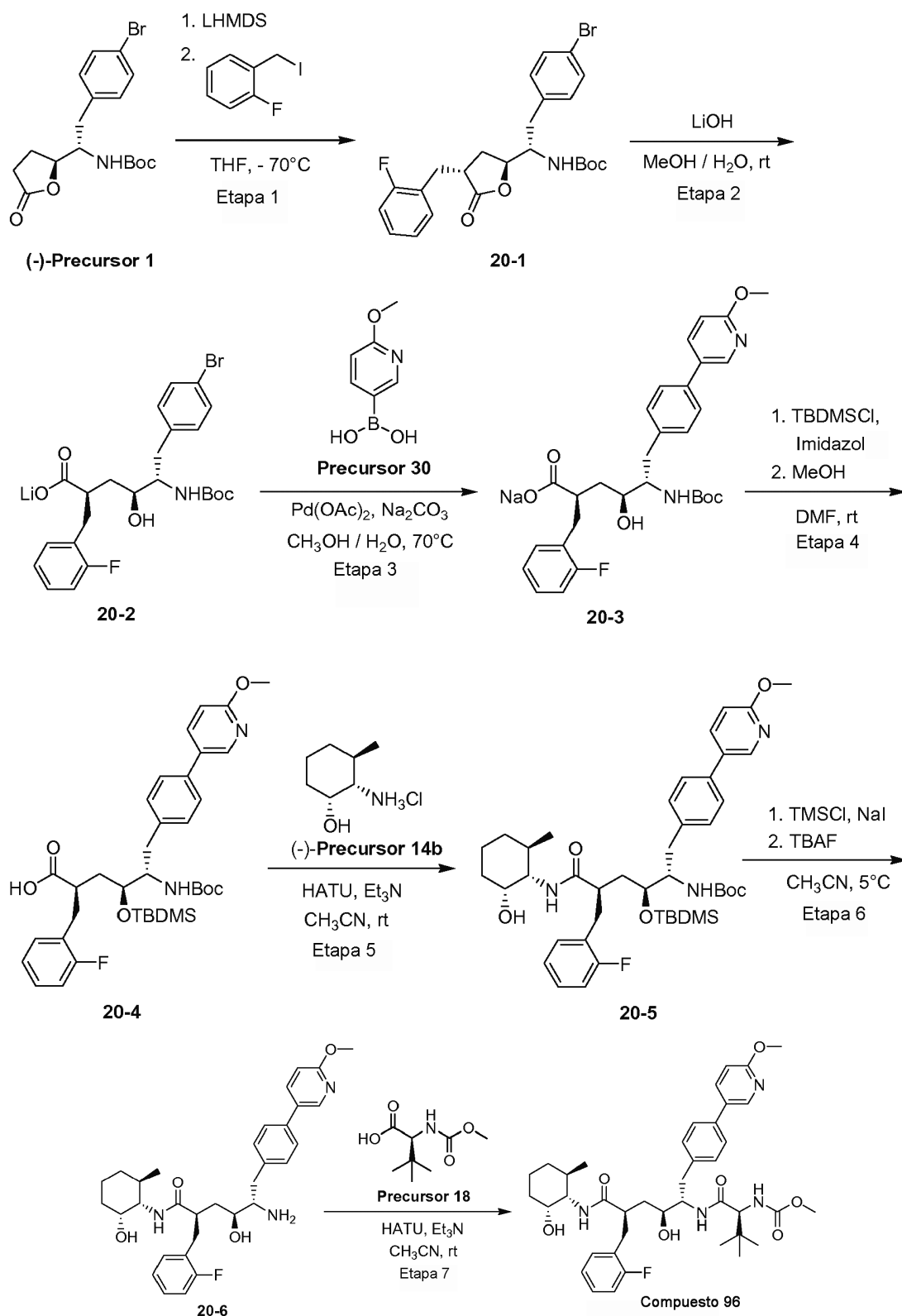
El Intermedio 19-1 se preparó usando los procedimientos como se ejemplifican para la preparación del Intermedio 17-5.

- 5 Se añadieron NaI (984 mg, 6,56 mmoles, 5,5 eq.) y clorotrimetilsilano (TMSCl; 584 mg, 5,37 mmoles, 4,5 eq.) a una disolución de Intermedio 19-1 en acetonitrilo (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadieron metanol y una disolución acuosa de NaOH (12 ml de disolución 1 M de NaOH, 11,9 mmoles, 10,0 eq.), y la agitación se continuó durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró parcialmente a presión reducida, y se añadieron acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 y se concentraron a presión reducida. El
- 10 residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano → diclorometano/metanol 93:7) para dar 360 mg (50%) de Intermedio 19-2.

El Intermedio 19-2 se convirtió al Compuesto 66 según el procedimiento como se describe para la Etapa 7 en el Ejemplo 17.

Los Compuestos 36, 40, 85 y 92 se prepararon de forma análoga al Compuesto 66.

15 **Ejemplo 20: Síntesis de Compuesto 96**



Etapa 1: Una disolución de (-)-Precursor 1 (54,0 g, 131 mmoles, 1,0 eq.) en THF seco (1000 ml) se enfrió hasta -70°C en nitrógeno. Se añadió bis(trimetilsilil)amidiuro de litio (306,8 ml de una disolución 1 M en THF, 307 mmoles, 2,35 eq.) gota a gota durante un período de una hora, después de que la mezcla de reacción se agitó durante cuatro horas más. Se añadió una disolución de yoduro de 2-fluorobencilo (34,0 g, 144 mmoles, 1,1 eq.) en THF (100 ml) a la mezcla de reacción durante una hora. La agitación se continuó durante 60 minutos a -70°C. Se añadieron ácido propiónico y agua, y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto

bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 40:1) para proporcionar 46,3 g (72%) de Intermedio 20-1.

5 Etapa 2: Se añadió LiOH (1,4 l de una disolución acuosa 1 M, 1,4 moles, 5,0 eq.) gota a gota a una disolución de Intermedio 20-1 (140 g, 284 mmoles, 1,0 eq.) en metanol (3,5 l) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que no quedó más material de partida. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se filtró. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío a 50°C para dar 120 g (82%) de Intermedio 20-2.

10 Etapa 3: Un matraz de reacción de 3 l se cargó con agua y se agitó a temperatura de reflujo durante 30 minutos bajo N₂. Después de que el agua se enfrió hasta 40°C, se añadieron sucesivamente metanol (300 ml), Intermedio 20-2 (100 g, 194 mmoles, 1,0 eq.), Na₂CO₃ (83 g, 783 mmoles, 4,0 eq.), Pd(OAc)₂ (661 mg, 2,9 mmoles, 0,015 eq.) y Precursor 30 (60 g, 392 mmoles, 2,0 eq.). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ y se calentó hasta 75°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 30 minutos y después se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración, se lavó con una mezcla de agua/metanol (3:1, 100 ml) y se secó a vacío a 50°C para dar 108 g (99 %) de Intermedio 20-3.

15 Etapa 4: El Intermedio 20-3 se convirtió al Intermedio 20-4 con 70% de rendimiento usando el procedimiento como se describe para la Etapa 3 en el Ejemplo 17.

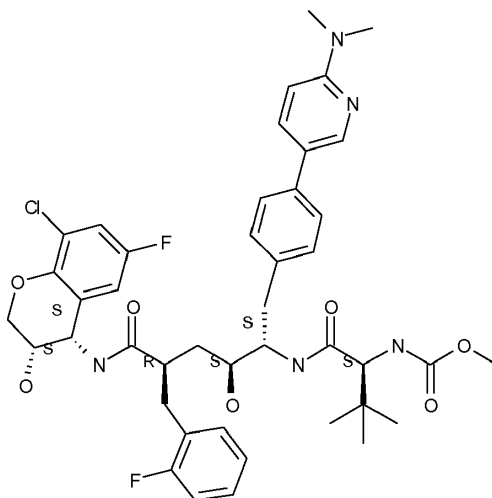
20 Etapa 5: Se añadió gota a gota trietilamina (2,67 g, 38,7 mmoles, 3,0 eq.) a una mezcla de Intermedio 20-4 (8,45 g, 12,9 mmoles, 1,0 eq.), HATU (5,15 g, 13,6 mmoles, 1,05 eq.) y (-)-Precursor 14 (2,25 g, 13,6 mmoles, 1,05 eq.) en acetonitrilo (20 ml). Después de que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, el pH de la disolución de la reacción se ajustó hasta 8-9 mediante la adición de una disolución acuosa de Na₂CO₃/NaHCO₃. La extracción se llevó a cabo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para producir 12,4 g (86%) de Intermedio 20-5.

25 Etapa 6: Una mezcla de Intermedio 20-5 (12,44 g, 16,3 mmoles, 1,0 eq.) y NaI (15,86 g, 105,8 mmoles, 6,5 eq.) en acetonitrilo (130 ml) se agitó a 0-5°C. Se añadió gota a gota durante un período de una hora una disolución de TMSCl (9,76 g, 89,5 mmoles, 5,5 eq.) en acetonitrilo (20 ml). La agitación se continuó hasta que se completó la desprotección de Boc (~90 minutos). Se añadió TBAF (163 ml de una disolución 2 M en THF, 326 mmoles, 20,0 eq.) gota a gota durante cinco horas a la mezcla de reacción a 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a 30°C. El pH se ajustó hasta 8-9 mediante la adición de una disolución acuosa de Na₂CO₃/NaHCO₃. La extracción se llevó a cabo con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 50:1) para dar 8,0 g (90%) de Intermedio 20-6.

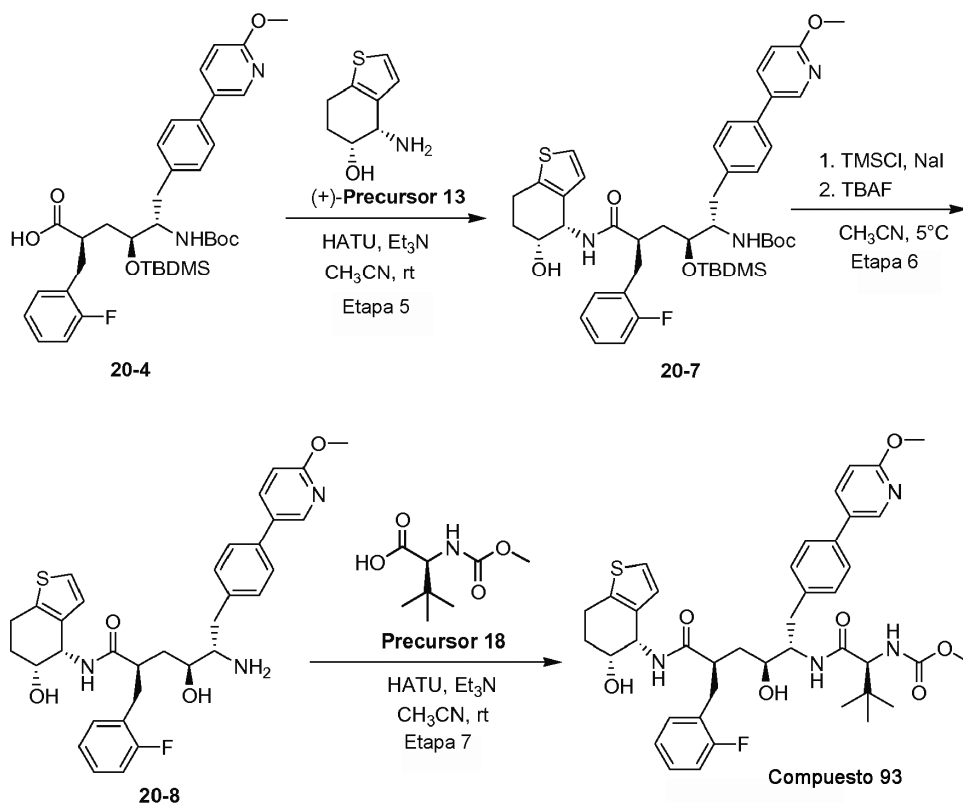
30 Etapa 7: El Intermedio 20-6 se convirtió al Compuesto 96 según el procedimiento como se describe para la Etapa 7 en el Ejemplo 17.

Los Compuestos 45, 52, 93 y 67 se prepararon de forma análoga al Compuesto 96.

35 Para el Compuesto 52, la estructura es:



Para el Compuesto 93, su síntesis es la misma que la mencionada anteriormente hasta la Etapa 4, pero a partir de la Etapa 5, partiendo con el Intermedio 20-4, la síntesis es como sigue:

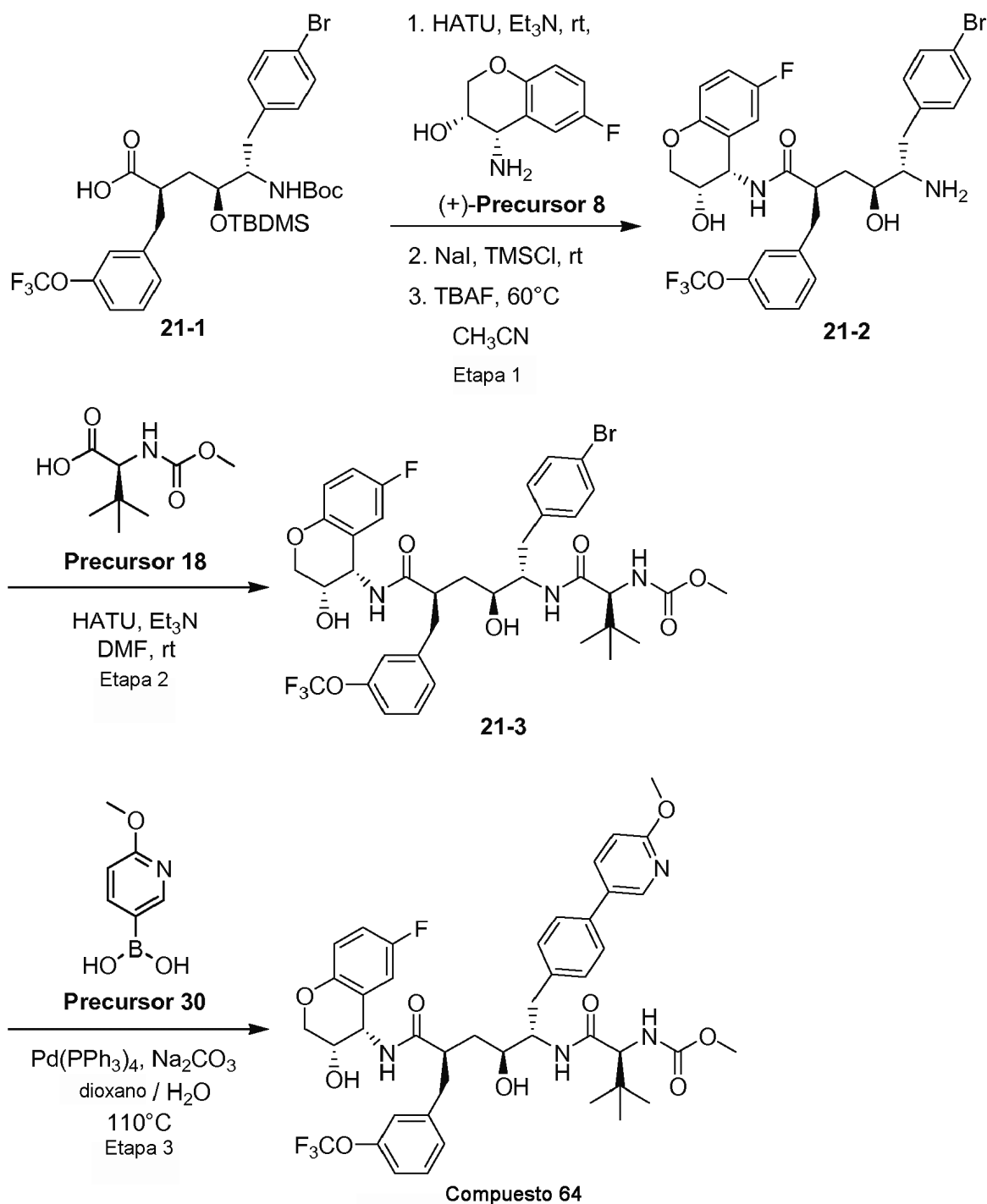


Etapa 5: Se añadió gota a gota trietilamina (31 g, 306 mmoles, 2,0 eq.) a una mezcla de Intermedio 20-4 (27,2 g, 153 mmoles, 1,0 eq.), HATU (61,2 g, 161 mmoles, 1,05 eq.) y (+)-Precursor 13 (2,25 g, 13,6 mmoles, 1,05 eq.) en acetonitrilo (700 ml). Después de que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, el pH de la disolución de la reacción se ajustó hasta 8-9 mediante la adición de una disolución acuosa de $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$. La extracción se llevó a cabo con etil metil terc-butil éter, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para producir 122 g (99%) de Intermedio 20-7.

Etapa 6: Una mezcla de Intermedio 20-7 (122 g, 152 mmoles, 1,0 eq.) y NaI (149 g, 996 mmoles, 6,5 eq.) en acetonitrilo (1200 ml) se agitó a 0-5°C. Se añadió gota a gota durante un período de una hora una disolución de TMSCl (91,5 g, 842 mmoles, 5,5 eq.) en acetonitrilo (200 ml). La agitación se continuó hasta que se completó la desprotección de Boc (~ 30 minutos). Se añadió TBAF (1600 ml de una disolución 2 M en THF, 3,04 moles, 20,0 eq.) gota a gota durante cinco horas a la mezcla de reacción a 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a 25-30°C. El pH se ajustó hasta 8-9 mediante la adición de una disolución acuosa de $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$. La extracción se llevó a cabo con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 50:1) para dar 77 g (86%) de Intermedio 20-8.

Etapa 7: Se añadió trietilamina (26,4 g, 264 mmoles, 2,0 eq.) a una mezcla de HATU (52,2 g, 137 mmoles, 1,05 eq.), Intermedio 20-8 (77 g, 131 mmoles, 1,0 eq.) y Precursor 18 (25,9 g, 137 mmoles, 1,05 eq.) en DMF (770 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se añadieron una disolución acuosa de Na_2CO_3 y agua, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío a 50°C para dar 83 g de Compuesto 93 bruto. Tras recristalización en una mezcla de agua/etanol, se obtuvieron 78 g (79%) de Compuesto 93.

Ejemplo 21 Síntesis de Compuesto 64



El Intermedio 21-1 se preparó usando los procedimientos como se ejemplifican para la preparación de Intermedio 17-3.

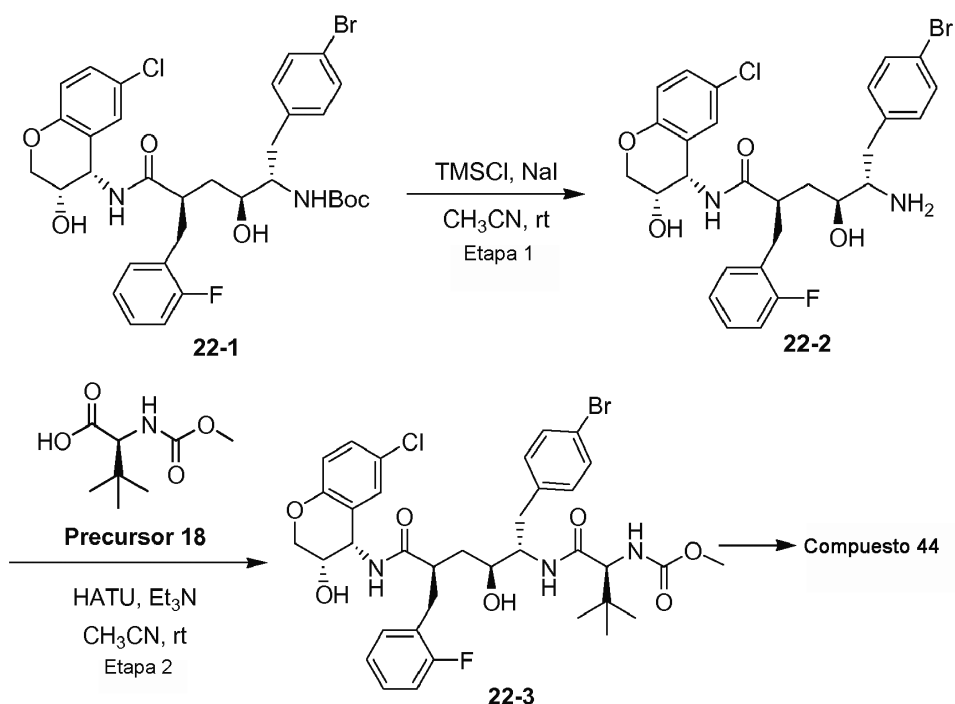
- 5 Etapa 1: Se añadieron sucesivamente trietilamina (119 mg, 1,18 mmoles, 1,2 eq.), HATU (412 mg, 1,09 mmoles, 1,1 eq.) y (+)-Precursor 8 (199 mg, 1,18 mmoles, 1,1 eq.) a una disolución de Intermedio 21-1 (681 mg, 0,99 mmoles, 1,0 eq.) en acetonitrilo (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se añadieron sucesivamente NaI (961 mg, 6,41 mmoles, 6,5 eq.) y TMSCl (589 mg, 5,42 mmoles, 5,5 eq.) a la mezcla de reacción, y la agitación se continuó hasta que se completó la desprotección de Boc (~ 2 horas). Después se añadió TBAF (11,8 mmoles, 11,8 ml de una disolución 1 M en THF, 12,0 eq.), y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a 60°C. Se añadió una disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 , y el precipitado se separó por filtración y se lavó a conciencia con agua. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano → diclorometano/metanol 90:10) para dar 288 mg (46%) de Intermedio 21-2.
- 10

Etapa 2: Se añadieron sucesivamente trietilamina (91 mg, 0,90 mmoles, 2,0 eq.) y HATU (179 mg, 0,47 mmoles, 1,05 eq.) a una mezcla de Intermedio 21-2 (288 mg, 0,45 mmoles, 1,0 eq.) y Precursor 18 (89 mg, 0,47 mmoles, 1,05 eq.) en DMF (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. El Intermedio 21-3 precipitó mediante la adición de una disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 . El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío para dar 330 mg (90%) de Intermedio 21-3 bruto.

Etapa 3: Una mezcla de Intermedio 21-3 (165 mg, 0,203 mmoles, 1,0 eq.), Precursor 30 (62 mg, 0,406 mmoles, 2,0 eq.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23 mg, 0,020 mmoles, 0,1 eq.) y Na_2CO_3 (0,91 ml de una disolución acuosa 2 M, 1,83 mmoles, 9,0 eq.) en dioxano (2 ml) se agitó a 110°C durante 15 minutos en argón. La mezcla de reacción se enfrió entonces rápidamente en un baño de hielo, y se añadió una disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 . El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano $\rightarrow$ diclorometano/metanol 95:5) para dar 115 mg (67%) de Compuesto 64.

Los Compuestos 41, 54, 62, 63, 65 y 94 se prepararon de forma análoga al Compuesto 64.

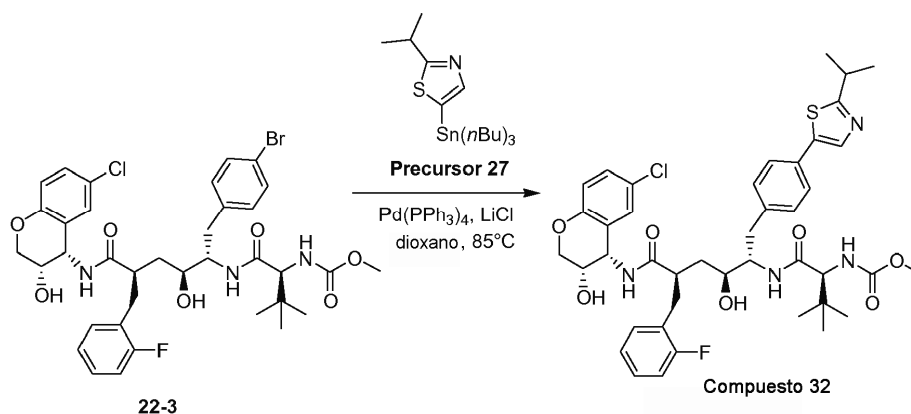
Ejemplo 22 Síntesis de Compuesto 44



El Intermedio 22-1 se preparó usando los procedimientos como se ejemplifican para la preparación del Intermedio 17-4. El Intermedio 22-1 se convirtió al Intermedio 22-2 usando el procedimiento de desprotección de Boc como se describe en el Ejemplo 19. Este último se convirtió al Compuesto 44 vía el Intermedio 22-3 usando, respectivamente, los procedimientos de la Etapa 2 y de la Etapa 3 como se describe en el Ejemplo 21.

Los Compuestos 12, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 29, 30, 31, 39, 42, 43, 46, 48, 49 y 91 se prepararon de forma análoga al Compuesto 44.

