

CAVELIER

ABOGADOS

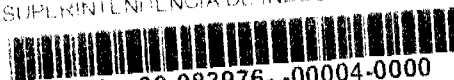
www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 291 9660

Señora Directora
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-083976- -00004-0000

Fecha: 2010-04-07 17:23:16 Dep: 2020 DIR NULVASCOR
Tra: 11 PATENTLIYII Lve: 378 FASENACIONALI
Act: 444 RLSPULSTARLQUL Folios: 93

Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 06.083.976
Asunto : SOLICITUD DE PATENTE PARA:
"COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE UN
COMPUESTO AMINO ALCOHOL ÓPTICAMENTE ACTIVO"
Solicitante : SANKYO COMPANY, LIMITED
Clase : A61K 031/040
Fecha de solicitud : Agosto 24 de 2006

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al Oficio No. 13428 notificado por fijación en lista del 27 de noviembre 2009.

2. Mediante el Oficio No. 13428 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Con memorial radicado el 23 de febrero de 2010, solicité plazo de treinta días para atender el Oficio No. 13428. Al respecto, atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3. Claridad del capítulo reivindicatorio y descriptivo:

3.1 En primer lugar, queremos poner de presente que el título de la presente solicitud ha sido modificado a: "Composición farmacéutica que contiene un compuesto amino alcohol ópticamente activo" de acuerdo con las observaciones realizadas por su Despacho.

3.2 Con el fin de atender las observaciones realizadas en cuanto a la claridad del capítulo descriptivo y reivindicatorio y de conformidad con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486, se presentan nuevos capítulos reivindicatorio y descriptivo como sustitutos de los anteriormente presentados, en los cuales se corrigieron los errores mencionados por su Despacho, realizando los siguientes cambios:

CAVELIER

ABOGADOS

Se incluye en la descripción el Nuevo título y se corrige la tabla incompleta que se había inicialmente presentado.

- Se redacta una nueva reivindicación 1 en la cual se limitan los substituyentes de R^3 a un grupo fenilo sustituido con 1 ó 2 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Lo anterior se encuentra sustentado en la página 12 de la descripción, así como en los ejemplos 1 a 6 y 14 y 15.
- La nueva reivindicación 2 presenta el contenido de la anterior reivindicación 6.
- Las nuevas reivindicaciones 3, 4 y 5 especifican los compuestos de la anterior reivindicación 7.
- La nueva reivindicación 6 presenta el contenido de la anterior reivindicación 8.
- La nueva reivindicación 7 se encuentra sustentada por el contenido de los ejemplos 1 a 6 que presentan una sal clorhidrato.

De acuerdo con las anteriores modificaciones, queda claro que el nuevo capítulo reivindicatorio se encuentra totalmente soportado por la descripción de la presente solicitud y por los ejemplos presentados en las páginas 84 a 86.

4. NIVEL INVENTIVO

Ese Despacho afirma que la solución propuesta por la presente solicitud no es inventiva a partir de las enseñanzas del documento D1 (AU2003202495), con lo cual estamos en desacuerdo por las siguientes razones:

Al tener en cuenta el contenido del nuevo capítulo reivindicatorio, se puede observar que (i) el enlace $(CH_2)_3$ y (ii) el grupo fenil sustituido con uno o dos grupos alquilo específicos en R^3 , son esenciales para la presente solicitud. Además, los compuestos que se definen en la solicitud de mi representada se diferencian del estado del arte previo en que ellos tienen un átomo carbono asimétrico que es ópticamente activo mientras que los compuestos referenciados son racémicos. Una comparación de los datos en las páginas 84 a 86 de la presente solicitud, con respecto al ejemplo 1 de la presente invención comparado con el compuesto 1 y 2 muestran que cuando el enlace es más largo que $(CH_2)_3$, es decir $(CH_2)_4$ que se encuentra en el compuesto comparativo 1 o cuando el grupo fenil no tiene el substituyente alquilo como el del compuesto comparativo 2, las propiedades biológicas de los compuestos comparativos son débiles (refiriéndonos a la Medición del Conteo de Linfocitos de la Sangre Periférica de Rata y

CAVELIER

ABOGADOS

los valores ID_{50}). El compuesto comparativo 2 es el compuesto 1-1082 que se identifica en la acción oficial, el cual de acuerdo con su Despacho sugiere el reemplazo del en enlace $(CH_2)_4$ con el enlace $(CH_2)_3$, utilizado en la solicitud de mi representada. Sin embargo, tal y como se estableció en los datos del ejemplo de prueba 1, las propiedades biológicas del compuesto comparativo 2 son substancialmente débiles lo cual no le indica a la persona versada en la materia a realizar dicho reemplazo en los compuestos 1-1095, 1-1093 y 1-1101 del arte previo, para proporcionar un medicamento que tenga propiedades superiores inesperadas.

