

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 317**

51 Int. Cl.:

C07D 231/14	(2006.01)	C07D 231/16	(2006.01)
A61K 31/415	(2006.01)	C07D 231/20	(2006.01)
A61K 31/4155	(2006.01)	C07D 231/38	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)
A61P 3/00	(2006.01)		
A61P 3/04	(2006.01)		
A61P 3/06	(2006.01)		
A61P 3/10	(2006.01)		
A61P 9/10	(2006.01)		
A61P 43/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2008 E 08764258 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2163543**

54 Título: **Derivado heterocíclico que contiene nitrógeno que tiene actividad inhibidora de la 11 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1**

30 Prioridad:

18.05.2007 JP 2007132259
19.12.2007 JP 2007327114

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.05.2015

73 Titular/es:

SHIONOGI & CO., LTD. (100.0%)
1-8, Doshomachi 3-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 5410045, JP

72 Inventor/es:

MASUDA, KOJI;
OGAWA, TOMOYUKI y
NAKATANI, TAKUJI

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 535 317 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado heterocíclico que contiene nitrógeno que tiene actividad inhibidora de la 11 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un compuesto farmacéuticamente útil que tiene actividad inhibidora para 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (en lo sucesivo, denominada 11β-HSD-1).

Antecedentes de la técnica

10 11β-HSD-1 es una enzima que convierte 11β-deshidroesteroide, que es un esteroide inactivo, en un esteroide activo, y se considera que tiene gran importancia en el metabolismo basal biológico (documento 1 no de patente). También, un ratón genosuprimido para 11β-HSD-1 tiene resistencia a hiperglucemia inducida por obesidad y estrés (documento 2 no de patente). También en ser humano, se observó un fenómeno similar cuando se administró carbenoxolona, que es un inhibidor de 11β-HSD-1 (documento 3 no de patente).

Estos hechos sugieren la posibilidad de un inhibidor selectivo de esta enzima como agente terapéutico en diabetes independiente de insulina y en obesidad (documento 4 no de patente).

15 El documento 1 de patente describe un compuesto que tiene la actividad inhibidora para 11β-HSD-1, pero está limitado al derivado de isoxazol, y no se ha descrito el presente compuesto.

Los documentos 2, 3 y 4 de patente describen un derivado de adamantano que tiene actividad inhibidora para 11β-HSD-1, pero no se ha descrito el derivado heteroarilico que está sustituido con alquiloxi, tal como el presente compuesto.

20 El documento 5 de patente describe un derivado pirazólico que tiene actividad inhibidora para 11β-HSD-1, pero no se ha descrito el presente compuesto.

El documento 6 de patente describe un derivado pirazólico que tiene actividad inhibidora para 11β-HSD-1, pero un sustituyente en la posición 3 de pirazol está limitado a carbamoilo, y no se ha descrito el presente compuesto.

25 El documento 7 de patente describe un derivado pirazólico útil como herbicida, pero un sustituyente en la posición 1 de pirazol está limitado a hidrógeno, alquilo o aralquilo, y no se ha descrito el presente compuesto.

El documento 8 de patente describe un derivado pirazólico que tiene actividad agonista del receptor de CB2, pero un sustituyente en la posición 2 de pirazol está limitado a 2-(4-morfolino)metoxi, 2-(dialilamino)etoxi, 2-, 3- ó 4-piridilmetoxi, 2-(dietilamino)etoxi, 1-metilpiperidinil-2-metoxi, benciloxi y benciloxi sustituido en 4, y no se ha descrito el presente compuesto.

30 El documento 9 de patente describe un derivado pirazólico que tiene actividad moduladora del receptor de NK-3, pero un sustituyente de grupo carbamoilo en la posición 4 de pirazol está limitado a arilalquilo, heteroarilalquilo o fenoxialquilo, y no se ha descrito el presente compuesto.

35 El documento 10 de patente describe un derivado pirazólico que tiene actividad inhibidora para 11β-HSD-1, pero un sustituyente en la posición 1 de pirazol está limitado a alquilo, hidroxil, hidroxialquilo o similar, y no se ha descrito "alquenilo opcionalmente sustituido", tal como el presente compuesto.

[Documento 1 de patente] WO2006/132197

[Documento 2 de patente] WO2006/074330

[Documento 3 de patente] WO2006/024627

[Documento 4 de patente] WO2005/016877

40 [Documento 5 de patente] WO2007/058346

[Documento 6 de patente] WO2005/016877

[Documento 7 de patente] WO2001/023358

[Documento 8 de patente] WO98/41519

[Documento 9 de patente] WO2005/061462

45 [Documento 10 de patente] WO2007/107470

[Documento 1 no de patente] Clin. Endocrinol, 1996, vol. 44, p. 493

[Documento 2 no de patente] Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1997, vol. 94, p. 14924

[Documento 3 no de patente] J. Clin. Endocrinol. Metab., 1995, vol. 80, p. 3155

[Documento 4 no de patente] Lancet, 1997, vol. 349, p. 1210

- 5 Los documentos US 2005/277647, WO 2006/074244 y WO 2005108368 describen derivados de adamantil-acetamida, que son inhibidores de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de Tipo 1, y son útiles para el tratamiento de diabetes tipo 2 no insulino-dependiente, resistencia a insulina, obesidad, trastornos lipídicos, síndrome metabólico, y otras enfermedades y afecciones que están mediadas por la acción excesiva de glucocorticoide.

- 10 El documento WO 2006/106052 describe derivados de ácido pirazol-4-carboxílico de una fórmula específica. Los compuestos, y las composiciones farmacéuticas que los contienen, son útiles para el tratamiento de enfermedades tales como, por ejemplo, diabetes mellitus de tipo II y síndrome metabólico.

El documento EP 1.953.145 A1 es una solicitud de patente europea temprana, publicada posteriormente según el Artículo 54(3) EPC, y describe compuestos amídicos de ácido pirazol-4-carboxílico que son útiles como un inhibidor de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I para el tratamiento de diabetes.

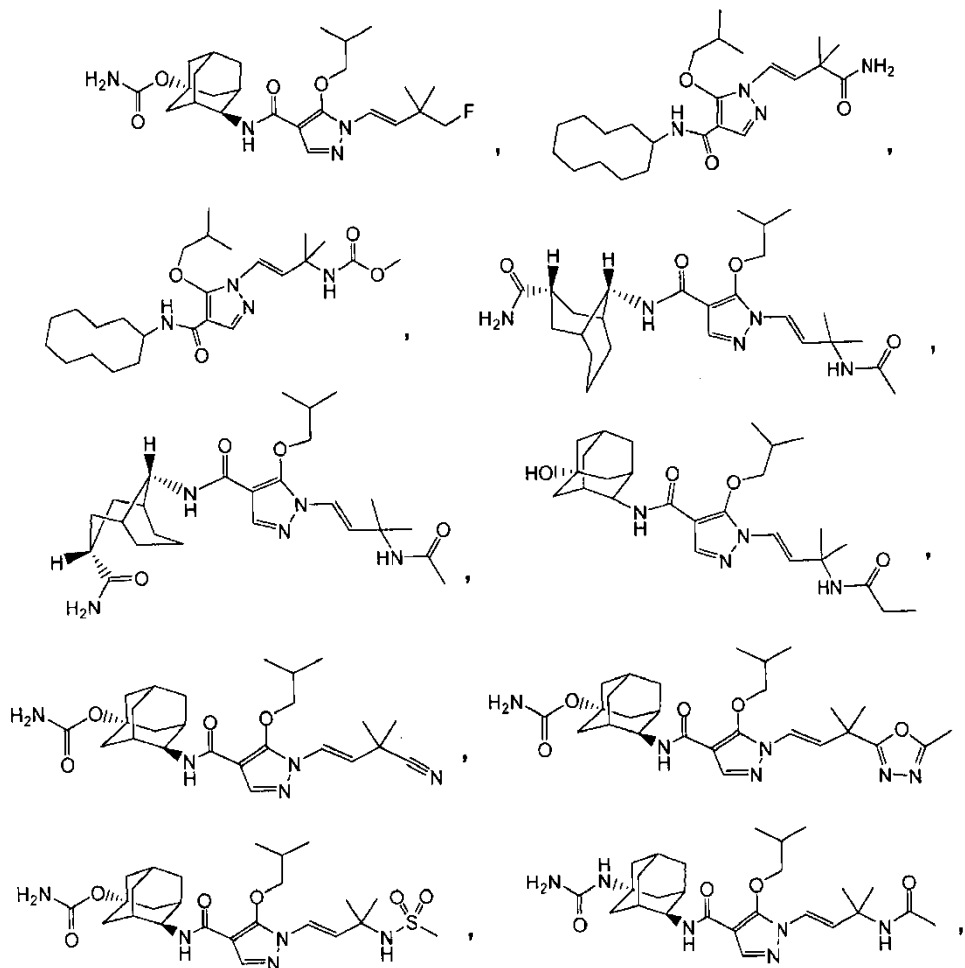
- 15 Descripción de la invención

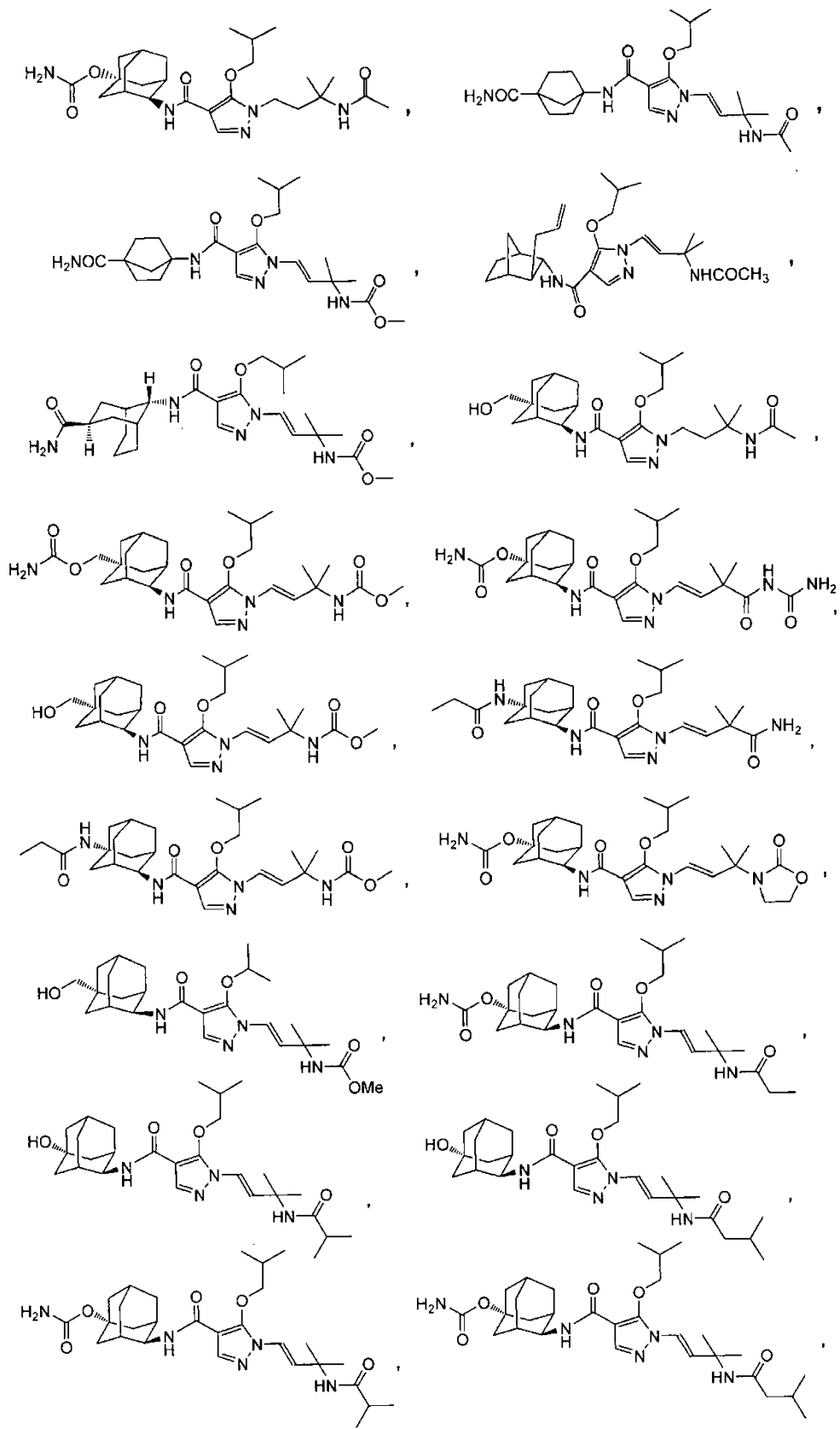
Problemas a resolver por la invención

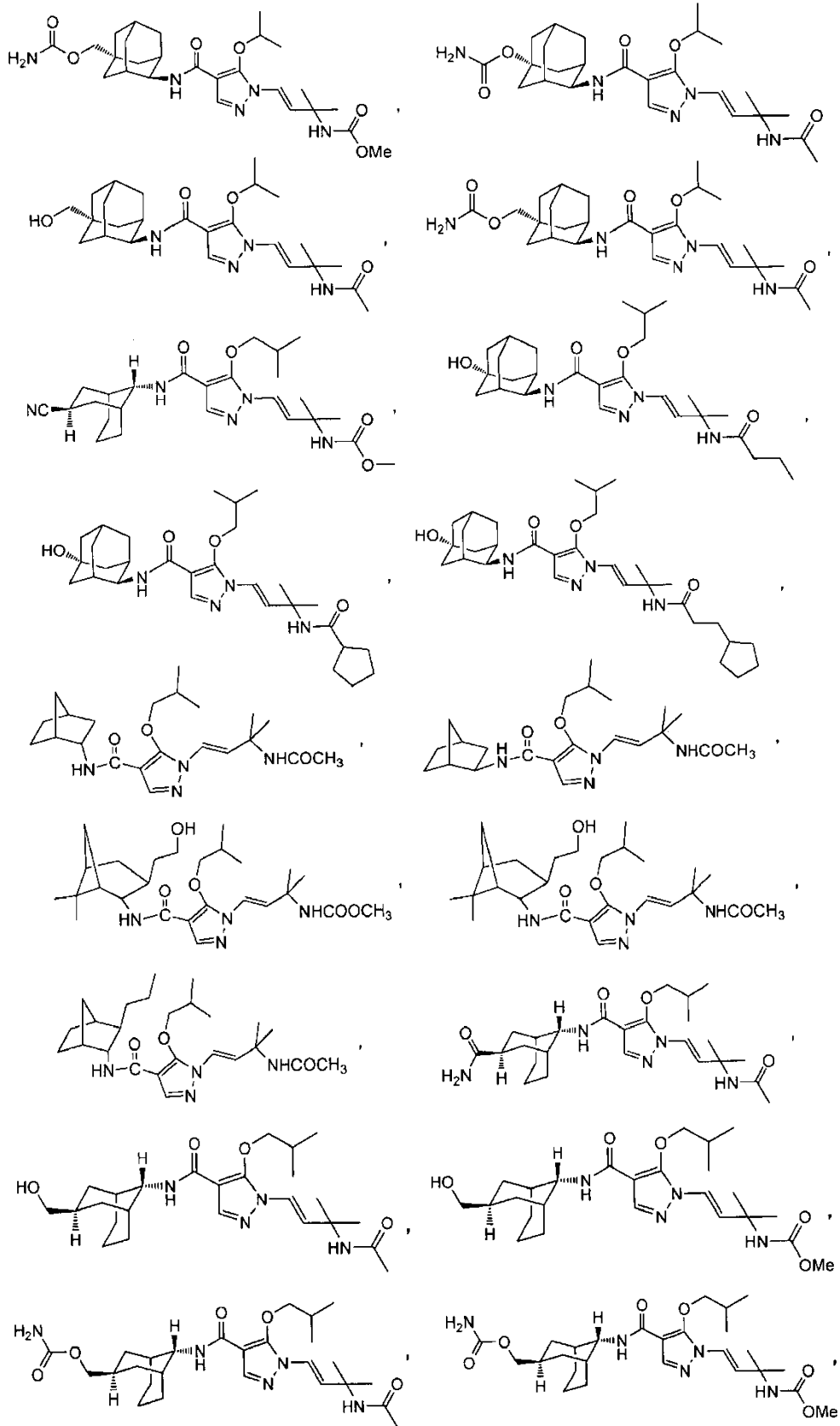
La presente invención proporciona un inhibidor de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 útil.

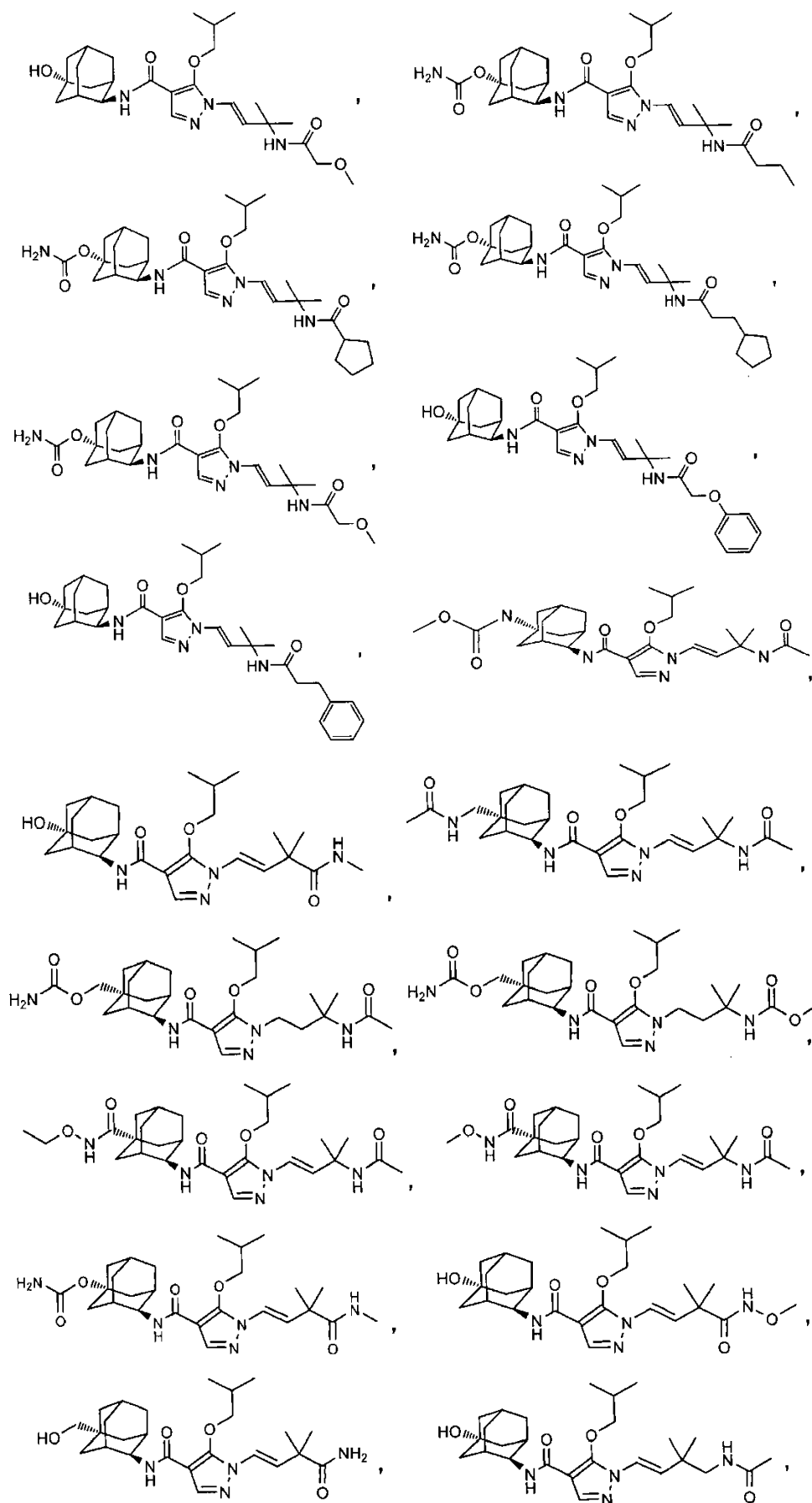
La presente invención proporciona:

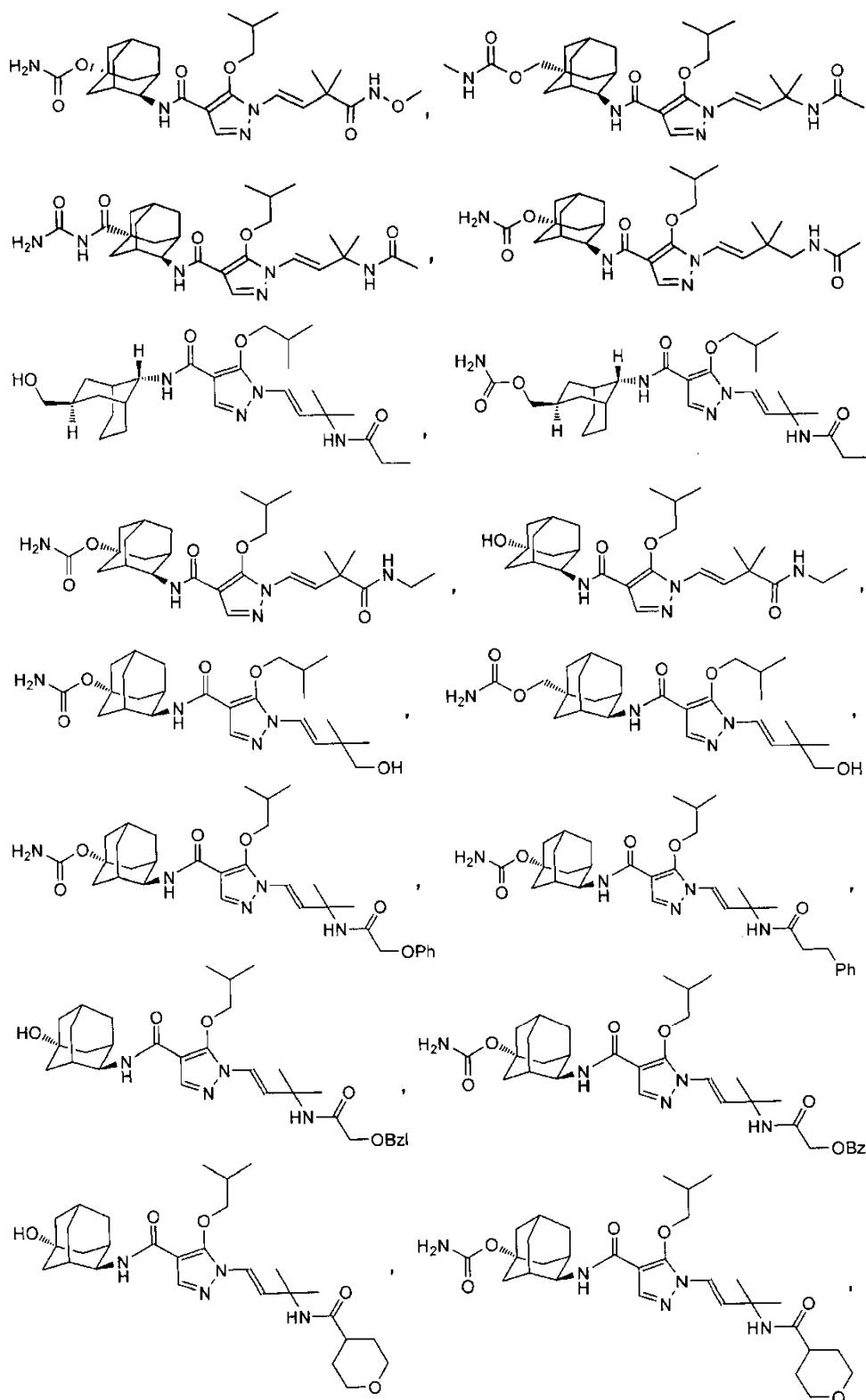
- (1) Un compuesto definido más abajo, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo,

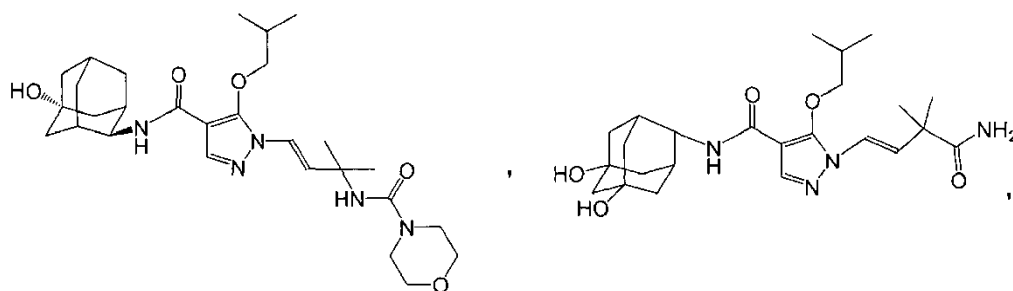




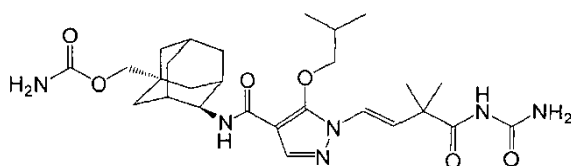








o



- 5 (2) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según (1), su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, composición farmacéutica la cual tiene preferiblemente una actividad inhibidora de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1.
- (3) Un uso del compuesto según (1), su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, para fabricar un medicamento para el tratamiento y/o prevención de diabetes.
- 10 (4) El compuesto según (1), su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, para uso en un método para prevenir o tratar diabetes.

Efecto de la invención

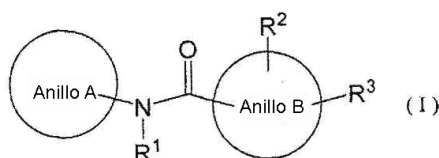
Puesto que el presente compuesto tiene actividad inhibidora para 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1, las composiciones farmacéuticas que comprenden el presente compuesto son muy útiles como medicamentos, especialmente como medicamentos para el tratamiento y/o prevención de hiperlipidemia, diabetes, obesidad, arteriosclerosis, aterosclerosis, hiperglucemia, y/o síndrome X. Además, el presente compuesto inhibe selectivamente 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1, y es un compuesto que tiene otra utilidad como medicamento. Aquí, la utilidad como medicamento incluye estabilidad metabólica elevada, una inducción débil de la enzima metabolizante de fármaco, una inhibición débil de la enzima metabolizante de fármaco que metaboliza otro fármaco, una absorción oral elevada, un bajo aclaramiento, un período de semivida prolongado suficiente para mostrar eficacia farmacéutica, etc.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

En lo siguiente, se explicarán los significados de los términos usados en la presente memoria descriptiva. Cada término tiene el mismo significado cuando se usa solo o en combinación con otro término en esta descripción.

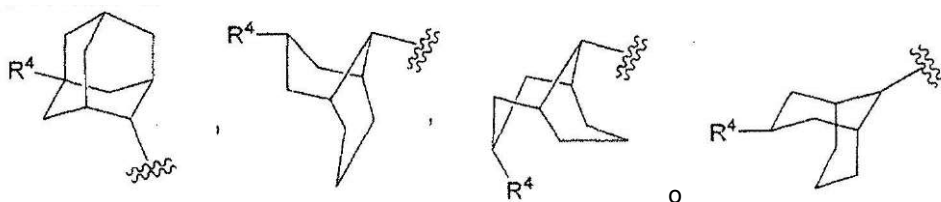
25 La siguiente fórmula [1] se usará para la descripción subsiguiente de los procedimientos de preparación de los compuestos de la presente invención y de los compuestos de referencia que no pertenezcan a la invención:

[Fórmula 1]



su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato de la misma, en la que el Anillo A es un grupo representado por la fórmula:

30 [Fórmula 2]



El Anillo B es heteroarilo opcionalmente sustituido, con la condición de que se excluya isoxazolilo opcionalmente sustituido, o heterociclo opcionalmente sustituido,

R¹ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido,

5 R² es -OR⁵, -SR⁵, halógeno, alquilo halogenado, alcoxi halogenado, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido,

un grupo representado por la fórmula: -NR^{5A}R^{6A},

10 en la que R^{5A} y R^{6A} son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, carbamilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido, o R^{5A} y R^{6A}, tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente al que están unidos, pueden formar un anillo opcionalmente sustituido,

15 un grupo representado por la fórmula: -S(=O)_x-R^{7A},

en la que x es un número entero de 1 ó 2, R^{7A} es alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido,

un grupo representado por la fórmula: -C(=O)NR^{5A}R^{6A},

20 en la que R^{5A} y R^{6A} son como se definen antes, o

un grupo representado por la fórmula: -(CR^{8A}R^{9A})_y-O-(CR^{10A}R^{11A})_z-CR^{12A}R^{13A}R^{14A},

en la que y y z son cada uno independientemente un número entero de 0 a 5,

25 R^{8A}, R^{9A}, R^{10A}, R^{11A}, R^{12A}, R^{13A} y R^{14A} son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo halogenado, alcoxi halogenado, alcoxi, ciano, carboxi, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido,

R³ es alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido,

30 un grupo representado por la fórmula: -CH=CH-C(R^aR^b)-R^c-R^d o

un grupo representado por la fórmula: -(CR^eR^f)_m-C(R^aR^b)-R^c-R^d,

en las que R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o halógeno, o R^a y R^b, tomados junto con el átomo de carbono adyacente al que están unidos, pueden formar un anillo opcionalmente sustituido,

35 R^c es -(CH₂)_n-, en la que n es un número entero de 0 a 3,

R^d es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido,

40 un grupo representado por la fórmula: -C(=O)-NR^gR^h o

un grupo representado por la fórmula: -NRⁱR^j,

R^e y R^f son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido,

5 R^g y R^h son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido, heterociclosulfonilo opcionalmente sustituido, alquiloxi opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, o R^g y R^b , tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente al que están unidos, pueden formar un anillo opcionalmente sustituido,

10 R^i y R^j son cada uno independientemente hidrógeno, carboxi, hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, tiocarbamoilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido, heterociclosulfonilo opcionalmente sustituido, alquiloxicarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquiloxicarbonilo opcionalmente sustituido, ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, heteroariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido, alquicarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquicarbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido, sulfamoilo opcionalmente sustituido, o R^i y R^j , tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente al que están unidos, pueden formar un anillo opcionalmente sustituido,

20 R^4 es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, $-OR^6$, $-CONR^7R^8$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-(CR^{10}R^{11})pOH$, $-(CR^{10}R^{11})pOCONR^7R^8$, $-NR^9COR^{12}$, $-NR^9C(=O)OR^{12}$, $-(CR^{10}R^{11})pNR^9COR^{12}$, $-C(=O)NR^9OR^{12}$, $-CONR^9CONR^7R^8$, $-CN$, $-COOH$, halógeno o $-NR^7R^8$,

R^5 es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido,

25 R^6 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, $-SO_2R^5$, $-SO_2NR^7R^8$ o $-CONR^7R^8$,

30 R^7 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido o $-SO_2R^5$, o R^7 y R^8 , tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente al que están unidos, pueden formar un anillo opcionalmente sustituido,

R^9 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido,

R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido,

35 R^{12} es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido,

m y p son cada uno independientemente un número entero de 1 a 3,

con la condición de que, cuando el Anillo B es pirazolilo y R^2 es halógeno, alquilo halogenado, alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido,

un grupo representado por la fórmula: $-NR^{5A}R^{6A}$,

40 en la que R^{6A} y R^{6A} son como se definen antes, o

un grupo representado por la fórmula: $-(CR^{8A}R^{9A})_y-O-(CR^{10A}R^{11A})_z-CR^{12A}R^{13A}R^{14A}$,

en la que R^{8A} a R^{14A} , y y z son como se definen antes,

R^3 sea alquenilo opcionalmente sustituido o un grupo representado por la fórmula: $-CH=CH-C(R^aR^b)-R^cR^d$.

El término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo o yodo. Particularmente, son preferibles flúor, cloro y bromo.

45 El término "alquilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C10, y los ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo o similares. Preferiblemente, es alquilo de C1 a C6 o de C1 a C4, y los ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo o isohexilo.

El término “alqueno” significa alqueno lineal o ramificado de C2 a C8 que tiene uno o más doble enlaces en el “alquilo” anterior, y los ejemplos incluyen vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadienilo, 3-metil-2-butenilo o similares.

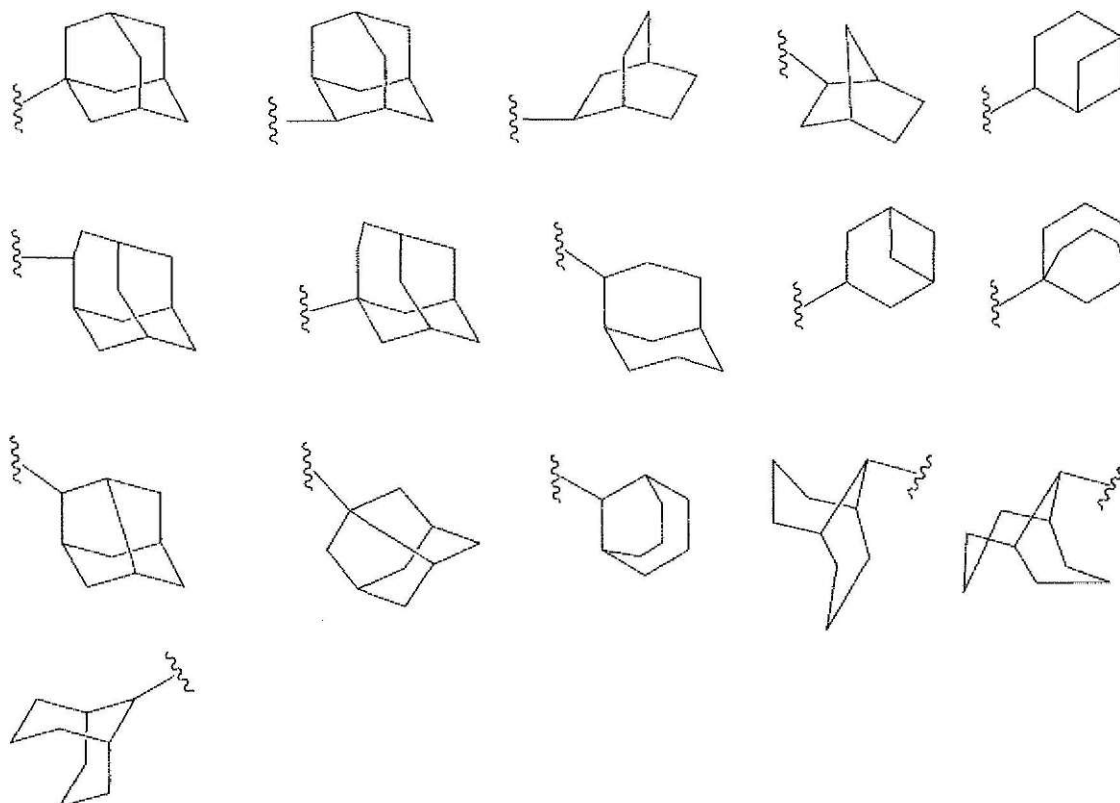
5 El término “alquino” significa alquino lineal o ramificado de C2 a C8 que tiene uno o más triple enlaces en el “alquilo” anterior, y los ejemplos incluyen etinilo, propinilo, butinilo o similares.

El término “cicloalquilo” significa un grupo hidrocarbonado saturado cíclico de C3 a C15, y los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, grupo hidrocarbonado cíclico en puente, grupo hidrocarbonado espiro, o similares. Preferiblemente es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o grupo hidrocarbonado cíclico en puente.

10 La expresión “grupo hidrocarbonado espiro” incluye un grupo que se obtiene excluyendo un hidrógeno de un ciclo que consiste en dos anillos hidrocarbonados que comparten un átomo de carbono. Los ejemplos incluyen espiro[3.4]octilo o similar.

15 La expresión “grupo hidrocarbonado cíclico en puente” incluye un grupo que se obtiene excluyendo un hidrógeno de un ciclo alifático de C5 a C8 que consiste en dos o más anillos que comparten dos o más átomos. Los ejemplos incluyen biciclo[2.1.0]pentilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo, triciclo[2.2.1.0]heptilo, los siguientes grupos o similares:

[Fórmula 30]



20 El término “cicloalqueno” significa un grupo hidrocarbonado alifático insaturado cíclico de C3 a C15, y los ejemplos incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo o similares. Preferiblemente, es ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo. Cicloalqueno también incluye un grupo hidrocarbonado cíclico en Puente que tiene un enlace insaturado en el anillo. Los ejemplos incluyen un grupo que tiene uno o dos dobles enlaces en el anillo del grupo hidrocarbonado cíclico en puente que se ejemplifica en el “cicloalquilo” anterior.

25 El término “arilo” significa un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico (por ejemplo: fenilo) y un grupo hidrocarbonado aromático policíclico (por ejemplo: 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antrilo, 2-antrilo, 9-antrilo, 1-fenantrilo, 2-fenantrilo, 3-fenantrilo, 4-fenantrilo o 9-fenantrilo). Preferiblemente, es fenilo o naftilo (1-naftilo o 2-naftilo).

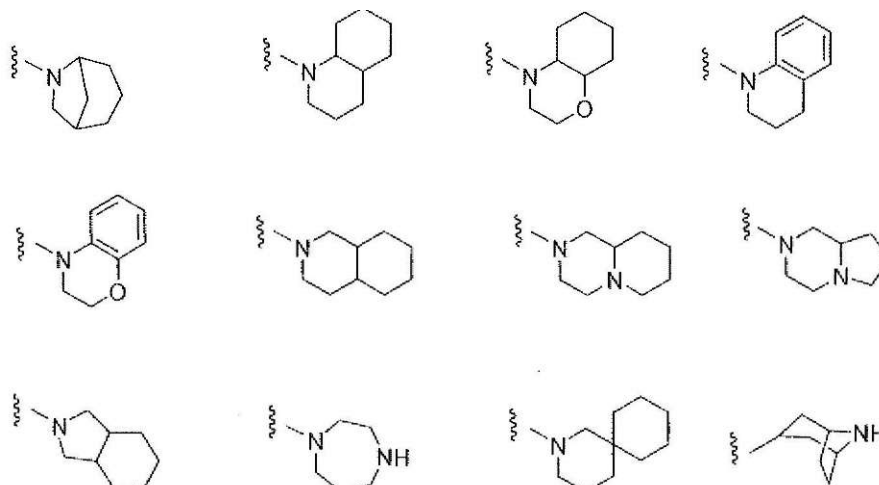
30 El término “heteroarilo” significa un grupo heterocíclico aromático monocíclico o un grupo heterocíclico aromático condensado. El grupo heterocíclico aromático monocíclico significa un grupo derivado de un anillo aromático de 5 a 8 miembros que puede contener 1 a 4 átomos de oxígeno, azufre, y/o nitrógeno en el anillo, y puede tener un enlace en una posición arbitraria sustituible.

El grupo heterocíclico aromático condensado significa un grupo en el que un anillo aromático de 5 a 8 miembros que contiene opcionalmente 1 a 4 átomos de oxígeno, azufre, y/o nitrógeno en el anillo se fusiona con 1 a 4 carbociclos aromáticos de 5 a 8 miembros u otro heterociclo o heterociclos aromáticos de 5 a 8 miembros, y que puede tener un enlace en una posición arbitraria sustituible.

- 5 Los ejemplos de “heteroarilo” incluyen furilo (por ejemplo: 2-furilo o 3-furilo), tienilo (por ejemplo: 2-tienilo o 3-tienilo), pirrolilo (por ejemplo: 1-pirrolilo, 2-pirrolilo o 3-pirrolilo), imidazolilo (por ejemplo: 1-imidazolilo, 2-imidazolilo o 4-imidazolilo), pirazolilo (por ejemplo: 1-pirazolilo, 3-pirazolilo o 4-pirazolilo), triazolilo (por ejemplo: 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo o 1,2,4-triazol-4-ilo), tetrazolilo (por ejemplo: 1-tetrazolilo, 2-tetrazolilo o 5-tetrazolilo), oxazolilo (por ejemplo: 2-oxazolilo, 4-oxazolilo o 5-oxazolilo), isoxazolilo (por ejemplo: 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo o 5-isoxazolilo),
 10 tiazolilo (por ejemplo: 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo), tiadiazolilo, isotiazolilo (por ejemplo: 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo o 5-isotiazolilo), piridilo (por ejemplo: 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo), piridazinilo (por ejemplo: 3-piridazinilo o 4-piridazinilo), pirimidinilo (por ejemplo: 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo o 5-pirimidinilo), furazanilo (por ejemplo: 3-furazanilo), pirazinilo (por ejemplo: 2-pirazinilo), oxadiazolilo (por ejemplo: 1,3,4-oxadiazol-2-ilo), benzofurilo (por ejemplo: 2-benzo[b]furilo, 3-benzo[b]furilo, 4-benzo[b]furilo, 5-benzo[b]furilo, 6-benzo[b]furilo o 7-benzo[b]furilo), benzotienilo (por ejemplo: 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo, 4-benzo[b]tienilo, 5-benzo[b]tienilo, 6-benzo[b]tienilo o 7-benzo[b]tienilo), bencimidazolilo (por ejemplo: 1-bencimidazolilo, 2-bencimidazolilo, 4-bencimidazolilo o 5-bencimidazolilo), benzotiazolilo, dibenzofurilo, benzoxazolilo, quinoxalinilo (por ejemplo: 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo o 6-quinoxalinilo), cinolinilo (por ejemplo: 3-cinolinilo, 4-cinolinilo, 5-cinolinilo, 6-cinolinilo, 7-cinolinilo u 8-cinolinilo), quinazolinilo (por ejemplo: 2-quinazolinilo, 4-quinazolinilo, 5-quinazolinilo, 6-quinazolinilo, 7-quinazolinilo u 8-quinazolinilo), quinolilo (por ejemplo: 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 7-quinolilo u 8-quinolilo), ftalazinilo (por ejemplo: 1-ftalazinilo, 5-ftalazinilo o 6-ftalazinilo), isoquinolilo (por ejemplo: 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 6-isoquinolilo, 7-isoquinolilo u 8-isoquinolilo), purilo, pteridinilo (por ejemplo: 2-pteridinilo, 4-pteridinilo, 6-pteridinilo o 7-pteridinilo), carbazolilo, fenantridinilo, acridinilo (por ejemplo: 1-acridinilo, 2-acridinilo, 3-acridinilo, 4-acridinilo o 9-acridinilo), indolilo (por ejemplo: 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo o 7-indolilo), isoindolilo, fenadinilo (por ejemplo: 1-fenadinilo o 2-fenadinilo), fenotiadinilo (por ejemplo: 1-fenotiadinilo, 2-fenotiadinilo, 3-fenotiadinilo o 4-fenotiadinilo) o similares.