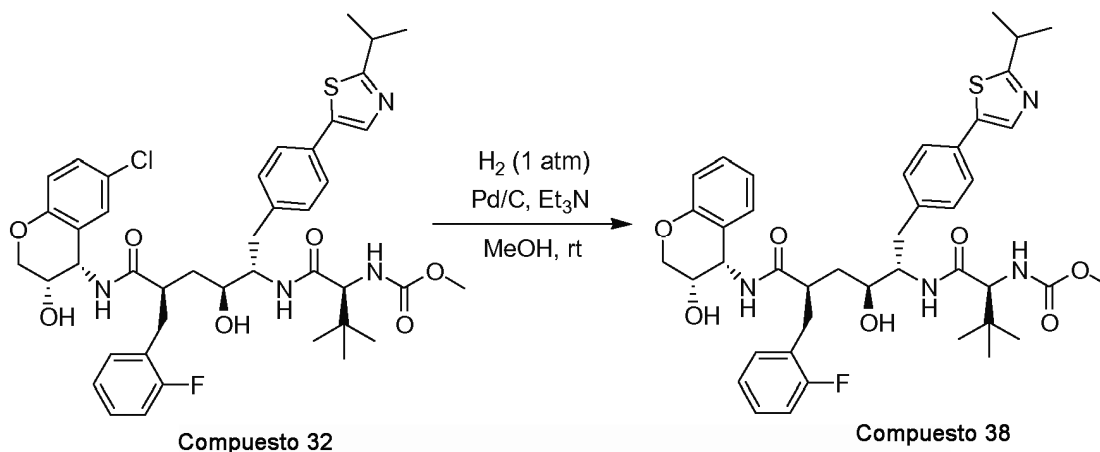
Ejemplo 23: Síntesis de Compuesto 32



5 Una mezcla de Intermedio 22-3 (230 mg, 0,301 mmoles, 4,0 eq.), Precursor 27 (501 mg, 1,21 mmoles, 4,0 eq.), Pd(PPh₃)₄ (35 mg, 0,030 mmoles, 0,1 eq.) y LiCl (26 mg, 0,603 mmoles, 2,0 eq.) en dioxano (3 ml) se agitó a 85°C durante 40 minutos en argón. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, y se añadió un exceso de agua. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano → diclorometano/metanol 96:4) para dar 137 mg (56%) de Compuesto 32.

Los Compuestos 14, 28, y 29 se prepararon de forma análoga al Compuesto 32.

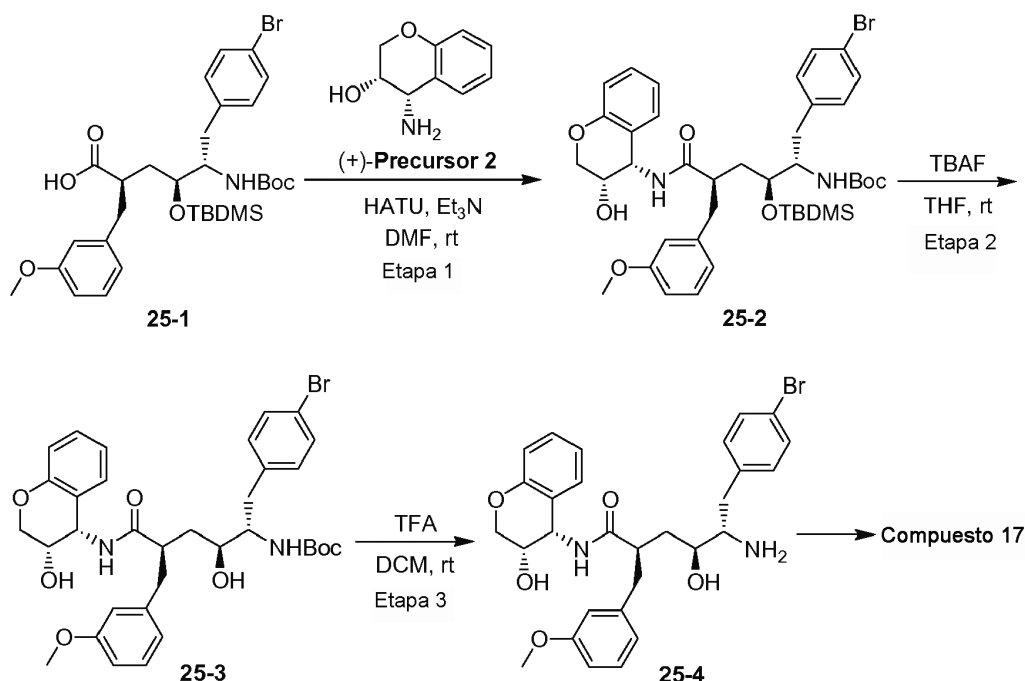
Ejemplo 24: Síntesis de Compuesto 38



10

Una disolución de Compuesto 32 (50 mg, 0,06 mmoles, 1,0 eq.) en metanol (6 ml) se hidrogenó (1,0 atm. de hidrógeno) a 25°C durante 90 minutos con Pd (Pd/C al 10%, 50 mg) como catalizador. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 31 mg (61%) de Compuesto 38.

Ejemplo 25: Síntesis de Compuesto 17



El Intermedio 25-1 se preparó usando los procedimientos como se ejemplifican para la preparación del Intermedio 17-3.

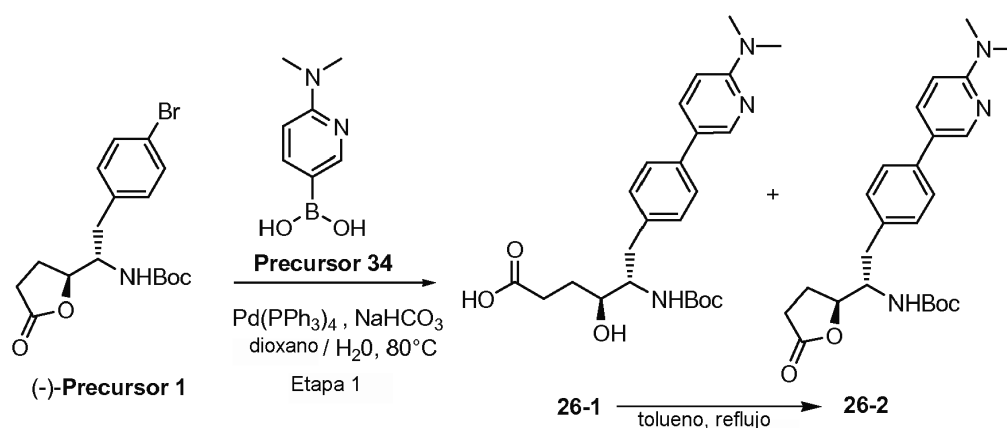
5 Etapa 1: Se añadió HATU (1,25 g, 3,30 mmoles, 1,05 eq.) a una mezcla de trietilamina (954 mg, 9,42 mmoles, 3,0 eq.), (+)-Precursor 2 (519 mg, 3,14 mmoles, 1,0 eq.) e Intermedio 25-1 (2,0 g, 3,14 mmoles, 1,0 eq.) en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ y con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano → diclorometano/metanol 99:3) para dar 1,67 g (68%) de Intermedio 25-2.

10 Etapa 2: Una mezcla de Intermedio 25-2 (1,67 g, 2,13 mmoles, 1,0 eq.) y TBAF (32,0 ml de una disolución 1 M en THF, 32,0 mmoles, 15,0 eq.) en THF (40 ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadieron acetato de etilo y salmuera a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó a conciencia con agua y se secó para dar 1,47 g (100%) de Intermedio 25-3 bruto. El producto bruto se usó como tal en la etapa siguiente.

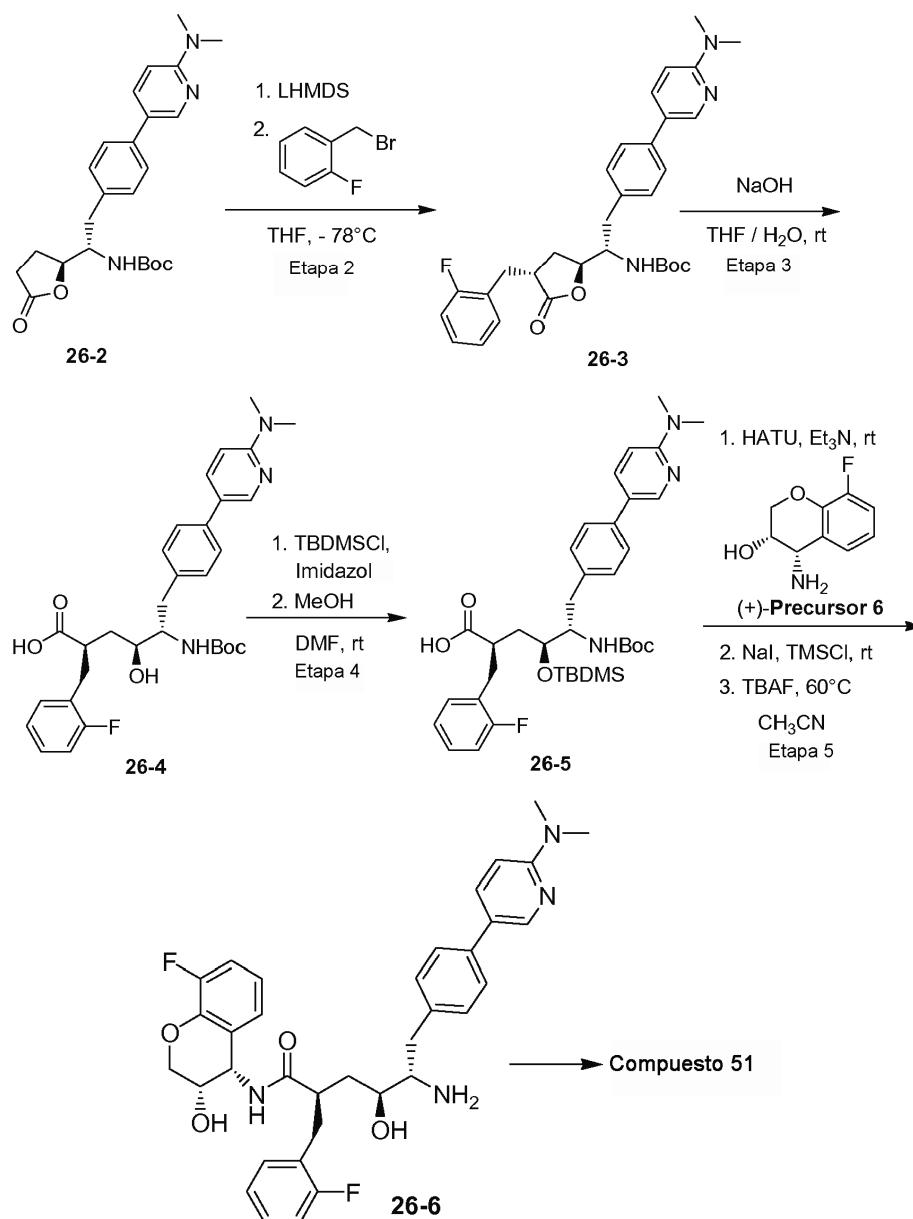
15 Etapa 3: Intermedio 25-3 se convirtió al Intermedio 25-4, implicando una etapa de desprotección de Boc mediada por TFA, usando el procedimiento como se describe para la Etapa 2 en el Ejemplo 27. Este último se convirtió al Compuesto 17 usando, respectivamente, los procedimientos de la Etapa 2 y de la Etapa 3 como se describe en el Ejemplo 21.

20 Los Compuestos 15 y 87 se prepararon de forma análoga al Compuesto 17. El Compuesto 37 se preparó de forma análoga al Compuesto 17, pero implicando una etapa de desprotección de Boc mediada por HCl, como se describe para la Etapa 6 en el Ejemplo 17.

Ejemplo 26: Síntesis de Compuesto 51



Etapa 1: Una mezcla de (-)-Precursor 1 (10,0 g, 26,0 mmoles, 1,0 eq.), Precursor 34 (6,5 g, 39,0 mmoles, 1,5 eq.) y una disolución acuosa de NaHCO_3 (21,9 g en 50 ml de agua, 260,2 mmoles, 10 eq.) en dioxano (200 ml) se agitó a temperatura ambiente en argón. Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,5 g, 1,3 mmoles, 0,05 eq.), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante una hora y después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo, seguido de la adición de una disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 . La capa orgánica y la capa acuosa se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con MgSO_4 anhidro para dar un primer lote de Intermedio 26-2 bruto. La capa acuosa se acidificó con una disolución 2 M de HCl hasta pH ~ 2 y se lavó con acetato de etilo. Subsiguientemente, el pH se ajustó hasta pH ~ 6 con Na_2CO_3 en polvo y se llevó a cabo una extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar un subproducto hidrolizado de lactona bruto (Intermedio 26-1). Éste se puso a reflujo en tolueno en condiciones Dean-Stark hasta que se completó la re-lactonización. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, se obtuvo un segundo lote de Intermedio 26-2 bruto. Ambos lotes se combinaron y se purificaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo 90:10 $\rightarrow$ 30:70) para dar 7,9 g (71%) de Intermedio 26-2 puro.



Etapa 2: La lactona 26-2 se convirtió al Intermedio 26-3 según el procedimiento como se describe para la Etapa 1 en el Ejemplo 17. La purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: heptano $\rightarrow$ heptano/acetato de etilo 5:5) dio el Intermedio 26-3 con 73% de rendimiento.

Etapa 3: Se añadió NaOH (124,5 ml de una disolución acuosa 1 M, 124,5 mmoles, 9,3 eq.) a una disolución de Intermedio 26-3 (7,18 g, 13,5 mmoles, 1,0 eq.) en THF (120 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura

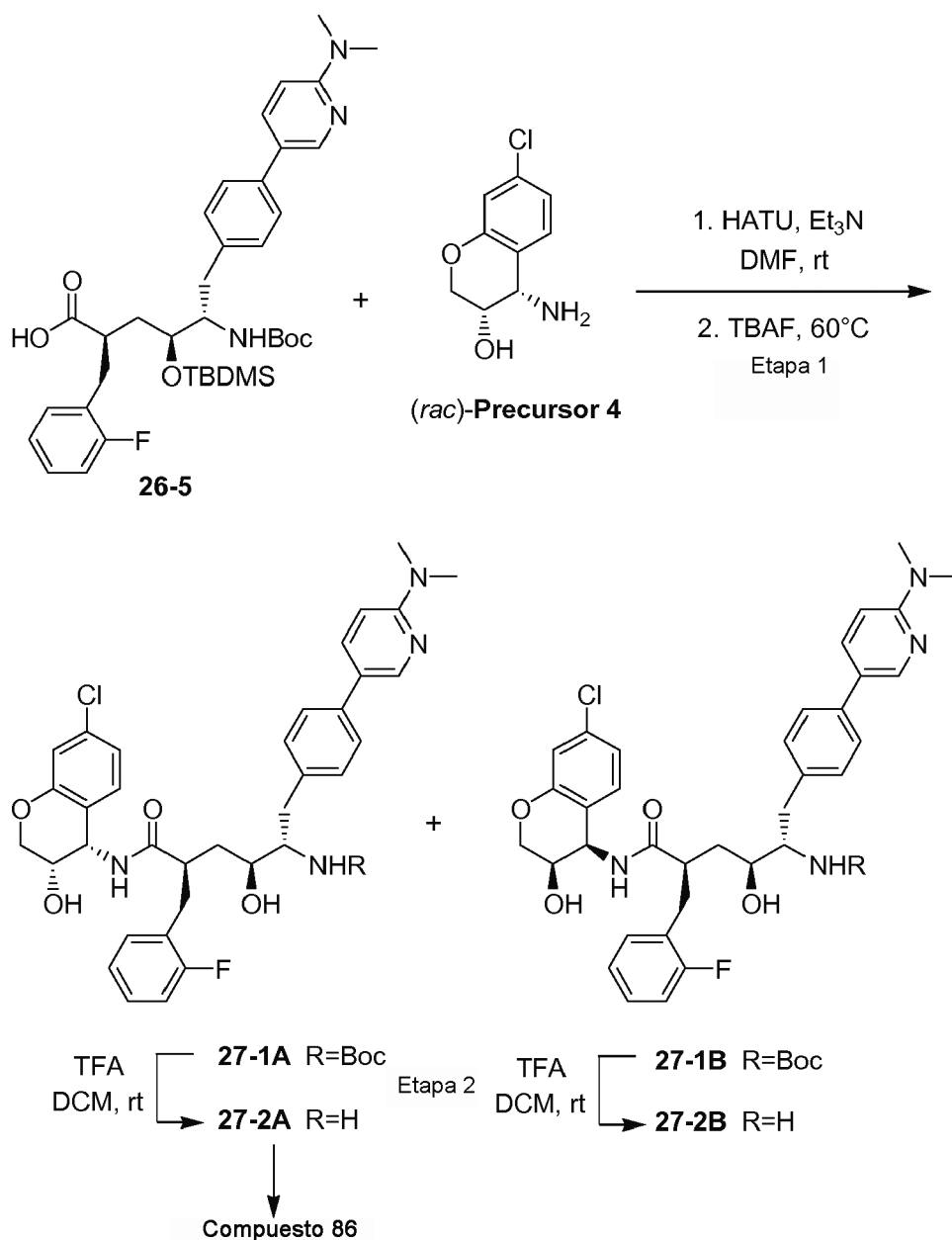
ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró parcialmente a presión reducida y después se acidificó con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% hasta pH ~ 6. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar 7,40 g (99%) de Intermedio 26-4.

- 5 Etapa 4: El Intermedio 26-4 se convirtió al Intermedio 26-5 según el procedimiento como se describe para la Etapa 3 en el Ejemplo 17. La purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano → diclorometano/metanol 96:4) dio el Intermedio 26-5 con 84% de rendimiento.

- 10 Etapa 5: El Intermedio 26-5 se convirtió al Intermedio 26-6 usando el procedimiento como se describe para la Etapa 1 en el Ejemplo 21. El último se convirtió al Compuesto 51 usando el procedimiento como se describe para la Etapa 7 en el Ejemplo 17.

Los Compuestos 50, 58, 59, 80, 89 y 95 se prepararon de forma análoga al Compuesto 51. La cloración del Compuesto 51 según el procedimiento como se describe en el Ejemplo 33 dio el Compuesto 60.

Ejemplo 27: Síntesis de Compuesto 86



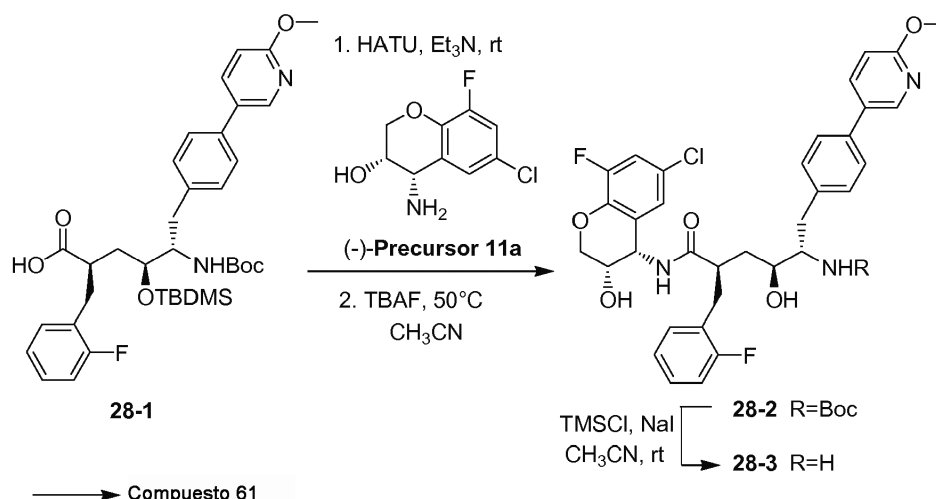
- 15 Etapa 1: El Intermedio 26-5 se hizo reaccionar con (rac)-Precursor 4 racémico usando el procedimiento como se describe para la Etapa 4 en el Ejemplo 17. El producto de reacción bruto se suspendió en una mezcla de acetonitrilo

y metanol (1:1) a temperatura de reflujo. Después de enfriar hasta 0°C, el precipitado se separó por filtración para dar una mezcla 1:1 de Intermedio 27-1A e Intermedio 27-1B como un polvo blanco (71%). Esta mezcla se usó como tal en la etapa siguiente.

Etapa 2: Se añadió TFA (10 ml, 135 mmoles, 129 eq.) a una mezcla 1:1 de Intermedio 27-1A e Intermedio 27-1B (765 mg, 1,04 mmoles, 1,0 eq.) en diclorometano (200 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que LCMS mostró la conversión completa (~30 minutos; para prevenir la formación de subproductos, el tiempo de reacción se ha de mantener tan corto como fue posible). Se añadió una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃, las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. Ambos isómeros se separaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano → diclorometano/metanol 93:7) para proporcionar 320 mg (48%) de Intermedio 27-2A (primera fracción) y 298 mg (45%) de Intermedio 27-2B (segunda fracción).

El Intermedio 27-2A se convirtió al Compuesto 86 usando el procedimiento como se describe para la Etapa 7 en el Ejemplo 17.

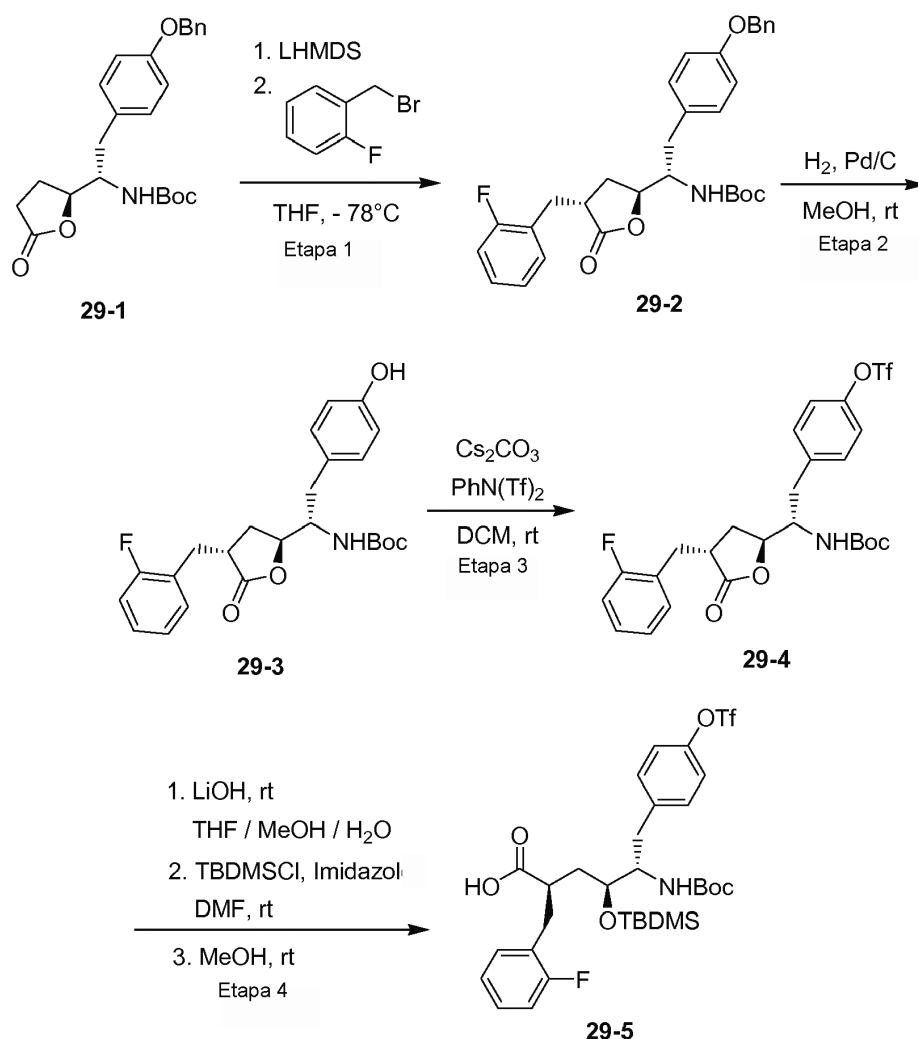
Ejemplo 28: Síntesis de Compuesto 61



El Intermedio 28-1, preparado de forma análoga al Intermedio 26-5, se hizo reaccionar con (-)-Precursor 11a según el procedimiento como se describe para la Etapa 4 en el Ejemplo 17, para dar el Intermedio 28-2. La desprotección de Boc subsiguiente se consiguió aplicando el procedimiento como se describe en el Ejemplo 19. El Intermedio 28-3 se convirtió además en el Compuesto 61 usando el procedimiento como se describe para la Etapa 7 en el Ejemplo 17.