El documento D1 identifica 5 342 compuestos en las tablas 1 a 7, en la tabla 1 identifica 1 949 compuestos. Los compuestos 1-1094 a 1-1102 son nueve compuestos de los 5 342 que se presentan. De acuerdo con la modificación realizada al capítulo reivindicatorio en la presente solicitud, se encuentra que sólo tres compuestos de los presentados en D1, es decir, 1-1095, 1-1096 y 1-1101, presentan grupos feniles substituidos de acuerdo con la definición del substituyente R3 de la presente solicitud. Los compuestos 1-1095, 1-1096 y 1-1101 no son el objeto de estudio de ninguno de los ejemplos de D1, no existe ningún sustento acerca de las propiedades biológicas de dichos compuestos. Además, su Despacho no menciona la razón por la cual una persona versada en la materia sin ningún conocimiento de la presente solicitud podría seleccionar de forma específica los compuestos 1-1095, 1-1096 y/o 1-1101 de la lista de 5 342 compuestos de D1 y luego remplazar el grupo $(CH_2)_4$ con el enlace $(CH_2)_3$ de los compuestos 1-1081 y 1-1082 en cambio de realizar una modificación diferente de los enlaces en los compuestos 1-1095, 1-1096 y 1-1101 de acuerdo con los otros substituyentes que se presentan en los 5 342 compuestos de D1. Tal y como se mencionó anteriormente, el compuesto 1-1082 presenta propiedades biológicas débiles, lo cual no le sugeriría de forma obvia a una persona versada en la materia proponer la misma solución de mi representada.

Aunque los compuestos 1-1095, 1-1096 y 1-1101 no sean objeto de estudio en los ejemplos de D1, el compuesto 1-1094 que menciona su Despacho se estudia en el ejemplo 34 de D1. Sin embargo, no existe ninguna enseñanza o sugerencia acerca de las propiedades biológicas de dicho compuesto. Además, el compuesto 1-1094 presenta el enlace $(CH_2)_4$ y el grupo fenil es un grupo fenil F que no se encuentra dentro de la definición del substituyente R³ de la presente solicitud.

En vista de lo anterior, es importante mencionar que no es claro, a partir de cuál enseñanza o sugerencia del documento D1, un técnico medio podía llegar a investigar las propiedades biológicas de compuestos que no se encuentran ejemplificados en el documento para proporcionar un medicamento que tenga propiedades superiores inesperadas. A partir de lo manifestado por su Despacho se entiende que dicho técnico medio lo hubiera hecho con el fin de buscar el resultado inesperado de los compuestos reivindicados en la presente invención.

CAVELIER

ABOGADOS

Sin embargo, lo anterior no resulta acorde con lo lineamientos del método problema-solución que se debe adelantar en el estudio del nivel inventivo de una invención sometida a examen, porque el técnico medio en la materia, es decir, la persona ficticia a quien le corresponde evaluar el nivel inventivo, jamás debe *"buscar el resultado inesperado"*. Este es el papel del inventor.

En efecto, se debe tener en cuenta que de acuerdo con el Manual Andino, la persona versada en la materia a la que se refiere el artículo 18 de la Decisión 486 es una persona con formación técnica, que ha hecho un aprendizaje o estudios en el mismo ámbito al que se refiere la invención (técnico medio) y no un experto en la materia. Esta figura ficticia del técnico medio como la persona que debe efectuar el examen de nivel inventivo es determinante por cuanto la misma asegura que el examinador no asuma el papel del inventor y que en consecuencia, toda invención resulte obvia y evidente y por ende, no patentable.

Así entonces, podemos concluir que a partir de D1 no se podría decir que la solución que plantea mi representada es obvia pues el mismo no revela o sugiere las características técnicas que se reivindican en la presente solicitud de patente.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

5. Anexos:

- 5.1 Nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por siete (7) reivindicaciones.
- 5.2 Nuevo capítulo descriptivo.
- 5.3 Formulario de modificaciones.