El término “heterociclo” significa un grupo heterocíclico no aromático que puede contener 1 a 4 átomos de oxígeno, de azufre y/o de nitrógeno en el anillo, y pueden tener un enlace en una posición arbitraria sustituible. Además, el grupo heterocíclico no aromático puede estar en puente con una cadena de alquilo de C1 a C4, o se puede condensar con cicloalcano (es preferible un anillo de 5 a 6 miembros) o un anillo bencénico. Heterociclo puede estar saturado o insaturado en tanto que no se aromático. Preferiblemente, es un anillo de 5 a 8 miembros. Los ejemplos incluyen 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-imidazolinilo, 2-imidazolinilo, 4-imidazolinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 1-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, 4-pirazolinilo, 1-pirazolidinilo, 3-pirazolidinilo, 4-pirazolidinilo, piperidino, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 1-piperadinilo, 2-piperadinilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, morfolino, tetrahidropiranilo, los siguientes grupos o similares:

[Fórmula 31]



40 La parte alquílica de “alquiloxi”, “alquilsulfonilo”, “alquiloxicarbonilo”, “alquilcarbonilo” y “alcoxi” significa el “alquilo” anterior.

La parte cicloalquílica de “cicloalquilsulfonilo”, “cicloalquiloxicarbonilo” y “cicloalquilcarbonilo” significa el “cicloalquilo” anterior.

La parte arílica de “arilsulfonilo”, “ariloxicarbonilo” y “arilcarbonilo” significa el “arilo” anterior.

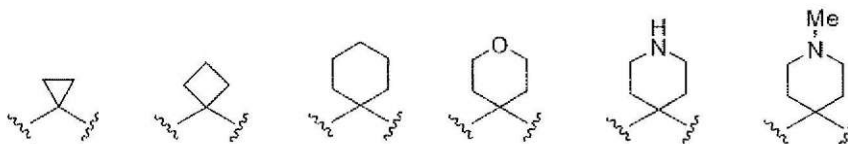
La parte heteroarilo de "heteroarilsulfonilo", "heteroariloxicarbonilo" y "heteroarilcarbonilo" significa el "heteroarilo" anterior.

La parte heterociclo de "heterociclosulfonilo", "heterociclooxicarbonilo" y "heterociclocarbonilo" significa el "heterociclo" anterior.

- 5 La expresión "un anillo formado tomando juntos R^a y R^b con el átomo de carbono adyacente al que están unidos" significa un anillo hidrocarbonado saturado o insaturado de 3 a 15 miembros o un hetero anillo saturado o insaturado de 3 a 15 miembros que contiene 1 a 4 átomos de oxígeno, azufre y/o nitrógeno en dicho anillo hidrocarbonado. Preferiblemente, es un anillo no aromático; los ejemplos incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, un hetero anillo saturado o insaturado que contiene 1 a 4 átomos de oxígeno, de azufre y/o de nitrógeno en el anillo hidrocarbonado anterior.

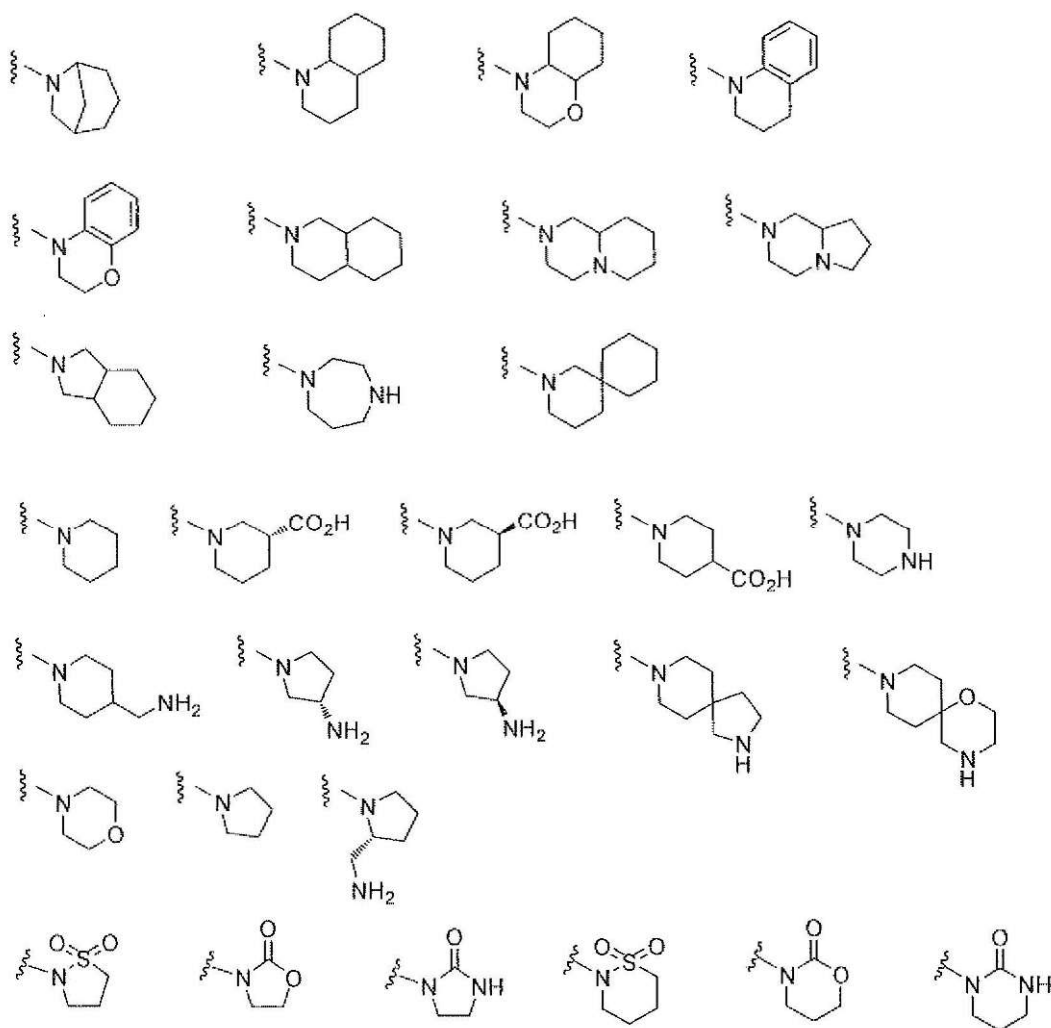
Por ejemplo, como grupo de fórmula: $-C(R^aR^b)-$, en la que R^a y R^b , tomados junto con el átomo de carbono adyacente al que están unidos, pueden formar un anillo opcionalmente sustituido, se ejemplifican los siguientes grupos.

- 15 [Fórmula 32]



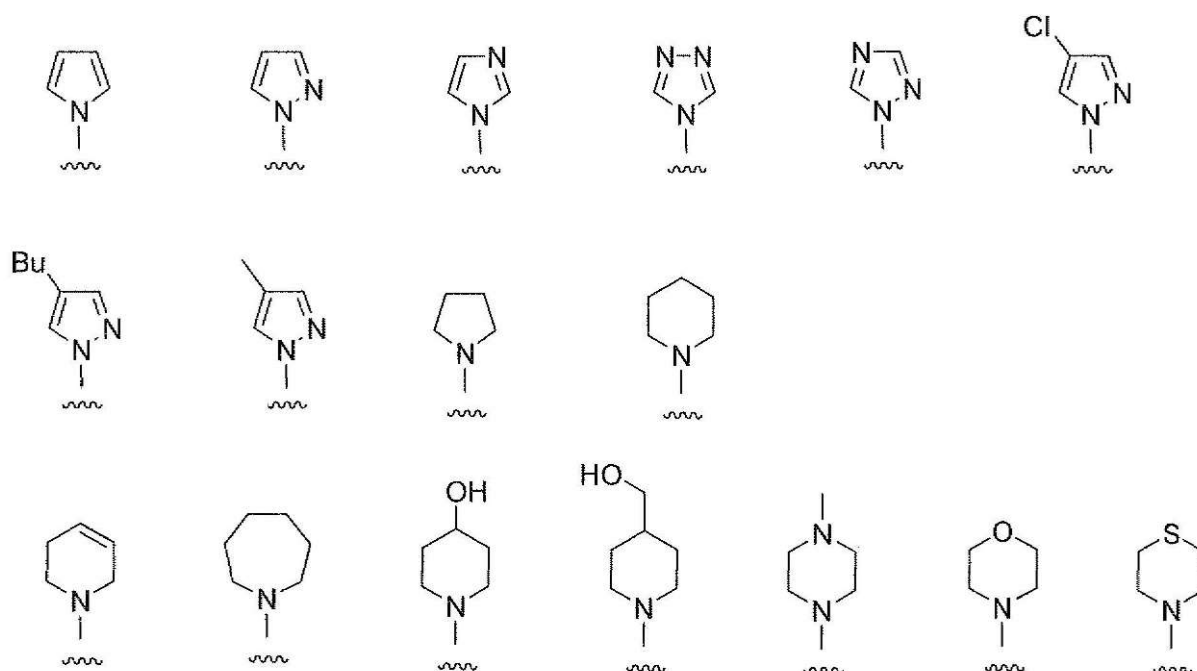
- 20 Las expresiones "un anillo formado tomando juntos R^g y R^h con el átomo de nitrógeno adyacente al que están unidos" y "un anillo formado tomando juntos R^i y R^j con el átomo de nitrógeno adyacente al que están unidos" significan un hetero anillo no aromático de 3 a 15 miembros que puede contener 1 a 4 átomos de oxígeno, azufre y/o nitrógeno además del átomo de nitrógeno anterior en el anillo. Además, el hetero anillo no aromático puede estar en puente con una cadena de alquilo de C1 a C4, o puede estar condensado con cicloalcano (es preferible un anillo de 5 a 6 miembros) o un anillo bencénico. El anillo puede ser saturado o insaturado en tanto que no sea aromático. Preferiblemente, es un anillo de 5 a 8 miembros. Por ejemplo, como grupo de la fórmula: $-C(=O)-NR^gR^h$ en la que R^g y R^h , tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente al que están unidos, pueden formar un anillo
- 25 opcionalmente sustituido, y un grupo de la fórmula: $-NR^iR^j$, en la que R^i y R^j , tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente al que están unidos, pueden formar un anillo opcionalmente sustituido, se ejemplifican 1-pirrolinilo, 1-pirrolidinilo, 1-imidazolinilo, 1-imidazolidinilo, 1-pirazolinilo, 1-pirazolidinilo, piperidino, morfolino y los siguientes grupos.

[Fórmula 33]



- 5 Las expresiones “un anillo formado tomando juntos R^{5A} y R^{6A} con el átomo de nitrógeno adyacente al que están unidos” y “un anillo formado tomando juntos R^7 y R^8 con el átomo de nitrógeno adyacente al que están unidos” significan un hetero anillo aromático de 3 a 15 miembros o un hetero anillo no aromático que puede contener 1 a 4 átomos de oxígeno, azufre y/o nitrógeno además del átomo de nitrógeno anterior en el anillo. El anillo incluye anillo monociclo o condensado, por ejemplo puede estar condensado con cicloalcano (es preferible un anillo de 5 a 6 miembros) o un anillo bencénico. Además, el hetero anillo no aromático puede estar en puente con una cadena de alquilo de C1 a C4. Se prefiere un anillo de 5 a 8 miembros. Por ejemplo, se incluyen los siguientes ejemplos:

[Fórmula 34]



- “alquilo opcionalmente sustituido”, “alquenilo opcionalmente sustituido”, “alquinilo opcionalmente sustituido”, “cicloalquilo opcionalmente sustituido”, “cicloalquenilo opcionalmente sustituido”, “arilo opcionalmente sustituido”, “heteroarilo opcionalmente sustituido”, “heterociclo opcionalmente sustituido”, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido, heterociclosulfonilo opcionalmente sustituido, alquiloxi opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alquiloxicarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquiloxicarbonilo opcionalmente sustituido, ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, heteroariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido, “un anillo formado tomando juntos R^a y R^b con el átomo de carbono adyacente al que están unidos”, “un anillo formado tomando juntos R^g y R^h con el átomo de nitrógeno adyacente al que están unidos”, “un anillo formado tomando juntos R^i y R^j con el átomo de nitrógeno adyacente al que están unidos”, “un anillo formado tomando juntos R^{5A} y R^{6A} con el átomo de nitrógeno adyacente al que están unidos” y “un anillo formado tomando juntos R^7 y R^8 con el átomo de nitrógeno adyacente al que están unidos” pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en, por ejemplo,

hidroxi, carboxi, halógeno, alquilo halogenado (por ejemplo: $-CF_3$, $-CH_2CF_3$ o $-CH_2CCl_3$), nitro, nitroso, ciano,

alquilo (por ejemplo: metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo),

alquenilo (por ejemplo: vinilo), alquinilo (por ejemplo: etinilo),

- 20 cicloalquilo (por ejemplo: ciclopropilo o adamantilo), hidroxialquilo (por ejemplo: hidroximetilo), cicloalquilalquilo (por ejemplo: ciclohexilmetilo o adamantilmetilo),

cicloalquenilo (por ejemplo: ciclopropenilo), arilo (por ejemplo: fenilo o naftilo),

- 25 arilalquilo (por ejemplo: bencilo o fenetilo), heteroarilo (por ejemplo: piridilo o furilo), heteroarilalquilo (por ejemplo: piridilmetilo), heterociclo (por ejemplo: piperidilo), heterocicloalquilo (por ejemplo: morfolilmetilo), alquiloxi (por ejemplo: metoxi, etoxi, propoxi o butoxi), alquiloxi halogenado (por ejemplo: OCF_3), alqueniloxi (por ejemplo: viniloxi o aliloxi), ariloxi (por ejemplo: feniloxi), alquiloxicarbonilo (por ejemplo: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o terc-butoxicarbonilo), arilalquiloxi (por ejemplo: benciloxi), amino (por ejemplo: alquilamino (por ejemplo: metilamino, etilamino o dimetilamino), acilamino (por ejemplo: acetilamino o benzoilamino), arilalquilamino (por ejemplo: bencilamino o tritilamino), hidroxiamino, alquilaminoalquilo (por ejemplo: dietilaminometilo), sulfamoilo y similares.

- 30 La parte alquímica de “hidroxialquilo” significa el “alquilo” anterior.

La parte alquenílica de “alqueniloxi” significa el “alquenilo” anterior.

La parte arilalquímica de “arilalquiloxi” significa el “arilalquilo” anterior.

La parte arílica de “ariloxi” significa el “arilo” anterior.

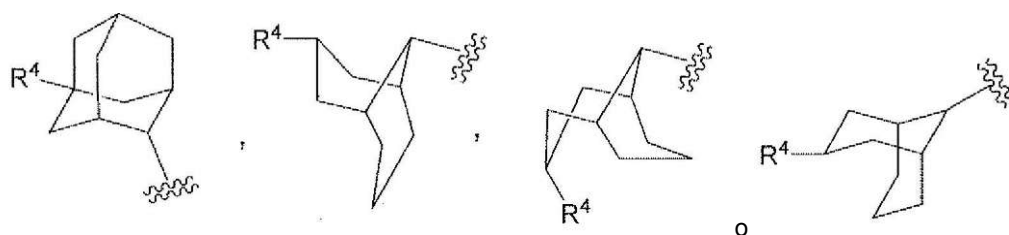
La parte alquímica y la parte halógeno de “alquilo halogenado”, “alquiloxi halogenado” y “alcoxi halogenado” son las mismas que antes.

- 5 Ejemplos de un sustituyente de “amino opcionalmente sustituido”, “carbamoilo opcionalmente sustituido”, “tiocarbamoilo opcionalmente sustituido”, y “sulfamoilo opcionalmente sustituido” incluyen alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heterociclocarbonilo, alquilocarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, heterociclooxycarbonilo, sulfamoilo, alquilsulfonilo, carbamoilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heterociclosulfonilo, acilo, hidroxilo, sulfonilo, sulfinilo, amino o similares.

Entre el presente compuesto, son preferibles las siguientes realizaciones.

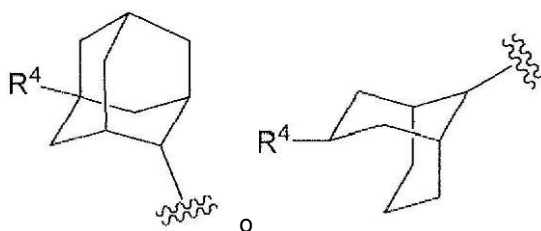
El Anillo A es un grupo representado por la fórmula:

10 [Fórmula 35]



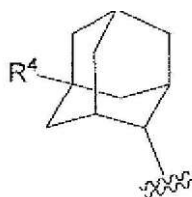
El Anillo A es preferiblemente un grupo representado por la fórmula:

[Fórmula 36]



- 15 Especialmente, el Anillo A es preferiblemente un grupo representado por la fórmula:

[Fórmula 37]



El Anillo A incluye cada isómero de syn y anti.

- 20 El Anillo B es heteroarilo opcionalmente sustituido, con la condición de que se excluya isoxazolilo opcionalmente sustituido, o heterociclo opcionalmente sustituido.

Preferiblemente, es furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, morfolino, morfolinilo, piperidilo, piperidino, piperadinilo, pirrolidinilo o tetrahidrotienilo.

Especialmente, el Anillo B es preferiblemente pirazolilo.

Además, el Anillo B puede tener sustituyentes distintos de R² y R³.

- 25 R¹ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido. Preferiblemente, es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo. Especialmente, se prefiere hidrógeno.

- 30 R² es -OR⁵, -SR⁵, halógeno, alquilo halogenado, alcoxi halogenado, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido,

un grupo representado por la fórmula: $-NR^{5A}R^{6A}$,

5 en la que R^{5A} y R^{6A} son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido, o R^{5A} y R^{6A} , tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente al que están unidos, pueden formar un anillo opcionalmente sustituido,

un grupo representado por la fórmula: $-S(=O)_xR^{7A}$,

10 en la que x es un número entero de 1 ó 2, R^{7A} es alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido,

un grupo representado por la fórmula: $-C(=O)NR^{5A}R^{6A}$,

en la que R^{5A} y R^{6A} son como se definen antes, o

un grupo representado por la fórmula: $-(CR^{8A}R^{9A})_y-O-(CR^{10A}R^{11A})_z-CR^{12A}-R^{13A}R^{14A}$,

en la que y y z son cada uno independientemente un número entero de 0 a 5,

15 R^{8A} , R^{9A} , R^{10A} , R^{11A} , R^{12A} , R^{13A} y R^{14A} son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo halogenado, alcoxi halogenado, alcoxi, ciano, carboxi, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido.

20 R^2 es preferiblemente $-OR^5$, $-SR^5$, alquilo halogenado, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo representado por la fórmula: $-NR^{5A}R^{6A}$, o

un grupo representado por la fórmula: $-(CR^{8A}R^{9A})_y-O-(CR^{10A}R^{11A})_z-CR^{12A}-R^{13A}R^{14A}$.

Más preferiblemente, es $-OR^5$ o $-SR^5$.

Especialmente, es preferible $-OR^5$.

25 R^{5A} y R^{6A} son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido, o R^{5A} y R^{6A} , tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente al que están unidos, pueden formar un anillo opcionalmente sustituido.

30 Preferiblemente es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o carbamoilo opcionalmente sustituido, o un anillo opcionalmente sustituido formado tomando R^{5A} y R^{6A} junto con el átomo de nitrógeno adyacente al que están unidos.

x es un número entero de 1 ó 2.

R^{7A} es alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido.

35 R^{8A} , R^{9A} , R^{10A} , R^{11A} , R^{12A} , R^{13A} y R^{14A} son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo halogenado, alcoxi halogenado, alcoxi, ciano, carboxi, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido.

Preferiblemente es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido.

40 Más preferiblemente, es hidrógeno.

y es un número entero de 0 a 5.

Preferiblemente, es un número entero de 0 a 3. Más preferiblemente, es 1.

z es un número entero de 0 a 5.

Preferiblemente, es un número entero de 0 a 3. Más preferiblemente, es 0.

R³ es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido,

5 un grupo representado por la fórmula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{R}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})-\text{R}^{\text{c}}-\text{R}^{\text{d}}$ o un grupo representado por la fórmula: $-(\text{CR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})_m-\text{C}(\text{R}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})-\text{R}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$,

en la que R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o halógeno, o R^a y R^b, tomados junto con el átomo de carbono adyacente al que están unidos, pueden formar un anillo opcionalmente sustituido,

R^c es $-(\text{CH}_2)_n-$, en el que n es un número entero de 0 a 3,

10 R^d es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido,

un grupo representado por la fórmula: $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{h}}$ o

un grupo representado por la fórmula: $-\text{NR}^{\text{i}}\text{R}^{\text{l}}$,

15 R^e y R^f son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido, R^g y R^h son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido, heterociclosulfonilo opcionalmente sustituido, alquiloxi opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, o R^g y R^h, tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente al que están unidos, pueden formar un anillo opcionalmente sustituido,

25 Rⁱ y R^l son cada uno independientemente hidrógeno, carboxilo, hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, tiocarbamoilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido, heterociclosulfonilo opcionalmente sustituido, alquiloxicarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquiloxicarbonilo opcionalmente sustituido, ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, heteroariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido, sulfamoilo opcionalmente sustituido, o Rⁱ y R^l, tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente al que están unidos, pueden formar un anillo opcionalmente sustituido.

35 R³ es preferiblemente un grupo representado por la fórmula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{R}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})-\text{R}^{\text{c}}-\text{R}^{\text{d}}$ o un grupo representado por la fórmula: $-(\text{CR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})_m-\text{C}(\text{R}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})-\text{R}^{\text{c}}-\text{R}^{\text{d}}$.

Más preferiblemente, R³ es un grupo representado por la fórmula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{R}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})-\text{R}^{\text{c}}-\text{R}^{\text{d}}$.

40 R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o halógeno, o R^a y R^b, tomados junto con el átomo de carbono adyacente al que están unidos, pueden formar un anillo opcionalmente sustituido.

Preferiblemente es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o halógeno.

Especialmente, R^a y R^b son preferiblemente alquilo opcionalmente sustituido.

R^c es $-(\text{CH}_2)_n-$, en la que n es un número entero de 0 a 3.

n es preferiblemente 0 ó 1.

45 R^d es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido,

un grupo representado por la fórmula: $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{h}}$ o

un grupo representado por la fórmula: $-\text{NR}^{\text{i}}\text{R}^{\text{l}}$,

5 en las que R^g y R^h son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido, heterociclosulfonilo opcionalmente sustituido, alquiloxi opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, o R^g y R^h , tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente al que están unidos, pueden formar un anillo opcionalmente sustituido,

10 R^i y R^j son cada uno independientemente hidrógeno, carboxi, hidroxil, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, tiocarbamoilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido, heterociclosulfonilo opcionalmente sustituido, alquiloxicarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquiloxicarbonilo opcionalmente sustituido, ariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, heteroariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclooxycarbonilo opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido, sulfamoilo opcionalmente sustituido, o R^i y R^j , tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente al que están unidos, pueden formar un anillo opcionalmente sustituido.

20 R^d es preferiblemente halógeno, hidroxil, ciano, heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo representado por la fórmula: $-C(=O)-NR^gR^h$ o

un grupo representado por la fórmula: $-NR^iR^j$.

Especialmente, es preferible un grupo representado por la fórmula: $-C(=O)-NR^gR^h$ o un grupo representado por la fórmula: $-NR^iR^j$.

25 R^g y R^h son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido, heterociclosulfonilo opcionalmente sustituido, alquiloxi opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, o R^g y R^h , tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente al que están unidos, pueden formar un anillo opcionalmente sustituido.

Preferiblemente es hidrógeno, carbamoilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido o alquiloxi opcionalmente sustituido.

35 R^i y R^j son cada uno independientemente hidrógeno, carboxi, hidroxil, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, tiocarbamoilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido, heterociclosulfonilo opcionalmente sustituido, alquiloxicarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquiloxicarbonilo opcionalmente sustituido, ariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, heteroariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclooxycarbonilo opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido, sulfamoilo opcionalmente sustituido, o R^i y R^j , tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente al que están unidos, pueden formar un anillo opcionalmente sustituido.

Preferiblemente es hidrógeno, alquiloxicarbonilo opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilcarbonilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido.

R^e y R^f son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido.

50 Preferiblemente, es hidrógeno o halógeno. Especialmente, es preferible hidrógeno.

R^4 es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, $-OR^6$, $-CONR^7R^8$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-NR^9SO_2NR^7R^8$, $-(CR^{10}R^{11})_pOH$, $-(CR^{10}R^{11})_pOCONR^7R^8$, $-NR^9COR^{12}$, $-NR^9C(=O)OR^{12}$, $-(CR^{10}R^{11})_pNR^9COR^{12}$, $-C(=O)NR^9OR^{12}$, $-CONR^9CONR^7R^8$, $-CN$, $-COOH$, halógeno o $-NR^7R^8$.

55 Preferiblemente, es $-OR^6$, $-CONR^7R^8$, $-NR^9CONR^7R^8$, $-(CR^{10}R^{11})_pOH$, $-(CR^{10}R^{11})_pOCONR^7R^8$, $-NR^9COR^{12}$, $-CN$, $-NR^9C(=O)OR^{12}$, $-(CR^{10}R^{11})_pNR^9COR^{12}$, $-C(=O)NR^9OR^{12}$, $-CONR^9CONR^7R^8$.

Especialmente, es preferible $-OR^6$ o $-(CR^{10}R^{11})_pOCONR^7R^8$.

R^5 es alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido.

- 5 Preferiblemente, es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido.

Especialmente, es preferible alquilo opcionalmente sustituido.

R^6 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, $-SO_2R^5$, $-SO_2NR^7R^8$ o $-CONR^7R^8$.

- 10 Preferiblemente, es hidrógeno o $-CONR^7R^8$.

R^7 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido o $-SO_2R^5$, o R^7 y R^8 , tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente al que están unidos, pueden formar un anillo opcionalmente sustituido.

- 15 Preferiblemente, es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido.

Especialmente, es preferible hidrógeno.

R^9 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido. Preferiblemente, es hidrógeno.

R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido.

Preferiblemente, es hidrógeno.

- 20 R^{12} es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido.

Preferiblemente, es alquilo opcionalmente sustituido.

m y p son cada uno independientemente un número entero de 1 a 3. m es preferiblemente 1 ó 2. p es preferiblemente 1.

- 25 Como sal farmacéuticamente aceptable del presente compuesto, se pueden incluir las siguientes sales.

Como sal básica, los ejemplos incluyen sal de metal alcalino tal como sal sódica o sal potásica; sal de metal alcalino-térreo, tal como sal de calcio o sal de magnesio; sal de amonio; sal de amina alifática, tal como sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de dicitohexilamina, sal de etanolamina, sal de dietanolamina, sal de trietanolamina, sal de procaína, sal de meglumina, sal de dietanolamina o sal de etilendiamina; sal de aralkilamina, tal como sal de N,N-dibenciletilendiamina o sal de benetamina; sal de amina aromática heterocíclica, tal como sal de piridina, sal de picolina, sal de quinolina, o sal de isoquinolina; sal de amonio cuaternario, tal como sal de tetrametilamonio, sal de tetraetilamonio, sal de benciltrimetilamonio, sal de benciltrietilamonio, sal de benciltributilamonio, sal de metiltriocetilamonio, o sal de tetrabutilamonio; sal de aminoácido básica, tal como sal de arginina o sal de lisina, o similar.

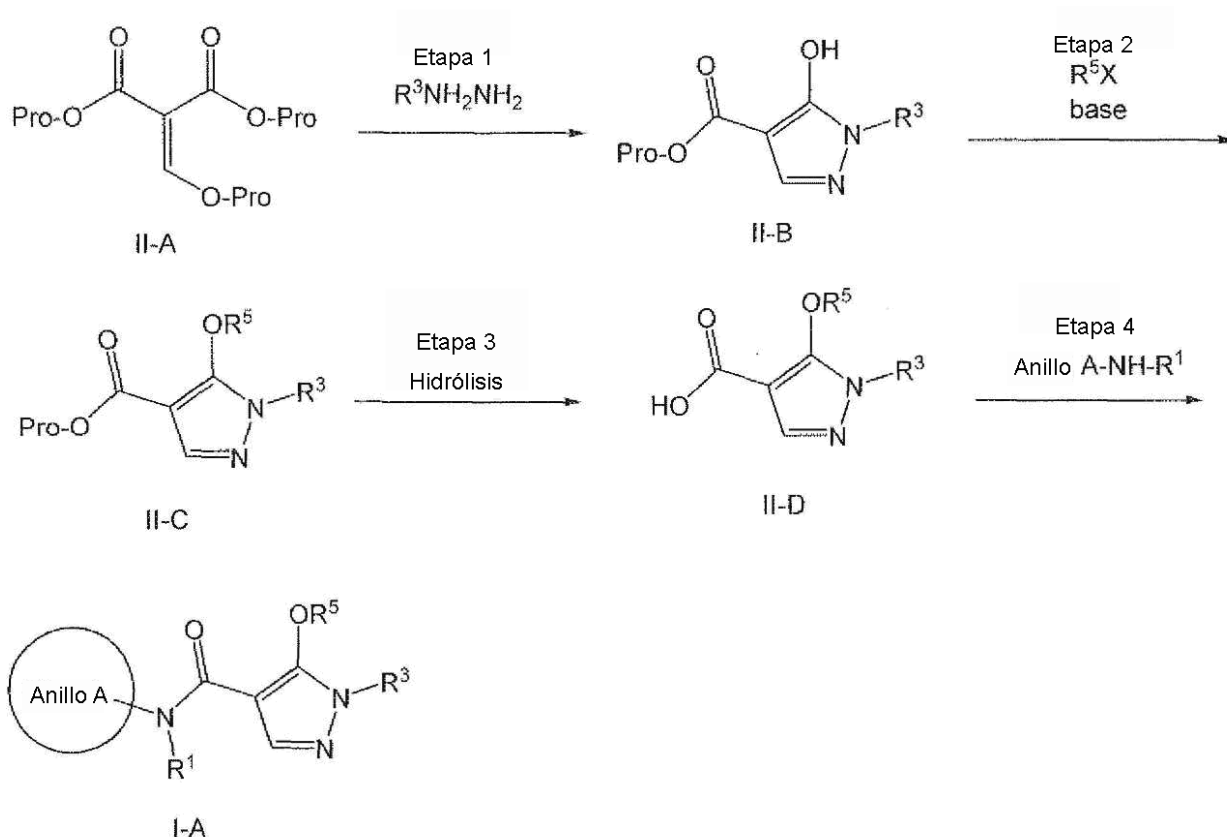
- 35 Como sal ácida, los ejemplos incluyen sal de ácido inorgánico tal como hidrocloreuro, sulfato, nitrato, fosfato, carbonato, hidrogenocarbonato, o perclorato; sal de ácido orgánico tal como acetato, propionato, lactato, maleato, fumarato, tartrato, malato, citrato o ascorbato; sulfonato tal como metanosulfonato, isetionato, bencenosulfonato o p-toluenosulfonato; sal de aminoácido ácida tal como aspartato o glutamato, o similar.

- 40 El término "solvato" significa un solvato de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y los ejemplos incluyen solvato de alcohol (por ejemplo etanol), hidrato, o similar. Los ejemplos de hidrato incluyen monohidrato, dihidrato, o similar.

A continuación se ejemplifica un método general para producir el presente compuesto. También, la extracción, purificación y similar se pueden realizar en un procedimiento ejecutado en un experimento químico orgánico habitual.

- 45 (Compuesto en los que $R^2 = -OR^5$)

[Fórmula 38]



en el que cada símbolo en el esquema anterior tiene el mismo significado como lo anterior, y en cuanto al compuesto (II-A), se puede usar un compuesto conocido, o se puede usar un compuesto derivado de un compuesto conocido mediante un método habitual. Pro es un grupo protector. Como grupo protector, el ejemplo incluye un grupo alquilo o similar.

5

Etapa 1

La Etapa 1 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (II-B), que comprende hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (II-A) con hidrazina.

Como disolvente, los ejemplos incluyen N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno, benceno, xileno o similar), hidrocarburos saturados (por ejemplo, ciclohexano, hexano o similar), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, o similar), éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, 1,2-dimetoxietano, o similar), ésteres (por ejemplo, acetato de metilo, acetato de etilo, o similar), cetonas (por ejemplo, acetona, metiletilcetona, o similar), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo o similar), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, t-butanol, o similar), agua, un disolvente mixto de los mismos, o similar. Preferiblemente, se pueden usar alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, t-butanol, o similar). Más preferiblemente se puede usar Pro-OH. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila desde la temperatura ambiente hasta la temperatura a la que refluje un disolvente que se esté usando, durante 0,5 a 48 horas.

15

Etapa 2

La Etapa 2 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (II-C), que comprende hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (II-B) con el compuesto representado por la Fórmula R^5X en presencia de una base. Como disolvente, se puede usar un disolvente descrito en la Etapa 1. Preferiblemente, se pueden usar cetonas (por ejemplo, acetona, metiletilcetona, o similar) o N-dimetilformamida.

20

Como base, los ejemplos incluyen hidruros metálicos (por ejemplo, hidruro de sodio o similar), hidróxidos metálicos (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de bario, o similar), carbonatos metálicos (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, o similar), alcóxidos metálicos (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butoxido de potasio, o similar), hidrogenocarbonato de sodio, sodio metálico, aminas orgánicas (por ejemplo, trietilamina, diisopropilamina, DBU, 2,6-lutidina, o similar), piridina, alquil-litios (n-BuLi, sec-BuLi, terc-BuLi, o similar), o similares. Preferiblemente, se pueden usar carbonatos metálicos (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de potasio,

30

carbonato de cesio, o similar). La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila desde la temperatura ambiente hasta la temperatura a la que refluje un disolvente que se esté usando, durante 0,5 a 48 horas.

Etapa 3

- 5 La Etapa 3 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (II-D), que comprende hidrolizar el compuesto representado por la Fórmula (II-C).

10 Como disolvente, se puede usar un disolvente descrito en la Etapa 1. Preferiblemente, se pueden usar éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, 1,2-dimetoxietano, o similar), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, t-butanol, o similar), agua, un disolvente mixto de los mismos, o similar. Como base, se puede usar una base descrita en la Etapa 2. Preferiblemente, se usan hidróxidos metálicos (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de bario, o similar). La reacción se puede llevar a cabo a -20 hasta 40°C durante 0,5 a 24 horas.

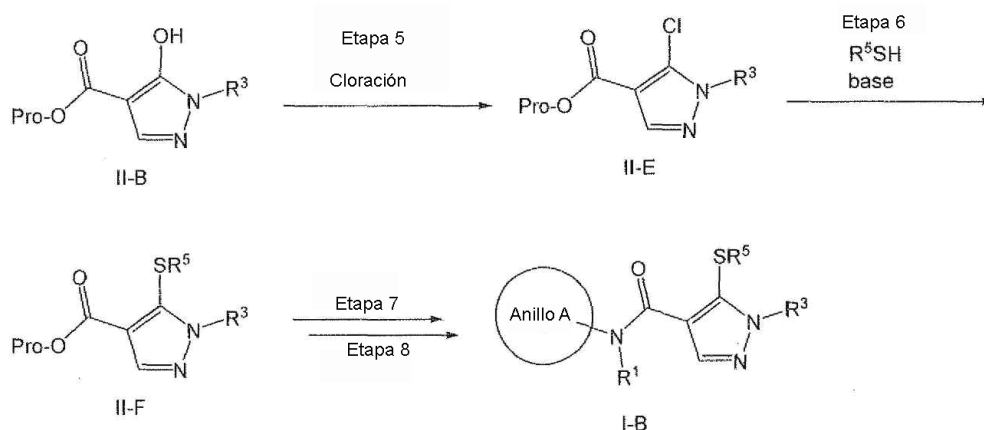
Etapa 4

- 15 La Etapa 4 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (I-A), que comprende hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (II-D) con el compuesto representado por la Fórmula (Anillo A-NH-R¹).

20 Como disolvente, se puede usar un disolvente descrito en la Etapa 1. Preferiblemente, se pueden usar éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, 1,2-dimetoxietano o similar) o N-dimetilformamida. Como base, se puede usar una base descrita en la Etapa 2. Preferiblemente, se pueden usar aminas orgánicas (por ejemplo, trietilamina, diisopropilamina, DBU, 2,6-lutidina o similar). Como agente de condensación, se puede usar 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSCl) o 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCCD). Como aditivo, se puede usar N-hidroxibenzotriazol (HOBt) o N-hidroxisuccinimida (HOSu). La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila desde -20°C hasta la temperatura a la que refluje un disolvente que se esté usando, durante 0,5 a 24 horas.

- 25 (Compuestos en los que R² = -SR⁵)

[Fórmula 39]



Etapa 5

- 30 La Etapa 5 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (II-E), que comprende convertir un grupo hidroxilo en el compuesto representado por la Fórmula (II-B) en cloro.

Como disolvente, se puede usar cloruro de fosforilo (POCl₃). La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila desde -20°C hasta la temperatura a la que refluje el cloruro de fosforilo, durante 0,5 a 24 horas.

Etapa 6

- 35 La Etapa 6 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (II-F), que comprende hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (II-E) con el compuesto representado por la Fórmula R⁵SH en presencia de una base.

Como disolvente, se puede usar un disolvente descrito en la Etapa 1. Preferiblemente, se pueden usar cetonas (por ejemplo, acetona, metiletilcetona, o similar) o N-dimetilformamida. Como base, se puede usar una base descrita en la Etapa 2. Preferiblemente, se pueden usar hidruros metálicos (por ejemplo, hidruro de sodio o similar), carbonatos

metálicos (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, o similar) o similar. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila desde la temperatura ambiente hasta la temperatura a la que refluye un disolvente que se esté usando, durante 0,5 a 48 horas.

Etapa 7

- 5 La Etapa 7 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (II-F) que comprende hidrolizar el compuesto representado por la Fórmula (II-E).

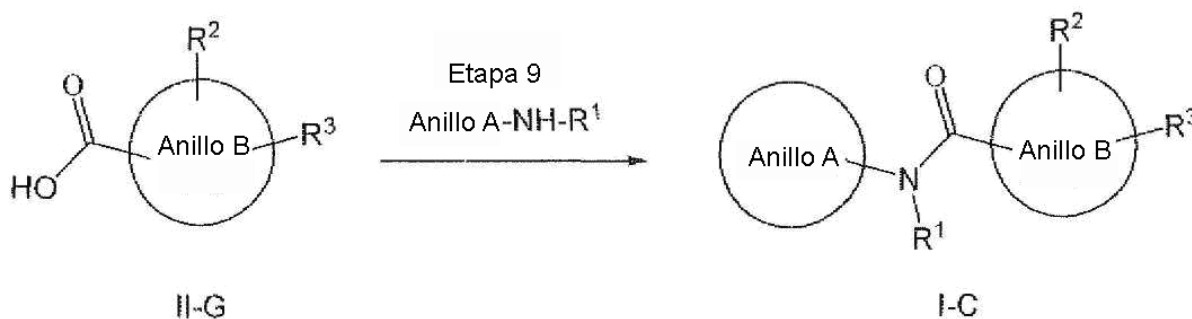
La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como en la Etapa 3 anterior.

Etapa 8

- 10 La Etapa 8 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (I-B), que comprende hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (II-F) con el compuesto representado por la Fórmula (Anillo A-NH-R¹).

La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como en la Etapa 4 anterior.