Los Compuestos 56, 98, 101 y 102 se prepararon de forma análoga al Compuesto 61.

Ejemplo 29: Síntesis de Compuesto 90

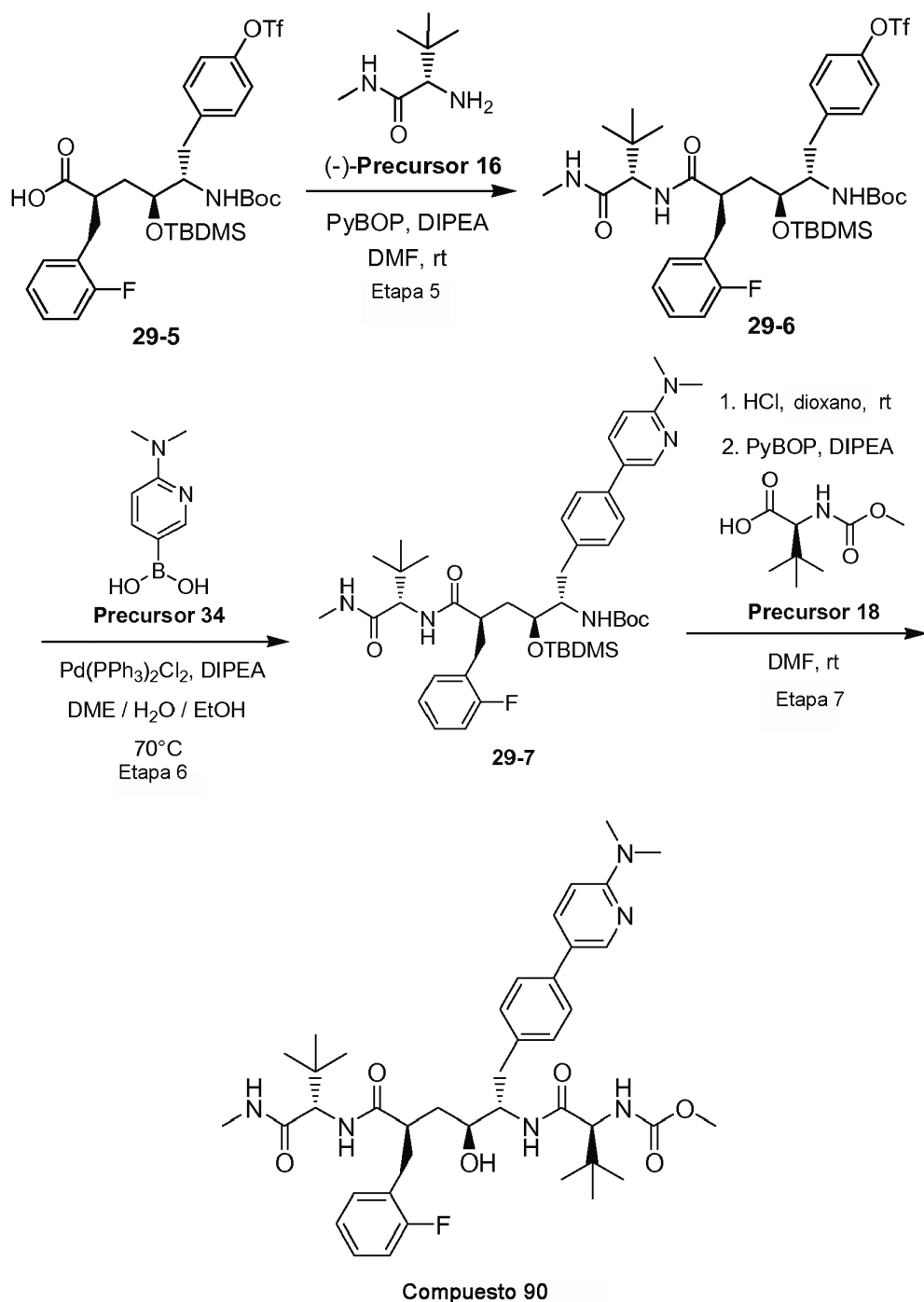


Etapa 1: La lactona 29-1 [nº de CAS: 165453-05-4] se convirtió al Intermedio 29-2 con 62% de rendimiento usando el procedimiento como se describe para la Etapa 1 en el Ejemplo 17.

Etapa 2: El Intermedio 29-2 (290 mg, 558 mmoles, 1,0 eq.) se disolvió en MeOH (15 ml) y se hidrogenó en un H-Cube con Pd al 10%/C como cartucho de catalizador. La hidrogenación se llevó a cabo bombeando la disolución de la reacción a través del H-cube con un caudal de 1 ml/min. a presión atmosférica. Después de la evaporación de los disolventes, se obtuvieron 230 mg (96%) de Intermedio 29-3.

Etapa 3: El Intermedio 29-3 (1,38 g, 3,36 mmoles, 1,0 eq.) se disolvió en diclorometano seco. Se añadieron N-fenil-bis-(trifluorometanosulfonimida) (1,44 g, 4,03 mmoles, 1,2 eq.) y Cs₂CO₃ (1,31 g, 4,03 mmoles, 1,2 eq.), y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas hasta que se terminó la conversión según el análisis mediante LCMS. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ y con salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: isohexano/acetato de etilo) para dar 1,74 g (92%) de Intermedio 29-4.

Etapa 4: El Intermedio 29-4 (1,55 g, 2,78 mmoles, 1,0 eq.) se disolvió en THF (25 ml) seguido de la adición de LiOH (5 ml de una disolución acuosa 1 M, 5,0 mmoles, 1,8 eq.) y MeOH (10 ml). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. Los disolventes se coevaporaron con tolueno y se secaron a vacío. El residuo e imidazol (3,79 g, 55,6 mmoles, 20,0 eq.) se disolvieron en DMF seca (10 ml). Se añadió TBDMSCl (4,19 g, 27,8 mmoles, 10,0 eq.), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió MeOH y la agitación se continuó durante dos horas hasta que la LCMS mostró la desprotección completa de TBMS del ácido carboxílico. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se concentró a presión reducida, y el producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol) para dar 1,68 g (87%) de Intermedio 29-5.



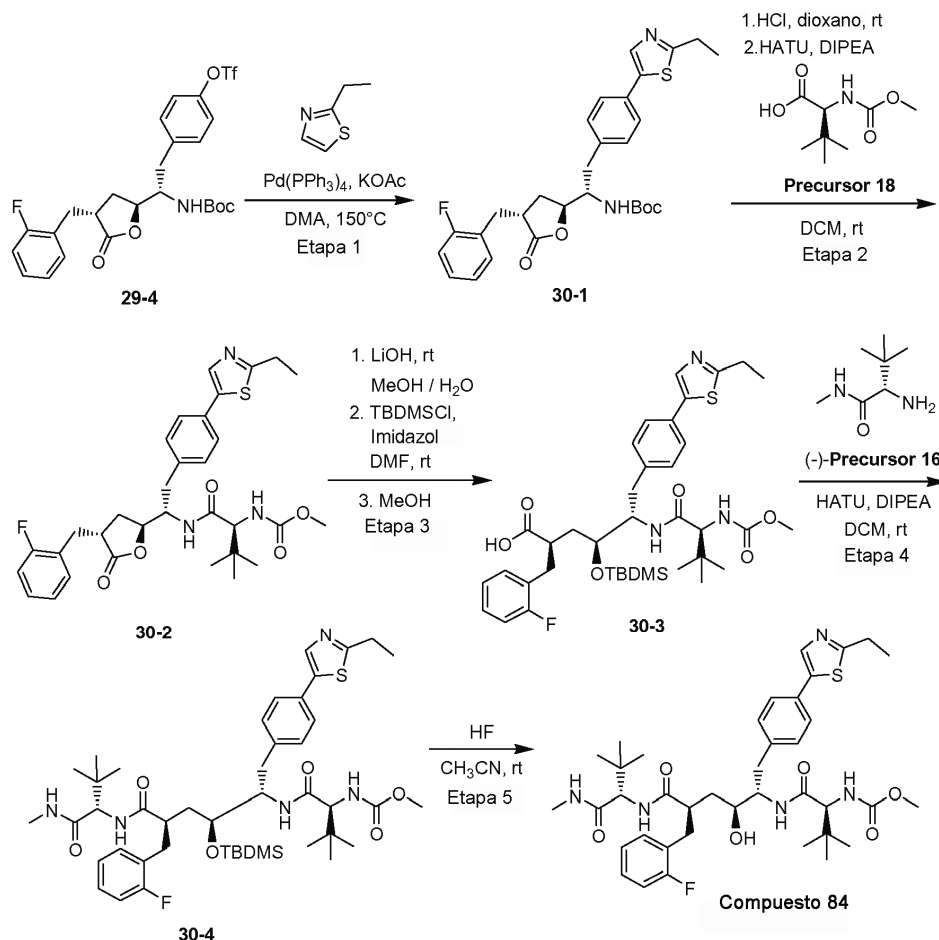
Etapa 5: Se añadió DIPEA (1,5 ml, 8,65 mmoles, 4,0 eq.) a una disolución agitada de Intermedio 29-5 (1,5 g, 2,16 mmoles, 1,0 eq.), (-)-Precursor 16 (437 mg, 3,03 mmoles, 1,4 eq.) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP, 1,35 g, 2,59 mmoles) en DMF seca (15 ml). Después de dos horas, la mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso, se secó y se concentró hasta sequedad para dar el Intermedio 29-6 bruto, que se usó como tal en la etapa siguiente.

Etapa 6: Una suspensión de Intermedio 29-6 bruto, la sal de HCl del Precursor 34 (109 mg, 0,55 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (35 mg, 0,055 mmoles) y DIPEA (288 mg, 2,23 mmoles) en una mezcla de dimetoxietano/agua/etanol 7:3:1 se agitó a 70°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 93:7 → 40:60) para dar 360 mg (21% a lo largo de dos etapas) de Intermedio 29-7.

Etapa 7: Se añadió HCl (1,25 ml de una disolución 4 M en dioxano) a una disolución de Intermedio 29-7 (180 mg, 0,23 mmoles, 1,0 eq.) en dioxano (5 ml) y metanol (1 ml). Después de 40 minutos agitando a temperatura ambiente, la mezcla se concentró hasta sequedad, y el residuo se secó a vacío. El residuo se redisolvió en DMF (10 ml), y se

añadieron Precursor 18 (51 mg, 0,27 mmoles, 1,2 eq.), PyBOP (142 mg, 0,27 mmoles, 1,2 eq.) y DIPEA (121 mg, 0,94 mmoles, 4,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante cuatro horas a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano, y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso, se secó con MgSO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa dio 79 mg (46%) de Compuesto 90.

5 Ejemplo 30: Síntesis de Compuesto 84



Etapa 1: El Intermedio 29-4 (430 mg, 0,765 mmoles) disuelto en *N,N*-dimetilacetamida (DMA; 11 ml) se cargó en un vial de microondas junto con 2-etiltiazol [n° de CAS: 15679-09-1; 433 mg, 3,83 mmoles, 5,0 eq.), KOAc (113 mg, 1,17 mmoles, 1,5 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (44 mg, 38,3 μmoles, 0,05 eq.). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ y después se calentó en un microondas a 150°C durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con HCl acuoso 1 M, con una disolución saturada de NaHCO₃ y con salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo) para dar 169 mg (42%) de Intermedio 30-1.

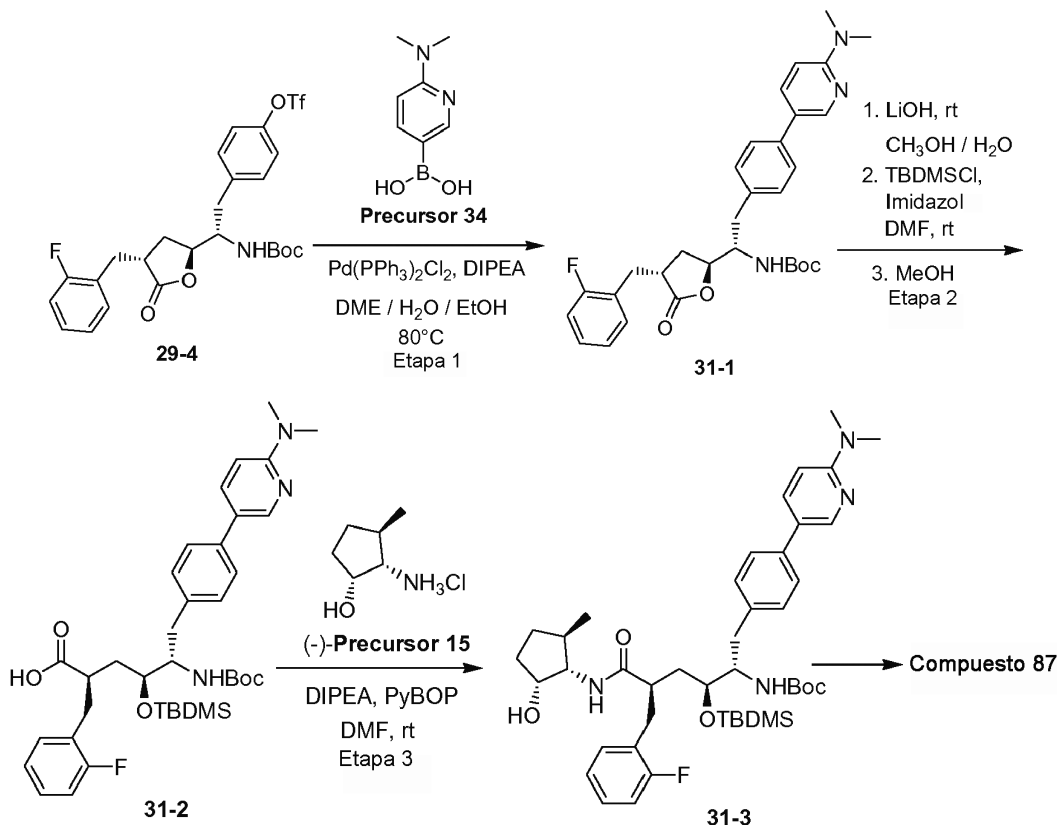
Etapa 2: Se añadió HCl (10 ml de una disolución 4 M en dioxano) al Intermedio 30-1 (169 mg, 0,323 mmoles, 1,0 eq.), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se liofilizó toda la noche. El residuo se redisolvió en diclorometano (10 ml), seguido de la adición de Precursor 18 (67 mg, 0,355 mmoles, 1,1 eq.) y DIPEA (281 μl, 1,62 mmoles, 5,0 eq.). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, se añadió HATU (129 mg, 0,339 mmoles, 1,05 eq.), y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se lavó con HCl 1 M, con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y con salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar 185 mg (96%) de Intermedio 30-2.

Etapa 3: El Intermedio 30-2 se convirtió al Intermedio 30-3 según el procedimiento como se describe para la Etapa 4 en el Ejemplo 29 (49% de rendimiento).

Etapa 4: Se añadió HATU (74 mg, 194 μmoles, 1,1 eq.) a una disolución de Intermedio 30-3 (128 mg, 176 μmoles, 1,0 eq.), (-)-Precursor 16 (38 mg, 264 μmoles, 1,5 eq.) y DIPEA (153 μl, 880 μmoles, 5,0 eq.) en DCM (5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó hasta temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una disolución acuosa 1 M de HCl, con NaHCO₃ acuoso saturado y con salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo) para dar 35 mg (23%) de Intermedio 30-4.

Etapa 5: Una disolución de Intermedio 30-4 (35 mg, 41 μ moles, 1,0 eq.) en CH_3CN (3 ml) se enfrió hasta 0°C . Se añadió HF (170 μ l) gota a gota, y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante dos horas. La reacción se paralizó mediante adición cuidadosa de una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , seguido de acetato de etilo. Ambas fases se separaron, la fase orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa produciendo 10 mg (31%) de Compuesto 84.

Ejemplo 31: Síntesis de Compuesto 87



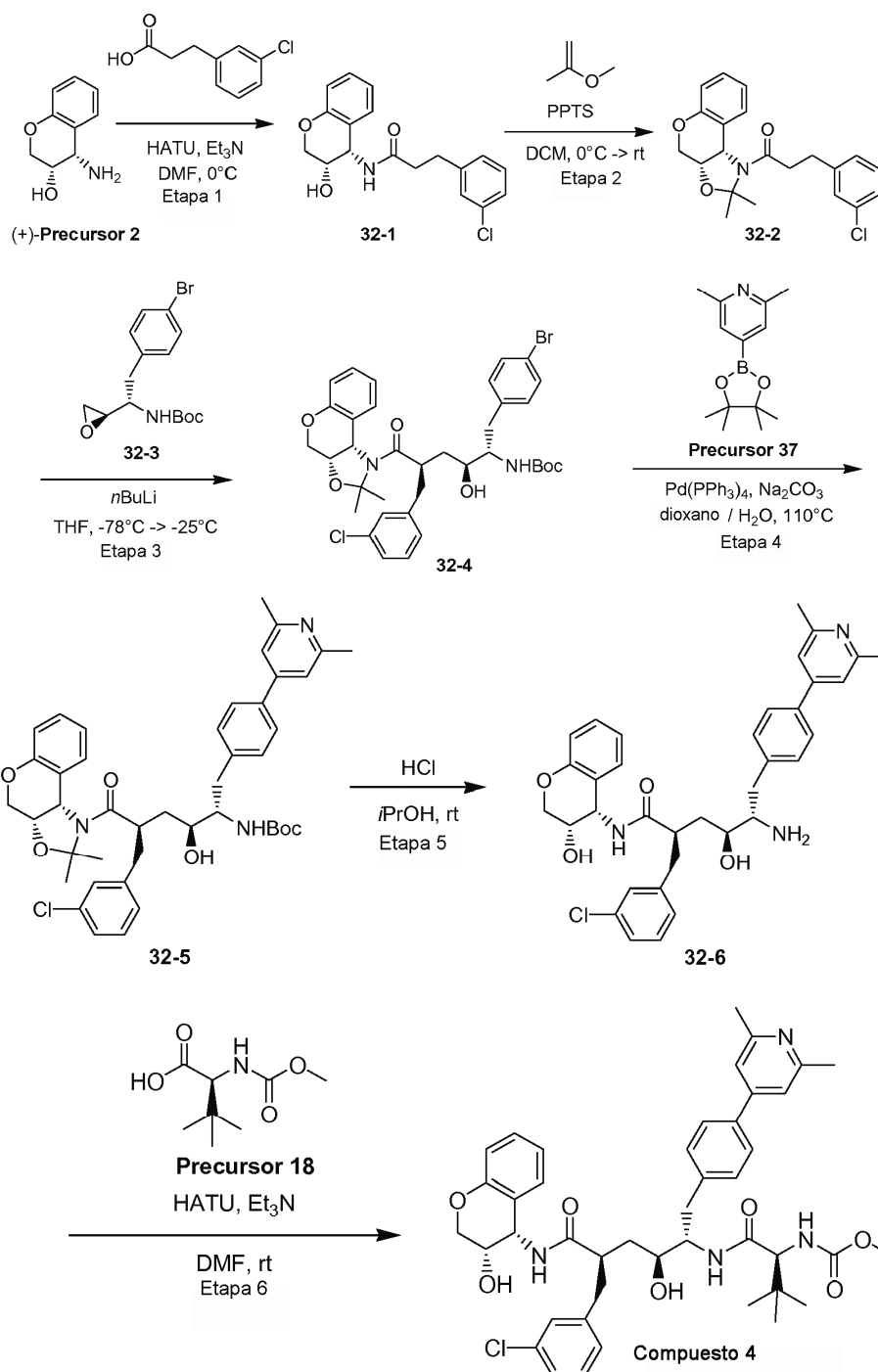
10 Etapa 1: El Intermedio 29-4 se hizo reaccionar con Precursor 34 según el procedimiento como se describe para la Etapa 6 en el Ejemplo 29.

Etapa 2: El Intermedio 31-1 se convirtió al Intermedio 31-2 usando el procedimiento como se ejemplifica para la Etapa 4 en el Ejemplo 29.

15 Etapa 3: El Intermedio 31-2 se hizo reaccionar con (-)-Precursor 15 para dar el Intermedio 31-3 usando el procedimiento como se describe para la Etapa 5 en el Ejemplo 29. Este último se convirtió al Compuesto 87 según el procedimiento de la Etapa 7 en el Ejemplo 29.

El Compuesto 83 se preparó de forma análoga al Compuesto 87, pero usando una reacción de acoplamiento cruzado de Heck como se describe en el Ejemplo 30, Etapa 1.

Ejemplo 32: Síntesis de Compuesto 4



Etapa 1: Se añadió (+)-Precursor 2 (10,0 g, 60,5 mmoles, 1,0 eq.) a una mezcla de ácido 3-(3-clorofenil)propanoico (11,2 g, 60,5 mmoles, 1,0 eq.), trietilamina (12,3 g, 121 mmoles, 2,0 eq.) y HATU (10,0 g, 60,5 mmoles, 1,0 eq.) en DMF (120 ml) a -10°C . La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante dos horas. Se añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, con una disolución 1 M de HCl y con una disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 , se secó con MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano $\rightarrow$ diclorometano/metanol 96:4) para dar 15,8 g (79%) de Intermedio 32-1.

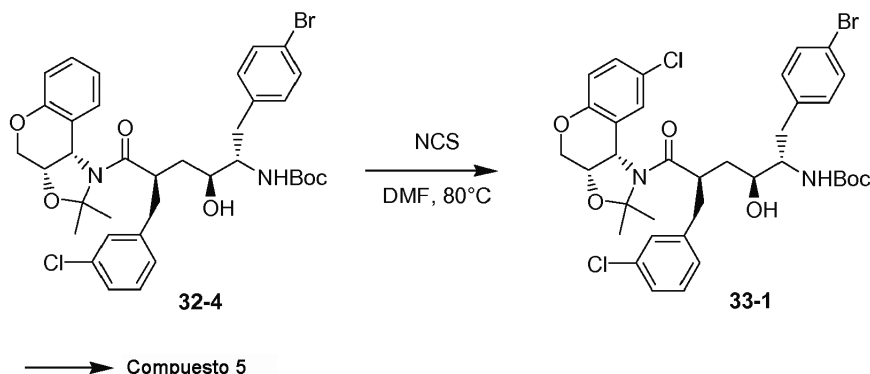
Etapa 2: Se añadió 2-metoxipropeno (34,3 g, 476 mmoles, 10,0 eq.) gota a gota durante un período de 30 minutos a una disolución de Intermedio 32-1 (15,8 g, 47,6 mmoles, 1,0 eq.) y *p*-toluenosulfonato de piridinio (PPTS, 1,2 g, 4,8 mmoles, 0,1 eq.) en diclorometano a 0°C . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, con una disolución 1 M de HCl y con disolución una acuosa saturada de Na_2CO_3 , se secó con MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El

producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo 80:20 → 40:60) para dar 10,1 g (57%) de Intermedio 32-2.

Etapa 3: Se añadió *n*-butil-litio (17,4 ml de una disolución 2,5 M en hexano, 43,6 mmoles, 2,05 eq.) gota a gota a una disolución de Intermedio 32-2 (7,9 g, 21,2 mmoles, 1,0 eq.) y epóxido 32-3 ([n° de CAS: 1003871-37-1]; 7,2 g, 21,2 mmoles, 1,0 eq.) en THF (200 ml) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -25°C durante dos horas. Se añadió agua gota a gota, seguido de la adición de acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo 12:88 → 40:60) para dar 5,0 g (33%) de Intermedio 32-4.

Este último se convirtió al Compuesto 4 usando los procedimientos de la Etapa 5, de la Etapa 6 y de la Etapa 7 como se describe en el Ejemplo 17.

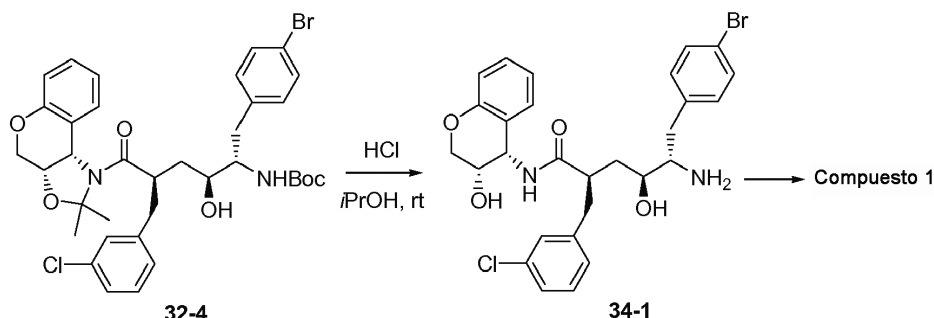
Ejemplo 33: Síntesis de Compuesto 5



Una disolución de Intermedio 32-4 (3,6 g, 5,0 mmoles, 1,0 eq.) y *N*-clorosuccinimida (NCS; 806 mg, 6,0 mmoles, 1,2 eq.) en DMF se agitó a 80°C hasta que no quedó más material de partida. Después de que la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución 1 M de NaOH, se secaron con MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano → diclorometano/metanol 97,5:2,5) para dar 3,1 g (82%) de Intermedio 33-1. Este último se convirtió al Compuesto 5 usando respectivamente los procedimientos como se describen para la Etapa 4, la Etapa 5 y la Etapa 6 en el Ejemplo 32.