Señora Directora,


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. No. 23.555

COLO-01579-841-022-9
LMAILMAID-168385WPCL1579
No. M-2010-168385LMA



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2	SOLICITANTE Nombre: SANKYO COMPANY, LIMITED Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón. Dirección: 5-1, Nihonbashi Honcho 3-chome, Chuo-ku Tokio 103-8426 Japon Domicilio: Chuo-ku Tokio, Japon Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3	REPRESENTANTE O APODERADO Nombre: Luz Clemencia de PAEZ Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 35.456.344 TP 23.555
4	Número de expediente: 06.083.976	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevos capítulos descriptivo y reivindicatorio compuesto por 7 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas. Solicito a este Despacho tener en cuenta el nuevo título de la patente en referencia: "COMPOSICION FARMACEUTICA QUE CONTIENE UN COMPUESTO AMINO ALCOHOL OPTIVAMENTE ACTIVO".	
6	Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____	
7	Anexos ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$114.000, por concepto de modificaciones. ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	

8

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA:

Luz Clemencia De Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

LMA

366

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE UN COMPUESTO AMINO
ALCOHOL ÓPTICAMENTE ACTIVO

CAMPO TÉCNICO

5

La presente invención se relaciona con un compuesto de amino alcohol que tiene una actividad inmunosupresora superior o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, y con una composición farmacéutica que tiene una actividad para disminuir el conteo de los linfocitos de la sangre periférica, que demuestran propiedades físicas y farmacocinéticas superiores.

10

TÉCNICA ANTERIOR

15

Convencionalmente, en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con la inmunidad, tales como artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunes, los fármacos antiinflamatorios tales como esteroides, se han utilizado contra las reacciones inflamatorias causadas por una respuesta inmune anormal. Sin embargo, este tratamiento es simplemente una terapia nosotrópica, y no constituye una cura fundamental.

20

Además, aunque las anomalías del sistema inmune también se han reportado como que están involucradas en el inicio de la diabetes y la nefritis (véase, por ejemplo, el Documento 1 que no es de la Patente), aún no se ha desarrollado un fármaco capaz de corregir estas anomalías.

25

Por otra parte, el desarrollo de un método para suprimir la respuesta inmune es extremadamente importante para evitar las reacciones de rechazo durante los trasplantes de órganos y células, y para tratar y prevenir varias enfermedades autoinmunes. Sin embargo, los inmunosupresores conocidos convencionales tales como Ciclosporina A (CsA) y Tacrolimus (TRL), son conocidos por demostrar toxicidad para los riñones y el hígado, y aunque las terapias que combinan su uso con esteroides se utilizan ampliamente para disminuir tales efectos laterales adversos, estos fármacos son todavía incapaces de demostrar efectos inmunosupresores adecuados sin causar efectos laterales adversos.

30

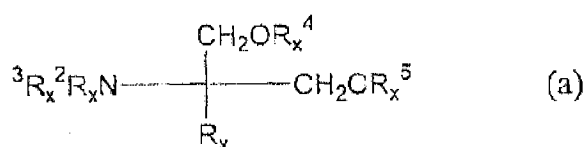
En vista de estas circunstancias, se han hecho intentos para descubrir compuestos que tengan baja toxicidad y actividad inmunosupresora superior.

35

Lo siguiente lista los ejemplos de los inmunosupresores conocidos.

(1) Un compuesto de la fórmula general (a), se conoce como un inmunosupresor (véase, por ejemplo, el Documento 1 de la Patente):

Fórmula Química 1

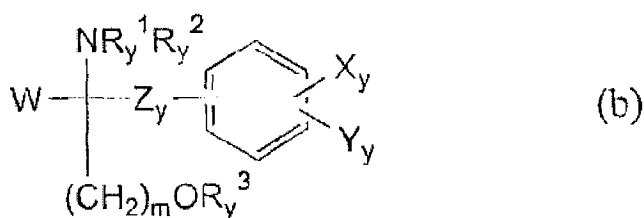


{en el compuesto (a), R_x representa una cadena de carbono lineal o ramificada, sustituida opcionalmente [que puede tener un enlace doble, un enlace triple, oxígeno, azufre, un grupo $-\text{N}(\text{R}_x^6)-$ (en donde R_x^6 representa hidrógeno), arileno sustituido opcionalmente o heteroarileno sustituido opcionalmente, y pueden tener un arilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente o heteroarilo sustituido opcionalmente al final de la cadena]; y R_x^2 , R_x^3 , R_x^4 y R_x^5 pueden ser los mismos o diferentes y representar hidrógeno o alquilo).

Aunque el compuesto (a) de la técnica anterior tiene como sustituyentes esenciales dos grupos oximetilo sustituidos en el mismo átomo de carbono (a saber, $-\text{CH}_2\text{OR}_x^4$ y $-\text{CH}_2\text{OR}_x^5$), el compuesto de la presente invención difiere del compuesto (a) en que tiene un grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$ y un grupo metilo o etilo sustituido en el mismo átomo de carbono que los grupos correspondientes del mismo.