[Fórmula 40]



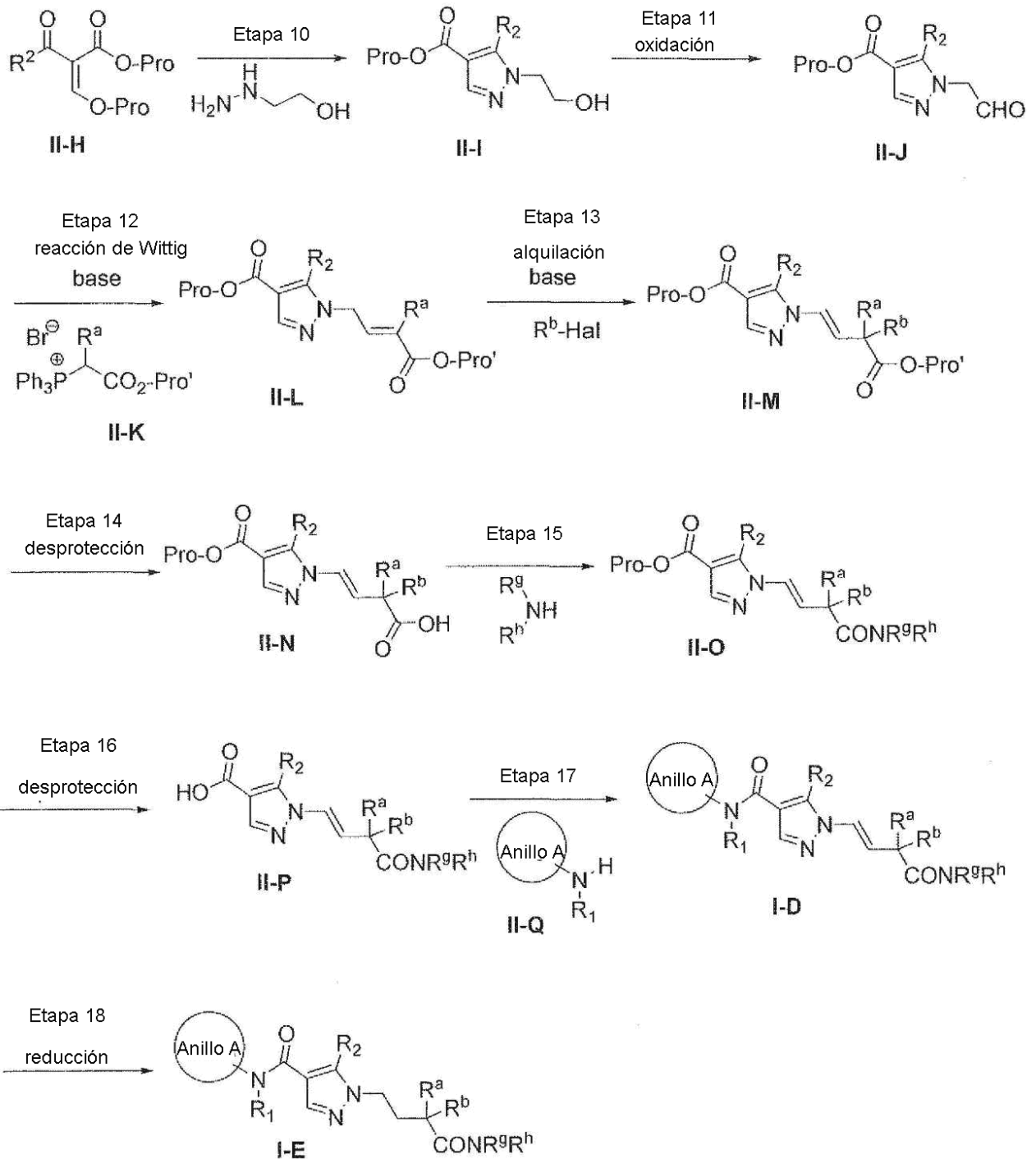
- 15 en el que cada símbolo en el esquema anterior tiene el mismo significado como lo anterior, y en cuanto al compuesto (II-G), se puede usar un compuesto conocido, o se puede usar un compuesto derivado de un compuesto conocido mediante un método habitual.

Etapa 9

- 20 La Etapa 9 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (I-C), que comprende hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (II-G) con el compuesto representado por la Fórmula (Anillo A-NH-R¹).

La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como la Etapa 4 anterior.

[Fórmula 41]



en el que cada símbolo en el esquema anterior tiene el mismo significado como lo anterior, y en cuanto al compuesto (II-H), se puede usar un compuesto conocido, o se puede usar un compuesto derivado de un compuesto conocido mediante un método habitual. Pro y Pro' son un grupo protector. Como Pro y Pro', el ejemplo incluye un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, un grupo benzoilo, un grupo t-butilo o similar. Hal es halógeno.

5

Etapa 10

La Etapa 10 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (II-I), que comprende hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (II-H) con hidrazina.

La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como la Etapa 1 anterior.

10 Etapa 11

La Etapa 11 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (II-J), que comprende oxidar el compuesto representado por la Fórmula (II-I).

Como oxidante, se puede usar IBX (ácido 2-yodoxibenzoico), sal metálica u óxido metálico de cromo, manganeso, plata o similar, o un oxidante orgánico.

- 5 Como disolvente, se puede usar un disolvente descrito en la Etapa 1. Preferiblemente, se puede usar acetonitrilo o ésteres (por ejemplo, acetato de metilo, acetato de etilo o similar).

La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila desde la temperatura ambiente hasta la temperatura a la que refluye un disolvente que se esté usando, durante 0,5 a 24 horas.

- 10 La reacción de oxidación se puede llevar a cabo en las condiciones de oxidación de Swern, oxidación de TEMPO o similar.

Etapa 12

La Etapa 12 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (II-L), que comprende someter el compuesto representado por la Fórmula (II-J) y el compuesto representado por la Fórmula (II-K) a la reacción de Wittig.

- 15 Como disolvente, se puede usar un disolvente descrito en la Etapa 1. Preferiblemente, se pueden usar ésteres (por ejemplo, acetato de metilo, acetato de etilo o similar) o éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, 1,2-dimetoxietano o similar).

- 20 Como base, se puede usar una base descrita en la Etapa 2. Preferiblemente, se pueden usar aminas orgánicas (por ejemplo, trietilamina, diisopropilamina, DBU, 2,6-lutidina o similar). La reacción se puede llevar a cabo a -20 hasta 40°C durante 0,5 a 48 horas.

Etapa 13

La Etapa 13 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (II-M), que comprende hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (II-L) con el compuesto representado por la Fórmula R^b-Hal en presencia de una base.

- 25 Como disolvente, se puede usar un disolvente descrito en la Etapa 1. Preferiblemente, se pueden usar éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, 1,2-dimetoxietano o similar).

Como base, se puede usar una base descrita en la Etapa 2. Preferiblemente, se pueden usar alcóxidos metálicos (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de potasio o similar) o LDA. La reacción se puede llevar a cabo a -78 hasta 40°C durante 0,5 a 24 horas.

- 30 Etapa 14

La Etapa 14 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (II-N), que comprende desproteger el compuesto representado por la Fórmula (II-M) en condición de ácido fuerte.

Por ejemplo, como ácido fuerte, se puede usar ácido trifluoroacético o ácido sulfúrico.

- 35 Como disolvente, se puede usar un disolvente descrito en la Etapa 1. Preferiblemente, se pueden usar hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano o similar). La reacción se puede llevar a cabo a -78 hasta 40°C durante 0,5 a 24 horas.

Etapa 15

La Etapa 15 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (II-O), que comprende hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (II-N) con amina.

- 40 La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como la Etapa 4 anterior.

Etapa 16

La Etapa 16 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (II-P), que comprende desproteger el compuesto representado por la Fórmula (II-O).

La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como la Etapa 3 anterior.

- 45 Etapa 17

La Etapa 17 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (I-D), que comprende hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (II-P) con el compuesto representado por la Fórmula (II-Q).

La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como la Etapa 4 anterior.

5 Etapa 18

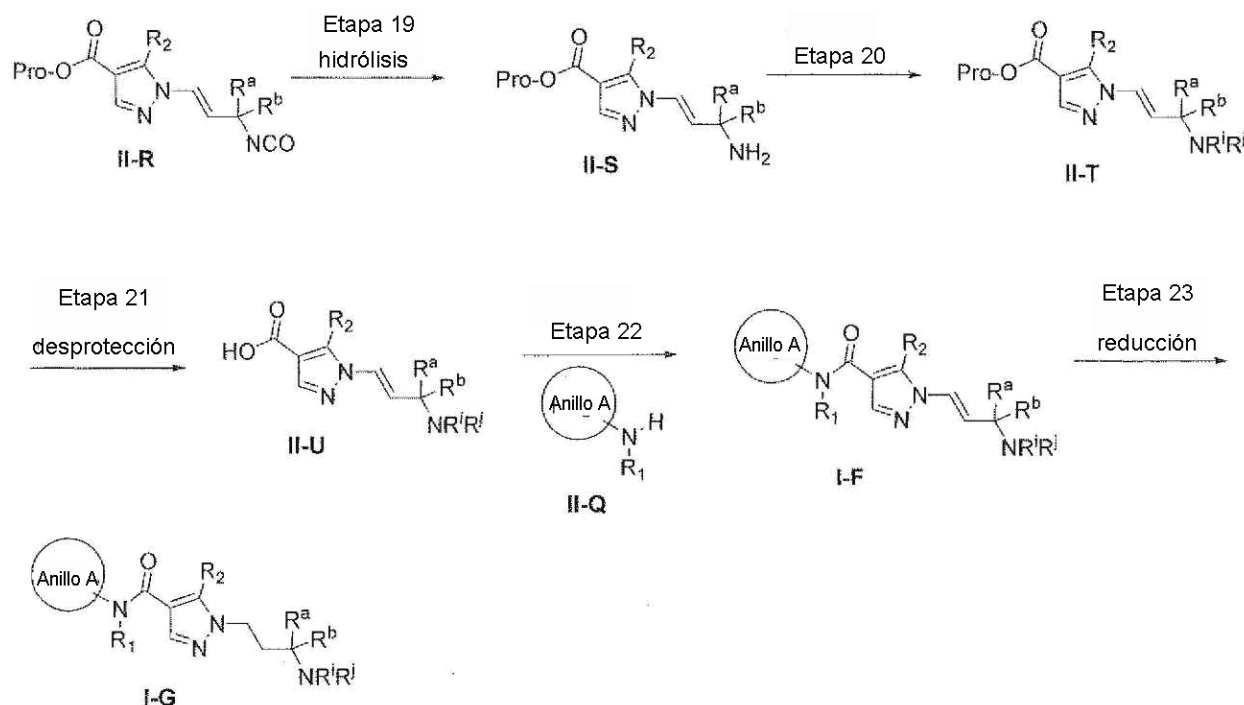
La Etapa 18 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (I-E), que comprende reducir el compuesto representado por la Fórmula (I-D).

La reacción se puede llevar a cabo mediante reacción de hidrogenación catalítica usando catalizador de metal de transición.

10 Como catalizador de metal de transición, se puede usar platino, paladio, rodio, rutenio, níquel o similar.

Como disolvente, se puede usar un disolvente descrito en la Etapa 1. Preferiblemente, se pueden usar alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, t-butanol o similar), éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, 1,2-dimetoxietano o similar), agua, un disolvente mixto de los mismos, o similar. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de hidrógeno y un catalizador de metal de transición a 20 hasta 50°C durante 0,5 a 48 horas.

15 [Fórmula 42]



en el que cada símbolo en el esquema anterior tiene el mismo significado como lo anterior, y en cuanto al compuesto (II-R), se puede usar un compuesto conocido, o se puede usar un compuesto derivado de un compuesto conocido mediante un método habitual. Pro es un grupo protector. Como grupo protector, el ejemplo incluye un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, un grupo benzoilo, un grupo t-butilo o similar.

20

Etapa 19

La Etapa 19 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (II-S), que comprende someter el compuesto representado por la Fórmula (II-R) a hidrólisis ácida.

25 Como disolvente, se puede usar un disolvente descrito en la Etapa 1. Preferiblemente, se puede usar agua. Como ácido, se puede usar un ácido fuerte tal como ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido clorhídrico o similar. La reacción se puede llevar a cabo a -20 hasta 100°C durante 0,5 a 48 horas.

Etapa 20

La Etapa 20 es un procedimiento para convertir el compuesto representado por la Fórmula (II-S) en el compuesto representado por la Fórmula (II-T).

Este procedimiento es un procedimiento de reacción cuando uno de R^i y R^j es hidrógeno y el otro de R^i y R^j es alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido, heterociclosulfonilo opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido o heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido. La reacción se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (II-S) con el cloruro de ácido, anhídrido de ácido o cloruro de sulfonilo correspondiente.

Como disolvente, se puede usar un disolvente descrito en la Etapa 1. Preferiblemente, se pueden usar éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, 1,2-dimetoxietano o similar), N-dimetilformamida o hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano o similar).

Como base, se puede usar una base descrita en la Etapa 2. Preferiblemente, se pueden usar aminas orgánicas (por ejemplo, trietilamina, diisopropilamina, DBU, 2,6-lutidina o similar) o piridina.

La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila desde -20°C hasta la temperatura a la que refluje un disolvente que se esté usando, durante 0,5 a 24 horas.

Es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (II-U), que comprende desproteger el compuesto representado por la Fórmula (II-T).

La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como la Etapa 3 anterior.

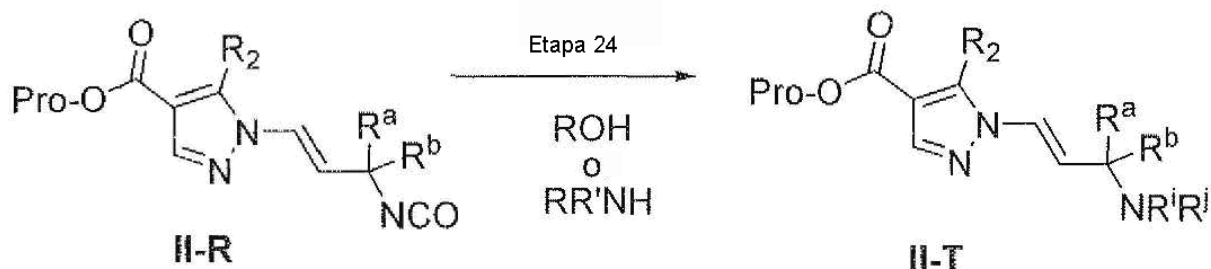
Es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (I-F), que comprende hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (II-U) con el compuesto representado por la Fórmula (II-Q).

La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como la Etapa 4 anterior.

Es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (I-G), que comprende reducir el compuesto representado por la Fórmula (I-F).

La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como la Etapa 18 anterior.

[Fórmula 43]



en el que cada símbolo en el esquema anterior tiene el mismo significado como lo anterior, y en cuanto al compuesto (II-R), se puede usar un compuesto conocido, o se puede usar un compuesto derivado de un compuesto conocido mediante un método habitual. Pro es un grupo protector. Como grupo protector, el ejemplo incluye un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, un grupo benzoilo, un grupo t-butilo o similar.

Etapa 24

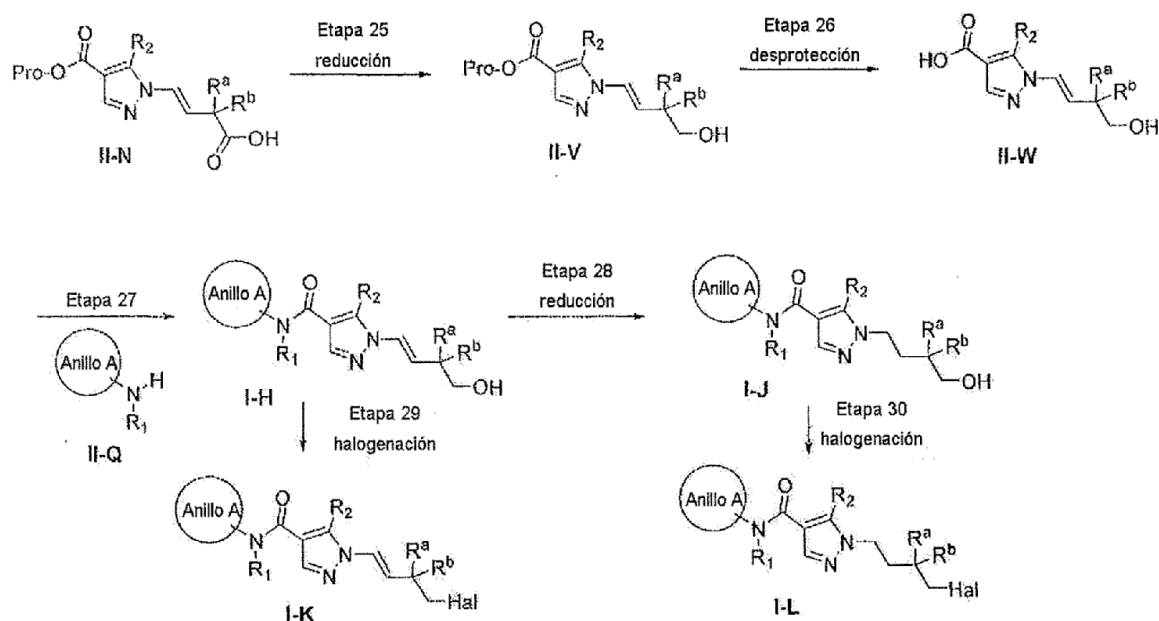
La Etapa 24 es un procedimiento para convertir el compuesto representado por la Fórmula (II-R) en el compuesto representado por la Fórmula (II-T).

Este procedimiento es un procedimiento de reacción cuando uno de R^i y R^j es hidrógeno y el otro de R^i y R^j es carbamoilo opcionalmente sustituido, alquiloxicarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquiloxicarbonilo opcionalmente sustituido, ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, heteroariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido. La reacción se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (II-R) con el alcohol o amina correspondiente.

Como disolvente, se puede usar un disolvente descrito en la Etapa 1. Preferiblemente, se pueden usar hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno, benceno, xileno o similar) o éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, 1,2-dimetoxietano o similar).

La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila desde -20°C hasta la temperatura a la que refluje un disolvente que se esté usando, durante 0,5 a 24 horas.

[Fórmula 44]



en el que cada símbolo en el esquema anterior tiene el mismo significado como lo anterior, y en cuanto al compuesto (II-N), se puede usar un compuesto conocido, o se puede usar un compuesto derivado de un compuesto conocido mediante un método habitual. Pro es un grupo protector. Como grupo protector, el ejemplo incluye un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, un grupo benzoilo, un grupo t-butilo o similar. Hal es halógeno.

Etapa 25

La Etapa 25 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (II-V), que comprende reducir el compuesto representado por la Fórmula (II-N). La reacción se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (II-N) con clorocarbonato de etilo para producir éster activo, y después haciéndolo reaccionar con agente reductor.

Como disolvente, se puede usar un disolvente descrito en la Etapa 1. Preferiblemente, se pueden usar éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, 1,2-dimetoxietano o similar).

Como agente reductor, se pueden usar triacetoxihidrobórato de sodio, borohidruro de sodio, tetrahidrobórato de litio, complejo de piridina y borano, complejo de tetrahidrofurano y borano, complejo de sulfuro de dimetilo con borano, complejo de o-2-picolina con borano. Preferiblemente, se puede usar borohidruro de sodio.

La reacción se puede llevar a cabo a -20 hasta 50°C durante 0,5 a 24 horas.

Etapa 26

La Etapa 26 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (II-W), que comprende desproteger el compuesto representado por la Fórmula (II-V).

La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como la Etapa 3 anterior.

Etapa 27

La Etapa 27 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (I-H), que comprende hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (II-W) con el compuesto representado por la Fórmula (II-Q).

La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como la Etapa 4 anterior.

Etapa 28

La Etapa 28 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (I-J), que comprende reducir el compuesto representado por la Fórmula (I-H).

La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como la Etapa 18 anterior.

Etapa 29

La Etapa 29 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (I-K), que comprende halogenar el compuesto representado por la Fórmula (I-H).

- 5 Como disolvente, se puede usar un disolvente descrito en la Etapa 1. Preferiblemente, se pueden usar hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano o similar).

Como agente halogenante, se pueden usar DAST (trifluoruro de (dietilamino)azufre), NCS (N-clorosuccinimida), NBS (N-bromosuccinimida), CBr_4 , PBr_3 o PBr_5 .

La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila desde -78°C hasta la temperatura a la que refluje un disolvente que se esté usando, durante 0,5 a 24 horas.

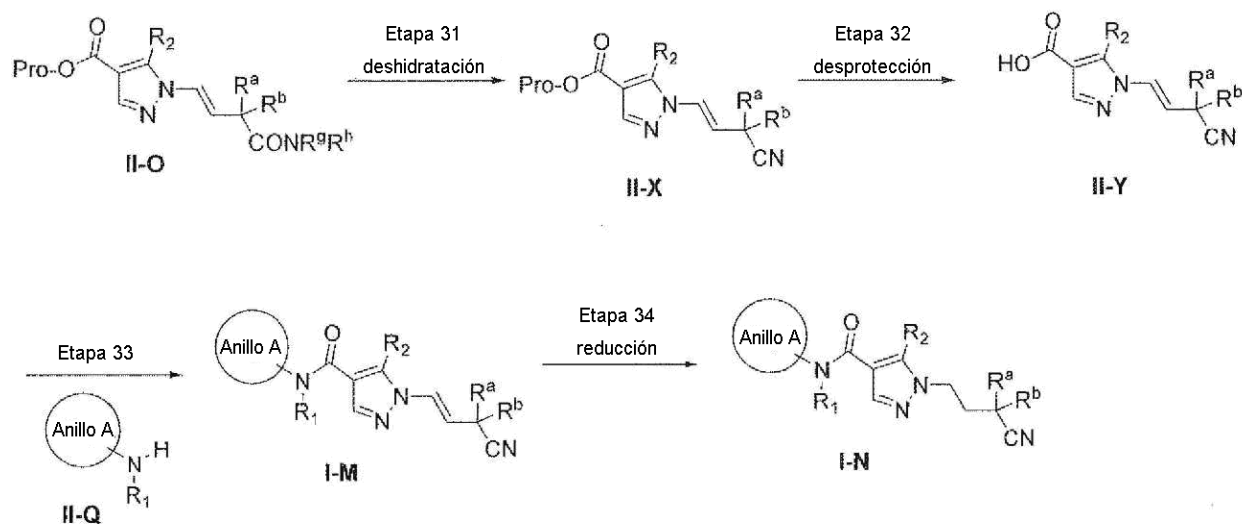
10 Etapa 30

La Etapa 30 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (I-L), que comprende halogenar el compuesto representado por la Fórmula (I-J).

La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como la Etapa 29 anterior.

[Fórmula 45]

- 15 (Compuestos en los que $\text{R}^d = \text{—CN}$)



- 20 en el que R^g y R^h son hidrógeno, cada uno de los otros símbolos en el esquema anterior tiene el mismo significado como lo anterior, y en cuanto al compuesto (II-O), se puede usar un compuesto conocido, o se puede usar un compuesto derivado de un compuesto conocido mediante un método habitual. Pro es un grupo protector. Como grupo protector, el ejemplo incluye un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, un grupo benzoilo, un grupo t-butilo o similar.

Etapa 31

La Etapa 31 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (II-X), que comprende deshidratar el compuesto representado por la Fórmula (II-O).

- 25 La reacción se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (II-O) con ácido trifluoroacético anhidro y piridina en hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano o similar) a -20 hasta 40°C , durante 0,5 hasta 10 horas.

Etapa 32

- 30 La Etapa 32 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (II-Y), que comprende desproteger el compuesto representado por la Fórmula (II-X).

La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como la Etapa 18 anterior.

Etapa 33

La Etapa 33 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (I-M), que comprende hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (II-Y) con el compuesto representado por la Fórmula (II-Q).

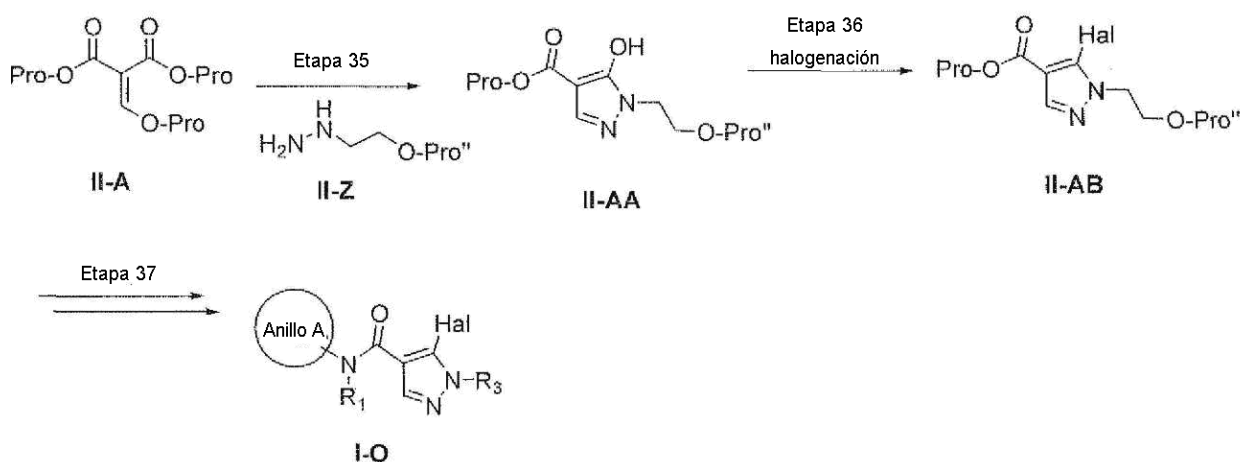
La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como la Etapa 4 anterior.

5 Etapa 34

La Etapa 34 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (I-N), que comprende reducir el compuesto representado por la Fórmula (I-M).

La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como la Etapa 18 anterior.

[Fórmula 46]



10 en el que cada símbolo en el esquema anterior tiene el mismo significado como lo anterior, y en cuanto al compuesto (II-A), se puede usar un compuesto conocido, o se puede usar un compuesto derivado de un compuesto conocido mediante un método habitual. Pro es un grupo protector. Como grupo protector, el ejemplo incluye un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, un grupo benzoilo, un grupo t-butilo o similar. Pro'' es un grupo protector. Como grupo protector, el ejemplo incluye un grupo t-butilo, un grupo tritilo, un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo sililo, un grupo metanosulfonilo, un grupo acilo, o similar.

Etapa 35

20 La Etapa 35 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (II-AA), que comprende hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (II-A) con el compuesto representado por la Fórmula (II-Z).

La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como la Etapa 1 anterior.

Etapa 36

La Etapa 36 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (II-AB), que comprende halogenar el compuesto representado por la Fórmula (II-AA).

25 Por ejemplo, la halogenación se puede llevar a cabo haciendo referencia al ejemplo 3 en el documento WO2007/058346.

La cloración se puede llevar a cabo con cloruro de fosforilo a una temperatura que oscila desde -20°C hasta la temperatura a la que refluje el cloruro de fosforilo, durante 0,5 a 24 horas. Esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente descrito en la Etapa 1, o sin ningún disolvente.

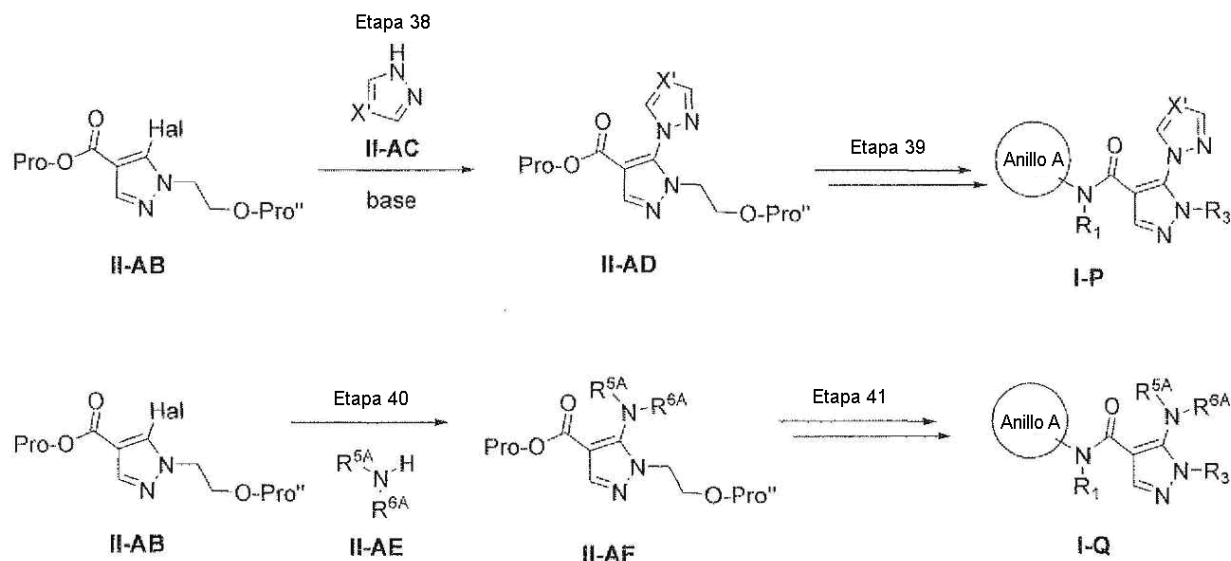
30 La bromación se puede llevar a cabo con PBr₃ en las mismas condiciones como antes. El derivado de flúor se puede obtener haciendo reaccionar el derivado de cloro correspondiente con fluoruro de potasio.

Etapa 37

La Etapa 37 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (I-O) a partir del compuesto representado por la Fórmula (II-AB).

La reacción se puede llevar a cabo según un método general descrito en la presente memoria descriptiva.

[Fórmula 47]



- 5 en el que cada símbolo en el esquema anterior tiene el mismo significado como lo anterior, y en cuanto al compuesto (II-AB), se puede usar un compuesto conocido, o se puede usar un compuesto derivado de un compuesto conocido mediante un método habitual. Pro es un grupo protector. Como grupo protector, el ejemplo incluye un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, un grupo benzoílo, un grupo t-butilo o similar. Pro'' es un grupo protector. Como grupo protector, el ejemplo incluye un grupo t-butilo, un grupo tritilo, un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo sililo, un grupo metanosulfonilo, un grupo acilo, o similar. Hal es halógeno. Como X', el ejemplo incluye =N- o =CR^Y-, en el que R^Y es hidrógeno, alquilo de C1 a C6, o halógeno.

10

Etapa 38

La Etapa 38 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (II-AD), que comprende hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (II-AB) con el compuesto representado por la Fórmula (II-AC) en presencia de una base.

- 15 Como base, se puede usar una base descrita en la Etapa 2. Preferiblemente, se pueden usar hidruros metálicos (por ejemplo, hidruro de sodio o similar) o LDA.

Como disolvente, se puede usar un disolvente descrito en la Etapa 1. Preferiblemente, se pueden usar éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, 1,2-dimetoxietano o similar).

La reacción se puede llevar a cabo a -78 hasta 50°C durante 0,5 a 24 horas.

20 Etapa 39

La Etapa 39 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (I-P) a partir del compuesto representado por la Fórmula (II-AD).

La reacción se puede llevar a cabo según un método general descrito en la presente memoria descriptiva.

Etapa 40

- 25 La Etapa 40 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (II-AF), que comprende hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (II-AB) con el compuesto representado por la Fórmula (II-AE).

Como disolvente, se puede usar un disolvente descrito en la Etapa 1. La reacción también se puede llevar a cabo sin un disolvente.

- 30 La reacción se puede llevar a cabo a 80 hasta 150°C durante 0,5 a 48 horas.

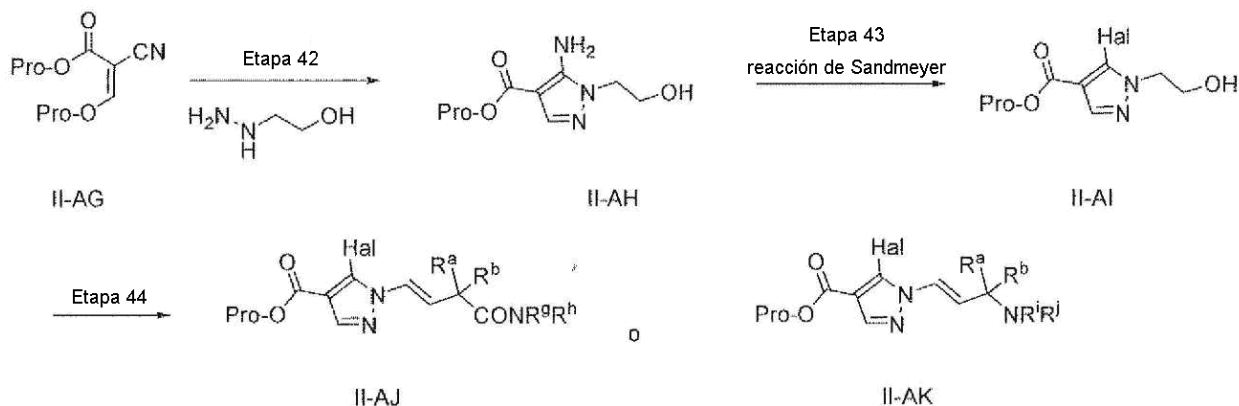
También, para esta reacción se puede usar microondas.

Etapa 41

La Etapa 41 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (I-Q) a partir del compuesto representado por la Fórmula (II-AF).

La reacción se puede llevar a cabo según un método general descrito en la presente memoria descriptiva.

[Fórmula 48]



5 en el que cada símbolo en el esquema anterior tiene el mismo significado como lo anterior, y en cuanto al compuesto (II-AG), se puede usar un compuesto conocido, o se puede usar un compuesto derivado de un compuesto conocido mediante un método habitual.

Etapa 42

10 La Etapa 42 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (II-AH), que comprende hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (II-AG) con hidrazina.

La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como la Etapa 1 anterior.

Etapa 43

15 La Etapa 43 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (II-AI), que comprende halogenar el compuesto representado por la Fórmula (II-AH).

Por ejemplo, la halogenación se puede llevar a cabo mediante la reacción de Sandmeyer.

La bromación se puede llevar a cabo con CuBr a una temperatura que oscila desde -20°C hasta la temperatura a la que refluje un disolvente que se esté usando, durante 0,5 a 24 horas.

20 La cloración se puede llevar a cabo con CuCl en las mismas condiciones como antes. También, en las mismas condiciones como antes, la yodación se puede llevar a cabo con yoduro de sodio, y la fluoración se puede llevar a cabo con tetrafluoroborato de plata.

Etapa 44

La Etapa 44 es un procedimiento para preparar el compuesto representado por la Fórmula (II-AJ) o (II-AK) a partir del compuesto representado por la Fórmula (II-AI).

25 La reacción se puede llevar a cabo según un método general descrito en la presente memoria descriptiva.

El compuesto en el que el grupo halógeno del compuesto representado por la Fórmula (II-AJ) o (II-AK) anterior está sustituido con diversos sustituyentes se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (II-AJ) o (II-AK) anterior en las mismas condiciones como la Etapa anterior 6, Etapa 38 o Etapa 40 anterior.

30 Se pueden introducir en el presente compuesto diversos sustituyentes haciendo referencia a (1) Alan R. Katritzly et al., Comprehensive Heterocyclic Chemistry (2) Alan R. Katritzly et al., Comprehensive Heterocyclic Chemistry II (3) RODD'S CHEMISTRY OF CARBON COMPOUNDS VOLUME IV HETEROCYCLIC COMPOUNDS o similar.

35 El presente compuesto tiene excelente actividad inhibitoria para 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1. Por lo tanto, se puede usar para el tratamiento o prevención de una enfermedad relacionada con 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1, especialmente una enfermedad tal como hiperlipidemia, diabetes, obesidad, arteriosclerosis, aterosclerosis, hiperglucemia y/o síndrome X. Es particularmente útil en el tratamiento o prevención de diabetes.

El compuesto usado en la presente invención se puede administrar oral o parenteralmente. En el caso de la administración oral, el compuesto usado en la presente invención se puede usar en cualquier forma de dosificación, incluyendo formulaciones normales, por ejemplo formulaciones sólidas tales como un comprimido, polvo, gránulo, cápsula o similar; formulaciones acuosas; suspensiones oleosas; formulaciones líquidas tales como jarabe o elixir.

5 En el caso de la administración parenteral, el compuesto usado en la presente invención se puede usar como una suspensión acuosa u oleosa para inyección o disolución nasal. En la preparación de tales formulaciones, se puede usar opcionalmente un excipiente, aglutinante, lubricante, disolvente acuoso, disolvente oleoso, agente emulsionante, agente de suspensión, conservante, estabilizante, y similar convencional. Especialmente, se prefiere el uso en una forma de una formulación oral.

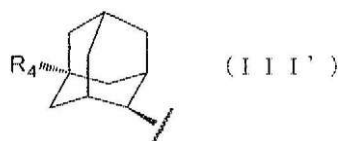
10 Una formulación del compuesto usado en la presente invención se puede producir combinando (por ejemplo, mezclando) una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto usado en la presente invención con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. La formulación del compuesto usado en la presente invención se puede producir mediante un método conocido usando un ingrediente bien conocido fácilmente disponible.

15 Una dosis del compuesto usado en la presente invención difiere dependiendo de la vía de administración, de la edad, del peso corporal, del estado y tipo de enfermedad del paciente, y es típicamente alrededor de 0,05 mg a 3000 mg, y preferiblemente alrededor de 0,1 mg a 1.000 mg por día para una persona adulta, en el caso de administración oral, y se puede administrar en dosis divididas según sea necesario. En el caso de la administración parenteral, se puede administrar alrededor de 0,01 mg a 1000 mg, y preferiblemente alrededor de 0,5 mg a 500 mg por día para la persona adulta. En la administración, se puede usar junto con otros agentes terapéuticos.

20 En lo siguiente, la presente invención se describirá con más detalle por medio de ejemplos que no están destinados a limitar el alcance de la presente invención.

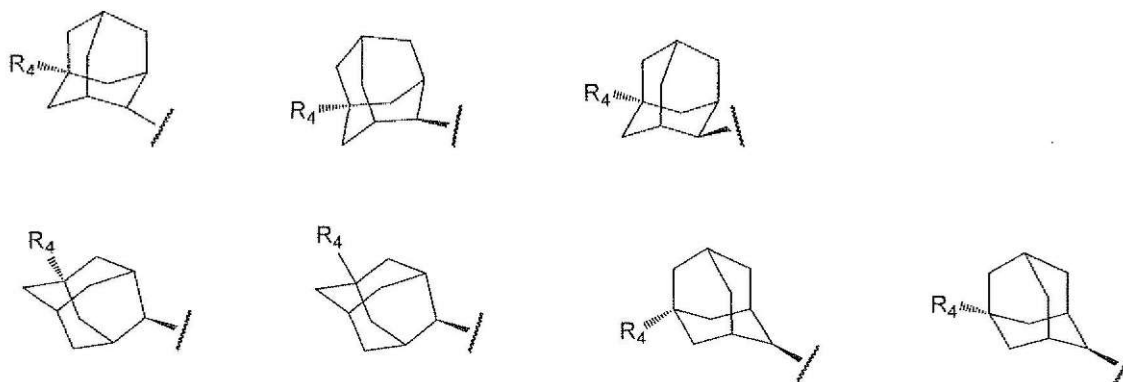
Además, un grupo representado por la Fórmula (III'):

[Fórmula 49]



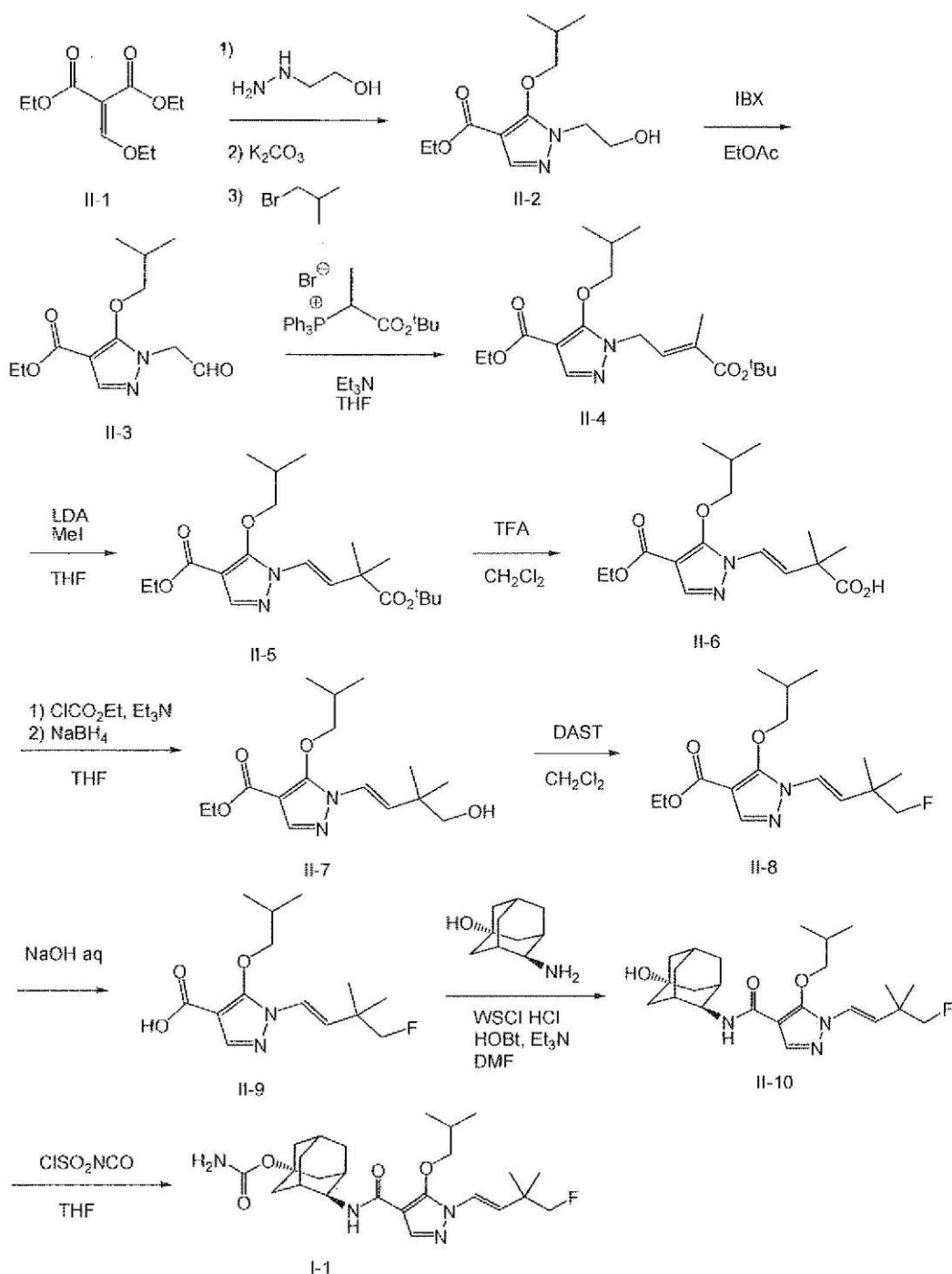
25 es igual a los siguientes grupos:

[Fórmula 50]



[Ejemplo 1]

[Fórmula 51]



A una disolución de Compuesto (II-1) (etoximetilmalonato de dietilo, 10 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió gota a gota hidrazina etanólica al 80% (4,4 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml) durante 15 min. Se añadió carbonato de potasio (6,4 g) a la disolución resultante, y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 h. Se añadió bromuro de isobutilo (7,6 ml) a la mezcla, y toda la mezcla se agitó a 120°C durante 1,5 h. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en HCl acuoso 0,5M, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO₃ saturado acuoso y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de acetato de etilo, y se añadió hexano a la disolución resultante bajo enfriamiento con hielo para dar un cristal. El cristal se recogió mediante filtración, y se secó para producir Compuesto II-2 (4,6 g).