El Compuesto 6 se preparó de forma similar al Compuesto 5, pero usando una reacción de acoplamiento cruzado de Stille como se describe en el Ejemplo 23 y una etapa de desprotección mediada por TFA como se describe en el Ejemplo 27, Etapa 2.

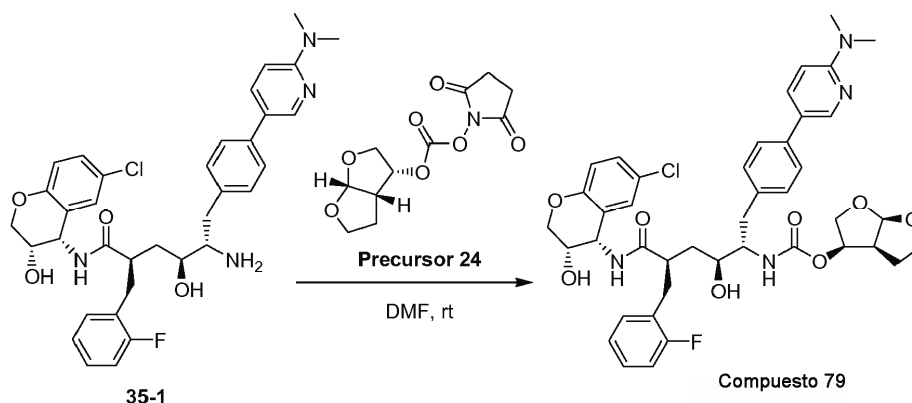
Ejemplo 34: Síntesis de Compuesto 1



El Intermedio 32-4 se trató con HCl usando el procedimiento como se describe para la Etapa 6 en el Ejemplo 17. El producto de reacción bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano → diclorometano/metanol 93:7) para dar el Intermedio 34-1 (42%). El último se convirtió al Compuesto 1 usando los procedimientos de la Etapa 2 y de la Etapa 3 como se describen en el Ejemplo 21.

Los Compuestos 2 y 3 se prepararon de forma análoga al Compuesto 1.

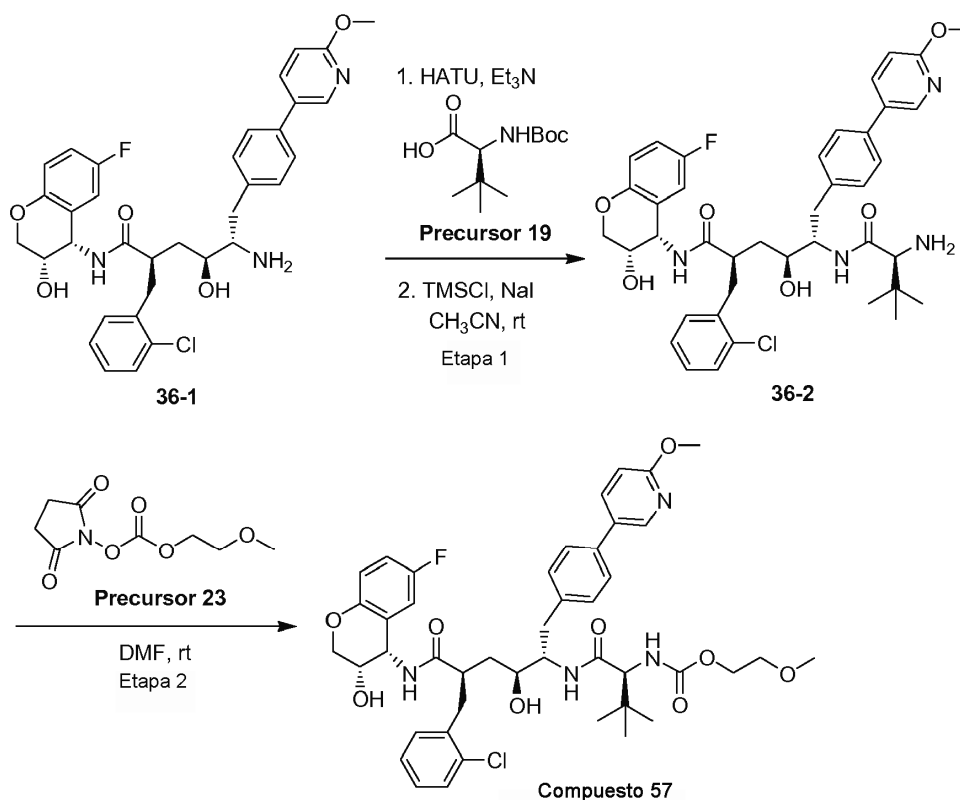
Ejemplo 35: Síntesis de Compuesto 79



La amina 35-1 se preparó usando los procedimientos como se ejemplifican para la preparación del Intermedio 28-3. Una disolución de Intermedio 35-1 (250 mg, 0,39 mmoles, 1,0 eq.) y Precursor 24 (150 mg, 0,55 mmoles, 1,4 eq.) en DMF (4 ml) se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se añadieron agua y una disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 a la mezcla de reacción, y el precipitado se separó por filtración y se lavó con agua. El producto bruto se suspendió en acetonitrilo hirviendo y subsiguientemente se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se obtuvieron 236 mg (73%) de Compuesto 79 como un polvo blanco.

El Compuesto 81 se preparó de forma análoga al Compuesto 79. El Compuesto 68 se preparó de forma análoga al Compuesto 79, pero partiendo de la amina 18-4. En el caso de los Compuestos 70, 71, 72, 73 y 76, la amina apropiada se preparó según la síntesis del Intermedio 19-2 como se describe en el Ejemplo 19. En el caso de los Compuestos 74, 74, 76, 77 y 81, la amina apropiada se preparó según la síntesis del Intermedio 26-6 como se describe en el Ejemplo 26. En el caso del Compuesto 69, la amina apropiada (sal de hidrocloreuro) se preparó como se describe en el Ejemplo 29.

Ejemplo 36: Síntesis de Compuesto 57



La amina 36-1 se preparó usando los procedimientos como se ejemplifican para la preparación del Intermedio 26-6.

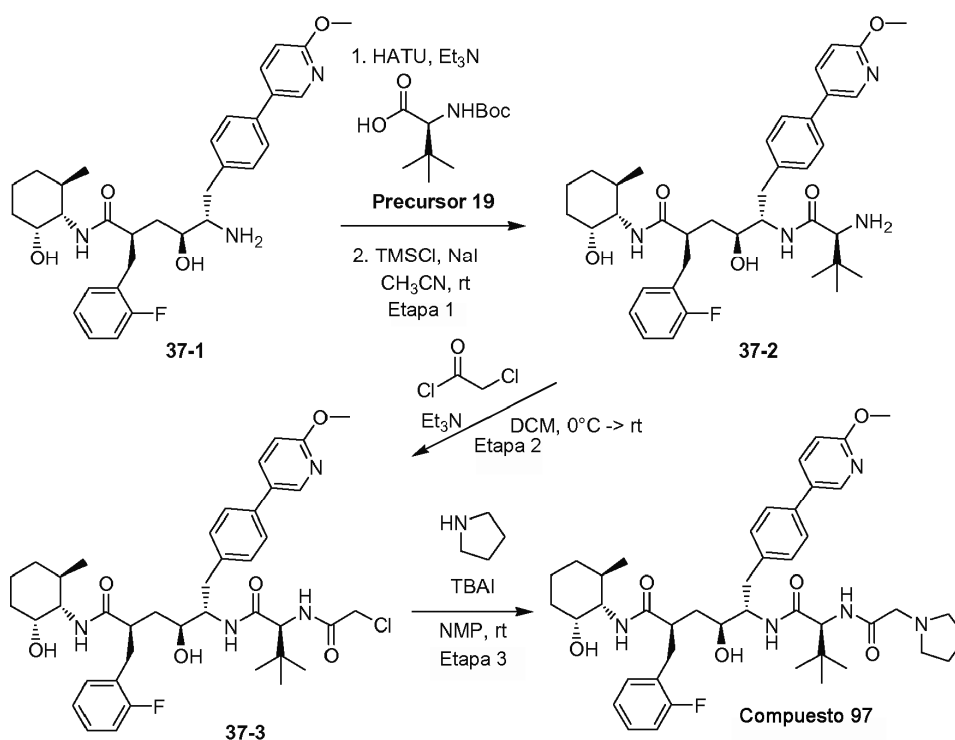
Etapa 1: Se disolvieron amina 36-1 (164 mg, 0,26 mmoles, 1,0 eq.) y Precursor 19 (67 mg, 0,29 mmoles, 1,1 eq.) en acetonitrilo (15 ml). Se añadieron sucesivamente trietilamina (55 μl , 0,40 mmoles, 1,5 eq.) y HATU (111 mg, 0,29 mmoles, 1,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron NaI

(436 mg, 2,91 mmoles, 11,0 eq.) y TMSCl (287 mg, 2,65 mmoles, 10,0 eq.), y la agitación se continuó durante una hora. Se añadieron metanol (10 ml) y una disolución acuosa de NaOH (10 ml de disolución 1 M de NaOH, 10,0 mmoles, 38,0 eq.), y la mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos. Se añadió un exceso de agua, y el precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío para dar 149 mg (69%) de bruto Intermedio 36-2.

Etapa 2: Una disolución de Intermedio 36-2 (149 mg, 0,20 mmoles, 1,0 eq.), Precursor 23 (66 mg, 0,31 mmoles, 1,5 eq.) y trietilamina (41 mg, 0,41 mmoles, 2,0 eq.) en DMF (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadieron agua y una disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 a la mezcla de reacción, y el precipitado se separó por filtración y se lavó con agua. Tras purificar mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano $\rightarrow$ diclorometano/metanol 96:4) se obtuvieron 62 mg (36%) de Compuesto 57.

El Compuesto 55 se preparó de forma análoga al Compuesto 57. El Compuesto 34 se preparó de forma análoga al Compuesto 57, pero partiendo de la amina 18-4.

Ejemplo 37: Síntesis de Compuesto 97



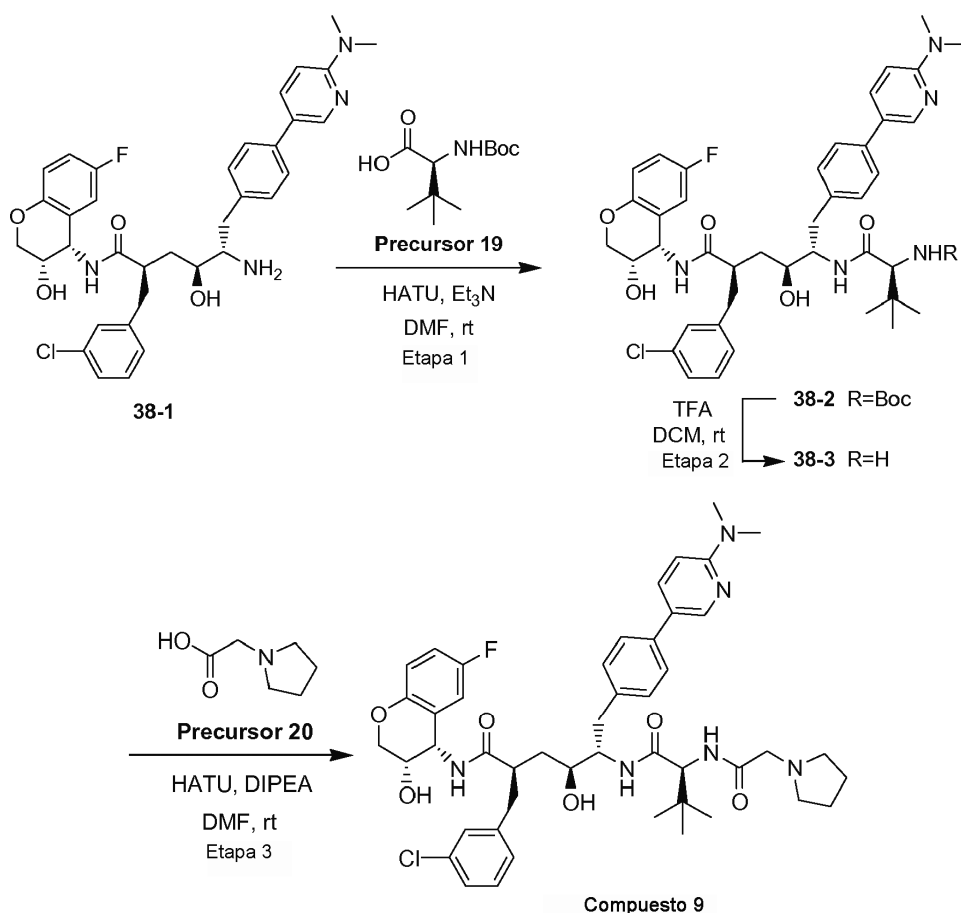
El Intermedio 37-1 se preparó de forma análoga al Intermedio 26-5 como se ejemplifica en el Ejemplo 26.

Etapa 1: El Intermedio 37-1 se convirtió al Intermedio 37-2 usando el procedimiento como se describe para la Etapa 1 en el Ejemplo 36.

Etapa 2: Una disolución de Intermedio 37-2 (287 mg, 0,43 mmoles, 1,0 eq.) en diclorometano (4 ml) se añadió lentamente a una mezcla de cloruro de cloroacetilo (73 mg, 0,65 mmoles, 1,5 eq.) y trietilamina (0,18 ml, 1,30 mmoles, 3,0 eq.) en diclorometano (4 ml) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se terminó la conversión, y después se lavó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl , se secó con MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para dar 240 mg (77%) de Intermedio 37-3 bruto.

Etapa 3: Una mezcla de Intermedio 37-3 (240 mg, 0,33 mmoles, 1,0 eq.), pirrolidina (0,286 ml, 3,25 mmoles, 10 eq.) y yoduro de tetrabutilamonio (TBAI; 12 mg, 0,03 mmoles, 0,1 eq.) en N-metilpirrolidinona (NMP; 3 ml) se agitó a temperatura ambiente hasta que se terminó la conversión. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano $\rightarrow$ diclorometano/metanol 95:5) para dar 216 mg (85%) de Compuesto 97.

Ejemplo 38: Síntesis de Compuesto 9



El Intermedio 38-1 se preparó de forma análoga al Intermedio 17-6, implicando la Etapa 6 una etapa de desprotección de Boc mediada por TFA, como se describe para la Etapa 2 en el Ejemplo 27.

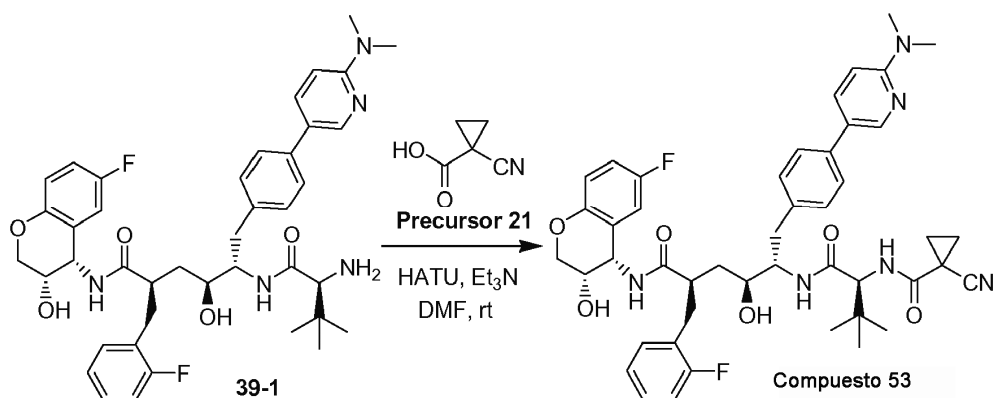
- 5 Etapa 1: Se disolvieron Intermedio 38-1 (610 mg, 0,96 mmoles, 1,0 eq.) y Precursor 19 (223 mg, 0,96 mmoles, 1,0 eq.) en DMF (4 ml). Se añadieron sucesivamente DIPEA (374 mg, 2,89 mmoles, 3,0 eq.) y HATU (385 mg, 1,01 mmoles, 1,05 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 , y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO_4 y se concentraron a presión reducida. El producto
- 10 bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano $\rightarrow$ diclorometano/metanol 93:7) para dar 207 mg (25%) de Intermedio 38-2.

Etapa 2: El Intermedio 38-2 se convirtió al Intermedio 38-3 según el procedimiento de desprotección de Boc mediado por TFA como se describe para la Etapa 2 en el Ejemplo 27.

- 15 Etapa 3: Se añadieron sucesivamente DIPEA (74 mg, 0,57 mmoles, 3,0 eq.) y HATU (76 mg, 0,20 mmoles, 1,05 eq.) a una disolución de Intermedio 38-3 (142 mg, 0,19 mmoles, 1,0 eq.) y Precursor 20 (25 mg, 0,19 mmoles, 1,0 eq.) en DMF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 , y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar 45 mg (26% a lo largo de dos etapas) de Compuesto 9.

- 20 El Compuesto 19 se sintetizó partiendo del Intermedio 35-1 usando la secuencia de reacción como se ejemplifica para el Ejemplo 38, pero implicando la Etapa 2 una etapa de desprotección de Boc mediada por HCl, como se describe en el Ejemplo 17, Etapa 6.

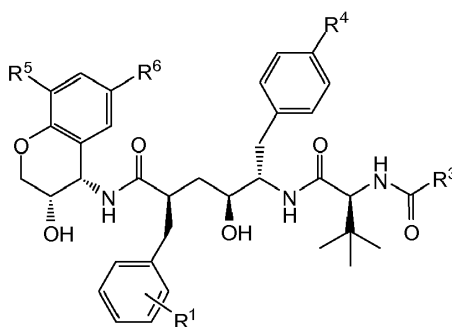
Ejemplo 39: Síntesis de Compuesto 53



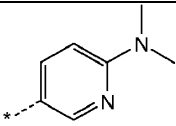
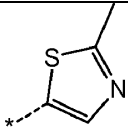
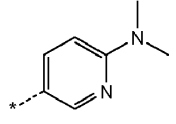
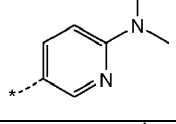
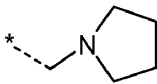
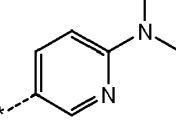
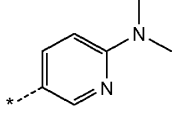
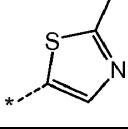
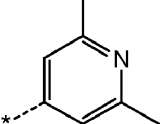
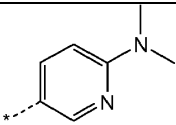
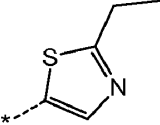
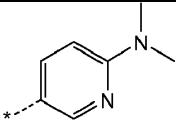
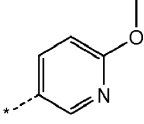
La amina 39-1 se preparó partiendo del Intermedio 18-4 usando el procedimiento como se describe para la Etapa 1 en el Ejemplo 36. Se disolvieron Intermedio 39-1 (210 mg, 0,29 mmoles, 1,0 eq.) y Precursor 21 (32 mg, 0,29 mmoles, 1,0 eq.) en DMF (10 ml). Se añadieron sucesivamente trietilamina (58 mg, 0,58 mmoles, 2,0 eq.) y HATU (115 mg, 0,30 mmoles, 1,05 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 , y el precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano $\rightarrow$ diclorometano/metanol 97:3) para dar 143 mg (59%) de Compuesto 53.

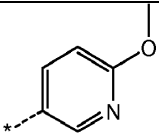
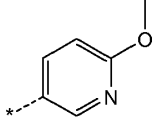
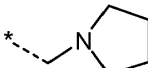
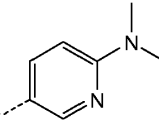
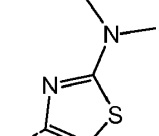
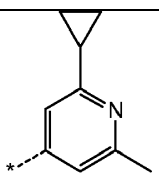
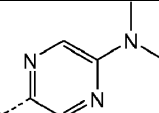
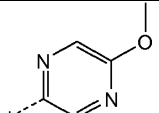
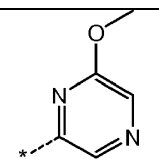
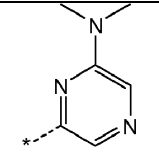
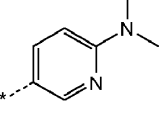
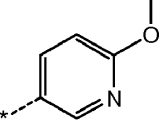
En el caso del Compuesto 47, la amina usada para el acoplamiento de la amida se preparó vía una secuencia sintética de forma análoga a la descrita para la preparación del Intermedio 38-3, pero en la que se llevó a cabo la desprotección de Boc según el procedimiento como se describe en el Ejemplo 19.