(2) Un compuesto de la fórmula general (b) se conoce como un inmunosupresor (véase, por ejemplo, el Documento 2 de la Patente):

Fórmula Química 2



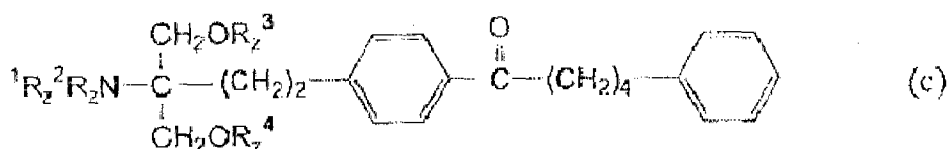
[en el compuesto (b), R_y^1 , R_y^2 y R_y^3 representan un átomo de hidrógeno o lo similar, W representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o lo similar, Z_y representa un solo enlace o un grupo alquileno; X_y representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi, y Y_y representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo acilo, un grupo aciloxi, un grupo amino, un grupo acilamino o lo similar].

Aunque es esencial que el compuesto (b) tenga un grupo fenilo en su cadena principal básica, el compuesto contenido en la composición farmacéutica de la presente invención difiere del compuesto (b) en que el grupo correspondiente es un grupo heterocíclico en la forma de un grupo pirrol que tiene un sustituyente en el átomo de nitrógeno.

Además, un compuesto que tiene una estructura que se parece a la estructura del compuesto contenido en la composición farmacéutica de la presente invención, no se describe en esta publicación.

Un compuesto de la fórmula general (c) se conoce como un inmunosupresor (véase, por ejemplo, el Documento 3 de la Patente):

Fórmula Química 3

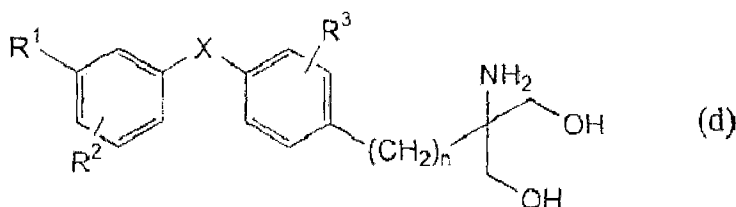


[en el compuesto (c), R_z^1 , R_z^2 , R_z^3 y R_z^4 pueden ser los mismos o diferentes, y representan un átomo de hidrógeno o un grupo acilo].

Aunque el compuesto (c) tiene dos grupos oximetilo (a saber, $-CH_2OR_z^3$ y $-CH_2OR_z^4$) sustituidos en el mismo átomo de carbono que los sustituyentes esenciales, el compuesto de la presente invención difiere del compuesto (c) en que tiene un grupo $-CH_2OH$ y un grupo metilo o etilo sustituido en el mismo átomo de carbono que los grupos correspondientes del mismo. Además, aunque el compuesto (c) tiene un grupo esencial en la forma de un grupo fenilo entre el grupo $-(CH_2)_2-$ y el grupo $-CO-(CH_2)_4-$ en la cadena principal básica del mismo, el compuesto contenido en la composición farmacéutica de la presente invención difiere del compuesto (c) en que el grupo correspondiente es un grupo heterocíclico en la forma de un grupo pirrol que tiene un sustituyente en el átomo de nitrógeno.

(4) Un compuesto de la fórmula general (d) se conoce como un inmunosupresor (véase, por ejemplo, los Documentos 4 y 5 de la Patente):

Fórmula Química 4



[en el compuesto (d), R^1 representa un átomo de halógeno, un grupo trihalometilo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, un grupo fenoximetilo o lo similar; R^2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trihalometilo o lo similar; X representa O, S, SO o SO_2 ; y n representa un entero de 1 a 4].

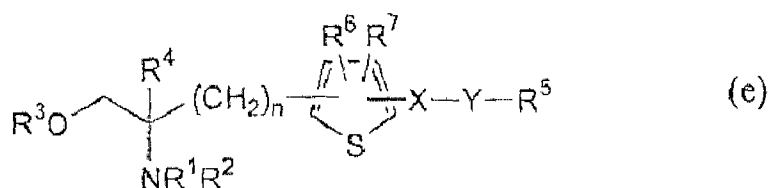
Aunque el compuesto (d) tiene dos grupos oximetilo ($-CH_2OH$) sustituidos en el mismo átomo de carbono que los sustituyentes esenciales, el compuesto de la presente invención difiere del compuesto (d) en que tiene un grupo $-CH_2OH$ y un grupo metilo o etilo sustituido en el mismo átomo de carbono que los grupos correspondientes del mismo. Además, aunque el compuesto (d) tiene un grupo fenilo sustituido en su cadena principal básica como un grupo esencial, el compuesto contenido en la composición farmacéutica difiere del compuesto (d) en que el grupo correspondiente es

un grupo heterocíclico en la forma de un grupo pirrol que tiene un sustituyente en el átomo de nitrógeno.