A una disolución de Compuesto II-2 (5,7 g) en acetato de etilo (160 ml) se añadió IBX (7,5 g), y después la mezcla resultante se puso a reflujo durante 6 h. Tras la terminación de la reacción, la materia insoluble se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró para dar el Compuesto II-3 (5,6 g). El producto obtenido se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional.

A una disolución de Compuesto II-3 (5,6 g) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió sal de fosfonio (13,5 g). Se añadió trietilamina (3,4 g) gota a gota a la disolución durante 20 min., y después toda la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Tras la terminación de la reacción, se añadió agua (40 ml) a la mezcla, y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para dar el Compuesto II-4 (5,2 g).

Una disolución de diisopropilamina (1,3 ml) en tetrahidrofurano (60 ml) se enfrió hasta 78°C, y después se añadió n-butil-litio (3,25 ml, 2,8M en hexano) gota a gota a la disolución. Tras agitar a -78°C durante 30 min., se añadió Compuesto II-4 (2,8 g) en tetrahidrofurano (40 ml) a la disolución, y toda la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió yodometano (1,4 ml) a la mezcla, y después toda la mezcla se dejó calentar gradualmente hasta 0°C. Después de 3 h, la mezcla se diluyó con NH₄Cl saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para dar el Compuesto II-5 (2,42 g).

A una disolución de Compuesto II-5 (19,4 g) en diclorometano (100 ml) se añadió ácido trifluoroacético (50 ml), y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Tras la terminación de la reacción, el disolvente se eliminó, y el residuo se diluyó con H₂O (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el Compuesto II-6 (16,6 g).

A una disolución de Compuesto II-6 (237 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadieron trietilamina (152 µl) y clorocarbonato de etilo (84 µl) a 0°C, y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadieron borohidruro de sodio (69 mg) y agua (1 ml) a la mezcla a 0°C, y toda la mezcla se agitó durante 20 min. Tras la terminación de la reacción, se añadió HCl acuoso a la mezcla. La extracción se llevó a cabo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para producir II-7 (185 mg).

A una disolución de Compuesto II-7 (185 mg) en diclorometano (5 ml) se añadió DAST (102 µl) a -78°C, y después la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Tras la terminación de la reacción, se añadió NH₄Cl saturado acuoso a la mezcla. La extracción se llevó a cabo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para producir Compuesto II-8 (62 mg).

A una disolución de Compuesto II-8 (61,6 mg) en tetrahidrofurano (1 ml)-metanol (1 ml) se añadió NaOH acuoso 2N (1 ml), y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Tras la terminación de la reacción, la mezcla se acidificó con HCl acuoso 2N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el Compuesto II-9 (60,1 mg). El producto obtenido se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional.

A una disolución de Compuesto II-9 (60,1 mg) en dimetilformamida (3 ml) se añadieron hidroxiamantaminamina (38,8 mg), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (48,5 mg), 1-hidroxibenzotriazol (8,5 mg) y trietilamina (50 µl), y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Tras la terminación de la reacción, la mezcla se acidificó con HCl acuoso 2N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO₃ saturado acuoso y con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para dar el Compuesto II-10 (62 mg).

A una disolución de Compuesto II-10 (54 mg) en tetrahidrofurano (1,2 ml) se añadió isocianato de clorosulfonilo (22 µl) a -45°C, y después la mezcla de reacción se agitó a -30°C durante 2 h. Se añadieron NaHCO₃ sólido (74 mg) y agua (24 µl) a la disolución, y toda la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras la terminación de la reacción, se añadió agua a la mezcla, y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para dar el Compuesto I-1 (51 mg). (Compuesto I-1) RMN(DMSO-d₆); δ(ppm)0,95(d, J=6,6Hz, 6H), 1,30(s, 3H), 1,36(s, 3H), 1,41(d, J=12,4Hz, 2H), 1,94-2,10(m, 12H), 2,46-2,53(m, 2H), 3,94(s, 1H), 4,10(d, J=6,3Hz, 2H), 6,08-6,16(m, 1H), 6,20(a, 2H), 6,92(d, J=14,2Hz, 1H), 7,50(d, J=6,6Hz, 1H), 7,94(s, 1H)

Los compuestos mostrados más abajo se sintetizaron de una manera similar.

En cuanto a cada compuesto, se describen los resultados de la medida de RMN o log k'.

log k' es un valor que significa el grado del carácter lipófilo, y se calcula mediante la siguiente fórmula.

$$\log k' = \log(t_R \cdot t_0) / t_0$$

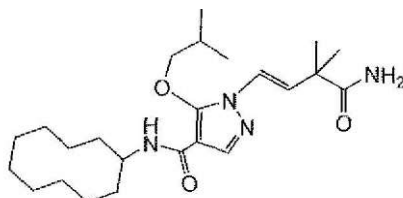
t_R: tiempo de retención del compuesto bajo condición de gradiente

t₀: tiempo de retención del material estándar no retenido en columna

Para la medida se usó la columna XTerra MS C18 5 μm , 2,1 x 100 mm (obtenida de Waters). La elución fue una pendiente de línea recta del tampón de acetonitrilo/pH 6,8 (5:95-95:5/20 min.) a velocidad de caudal de 0,25 ml/min.

[Ejemplo 2]

[Fórmula 52]

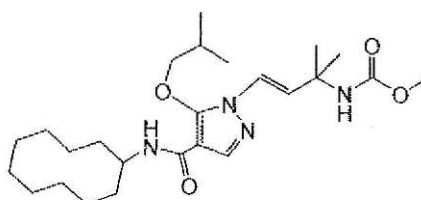


5

(Compuesto I-2) $\log k' = 1,014$

[Ejemplo 3]

[Fórmula 53]

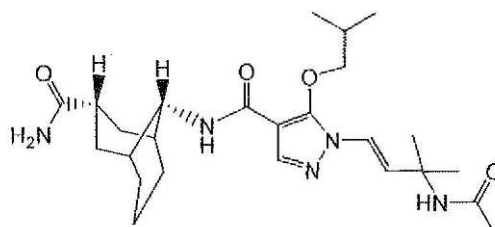


10

(Compuesto I-3) $\log k' = 1,066$

[Ejemplo 4]

[Fórmula 54]

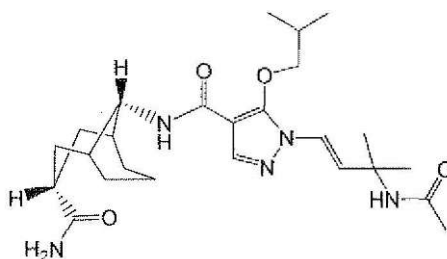


15

(Compuesto I-4) RMN(CDCI₃); δ (ppm) 1,10(d, J=6,7Hz, 6H), 1,36-1,84(m,8H), 1,54(s,6H), 1,95(s,3H), 2,10-2,35(m,5H), 2,64-2,76(m,1H), 3,98(d,J=6,8Hz,2H), 4,23-4,28(m,1H), 5,32(a,1H), 5,47(s,1H), 5,50(a,1H), 6,38(d,J=14,1Hz, 1H), 6,46(d,J=8,0Hz, 1H), 6,86(d,J=14,1Hz, 1H), 7,83(s, 1H)

[Ejemplo 5]

[Fórmula 55]

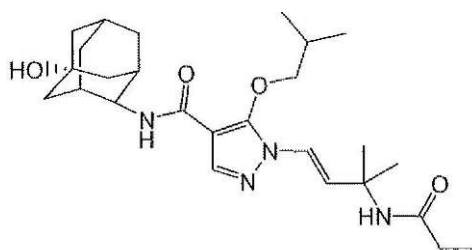


20

(Compuesto I-5) $\log k' = 0,795$

[Ejemplo 6]

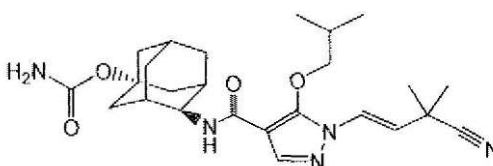
[Fórmula 56]



(Compuesto I-6) RMN(DMSO-d6); 5(ppm)0,96(t, J=7,5Hz, 3H), 0,97(d,J=6,6Hz,6H), 1,32-1,36(m,2H), 1,40(s,6H), 1,58-1,75(m,6H), 1,89-2,11(m,8H), 3,86-3,91(m, 1H), 4,07(d,J=6,3Hz,2H), 4,42(s,1H), 6,35(d,J=1,4.1HZ,1H), 6,76(d,J=14,1Hz, 1H), 7,38(d,J=6,9Hz,1 H), 7,67(s, 1H), 7,95(s, 1H)

5 [Ejemplo 7]

[Fórmula 57]

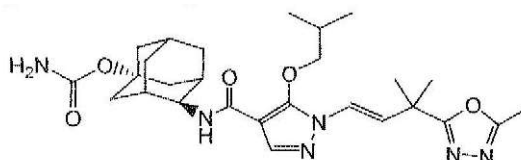


(Compuesto I-7) RMN(DMSO-d6); 5(ppm)0,98(d, J=6,8Hz, 6H), 1,42(d, J=13,1Hz, 2H), 1,52(s, 6H), 1,95-2,1H(m, 12H), 3,96(s, 1H), 4,15(d, J=6,3Hz, 2H), 6,20(a, 2H), 6,24(d, J=14,2Hz, 1H), 7,10(d, J=14,2Hz, 1H), 7,55(d, J=6,1Hz, 1H), 8,04(s, 1H)

10

[Ejemplo 8]

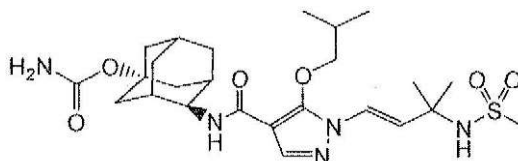
[Fórmula 58]



(Compuesto I-8) log k'=0,883

15 [Ejemplo 9]

[Fórmula 59]

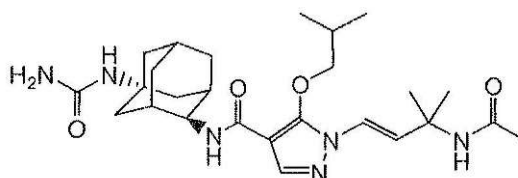


(Compuesto I-9) RMN(DMSO-d6); 5(ppm)0,97(d, J=6,6Hz, 6H), 1,40-1,44(m, 8H), 1,94-2,10(m, 12H), 2,90(s, 3H), 3,94-3,96(m, 1H), 4,11(cl, J=6,3Hz,2H), 6,20(a, 2H), 6,33(d, J=14,4Hz, 1H), 6,92(d, J=14,4Hz, 1H), 7,24(s, 1H), 7,50(d, J=6,8Hz, 1H), 7,98(s, 1H)

20

[Ejemplo 10]

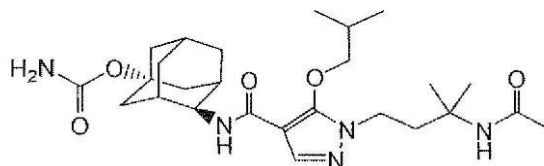
[Fórmula 60]



(Compuesto I-10) $\log k' = 0,798$

[Ejemplo 11]

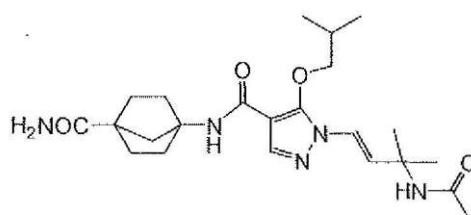
[Fórmula 61]



5 (Compuesto I-11) $\log k' = 0,831$

[Ejemplo 12]

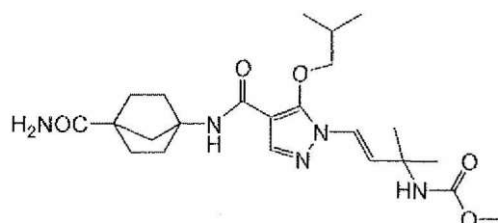
[Fórmula 62]



(Compuesto I-12) $\log k' = 0,763$

10 **[Ejemplo 13]**

[Fórmula 63]

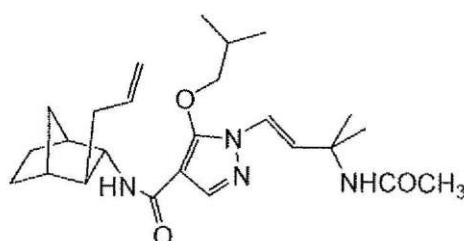


(Compuesto I-13) $\log k' = 0,822$

[Ejemplo 14]

15

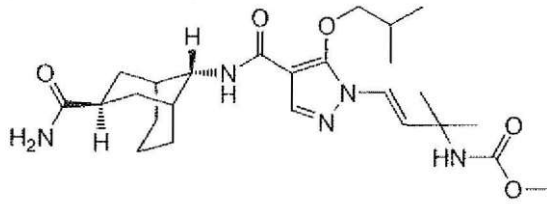
[Fórmula 64]



(Compuesto I-14) $\log k' = 0,981$

[Ejemplo 15]

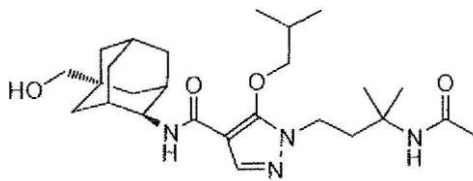
[Fórmula 65]



(Compuesto I-15) RMN(CDCI3);8(ppm)1,08(d,J=6,8Hz,6H), 1,51(s,6H), 1,58-1,85(m,6H), 2,02-2,11(m,6H), 2,12(m,1H), 2,92-3,04(m,1H), 3,62(s,3H), 3,97(d,J=7,0Hz,2H), 4,07-4,10(m,1H), 4,83(s,1H), 5,35(a,1H), 5,51(a,1H), 6,37(d,J=14,1 Hz, 1H), 6,46(d,J=7,6Hz,1 H), 6,87(d,J=114,1 Hz,1 H), 7,83(s,1H)

5 [Ejemplo 16]

[Fórmula 66]

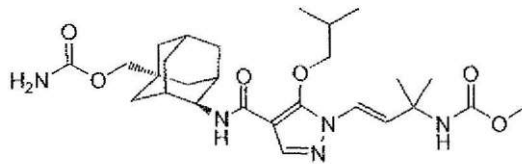


(Compuesto I-16) log k'=0,842

[Ejemplo 17]

10

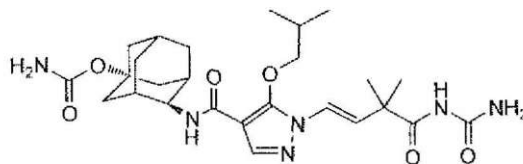
[Fórmula 67]



(Compuesto I-17) log k'=0,916

[Ejemplo 18]

[Fórmula 68]

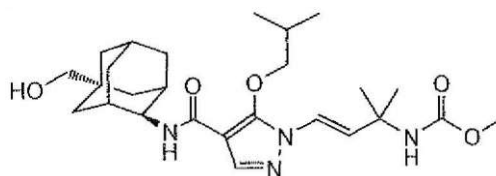


15

(Compuesto I-18) log k'=0,866

[Ejemplo 19]

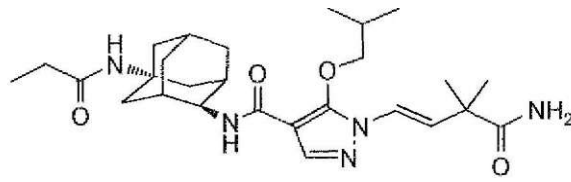
[Fórmula 69]



20 (Compuesto I-19) log k'=0,907

[Ejemplo 20]

[Fórmula 70]

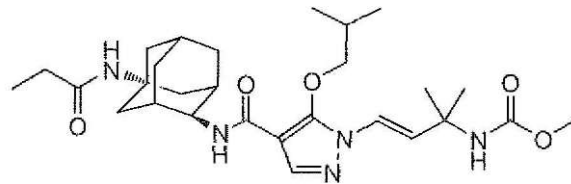


(Compuesto I-20) $\log k' = 0,845$

[Ejemplo 21]

5

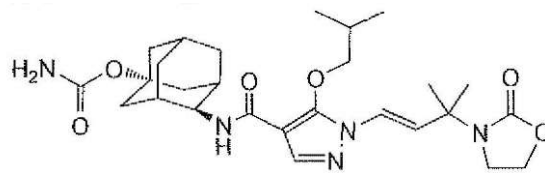
[Fórmula 71]



(Compuesto I-21) $\log k' = 0,909$

[Ejemplo 22]

[Fórmula 72]

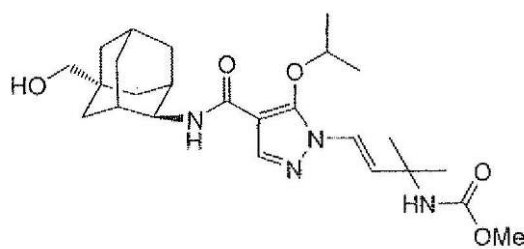


10

(Compuesto I-22) $\log k' = 0,879$

[Ejemplo 23]

[Fórmula 73]

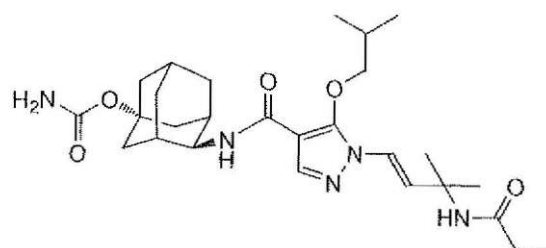


15

(Compuesto I-23) $\log k' = 0,864$

[Ejemplo 24]

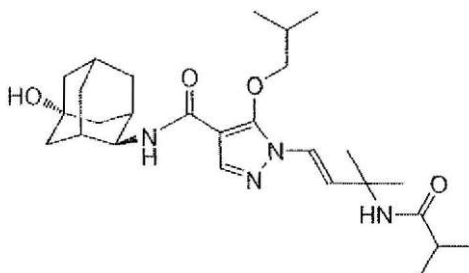
[Fórmula 74]



(Compuesto I-24) $\log k' = 0,876$

[Ejemplo 25]

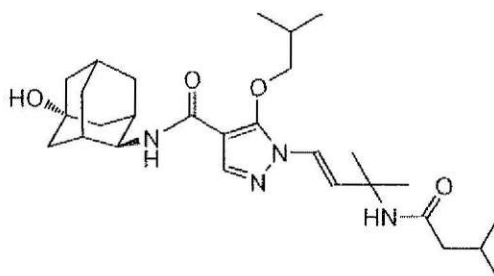
[Fórmula 75]



(Compuesto I-25) $\log k' = 0,87$

5 **[Ejemplo 26]**

[Fórmula 76]

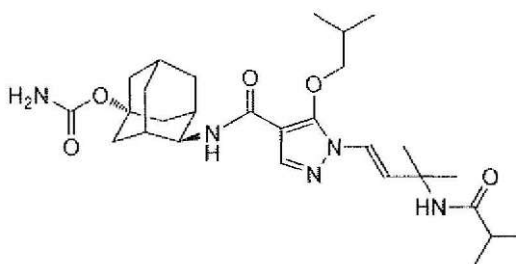


(Compuesto I-26) $\log k' = 0,895$

[Ejemplo 27]

10

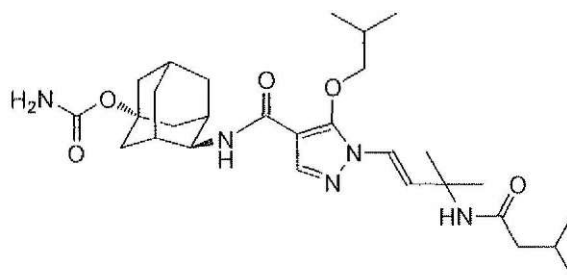
[Fórmula 77]



(Compuesto I-27) $\log k' = 0,903$

[Ejemplo 28]

[Fórmula 78]

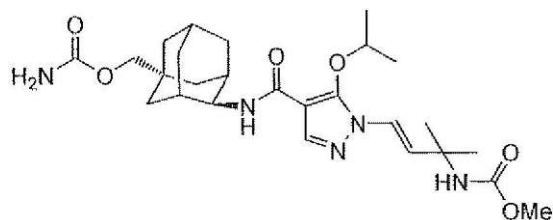


15

(Compuesto I-28) $\log k' = 0,927$

[Ejemplo 29]

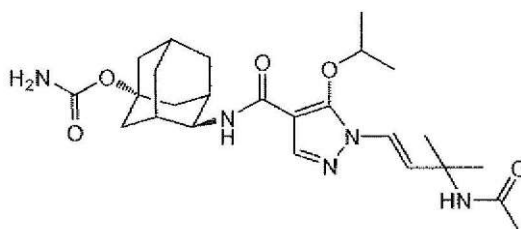
[Fórmula 79]



5 (Compuesto I-29) RMN(CDCI₃); 5(ppm)1,39(d,J=6,3Hz,6H), 1,51(s,6H), 1,55-2,11(m,13H), 3,62(s,3H), 3,73(s,2H), 4,14-4,16(m,1H), 4,61(a,2H), 4,67-4,75(m, 1H), 4,83(m, 1H), 6,36(d,J=14,2Hz, 1H), 6,53(d,J=7,3Hz, 1H), 6,83(d,J=14,2Hz, 1H), 7,86(s, 1H)

[Ejemplo 30]

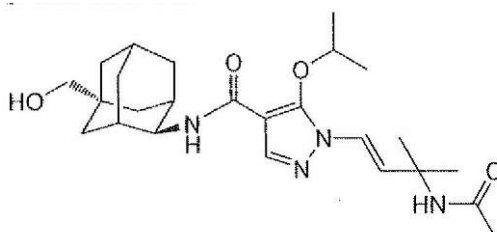
[Fórmula 80]



10 (Compuesto I-30) RMN(CDCI₃); 5(ppm)1,39(d,J=6,3Hz,6H), 1,54(s,6H), 1,59-1,78(m,4H), 1,96(s, 3H), 2,13-2,29(m,9H), 4,20-4,23(m,1H), 4,43(a,2H), 4,67-4,75(m,1H), 5,46(s,1H), 6,36(d,J=14,2Hz, 1H), 6,47(d,J=7,6Hz, 1H), 6,81(d,J=14,2Hz, 1H), 7,85(s, 1H)

[Ejemplo 31]

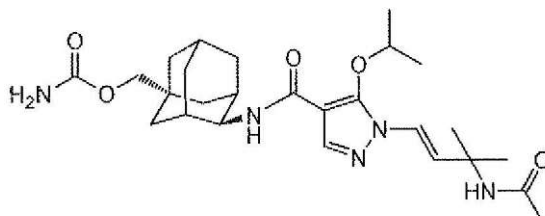
[Fórmula 81]



15 (Compuesto I-31) log K'=0,819

[Ejemplo 32]

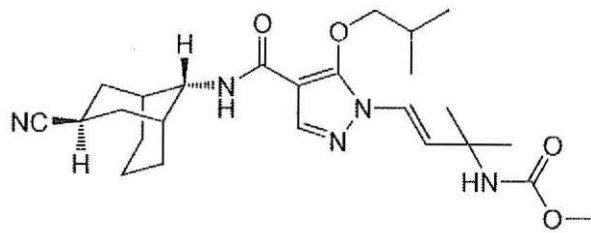
[Fórmula 82]



20 (Compuesto I-32) RMN(CDCI₃); 5(ppm)1,39(d,J=6,3Hz,6H), 1,54(s,6H), 1,56-2,10(m,13H), 1,96(s,3H), 3,73(s,2H), 4,14-4,16(m, 1H), 4,63(a,2H), 4,67-4,75(m, 1H), 5,48(s, 1H), 6,36(d, J=14,2Hz, 1H), 6,56(d, J=7,8Hz,1H), 6,82(d,J=14,2Hz, 1H), 7,86(s, 1H)

[Ejemplo 33]

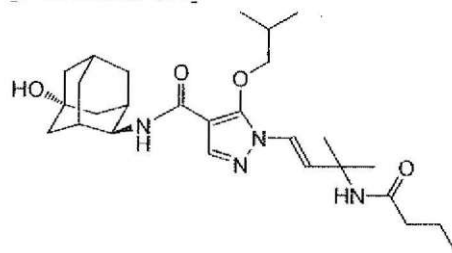
[Fórmula 83]



(Compuesto I-33) log k'=0,955

[Ejemplo 34]

[Fórmula 84]

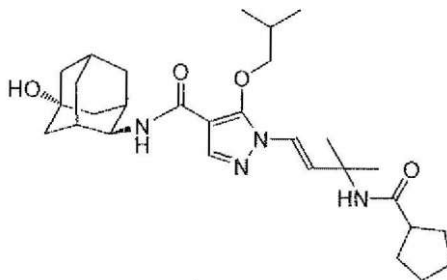


5

(Compuesto I-34) log k'=0,877

[Ejemplo 35]

[Fórmula 85]

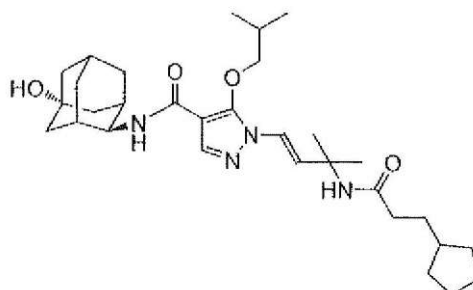


10

(Compuesto I-35) log k'=0,921

[Ejemplo 36]

[Fórmula 86]

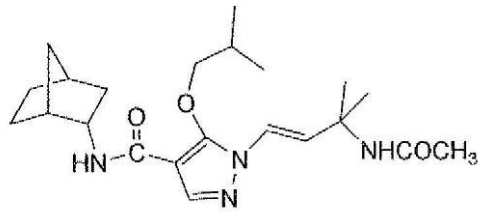


15

(Compuesto I-36) RMN(DMSO-d6): 8(ppm)1,08(d, J=6,6Hz, 6H), 1,47-1,74(m, 19H), 1,54(s, 3H), 1,64(s, 3H), 1,89-1,98(m, 2H), 2,10-2,24(m, 6H), 3,98(d, J=6,9Hz, 2H), 4,14-4,20(m, 1H), 5,42(s, 1H), 6,38(d, J=14,4Hz, 1H), 6,38(s, 1H), 6,86(d, J=14,4Hz, 1H), 7,80(s, 1H).

[Ejemplo 37]

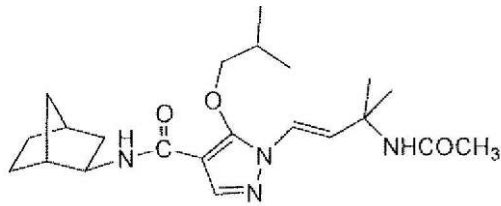
[Fórmula 87]



(Compuesto I-37)

[Ejemplo 38]

[Fórmula 88]

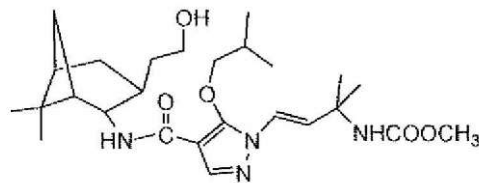


5

(Compuesto I-38)

[Ejemplo 39]

[Fórmula 89]

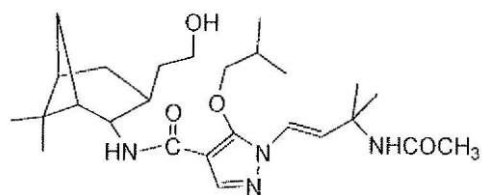


10

(Compuesto I-39)

[Ejemplo 40]

[Fórmula 90]

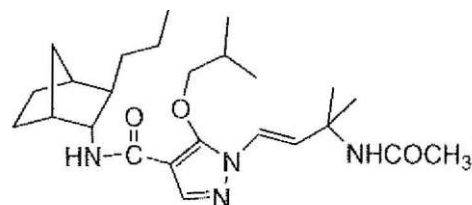


(Compuesto I-40)

15

[Ejemplo 41]

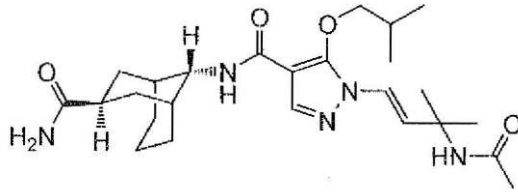
[Fórmula 91]



(Compuesto I-41)

[Ejemplo 42]

[Fórmula 92]

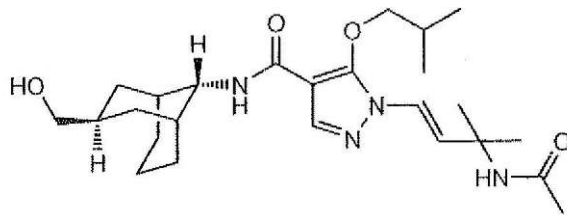


(Compuesto I-42) $\log k' = 0,805$

[Ejemplo 43]

5

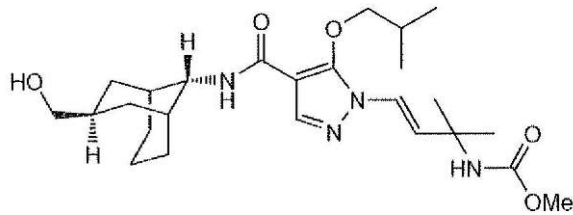
[Fórmula 93]



(Compuesto I-43) $\log k' = 0,851$

[Ejemplo 44]

[Fórmula 94]



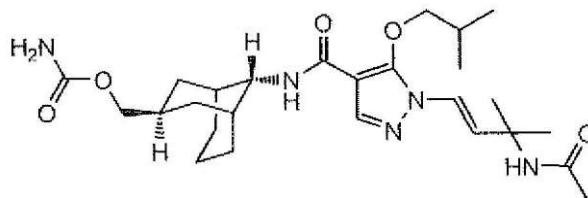
10

(Compuesto I-44) RMN(CDC13); δ (ppm) 1,08(d, J=6,7Hz, 6H), 1,51(s, 6H), 1,58-2,06(m, 13H), 2,07-2,20(m, 1H), 2,24-2,36(m, 1H), 3,41(d, J=6,2Hz, 2H), 3,62(s, 3H), 3,98(d, J=6,7Hz, 2H), 3,99-4,02(m, 1H), 4,82(s, 1H), 6,37(d, J=14,2Hz, 1H), 6,49(d, J=7,6Hz, 1H), 6,87(d, J=14,2Hz, 1H), 7,82(s, 1H)

[Ejemplo 45]

15

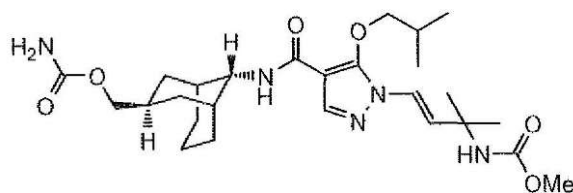
[Fórmula 95]



(Compuesto I-45) $\log k' = 0,865$

[Ejemplo 46]

[Fórmula 96]

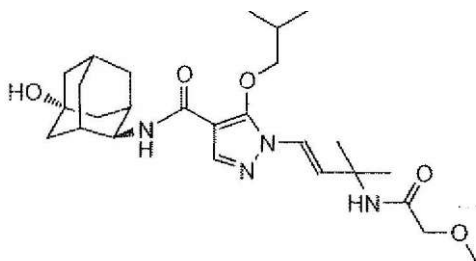


20

(Compuesto I-46) log k'=0,913

[Ejemplo 47]

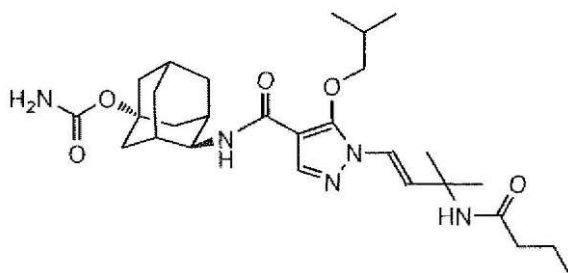
[Fórmula 97]



5 (Compuesto I-47) RMN(CDCI3): 8(ppm)1,08(d, J=6,6Hz, 6H), 1,51-1,84(m, 8H), 1,58(s, 3H), 1,66(s, 3H), 1,88-1,98(m 2H), 2,06-2,24(m, 4H), 3,41(s, 3H), 3,80(s, 2H), 3,98(d, J=6,6Hz, 2H), 4,14-4,20(m, 1H), 6,35(d, J=8,1Hz, 1H), 6,41(d J=14,1Hz, 1H), 6,52(s, 1H), 6,87(d, J=14,1Hz, 1H), 7,81(s, 1H).

[Ejemplo 48]

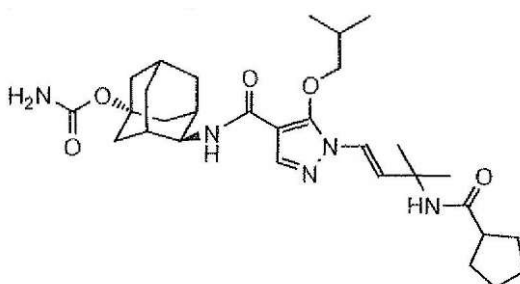
[Fórmula 98]



10 (Compuesto I-48) RMN(DMSO-d6): S(ppm)0,85(t, J=7,2Hz, 3H), 0,96(d, J=6,6Hz, 6H), 1,35-1,56(m, 4H), 1,40(s, 6H), 1,90-2,16(m, 14H), 3,91-3,98(m, 1H), 4,07(d, J=6,3Hz, 2H), 6,21(a, 2H), 6,35(d, J=14,4Hz, 1H), 6,76(d, J=14,4Hz, 1H), 7,47(d, J=6,3Hz, 1H), 7,72(s, 1H).

[Ejemplo 49]

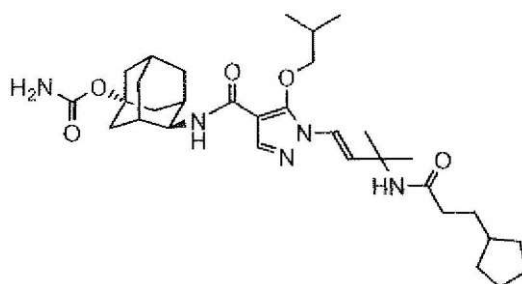
[Fórmula 99]



(Compuesto I-49) log k'=0,945

[Ejemplo 50]

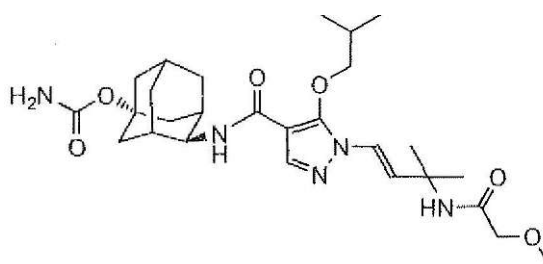
[Fórmula 100]



(Compuesto I-50) $\log k' = 0,989$

[Ejemplo 51]

[Fórmula 101]

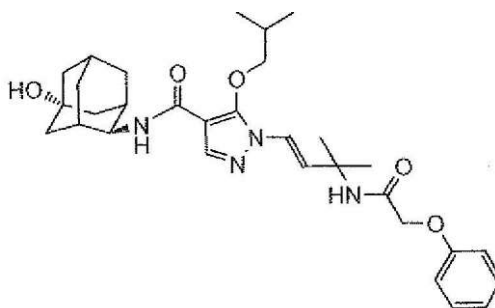


5

(Compuesto I-51) $\log k' = 0,882$

[Ejemplo 52]

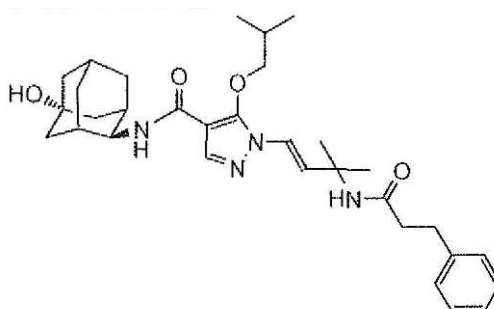
[Fórmula 102]



10 (Compuesto I-52) RMN(CDCI3): 8(ppm)1,07(d, J=6,6Hz, 6H), 1,51-1,84(m, 8H), 1,60(s, 3H), 1,62(s, 3H), 1,88-1,98(m, 2H), 2,05-2,24(m, 4H), 3,99(d, J=6,6Hz, 2H), 4,14-4,20(m, 1H), 4,39(s, 2H), 6,36(d, J=7,5Hz, 1H), 6,44(d, J=14,4Hz, 1H), 6,58(s, 1H), 6,86-6,96(m, 3H), 7,00-7,06(m, 1H), 7,28-7,36(m, 2H), 7,81(s, 1H).

[Ejemplo 53]

[Fórmula 103]



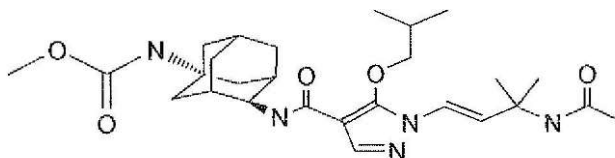
15

(Compuesto I-53) RMN(CDCI₃): 8(ppm)1,09(d, J=6,9Hz, 6H), 1,38-1,84(m, 8H), 1,47(s, 3H), 1,63(s, 3H), 1,88-2,00(m, 2H), 2,08-2,26(m, 4H), 2,42(t, J=7,5Hz, 2H), 2,93(t, J=7,5Hz, 2H), 3,99(d, J=6,9Hz, 2H), 4,12-4,20(m, 1H), 5,29(s, 1H), 6,33(d, J=14,1Hz, 1H), 6,39(s, 1H), 6,84(d, J=14,1Hz, 1H), 7,14-7,32(m, 5H), 7,82(s, 1H).