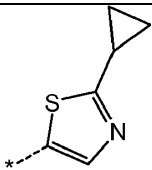
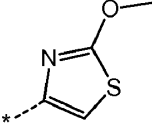
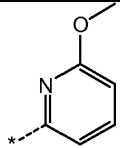
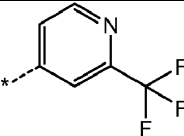
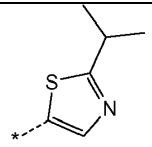
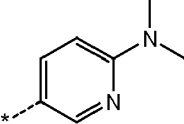
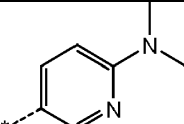
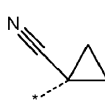
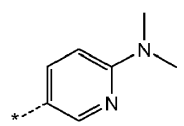
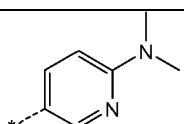
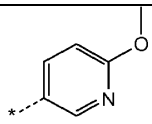
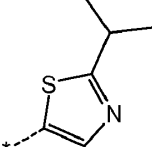
Tabla 1

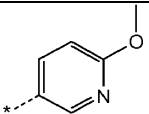
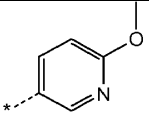
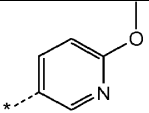
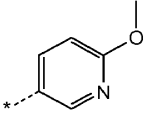
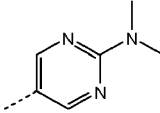
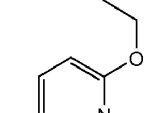
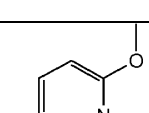
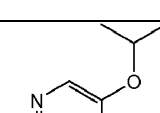
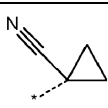
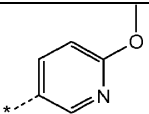
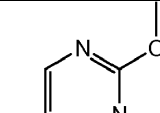
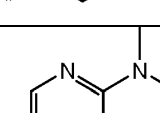
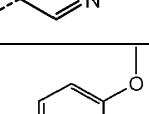


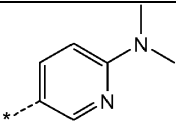
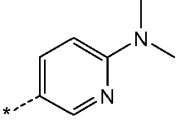
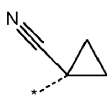
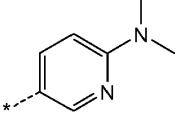
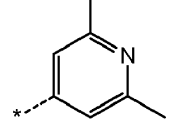
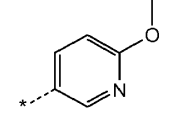
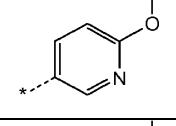
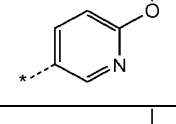
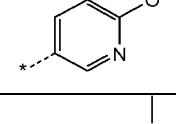
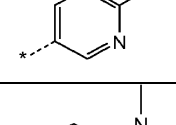
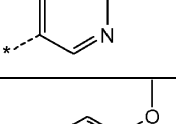
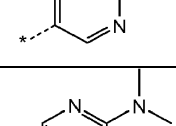
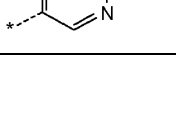
Comp. n°	R ¹	R ⁶	R ⁵	R ³	R ⁴
1	<i>m</i> -Cl	H	H	OCH ₃	
2	<i>m</i> -Cl	H	H	OCH ₃	
3	<i>m</i> -Cl	H	H	OCH ₃	
4	<i>m</i> -Cl	H	H	OCH ₃	

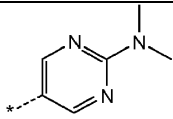
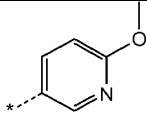
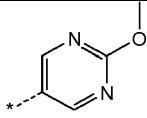
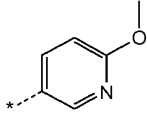
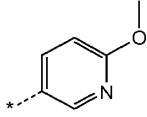
Comp. n°	R ¹	R ⁶	R ⁵	R ³	R ⁴
5	<i>m</i> -Cl	Cl	H	OCH ₃	
6	<i>m</i> -Cl	Cl	H	OCH ₃	
7	<i>o</i> -F	H	H	OCH ₃	
8	<i>o</i> -F	Cl	H	OCH ₃	
9	<i>m</i> -Cl	F	H		
10	<i>o</i> -F	F	F	OCH ₃	
11	<i>o</i> -F	Cl	H	OCH ₃	
12	<i>o</i> -F	Cl	H	OCH ₃	
13	<i>m</i> -Cl	F	H	OCH ₃	
14	<i>o</i> -F	Cl	H	OCH ₃	
15	<i>m</i> -O-CH ₃	H	H	OCH ₃	
16	<i>o</i> -F	H	H	OCH ₃	

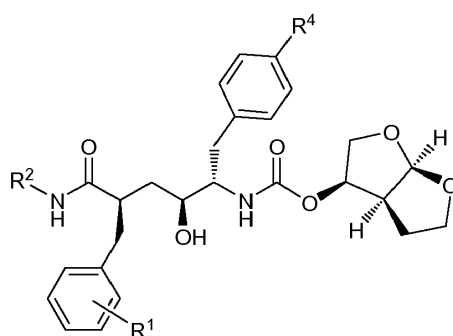
Comp. n°	R ¹	R ⁶	R ⁵	R ³	R ⁴
17	<i>m</i> -O-CH ₃	H	H	OCH ₃	
18	<i>o</i> -F	Cl	H	OCH ₃	
19	<i>o</i> -F	Cl	H		
20	<i>o</i> -F	Cl	H	OCH ₃	
21	<i>o</i> -F	Cl	H	OCH ₃	
22	<i>o</i> -F	Cl	H	OCH ₃	
23	<i>o</i> -F	Cl	H	OCH ₃	
24	<i>o</i> -F	Cl	H	OCH ₃	
25	<i>o</i> -F	Cl	H	OCH ₃	
26	<i>m</i> -O-CH ₃	F	H	OCH ₃	
27	<i>m</i> -O-CH ₃	Cl	H	OCH ₃	

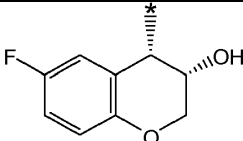
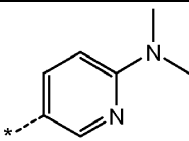
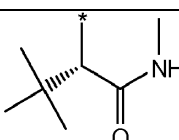
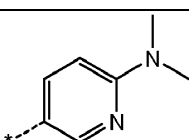
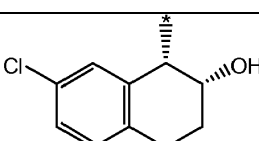
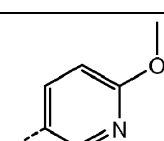
Comp. n°	R ¹	R ⁶	R ⁵	R ³	R ⁴
28	<i>o</i> -F	Cl	H	OCH ₃	
29	<i>o</i> -F	Cl	H	OCH ₃	
30	<i>o</i> -F	Cl	H	OCH ₃	
31	<i>o</i> -F	Cl	H	OCH ₃	
32	<i>o</i> -F	Cl	H	OCH ₃	
33	<i>o</i> -F	F	H	OCH ₃	
34	<i>o</i> -F	F	H	O-(CH ₂) ₂ OCH ₃	
35	<i>o</i> -F	F	H		
36	<i>m</i> -F	H	H	OCH ₃	
37	<i>o</i> -Cl	H	H	OCH ₃	
38	<i>o</i> -F	H	H	OCH ₃	

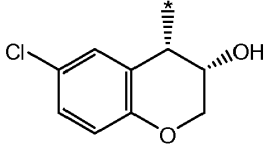
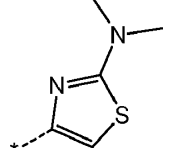
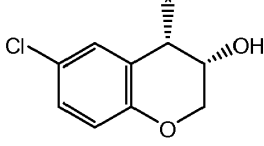
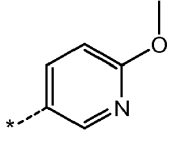
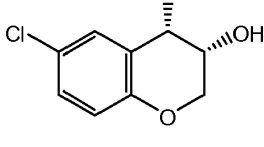
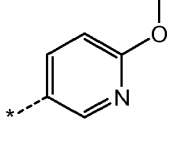
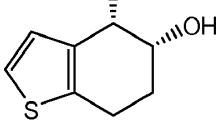
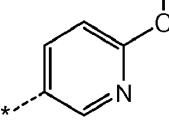
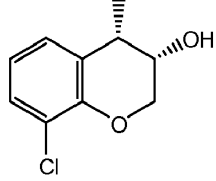
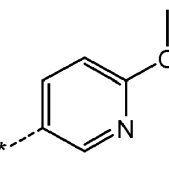
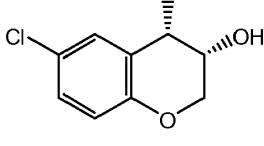
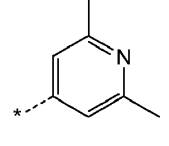
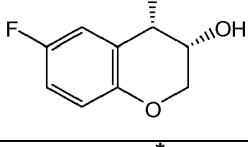
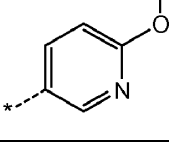
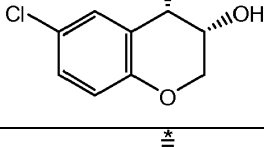
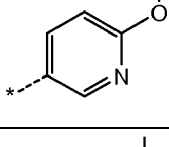
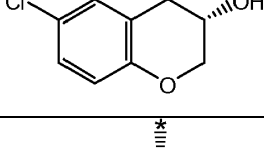
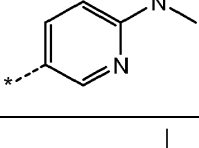
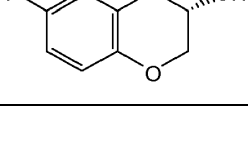
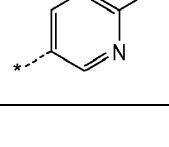
Comp. n°	R ¹	R ⁶	R ⁵	R ³	R ⁴
39	<i>m</i> -F	Cl	H	OCH ₃	
40	<i>m</i> -F	H	F	OCH ₃	
41	<i>m</i> -O-CF ₃	H	H	OCH ₃	
42	<i>m</i> -O-CF ₃	Cl	H	OCH ₃	
43	<i>o</i> -F	Cl	H	OCH ₃	
44	<i>o</i> -F	Cl	H	OCH ₃	
45	<i>o</i> -F	H	Cl	OCH ₃	
46	<i>m</i> -F	Cl	H	OCH ₃	
47	<i>o</i> -F	Cl	H		
48	<i>o</i> -F	Cl	H	OCH ₃	
49	<i>m</i> -O-CF ₃	Cl	H	OCH ₃	
50	<i>o</i> -F	H	F	OCH ₃	

Comp. n°	R ¹	R ⁶	R ⁵	R ³	R ⁴
51	<i>o</i> -F	H	F	OCH ₃	
52	<i>o</i> -F	F	Cl	OCH ₃	
53	<i>o</i> -F	F	H		
54	<i>o</i> -F	H	Cl	OCH ₃	
55	<i>o</i> -F	Cl	H	-O(CH ₂) ₂ OCH ₃	
56	<i>o</i> -F	F	Cl	OCH ₃	
57	<i>o</i> -Cl	F	H	-O(CH ₂) ₂ OCH ₃	
58	<i>o</i> -Cl	Cl	H	OCH ₃	
59	<i>o</i> -F	F	H	OCH ₃	
60	<i>o</i> -F	Cl	F	OCH ₃	
61	<i>o</i> -F	Cl	F	OCH ₃	
62	<i>m</i> -F	F	H	OCH ₃	

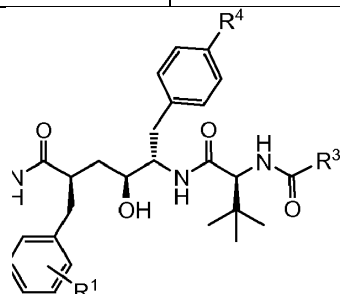
Comp. n°	R ¹	R ⁶	R ⁵	R ³	R ⁴
63	<i>o</i> -Cl	F	H	OCH ₃	
64	<i>m</i> -O-CF ₃	F	H	OCH ₃	
65	<i>m</i> -F	F	H	OCH ₃	
66	<i>o</i> -F	CH ₃	H	OCH ₃	
67	<i>o</i> -Cl	F	H	OCH ₃	

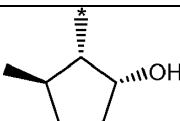
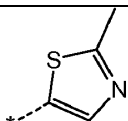
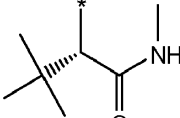
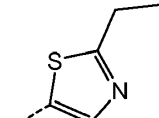
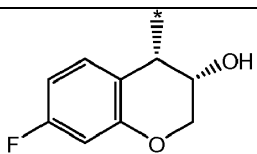
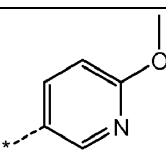
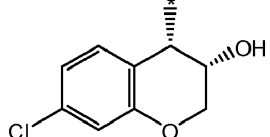
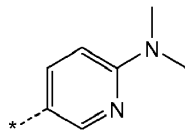


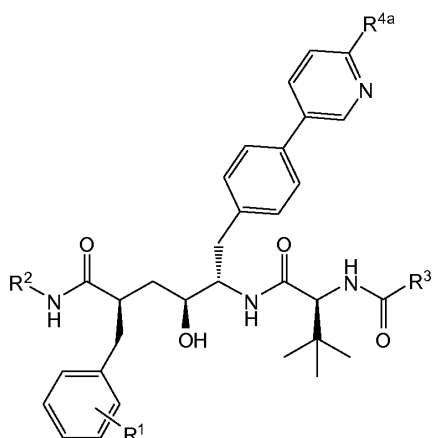
Comp. n°	R ¹	R ²	R ⁴
68	<i>o</i> -F		
69	<i>o</i> -F		
70	<i>m</i> -O-CH ₃		

Comp. n°	R ¹	R ²	R ⁴
71	<i>m</i> -O-CH ₃		
72	<i>o</i> -F		
73	<i>m</i> -O-CF ₃		
74	<i>o</i> -F		
75	<i>o</i> -F		
76	<i>o</i> -F		
77	<i>o</i> -Cl		
78	<i>o</i> -Cl		
79	<i>o</i> -F		
80	<i>o</i> -F		

Comp. n°	R ¹	R ²	R ⁴
81	<i>o</i> -F		
82	<i>o</i> -F		



Comp. n°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
83	<i>o</i> -F		OCH ₃	
84	<i>o</i> -F		OCH ₃	
85	<i>m</i> -F		OCH ₃	
86	<i>o</i> -F		OCH ₃	



Comp. n°	R¹	R²	R³	R⁴ᵃ
87	<i>o</i> -F		OCH₃	-N(CH₃)₂
88	<i>o</i> -F		OCH₃	OCH₃
89	<i>o</i> -F		OCH₃	-N(CH₃)₂
90	<i>o</i> -F		OCH₃	-N(CH₃)₂
91	<i>o</i> -Cl		OCH₃	OCH₃
92	<i>m</i> -F		OCH₃	OCH₃
93	<i>o</i> -F		OCH₃	OCH₃
94	<i>m</i> -O-CF₃		OCH₃	OCH₃

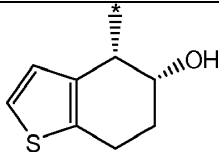
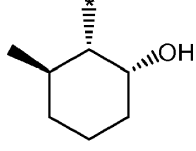
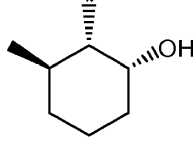
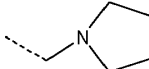
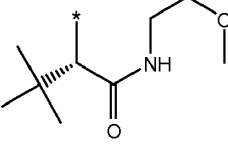
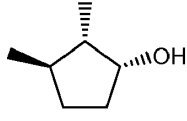
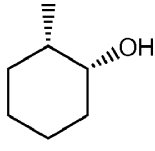
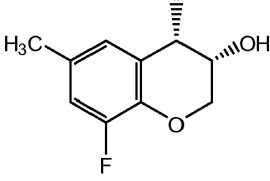
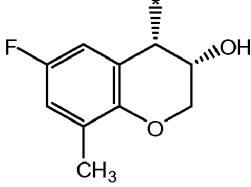
Comp. n°	R ¹	R ²	R ³	R ^{4a}
95	<i>o</i> -Cl		OCH ₃	OCH ₃
96	<i>o</i> -F		OCH ₃	OCH ₃
97	<i>o</i> -F			OCH ₃
98	<i>o</i> -Cl		OCH ₃	OCH ₃
99	<i>o</i> -F		OCH ₃	OCH ₃
100	<i>o</i> -F		OCH ₃	OCH ₃
101	<i>o</i> -F		OCH ₃	OCH ₃
102	<i>o</i> -F		OCH ₃	OCH ₃

Tabla 2

El tiempo de retención (R_t) se da en minutos y se determina vía UPLC de fase inversa (cromatografía de líquidos de ultra prestaciones) en una columna BEH C18 (1,7 μm, 2,1 x 50 mm, Waters Acquity) con un caudal de 0,7 ml/min y temperatura de columna de 70°C. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: MeOH; fase móvil B: NH₄OAc 10 mM en 90% de H₂O y 10% de CH₃CN) para ejecutar una condición de gradiente partiendo de 5% de A y 95% de B hasta 95% de A y 5% de B en 1,3 minutos, manteniendo durante 0,2 minutos, luego nuevamente hasta 5% de A y 95% de B en 0,2 minutos y finalmente manteniendo estas condiciones durante 0,3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,75 μl.

Los puntos de fusión (p.f.) se determinaron con un DSC1 STAR^e (Mettler-Toledo). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 10°C/min. La temperatura de partida fue 30°C, la temperatura máxima 300°C. Los valores son valores pico.

ES 2 536 774 T3

Comp. n°	R _t (min)	MW	p.f. (°C)
1	1,33	756,33	
2	1,41	786,36	
3	1,38	772,32	
4	1,36	770,35	229,07
5	1,44	819,32	239,39
6	1,40	796,25	
7	1,36	769,39	228,12
8	1,40	803,35	271,61
9	1,46	856,41	
10	1,37	805,37	
11	1,36	780,28	255,90
12	1,38	788,34	253,22
13	1,38	803,35	252,99
14	1,39	794,29	
15	1,35	781,41	214,14
16	1,35	756,35	
17	1,35	768,37	221,37
18	1,39	790,32	
19	1,43	856,41	
20	1,41	809,30	
21	1,43	814,35	237,24
22	1,36	804,34	
23	1,39	791,31	
24	1,38	791,31	240,69
25	1,37	804,34	
26	1,35	799,40	
27	1,38	802,34	
28	1,41	806,29	239,55
29	1,40	796,27	
30	1,42	790,32	
31	1,39	828,29	
32	1,43	808,31	236,06
33	1,36	787,38	258,20
34	1,33	831,40	244,49

ES 2 536 774 T3

Comp. n°	R _t (min)	MW	p.f. (°C)
35	1,39	822,39	238,80
36	1,39	769,39	226,05
37	1,41	772,32	
38	1,43	774,35	
39	1,43	790,32	243,66
40	1,36	774,34	222,56
41	1,43	822,35	228,45
42	1,47	856,31	237,32
43	1,41	804,34	271,32
44	1,46	804,33	265,19
45	1,38	790,32	235,74
46	1,47	819,34	244,40
47	1,39	825,33	226,41
48	1,33	791,31	246,19
49	1,46	870,33	256,86
50	1,32	774,34	219,44
51	1,35	787,38	207,05
52	1,40	821,34	255,44
53	1,33	822,39	239,87
54	1,34	788,34	
55	1,37	834,34	228,27
56	1,38	808,31	
57	1,36	834,34	
58	1,40	806,29	
59	1,33	774,34	254,86
60	1,42	821,34	
61	1,37	808,31	265,41
62	1,35	788,37	244,51
63	1,37	804,34	
64	1,41	840,34	
65	1,28	775,34	
66	1,42	770,37	
67	1,41	790,32	
68	1,33	772,33	

ES 2 536 774 T3

Comp. n°	R _t (min)	MW	p.f. (°C)
69	1,28	733,39	
70	1,35	787,29	
71	1,37	806,28	262,44
72	1,35	775,27	234,86
73	1,41	841,26	
74	1,29	745,28	
75	1,29	775,27	228,26
76	1,29	773,29	290,48
77	1,30	775,27	205,21
78	1,34	791,24	
79	1,32	788,30	
80	1,27	759,30	239,42
81	1,33	793,26	254,01
82	1,30	705,34	
83	1,31	696,34	
84	1,35	739,38	
85	1,39	774,34	215,00
86	1,38	803,35	237,42
87	n.d.	n.d.	
88	1,35	735,40	
89	1,37	733,42	
90	1,35	748,43	
91	1,39	736,36	215,60
92	1,39	779,43	
93	1,40	760,33	219,41
94	1,42	786,38	
95	1,39	776,30	234,17
96	1,35	720,39	
97	1,42	773,45	127,74
98	1,39	795,40	
99	1,38	706,37	
100	1,35	706,37	
101	1,38	788,36	254,88
102	1,39	788,36	236,58

ES 2 536 774 T3

Comp. nº	R _t (min)	MW	p.f. (°C)
(n.d. significa no determinado)			

Tabla 3

Comp. nº	RMN ¹ H (δ ppm)
1	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 0,80 (s, 9 H) 1,34 - 1,43 (m, 1 H) 1,64 - 1,73 (m, 1 H) 2,50 (s, 3 H) 2,56 - 2,63 (m, 1 H) 2,69 - 2,74 (m, 1 H) 2,80 - 2,97 (m, 3 H) 3,49 (s, 3 H) 3,55 - 3,62 (m, 1 H) 3,72 - 3,77 (m, 1 H) 3,89 (d, <i>J</i> =10,4 Hz, 1 H) 3,95 (br, s, 1 H) 4,06 (dd, <i>J</i> =11,5, 4,3 Hz, 1 H) 4,13 (d, <i>J</i> =11,5 Hz, 1 H) 4,83 (d, <i>J</i> =3,9 Hz, 1 H) 5,07 (dd, <i>J</i> =8,4, 3,7 Hz, 1 H) 5,12 (d, <i>J</i> =2,7 Hz, 1 H) 6,71 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 2 H) 6,80 (t, <i>J</i> =7,6 Hz, 1 H) 7,00 (d, <i>J</i> =7,2 Hz, 1 H) 7,04-7,15 (m, 2 H) 7,22 - 7,28 (m, 3 H) 7,34 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 2 H) 7,41 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,59 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 2 H) 7,66 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H) 7,89 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 1 H) 8,45 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 1 H)
6	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 0,76 (s, 9 H) 1,33 - 1,42 (m, 1 H) 1,59 - 1,70 (m, 1 H) 2,54 - 2,61 (m, 1 H) 2,64 (s, 3 H) 2,69 - 2,80 (m, 2 H) 2,85 - 3,05 (m, 2 H) 3,50 (s, 3 H) 3,58 (br, s, 1 H) 3,76 (br, s, 1 H) 3,87 (d, <i>J</i> =10,2 Hz, 1 H) 3,89 - 3,95 (m, 1 H) 4,10 (d, <i>J</i> =11,9 Hz, 1 H) 4,15 - 4,22 (m, <i>J</i> =11,3 Hz, 1 H) 4,84 (d, <i>J</i> =3,1 Hz, 1 H) 5,09 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 1 H) 5,32 (br, s, 1 H) 6,64 (d, <i>J</i> =9,6 Hz, 1 H) 6,76 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H) 7,07 (br, s, 1 H) 7,12 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 1 H) 7,15 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H) 7,19 - 7,30 (m, 5 H) 7,37 (d, <i>J</i> =7,2 Hz, 2 H) 7,61 (d, <i>J</i> =10,0 Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 8,02 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 1 H)
7	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 0,80 (s, 9 H) 1,37 - 1,49 (m, 1 H) 1,65 - 1,76 (m, 1 H) 2,60 - 2,88 (m, 4 H) 2,90 - 2,99 (m, 1 H) 3,05 (s, 6 H) 3,50 (s, 3 H) 3,61 (br, s, 1 H) 3,64 - 3,69 (m, 1 H) 3,91 (d, <i>J</i> =9,5 Hz, 1 H) 3,94 (br, s, 1 H) 4,00 - 4,07 (m, <i>J</i> =11,8, 4,0 Hz, 1 H) 4,11 (d, <i>J</i> =11,3 Hz, 1 H) 4,88 (d, <i>J</i> =5,0 Hz, 1 H) 5,06 (dd, <i>J</i> =9,0, 3,8 Hz, 1 H) 5,12 (d, <i>J</i> =3,3 Hz, 1 H) 6,70 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 2 H) 6,79 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 1 H) 6,76 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1 H) 6,99 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1 H) 7,03 - 7,14 (m, 3 H) 7,20 - 7,29 (m, 2 H) 7,25 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 2 H) 7,41 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 2 H) 7,65 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1 H) 7,74 (dd, <i>J</i> =8,8, 2,5 Hz, 1 H) 7,79 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1 H) 8,35 (d, <i>J</i> =2,5 Hz, 1 H)
8	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 0,77 (s, 9 H) 1,36 - 1,51 (m, 1 H) 1,61 - 1,75 (m, 1 H) 2,68 - 2,89 (m, 4 H) 2,90 - 3,01 (m, 1 H) 3,05 (s, 6 H) 3,49 (s, 3 H) 3,62 (br, s, 1 H) 3,69 (br, s, 1 H) 3,88 (d, <i>J</i> =9,4 Hz, 1 H) 3,91 - 4,01 (m, 1 H) 4,08 (dd, <i>J</i> =11,1, 3,5 Hz, 1 H) 4,17 (d, <i>J</i> =11,1 Hz, 1 H) 4,89 (d, <i>J</i> =3,7 Hz, 1 H) 5,08 (dd, <i>J</i> =7,4, 2,2 Hz, 1 H) 5,29 (br, s, 1 H) 6,69 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H) 6,68 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1 H) 6,76 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H) 7,03 - 7,13 (m, 4 H) 7,15 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1 H) 7,19 - 7,28 (m, 4 H) 7,37 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 2 H) 7,58 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 0 H) 7,72 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H) 7,91 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H)
10	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 0,78 (s, 9 H) 1,40 - 1,49 (m, 1 H) 1,64 - 1,75 (m, 1 H) 2,62 - 2,88 (m, 4 H) 2,92 - 3,01 (m, 1 H) 3,04 (s, 6 H) 3,50 (s, 3 H) 3,59 (br, s, 1 H) 3,70 (br, s, 1 H) 3,89 (d, <i>J</i> =9,4 Hz, 1 H) 3,92 (br, s, 1 H) 4,15 (dd, <i>J</i> =11,7, 2,9 Hz, 1 H) 4,22 (d, <i>J</i> =11,5 Hz, 1 H) 4,88 (d, <i>J</i> =4,7 Hz, 1 H) 5,10 (dd, <i>J</i> =8,0, 2,0 Hz, 1 H) 5,33 (br, s, 1 H) 6,69 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 3 H) 7,05 - 7,18 (m, 3 H) 7,18 - 7,28 (m, 4 H) 7,37 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 2 H) 7,64 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H) 7,72 (dd, <i>J</i> =8,9, 1,9 Hz, 1 H) 7,92 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H)
16	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 0,80 (s, 9 H) 1,35 - 1,49 (m, 1 H) 1,63 - 1,78 (m, 1 H) 2,67 - 2,77 (m, 2 H) 2,76 - 2,88 (m, 2 H) 2,88 - 3,02 (m, 1 H) 3,49 (s, 3 H) 3,61 (br, s, 1 H) 3,67 (br, s, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,91 (br, s, 1 H) 3,96 (br, s, 1 H) 4,04 (dd, <i>J</i> =11,9, 4,1 Hz, 1 H) 4,12 (d, <i>J</i> =11,5 Hz, 1 H) 4,89 (d, <i>J</i> =4,5 Hz, 1 H) 5,06 (dd, <i>J</i> =7,7, 3,2 Hz, 1 H) 5,13 (br, s, 1 H) 6,69 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1 H) 6,75 (d, <i>J</i> =9,4 Hz, 1 H) 6,78 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 1 H) 6,89 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H) 6,99 (d, <i>J</i> =7,2 Hz, 1 H) 7,02 - 7,15 (m, 3 H) 7,19 - 7,34 (m, 4 H) 7,46 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 2 H) 7,66 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H) 7,80 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1 H) 7,92 (dd, <i>J</i> =8,4, 2,5 Hz, 1 H) 8,40 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1 H)
18	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 0,76 (s, 9 H) 1,39 - 1,50 (m, 1 H) 1,63 - 1,75 (m, 1 H) 2,63 - 2,90 (m, 4 H) 2,92 - 3,03 (m, 1 H) 3,47 (s, 3 H) 3,62 (br, s, 1 H) 3,70 (br, s, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,88 (d, <i>J</i> =10,0 Hz, 1 H) 3,92 - 4,02 (m, 1 H) 4,08 (dd, <i>J</i> =11,9, 3,5 Hz, 1 H) 4,13 - 4,22 (m, <i>J</i> =11,3 Hz, 2 H) 4,90 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H) 5,09 (dd, <i>J</i> =8,6, 3,3 Hz, 1 H) 5,29 (br, s, 1 H) 6,69 (d, <i>J</i> =9,6 Hz, 1 H) 6,76 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H) 6,88 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H) 7,05 - 7,13 (m, 3 H) 7,16 (dd, <i>J</i> =8,6, 2,3 Hz, 1 H) 7,21 - 7,30 (m, 4 H) 7,43 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 2 H) 7,60 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1 H) 7,91 (dd, <i>J</i> =8,5, 1,9 Hz, 1 H) 8,3 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1 H)
19	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 0,78 (s, 9 H) 1,38 - 1,47 (m, 1 H) 1,55 - 1,63 (m, 4 H) 1,67 - 1,77 (m, 1 H) 2,23 - 2,39 (m, 4 H) 2,65 - 2,77 (m, 3 H) 2,78 - 2,89 (m, 2 H) 2,92 - 3,00 (m, 2 H) 3,04 (s, 6 H) 3,62 (br, s, 1 H) 3,71 (br, s, 1 H) 3,90 - 3,99 (m, 1 H) 4,09 (dd, <i>J</i> =11,9, 3,5 Hz, 1 H) 4,18 (d, <i>J</i> =11,9 Hz, 1 H) 4,22 (d, <i>J</i> =10,0 Hz, 1 H) 4,86 (d, <i>J</i> =4,7 Hz, 1 H) 5,09 (dd, <i>J</i> =9,0, 2,7 Hz, 1 H) 5,30 (d, <i>J</i> =3,1 Hz, 1 H) 6,69 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 1 H) 6,76 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H) 7,05-7,28 (m, 9 H) 7,37 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 2 H) 7,73 (dd, <i>J</i> =9,0, 2,0