Por otra parte, un compuesto de la fórmula general (e) que tiene actividad inmunosupresora, se describe por la presente solicitante en la Solicitud de Patente

5 Japonesa (Kokai) No. 2002-167382 (Documento 6 de la Patente):

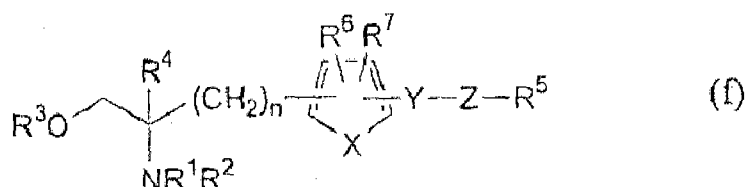
Fórmula Química 5



10 [en donde R¹ y R² representan un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amino; R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; R⁴ representa un grupo alquilo inferior; n representa un entero de 1 a 6; X representa un grupo etileno, Y representa un grupo alquileo de C₁-C₁₀; R⁵ representa un grupo arilo o un grupo arilo sustituido; y R⁶ y R⁷ representan un átomo de hidrógeno].

Además, un compuesto de la fórmula general (f) que tiene actividad
15 inmunosupresora, se describe por la presente solicitante en la Solicitud de Patente Japonesa (Kokai) No. 2003-267950 (Documento 7 de la Patente):

Fórmula Química 6



20 [en donde R¹ y R² representan un átomo de hidrógeno, un grupo protector de amino o lo similar; R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; R⁴ representa un grupo alquilo inferior; n representa un entero de 1 a 6; X representa un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno no sustituido o un átomo de nitrógeno sustituido con un grupo alquilo inferior o lo similar; Y representa un grupo etileno o lo similar; Z representa un grupo alquileo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o lo similar; R⁵ representa un grupo arilo o un grupo arilo sustituido o lo similar; y R⁶ y R⁷ representan un átomo de hidrógeno o lo similar].

En vista de estas circunstancias, se desea descubrir una composición farmacéutica que tenga baja toxicidad y actividad inmunosupresora superior.

30 [Documento 1 de la Patente] Publicación Internacional W094/08943 (EP627406)

[Documento 2 de la Patente] Publicación Internacional W096/06068

[Documento 3 de la Patente] Publicación Internacional W098/45249

[Documento 4 de la Patente] Publicación Internacional W003/029184

[Documento 5 de la Patente] Publicación Internacional W003/029205

[Documento 6 de la Patente] Solicitud de Patente Japonesa (Kokai) No. 2002-167382

5 [Documento 7 de la Patente] Solicitud de Patente Japonesa (Kokai) 2003-267950

[Documento 1 que no es de la Patente] Kidney International, vol. 51, 94 (1997); Journal of Immunology, vol. 157, 4691 (1996).

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

10

Problema a ser solucionado por la invención

Como resultado de realizar estudios extensos durante muchos años sobre composiciones farmacéuticas, los presentes inventores encontraron una composición farmacéutica novedosa que tiene baja toxicidad y una actividad inmunosupresora superior, que es útil contra las reacciones de rechazo durante varios trasplantes de órganos o trasplantes de piel, enfermedades autoinmunes u otras enfermedades relacionadas con la inmunidad, tales como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, polimiositis, fibrositis, miositis esquelética, artrosteítis, osteoartritis, dermatomiositis, escleroderma, enfermedad de Behcet, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, hepatitis autoinmune, anemia aplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune, esclerosis múltiple, pomfo autoinmune, soriasis vulgar, angiítis, granuloma de Wegener, uveítis, síndrome de Sjogren, neumonía intersticial idiopática, síndrome de Goodpasture, sarcoidosis, angiítis granulomatosa alérgica, asma bronquial, miocarditis, cardiomiopatía, síndrome de aortitis, síndrome de infarto postmiocárdico, hipertensión pulmonar primaria, nefrosis lipoide, nefropatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, esclerosis glomerular focal, nefritis crescentérica, miastenia gravis, neuropatía inflamatoria, dermatitis atópica, dermatitis fotosensible crónica, hiperfotosensibilidad, úlcera por decúbito, corea de Sydenham, esclerosis, diabetes de inicio en el adulto, diabetes dependiente de la insulina, diabetes juvenil, aterosclerosis, glomerulonefritis, nefropatía IgA, nefritis tubulointersticial, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis fulminante, hepatitis viral, GVHD, dermatitis por contacto y septicemia, infecciones tales como infecciones por hongos, micoplasma, virales y por protozoarios, enfermedades cardiovasculares tales como falla cardíaca, cardiomegalia, arritmia, angina de pecho, isquemia cardíaca, embolismo arterial, aneurisma, varices y enfermedades circulatorias, enfermedades del sistema nervioso central tales como enfermedad de Alzheimer, demencia, enfermedad de Parkinson, apoplejía, infarto cerebral, isquemia cerebral, depresión, depresión maniaca, esquizofrenia, corea de Huntington, epilepsia, convulsión, trastorno de hiperactividad, encefalitis, meningitis, anorexia y bulimia, y varias enfermedades tales como linfoma,

leucemia, poliuria, tamuria y retinopatía diabética (y particularmente contra las reacciones de rechazo durante varios trasplantes de órganos y trasplantes de piel, y enfermedades autoinmunes tales como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis múltiple y dermatitis atópica).