[Ejemplo 54]

5

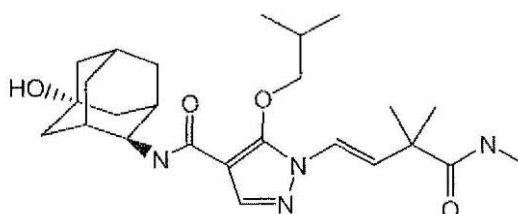
[Fórmula 104]



(Compuesto I-54) log k'=0,886

[Ejemplo 55]

[Fórmula 105]



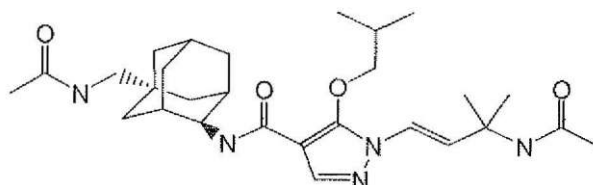
10

(Compuesto I-55) RMN(DMSO-d₆): 8(ppm)0,97(d, J=6,6Hz, 6H), 1,27(s, 6H), 1,35(d, J=12,1 Hz, 2H), 1,61-1,72(m, 6H), 1,89-2,04(m, 6H), 2,57(d, J=4,3Hz, 3H), 3,87-3,91(m, 1H), 4,10(d, J=6,3Hz, 2H), 4,44(s, 1H), 6,33(d, J=14,2Hz, 1H), 6,78(d, J=14,7Hz, 1H), 7,39(d, J=6,1Hz, 1H), 7,52-7,56(m, 1H), 7,98(s, 1H)

[Ejemplo 56]

15

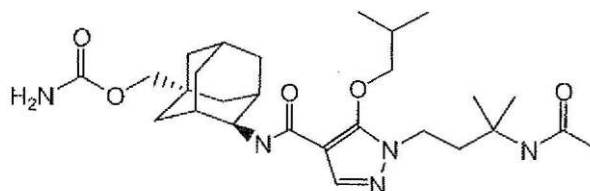
[Fórmula 106]



(Compuesto I-56) log k'=0,838

[Ejemplo 57]

[Fórmula 107]

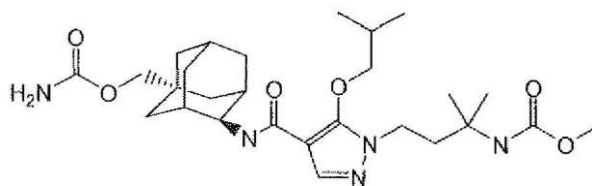


20

(Compuesto I-57) log k'=0,852

[Ejemplo 58]

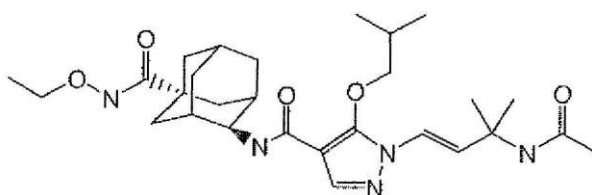
[Fórmula 108]



(Compuesto I-58) $\log k' = 0,899$

[Ejemplo 59]

[Fórmula 109]

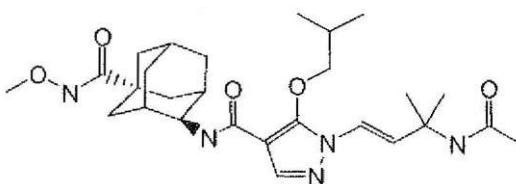


5

(Compuesto I-59) $\log k' = 0,833$

[Ejemplo 60]

[Fórmula 110]

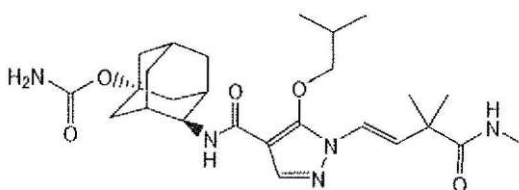


10

(Compuesto I-60) $\log k' = 0,813$

[Ejemplo 61]

[Fórmula 111]

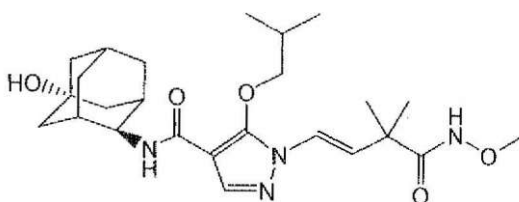


(Compuesto I-61) $\log k' = 0,841$

15

[Ejemplo 62]

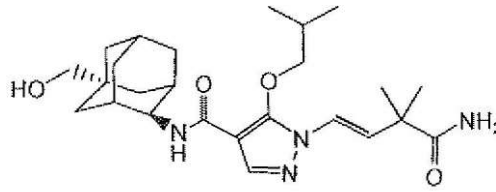
[Fórmula 112]



(Compuesto I-62) $\log k' = 0,794$

[Ejemplo 63]

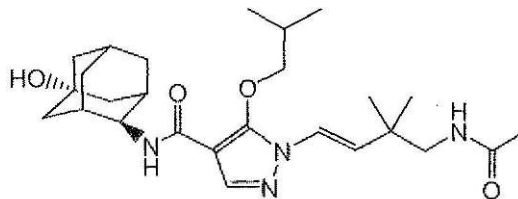
[Fórmula 113]



(Compuesto I-63) RMN(DMSO-d6); S(ppm)0,98(d, J=6,8Hz, 6H), 1,27(s, 6H), 1,39-1,51 (m, 8H), 1,87-2,03(m, 6H), 3,00(d J=5,6Hz, 2H), 3,88(s, 1H), 4,10(d, J=6,3Hz, 2H), 4,37(t, J=5,6Hz, 1H), 6,37(d, J=14,4Hz, 1H), 6,81(d, J=14,4Hz, 1H), 6,95(s, 1H), 7,15(s, 1H), 7,41(d, J=7,1Hz, 1H), 7,98(s, 1H)

[Ejemplo 64]

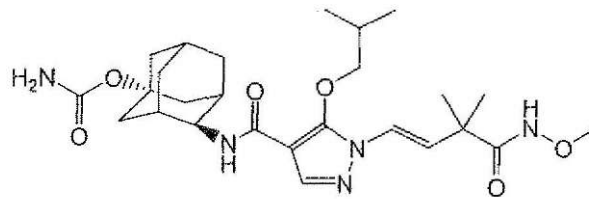
[Fórmula 114]



(Compuesto I-64) log k'=0,814

10 **[Ejemplo 65]**

[Fórmula 115]

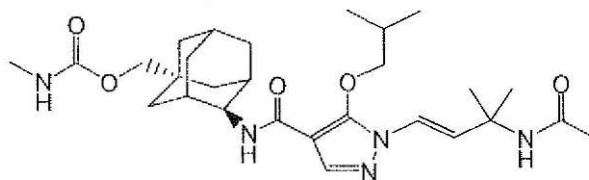


(Compuesto I-65) log k'=0,838

[Ejemplo 66]

15

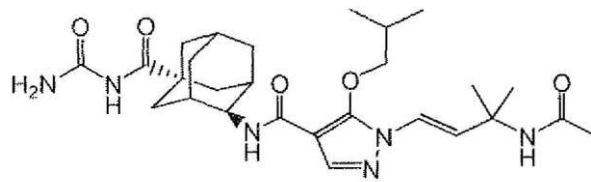
[Fórmula 116]



(Compuesto I-66) log k'=0,886

[Ejemplo 67]

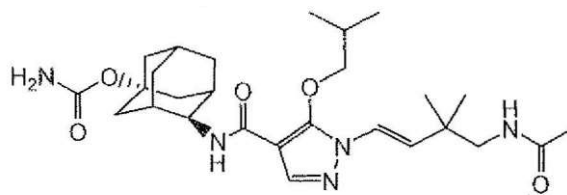
[Fórmula 117]



(Compuesto I-67) $\log k' = 0,82$

[Ejemplo 68]

[Fórmula 118]

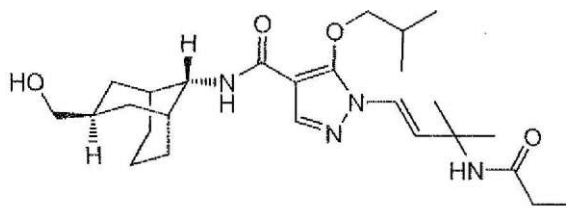


5

(Compuesto I-68) $\log k' = 0,85$

[Ejemplo 69]

[Fórmula 119]

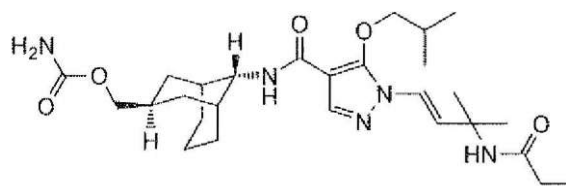


10

(Compuesto I-69) $\log k' = 0,866$

[Ejemplo 70]

[Fórmula 120]

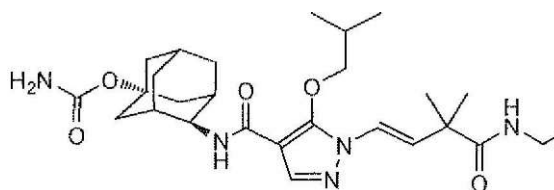


(Compuesto I-70) $\log k' = 0,882$

15

[Ejemplo 71]

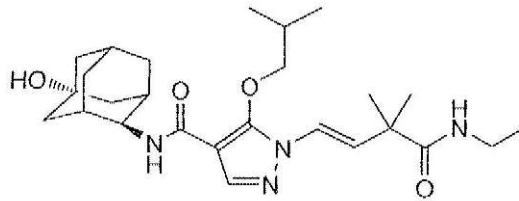
[Fórmula 121]



(Compuesto I-71) $\log k' = 0,868$

[Ejemplo 72]

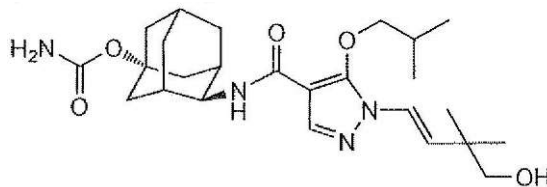
[Fórmula 122]



(Compuesto I-72) RMN(DMSO-d₆); S(ppm)0,96-1,01(m, 9H), 1,27(s, 6H), 1,34(d, J=12,1Hz, 2H), 1,61-1,72(m, 6H), 1,89-2,04(m, 6H), 3,03-3,08(m, 2H), 3,89(s, 1H), 4,10(d, J=6,6Hz, 2H), 4,44(s, 1H), 6,34(d, J=14,4Hz, 1H), 6,78(d, J=14,4Hz, 1H), 7,39(d, J=6,6Hz, 1H), 7,57(t, J=5,4Hz, 1H), 7,98(s, 1H)

[Ejemplo 73]

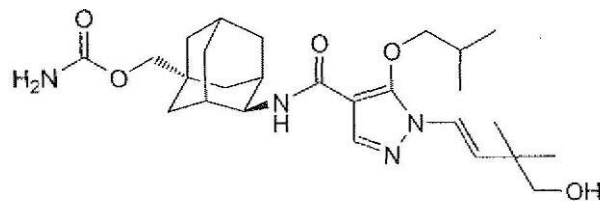
[Fórmula 123]



(Compuesto I-73) log k'=0,876

10 **[Ejemplo 74]**

[Fórmula 124]

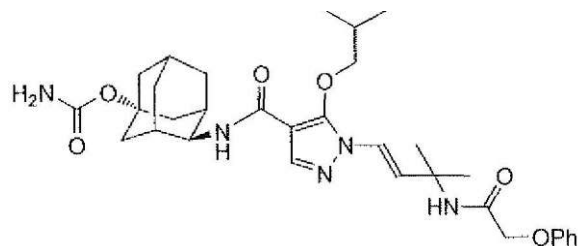


(Compuesto I-74) log k'=0,896

[Ejemplo 75]

15

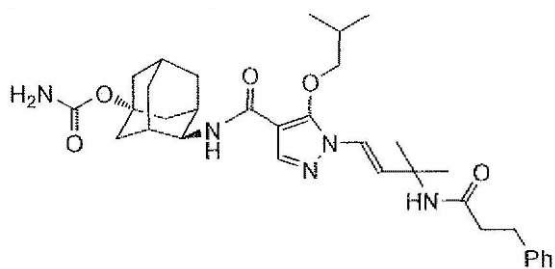
[Fórmula 125]



(Compuesto I-75) log k'=0,95

[Ejemplo 76]

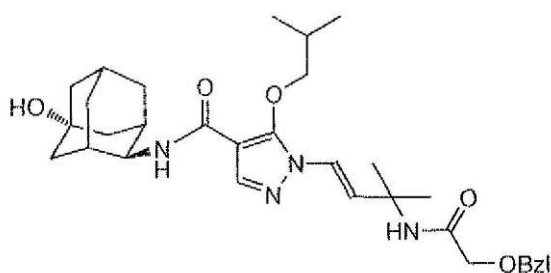
[Fórmula 126]



(Compuesto I-76) $\log k' = 0,946$

[Ejemplo 77]

[Fórmula 127]

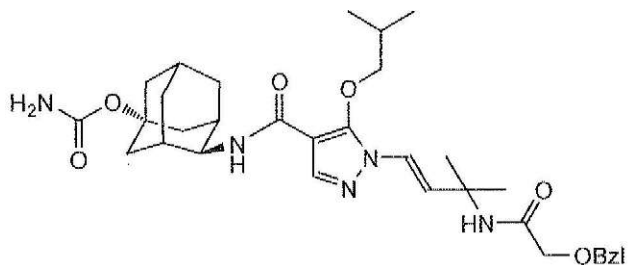


5

(Compuesto I-77) $\log k' = 0,926$

[Ejemplo 78]

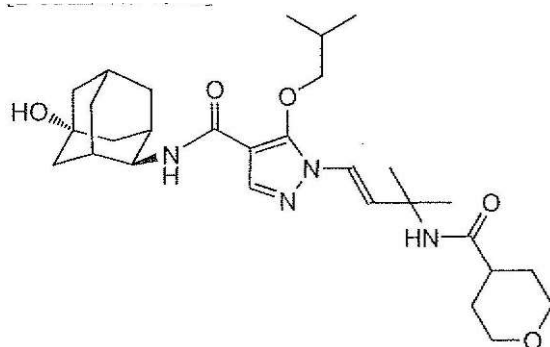
[Fórmula 128]



10 (Compuesto I-78) $\log k' = 0,955$

[Ejemplo 79]

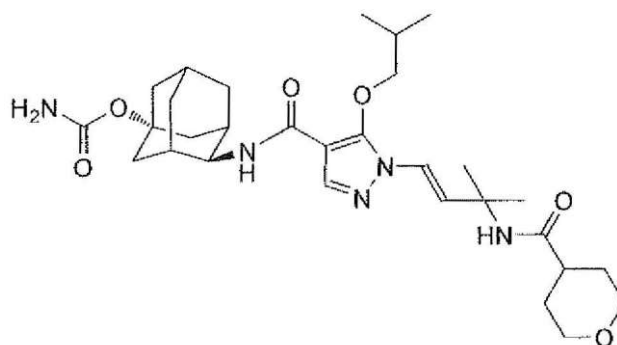
[Fórmula 129]



(Compuesto I-79) $\log k' = 0,818$

15 [Ejemplo 80]

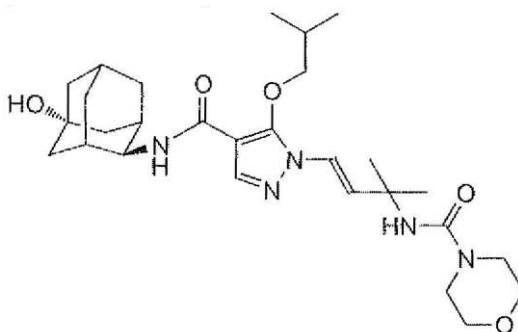
[Fórmula 130]



(Compuesto I-80) $\log k' = 0,852$

[Ejemplo 81]

[Fórmula 131]

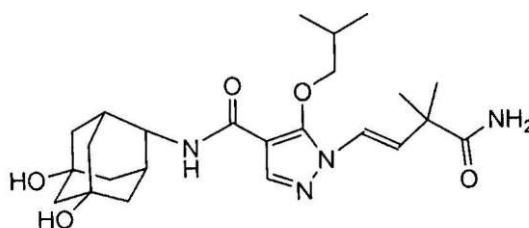


5

(Compuesto I-81) $\log k' = 0,813$

[Ejemplo 82]

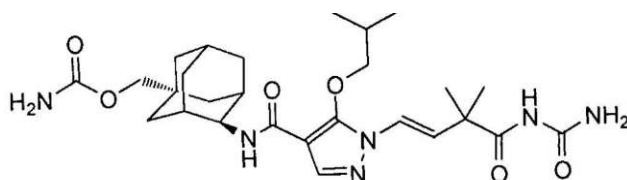
[Fórmula 132]



10 (Compuesto I-82) $\log k' = 0,682$

[Ejemplo 83]

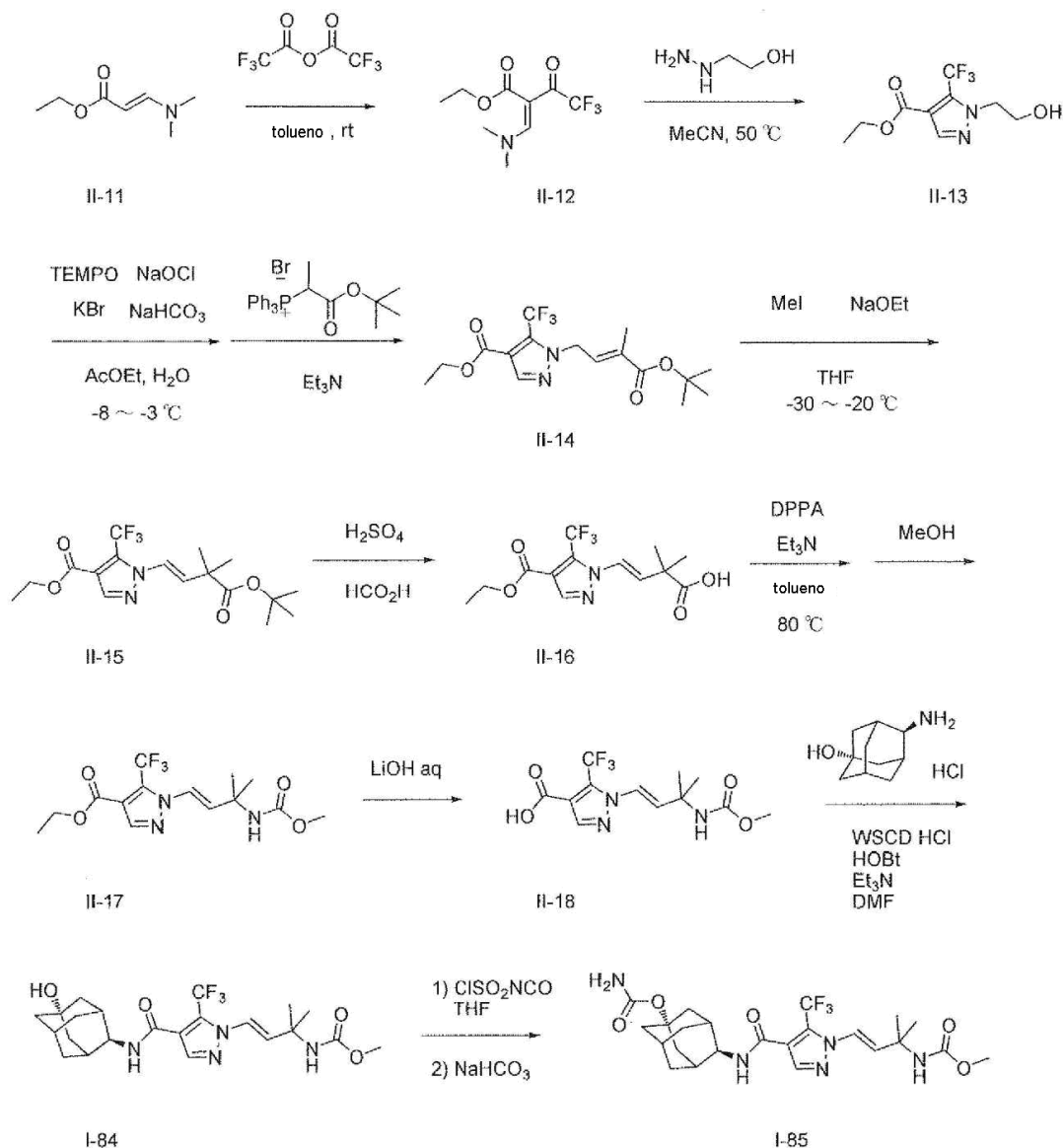
[Fórmula 133]



(Compuesto I-74) $\log k' = 0,896$

15 **[Ejemplo 84] (Ejemplo de referencia)**

[Fórmula 134]



5 A una disolución de Compuesto II-11 (3-(dimetilamino)acrilato de etilo, 6,9 g) en tolueno (100 ml) se añadió gota a gota ácido trifluoroacético anhidro (6,7 ml) durante 20 min. a -11°C, y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras la terminación de la reacción, se añadieron diclorometano y H₂O a la mezcla, y toda la mezcla se agitó durante 20 min., y después se separó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para dar el Compuesto II-12 (10,1 g).

10 A una disolución de Compuesto II-12 (10,1 g) en acetonitrilo (100 ml) se añadió gota a gota hidrazina etanólica al 80% (3,72 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante una hora. Tras la terminación de la reacción, el disolvente se eliminó y se añadió H₂O al residuo y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para dar el Compuesto II-13 (8,36 g).

15 A una disolución de Compuesto II-13 (7,82 g) en acetato de etilo (156 ml) se añadieron TEMPO (242 mg), bromuro de potasio (738 mg), NaHCO₃ sólido (6,51 g) y H₂O (15,6 ml). Se añadió NaClO acuoso al 5% (48,5 ml) gota a gota a la mezcla resultante a -7°C durante 8 min., y después la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante una hora. Tras confirmar la generación del aldehído, se añadieron sal de fosonio (14,62 g) y trietilamina (5,2 ml) a la mezcla, y después toda la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Tras la terminación de la reacción, se añadió H₂O a la mezcla de reacción, y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para dar el Compuesto II-14 (9,2 g).

20

A una disolución de Compuesto II-14 (9,2 g) en tetrahidrofurano (92 ml) se añadió yodometano (1,9 ml), y la disolución resultante se enfrió hasta -30°C. Se añadió etóxido de sodio (1,9 g) a la disolución, y después la mezcla de reacción se agitó a -25°C durante 2 h. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso 1N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con Na₂S₂O₃ acuoso al 10% y con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó para dar el Compuesto II-15 (9,4 g). El producto obtenido se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional.

A una disolución de Compuesto II-15 (9,4 g) en ácido fórmico (14,1 ml) se añadió H₂SO₄ (1,41 ml) a 0°C. Tras agitar a 0°C durante una hora, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y el disolvente se eliminó. Se añadió NaHCO₃ acuoso al residuo, y la mezcla se lavó con éter diisopropílico. La capa orgánica se extrajo con NaHCO₃ acuoso y se combinó con la capa acuosa. Toda la mezcla se acidificó con HCl acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para dar el Compuesto II-16 (7,04 g).

A una disolución de Compuesto II-16 (1,5 g) en tolueno (7,5 ml) se añadieron trietilamina (718 µl) y azida difenilfosforílica (1,06 ml), y después la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 3 h. Tras confirmar la desaparición del material de partida, se añadió metanol (285 µl) a la mezcla a 0°C, y toda la mezcla se agitó a 80°C durante una hora. Tras la terminación de la reacción, se añadió NaOH acuoso 2N a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para dar el Compuesto II-17 (1,13 g).

A una disolución de Compuesto II-17 (1,13 g) en metanol (4,5 ml)-H₂O (2,3 ml) se añadió LiOH acuoso 4N (1,62 ml), y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Tras la terminación de la reacción, la mezcla se acidificó con HCl acuoso 2N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La cristalización se llevó a cabo con acetato de etilo-hexano para dar el Compuesto II-18 (677 mg).

A una disolución de Compuesto II-18 (100 mg) en dimetilformamida (1,5 ml) se añadieron hidrocloreto de hidroxiamantanamina (76 mg), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (78 mg), 1-hidroxibenzotriazol (12,6 mg) y trietilamina (108 µl), y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Tras la terminación de la reacción, la mezcla se acidificó con HCl acuoso 2N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO₃ saturado acuoso y con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para producir Compuesto I-84 (139 mg). (Compuesto I-84) RMN(d₆-DMSO); S(ppm)1,28-1,35 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,58-2,03 (m, 11H), 3,50 (s, 3H), 3,87-3,92 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 6,57 (d, J=13,6Hz, 1H), 6,88 (d, J=13,6Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,28 (d, J=6,8Hz, 1H)

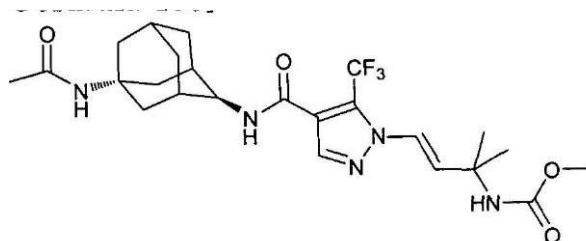
A una disolución de Compuesto I-84 (117 mg) en tetrahidrofurano (4,7 ml) se añadió isocianato de clorosulfonilo (33 µl) a -30°C, y después la disolución resultante se agitó a -30°C durante 2 h. Se añadieron NaHCO₃ sólido (104 mg) y H₂O (157 µl) a la disolución, y toda la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras la terminación de la reacción, se añadió H₂O a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para dar el Compuesto I-85 (116 mg).

(Compuesto I-85) RMN(d₆-DMSO); S(ppm)1,40 (s, 8H), 1,88-2,13 (m, 11H), 3,50 (s, 3H), 3,94-3,99 (m, 1H), 6,05-6,35 (s, 2H), 6,58 (d, J=13,6Hz, 1H), 6,88 (d, J=13,6Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,33 (d, J=6,8Hz, 1H)

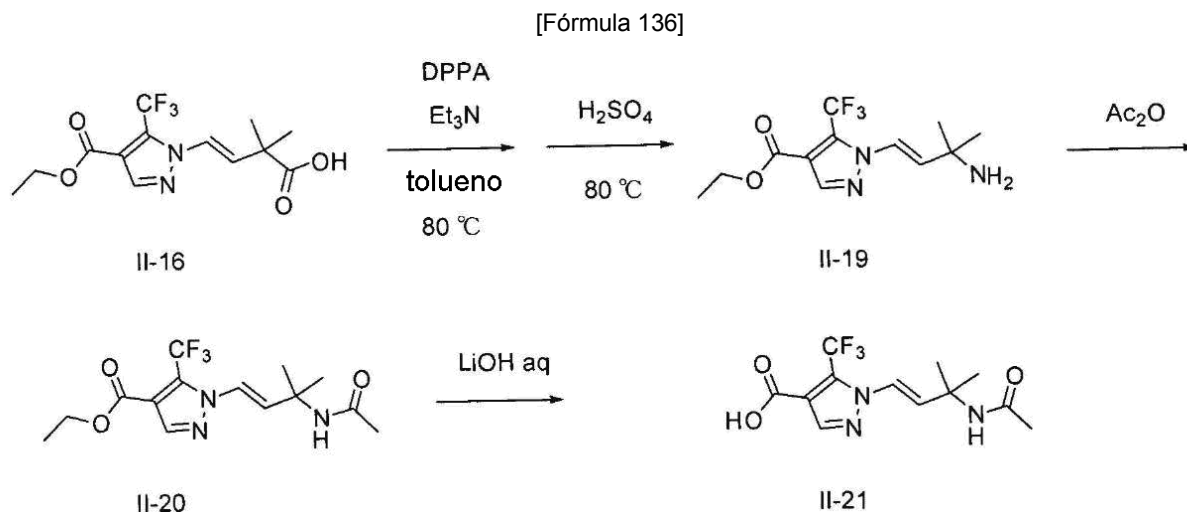
Los compuestos mostrados más abajo se sintetizaron de una manera similar.

[Ejemplo 85] (Ejemplo de referencia)

[Fórmula 135]

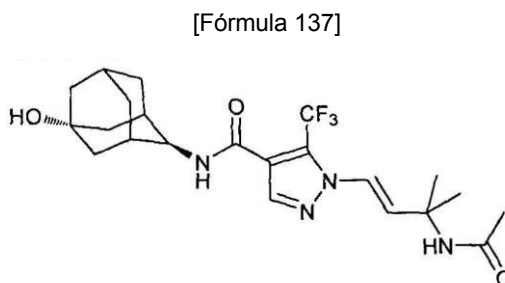


(Compuesto I-86) RMN(d₆-DMSO); S(ppm)1,40 (s, 8H), 1,72-2,03 (m, 14H), 3,50 (s, 3H), 3,91-3,97 (m, 1H), 6,58 (d, J=13,6Hz, 1H), 6,88 (d, J=13,6Hz, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,33 (d, J=7,2Hz, 1H)

[Ejemplo 86] (Ejemplo de referencia)

- 5 A una disolución de Compuesto II-16 (1,5 g) en tolueno (7,5 ml) se añadieron trietilamina (718 μl), azida difenilfosforilica (1,06 ml), y después la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 30 min. Tras confirmar la desaparición del material de partida, se añadió ácido sulfúrico (374 μl) a la mezcla a 0°C, y después toda la mezcla se agitó a 80°C durante una hora. Tras la terminación de la reacción, la mezcla se alcalinizó con NaOH acuoso 2N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto obtenido se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional.
- 10 Según el procedimiento anterior, el residuo obtenido se disolvió en diclorometano (14 ml), y se añadieron trietilamina (1,74 ml) y anhídrido acético (0,59 ml) a la disolución resultante. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Tras la terminación de la reacción, se añadió HCl acuoso 1N a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO₃ saturado acuoso y con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto obtenido se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional.
- 15 Según el procedimiento anterior, el residuo obtenido se disolvió en metanol (5,5 ml)-H₂O (2,8 ml), y se añadió LiOH acuoso 4N (2,08 ml) a la disolución resultante. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Tras la terminación de la reacción, toda la mezcla se acidificó con HCl acuoso 2N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La cristalización se llevó a cabo con cloroformo para dar el Compuesto II-21 (1,09 g).
- 20

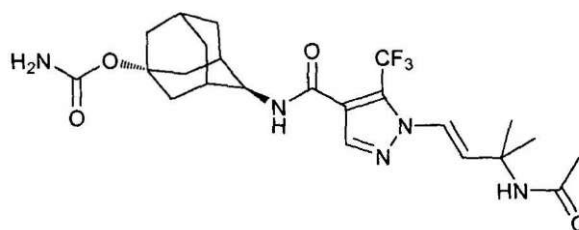
Los compuestos mostrados más abajo se sintetizaron a partir del Compuesto II-21 de acuerdo con el Ejemplo anterior.

[Ejemplo 87] (Ejemplo de referencia)

- 25 (Compuesto I-87) RMN(d₆-DMSO); 8(ppm)1,28-1,35(m, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,58-2,03 (m, 14H), 3,87-3,91 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 6,64 (d, J=13,6Hz, 1H), 6,86 (d, J=13,6Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,27 (d, J=7,2Hz, 1H)

[Ejemplo 88] (Ejemplo de referencia)

[Fórmula 138]

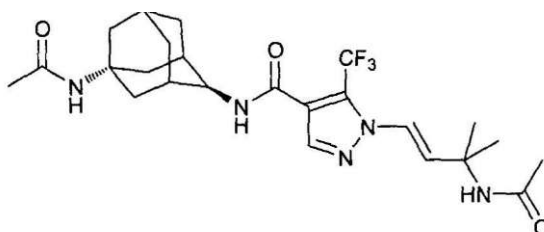


(Compuesto I-88) RMN(d6-DMSO); S(ppm)1,37-1,43 (m, 8H), 1,78-2,11 (m, 14H), 3,93-3,98 (m, 1H), 6,05-6,35 (s, 2H), 6,64 (d, J=13,6Hz, 1H), 6,86 (d, J=13,6Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,32 (d, J=6,0Hz, 1H)

[Ejemplo 89] (Ejemplo de referencia)

5

[Fórmula 139]

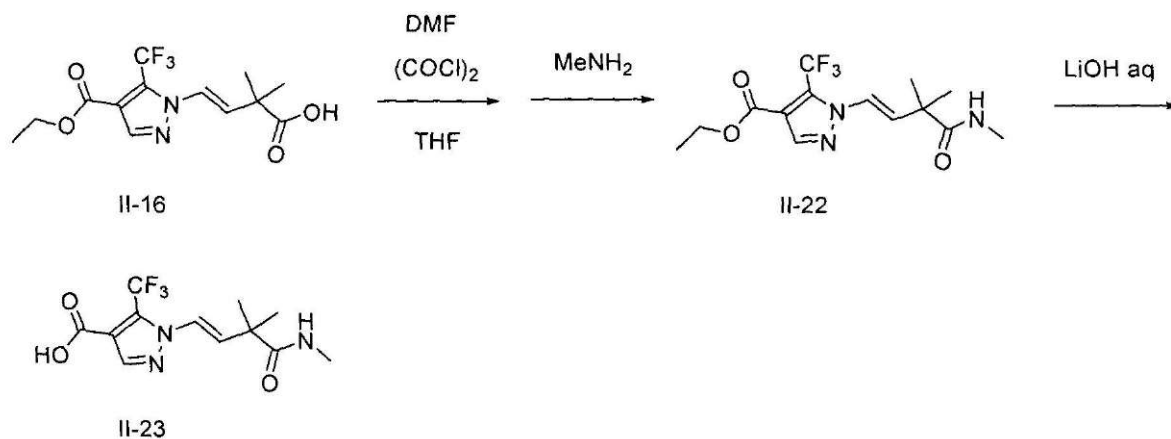


(Compuesto I-89) RMN(d6-DMSO); S(ppm)1,34-1,45 (m, 8H), 1,72-2,02 (m, 17H), 3,90-3,97 (m, 1H), 6,64 (d, J=13,6Hz, 1H), 6,86 (d, J=13,6Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,31 (d, J=7,2Hz, 1H)

[Ejemplo 90] (Ejemplo de referencia)

10

[Fórmula 140]



A una disolución de Compuesto II-16 (1 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadieron dimetilformamida (24 μ l) y cloruro de oxalilo (396 μ l) bajo enfriamiento con hielo, y después la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El cloruro de ácido obtenido se añadió gota a gota a metilamina acuosa al 40% (2,42 g) bajo enfriamiento con hielo, y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Tras la terminación de la reacción, se añadió H₂O a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto obtenido se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional.

15

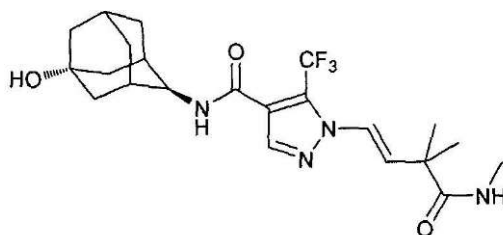
Según el procedimiento anterior, el residuo obtenido se disolvió en metanol (4,1 ml)-H₂O (2 ml), y se añadió LiOH acuoso 4N (1,54 ml) a la disolución resultante. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Tras la terminación de la reacción, toda la mezcla se diluyó con agua y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó con HCl acuoso, se extrajo con acetato de etilo, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó para dar el Compuesto II-23 (929 mg).

20

Los compuestos mostrados más abajo se sintetizaron a partir del Compuesto II-23 de acuerdo al Ejemplo anterior.

25 [Ejemplo 91] (Ejemplo de referencia)

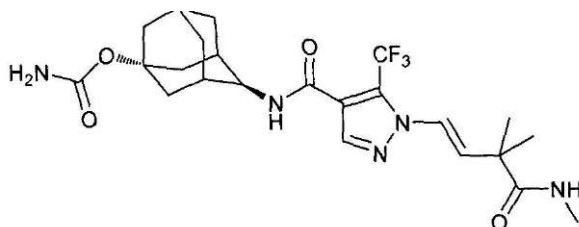
[Fórmula 141]



5 (Compuesto I-90) RMN(d6-DMSO); S(ppm)1,25-1,37 (m, 8H), 1,57-2,06 (m, 11H), 2,58 (d, J=4,4Hz, 3H), 3,85-3,91 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 6,62 (d, J=13,6Hz, 1H), 6,87 (d, J=13,6Hz, 1H), 7,61 (d, J=4,4Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,27 (d, J=6,8Hz, 1H)

[Ejemplo 92] (Ejemplo de referencia)

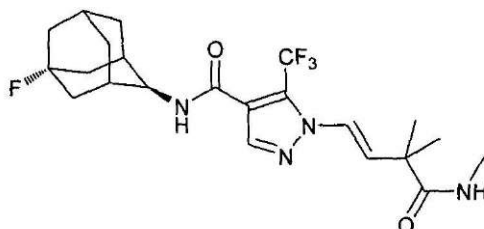
[Fórmula 142]



10 (Compuesto I-91) RMN(d6-DMSO); 8(ppm)1,30 (s, 6H), 1,35-1,46 (m, 2H), 1,87-2,13 (m, 11H), 2,55-2,61 (m, 3H), 3,92-3,98 (m, 1H), 6,00-6,35 (s, 2H), 6,62 (d, J=14,0Hz, 1H), 6,88 (d, J=14,0Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,32 (d, J=6,4Hz, 1H)

[Ejemplo 93] (Ejemplo de referencia)

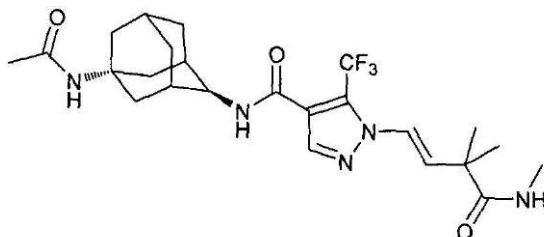
[Fórmula 143]



15 (Compuesto I-92) RMN(d6-DMSO); 5(ppm)1,30 (s, 6H), 1,34-1,43 (m, 2H), 1,80-2,21 (m, 11H), 2,58 (d, J=4,4Hz, 3H), 3,91-3,98 (m, 1H), 6,62 (d, J=13,6Hz, 1H), 6,88 (d, J=13,6Hz, 1H), 7,58-7,66 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,33 (d, J=6,4Hz, 1H)

[Ejemplo 94] (Ejemplo de referencia)

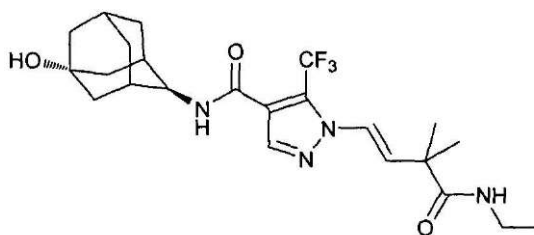
[Fórmula 144]



20 (Compuesto I-93) RMN(d6-DMSO); S(ppm)1,30 (s, 6H), 1,35-1,43 (m, 2H), 1,72-2,03 (m, 14H), 2,58 (d, J=4,4Hz, 3H), 3,91-3,97 (m, 1H), 6,62 (d, J=13,6Hz, 1H), 6,88 (d, J=13,6Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,61 (d, J=4,0Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,31 (d, J=7,2Hz, 1H)

[Ejemplo 95] (Ejemplo de referencia)

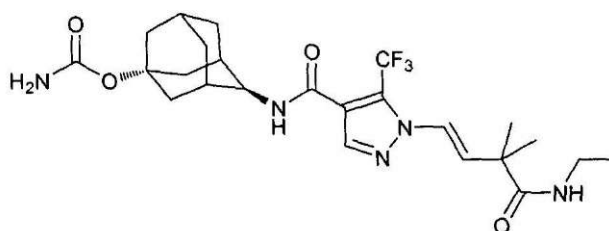
[Fórmula 145]



5 (Compuesto I-94) RMN(d6-DMSO); 5(ppm)1,00 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,23-1,35 (m, 8H), 1,55-2,05 (m, 11H), 3,04-3,12 (m, 2H), 3,87-4,02 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 6,62 (d, J=13,6Hz, 1H), 6,87 (d, J=13,6Hz, 1H), 7,62-7,69 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,28 (d, J=7,2Hz, 1H)

[Ejemplo 96] (Ejemplo de referencia)

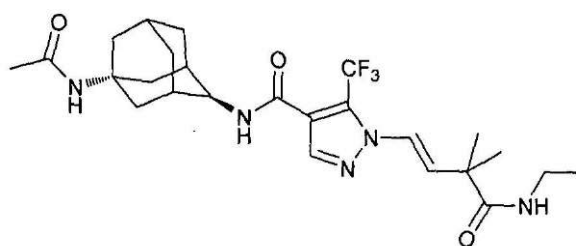
[Fórmula 146]



10 (Compuesto I-95) RMN(d6-DMSO); S(ppm)1,00 (t, J=6,8Hz, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,36-1,44 (m, 2H), 1,87-2,13 (m, 11H), 3,04-3,12 (m, 2H), 3,93-3,99 (m, 1H), 6,00-6,40 (s, 2H), 6,63 (d, J=13,6Hz, 1H), 6,87 (d, J=13,6Hz, 1H), 7,62-7,69 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,33 (d, J=6,8Hz, 1H)

[Ejemplo 97] (Ejemplo de referencia)

[Fórmula 147]

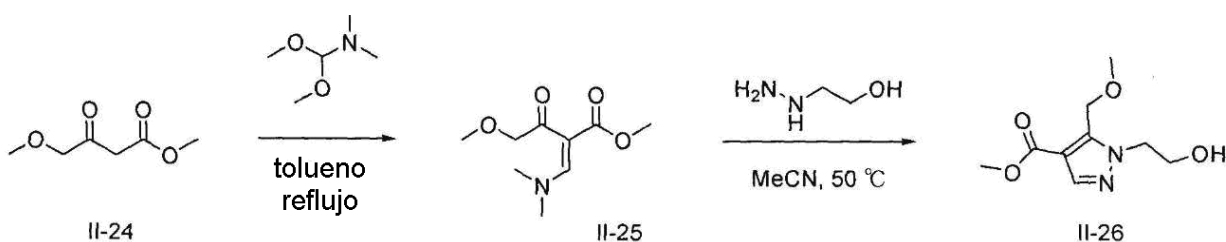


15 (Compuesto I-96) RMN(d6-DMSO); 8(ppm)1,00 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,35-1,43 (m, 2H), 1,72-2,03 (m, 14H), 3,03-3,13 (m, 2H), 3,90-3,96 (m, 1H), 6,62 (d, J=13,6Hz, 1H), 6,87 (d, J=13,6Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,62-7,69 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,32 (d, J=6,8Hz, 1H)

[Ejemplo 98] (Ejemplo de referencia)

20

[Fórmula 148]



A una disolución de Compuesto II-24 (éster metílico del ácido 4-metoxi-3-oxobutanoico, 9,87 g) en tolueno (99 ml) se añadió gota a gota 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (26,9 ml) durante 10 min., y después la mezcla de reacción

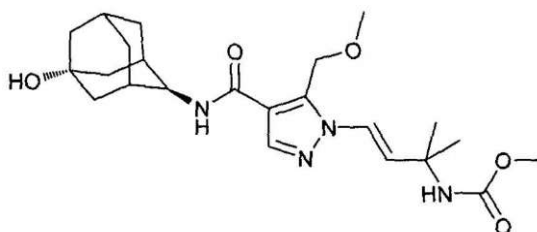
se puso a reflujo durante 2 h. Tras la terminación de la reacción, la mezcla se concentró. El producto obtenido se usó para la reacción siguiente.

5 Según el procedimiento anterior, el residuo obtenido se disolvió en disol. de acetonitrilo (136 ml), y se añadió hidrazina etanólica al 80% (6,58 g) a la disolución resultante. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante una hora. Tras la terminación de la reacción, la mezcla se concentró. Se añadió HCl acuoso 1N al residuo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO₃ saturado acuoso y con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para dar el Compuesto II-26 (9,74 g).

Los compuestos mostrados más abajo se sintetizaron a partir del Compuesto II-26 de acuerdo al Ejemplo anterior.