ES 2 536 774 T3

Comp. n°	RMN ¹ H (δ ppm)
	Hz, 1 H) 7,81 (d, J=9,0 Hz, 1 H) 7,91 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 8,34 (d, J=2,3 Hz, 1 H)
20	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 0,77 (s, 9 H) 1,33 - 1,46 (m, 1 H) 1,57 - 1,70 (m, 1 H) 2,59 (dd, J=12,9, 7,2 Hz, 1 H) 2,68 - 2,83 (m, 2 H) 2,84 - 3,02 (m, 2 H) 3,06 (s, 6 H) 3,53 (s, 3 H) 3,55 - 3,64 (m, 1 H) 3,73 (br, s, 1 H) 3,89 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 3,91 (br, s, 1 H) 4,06 - 4,13 (m, J=11,7, 3,1 Hz, 1 H) 4,18 (d, J=11,5 Hz, 1 H) 4,80 (d, J=5,3 Hz, 1 H) 5,09 (dd, J=8,3, 3,6 Hz, 1 H) 5,29 (br, s, 1 H) 6,64 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 6,76 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 6,96 - 7,04 (m, 4 H) 7,08 (s, 1 H) 7,18 (d, J=8,0 Hz, 2 H) 7,16 (dd, J=8,6, 2,0 Hz, 1 H) 7,23 - 7,32 (m, 1 H) 7,65 (d, J=8,0 Hz, 2 H) 7,62 (d, J=10,6 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=8,6 Hz, 1 H)
22	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 0,75 (s, 9 H) 1,35 - 1,44 (m, 0 H) 1,60 - 1,70 (m, 1 H) 2,55 - 2,64 (m, 1 H) 2,68 - 2,83 (m, 2 H) 2,87 - 3,01 (m, 2 H) 3,09 (s, 6 H) 3,49 (s, 3 H) 3,60 (br, s, 1 H) 3,73 (br, s, 1 H) 3,88 (d, J=9,4 Hz, 1 H) 3,92 (br, s, 1 H) 4,08 (d, J=11,3 Hz, 1 H) 4,17 (d, J=11,2 Hz, 1 H) 4,83 (d, J=3,7 Hz, 1 H) 5,08 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 5,30 (br, s, 1 H) 6,64 (d, J=9,0 Hz, 1 H) 6,75 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 6,96 - 7,02 (m, 4 H) 7,07 (s, 1 H) 7,15 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,20 - 7,31 (m, 1 H) 7,23 (d, J=7,2 Hz, 2 H) 7,61 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,74 (d, J=7,2 Hz, 2 H) 7,97 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,55 (s, 1 H)
23	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 0,76 (s, 9 H) 1,34 - 1,45 (m, 1 H) 1,60 - 1,71 (m, 1 H) 2,55 - 2,64 (m, 1 H) 2,70 - 2,85 (m, 2 H) 2,87 - 3,01 (m, 2 H) 3,48 (s, 3 H) 3,60 (br, s, 1 H) 3,74 (br, s, 1 H) 3,93 (br, s, 1 H) 3,89 (d, J=10,0 Hz, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 4,09 (d, J=11,5 Hz, 1 H) 4,18 (d, J=11,2 Hz, 1 H) 4,85 (d, J=4,3 Hz, 1 H) 5,09 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 5,31 (s, 1 H) 6,64 (d, J=9,6 Hz, 1 H) 6,76 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 6,96 - 7,03 (m, 3 H) 7,07 (s, 1 H) 7,15 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 7,24 - 7,33 (m, 3 H) 7,63 (d, J=9,0 Hz, 1 H) 7,82 (d, J=7,4 Hz, 2 H) 7,98 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,70 (s, 1 H)
25	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 0,77 (s, 9 H) 1,35 - 1,45 (m, 1 H) 1,60 - 1,69 (m, 1 H) 2,56 - 2,64 (m, 1 H) 2,71 - 2,87 (m, 2 H) 2,88 - 3,03 (m, 2 H) 3,12 (s, 6 H) 3,48 (s, 3 H) 3,56 - 3,64 (m, 1 H) 3,70 - 3,77 (m, 1 H) 3,88 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 3,92 - 3,99 (m, 1 H) 4,09 (dd, J=11,4, 2,9 Hz, 1 H) 4,18 (d, J=11,5 Hz, 1 H) 4,83 (d, J=5,3 Hz, 1 H) 5,08 (dd, J=8,0, 2,7 Hz, 1 H) 5,29 (d, J=2,5 Hz, 1 H) 6,67 (d, J=9,6 Hz, 1 H) 6,76 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 6,96 - 7,03 (m, 3 H) 7,08 (s, 1 H) 7,15 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,24 - 7,32 (m, 3 H) 7,64 (d, J=9,0 Hz, 1 H) 7,87 (d, J=7,6 Hz, 2 H) 7,98 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,28 (s, 1 H)
27	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 0,76 (s, 9 H) 1,39 - 1,48 (m, 1 H) 1,60 - 1,71 (m, 1 H) 2,64 - 3,04 (m, 5 H) 3,47 (s, 3 H) 3,61 (br, s, 1 H) 3,72 (s, 3 H) 3,75 (br, s, 1 H) 3,87 (d, J=10,0 Hz, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,95 (br, s, 1 H) 4,10 (dd, J=11,9, 3,5 Hz, 1 H) 4,19 (d, J=11,5 Hz, 1 H) 4,82 (d, J=5,3 Hz, 1 H) 5,10 (dd, J=9,0, 3,5 Hz, 1 H) 5,26 (d, J=3,3 Hz, 1 H) 6,66 (d, J=10,0 Hz, 1 H) 6,70 - 6,79 (m, 4 H) 6,88 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,08 (br, s, 1 H) 7,11 - 7,19 (m, 2 H) 7,27 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,43 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,59 (d, J=9,2 Hz, 1 H) 7,91 (dd, J=8,6, 2,5 Hz, 1 H) 7,92 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,38 (d, J=2,1 Hz, 1 H)
29	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 0,77 (s, 9 H) 1,35 - 1,44 (m, 1 H) 1,60 - 1,70 (m, 1 H) 2,56 - 2,63 (m, 1 H) 2,70 - 2,82 (m, 2 H) 2,87 - 3,01 (m, 2 H) 3,52 (s, 3 H) 3,59 (br, s, 1 H) 3,74 (br, s, 1 H) 3,86 - 3,95 (m, 2 H) 4,07 (s, 3 H) 4,10 (d, J=12,5 Hz, 1 H) 4,18 (d, J=12,5 Hz, 1 H) 4,82 (br, s, 1 H) 5,09 (d, J=7,4 Hz, 1 H) 5,30 (s, 1 H) 6,63 (d, J=10,0 Hz, 1 H) 6,76 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 6,96 - 7,03 (m, 3 H) 7,07 (s, 1 H) 7,16 (d, J=9,6 Hz, 1 H) 7,22 (d, J=7,2 Hz, 2 H) 7,26-7,30 (m, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,62 - 7,68 (m, 3 H) 7,97 (d, J=9,6 Hz, 1 H)
30	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 0,77 (s, 9 H) 1,36 - 1,45 (m, 1 H) 1,60 - 1,70 (m, 1 H) 2,55 - 2,64 (m, 1 H) 2,69 - 2,87 (m, 2 H) 2,87 - 3,03 (m, 2 H) 3,47 (s, 3 H) 3,56 (s, 1 H) 3,61 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 3,74 (br, s, 1 H) 3,88 (d, J=10,2 Hz, 1 H) 3,95 (br, s, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 4,09 (dd, J=11,7, 3,3 Hz, 1 H) 4,18 (d, J=11,5 Hz, 1 H) 4,88 (br, s, 1 H) 5,08 (d, J=6,1 Hz, 1 H) 6,67 (d, J=10,2 Hz, 1 H) 6,76 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 6,73 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 6,96 - 7,03 (m, 3 H) 7,08 (s, 1 H) 7,11 - 7,19 (m, 1 H) 7,25 - 7,32 (m, 3 H) 7,45 (d, J=7,4 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=9,4 Hz, 1 H) 7,74 (t, J=7,7 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=8,0 Hz, 2 H) 8,04 (d, J=8,8 Hz, 1 H)
31	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 0,76 (s, 9 H) 1,35 - 1,45 (m, 1 H) 1,61 - 1,71 (m, 1 H) 2,60 (dd, J=13,1, 7,4 Hz, 1 H) 2,74 - 2,88 (m, 2 H) 2,88 - 3,02 (m, 2 H) 3,44 (s, 3 H) 3,60 (br, s, 1 H) 3,75 (br, s, 1 H) 3,87 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 3,92 - 4,01 (m, 1 H) 4,09 (dd, J=11,7, 3,5 Hz, 1 H) 4,18 (d, J=11,5 Hz, 1 H) 4,85 (d, J=5,5 Hz, 1 H) 5,08 (dd, J=8,6, 3,5 Hz, 1 H) 5,31 (d, J=2,5 Hz, 1 H) 6,63 (d, J=9,6 Hz, 1 H) 6,74 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 6,75 (none, 1 H) 6,95 - 7,03 (m, 3 H) 7,05 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 7,14 (dd, J=8,7, 2,4 Hz, 1 H) 7,24 - 7,31 (m, 1 H) 7,36 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,63 (d, J=9,2 Hz, 1 H) 7,70 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,95 (dd, J=5,3, 1,4 Hz, 1 H) 7,98 (d, J=9,0 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,77 (d, J=5,1 Hz, 1 H)
34	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 0,78 (s, 9 H) 1,37 - 1,51 (m, 1 H) 1,61 - 1,75 (m, 1 H) 2,62 - 2,90 (m, 4 H) 2,92 - 3,01 (m, 1 H) 3,04 (s, 6 H) 3,18 (s, 3 H) 3,37 - 3,44 (m, 2 H) 3,61 (br, s, 1 H) 3,68 (br, s, 1 H) 3,89 (d, J=9,6 Hz, 1 H) 3,92 - 3,98 (m, 1 H) 3,99 - 4,09 (m, 3 H) 4,13 (d, J=11,3 Hz, 1 H) 4,91 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 5,07 (dd, J=8,4, 2,7 Hz, 1 H) 5,21 (d, J=2,9 Hz, 1 H) 6,69 (d, J=9,0 Hz, 1 H) 6,71 - 6,80 (m, 2 H) 6,83 (dd, J=9,3, 2,4 Hz, 1 H) 6,97 (td, J=8,6, 2,3 Hz, 1 H) 7,03 - 7,15 (m, 2 H) 7,17 - 7,30 (m, 4 H) 7,38

ES 2 536 774 T3

Comp. n°	RMN ¹ H (δ ppm)
	(d, J=8,0 Hz, 2 H) 7,62 (d, J=90 Hz, 1 H) 7,73 (dd, J=8,9, 2,1 Hz, 1 H) 7,88 (d, J=9,0 Hz, 1 H) 8,33 (d, J=1,8 Hz, 1 H)
54	(400 MHz, DMSO-d ₆) 0,80 (s, 9 H) 1,38 - 1,48 (m, 1 H) 1,66 - 1,75 (m, 1 H) 2,45 (s, 6 H) 2,68 - 2,77 (m, 2 H) 2,78 - 2,88 (m, 2 H) 2,91 - 3,01 (m, 1 H) 3,50 (s, 3 H) 3,58 (br, s, 1 H) 3,68 (br, s, 1 H) 3,90 (d, J=10,0 Hz, 1 H) 3,93 - 3,99 (m, 1 H) 4,17 (dd, J=11,9, 3,5 Hz, 1 H) 4,25 (d, J=11,1 Hz, 1 H) 4,89 (d, J=4,9 Hz, 1 H) 5,09 (dd, J=8,3, 3,6 Hz, 1 H) 5,27 (br, s, 1 H) 6,74 (d, J=9,6 Hz, 1 H) 6,79 (t, J=7,8 Hz, 1 H) 6,94 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,06 - 7,14 (m, 2 H) 7,20 - 7,28 (m, 3 H) 7,26 (s, 2 H) 7,32 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 7,56 (d, J=8,0 Hz, 2 H) 7,66 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 7,84 (d, J=9,0 Hz, 1 H)
56	(400 MHz, DMSO-d ₆) 0,78 (s, 9 H) 1,40 - 1,49 (m, 1 H) 1,66 - 1,75 (m, 1 H) 2,66 - 2,90 (m, 4 H) 2,94 - 3,03 (m, 1 H) 3,48 (s, 3 H) 3,60 (br, s, 1 H) 3,70 (br, s, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,89 (d, J=10,0 Hz, 1 H) 3,92 - 4,00 (m, 1 H) 4,19 (dd, J=11,7, 3,3 Hz, 1 H) 4,27 (d, J=11,3 Hz, 1 H) 4,90 (d, J=4,5 Hz, 1 H) 5,12 (dd, J=8,7, 3,2 Hz, 1 H) 5,35 (br, s, 1 H) 6,69 (d, J=9,6 Hz, 1 H) 6,81 (dd, J=9,1, 2,2 Hz, 1 H) 6,88 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,06 - 7,14 (m, 2 H) 7,21 - 7,29 (m, 3 H) 7,27 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,43 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,64 (d, J=9,2 Hz, 1 H) 7,90 (dd, J=8,6, 2,5 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 8,38 (d, J=2,1 Hz, 1 H)
57	(400 MHz, DMSO-d ₆) 0,77 (s, 9 H) 1,42 - 1,54 (m, 1 H) 1,65 - 1,79 (m, 1 H) 2,66 - 2,89 (m, 3 H) 2,89 - 3,06 (m, 2 H) 3,17 (s, 3 H) 3,39 (d, J=5,7 Hz, 2 H) 3,67 (br, s, 1 H) 3,65 (br, s, 1 H) 3,90 (d, J=10,0 Hz, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,94 - 4,09 (m, 4 H) 4,13 (d, J=11,1 Hz, 1 H) 4,97 (d, J=4,9 Hz, 1 H) 5,08 (dd, J=8,8, 3,5 Hz, 1 H) 5,22 (br, s, 1 H) 6,76 (d, J=9,2 Hz, 1 H) 6,73 (dd, J=9,0, 4,9 Hz, 1 H) 6,83 (dd, J=9,4, 2,5 Hz, 1 H) 6,87 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 6,95 (td, J=8,6, 3,0 Hz, 1 H) 7,17 - 7,26 (m, 2 H) 7,26 - 7,32 (m, 3 H) 7,35 - 7,41 (m, 1 H) 7,44 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,63 (d, J=9,2 Hz, 1 H) 7,86 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 7,91 (dd, J=8,8, 2,5 Hz, 1 H) 8,39 (d, J=2,1 Hz, 1 H)
58	(400 MHz, DMSO-d ₆) 0,76 (s, 9 H) 1,40 - 1,54 (m, 1 H) 1,66 - 1,80 (m, 1 H) 2,72 - 2,88 (m, 3 H) 2,87 - 2,98 (m, 1 H) 2,98 - 3,09 (m, 1 H) 3,48 (s, 3 H) 3,66 (br, s, 1 H) 3,69 (br, s, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,89 (d, J=10,0 Hz, 1 H) 3,95 - 4,04 (m, 1 H) 4,08 (dd, J=11,7, 3,5 Hz, 1 H) 4,12 - 4,25 (m, J=11,5 Hz, 1 H) 4,96 (d, J=4,9 Hz, 1 H) 5,09 (dd, J=8,6, 3,5 Hz, 1 H) 5,31 (br, s, 1 H) 6,68 (d, J=9,6 Hz, 1 H) 6,75 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 6,88 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,08 (d, J=1,8 Hz, 1 H) 7,15 (dd, J=8,8, 2,3 Hz, 1 H) 7,19 - 7,32 (m, 5 H) 7,34 - 7,41 (m, 1 H) 7,43 (d, J=8,0 Hz, 2 H) 7,60 (d, J=9,2 Hz, 1 H) 7,91 (dd, J=8,6, 2,5 Hz, 1 H) 7,90 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,39 (d, J=2,3 Hz, 1 H)
60	(400 MHz, DMSO-d ₆) 0,80 (s, 9 H) 1,38 - 1,50 (m, 1 H) 1,65 - 1,77 (m, 1 H) 2,62 - 2,88 (m, 4 H) 2,90 - 3,00 (m, 1 H) 2,95 (s, 6 H) 3,50 (s, 3 H) 3,59 (br, s, 1 H) 3,68 (br, s, 1 H) 3,89 (d, J=9,6 Hz, 1 H) 3,96 (br, s, 1 H) 4,14 (dd, J=11,5, 3,5 Hz, 1 H) 4,21 (d, J=11,1 Hz, 1 H) 4,89 (d, J=4,5 Hz, 1 H) 5,09 (dd, J=8,8, 3,7 Hz, 1 H) 5,27 (br, s, 1 H) 6,71 - 6,83 (m, 3 H) 6,96 - 7,05 (m, 1 H) 7,05 - 7,14 (m, 2 H) 7,28 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,20 - 7,27 (m, 2 H) 7,49 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,65 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 7,84 (d, J=9,0 Hz, 1 H) 7,93 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 8,42 (d, J=2,2 Hz, 1 H)
61	(400 MHz, DMSO-d ₆) 0,77 (s, 9 H) 1,39 - 1,51 (m, 1 H) 1,62 - 1,77 (m, 1 H) 2,65 - 2,90 (m, 4 H) 2,98 (d, J=7,0 Hz, 1 H) 3,48 (s, 3 H) 3,60 (br, s, 1 H) 3,72 (br, s, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,84 - 3,92 (m, 1 H) 3,97 (br, s, 1 H) 4,18 (dd, J=11,7, 2,9 Hz, 1 H) 4,27 (d, J=11,5 Hz, 1 H) 4,87 (d, J=4,9 Hz, 1 H) 5,11 (dd, J=8,0, 2,1 Hz, 1 H) 5,38 (d, J=2,9 Hz, 1 H) 6,68 (d, J=9,6 Hz, 1 H) 6,88 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 6,90 (br, s, 1 H) 7,04 - 7,14 (m, 2 H) 7,27 (d, J=8,0 Hz, 5 H) 7,43 (d, J=7,8 Hz, 2 H) 7,60 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 7,92 (d, 1 H) 7,90 (dd, J=8,2, 2,3 Hz, 1 H) 8,38 (d, J=1,8 Hz, 1 H)
63	(400 MHz, DMSO-d ₆) 0,78 (s, 9 H) 1,47 (t, J=10,0 Hz, 1 H) 1,74 (t, J=11,7 Hz, 1 H) 2,69 - 2,87 (m, 3 H) 2,87 - 3,06 (m, 2 H) 3,15 (s, 6 H) 3,49 (s, 3 H) 3,65 (br, s, 1 H) 3,68 (br, s, 1 H) 3,89 (d, J=9,6 Hz, 1 H) 3,92 - 4,00 (m, 1 H) 4,05 (dd, J=11,7, 3,7 Hz, 1 H) 4,09 - 4,17 (m, J=11,5 Hz, 1 H) 4,91 (br, s, 1 H) 5,08 (dd, J=9,0, 3,7 Hz, 1 H) 5,17 (br, s, 1 H) 6,70 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 6,73 (dd, J=9,0, 4,9 Hz, 1 H) 6,83 (dd, J=9,7, 3,0 Hz, 1 H) 6,95 (td, J=8,5, 3,0 Hz, 1 H) 7,17 - 7,32 (m, 5 H) 7,36 - 7,40 (m, 1 H) 7,41 (d, J=8,0 Hz, 2 H) 7,64 (d, J=9,0 Hz, 1 H) 7,81 (d, J=9,0 Hz, 1 H) 8,59 (s, 2 H)
64	(400 MHz, DMSO-d ₆) 0,77 (s, 9 H) 1,35 - 1,44 (m, 1 H) 1,62 - 1,72 (m, 1 H) 2,61 - 2,66 (m, 1 H) 2,69 - 2,83 (m, 2 H) 2,92 - 3,03 (m, 2 H) 3,48 (s, 3 H) 3,57 - 3,65 (m, 1 H) 3,70 - 3,74 (m, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,88 (d, J=10,0 Hz, 1 H) 3,91 - 3,96 (m, 1 H) 4,07 (dd, J=11,7, 3,7 Hz, 1 H) 4,14 (d, J=11,3 Hz, 1 H) 4,85 (d, J=5,3 Hz, 1 H) 5,08 (dd, J=8,6, 3,5 Hz, 1 H) 5,23 (d, J=2,9 Hz, 1 H) 6,67 (d, J=9,4 Hz, 1 H) 6,74 (dd, J=9,0, 4,9 Hz, 1 H) 6,83 (dd, J=9,4, 2,7 Hz, 1 H) 6,88 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 6,96 (td, J=8,4, 3,0 Hz, 1 H) 7,14 - 7,22 (m, 3 H) 7,27 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,35 - 7,41 (m, 1 H) 7,43 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,64 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 7,90 (dd, J=8,6, 2,5 Hz, 1 H) 7,99 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 8,38 (d, J=2,3 Hz, 1 H)
65	(400 MHz, DMSO-d ₆) 0,77 (s, 9 H) 1,35 - 1,44 (m, 1 H) 1,62 - 1,72 (m, 1 H) 2,57 - 2,65 (m, 1 H) 2,65 - 2,84 (m, 2 H) 2,87 - 3,02 (m, 2 H) 3,47 (s, 3 H) 3,55 - 3,63 (m, 1 H) 3,74 (br, s, 1 H) 3,88 (d, J=9,6 Hz, 1 H) 3,93 (br, s, 1 H) 3,95 (s, 3 H) 4,07 (dd, J=11,5, 3,7 Hz, 1 H) 4,15 (d, J=11,3 Hz, 1 H) 4,85 (d,