Así, un objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que contiene un compuesto de amino alcohol novedoso, que tiene baja toxicidad y actividad inmunosupresora superior, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster farmacológicamente aceptable del mismo.

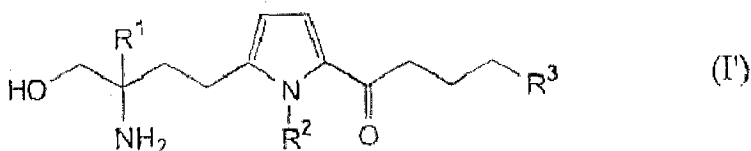
Además, puesto que se desea descubrir una composición farmacéutica que sea útil para enfermedades causadas por el conteo anormal de los linfocitos de la sangre periférica y así sucesivamente, un problema a ser solucionado por la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que es útil para las enfermedades mencionadas anteriormente, que tenga baja toxicidad, y que demuestre propiedades fisicoquímicas superiores y farmacocinética superior.

Medios para solucionar el problema

La presente invención se describirá de manera específica.

(1) El compuesto de amino alcohol contenido en la composición farmacéutica de la presente invención tiene la siguiente fórmula general (I'):

Fórmula Química 7



(en donde R^1 representa un grupo metilo o un grupo etilo, R^2 representa un grupo metilo o un grupo etilo, y R^3 representa un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo halógeno alquilo inferior, un grupo acilo alifático inferior y un grupo ciano).

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto que tiene la fórmula general (I'), una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster farmacológicamente aceptable del mismo.

(2) en (1), un compuesto en donde R^1 es un grupo metilo, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

(3) en (1) o (2), un compuesto en donde R^2 es un grupo metilo, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

(4) en (1) a (3), un compuesto en donde R^3 es un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un

grupo cicloalquilo y un grupo alcoxi inferior, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

(5) en (1) a (3), un compuesto en donde R^3 es un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior y un grupo alcoxi inferior, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

(6) en cualquiera seleccionado de (1) a (3), un compuesto en donde R^3 es un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste de un grupo metilo y un grupo metoxi, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo; y,

(7) en (1), cualquier compuesto seleccionado de los siguientes compuestos, o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos:

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,3-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-

ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-

ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-

ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-

ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-

ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-etilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-isopropilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-

ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-ciclopropilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-

ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-t-butilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-

ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metil-4-metoxifenil)butanoil]-pirrol-2-

il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metoxi-4-metilfenil)butanoil]-pirrol-2-

il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-fluorofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-clorofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-trifluorometilfenil)butanoil]-pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-cianofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(2-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(3-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(2,3-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(2,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(2,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(3,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-etilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-isopropilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-ciclopropilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-t-butilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(3-metil-4-metoxifenil)butanoil]-pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-fluorofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-clorofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

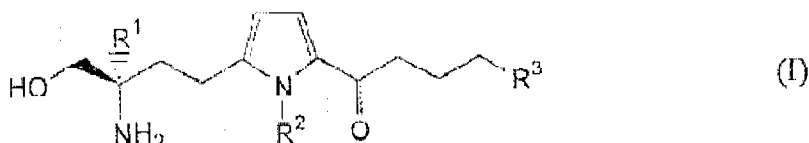
2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-trifluorometilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol y

2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-cianofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol.

Además, la presente invención incluye las siguientes invenciones.

(8) Una composición farmacéutica que contiene un compuesto que tiene la siguiente fórmula general (I):

Fórmula Química 8



(en donde R¹ representa un grupo metilo o un grupo etilo, R² representa un grupo metilo o un grupo etilo, y R³ representa un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo halógeno alquilo inferior, un grupo acilo alifático inferior y un grupo ciano), una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster farmacológicamente aceptable del mismo;

(9) una composición farmacéutica de acuerdo con (8), en donde R^1 es un grupo metilo;

(10) una composición farmacéutica de acuerdo con (8) o (9), en donde R^2 es un grupo metilo;

5 (11) una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (8) a (10), en donde R^3 es un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo y un grupo alcoxi inferior;

10 (12) una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (8) a (10), en donde R^3 es un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior y un grupo alcoxi inferior;

(13) una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (8) a (10), en donde R^3 es un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo metilo y un grupo metoxi;

15 (14) una composición farmacéutica que contiene cualquier compuesto seleccionado de los siguientes compuestos, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