10 **[Ejemplo 99] (Ejemplo de referencia)**

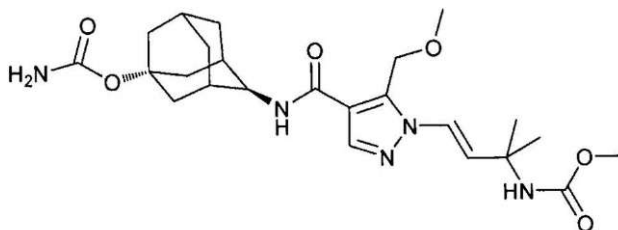
[Fórmula 149]



15 (Compuesto I-97) RMN(d₆-DMSO); 5(ppm)1,28-1,43 (m, 8H), 1,58-2,09 (m, 11H), 3,26 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,86-3,92 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 6,48 (d, J=14,0Hz, 1H), 6,99 (d, J=14,0Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,59 (d, J=6,4Hz, 1H), 8,14 (s, 1H)

[Ejemplo 100] (Ejemplo de referencia)

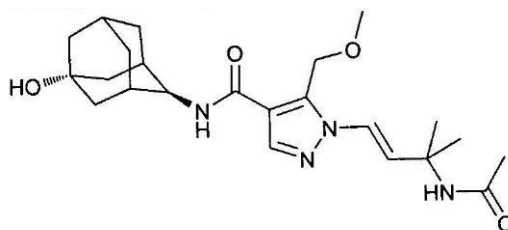
[Fórmula 150]



20 (Compuesto I-98) RMN(d₆-DMSO); S(ppm)1,35-1,48 (m, 8H), 1,90-2,18 (m, 11H), 3,26 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,95-4,01 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 6,00-6,35 (s, 2H), 6,49 (d, J=14,0Hz, 1H), 7,00 (d, J=14,0Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,65 (d, J=6,8Hz, 1H), 8,15 (s, 1H)

[Ejemplo 101] (Ejemplo de referencia)

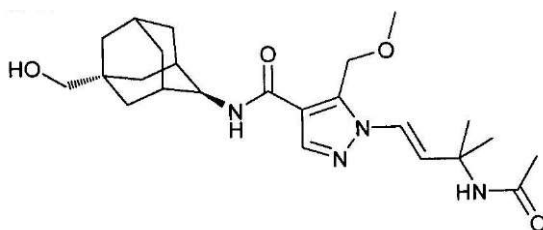
[Fórmula 151]



25 (Compuesto I-99) RMN(d₆-DMSO); 8(ppm)1,30-1,47 (m, 8H), 1,56-2,09 (m, 14H), 3,26 (s, 3H), 3,88-3,95 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 6,55 (d, J=14,0Hz, 1H), 6,98 (d, J=14,0Hz, 1H), 7,59 (d, J=6,4Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,13 (s, 1H)

[Ejemplo 102] (Ejemplo de referencia)

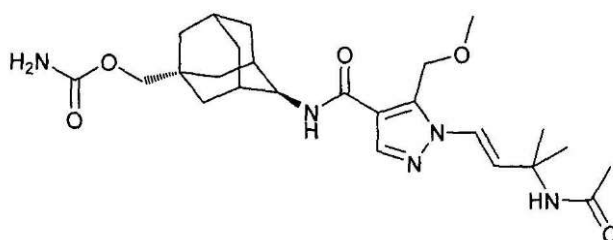
[Fórmula 152]



(Compuesto I-100) RMN(d6-DMSO); S(ppm)1,35-1,56 (m, 8H), 1,77-2,05 (m, 14H), 3,01 (d, J=5,6Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,88-3,95 (m, 1H), 4,36 (t, J=5,6Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 6,55 (d, J=14,0Hz, 1H), 6,98 (d, J=14,0Hz, 1H), 7,63 (d, J=6,8Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,14 (s, 1H)

5 [Ejemplo 103] (Ejemplo de referencia)

[Fórmula 153]

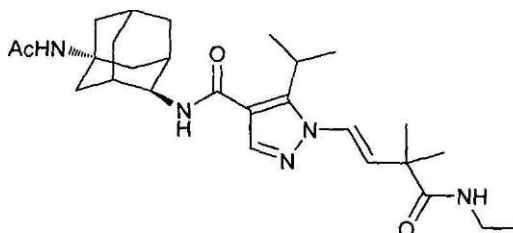


10 (Compuesto I-101) RMN(d6-DMSO); S(ppm)1,35-1,56 (m, 8H), 1,77-2,05 (m, 14H), 3,01 (d, J=5,6Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,88-3,95 (m, 1H), 4,36 (t, J=5,6Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 6,55 (d, J=14,0Hz, 1H), 6,98 (d, J=14,0Hz, 1H), 7,63 (d, J=6,8Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,14 (s, 1H)

Los compuestos mostrados más abajo se sintetizaron de una manera similar.

[Ejemplo 104] (Ejemplo de referencia)

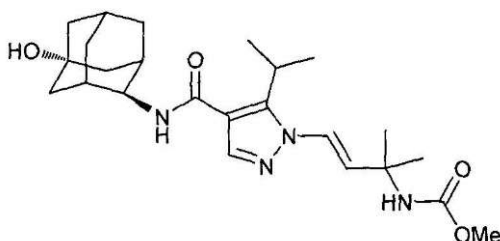
[Fórmula 154]



15 (Compuesto I-102) RMN(DMSO-d6); S(ppm)1,00 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,27-2,03 (m, 28H), 3,05-3,11 (m, 2H), 3,70-3,77 (m, 1H), 3,93 (s, 1H), 6,42 (d, J=13,9Hz, 1H), 6,94 (d, J=13,9Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,56-7,61 (m, 2H), 7,93 (s, 1H)

[Ejemplo 105] (Ejemplo de referencia)

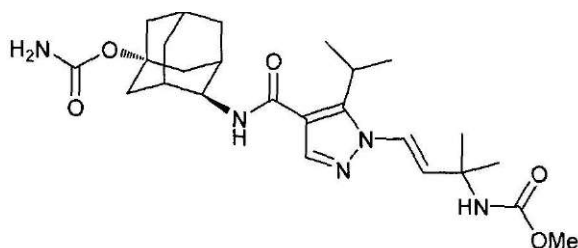
[Fórmula 155]



20 (Compuesto I-103) RMN(DMSO-d6); S(ppm)1,27 (d, J=7,3Hz, 6H), 1,32-2,05 (m, 19H), 3,50 (s, 3H), 3,76-3,83 (m, 1H), 3,88(s, 1H), 4,41 (s, 1H), 6,38(d, J=13,9Hz, 1H), 6,96(d, J=13,9Hz, 1H), 7,27(s, 1H), 7,56(d, J=6,3Hz, 1H), 7,93(s, 1H)

[Ejemplo 106] (Ejemplo de referencia)

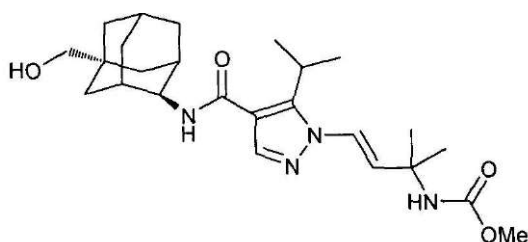
[Fórmula 156]



5 (Compuesto I-104) RMN(DMSO-d₆); S(ppm)1,27(d, J=7,1Hz, 6H), 1,38-2,13 (m, 19H), 3,50 (s, 3H), 3,76-3,83 (m, 1H), 3,95 (s a, 1H), 6,18 (s a, 2H), 6,38 (d, J=13,9Hz, 1H), 6,96 (d, J=13,9Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,62 (d, J=6,1Hz, 1H), 7,94 (s, 1H)

[Ejemplo 107] (Ejemplo de referencia)

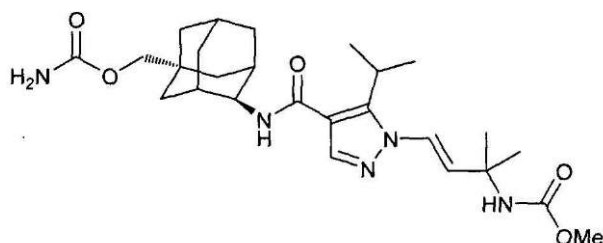
[Fórmula 157]



10 (Compuesto I-105) RMN(DMSO-d₆); S(ppm)1,28 (d, J=71Hz, 6H), 1,36-2,05 (m, 19H), 3,01 (d, J=5,6Hz, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,77-3,84 (m, 1H), 3,88 (s a, 1H), 4,35 (t, J=5,6Hz, 1H), 6,38 (d, J=13,6Hz, 1H), 6,96 (d, J=13,6Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,57 (d, J=6,6Hz, 2H), 7,94 (s, 1H)

[Ejemplo 108] (Ejemplo de referencia)

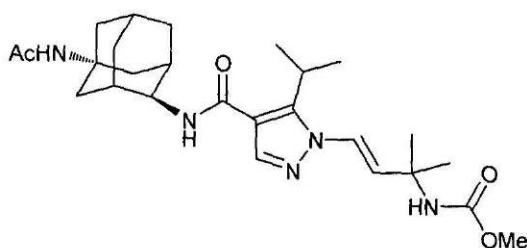
[Fórmula 158]



15 (Compuesto I-106) RMN(DMSO-d₆); S(ppm)1,28(d, J=7,1Hz, 6H), 1,38-2,06(m, 19H), 3,50(s, 3H), 3,56(s, 2H), 3,77-3,84 (m, 1H), 3,90 (s a, 1H), 6,38 (d, J=13,6Hz, 1H), 6,40 (s a, 2H), 6,96 (d, J=13,6Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,61 (d, J=6,3Hz, 1H), 7,94 (s, 1H)

[Ejemplo 109] (Ejemplo de referencia)

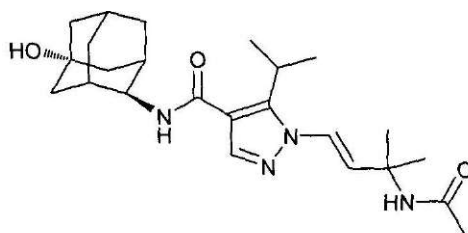
[Fórmula 159]



20 (Compuesto I-107) RMN(DMSO-d₆); 8(ppm)1,27 (d, J=7,1 Hz, 6H), 1,38-2,03 (m, 22H), 3,49 (s, 3H), 3,76-3,84 (m, 1H), 3,92 (s a, 1H), 6,38(d, J=13,9Hz, 1H), 6,96(d, J=13,9Hz, 1H), 7,27(s, 1H), 7,36(s, 1H), 7,60(d, J=6,6Hz, 1H), 7,94(s, 1H)

[Ejemplo 110] (Ejemplo de referencia)

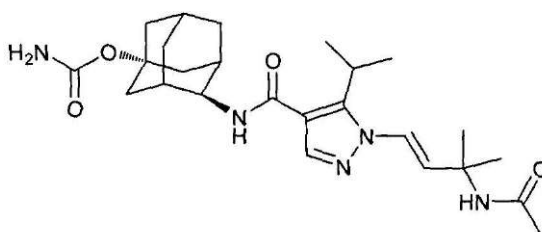
[Fórmula 160]



5 (Compuesto I-108) RMN(DMSO-d6); 8(ppm)1,26-2,08 (m, 28H), 3,74-3,81 (m, 1H), 3,88 (s a, 1H), 4,41 (s, 1H), 6,44 (d, J=13,6Hz, 1H), 6,94 (d, J=13,6Hz, 1H), 7,56 (d, J=6,3Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,93 (s, 1H)

[Ejemplo 111] (Ejemplo de referencia)

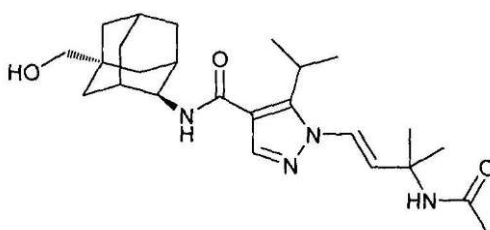
[Fórmula 161]



10 (Compuesto I-109) RMN(DMSO-d6); 8(ppm)1,27 (d, J=7,1Hz, 6H), 1,38-2,12 (m, 22H), 3,74-3,81 (m, 1H), 3,94 (s a, 1H), 6,19 (s a, 2H), 6,44 (d, J=13,9Hz, 1H), 6,94 (d, J=13,9Hz, 1H), 7,61 (d, J=5,8Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,93 (s, 1H)

[Ejemplo 112] (Ejemplo de referencia)

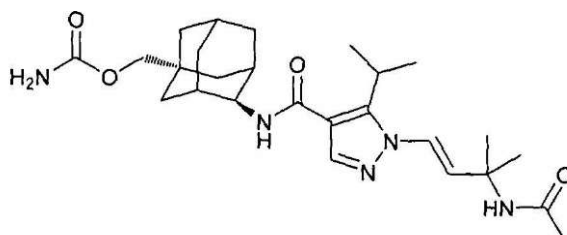
[Fórmula 162]



15 (Compuesto I-110) RMN(DMSO-d6); S(ppm)1,27 (d, J=7,1 Hz, 6H), 1,35-2,05 (m, 22H), 3,00 (d, J=5,3Hz, 2H), 3,75-3,82 (m, 1H), 3,87 (s a, 1H), 4,36 (t, J=5,3Hz, 1H), 6,44 (d, J=13,9Hz, 1H), 6,94 (d, J=13,9Hz, 1H), 7,58 (d, J=6,3Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,93 (s, 1H)

[Ejemplo 113] (Ejemplo de referencia)

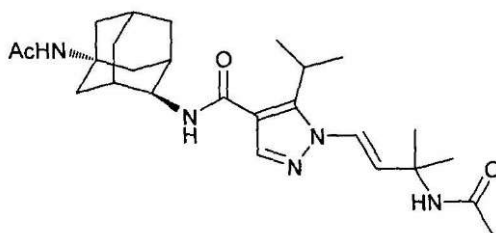
[Fórmula 163]



20 (Compuesto I-111) RMN(DMSO-d6); 5(ppm)1,27 (d, J=7,1Hz, 6H), 1,37-2,08 (m, 22H), 3,56 (s,2H), 3,75-3,83 (m, 1H), 3,89 (s a, 1H), 6,42 (s a, 2H), 6,44 (d, J=13,9Hz, 1H), 6,94 (d, J=13,9Hz, 1H), 7,61 (d, J=7,1Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,94 (s, 1H)

[Ejemplo 114] (Ejemplo de referencia)

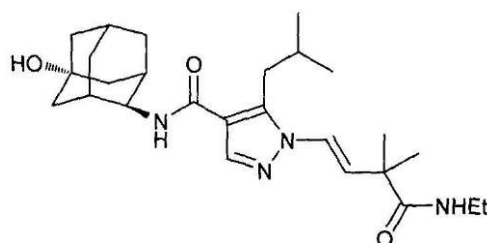
[Fórmula 164]



5 (Compuesto I-112) RMN(DMSO-d₆); 8(ppm)1,27 (d, J=7,1Hz, 6H), 1,38-2,02 (m, 25H), 3,75-3,82 (m, 1H), 3,93 (s a, 1H), 6,44 (d, J=13,6Hz, 1H), 6,95 (d, J=13,6Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,60 (d, J=6,3Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,93 (s, 1H)

[Ejemplo 115] (Ejemplo de referencia)

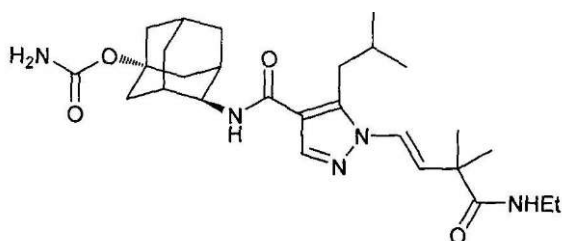
[Fórmula 165]



10 (Compuesto I-113) RMN(DMSO-d₆); 5(ppm)0,84 (d, J=6,6Hz, 6H), 1,00 (t, J=7,1Hz, 3H), 1,29-2,04 (m, 20H), 2,95 (d, J=7,1Hz, 2H), 3,05-3,11 (m, 2H), 3,90 (s a, 1H), 4,40 (s, 1H), 6,46 (d, J=14,2Hz, 1H), 6,88 (d, J=13,9Hz, 1H), 7,41 (d, J=6,6Hz, 1H), 7,54 (s a, 1H), 8,15 (s, 1H)

[Ejemplo 116] (Ejemplo de referencia)

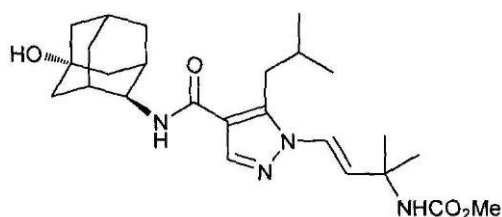
[Fórmula 166]



15 (Compuesto I-114) RMN(DMSO-d₆); 8(ppm)0,85 (d, J=6,6Hz, 6H), 1,00 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,38-2,10 (m, 14H), 2,95 (d, J=7,1Hz, 2H), 3,04-3,11 (m, 2H), 3,97 (s a, 1H), 6,17 (s a, 2H), 6,47 (d, J=13,9Hz, 1H), 6,88 (d, J=13,9Hz, 1H), 7,46 (d, J=6,6Hz, 1H), 7,54 (s a, 1H), 8,15 (s, 1H)

[Ejemplo 117] (Ejemplo de referencia)

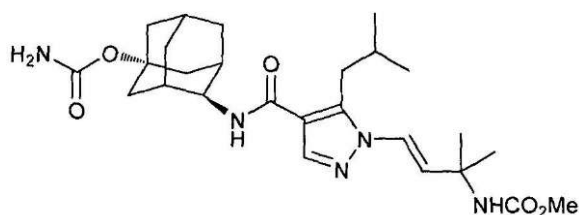
[Fórmula 167]



20 (Compuesto I-115) RMN(DMSO-d₆); 5(ppm)0,84 (d, J=6,6Hz, 6H), 1,32-2,04 (m, 20H), 2,92 (d, J=7,3Hz, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,90 (s a, 1H), 4,41 (s, 1H), 6,43 (d, J=13,9Hz, 1H), 6,88 (d, J=13,9Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,42 (d, J=6,3Hz, 1H), 8,14 (s, 1H)

[Ejemplo 118] (Ejemplo de referencia)

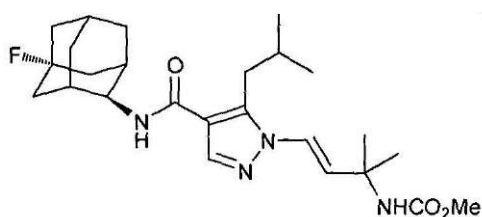
[Fórmula 168]



5 (Compuesto I-116) RMN(DMSO-d6); 8(ppm)0,84 (d, J=6,6Hz, 6H), 1,41-2,10 (m, 20H), 2,93 (d, J=6,8Hz, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,96 (s a, 1H), 6,17 (s a, 2H), 6,43 (d, J=13,9Hz, 1H), 6,89 (d, J=13,9Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,46 (d, J=6,3Hz, 1H), 8,14 (s, 1H)

[Ejemplo 119] (Ejemplo de referencia)

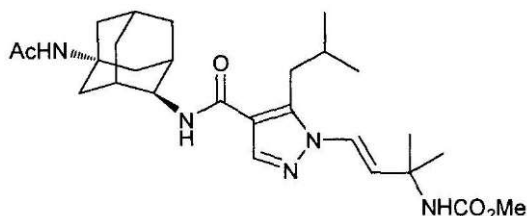
[Fórmula 169]



10 (Compuesto I-117) RMN(DMSO-d6); 5(ppm)0,84 (d, J=6,6Hz, 6H), 1,37-2,20 (m, 20H), 2,93 (d, J=6,8Hz, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,96 (s a, 1H), 6,44 (d, J=14,4Hz, 1H), 6,89 (d, J=14,4Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,48 (d, J=6,3Hz, 1H), 8,14 (s, 1H)

[Ejemplo 120] (Ejemplo de referencia)

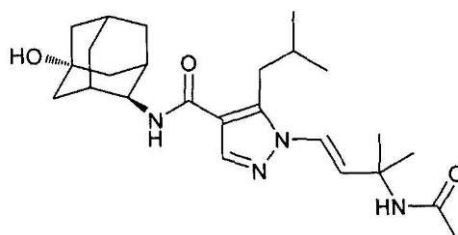
[Fórmula 170]



15 (Compuesto I-118) RMN(DMSO-d6); 8(ppm)0,84 (d, J=6,6Hz, 6H), 1,41-2,01 (m, 23H), 2,93 (d, J=7,1Hz, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,94 (s a, 1H), 6,43 (d, J=13,9Hz, 1H), 6,89 (d, J=13,9Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,45 (d, J=6,8Hz, 1H), 8,14 (s, 1H)

[Ejemplo 121] (Ejemplo de referencia)

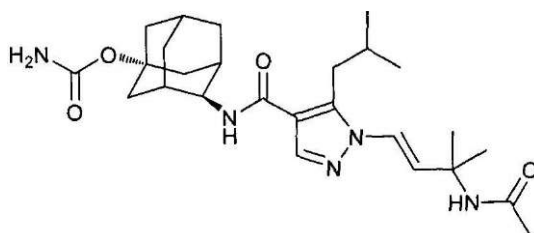
[Fórmula 171]



20 (Compuesto I-119) RMN(CDCl3); 8(ppm)0,95 (d, J=6,6Hz, 6H), 1,55-2,21 (m, 23H), 2,94 (d, J=7,1Hz, 2H), 4,15 (s a, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,89 (d, J=7,8Hz, 1H), 6,50 (d, J=13,9Hz, 1H), 6,88 (d, J=13,9Hz, 1H), 7,67 (s, 1H)

[Ejemplo 122] (Ejemplo de referencia)

[Fórmula 172]

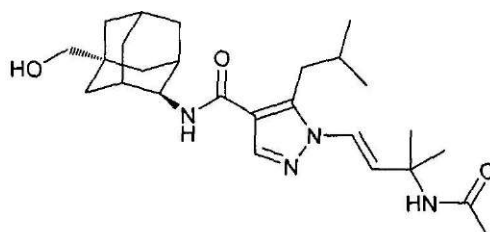


5

(Compuesto I-120) RMN(DMSO-d6); 5(ppm)0,84 (d, J=6,6Hz, 6H), 1,38-2,10 (m, 23H), 2,93 (d, J=6,8Hz, 2H), 3,96 (s a, 1H), 6,19 (s a, 2H), 6,50 (d, J=13,6Hz, 1H), 6,87 (d, J=13,6Hz, 1H), 7,46 (d, J=6,3Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,14 (s, 1H)

[Ejemplo 123] (Ejemplo de referencia)

[Fórmula 173]

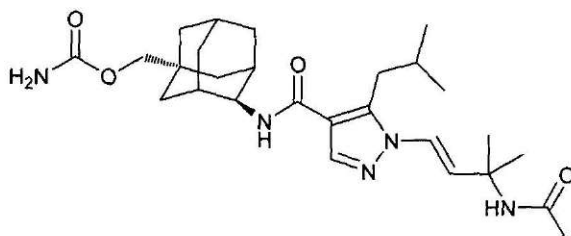


10

(Compuesto I-121) RMN(DMSO-d6); 5(ppm)0,84 (d, J=6,6Hz, 6H), 1,36-2,05 (m, 23H), 2,93 (d, J=7,3Hz, 2H), 3,01 (d, J=5,1Hz, 2H), 3,89 (s a, 1H), 4,35 (t, J=5,1Hz, 1H), 6,49 (d, J=13,9Hz, 1H), 6,87 (d, J=13,9Hz, 1H), 7,43 (d, J=6,8Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,14 (s, 1H)

[Ejemplo 124] (Ejemplo de referencia)

[Fórmula 174]

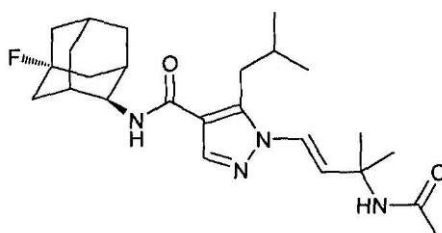


15

(Compuesto I-122) RMN(DMSO-d6); 5(ppm)0,84 (d, J=6,6Hz, 6H), 1,37-2,07 (m, 23H), 2,93 (d, J=7,1Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,91 (s a, 1H), 6,42 (s a, 2H), 6,49 (d, J=14,2Hz, 1H), 6,87 (d, J=14,2Hz, 1H), 7,47 (d, J=6,8Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,14 (s, 1H)

[Ejemplo 125] (Ejemplo de referencia)

[Fórmula 175]

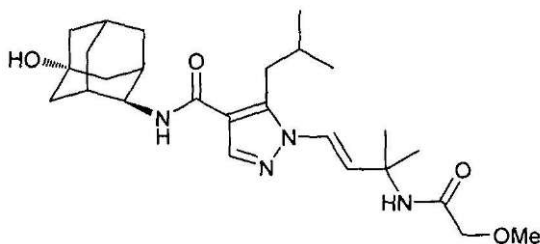


20

(Compuesto I-123) RMN(CDCl3); 8(ppm)0,95 (d, J=6,6Hz, 6H), 1,55-2,29 (m, 23H), 2,93 (d, J=7,1Hz, 2H), 4,18 (s a, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,91 (d, J=7,3Hz, 1H), 6,51 (d, J=13,9Hz, 1H), 6,88 (d, J=13,9Hz, 1H), 7,68 (s, 1H)

[Ejemplo 126] (Ejemplo de referencia)

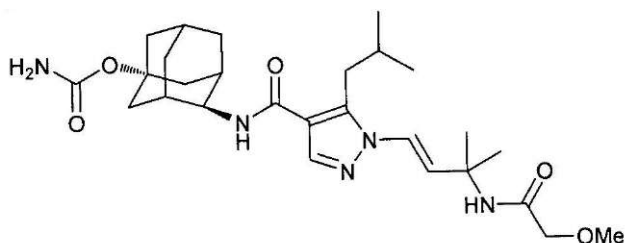
[Fórmula 176]



5 (Compuesto I-124) RMN(DMSO-d6); 8(ppm)0,84 (d, J=6,6Hz, 6H), 1,32-2,04 (m, 20H), 2,93 (d, J=7,1Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,90 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 6,51 (d, J=14,2Hz, 1H), 6,91 (d, J=14,2Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,41 (d, J=6,3Hz, 1H), 8,14 (s, 1H)

[Ejemplo 127] (Ejemplo de referencia)

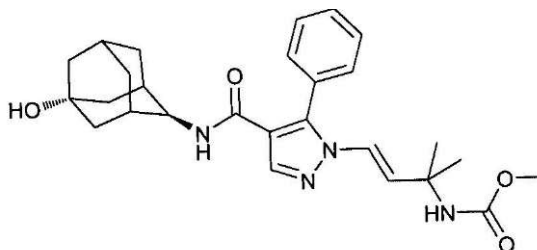
[Fórmula 177]



10 (Compuesto I-125) RMN(DMSO-d6); 8(ppm)0,84 (d, J=6,6Hz, 6H), 1,38-2,10 (m, 20H), 2,93 (d, J=6,6Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,96 (s, 1H), 6,19 (s, 2H), 6,51 (d, J=14,4Hz, 1H), 6,91 (d, J=14,4Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,46 (d, J=6,1Hz, 1H), 8,14 (s, 1H)

[Ejemplo 128] (Ejemplo de referencia)

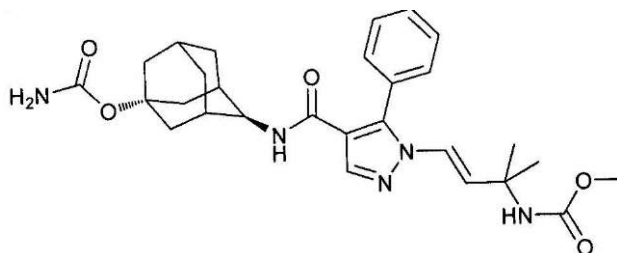
[Fórmula 178]



15 (Compuesto I-126) RMN(d6-DMSO); 8(ppm)1,14-1,89 (m, 19H), 3,43 (s, 3H), 3,76-3,81 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 6,39 (d, J=14,0Hz, 1H), 6,46 (d, J=14,0Hz, 1H), 6,69 (d, J=6,4Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,40-7,60 (m, 5H), 8,08 (s, 1H)

[Ejemplo 129] (Ejemplo de referencia)

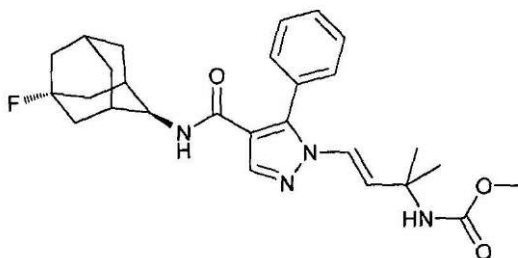
[Fórmula 179]



20 (Compuesto I-127) RMN(d6-DMSO); 5(ppm)1,20-1,49 (m, 10H), 1,85-2,08 (s, 9H), 3,44 (s, 3H), 3,82-3,89 (m, 1H), 6,00-6,30 (s, 2H), 6,39 (d, J=14,0Hz, 1H), 6,47 (d, J=14,0Hz, 1H), 6,79 (d, J=6,8Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,39-7,59 (m, 5H), 8,10 (s, 1H)

[Ejemplo 130] (Ejemplo de referencia)

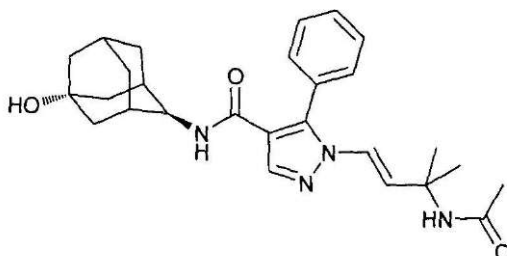
[Fórmula 180]



5 (Compuesto I-128) RMN(d6-DMSO); 5(ppm)1,20-1,50 (m, 10H), 1,70-2,04 (m, 9H), 3,43 (s, 3H), 3,81-3,88 (m, 1H), 6,39 (d, J=14,0Hz, 1H), 6,47 (d, J=14,0Hz, 1H), 6,84 (d, J=6,4Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,39-7,59 (m, 5H), 8,09 (s, 1H)

[Ejemplo 131] (Ejemplo de referencia)

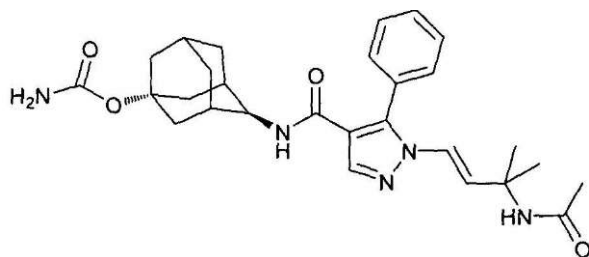
[Fórmula 181]



10 (Compuesto I-129) RMN(d6-DMSO); 8(ppm)1,15-1,89 (m, 22H), 3,76-3,81 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 6,44 (s, 2H), 6,71 (d, J=6,4Hz, 1H), 7,40-7,69 (m, 6H), 8,08 (s, 1H)

[Ejemplo 132] (Ejemplo de referencia)

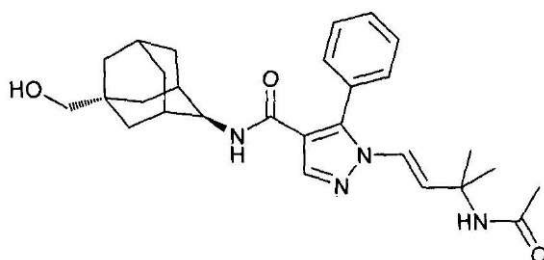
[Fórmula 182]



15 (Compuesto I-130) RMN(d6-DMSO); 8(ppm)1,20-1,50 (m, 10H), 1,70 (s, 3H), 1,85-2,07 (m, 9H), 3,81-3,89 (m, 1H), 6,00-6,30 (s, 2H), 6,45 (s, 2H), 6,82 (d, J=6,8Hz, 1H), 7,40-7,70 (m, 6H), 8,10 (s, 1H)

[Ejemplo 133] (Ejemplo de referencia)

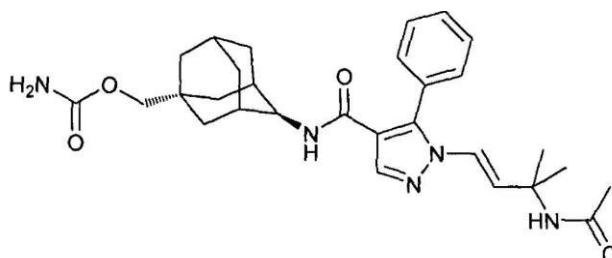
[Fórmula 183]



20 (Compuesto I-131) RMN(d6-DMSO); 8(ppm)1,19-1,80 (m, 22H), 2,95 (d, J=4,8Hz, 2H), 3,75-3,80 (m, 1H), 4,34 (t, J=5,2Hz, 1H), 6,44 (s, 2H), 6,70 (d, J=6,4Hz, 1H), 7,42-7,71 (m, 6H), 8,09 (s, 1H)

[Ejemplo 134] (Ejemplo de referencia)

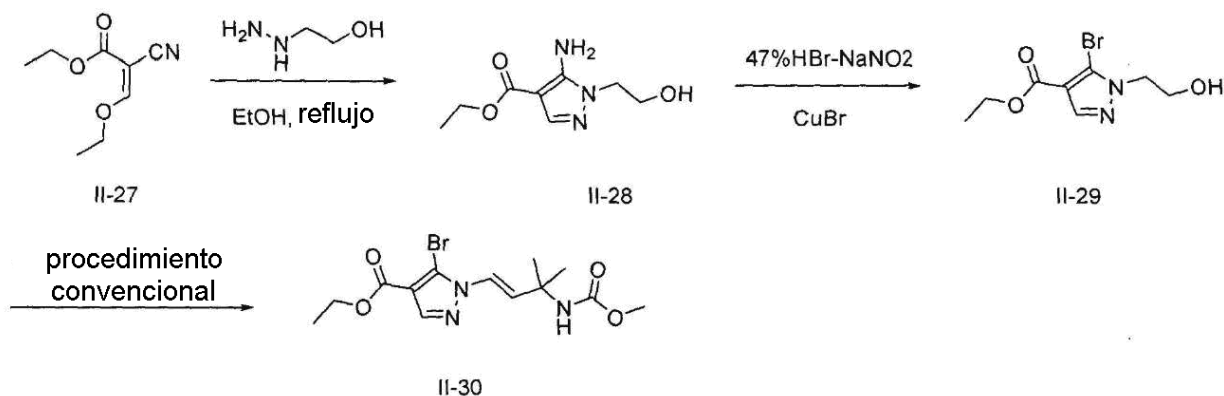
[Fórmula 184]



5 (Compuesto I-132) RMN(d6-DMSO); 8(ppm)1,21-1,82 (m, 22H), 3,51 (s, 2H), 3,77-3,82 (m, 1H), 6,20-6,50 (m, 4H), 6,76 (d, J=6,8Hz, 1H), 7,42-7,69 (m, 6H), 8,09 (s, 1H)

[Ejemplo 135] (Ejemplo de referencia)

[Fórmula 185]



10 A una disolución de Compuesto II-27 (éster etílico del ácido etoximetilencianoacético, 50,75 g) en etanol (100 ml) se añadió gota a gota hidrazina etanólica al 80% (28,54 g), y después la mezcla de reacción se agitó a 125°C durante 3,5 h. Tras la terminación de la reacción, la mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para dar el Compuesto II-28 (54,73 g).

15 Al Compuesto II-28 (32,42 g) se añadió ácido bromhídrico acuoso al 48% (130 ml), y después se añadió nitrito de sodio (16,91 g)-H₂O (33,8 ml) gota a gota a la mezcla resultante a -11°C durante 5 min. La mezcla se agitó a -3°C durante 2 h para producir sal de diazonio. Según el procedimiento anterior, la sal de diazonio obtenida se añadió gota a gota a disol. de CuBr-HBr a temperatura ambiente, y después la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora y 40 minutos. Tras la terminación de la reacción, se añadió H₂O a la mezcla y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó para dar el Compuesto II-29 (33,54 g).

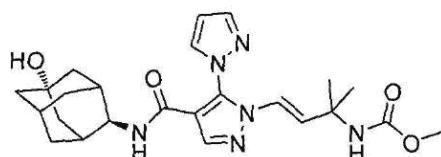
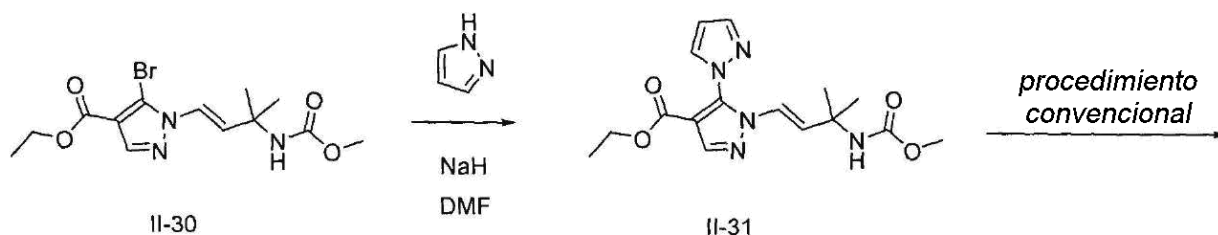
20 *Preparación de disol. de CuBr-HBr; A H₂O (se añadieron 270 ml de sulfato de cobre pentahidratado (52,67 g) y bromuro de sodio (51,45 g). Se añadió sulfito de sodio (21,43 g) en H₂O (33 ml) gota a gota a la mezcla resultante a 60°C durante 5 min., y después la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el sobrenadante se eliminó a la hora más tarde para dar precipitado blanco de CuBr. El precipitado blanco obtenido se lavó dos veces con H₂O (100 ml). Se añadió ácido bromhídrico acuoso al 48% (130 ml) al precipitado blanco, y después la mezcla obtenida se usó para la reacción.

25

El Compuesto II-30 se sintetizó a partir del Compuesto II-29 también como el Ejemplo anterior. Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el Compuesto II-30 como intermedio habitual.

[Ejemplo 136] (Ejemplo de referencia)

[Fórmula 186]



I-133

A una disolución de pirazol (378 mg) en dimetilformamida (2 ml) se añadió hidruro de sodio al 60% (211 mg) bajo enfriamiento con hielo, y después la mezcla resultante se agitó a 40°C durante una hora. Una disolución de Compuesto II-30 (1 g) en dimetilformamida (6 ml) se añadió gota a gota a la mezcla, y después toda la mezcla se agitó a 80°C durante 35 min. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en HCl acuoso 2N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para dar el Compuesto II-31 (416 mg).

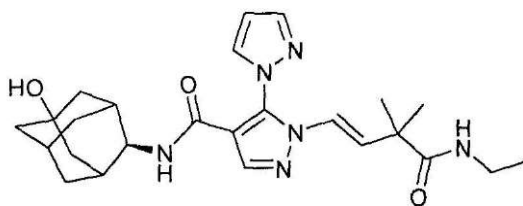
El Compuesto I-133 se sintetizó a partir del Compuesto II-31 también como el Ejemplo anterior.

(Compuesto I-133) RMN(d6-DMSO); S(ppm)1,29 (s, 6H), 1,30-2,00 (m, 13H), 3,45 (s, 3H), 3,80-3,87 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 6,36 (s, 2H), 6,66 (t, J=2,1Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,37 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J=2,1Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,23 (d, J=2,1 Hz, 1H)

Los compuestos mostrados más abajo se sintetizaron de una manera similar.