ES 2 536 774 T3

Comp. n°	RMN ¹ H (δ ppm)
	<i>J</i> =5,5 Hz, 1 H) 5,09 (dd, <i>J</i> =8,9, 3,6 Hz, 1 H) 5,22 (d, <i>J</i> =3,1 Hz, 1 H) 6,67 (d, <i>J</i> =9,6 Hz, 1 H) 6,73 (dd, <i>J</i> =8,9, 4,8 Hz, 1 H) 6,81 (dd, <i>J</i> =9,4, 2,7 Hz, 1 H) 6,95 (td, <i>J</i> =8,6, 2,9 Hz, 1 H) 6,97 - 7,04 (m, 3 H) 7,24 - 7,35 (m, 1 H) 7,31 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 2 H) 7,51 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 2 H) 7,64 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H) 7,95 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H) 8,83 (s, 2 H)
66	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 0,77 (s, 9 H) 1,39 - 1,48 (m, 1 H) 1,70 - 1,78 (m, 1 H) 2,19 (s, 3 H) 2,69 - 2,80 (m, 3 H) 2,80 - 2,90 (m, 1 H) 2,92 - 3,01 (m, 1 H) 3,48 (s, 3 H) 3,68 (br, s, 2 H) 3,88 (d, <i>J</i> =10,0 Hz, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 4,01 (br, s, 1 H) 4,01 (dd, <i>J</i> =11,5, 4,1 Hz, 1 H) 4,08 (dd, <i>J</i> =8,8, 3,5 Hz, 1 H) 4,88 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1 H) 5,05 (d, <i>J</i> =3,9 Hz, 1 H) 5,07 (d, <i>J</i> =3,1 Hz, 1 H) 6,61 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1 H) 6,65 (d, <i>J</i> =9,6 Hz, 1 H) 6,86 - 6,92 (m, 3 H) 7,06 - 7,13 (m, 2 H) 7,20 - 7,29 (m, 2 H) 7,27 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 2 H) 7,43 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 2 H) 7,61 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1 H) 7,77 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 1 H) 7,91 (dd, <i>J</i> =8,6, 2,5 Hz, 1 H) 8,39 (d, <i>J</i> =2,1 Hz, 1 H)
67	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 0,78 (s, 9 H) 1,41 - 1,53 (m, 1 H) 1,68 - 1,80 (m, 1 H) 2,65 - 2,87 (m, 3 H) 2,87 - 3,08 (m, 2 H) 3,48 (s, 3 H) 3,60 - 3,72 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 3,90 (d, <i>J</i> =11,5 Hz, 1 H) 3,93 - 4,02 (m, 1 H) 4,05 (dd, <i>J</i> =11,7, 3,5 Hz, 1 H) 4,13 (d, <i>J</i> =11,3 Hz, 1 H) 4,96 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1 H) 5,08 (dd, <i>J</i> =8,8, 3,5 Hz, 1 H) 5,23 (br, s, 1 H) 6,69 (d, <i>J</i> =9,8 Hz, 1 H) 6,73 (dd, <i>J</i> =9,0, 4,9 Hz, 1 H) 6,83 (dd, <i>J</i> =9,4, 3,1 Hz, 1 H) 6,88 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H) 6,95 (td, <i>J</i> =8,5, 3,1 Hz, 1 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H) 7,25 - 7,32 (m, 3 H) 7,35 - 7,41 (m, 1 H) 7,44 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 2 H) 7,64 (d, <i>J</i> =9,4 Hz, 1 H) 7,87 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 1 H) 7,91 (dd, <i>J</i> =8,7, 2,6 Hz, 1 H) 8,38 (d, <i>J</i> =2,1 Hz, 1 H)
68	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 1,17 - 1,38 (m, 2 H) 1,39 - 1,53 (m, 1 H) 1,77 - 1,89 (m, 1 H) 2,64-2,94 (m, 5 H) 2,95 - 3,05 (m, 1 H) 3,06 (s, 6 H) 3,48 (dd, <i>J</i> =9,6, 5,5 Hz, 1 H) 3,52 - 3,79 (m, 6 H) 4,07 (dd, <i>J</i> =11,9, 3,7 Hz, 1 H) 4,15 (d, <i>J</i> =11,5 Hz, 1 H) 4,80 (dt, <i>J</i> =8,1, 5,7 Hz, 0 H) 4,89 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1 H) 5,10 (dd, <i>J</i> =8,5, 3,6 Hz, 1 H) 5,27 (br, s, 1 H) 5,46 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 1 H) 6,71 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H) 6,74 (dd, <i>J</i> =9,0, 4,9 Hz, 1 H) 6,80 (dd, <i>J</i> =9,4, 2,7 Hz, 1 H) 6,96 (td, <i>J</i> =8,5, 2,8 Hz, 1 H) 7,08 - 7,18 (m, 3 H) 7,25 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 2 H) 7,24 - 7,33 (m, 2 H) 7,46 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 2 H) 7,77 (dd, <i>J</i> =9,0, 2,5 Hz, 2 H) 7,82 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 1 H) 8,38 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1 H)
69	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 0,78 (s, 9 H), 1,30 - 1,47 (m, 3 H), 1,74 (t, <i>J</i> =11,4 Hz, 1 H), 2,48 (d, <i>J</i> =4,5 Hz, 3 H), 2,59 (dd, <i>J</i> =13,7, 10,8 Hz, 1 H), 2,64 - 2,84 (m, 4 H), 2,90 - 2,99 (m, 1 H), 3,05 (s, 6 H), 3,49 - 3,57 (m, 2 H), 3,59 - 3,72 (m, 3 H), 3,83 (dd, <i>J</i> =9,5, 6,0 Hz, 1 H), 4,12 (d, <i>J</i> =9,5 Hz, 1 H), 4,85 - 4,93 (m, 2 H), 5,50 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1 H), 6,70 (d, <i>J</i> =8,9 Hz, 1 H), 7,01 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 1 H), 7,05 - 7,10 (m, 1 H), 7,12 - 7,17 (m, 2 H), 7,21 (m, 3 H), 7,41 - 7,48 (m, 3 H), 7,56 - 7,78 (m, 2 H), 8,38 (d, <i>J</i> =2,5 Hz, 1 H)
70	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 1,17 - 1,24 (m, 1 H) 1,28 - 1,38 (m, 1 H) 1,41 - 1,50 (m, 1 H) 1,73 - 1,82 (m, 1 H) 2,55 - 2,68 (m, 1 H) 2,68 - 2,83 (m, 3 H) 2,89 - 2,98 (m, 2 H) 3,48 (dd, <i>J</i> =9,6, 5,5 Hz, 1 H) 3,53 - 3,66 (m, 3 H) 3,69 - 3,77 (m, 3 H) 3,73 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 4,11 (dd, <i>J</i> =11,7, 3,3 Hz, 1 H) 4,20 (d, <i>J</i> =11,4 Hz, 1 H) 4,77 - 4,84 (m, 2 H) 5,12 (dd, <i>J</i> =8,6, 2,9 Hz, 1 H) 5,32 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1 H) 5,46 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H) 6,73 - 6,80 (m, 4 H) 6,88 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H) 7,06 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1 H) 7,09 (d, <i>J</i> =9,6 Hz, 1 H) 7,12 - 7,22 (m, 2 H) 7,29 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 2 H) 7,52 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 2 H) 7,87 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H) 7,95 (dd, <i>J</i> =8,6, 2,3 Hz, 1 H) 8,43 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1 H)
73	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 1,17 - 1,37 (m, 2 H) 1,41 - 1,50 (m, 1 H) 1,76 - 1,86 (m, 1 H) 2,65 - 2,86 (m, 4 H) 2,94 - 3,04 (m, 2 H) 3,49 (dd, <i>J</i> =9,6, 5,5 Hz, 1 H) 3,53 - 3,67 (m, 3 H) 3,68 - 3,77 (m, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 4,10 (dd, <i>J</i> =11,7, 3,3 Hz, 1 H) 4,19 (d, <i>J</i> =11,5 Hz, 1 H) 4,76 - 4,85 (m, 2 H) 5,10 (dd, <i>J</i> =8,5, 3,2 Hz, 1 H) 5,29 (d, <i>J</i> =3,3 Hz, 1 H) 5,46 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 1 H) 6,76 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H) 6,88 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 7,07 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1 H) 7,12 - 7,22 (m, 3 H) 7,25 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 1 H) 7,30 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 2 H) 7,41 (t, <i>J</i> =7,8 Hz, 1 H) 7,52 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 2 H) 7,90 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H) 7,95 (dd, <i>J</i> =8,6, 2,5 Hz, 1 H) 8,43 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1 H)
74	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 1,21 - 1,46 (m, 3 H) 1,74 - 1,88 (m, 2 H) 1,89 - 2,04 (m, 1 H) 2,56 - 2,95 (m, 8 H) 3,49 (dd, <i>J</i> =9,6, 5,3 Hz, 1 H) 3,53 - 3,81 (m, 6 H) 3,88 (s, 3 H) 4,72 (d, <i>J</i> =3,7 Hz, 1 H) 4,82 - 4,90 (m, 3 H) 5,48 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 1 H) 6,66 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H) 6,89 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H) 7,07 - 7,21 (m, 4 H) 7,29 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 2 H) 7,22 - 7,29 (m, 2 H) 7,53 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 2 H) 7,66 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 1 H) 7,97 (dd, <i>J</i> =8,7, 2,6 Hz, 1 H) 8,44 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1 H)
78	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 1,10 - 1,20 (m, 1 H) 1,21 - 1,36 (m, 1 H) 1,46 - 1,59 (m, 1 H) 1,75 - 1,88 (m, 1 H) 2,63 - 2,75 (m, 1 H) 2,75 - 2,84 (m, 2 H) 2,84 - 2,95 (m, 1 H) 2,95 - 3,07 (m, 2 H) 3,43 (ud, <i>J</i> =9,5, 5,0 Hz, 1 H) 3,49 - 3,75 (m, 5 H) 3,75 - 3,86 (m, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 4,08 (dd, <i>J</i> =11,7, 2,9 Hz, 0 H) 4,19 (d, <i>J</i> =11,3 Hz, 0 H) 4,67 - 4,78 (m, 1 H) 4,96 (d, <i>J</i> =4,3 Hz, 1 H) 5,03 - 5,19 (m, 1 H) 5,35 - 5,52 (m, 2 H) 6,75 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 3 H) 6,89 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 7,14 (dd, <i>J</i> =8,6, 2,1 Hz, 1 H) 7,18 (d, <i>J</i> =9,6 Hz, 1 H) 7,21 - 7,37 (m, 5 H) 7,37 - 7,46 (m, 1 H) 7,52 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 2 H) 7,82 (d, <i>J</i> =79,2 Hz, 1 H) 7,95 (dd, <i>J</i> =8,5, 2,2 Hz, 1 H) 8,43 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1 H)

ES 2 536 774 T3

Comp. n°	RMN ¹ H (δ ppm)
79	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 1,17 - 1,37 (m, 2 H) 1,44 - 1,53 (m, 1 H) 1,76 - 1,86 (m, 1 H) 2,67 - 2,84 (m, 3 H) 2,85 - 2,93 (m, 1 H) 2,94 - 3,09 (m, 2 H) 3,05 (s, 6 H) 3,46 - 3,52 (m, 1 H) 3,52 - 3,80 (m, 6 H) 4,05 - 4,13 (m, 1 H) 4,19 (d, <i>J</i> =11,3 Hz, 1 H) 4,75 - 4,82 (m, 1 H) 4,86 (d, <i>J</i> =4,5 Hz, 1 H) 5,10 (br, s, 1 H) 5,32 (s, 1 H) 5,45 (d, <i>J</i> =4,7 Hz, 1 H) 6,75 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1 H) 6,70 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H) 7,02 - 7,19 (m, 5 H) 7,21 - 7,31 (m, 4 H) 7,45 (d, <i>J</i> =7,2 Hz, 2 H) 7,77 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1 H) 7,82 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H) 8,37 (br, s, 1 H)
81	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 1,14 - 1,26 (m, 1 H) 1,26 - 1,39 (m, 1 H) 1,42 - 1,55 (m, 1 H) 1,74 - 1,87 (m, 1 H) 2,64 - 2,84 (m, 4 H) 2,84 - 2,94 (m, 1 H) 2,94 - 3,09 (m, 1 H) 3,45 - 3,53 (m, 1 H) 3,53 - 3,67 (m, 3 H) 3,68 - 3,79 (m, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 4,18 (dd, <i>J</i> =11,7, 2,9 Hz, 1 H) 4,28 (d, <i>J</i> =11,3 Hz, 0 H) 4,79 (dt, <i>J</i> =8,0, 5,8 Hz, 1 H) 4,87 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 1 H) 5,13 (dd, <i>J</i> =8,4, 2,9 Hz, 1 H) 5,43 (d, <i>J</i> =3,5 Hz, 0 H) 5,46 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 1 H) 6,85 - 6,92 (m, 2 H) 7,07 - 7,18 (m, 3 H) 7,29 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 2 H) 7,22 - 7,29 (m, 3 H) 7,52 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 2 H) 7,86 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 0 H) 7,95 (dd, <i>J</i> =8,6, 2,5 Hz, 1 H) 8,42 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1 H)
82	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 0,67 (d, <i>J</i> =6,4 Hz, 3 H) 0,79 - 0,98 (m, 1 H) 1,21 - 1,66 (m, 9 H) 1,67 - 1,78 (m, 1 H) 2,56 - 2,84 (m, 6 H) 3,25 (t, <i>J</i> =10,5 Hz, 1 H) 3,34 (br, s, 1 H) 3,47 - 3,72 (m, 5 H) 3,83 (dd, <i>J</i> =9,6, 6,0 Hz, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 4,25 (d, <i>J</i> =3,3 Hz, 1 H) 4,81 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H) 4,88 (dt, <i>J</i> =8,2, 5,7 Hz, 1 H) 5,50 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 1 H) 6,89 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H) 7,04 - 7,31 (m, <i>J</i> =8,2 Hz, 2 H) 7,04 - 7,26 (m, 6 H) 7,52 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 2 H) 7,96 (dd, <i>J</i> =8,6, 2,5 Hz, 1 H) 8,44 (d, <i>J</i> =2,5 Hz, 1 H)
83	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 0,73 (d, <i>J</i> =6,0 Hz, 3 H), 0,84 (s, 9 H), 0,96 - 0,99 (m, 1 H), 1,35 (t, <i>J</i> =10,2 Hz, 1 H), 1,42 - 1,45 (m, 1 H), 1,49 (t, <i>J</i> =12,2 Hz, 1 H), 1,81 - 1,71 (m, 3 H), 2,56 - 2,71 (m, 5 H), 2,73 - 2,96 (m, 3 H), 3,36 - 3,40 (m, 1 H), 3,44 - 3,46 (m, 1 H), 3,52 (s, 3 H), 3,71 (q, <i>J</i> =3,9 Hz, 1 H), 3,84 (q, <i>J</i> =7,8 Hz, 1 H), 3,88 (d, <i>J</i> =9,8 Hz, 1 H), 4,41 (d, <i>J</i> =3,8 Hz, 1 H), 4,86 (d, <i>J</i> =5,0 Hz, 1 H), 6,75 (d, <i>J</i> =9,6 Hz, 1 H), 7,05 - 7,08 (m, 2 H), 7,14 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H), 7,18 - 7,24 (m, 4 H), 7,41 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 2 H), 7,62 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H)
84	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 0,71 (s, 9 H), 0,82 (s, 9 H), 1,31 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 3 H), 1,38 (t, <i>J</i> =10,8 Hz, 1 H), 1,52 (t, <i>J</i> =12,2 Hz, 1 H), 2,47 (d, <i>J</i> =4,4 Hz, 3 H), 2,57 - 2,70 (m, 3 H), 2,78 (dd, <i>J</i> =13,0, 6,4 Hz, 1H), 2,92 (q, <i>J</i> =7,2 Hz, 1 H), 2,99 (m, 1 H), 3,43 (d, <i>J</i> =10,3 Hz, 1 H), 3,52 (s, 3 H), 3,85 (q, <i>J</i> =7,8 Hz, 1 H), 3,90 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1 H), 4,05 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1 H), 5,02 (s, 1 H), 6,82 (d, <i>J</i> =9,6 Hz, H), 6,98 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 1 H), 7,05 (t, <i>J</i> =9,3 Hz, 1 H), 7,12 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 1 H), 7,18 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 1 H), 7,19 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 2 H), 7,41 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 2 H), 7,57 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> =8,9 Hz, 1 H), 7,81 (q, <i>J</i> =4,3 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H)
87	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 0,75 (d, <i>J</i> =6,1 Hz, 3 H), 0,87 (s, 9 H), 1,07 (dd, <i>J</i> =8,5, 14,7 Hz, 1 H), 1,30 - 1,48 (m, 2 H), 1,48 - 1,59 (m, 1 H), 1,69 - 1,87 (m, 3 H), 2,55 - 2,70 (m, 2 H), 2,70 - 2,86 (m, 3 H), 3,05 (s, 6 H), 3,35 - 3,42 (m, 1 H), 3,55 (s, 3 H), 3,43 - 3,59 (m, 1 H), 3,69 (d, <i>J</i> =4,1 Hz, 1 H), 3,78 - 3,97 (m, 2 H), 4,40 (d, <i>J</i> =3,6 Hz, 1 H), 4,85 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1 H), 6,70 (d, <i>J</i> =8,9 Hz, 1 H), 6,77 (d, <i>J</i> =9,6 Hz, 1 H), 6,99 - 7,30 (m, 7 H), 7,50 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 2 H), 7,69 (d, <i>J</i> =8,9 Hz, 1 H), 7,74 (dd, <i>J</i> =2,6, 8,9 Hz, 1 H), 8,35 (d, <i>J</i> =2,6 Hz, 1H)
88	(400 MHz, CLOROFORM- <i>d</i>) 0,91 (s, 18 H) 1,64 - 1,86 (m, 2 H) 2,73 (d, <i>J</i> =4,3 Hz, 3 H) 2,75 - 2,82 (m, 1 H) 2,85 - 2,99 (m, 4 H) 3,59 (s, 3 H) 3,80 - 3,91 (m, 2 H) 3,96 (s, 3 H) 4,04 - 4,13 (m, 1 H) 4,15 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H) 4,25 (br, s, 1H) 5,45 (br, s, 1 H) 5,88 (br, s, 1 H) 6,44 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1 H) 6,61 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H) 6,78 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H) 6,85 - 6,98 (m, 3 H) 7,08 - 7,16 (m, 1 H) 7,23 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 2 H) 7,36 (d, <i>J</i> =7,2 Hz, 2 H) 7,70 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H)
89	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 0,58 (d, <i>J</i> =6,4 Hz, 3 H) 0,81 (s, 9 H) 0,81 - 0,92 (m, 1 H) 1,17 - 1,43 (m, 3 H) 1,43 - 1,66 (m, 5 H) 2,57 - 2,83 (m, 5 H) 3,05 (s, 6 H) 3,14 - 3,24 (m, 1 H) 3,30 (br, s, 1 H) 3,48 (br, s, 1 H) 3,51 (s, 3 H) 3,81 - 3,89 (m, 1 H) 3,89 (d, <i>J</i> =9,4 Hz, 1 H) 4,22 (d, <i>J</i> =3,3 Hz, 1 H) 4,81 (d, <i>J</i> =4,7 Hz, 1 H) 6,71 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H) 6,79 (d, <i>J</i> =9,6 Hz, 1 H) 7,09 (d, <i>J</i> =9,6 Hz, 1 H) 7,05 (dd, <i>J</i> =7,6, 1,2 Hz, 1 H) 7,15 - 7,26 (m, 5 H) 7,39 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 2 H) 7,61 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 1 H) 7,74 (dd, <i>J</i> =9,0, 2,5 Hz, 1 H) 8,35 (d, <i>J</i> =2,1 Hz, 1 H)
90	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 0,71 (s, 9 H), 0,82 (s, 9 H), 1,40 (t, <i>J</i> =11,5, 1 H), 1,53 (t, <i>J</i> =12,3 Hz, 1 H), 2,47 (d, <i>J</i> =4,4 Hz, 3 H), 2,56 - 2,71 (m, 3 H), 2,79 (dd, <i>J</i> =13,2, 6,8 Hz, 1H), 2,86 - 2,96 (m, 1H), 3,05 (s, 6 H), 3,41 - 3,49 (m, 1 H), 3,52 (s, 3 H), 3,86 (q, <i>J</i> =7,3 Hz, 1 H), 3,90 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1 H), 4,05 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1 H), 4,86 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, H), 6,71 (d, <i>J</i> =8,9 Hz, 1 H), 6,83 (d, <i>J</i> =9,6 Hz, 1 H), 6,98 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 1 H), 7,04 (dd, <i>J</i> =10,5, 8,5 Hz, 1 H), 7,11 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 1 H), 7,17 - 7,21 (m, 3 H), 7,40 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 2 H), 7,45 (d, <i>J</i> =9,5 Hz, 1 H), 7,61 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H), 7,72 - 7,80 (m, 2 H), 8,35 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1 H)
91	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 0,58 (d, <i>J</i> =6,4 Hz, 3 H) 0,76 - 0,93 (m, 1 H) 0,81 (s, 9 H) 1,20 - 1,34 (m, 2 H) 1,35 - 1,46 (m, 1 H) 1,47 - 1,66 (m, 5 H) 2,57 - 2,89 (m, 5 H) 3,21 (t, <i>J</i> =10,0 Hz, 1 H) 3,34 (br, s, 1 H) 3,51 (br, s, 1 H) 3,50 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 3,89 - 3,94 (m, 2 H) 4,23 (d, <i>J</i> =2,7 Hz, 1 H) 4,87 (d, <i>J</i> =4,5 Hz, 1 H) 6,80 (d, <i>J</i> =9,8 Hz, 1 H) 6,89 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H) 7,15 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1 H) 7,18 - 7,23 (m, 3 H)