(2R)-2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

20 (2R)-2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

(2R)-2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]-pirrol-2-il}butan-1-ol,

25 (2R)-2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol y

(2R)-2-amino-2-metil-4-(1-metil-5-[4-(3-metil-4-metoxifenil)-butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol;

(15) una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (8) a (14), en donde la sal farmacológicamente aceptable es un fumarato;

30 (16) una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (8) a (15), que tiene una actividad que disminuye el conteo de los linfocitos de la sangre periférica;

(17) una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (8) a (15), que es un agente que disminuye el conteo de los linfocitos de la sangre periférica;

35 (18) una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (8) a (15), que inhibe los incrementos en el conteo de los linfocitos de la sangre periférica;

(19) una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (8) a (15), para el tratamiento o profilaxis de enfermedades causadas por un conteo anormal de los linfocitos de la sangre periférica;

(20) una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (8) a (15), para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades para las cuales los síntomas pueden mejorarse disminuyendo el conteo de los linfocitos de la sangre periférica;

(21) una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (8) a (15), que exhibe efectos inmunosupresores a través de una actividad que disminuye el conteo de los linfocitos de la sangre periférica;

(22) una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (8) a (15), para suprimir las reacciones de rechazo durante los trasplantes de piel o los trasplantes de órganos;

(23) una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (8) a (15), para la profilaxis o el tratamiento de las enfermedades autoinmunes;

(24) una composición farmacéutica de acuerdo con (23), en donde las enfermedades autoinmunes son uno o más tipos seleccionados del grupo que consiste de artritis reumatoide, soriasis, dermatitis atópica, esclerosis múltiple, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn;

(25) una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (8) a (24), para administrar oralmente a una dosis del ingrediente activo de 0.00042 mg/kg/día a 0.84 mg/kg/día;

(26) una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (8) a (25), en donde el número de administraciones es una vez por uno a tres días; y,

(27) una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (8) a (25), en donde el número de administraciones es una vez por día.

Efecto de la invención

Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de amino alcohol que tiene la fórmula general (I) o (I') de la presente invención, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que tiene baja toxicidad y actividad inmunosupresora superior, y es particularmente útil como un profiláctico o un terapéutico (y de manera preferida un terapéutico) en animales de sangre caliente (y particularmente humanos), contra las reacciones de rechazo durante varios trasplantes de órganos o trasplantes de piel, enfermedades autoinmunes u otras enfermedades relacionadas con la inmunidad, tales como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, polimiositis, fibrositis, miositis esquelética, artrosteítis, osteoartritis, dermatomiositis, escleroderma, enfermedad de Behcet, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, hepatitis autoinmune, anemia aplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune, esclerosis múltiple, pomfo autoinmune, soriasis vulgar, angitis, granuloma de Wegener, uveítis, síndrome de Sjogren, neumonía intersticial idiopática, síndrome de Goodpasture, sarcoidosis, angitis granulomatosa alérgica, asma bronquial, miocarditis, cardiomiopatía, síndrome de aortitis, síndrome de infarto postmiocárdico, hipertensión pulmonar primaria,

nefrosis lipóide, nefropatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, esclerosis glomerular focal, nefritis crescentérica, miastenia gravis, neuropatía inflamatoria, dermatitis atópica, dermatitis fotosensible crónica, hiperfotosensibilidad, úlcera por decúbito, corea de Sydenham, esclerosis, diabetes de inicio en el adulto, diabetes dependiente de la insulina, diabetes juvenil, aterosclerosis, glomerulonefritis, nefropatía IgA, nefritis tubulointersticial, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis fulminante, hepatitis viral, GVHD, dermatitis por contacto y septicemia, infecciones tales como infecciones por hongos, micoplasma, virales y por protozoarios, enfermedades cardiovasculares tales como falla cardíaca, cardiomegalia, arritmia, angina de pecho, isquemia cardíaca, embolismo arterial, aneurisma, varices y enfermedades circulatorias, enfermedades del sistema nervioso central tales como enfermedad de Alzheimer, demencia, enfermedad de Parkinson, apoplejía, infarto cerebral, isquemia cerebral, depresión, depresión maniaca, esquizofrenia, corea de Huntington, epilepsia, convulsión, trastorno de hiperactividad, encefalitis, meningitis, anorexia y bulimia, y varias enfermedades tales como linfoma, leucemia, poliuria, tamuria y retinopatía diabética (y particularmente contra reacciones de rechazo durante varios trasplantes de órganos o trasplantes de piel, y enfermedades autoinmunes tales como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis múltiple y dermatitis atópica).