[Ejemplo 137] (Ejemplo de referencia)

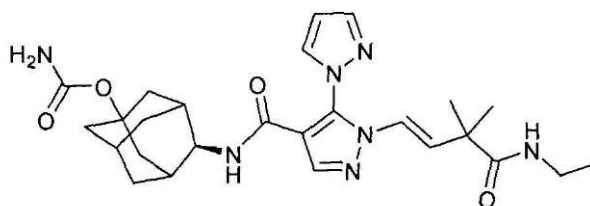
[Fórmula 187]



(Compuesto I-134) RMN(CDCI3); S(ppm)1,10 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,40-2,09 (m, 13H), 3,19-3,28 (m, 2H), 4,05-4,10 (m, 1H), 5,58 (a, 1H), 6,39 (d, J=14,1 Hz, 1H), 6,46 (d, J=14,1 Hz, 1H), 6,67 (t, J=2,1Hz, 1H), 6,80 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,77 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,94 (d, J=2,1Hz, 1H), 8,12 (s, 1H)

[Ejemplo 138] (Ejemplo de referencia)

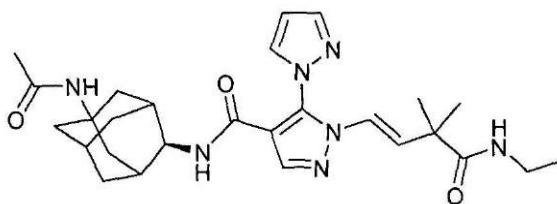
[Fórmula 188]



(Compuesto I-135) RMN(CDCI3); S(ppm)1,10 (t, J=7,5Hz, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,45-2,23 (m, 13H), 3,20-3,29 (m, 2H), 4,09-4,17 (m, 1H), 4,41 (a, 2H), 5,58 (a, 1H), 6,39 (d, J=14,1Hz, 1H), 6,46 (d, J=14,1Hz, 1H), 6,67 (t, J=2,1Hz, 1H), 6,82 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,77 (d, J=2,1Hz, 1H), 7,94 (d, J=2,1Hz, 1H), 8,12 (s, 1H)

[Ejemplo 139] (Ejemplo de referencia)

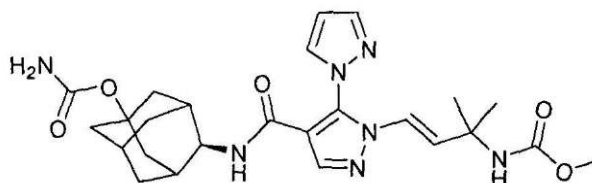
[Fórmula 189]



5 (Compuesto I-136) RMN(CDCI₃); 8(ppm)1,10 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,46-2,17 (m, 16H), 3,19-3,29 (m, 2H), 4,08-4,15 (m, 1H), 5,13 (a, 1H), 5,59 (a, 1H), 6,39 (d, J=14,1Hz, 1H), 6,45 (d, J=14,1Hz, 1H), 6,67 (t, J=2,1Hz, 1H), 6,83 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,77 (d, J=2,1Hz, 1H), 7,94 (d, J=2,1Hz, 1H), 8,12 (s, 1H)

[Ejemplo 140] (Ejemplo de referencia)

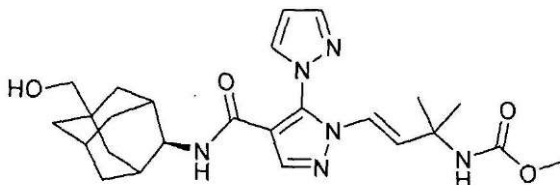
[Fórmula 190]



10 (Compuesto I-137) RMN(CDCI₃); 8(ppm)1,42 (s, 6H), 1,48-2,23 (m, 13H), 3,61 (s, 3H), 4,11-4,17 (m, 1H), 4,41 (a, 2H), 4,77 (s, 1H), 6,31 (d, J=14,1Hz, 1H), 6,44 (d, J=14,1Hz, 1H), 6,63 (t, J=2,1Hz, 1H), 7,36 (a, 1H), 7,85 (d, J=2,1Hz, 1H), 7,91 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H)

[Ejemplo 141] (Ejemplo de referencia)

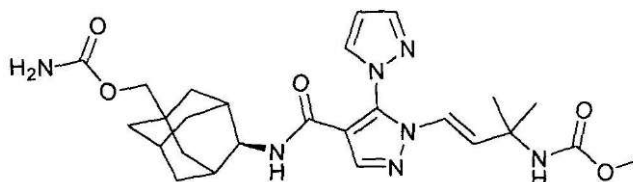
[Fórmula 191]



15 (Compuesto I-138) RMN(CDCI₃); 8(ppm)1,42 (s, 6H), 1,46-1,96 (m, 13H), 3,22 (d, J=3,6Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 4,05-4,08 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 6,31 (d, J=14,1Hz, 1H), 6,44 (d, J=14,1Hz, 1H), 6,63 (t, J=2,1Hz, 1H), 7,36 (a, 1H), 7,85 (d, J=2,1Hz, 1H), 7,91 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H)

[Ejemplo 142] (Ejemplo de referencia)

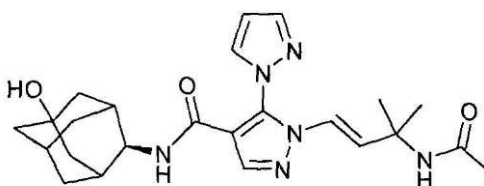
[Fórmula 192]



20 (Compuesto I-139) RMN(CDCI₃); 8(ppm)1,42 (s, 6H), 1,45-1,96 (m, 13H), 3,61 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 4,03-4,10 (m, 1H), 4,58 (a, 2H), 4,76 (s, 1H), 6,31 (d, J=14,1Hz, 1H), 6,44 (d, J=14,1Hz, 1H), 6,63 (t, J=2,1Hz, 1H), 7,37 (a, 1H), 7,85 (d, J=2,1Hz, 1H), 7,91 (d, J=2,1Hz, 1H), 8,12 (s, 1H)

[Ejemplo 143] (Ejemplo de referencia)

[Fórmula 193]



(Compuesto I-140) RMN(d6-DMSO); δ (ppm) 1,31 (s, 6H), 1,54-1,98 (m, 16H), 3,80-3,87 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 6,35 (d, $J=14,1$ Hz, 1H), 6,43(d, $J=14,1$ Hz, 1H), 6,67(t, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J=6,9$ Hz, 1H), 7,75(s, 1H), 7,98 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,23 (d, $J=2,4$ Hz, 1H)

5 [Ejemplo 144] (Ejemplo de referencia)

[Fórmula 194]

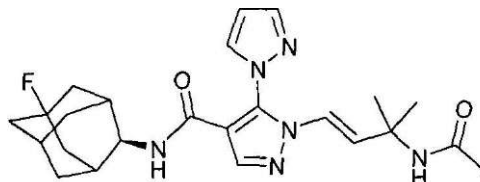


(Compuesto I-141) RMN(CDCl₃); δ (ppm) 1,45 (s, 6H), 1,48-2,23 (m, 16H), 4,10-4,17 (m, 1H), 4,41 (a, 2H), 5,42 (s, 1H), 6,31 (d, $J=14,1$ Hz), 6,42 (d, $J=14,1$ Hz, 1H), 6,64 (t, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J=7,8$ Hz,), 7,90 (d, $J=2,4$ Hz, 2H), 8,12 (s, 1H)

10

[Ejemplo 145] (Ejemplo de referencia)

[Fórmula 195]

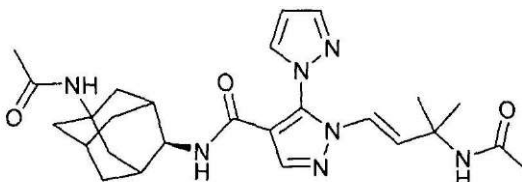


(Compuesto I-142) RMN(CDCl₃); δ (ppm) 1,45 (s, 6H), 1,51-2,20 (m, 16H), 4,08-4,14 (m, 1H), 5,41 (a, 1H), 6,32 (d, $J=13,8$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J=13,8$ Hz, 1H), 6,65 (t, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H)

15

[Ejemplo 146] (Ejemplo de referencia)

[Fórmula 196]

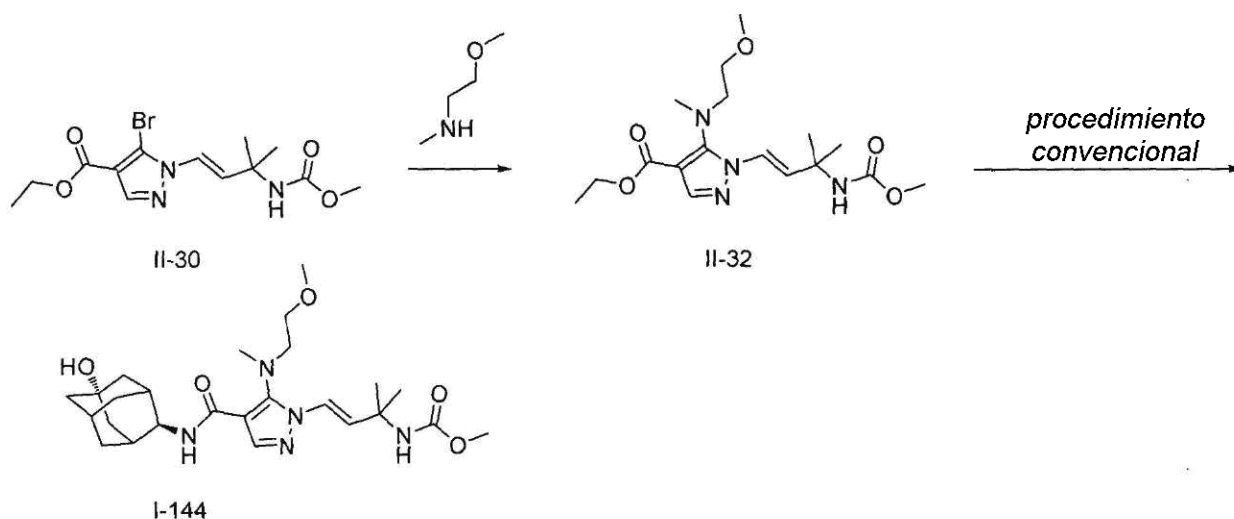


(Compuesto I-143) RMN(CDCl₃); δ (ppm) 1,45 (s, 6H), 1,51-2,16 (m, 19H), 4,10-4,16 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 6,31 (d, $J=14,1$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J=14,1$ Hz, 1H), 6,64 (t, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J=2,1$ Hz, 2H), 8,12 (s, 1H)

20

[Ejemplo 147] (Ejemplo de referencia)

[Fórmula 197]



5 Al Compuesto II-30 (300 mg) se añadió metoxietilmetilamina (2 ml), y después la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 h. Tras la terminación de la reacción, se añadió HCl acuoso 2N a la mezcla de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para dar el Compuesto II-32 (257 mg).

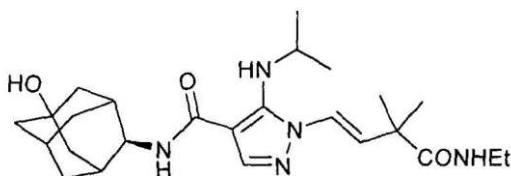
El Compuesto I-144 se sintetizó a partir del Compuesto II-32 también como el Ejemplo anterior.

(Compuesto I-144) RMN(CDCI₃); S(ppm)1,52 (s, 6H), 1,54-2,25 (m, 13H), 2,94 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,32 (t, J=4,8Hz, 2H), 3,41 (t, J=4,8Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,12-4,19 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 6,38 (d, J=14,1Hz, 1H), 6,93 (d, J=14,1Hz, 1H), 7,43 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,89 (s, 1H)

10 Los compuestos mostrados más abajo se sintetizaron de una manera similar.

[Ejemplo 148] (Ejemplo de referencia)

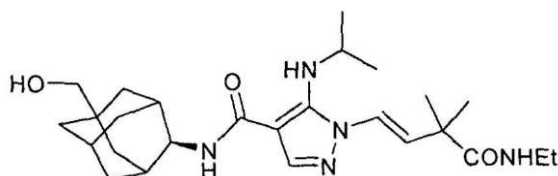
[Fórmula 198]



15 (Compuesto I-145) RMN(CDCI₃); 8(ppm)1,11 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,21 (d, J=6,3Hz, 6H), 1,40 (s, 6H), 1,45-2,3 (m, 13H), 3,26 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 4,14 (d, J=7,5Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,83 (d, J=7,5Hz, 1H), 5,95 (d, J=9,9Hz, 1H), 6,38 (d, J=14,1 Hz, 1H), 6,84 (d, J=14,1Hz, 1H), 7,58 (s, 1H)

[Ejemplo 149] (Ejemplo de referencia)

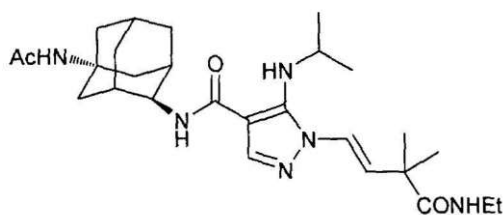
[Fórmula 199]



20 (Compuesto I-146) RMN(CDCI₃); 8(ppm)1,22 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,41 (s, 6H), 1,57 (s, 6H), 1,6-2,14 (m, 13H), 3,27 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 4,19 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,97 (d, J=7,5Hz, 1H), 6,37 (d, J=14,7Hz, 1H), 6,93 (d, J=14,1Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,02 (s, 1H)

[Ejemplo 150] (Ejemplo de referencia)

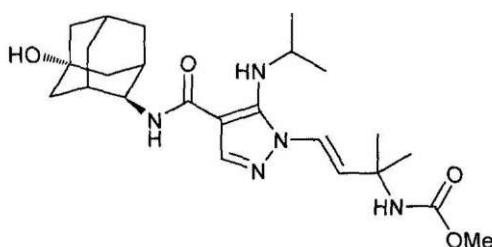
[Fórmula 200]



(Compuesto I-147) RMN(CDCI₃); 8(ppm)1,11 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,40(s, 6H), 1,81 (d, J=6,6Hz, 6H), 1,93 (s, 6H), 1,61-2,3 (m, 13H), 3,26 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 4,17 (d a, J=7,2Hz, 1H), 5,16(s, 1H), 5,71(s, 1H), 5,86(d, J=7,5Hz, 1H), 5,94 (d, J=10,2Hz, 1H), 6,38 (d, J=14,1Hz, 1H), 6,84 (d, J=13,8Hz, 1H), 7,57(s, 1H)

5 **[Ejemplo 151] (Ejemplo de referencia)**

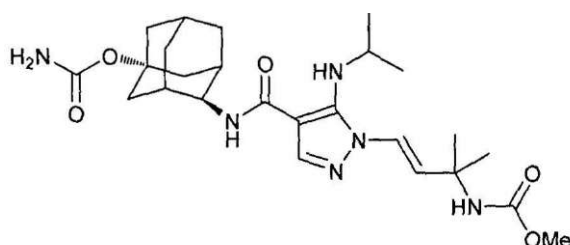
[Fórmula 201]



10 (Compuesto I-148) RMN(DMSO-d₆); 8(ppm)1,08 (d, J=6,3Hz, 6H), 1,32-2,03 (m, 19H), 3,42-3,49 (m, 4H), 3,91 (s a, 1H), 4,42 (s, 1H), 6,04 (d, J=9,1Hz, 1H), 6,25 (d, J=13,9Hz, 1H), 6,75 (d, J=13,9Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,40 (d, J=6,6Hz, 1H), 8,09 (s, 1H)

[Ejemplo 152] (Ejemplo de referencia)

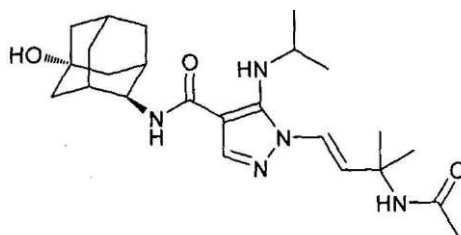
[Fórmula 202]



15 (Compuesto I-149) RMN(DMSO-d₆); 8(ppm)1,09 (d, J=6,3Hz, 6H), 1,38-2,10 (m, 19H), 3,46-3,49 (m, 4H), 3,97 (s a, 1H), 6,04(d, J=6,4Hz, 1H), 6,19(s a, 2H), 6,25(d, J=14,4Hz, 1H), 6,75(d, J=14,4Hz, 1H), 7,25(s, 1H), 7,44(d, J=6,1Hz, 1H), 8,10 (s, 1H)

[Ejemplo 153] (Ejemplo de referencia)

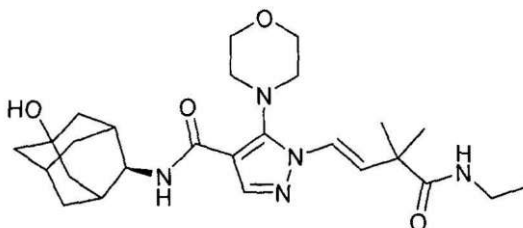
[Fórmula 203]



20 (Compuesto I-150) RMN(CDCI₃); 8(ppm)1,21-1,89(d, J=6,6Hz, 6H), 1,38-2,19(m, 13H), 1,55(s, 3H), 1,57(s, 3H), 3,56 (m, 1H), 4,13(m, 1H), 5,44(s, 1H), 5,82(m, 1H), 5,85(s, 1H), 6,32(d, J=14,1Hz, 1H), 6,81(d, J=14,1Hz, 1H), 7,55 (s, 1H)

[Ejemplo 154] (Ejemplo de referencia)

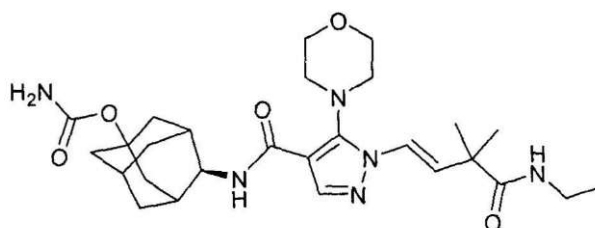
[Fórmula 204]



5 (Compuesto I-151) RMN(CDCI₃); 8(ppm)1,13 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,42 (s, 6H), 1,48-2,29 (m, 13H), 3,20 (t, J=4,5Hz, 4H), 3,24-3,33 (m, 2H), 3,84 (t, J=4,5Hz, 4H), 4,15-4,21 (m, 1H), 5,70 (a, 1H), 6,48 (d, J=7,5Hz, 1H), 6,49 (d, J=14,4Hz, 1H), 7,12 (d, J=14,4Hz, 1H), 7,76 (s, 1H)

[Ejemplo 155] (Ejemplo de referencia)

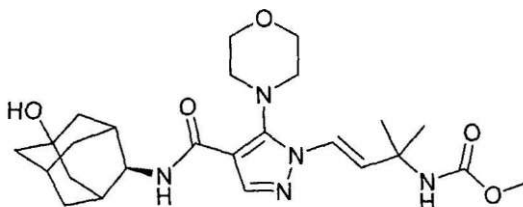
[Fórmula 205]



10 (Compuesto I-152) RMN(CDCI₃); 8(ppm)1,13 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,42 (s, 6H), 1,62-2,31 (m, 13H), 3,20 (t, J=4,5Hz, 4H), 3,24-3,33 (m, 2H), 3,83 (t, J=4,5Hz, 4H), 4,20-4,27 (m, 1H), 4,46 (a, 2H), 5,70 (a, 1H), 6,49 (d, J=14,1Hz, 1H), 6,50 (d, J=7,8Hz, 1H), 7,12 (d, J=14,1Hz, 1H), 7,76 (s, 1H)

[Ejemplo 156] (Ejemplo de referencia)

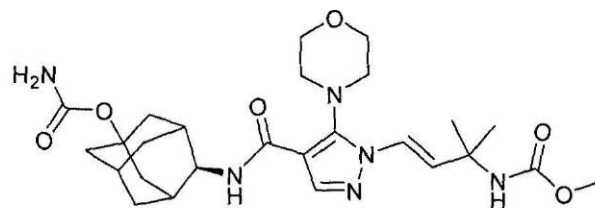
[Fórmula 206]



15 (Compuesto I-153) RMN(CDCI₃); 8(ppm)1,53 (s, 6H), 1,56-2,27 (m, 13H), 3,20 (t, J=4,5Hz, 4H), 3,64 (s, 3H), 3,83 (t, J=4,5Hz, 4H), 4,14-4,21 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 6,38 (d, J=14,1Hz, 1H), 6,58 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,08 (d, J=14,1Hz, 1H), 7,75 (s, 1H)

[Ejemplo 157] (Ejemplo de referencia)

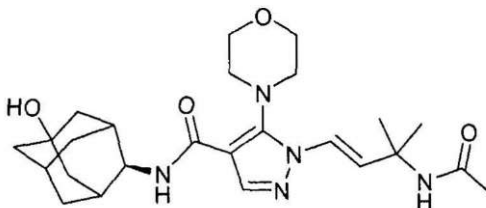
[Fórmula 207]



20 (Compuesto I-154) RMN(CDCI₃); 8(ppm)1,53 (s, 6H), 1,60-2,31 (m, 13H), 3,20 (t, J=4,5Hz, 4H), 3,64 (s, 3H), 3,83 (t, J=4,5Hz, 4H), 4,19-4,25 (m, 1H), 4,44 (s a, 2H), 4,85 (s, 1H), 6,38 (d, J=14,1Hz, 1H), 6,60 (d, J=7,8Hz, 1H), 7,07 (d, J=14,1Hz, 1H), 7,75 (s, 1H)

[Ejemplo 158] (Ejemplo de referencia)

[Fórmula 208]

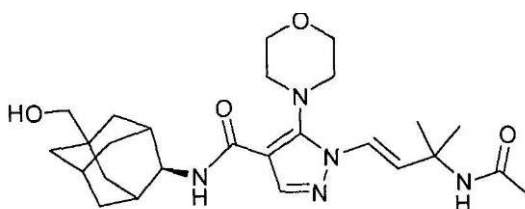


5

(Compuesto I-155) RMN(CDCI₃); 8(ppm)1,56 (s, 6H), 1,55-2,4 (m, 13H), 1,98 (s, 3H), 3,21 (m, 4H), 3,84 (m, 4H), 4,17 (d a, J=7,2Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 6,39(d, J=14,1Hz, 1H), 6,63 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,07 (d, J=14,1Hz, 1H), 7,75 (s, 1H)

[Ejemplo 159] (Ejemplo de referencia)

[Fórmula 209]

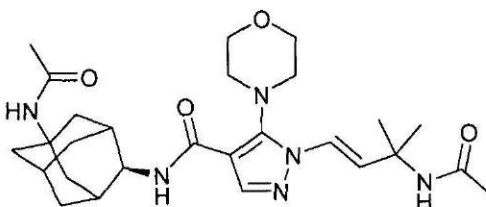


10

(Compuesto I-156) RMN(CDCI₃); S(ppm)1,55 (s, 6H), 1,55-2,15 (m, 13H), 1,97 (s, 3H), 3,21 (s a, 4H), 3,25 (s, 2H), 3,83(s a, 4H), 4,13 (m, 1H), 5,66 (s, 1H), 6,38(d, J=14,1Hz, 1H), 6,77 (d a, J=7,2Hz, 1H), 7,06 (d, J=14,1Hz, 1H), 7,76 (s, 1H)

[Ejemplo 160] (Ejemplo de referencia)

[Fórmula 210]

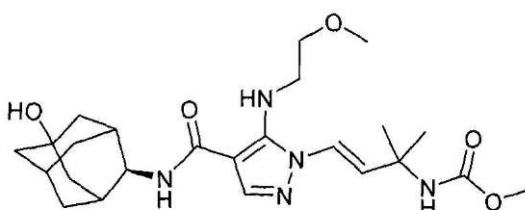


15

(Compuesto I-157) RMN(CDCI₃); 8(ppm)1,55 (s, 6H), 1,55-1,85 (m, 8H), 1,92 (s, 3H), 1,9-2,25(m, 6H), 1,97(s, 3H), 3,19 (m, 4H), 3,49(s, 1H), 3,83(m, 4H), 4,20 (d a, J=6,6Hz, 1H), 5,21 (s a, 1H), 5,52 (s a, 1H), 6,38 (d, J=14,1Hz, 1H), 6,67 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,06 (d, J=14,1Hz, 1H), 7,75 (s, 1H)

[Ejemplo 161] (Ejemplo de referencia)

[Fórmula 211]



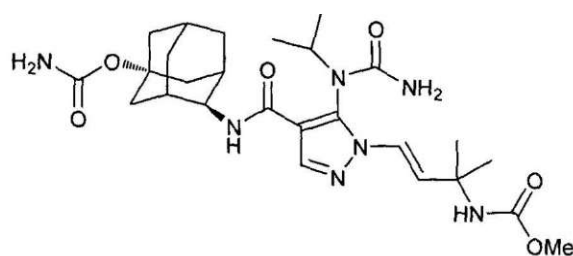
20

(Compuesto I-158) RMN(CDCI₃); S(ppm)1,51 (s, 6H), 1,58-2,23 (m, 13H), 3,34-3,44 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,52 (t, J=4,5Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 4,12-4,18 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 5,96 (d, J=7,5Hz, 1H), 6,19 (t, J=6,6Hz, 1H), 6,30 (d, J=14,1Hz, 1H), 6,98 (d, J=14,1Hz, 1H), 7,57 (s, 1H)

[Ejemplo 162] (Ejemplo de referencia)

25

[Fórmula 212]

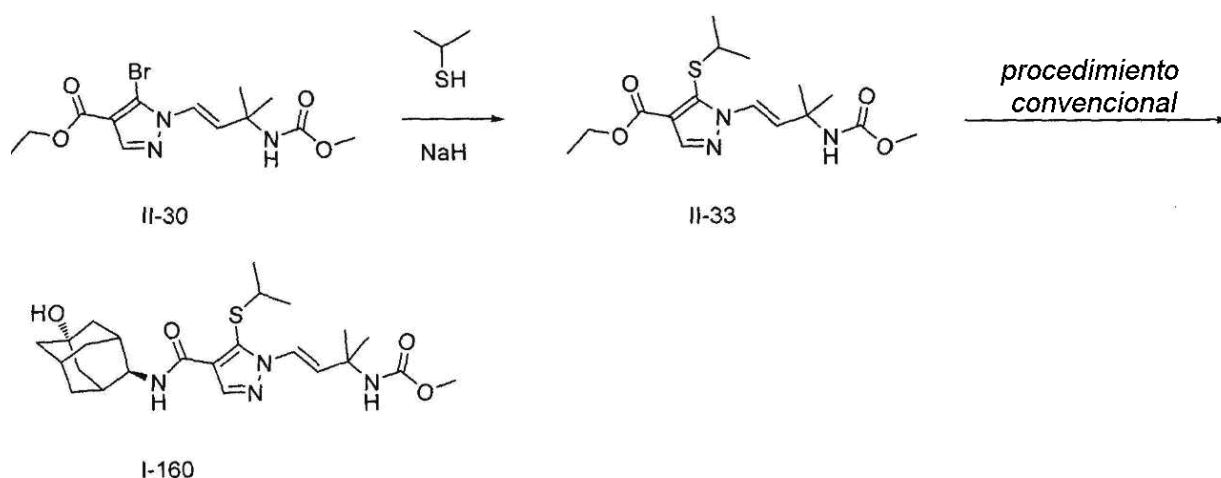


(Compuesto I-159)RMN(DMSO-d₆);8(ppm)0,90-0,96(m,6H), 1,36-2,10 (m,19H), 3,48 (s, 3H), 3,97(s a, 1H), 4,33-4,40 (m, 1H), 6,21 (s a, 2H), 6,40-6,42 (m,3H), 6,66 (d, J=13,6Hz, 1H), 7,24 (d, J=8,1Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,96 (s, 1H)

[Ejemplo 163] (Ejemplo de referencia)

5

[Fórmula 213]



10 A una disolución de propano-2-tiol (413 μ l) en dimetilformamida (8 ml) se añadió hidruro de sodio al 60% (169 mg) bajo enfriamiento con hielo, y después la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Una disolución de Compuesto II-30 (800 mg) en dimetilformamida (8 ml) se añadió gota a gota a la mezcla, y después toda la mezcla se agitó durante 2 h. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en HCl acuoso 1N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO₃ saturado acuoso y con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para dar el Compuesto II-33 (738 mg).

El Compuesto I-160 se sintetizó a partir del Compuesto II-33 también como el Ejemplo anterior.

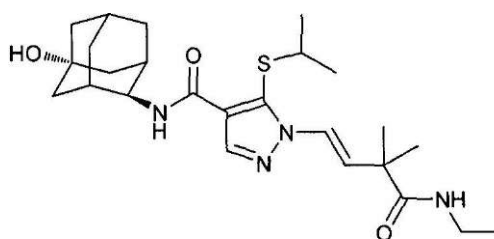
15 (Compuesto I-160) RMN(CDCl₃); 5(ppm)1,28 (d, J=6,8Hz, 6H), 1,53-2,20 (m, 19H), 3,30-3,37 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 4,25 (d, J=7,3Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 6,56 (d, J=14,2Hz, 1H), 7,40 (d, J=14,2Hz, 1H), 7,96 (d, J=7,6Hz, 1H), 8,20 (s, 1H)

Los compuestos mostrados más abajo se sintetizaron de una manera similar.

[Ejemplo 164] (Ejemplo de referencia)

20

[Fórmula 214]

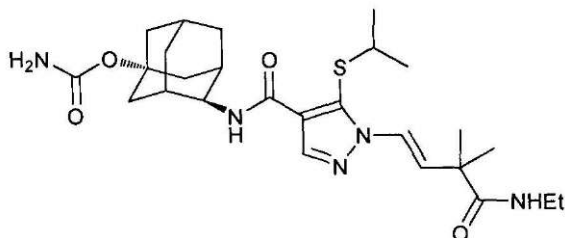


(Compuesto I-161) RMN(CDCI₃); 5(ppm)1,12 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,29 (d, J=6,8Hz, 6H), 1,43 (s, 6H), 1,58-2,22 (m, 13H), 3,24-3,34 (m, 3H), 4,26 (s a, 1H), 5,76 (s a, 1H), 6,64 (d, J=14,2Hz, 1H), 7,42 (d, J=14,2Hz, 1H), 7,92 (d, J=7,8Hz, 1H), 8,22 (s, 1H)

[Ejemplo 165] (Ejemplo de referencia)

5

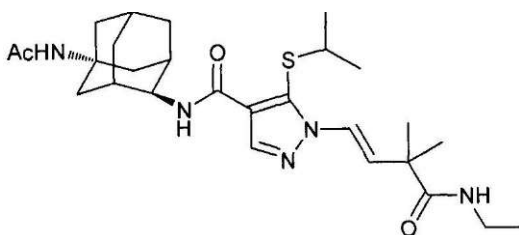
[Fórmula 215]



(Compuesto I-162) RMN(CDCI₃); S(ppm)1,12 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,29 (d, J=6,6Hz, 6H), 1,43 (s, 6H), 1,64-2,28 (m, 13H), 3,24-3,34 (m, 3H), 4,30 (s a, 1H), 4,55 (s, 2H), 5,74 (s, 1H), 6,64 (d, J=13,9Hz, 1H), 7,42 (d, J=13,9Hz, 1H), 7,92 (d, J=7,6Hz, 1H), 8,22 (s, 1H)

10 **[Ejemplo 166] (Ejemplo de referencia)**

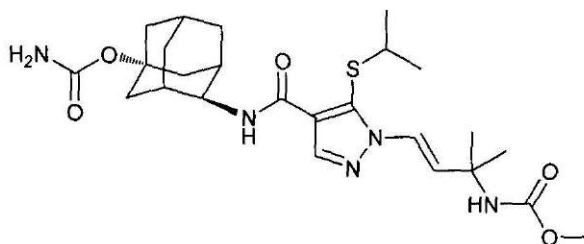
[Fórmula 216]



15 (Compuesto I-163) RMN(CDCI₃); 8(ppm)1,12 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,29 (d, J=6,6Hz, 6H), 1,43 (s, 6H), 1,66-2,22 (m, 16H), 3,24-3,32 (m, 3H), 4,29 (s a, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,70 (s a, 1H), 6,64 (d, J=14,4Hz, 1H), 7,42 (d, J=14,4Hz, 1H), 7,95 (d, J=8,3Hz, 1H), 8,21 (s, 1H)

[Ejemplo 167] (Ejemplo de referencia)

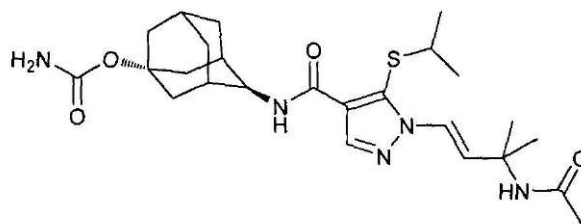
[Fórmula 217]



20 (Compuesto I-164) RMN(CDCI₃); 8(ppm)1,28 (d, J=6,6Hz, 6H), 1,54 (s, 6H), 1,64-2,28 (m, 13H), 3,30-3,37 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 4,30 (d, J=7,1 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,96 (s, 1H), 6,56 (d, J=13,9Hz, 1H), 7,39 (d, J=13,9Hz, 1H), 7,95 (d, J=7,8Hz, 1H), 8,20 (s, 1H)

[Ejemplo 168] (Ejemplo de referencia)

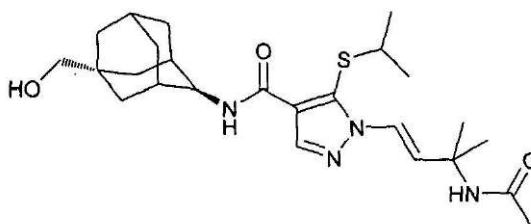
[Fórmula 218]



(Compuesto I-165) RMN(d6-DMSQ); 5(ppm)1,17 (d, J=6,4Hz, 6H), 1,38-1,56 (m, 8H), 1,77-2,18 (m, 14H), 3,32-3,40 (m, 1H), 4,00-4,07 (m, 1H), 6,00-6,40 (s, 2H), 6,55 (d, J=14,0Hz, 1H), 7,29 (d, J=14,0Hz, 1H), 7,79-7,90 (m, 2H), 8,07 (s, 1H)

5 [Ejemplo 169]

[Fórmula 219] (Ejemplo de referencia)

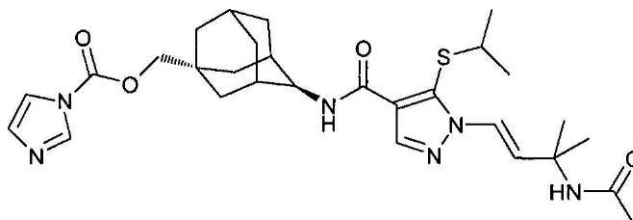


(Compuesto I-166) RMN(d6-DMSO); S(ppm)1,18 (d, J=6,8Hz, 6H), 1,38-1,58 (m, 8H), 1,77-2,18 (m, 14H), 3,02 (d, J=5,6Hz, 2H), 3,32-3,40 (m, 1H), 3,93-4,00 (m, 1H), 4,39 (t, J=5,6Hz, 1H), 6,55 (d, J=14,0Hz, 1H), 7,29 (d, J=14,0Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,91 (d, J=7,2Hz, 1H), 8,07 (s, 1H)

10

[Ejemplo 170]

[Fórmula 220] (Ejemplo de referencia)

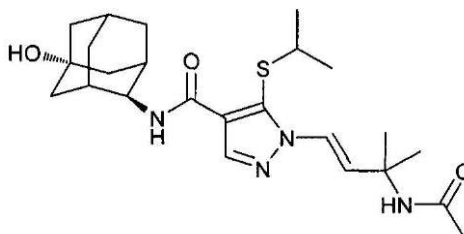


(Compuesto I-167) RMN(d6-DMSO); 5(ppm)1,18 (d, J=5,6Hz, 6H), 1,44 (s, 6H), 1,50-2,07 (m, 16H), 3,32-3,40 (m, 1H), 3,98-4,10 (m, 3H), 6,55 (d, J=14,0Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,29 (d, J=14,0Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,92 (d, J=6,0Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,33 (s, 1H)

15

[Ejemplo 171] (Ejemplo de Referencia)

[Fórmula 221]



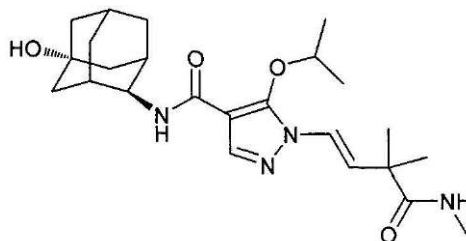
(Compuesto I-168) RMN(CDCl3); S(ppm)1,29 (d, J=6,6Hz, 6H), 1,57-2,20 (m, 22H), 3,31-3,38 (m, 1H), 4,25 (d, J=6,6Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 6,55 (d, J=14,2Hz, 1H), 7,39 (d, J=14,2Hz, 1H), 7,96 (d, J=7,8Hz, 1H), 8,19 (s, 1H)

20

Los compuestos mostrados más abajo se sintetizaron de acuerdo al Ejemplo anterior.

[Ejemplo 172] (Ejemplo de referencia)

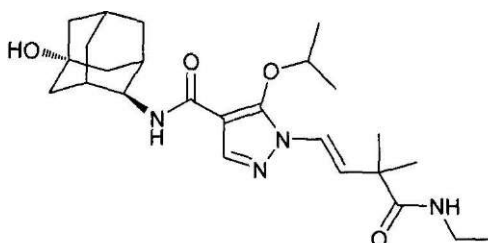
[Fórmula 222]



(Compuesto I-169) RMN(DMSO-d6); 5(ppm)1,25-2,03 (m, 25H), 2,58 (d, J=4,3Hz, 3H), 3,90 (s a, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,88-4,94 (m, 1H), 6,35 (d, J=14,2Hz, 1H), 6,77 (d, J=14,2Hz, 1H), 7,30 (d, J=6,8Hz, 1H), 7,52 (s a, 1H), 8,03 (s, 1H)

5 [Ejemplo 173]

[Fórmula 223]

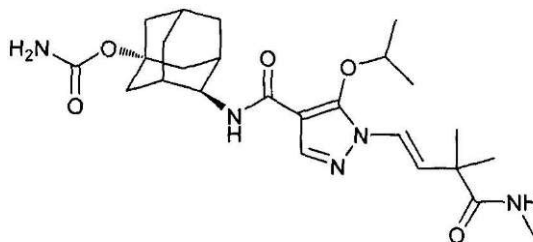


(Compuesto I-170) RMN(DMSO-d6); 8(ppm)1,00 (t, J=7,1Hz, 3H), 1,25-2,03 (m, 25H), 3,04-3,10 (m, 2H), 3,89 (s a, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,89-4,94 (m, 1H), 6,35 (d, J=14,4Hz, 1H), 6,77 (d, J=14,4Hz, 1H), 7,31 (d, J=6,8Hz, 1H), 7,57 (t, J=5,2Hz, 1H), 8,02 (s, 1H)

10

[Ejemplo 174] (Ejemplo de referencia)

[Fórmula 224]

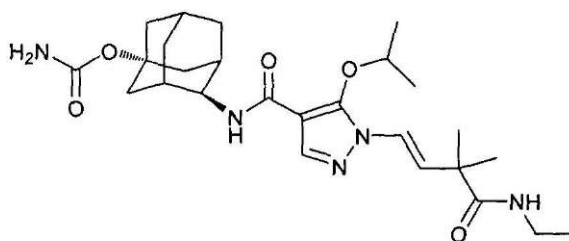


(Compuesto I-171) RMN(DMSO-d6); S(ppm)1,26-2,10 (m, 25H), 2,58 (d, J=4,6Hz, 3H), 3,97 (s a, 1H), 4,89-4,96 (m, 1H), 6,19 (s a, 2H), 6,35 (d, J=14,4Hz, 1H), 6,77 (d, J=14,4Hz, 1H), 7,38 (d, J=6,3Hz, 1H), 7,53 (s a, 1H), 8,04 (s, 1H)

15

[Ejemplo 175] (Ejemplo de referencia)

[Fórmula 225]

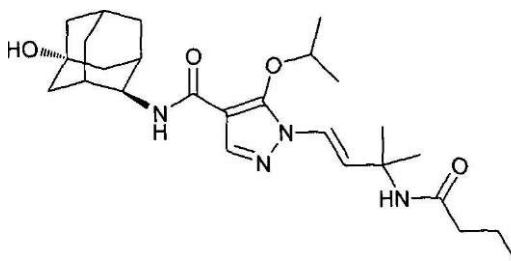


(Compuesto I-172) RMN(DMSO-d6); 8(ppm)1,00 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,25-2,10 (m, 25H), 3,04-3,11 (m, 2H), 3,96 (s a, 1H), 4,90-4,97 (m, 1H), 6,20 (s a, 2H), 6,35 (d, J=14,4Hz, 1H), 6,77 (d, J=14,4Hz, 1H), 7,38 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,57 (t, J=5,4Hz, 1H), 8,04 (s, 1H)

[Ejemplo 176] (Ejemplo de referencia)

5

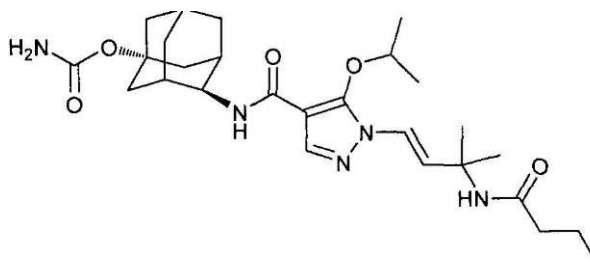
[Fórmula 226]



(Compuesto I-173) RMN(DMSO-d6); 5(ppm)0,87 (t, J=7,3Hz, 3H), 1,24 (d, J=6,1 Hz, 6H), 1,33-2,07 (m, 23H), 3,88 (s a, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,87-4,93 (m, 1H), 6,35 (d, J=14,4Hz, 1H), 6,75 (d, J=14,4Hz, 1H), 7,31 (d, J=7,3Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,00 (s, 1H)

10 **[Ejemplo 177] (Ejemplo de referencia)**

[Fórmula 227]

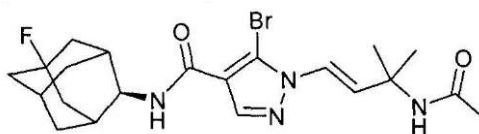


(Compuesto I-174) RMN(DMSO-d6); S(ppm)0,87 (t, J=7,3Hz, 3H), 1,24 (d, J=6,1Hz, 6H), 1,40-2,10 (m, 23H), 3,96 (s a, 1H), 4,89-4,95 (m, 1H), 6,20 (s a, 2H), 6,36 (d, J=14,4Hz, 1H), 6,75 (d, J=14,4Hz, 1H), 7,38 (d, J=6,6Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,01 (s, 1H)

15

[Ejemplo 178] (Ejemplo de referencia)

[Fórmula 228]

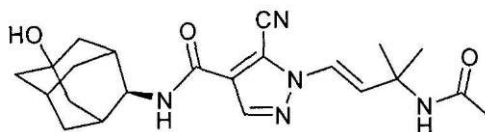


(Compuesto I-175) RMN(d6-DMSO); S(ppm)1,43 (s, 6H), 1,81(s,6H), 1,86-2,21(m, 13H), 2,17 (m, 1H), 3,96 (s a, 1H), 6,59 (d, J=10,8Hz, 1H), 7,00 (d, J=10,5Hz, 1H), 7,64 (d a, J=4,5Hz, 1H), 7,83(s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,31 (s a, 1H)

20

[Ejemplo 179] (Ejemplo de referencia)

[Fórmula 229]

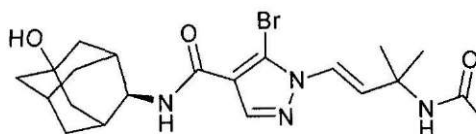


(Compuesto I-176) RMN(d6-DMSO); 8(ppm)1,34-2,10(m, 13H), 1,43(s, 3H), 1,44(s, 3H), 1,81(s, 3H), 3,92 (m, 1H), 4,44(m, 1H), 6,72 (d, J=10,5Hz, 1H), 6,99 (d, J=10,5Hz, 1H), 7,89(s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,47 (s, 1H)

25

[Ejemplo 180] (Ejemplo de referencia)

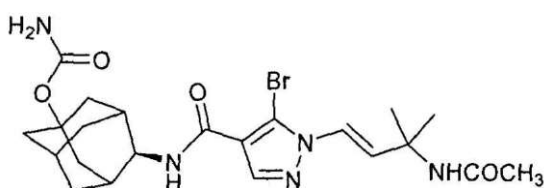
[Fórmula 230]



5 (Compuesto I-177)RMN(CDCI₃);S(ppm)1,55(s,6H), 1,61-2,20 (m, 13H), 1,96 (s,3H), 3,1 (m, 1H), 3,29(s a, 1H), 4,19(m, 1H), 6,59 (d, J=14,1Hz, 1H), 6,72 (d a, J=6,9Hz, 1H), 7,03 (d, J=13,8Hz, 1H), 8,06 (s, 1H)

[Ejemplo 181] (Ejemplo de referencia)

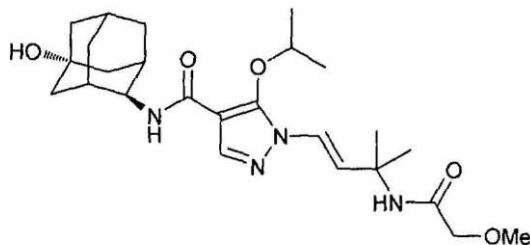
[Fórmula 231]



10 (Compuesto I-178) RMN(CDCI₃); 8(ppm)1,5-2,3(m, 13H), 1,97(s, 3H), 4,27 (d a, J=7,8Hz, 1H), 4,41(s a, 2H), 5,46(s, 1H), 6,50(d, J=7,2Hz, 1H), 6,60(d, J=13,2Hz, 1H), 7,04(d, J=13,8Hz, 1H), 8,07 (s, 1H)

[Ejemplo 182] (Ejemplo de referencia)

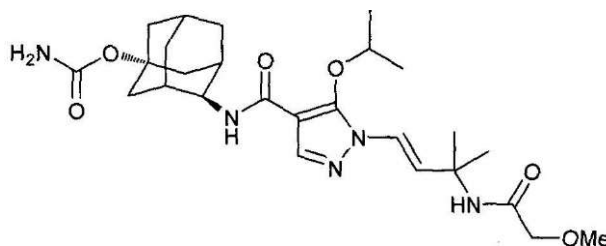
[Fórmula 232]



15 (Compuesto I-179) RMN(DMSO-d₆); 8(ppm)1,25 (d, J=6,1Hz, 6H), 1,35-2,03 (m, 19H), 3,31 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,89 (s a, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,86-4,93 (m, 1H), 6,39 (d, J=14,4Hz, 1H), 6,79 (d, J=14,4Hz, 1H), 7,31 (d, J=7,1Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,01 (s, 1H)

[Ejemplo 183] (Ejemplo de referencia)

[Fórmula 233]



20 (Compuesto I-180) RMN(DMSO-d₆); S(ppm)1,25 (d, J=6,1Hz, 6H), 1,41-2,10 (m, 19H), 3,31 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,95 (s a, 1H), 4,87-4,94 (m, 1H), 6,19 (s a, 2H), 6,39 (d, J=14,4Hz, 1H), 6,79 (d, J=14,4Hz, 1H), 7,36-7,40 (m, 2H), 8,02 (s, 1H)

(Ejemplo 1 de Ensayo)

Método de evaluación del inhibidor de 11β-HSD1 (evaluación de compuesto frente a 11β-HSD1 humana)

Tras preincubar un inhibidor en una disolución de reacción que consiste en 50 mM de tampón de fosfato de sodio (pH 7,5), seroalbúmina bovina (1 mg/ml), NADPH (0,42 mg/ml), glucosa-6-fosfato (1,26 mg/ml), glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y una enzima a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió cortisona (5 μ M) como sustrato (cantidad total 10 μ l). Después de hacer reaccionar a 37°C durante 2 horas, se añadió una disolución de cortisol marcado con XL-665 (5 μ l), y una disolución de anticuerpo anti-cortisol marcado con criptato (5 μ l). La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 2 horas, y se midió la intensidad de la fluorescencia (método de HTRF). La concentración de cortisol se calculó a partir de una curva estándar preparada usando una concentración conocida de cortisol para cada ensayo.