ES 2 536 774 T3

Comp. nº	RMN ¹ H (δ ppm)
	7,25 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,36 (dd, 1 H) 7,46 (d, J=8,0 Hz, 2 H) 7,63 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 7,93 (dd, J=8,6, 2,5 Hz, 1 H) 8,41 (d, J=2,3 Hz, 1 H)
92	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) 0,91 (s, 9 H) 0,94 (s, 9 H) 1,65 - 1,76 (m, 1 H) 1,76 - 1,88 (m, 1 H) 2,65 (dd, J=12,2, 5,6 Hz, 1 H) 2,84 - 2,97 (m, 4 H) 3,22 - 3,32 (m, 1 H) 3,34 (s, 3 H) 3,38 - 3,44 (m, 2 H) 3,44 - 3,55 (m, 1 H) 3,59 (s, 3 H) 3,63 - 3,69 (m, 1 H) 3,83 (d, J=10,4 Hz, 1 H) 3,90 (d, J=9,2 Hz, 1 H) 3,97 (s, 3 H) 4,10 - 4,16 (m, 1 H) 4,20 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 4,34 (br, s, 1 H) 5,50 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 6,18 (br, s, 1 H) 6,51 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 6,63 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 6,71 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 6,75 - 6,85 (m, 2 H) 6,78 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,10 (td, J=7,8, 6,3 Hz, 1 H) 7,23 (d, J=7,8 Hz, 2 H) 7,36 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 7,70 (dd, J=8,4, 1,6 Hz, 1 H) 8,31 (d, J=1,8 Hz, 1 H)
93	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,81 (s, 9 H), 1,43 (ddd, J=13,2,10,9, 3,2 Hz, 1 H), 1,68 (t, J=11,9 Hz, 1 H), 1,74 - 1,83 (m, 1 H), 1,90 - 2,00 (m, 1 H), 2,63 (dt, J=16,4, 4,7 Hz, 1 H), 2,66 - 2,74 (m, 2 H), 2,78 - 2,86 (m, 3 H), 2,86 - 2,92 (m, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 3,55 (br, d, J=10,0 Hz, 1 H), 3,77 (br, s, 1 H), 3,85 - 3,89 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,96 (br, q, J=7,8, 7,8, 7,8 Hz, 1 H), 4,50 (d, J=3,7 Hz, 1 H), 4,74 (br, s, 1 H), 4,84 (br, d, J=8,9 Hz, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 6,64 (d, J=5,2 Hz, 1 H), 6,87 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,04 - 7,10 (m, 2 H), 7,12 (d, J=5,2 Hz, 1 H), 7,20 - 7,23 (m, 1 H), 7,24 - 7,27 (m, 1 H), 7,28 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 7,47 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 7,50 (d, J=9,1 Hz, 1 H), 7,58 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,92 (dd, J=8,6, 2,6 Hz, 1 H), 8,40 (d, J=2,6 Hz, 1 H)
94	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 0,59 (d, J=6,4 Hz, 3 H) 0,80 (s, 9 H) 0,82 - 0,93 (m, 1 H) 1,21 - 1,41 (m, 3 H) 1,46 - 1,67 (m, 5 H) 2,54 - 2,66 (m, 2 H) 2,74 - 2,90 (m, 3 H) 3,20 (t, J=10,3 Hz, 1 H) 3,34 (br, s, 1 H) 3,47 (br, s, 1 H) 3,49 (s, 3 H) 3,83 - 3,91 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 4,25 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 4,81 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 6,75 (d, J=9,6 Hz, 1 H) 6,89 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 7,15 (d, J=7,2 Hz, 2 H) 7,25 (d, J=8,2 Hz, 3 H) 7,36 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,63 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 7,94 (dd, J=8,7, 2,6 Hz, 1 H) 8,41 (d, J=2,1 Hz, 1 H)
96	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 0,58 (d, J=6,4 Hz, 3 H) 0,81 (s, 9 H) 0,80 - 0,88 (m, 1 H) 1,21 - 1,65 (m, 8 H) 2,59 - 2,84 (m, 5 H) 3,15 - 3,24 (m, 1 H) 3,29 - 3,36 (m, 1 H) 3,48 (br, s, 1 H) 3,49 (s, 3 H) 3,83 - 3,89 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 4,22 (d, J=3,3 Hz, 1 H) 4,82 (d, J=4,9 Hz, 1 H) 6,78 (d, J=9,4 Hz, 1 H) 6,89 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,05 (dd, J=7,4, 1,2 Hz, 1 H) 7,09 (d, J=9,4 Hz, 1 H) 7,15 - 7,27 (m, 3 H) 7,24 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,45 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,62 (d, J=9,0 Hz, 1 H) 7,93 (dd, J=8,6, 2,5 Hz, 1 H) 8,40 (d, J=2,1 Hz, 1 H)
98	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 0,72 (s, 9 H) 0,82 (s, 9 H) 1,38 - 1,48 (m, 1 H) 1,53 - 1,62 (m, 1 H) 2,62 - 2,74 (m, 2 H) 2,75 - 2,86 (m, 2 H) 2,89 - 2,98 (m, 1 H) 3,02 - 3,18 (m, 2 H) 3,21 (s, 3 H) 3,25 (t, J=5,9 Hz, 2 H) 3,51 (s, 3 H) 3,48 (br, s, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,91 (d, J=9,6 Hz, 2 H) 4,12 (d, J=9,6 Hz, 1 H) 4,93 (br, s, 1 H) 6,84 (d, J=9,6 Hz, 1 H) 6,90 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,09 - 7,21 (m, 3 H) 7,25 (d, J=8,0 Hz, 2 H) 7,35 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 7,43 (d, J=10,0 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=8,0 Hz, 2 H) 7,64 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 7,94 (dd, J=8,5, 2,6 Hz, 1 H) 7,94 (br, s, 1 H) 8,41 (d, J=2,1 Hz, 1 H)
99	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,72 (d, J=6,0 Hz, 3 H) 0,80 (s, 9 H) 0,90 - 1,03 (m, 1 H) 1,31 - 1,47 (m, 2 H) 1,47 - 1,59 (m, 1 H) 1,66 - 1,85 (m, 3 H) 2,58 - 2,69 (m, 2 H) 2,71 - 2,85 (m, 3 H) 3,35 - 3,43 (m, 1 H) 3,44 - 3,52 (m, 1 H) 3,49 (s, 3 H) 3,65 - 3,72 (m, 1 H) 3,83 - 3,93 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 4,40 (d, J=3,7 Hz, 1 H) 4,86 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 6,76 (d, J=9,4 Hz, 1 H) 6,89 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 7,08 (d, J=6,6 Hz, 2 H) 7,12 - 7,23 (m, 3 H) 7,25 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,45 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,62 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,93 (dd, J=8,7, 2,6 Hz, 1 H) 8,41 (d, J=2,3 Hz, 1 H)
100	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,81 (s, 9 H) 0,99 - 1,67 (m, 10 H) 2,55 - 2,87 (m, 5 H) 3,36 - 3,46 (m, 2 H) 3,46 - 3,50 (m, 1 H) 3,50 (s, 3 H) 3,80 - 3,93 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 4,42 (d, J=2,7 Hz, 1 H) 4,86 (d, J=4,3 Hz, 1 H) 6,79 (d, J=9,6 Hz, 1 H) 6,89 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,01 - 7,13 (m, 2 H) 7,13 - 7,24 (m, 3 H) 7,25 (d, J=7,8 Hz, 2 H) 7,47 (d, J=7,6 Hz, 2 H) 7,61 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,95 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 8,35 - 8,50 (m, 1 H)
102	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 0,78 (s, 9 H) 1,38 - 1,51 (m, 1 H) 1,63 - 1,75 (m, 1 H) 2,10 (s, 3 H) 2,63 - 2,88 (m, 4 H) 2,96 (m, J=6,8 Hz, 1 H) 3,48 (s, 3 H) 3,61 (br, s, 1 H) 3,69 (br, s, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,89 - 3,91 (m, 1 H) 3,93 (br, s, 1 H) 4,06 - 4,17 (m, 2 H) 4,87 (d, J=4,5 Hz, 1 H) 5,03 - 5,10 (m, 1 H) 5,15 (br, s, 1 H) 6,61 - 6,72 (m, 2 H) 6,88 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 6,84 - 6,90 (m, 1 H) 7,03 - 7,14 (m, 2 H) 7,20 - 7,31 (m, 4 H) 7,42 (s, 2 H) 7,62 (d, J=9,0 Hz, 1 H) 7,84 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 7,90 (dd, J=8,6, 2,5 Hz, 1 H) 8,38 (d, J=2,3 Hz, 1 H)

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Ensayo antiviral general

Se obtuvieron células MT4-LTR-EGFP transfectando células MT4 con un constructo seleccionable que abarca las secuencias que codifican la repetición terminal larga (LTR) del VIH como promotor para la expresión de la proteína fluorescente verde mejorada (EGFP) y la posterior selección de células transfectadas permanentemente.

- 5 La actividad antiviral sobre distintas cepas del VIH-1 se determinó en un ensayo de replicación del virus basado en células. Aquí se infectaron células MT4-LTR-EGFP (150.000 células/ml) (multiplicidad de infección [MOI] de 0,0025) en presencia o ausencia de distintas concentraciones de inhibidores. Se usaron dos metodologías para la lectura, ya sea la cuantificación de la fluorescencia de GFP al tercer día posterior a la infección, o la cuantificación de la viabilidad celular usando rezazurina (tal como lo describieron Fields, R. D., y M. V. Lancaster (1993) Am. Biotechnol. Lab. 11:48-50) al cuarto día posterior a la infección. Ambos métodos demostraron curvas de respuesta frente a la dosis que fueron similares, a partir de las cuales se pudo determinar la EC50.

Ensayo general de toxicidad

- 15 La toxicidad de los inhibidores se determina en paralelo sobre células MT4 infectadas de forma simulada (150.000 células/ml) transformadas de forma estable con un gen informador CMV-EGFP y cultivadas en presencia o ausencia de concentraciones del compuesto de ensayo. Se usaron dos metodologías para la lectura, ya sea la cuantificación de la fluorescencia de GFP al tercer día, o la cuantificación de viabilidad celular usando rezazurina al cuarto día. Ambos métodos demostraron curvas de respuesta frente a la dosis que fueron similares, a partir de las cuales se pudo determinar la CC50.

50% HS-Rezazurina

- 20 Para el ensayo antiviral en presencia de 50% de suero humano, se infectaron células MT-4 con VIH-1 IIB a una MOI de 0,001 a 0,01 CCID50/célula en medio RPMI1640. Al cabo de 1 h de incubación, las células se lavaron y colocaron en placas de 96 pocillos que contenían diluciones en serie del compuesto en presencia de 10% de suero fetal bovino (FCS), o suero humano al 50%. Tras 4 días de incubación se determinó la EC50 en presencia de suero humano al 50% mediante un ensayo de viabilidad celular usando rezazurina.

- 25 Tabla 4

En la tabla siguiente, las Cepas A, B, y C son aislados clínicos que incluyen las siguientes mutaciones con resistencia al inhibidor de la proteasa en el dominio de la proteasa (no se mencionan las mutaciones de fondo).

B	M046I	I050V
A	M046I	I084V
C	G048G/V	V082A

La última columna enumera los resultados para la cepa de tipo salvaje IIB en presencia de células MT-4 de suero humano al 50%.

Comp. nº	HIV-IIIB	TOX-MT4CMV	TOX-MT4LTR	A	B	C	HIV-IIIB + 50%HS
	nM	µM	µM	EC ₅₀ , nM	EC ₅₀ , nM	EC ₅₀ , nM	EC ₅₀ , nM
1	7,7	>32		5,7	4,8	3,7	39,3
2	3,0	>32		3,3	2,2	1,1	19,7
3	2,6	>32		2,3	3,5	2,4	13,6
4	5,6	>32		3,9	3,9	2,7	31,2
5	4,7	>32		5,4	4,4	5,1	28,6
6	3,2	>32		3,9	2,7	1,5	15,2
7	1,6	>32	>49	1,5	0,9	0,8	10,4
8	1,8	>32	>49	2,0	1,2	1,0	12,4
9	8,8	>27		8,8	6,6	3,7	31,7
10	3,2	>32		4,0	2,5	1,7	20,1

ES 2 536 774 T3

Comp. nº	HIV-IIIB	TOX-MT4CMV	TOX-MT4LTR	A	B	C	HIV-IIIB + 50%HS
	nM	µM	µM	EC ₅₀ , nM	EC ₅₀ , nM	EC ₅₀ , nM	EC ₅₀ , nM
11	4,2	>32		3,9	3,5	2,1	22,4
12	4,0	>32		3,7	3,0	2,2	35,7
13	4,7	>32		4,6	3,0	2,4	22,6
14	3,0	>32		3,5	2,1	1,3	24,6
15	2,0	>32		2,1	1,2	1,3	8,7
16	2,5	>32		2,0	1,3	1,1	6,6
17	1,9	>32		2,0	1,2	1,1	6,4
18	2,7	>32	>32	3,0	2,0	1,6	14,0
19	5,3	>27		3,7	2,4	1,8	22,1
20	3,1	6		7,4	3,1	2,7	11,2
21	6,1	>32		3,8	3,2	3,6	34,9
22	3,8	>32		3,5	2,6	2,1	26,4
23	3,0	19		3,7	2,4	2,0	12,3
24	3,3	>32		3,3	1,9	1,7	16,1
25	4,9	>32		4,6	2,7	2,5	26,4
26	5,0	>32		4,2	3,4	3,2	15,4
27	3,1	>32	>32	2,8	2,2	1,6	10,7
28	3,2	>32		3,1	2,1	1,4	22,5
29	5,5	10		6,6	3,4	3,1	13,7
30	4,0	>32		5,9	2,8	2,5	17,4
31	7,0	>32		5,0	3,2	3,4	26,4
32	5,9	2,2		5,0	3,7	3,1	28,6
33	2,5	>32		1,5	1,0	0,9	9,8
34	2,7	>32	>32	2,0	1,5	1,3	10,0
35	2,1	>32	>32	4,0	2,2	2,0	8,4
36	2,9	>32	>32	2,4	1,4	1,3	14,3
37	1,7	>32	>32	2,5	0,9	0,8	4,6
38	7,1	10		4,4	3,6	2,6	37,9
39	3,0	>32	>32	3,9	2,1	1,3	16,4
40	2,4	>32	>32	1,6	1,0	0,8	11,2
41	3,0	>32	>32	2,4	1,2	1,1	10,5
42	4,2	>32	>32	7,2	4,1	3,9	23,7
43	2,0		>32	1,7	1,0	1,1	10,6

ES 2 536 774 T3

Comp. nº	HIV-IIIB	TOX-MT4CMV	TOX-MT4LTR	A	B	C	HIV-IIIB + 50%HS
	nM	µM	µM	EC ₅₀ , nM	EC ₅₀ , nM	EC ₅₀ , nM	EC ₅₀ , nM
44	3,2		>32	3,2	2,2	2,0	13,7
45	3,5		>32	1,2	0,8	0,7	5,2
46	5,3		10	9,4	5,6	3,7	34,6
47	3,2		>32	11,1	6,8	5,5	10,4
48	3,8		>32	2,6	2,2	1,3	7,5
49	4,1		>32	5,2	3,5	2,9	19,0
50	2,8		>32	2,0	1,4	1,1	6,9
51	3,0		>32	2,3	1,5	1,3	7,0
52	1,8		>32	1,2	0,9	0,7	6,2
53	2,3		>32	4,1	2,0	2,0	9,5
54	4,8		>32	2,7	2,1	1,6	19,8
55	2,7		>32	2,1	1,5	1,2	12,5
56	2,6		>32	1,4	1,2	0,7	8,4
57	1,9		>32	1,9	0,9	0,8	8,7
58	3,9		>32	6,0	2,5	1,8	13,3
59	1,2		>32	0,9	0,6		5,8
60	4,1		10	2,6	1,9	1,2	25,2
61	4,1		>32	3,0	2,1	1,6	16,1
62	3,2		>32	2,2	1,5	0,9	16,3
63	1,5		>32	1,2	0,7	0,6	9,4
64	2,6		>32	3,0	1,6	1,3	15,1
65	9,1		>32	4,5	3,6	2,3	24,7
66	0,9		>32	0,8	0,8	0,5	7,7
67	2,9	>32	>32	2,1	1,2	1,0	5,3
68	3,0	>32		2,2	1,5	1,3	9,4
69	11,6	>32		11,6	7,0	5,7	26,6
70	2,6	>32	>32	1,6	1,6	1,2	11,4
71	2,1	>32	>32	2,2	2,3	1,0	10,9
72	1,5		>32	0,8	0,8	0,5	5,8
73	3,3		>32	3,7	4,1	1,9	9,2
74	0,9		>32	0,8	0,6	0,4	3,5
75	2,4		>32	1,4	0,9	0,8	9,3
76	2,9		>32	1,7	1,5	1,1	20,5

ES 2 536 774 T3

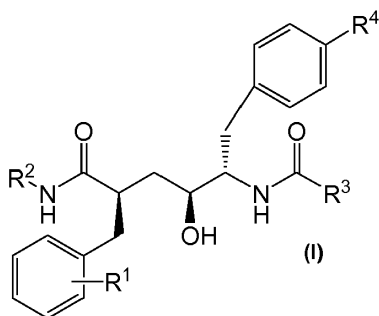
Comp. nº	HIV-IIIB	TOX-MT4CMV	TOX-MT4LTR	A	B	C	HIV-IIIB + 50%HS
	nM	µM	µM	EC ₅₀ , nM	EC ₅₀ , nM	EC ₅₀ , nM	EC ₅₀ , nM
77	1,9		>32	1,6	1,0	0,7	6,5
78	2,1		>32	1,9	1,4	0,9	10,6
79	1,7		>32	1,1	1,0	0,7	12,8
80	2,4		>32	1,5	1,1	0,8	10,9
81	4,1		>32	2,8	2,4	1,3	13,4
82	1,8		>27	1,1	0,8	0,7	5,1
83	4,0	>32		8,3	2,5	2,7	14,3
84	6,4	>32		4,7	3,3	2,4	28,0
85	2,9	>32	>32	3,0	1,3	1,1	17,5
86	2,6		>32	7,5	1,4	1,3	17,1
87	4,7	>32		8,0	1,9	5,4	14,4
88	3,4	>32		4,8	2,8	3,0	9,9
89	1,1	>32	>32	1,1		0,8	4,9
90	4,7	>32		4,8	2,6	2,8	13,6
91	1,1	17	16	2,6	0,7	1,0	3,2
92	2,6	>32	>32	4,2	1,8	2,9	8,4
93	1,3	>32	>32	0,8	0,6	0,4	3,5
94	0,9		>32	1,9	0,8	1,4	7,1
95	1,5		23	2,2	1,3	1,0	5,9
96	0,9		>32	0,7	0,4	0,5	2,0
97	5,6		>32	4,7	2,8	2,0	12,7
98	2,1		>32	3,7	1,0	2,2	11,2
99	1,1		>32	1,7	0,6	0,9	3,3
100	1,8		>32	1,8	0,7	0,8	5,9
101	2,8		>32	2,5	2,4	1,7	9,8
102	2,3		>32	5,4	3,3	1,5	6,8
LPV	13	20	>32	110	320	31	61
ATV	7,6	26	>32	59	3,3	62	16

LPV = lopinavir

ATV = atazanavir

REIVINDICACIONES

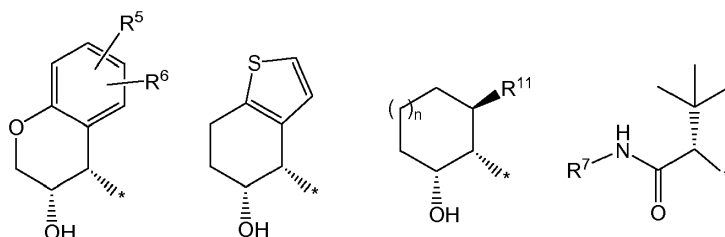
1. Un compuesto de fórmula I:



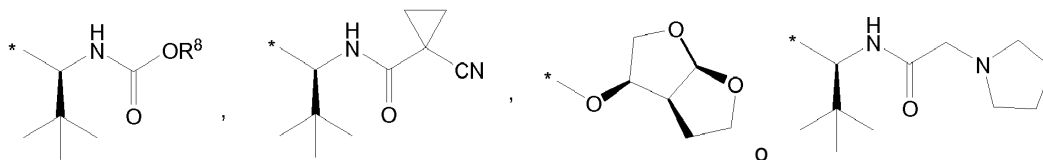
en la que

5 R^1 es halo, alcoxi de C_{1-4} , trifluorometoxi;

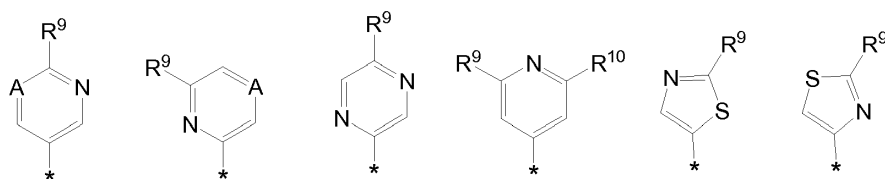
R^2 es un grupo de fórmula:



R^3 es un grupo de fórmula:



10 R^4 es un grupo de fórmula:



n es 0 ó 1;

cada A es independientemente CH o N;

R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , o halo;

15 R^7 es alquilo de C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} -alquilo de C_{1-4} ;

R^8 es alquilo de C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} -alquilo de C_{1-4} ;

cada R^9 es independientemente alquilo de C_{1-4} , ciclopropilo, trifluorometilo, alcoxi de C_{1-4} , o dimetilamino;

R^{10} es hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , ciclopropilo, trifluorometilo, alcoxi de C_{1-4} , o dimetilamino;

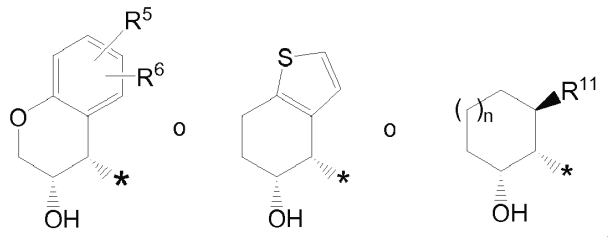
R^{11} es hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;

20 sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

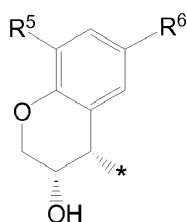
2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es halo o metoxi.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es fluoro o cloro; fluoro o cloro el cual está sustituido en la posición orto; o R^1 es metoxi; metoxi el cual está sustituido en la posición meta.

4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^2 es un grupo de fórmula



5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^2 es un grupo de fórmula



6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

R^5 es hidrógeno, y R^6 es halo o alquilo de C_{1-4} ; R^5 es halo y R^6 es hidrógeno; R^5 es halo o alquilo de C_{1-4} , y R^6 es hidrógeno; o R^5 y R^6 son ambos hidrógeno, o son ambos halo;

10 R^{11} es alquilo de C_{1-4} .

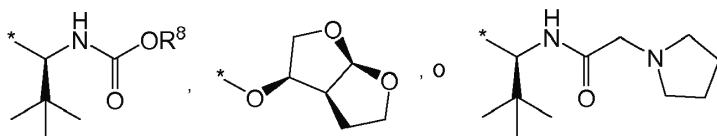
7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

R^5 es hidrógeno y R^6 es fluoro o cloro; R^5 es fluoro o cloro y R^6 es hidrógeno; R^5 es hidrógeno y R^6 es metilo; R^5 y R^6 son ambos hidrógeno, o R^5 es cloro y R^6 es fluoro; más particularmente en el que R^5 es hidrógeno y R^6 es fluoro; R^5 es cloro y R^6 es hidrógeno; R^5 es hidrógeno y R^6 es metilo; R^5 y R^6 son ambos hidrógeno, o R^5 es cloro y R^6 es fluoro; y

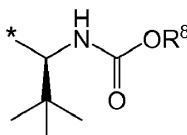
15 R^{11} es metilo.

R^{11} es metilo.

8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^3 es un grupo de fórmula



9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^3 es un grupo de fórmula



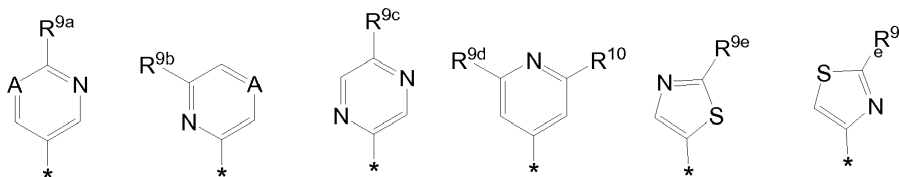
20

10. El compuesto según la reivindicación 9, en el que R^8 es metilo o 2-metoxietilo.

11. El compuesto según la reivindicación 1-10, en el que R^9 es alcoxi de C_{1-2} o dimetilamino.

12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R^4 es un grupo que tiene la estructura química especificada en la reivindicación 1, pero en el que el primer grupo R^9 es R^{9a} , en el segundo grupo R^9 es R^{9b} , en el tercer grupo R^9 es R^{9c} , en el cuarto grupo R^9 es R^{9d} , en el quinto y en el sexto grupo R^9 es R^{9e} ; grupos los cuales se pueden representar como sigue:

25



en el que cada **A** es independientemente CH o N; o en los que cada **A** es CH;

R^{9a} es alcoxi de C_{1-4} o dimetilamino;

R^{9b} es alcoxi de C_{1-4} o dimetilamino;

5 R^{9c} es alcoxi de C_{1-4} o dimetilamino;

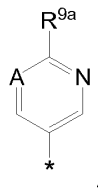
R^{9d} es alquilo de C_{1-4} , ciclopropilo, trifluorometilo;

R^{10} es hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , ciclopropilo, o trifluorometilo; o R^{10} es hidrógeno, metilo, ciclopropilo, o trifluorometilo;

cada R^{9e} es independientemente alquilo de C_{1-4} , ciclopropilo, alcoxi de C_{1-4} , o dimetilamino.

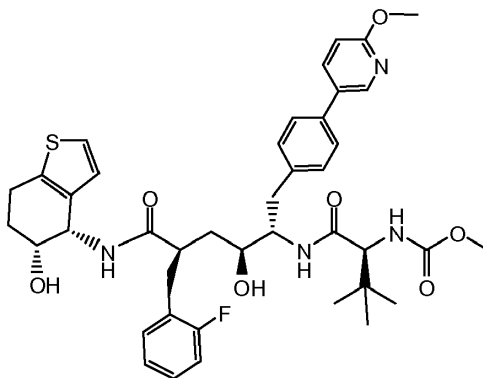
10 13. El compuesto según la reivindicación 12, en el que en R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , R^{9d} , o R^{9e} alcoxi de C_{1-4} es metoxi y alquilo de C_{1-4} es metilo.

14. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^4 es:

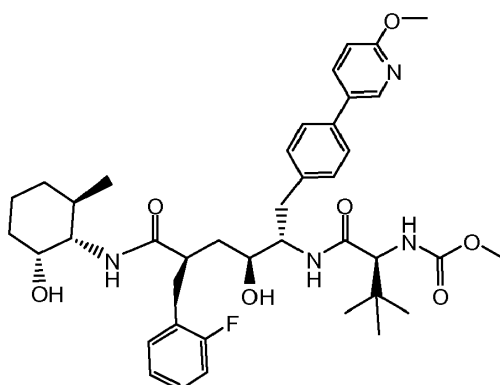


en el que **A** es CH y R^{9a} es metoxi o dimetilamino.

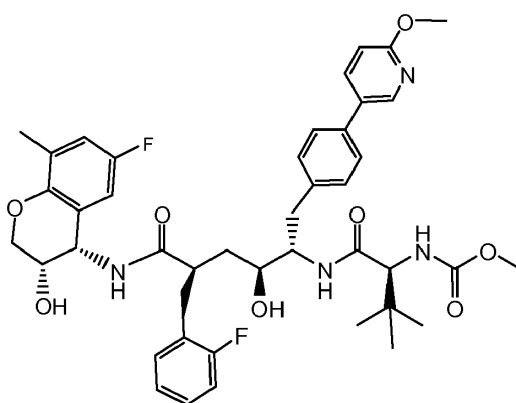
15 15. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula



16. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula



17. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula



18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, para uso como una medicina.

- 5 19. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-17 y un vehículo.