Tomando una concentración de cortisol generada en ausencia del inhibidor como valor de control, se calculó la concentración inhibitoria al 50% (valor de IC_{50}) del inhibidor frente a 11 β -HSD1 a partir de una curva de inhibición que representa gráficamente la velocidad de inhibición frente al valor de control en cada concentración de un inhibidor.

(Ejemplo 2 de Ensayo)

Método de evaluación de inhibidor de 11 β -HSD1 (evaluación de compuesto frente a 11 β -HSD1 de ratón)

Tras preincubar un inhibidor en una disolución de reacción que consiste en 50 mM de tampón de fosfato de sodio (pH 7,5), seroalbúmina bovina (1 mg/ml), NADPH (0,42 mg/ml), glucosa-6-fosfato (1,26 mg/ml), glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y una enzima a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió 11-deshidrocorticosterona (2 μ M) como sustrato (cantidad total 10 μ l). Después de hacer reaccionar a 37°C durante 2 horas, se añadió una disolución de cortisol marcado con XL-665 (5 μ l), y una disolución de anticuerpo anti-cortisol marcado con criptato (5 μ l). La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 2 horas, y se midió la intensidad de la fluorescencia (método de HTRF).

Se calculó una concentración de corticosterona a partir de una curva estándar preparada usando una concentración conocida de corticosterona para cada ensayo.

Tomando una concentración de corticosterona generada en ausencia del inhibidor como valor de control, se calculó la concentración inhibitoria al 50% (valor de IC_{50}) del inhibidor frente a 11 β -HSD1 a partir de una curva de inhibición que representa gráficamente la velocidad de inhibición frente al valor de control en cada concentración de un inhibidor.

A continuación se muestran los resultados de los Ejemplos 1 y 2 de Ensayo.

Compuesto I-7: IC_{50} =3,4 μ M de humano, IC_{50} =0,41 μ M de ratón

Compuesto I-9: IC_{50} =11 μ M de humano, IC_{50} =1,7 μ M de ratón

Compuesto I-36: IC_{50} =1,2 μ M de humano, IC_{50} =1 μ M de ratón

Compuesto I-63: IC_{50} =1,4 μ M de humano, IC_{50} =0,21 μ M de ratón

Compuesto I-77: IC_{50} =0,62 μ M de humano, IC_{50} =0,23 μ M de ratón

Compuesto I-105: IC_{50} =147,8 nM de humano, IC_{50} =3,6 nM de ratón

Compuesto I-121: IC_{50} =154,3 nM de humano, IC_{50} =4,9 nM de ratón

Compuesto I-127: IC_{50} =88,1 nM de humano, IC_{50} =3,0 nM de ratón

Compuesto I-128: IC_{50} =62,4 nM de humano, IC_{50} =5,5 nM de ratón

Compuesto I-131: IC_{50} =20,8 nM de humano, IC_{50} =1,4 nM de ratón

Compuesto I-133: IC_{50} =75,6 nM de humano, IC_{50} =0,52 nM de ratón

Compuesto I-138: IC_{50} =35,1 nM de humano, IC_{50} =0,28 nM de ratón

Compuesto I-139: IC_{50} =64,4 nM de humano, IC_{50} =0,37 nM de ratón

(Ejemplo 3 de Ensayo)

Materiales y métodos de absorción oral de inhibidor de 11 β -HSD1 frente a diabetes

(1) Animal: Se adquirieron ratones C57BL/6J Jcl machos con 6 semanas de CLEA Japan, Inc., y se usaron para el experimento a la edad de 7 semanas tras la crianza preliminar durante 1 semana.

(2) Condiciones de crianza: A los ratones se les alimentó en el siguiente entorno: temperatura 23 \pm 2°C, humedad 55

± 10%, en un ciclo de 8:00 a 20:00 de luz y 20:00 a 8:00 de oscuridad. Durante la crianza preliminar y los períodos experimentales, los ratones tuvieron acceso libre a alimento sólido (CE-2, CLEA Japan, Inc.) y agua del grifo esterilizada.

5 (3) Identificación del individuo y de la jaula: El número del individuo se escribió con tinta de aceite en la cola de un ratón para lograr la identificación. Se adjuntó una jaula con una etiqueta que describe un nombre de un director de estudio, el dato de llegada, la raza, sexo, y el nombre del proveedor, y los ratones se alimentaron 20 ratones/jaula durante la crianza preliminar. Después del comienzo del experimento, a los ratones se les alimentó de manera que había 3 ratones/jaula.

10 (4) Establecimiento de la dosis y agrupamiento: Los siguientes grupos se establecieron según las cantidades de dosis de administración oral o intravenosa.

Administración oral	20 mg/kg (n=3)
Administración intravenosa	5 mg/kg (n=3)

(5) Preparación de líquido dosificador: A continuación se muestra un método de preparación. Se preparó una suspensión usando 0,5% de metilcelulosa (1500 cP) como vehículo para administración oral. Se preparó una disolución solubilizada usando N,N-dimetilacetamida/polietilenglicol 400 (= 1/2) como vehículo para administración intravenosa.

15 (6) Método de administración: En cuanto a la administración oral, la suspensión dosificadora se administró obligatoriamente en el estómago usando una sonda oral a 10 ml/kg. En cuanto a la administración intravenosa, la disolución dosificadora se administró en la vena caudal a 2,5 ml/kg usando una jeringuilla de vidrio.

(7) Sección de evaluación: Se recogió sangre del corazón mediante muestreo de sangre de punto de tiempo, y se midió una concentración de fármaco en plasma usando HPLC o LC/MS/MS.

20 (8) Análisis estadístico: En cuanto al perfil de concentración plasmática, se calculó un área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo (AUC) usando el programa mínimo no lineal WinNonlin (nombre comercial registrado), y se calculó la biodisponibilidad a partir de los valores de AUC en el grupo de administración oral y en el grupo de administración intravenosa.

Método de evaluación de la actividad inhibidora de HSD1 usando tejido adiposo cortado

25 Para el experimento, se usaron ratones ob/ob machos con una edad de 9-10 semanas. Se administró oralmente a un animal un compuesto de ensayo 30-50 mg/kg. Ocho y 16 horas más tarde, el tejido adiposo visceral se cortó bajo anestesia con hidrato de cloral, y se midió la actividad de HSD1 en el tejido adiposo. Tomando la actividad de HSD1 en el tejido adiposo del animal al que se administró oralmente una disolución al 0,5% de metilcelulosa y se dio un tratamiento similar como valor de control (100%), se midió la actividad inhibidora de HSD1 del compuesto de ensayo.

35 Se añadió un volumen tres veces equivalente de disolución tamponada con fosfato (fosfato de sodio 50 mM (pH 7,5), seroalbúmina bovina (1 mg/ml)) a alrededor de 200 mg de tejido adiposo cortado, y se preparó una disolución de homogenado y se usó para la medida de la actividad enzimática de HSD1. En cuanto a la medida de la actividad enzimática de HSD1, se mezclaron 60 µl de disolución de reacción (50 mM de tampón de fosfato de sodio (pH 7,5), seroalbúmina bovina (1 mg/ml), NADPH (0,42 mg/ml), glucosa-6-fosfato (1,26 mg/ml), glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) y 20 µl de disolución de homogenado de tejido adiposo, y la reacción se inició añadiendo 20 µl de disolución de 11-DHC 10 µM como sustrato. La reacción se llevó a cabo a 37°C durante 60 minutos, y se añadieron 200 µl de acetato de etilo para parar la reacción. Después de que se añadieron 10 µl de disolución de dexametasona (20 pmoles/µl) como patrón interno para análisis, la mezcla se centrifugó (15000 rpm x 3 min., r.t.) y se recogieron 40 150 µl de sobrenadante. Después de que el sobrenadante se secó a presión reducida, el residuo se disolvió hasta 60 µl de disolución de agua con metanol (H₂O:metanol = 45:55), y la concentración de corticosterona se determinó usando HPLC.

La concentración de corticosterona se calculó a partir de la curva de calibración usando dexametasona como patrón interno.

45 Los siguientes Ejemplos 1 a 8 de Formulación son meramente ejemplos, y no pretenden limitar el alcance de la presente invención. La expresión "ingrediente activo" significa el presente compuesto, su sal farmacéuticamente aceptable, o su hidrato.

(Ejemplo 1 de Formulación)

Una cápsula de gelatina dura se preparó usando los siguientes ingredientes:

	Dosis (mg/cápsula)
Ingrediente activo	250
Almidón (seco)	200
Estearato de magnesio	10
Total	460 mg

(Ejemplo 2 de Formulación)

Un comprimido se preparó usando los siguientes ingredientes:

	Dosis (mg/comprimido)
Ingrediente activo	250
Celulosa (microcristal)	400
Dióxido de silicio (pirolizado)	10
Ácido esteárico	5
Total	665 mg

Los ingredientes se mezclaron y se comprimieron para formar comprimidos que pesan cada uno 665 mg.

5 **(Ejemplo 3 de Formulación)**

Se prepara una disolución de aerosol que contiene los siguientes ingredientes:

	Peso
Ingrediente activo	0,25
Etanol	25,75
Propelente 22 (clorodifluorometano)	74,00
Total	100,00

Se mezclaron el ingrediente activo y etanol, y la mezcla se añadió a parte de propelente 22, se enfrió hasta -30°C, y se transfirió a una máquina de envasado. Después, se suministró una cantidad necesaria a un recipiente de acero inoxidable, y se diluyó con el propelente restante. Se adjuntó una unidad de burbuja al recipiente.

10 **(Ejemplo 4 de Formulación)**

Un comprimido que contiene 60 mg del ingrediente activo se prepara de la siguiente manera:

Ingrediente activo	60 mg
Almidón	45 mg
Celulosa microcristalina	35 mg
Polivinilpirrolidona (disolución al 10% en agua)	4 mg
Carboximetil almidón sódico	4,5 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
Talco	1 mg
Total	150 mg

El ingrediente activo, el almidón y la celulosa se hacen pasar a través de un tamiz U.S. de malla nº 45 y se mezclaron a conciencia. Una disolución acuosa que contiene polivinilpirrolidona se mezcla con el polvo obtenido, y entonces la mezcla se hace pasar a través de un tamiz U.S. de malla nº 14. Los gránulos obtenidos de esta manera se secan a 50°C y se hacen pasar a través de un tamiz U.S. de malla nº 18. El carboximetilalmidón sódico, el

15

estearato de magnesio y el talco que se hacen pasar previamente a través de un tamiz U.S. de malla nº 60 se añaden a los gránulos, se mezclan, y entonces se comprimen mediante una máquina de obtención de comprimidos para obtener comprimidos que pesan cada uno 150 mg.

(Ejemplo 5 de Formulación)

- 5 Una cápsula que contiene 80 mg del ingrediente activo se prepara de la siguiente manera:

Ingrediente activo	80 mg
Almidón	59 mg
Celulosa microcristalina	59 mg
Estearato de magnesio	2 mg
Total	<u>200 mg</u>

El ingrediente activo, el almidón, la celulosa y el estearato de magnesio se mezclan y se hacen pasar a través de un tamiz U.S. de malla nº 45, y se introducen en una cápsula de gelatina dura en cantidades de 200 mg.

(Ejemplo 6 de Formulación)

Un supositorio que contiene 225 mg del ingrediente activo se prepara de la siguiente manera:

Ingrediente activo	225 mg
Glicérido de ácido graso saturado	2000 mg
Total	<u>2225 mg</u>

- 10 El ingrediente activo se hace pasar a través de un tamiz U.S. de malla nº 60, y se suspende en glicérido de ácido graso saturado que se funde previamente calentándolo lo menos posible. Después, la mezcla resultante se coloca en un molde de 2 g aparente, y se enfría.

(Ejemplo 7 de Formulación)

Una suspensión que contiene 50 mg del ingrediente activo se prepara de la siguiente manera:

Ingrediente activo	50 mg
Carboximetil celulosa sódica	50 mg
Jarabe	1,25 ml
Disolución de ácido benzoico	0,10 ml
Sabor	q.v.
Pigmento	q.v.
Agua pura hasta total	5 ml

- 15 El ingrediente activo se hace pasar a través de un tamiz U.S. de malla nº 45, y se mezcla con carboximetilcelulosa sódica y jarabe para formar una pasta blanda. Se añade la disolución de ácido benzoico y el sabor diluido con parte de agua, y se agita. Después, se añade una cantidad suficiente de agua para lograr el volumen requerido.

(Ejemplo 8 de Formulación)

Una formulación intravenosa se prepara de la siguiente manera:

Ingrediente activo	100 mg
Glicérido de ácido graso saturado	1000 ml

- 20 La disolución de los ingredientes anteriores se administra intravenosamente a un paciente habitualmente a una velocidad de 1 ml por minuto.

[Aplicabilidad Industrial]

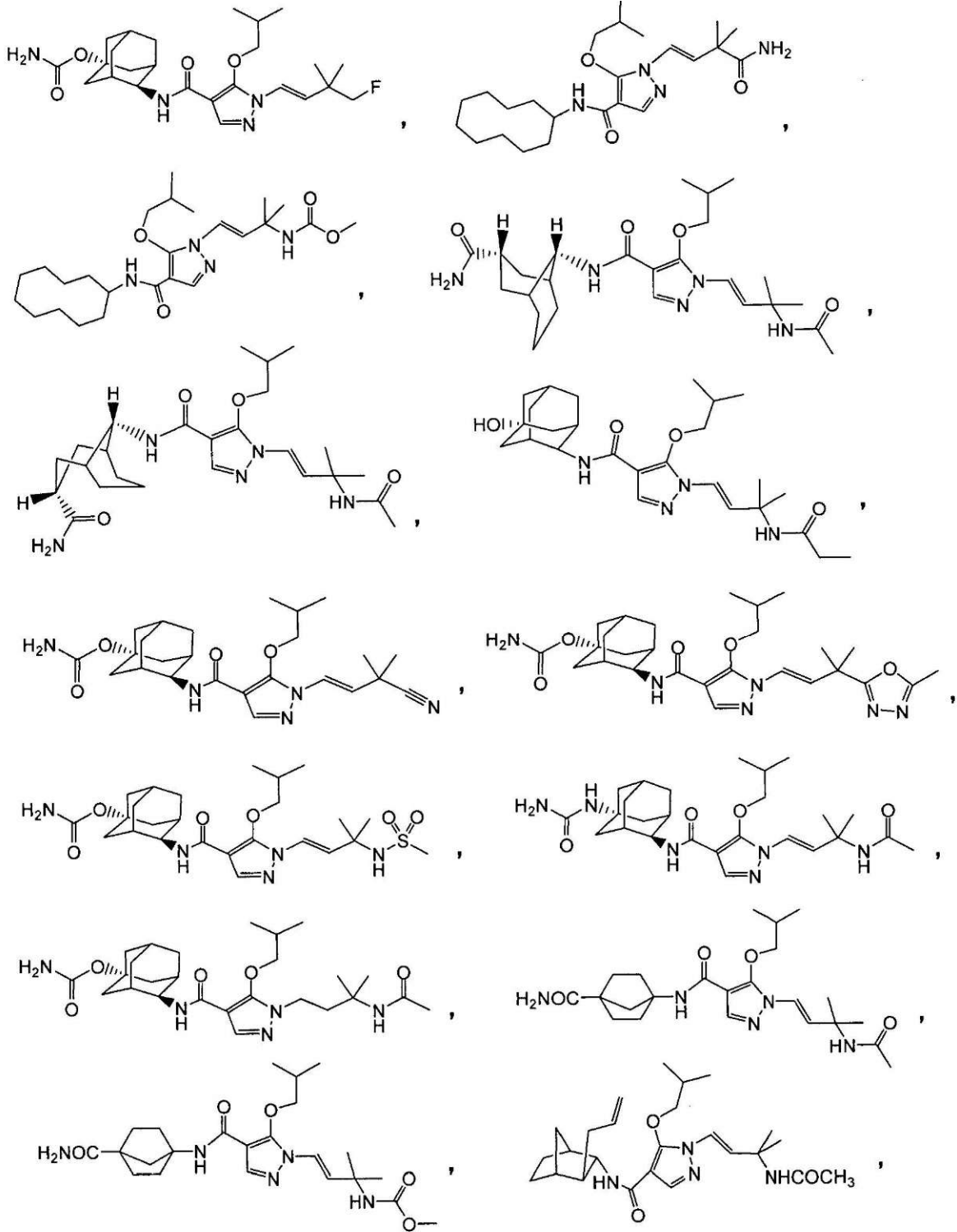
Como es manifiesto a partir de los ejemplos de ensayo anteriores, los compuestos según la presente invención

muestran actividad inhibidora para 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1. Por lo tanto, los compuestos según la presente invención son muy útiles como agentes terapéuticos para diabetes.

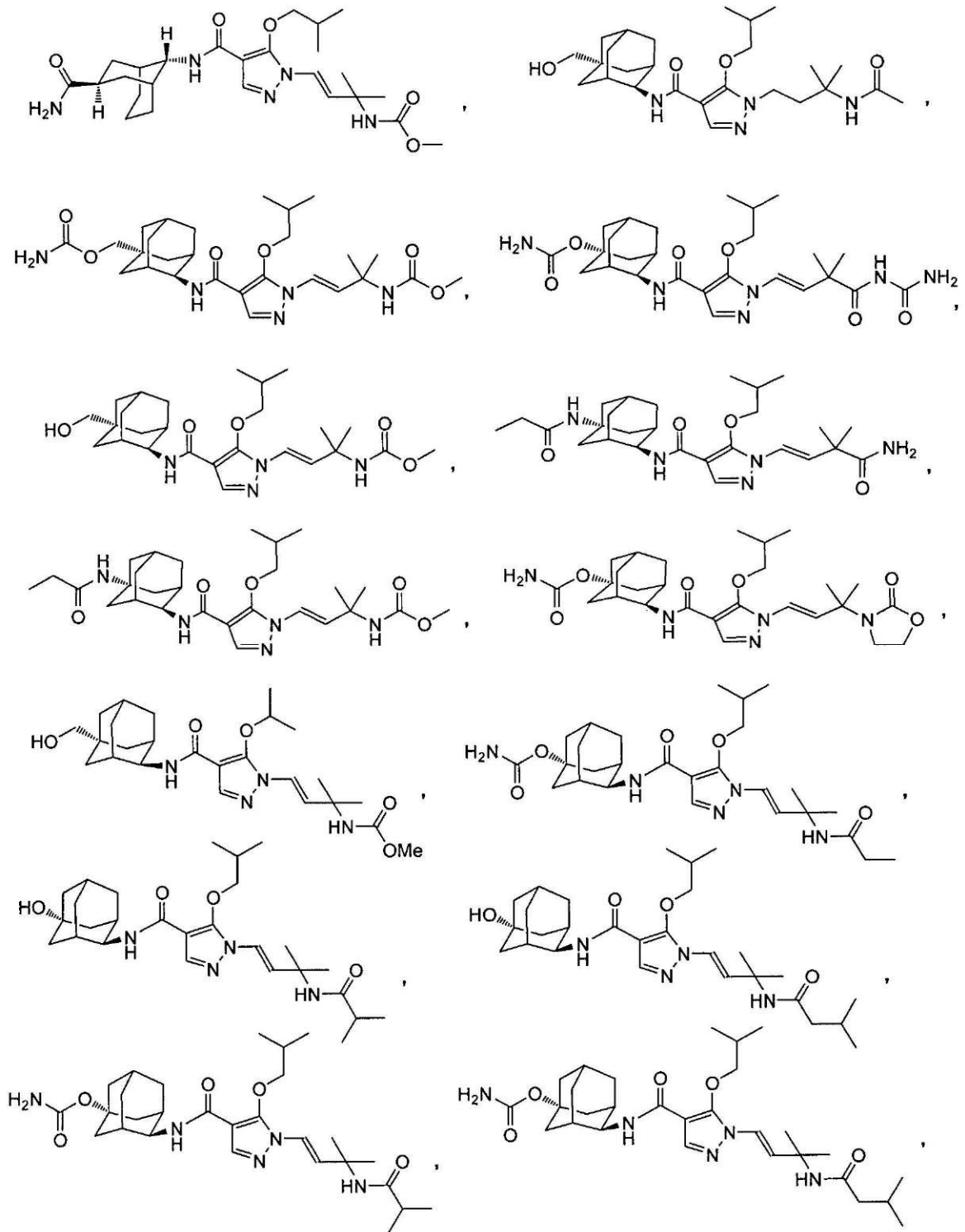
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto definido más abajo, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo,

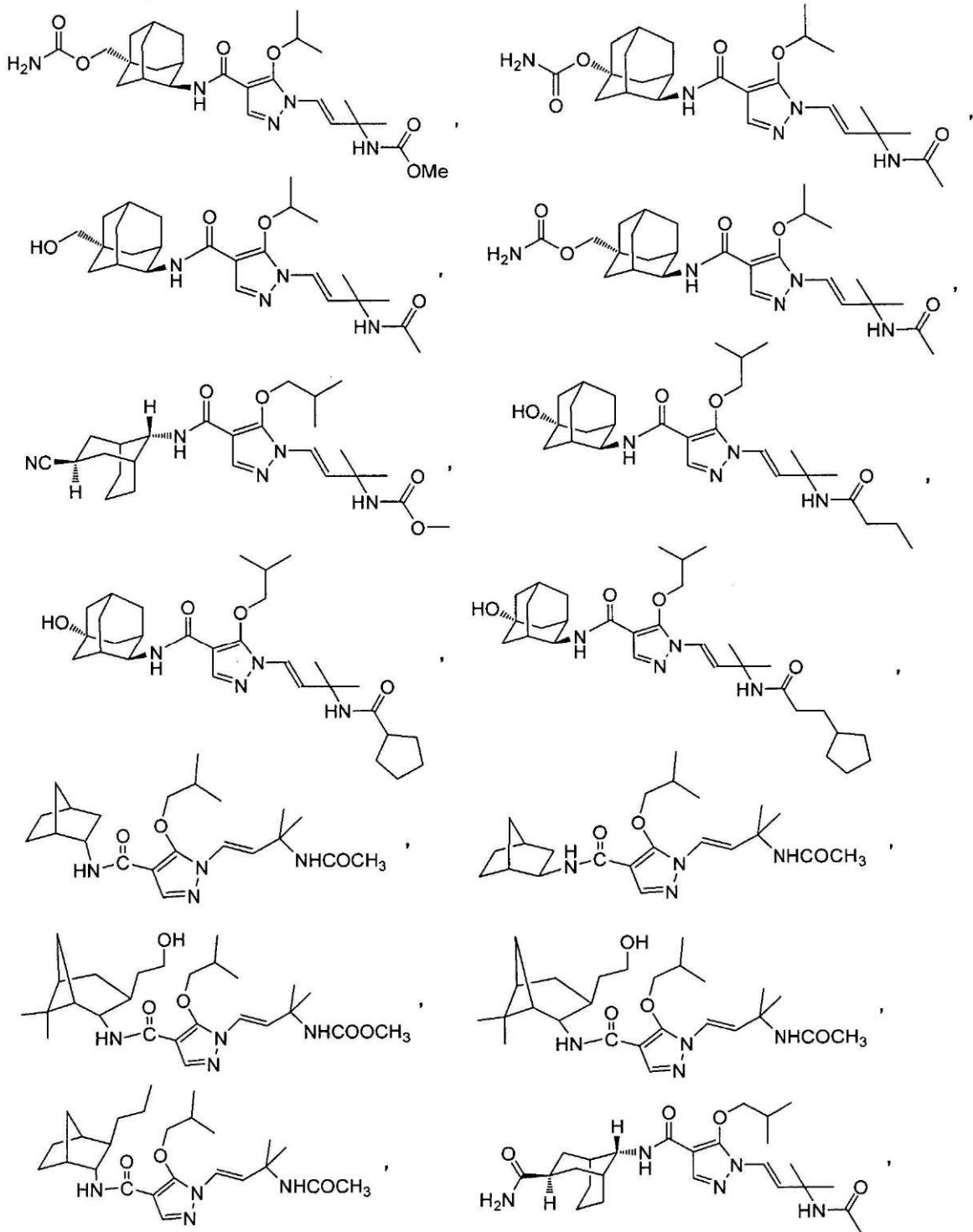
[Fórmula 9]



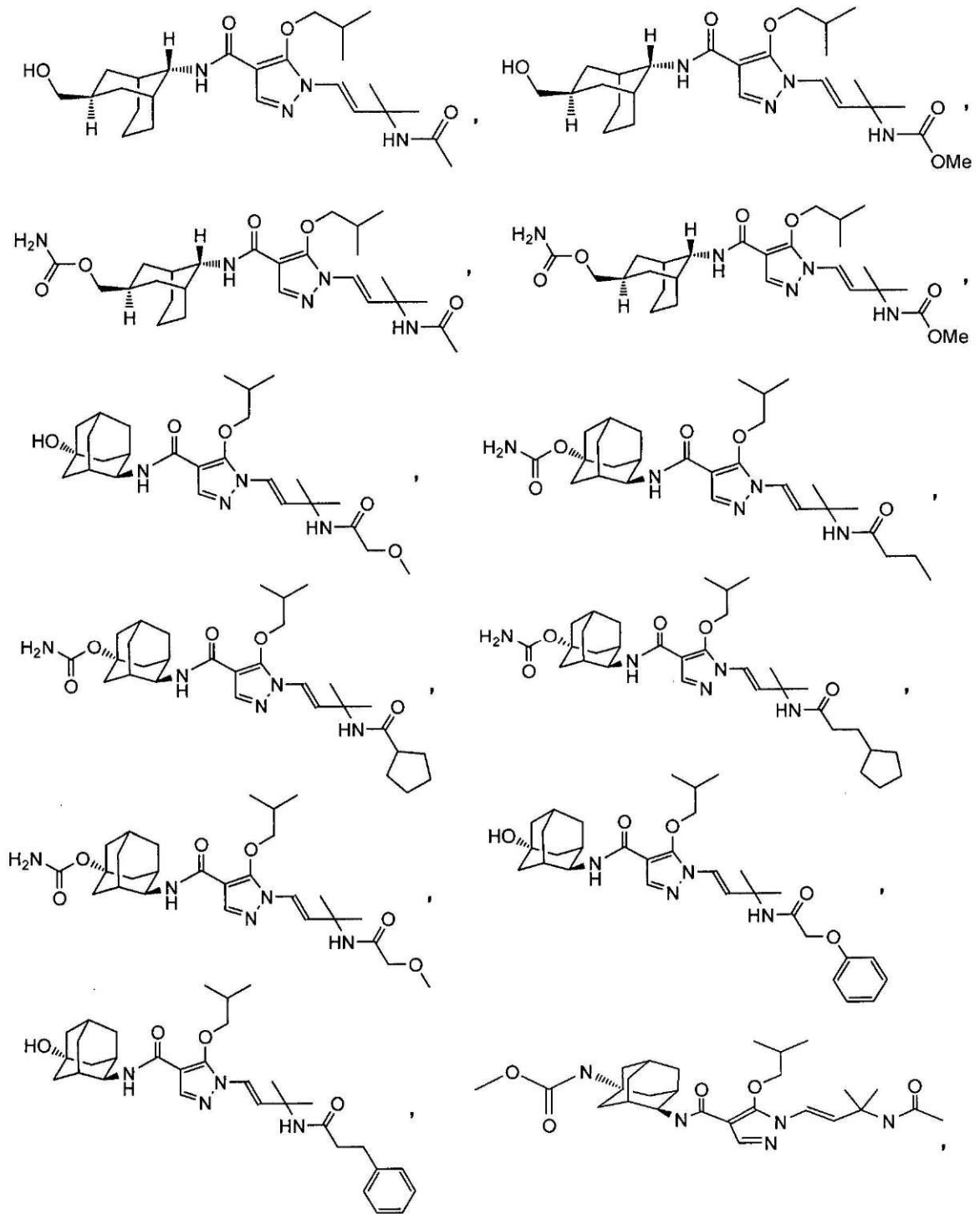
[Fórmula 10]



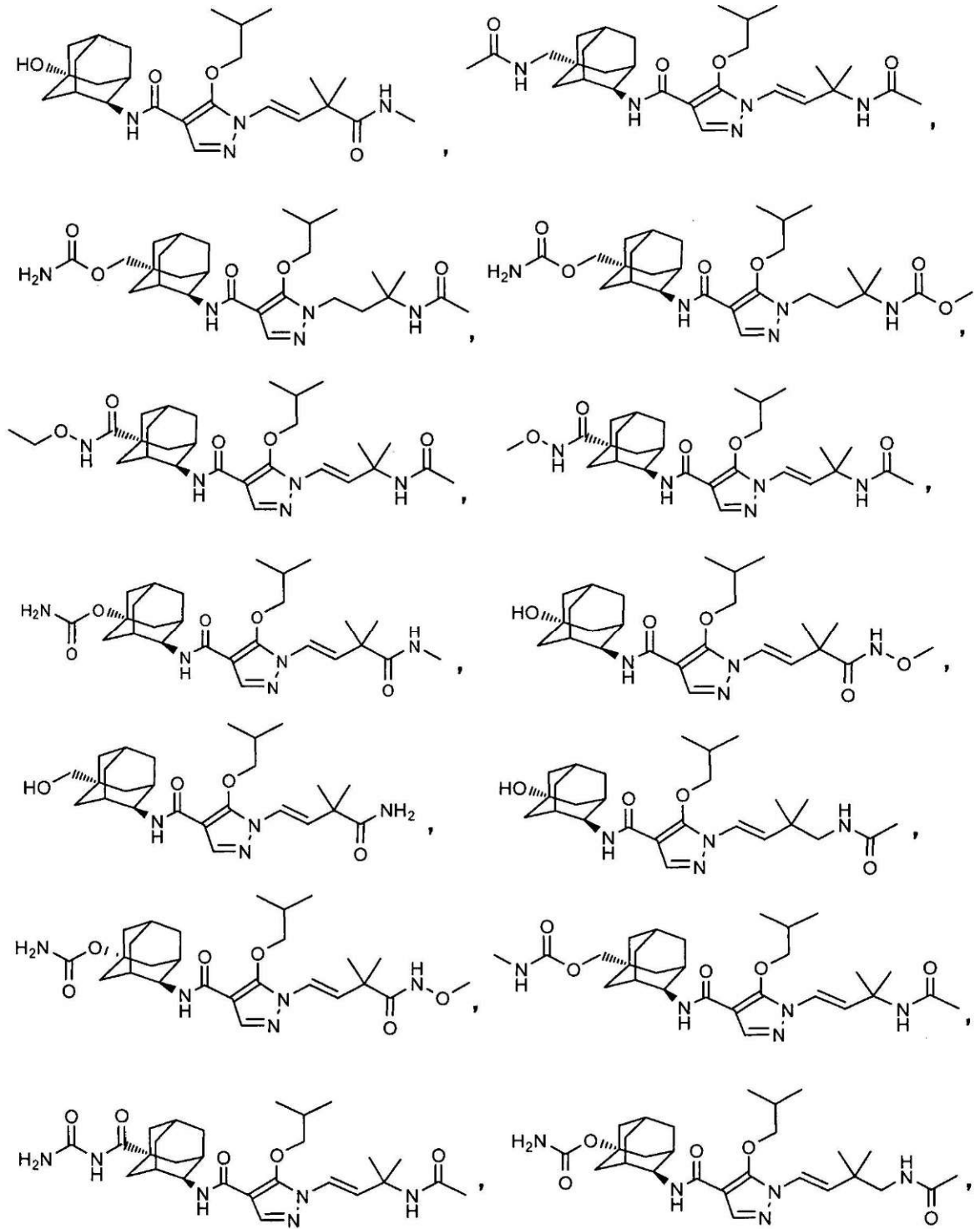
[Fórmula 11]



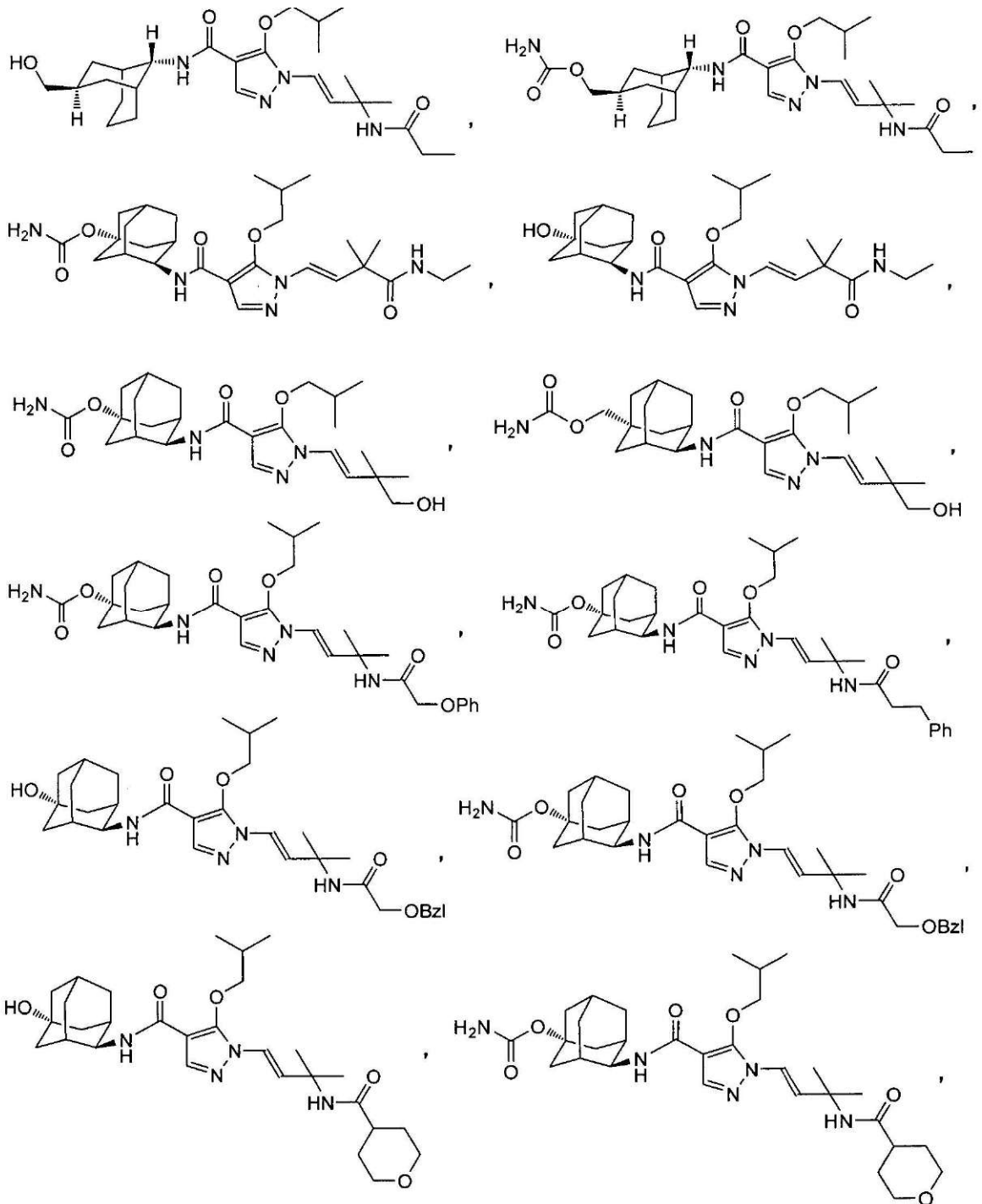
[Fórmula 12]



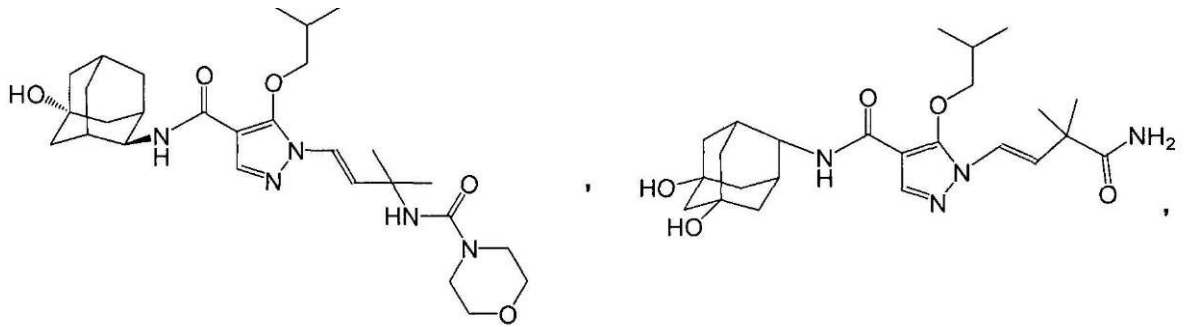
[Fórmula 13]



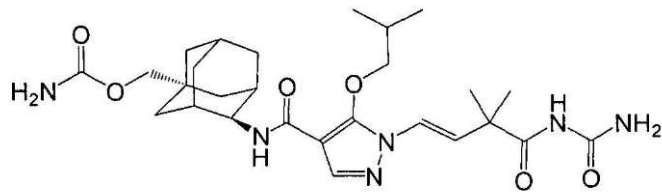
[Fórmula 14]



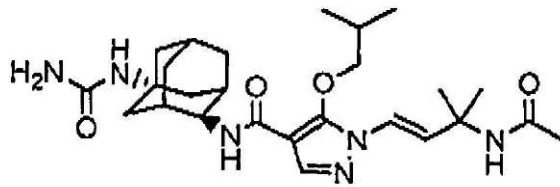
[Fórmula 15]



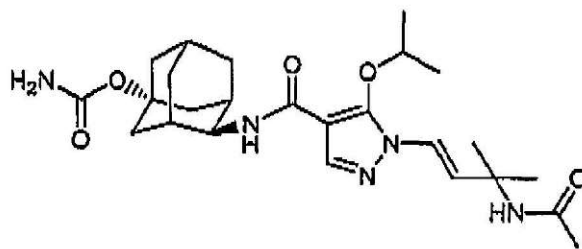
o



- 5 2. El compuesto según la reivindicación 1, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, que es de la fórmula definida más abajo:

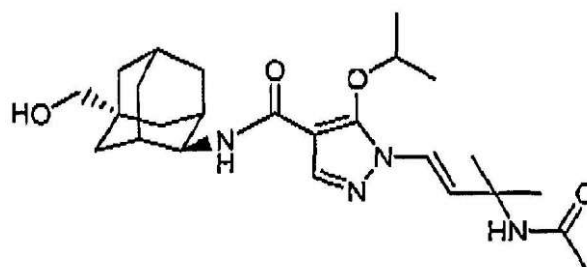


3. El compuesto según la reivindicación 1, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, que es de la fórmula definida más abajo:

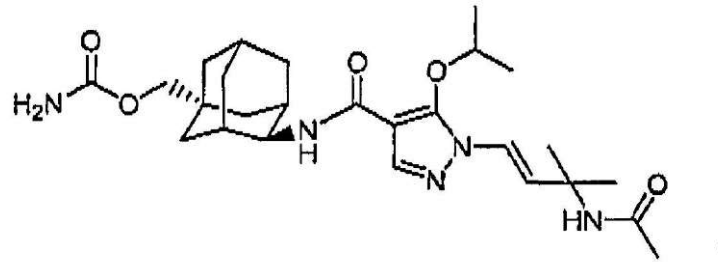


10

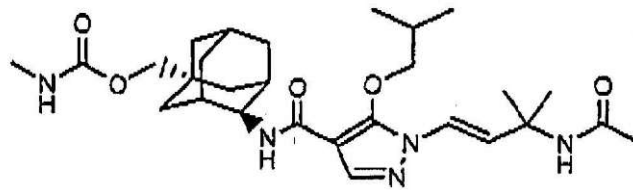
4. El compuesto según la reivindicación 1, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, que es de la fórmula definida más abajo:



- 15 5. El compuesto según la reivindicación 1, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, que es de la fórmula definida más abajo:



6. El compuesto según la reivindicación 1, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, que es de la fórmula definida más abajo:



- 5 7. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, composición farmacéutica la cual tiene preferiblemente una actividad inhibidora de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1.
8. Un uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, para fabricar un medicamento para el tratamiento y/o prevención de diabetes.
- 10 9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, para uso en un método para prevenir o tratar diabetes.