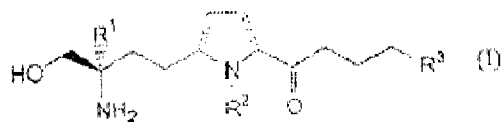
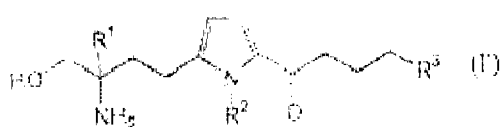
Además, puesto que la composición farmacéutica de la presente invención tiene baja toxicidad, demuestra propiedades físicas superiores y farmacocinética superior, y demuestra una actividad satisfactoria que disminuye el conteo de los linfocitos de la sangre periférica, a través de la administración oral, es útil como un profiláctico oral o un terapéutico oral (y de manera preferida un terapéutico oral) para las enfermedades autoinmunes mencionadas anteriormente, y así sucesivamente, como un profiláctico oral o un terapéutico oral (y de manera preferida un terapéutico oral) para otras enfermedades causadas por un conteo anormal de los linfocitos de la sangre periférica.

MODALIDAD PREFERIDA DE LA INVENCION

Lo siguiente proporciona una explicación específica de la presente invención.

El compuesto de amino alcohol que sirve como el ingrediente activo de la composición farmacéutica de la presente invención, tiene la siguiente fórmula general (I) o (I').

Fórmula Química 9



En las fórmulas anteriores, un "átomo de halógeno" en la definición de R^3 es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, de manera preferida, un átomo de flúor o un átomo de cloro, y de manera más preferida, un átomo de cloro.

En las fórmulas anteriores, un "grupo alquilo inferior" en la definición de R^3 es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tal como un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo o 2-etilbutilo, de manera preferida, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, de manera más preferida, un grupo metilo o etilo, y de manera más preferida, un grupo metilo.

En las fórmulas anteriores, un "grupo cicloalquilo" en la definición de R^3 es un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, tal como un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, de manera preferida, un grupo ciclopropilo o ciclobutilo, y de manera más preferida, un grupo ciclopropilo.

En las fórmulas anteriores, un "grupo alcoxi inferior" en la definición de R^3 indica un grupo en el cual el "grupo alquilo inferior" mencionado anteriormente, está unido a un átomo de oxígeno, y es un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como un grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, s-butoxi, t-butoxi, pentoxi, isopentoxi, 2-metilbutoxi, 1-etilpropoxi, 2-etilpropoxi, neopentoxi, hexiloxi, 4-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi o 2,3-dimetilbutoxi, de manera preferida, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, de manera más preferida, un grupo alcoxi que tiene 1 ó 2 átomos de carbono, y de manera más preferida, un grupo metoxi.

En las fórmulas anteriores, un "grupo halógeno alquilo inferior" en la definición de R^3 indica un grupo en el cual un átomo de halógeno está sustituido en el "grupo alquilo inferior" mencionado anteriormente, y es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en el cual un átomo de halógeno se ha sustituido tal como un grupo trifluorometilo, triclorometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-bromoetilo, 2-cloroetilo, 2-fluoroetilo, 2-yodoetilo, 3-cloropropilo, 4-fluorobutilo, 6-yodohexilo o 2,2-dibromoetilo, de manera preferida, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, en el cual el átomo de halógeno se ha sustituido; de manera más preferida, un grupo alquilo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono, en el cual un átomo de halógeno se ha sustituido, y de manera más preferida un grupo trifluorometilo.

En las fórmulas anteriores, un "grupo acilo alifático inferior" en la definición de R^3 es un grupo acilo alifático lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

tal como un grupo formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pivaloilo o hexanoilo, de manera preferida, un grupo acilo alifático que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, de manera más preferida, un grupo acetilo o propionilo, y de manera más preferida, un grupo acetilo.

5 La "sal farmacológicamente aceptable del mismo" mencionada anteriormente, se refiere a una sal de un compuesto que tiene la fórmula general (I) o (I') de la presente invención, puesto que el compuesto tiene un grupo básico en la manera de un grupo amino, y puede convertirse a una sal haciéndolo reaccionar con un ácido.

10 Los ejemplos preferidos de sales farmacológicamente aceptable de un compuesto que tiene la fórmula general (I) o (I') de la presente invención, normalmente incluye sales de hidroácidos halogenados tales como fluorhidratos, clorhidratos, bromhidratos y yodhidratos, sales de ácidos inorgánicos tales como nitratos, percloratos, sulfatos y fosfatos; sales de ácidos alcansulfónicos inferiores tales como metansulfonatos, trifluorometansulfonatos y etansulfonatos, sales de ácidos arilsulfónicos tales como
15 bencensulfonatos y p-toluensulfonatos, sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, malatos, fumaratos, succinatos, citratos, ascorbatos, tartratos, oxalatos y maleatos; y sales de aminoácidos tales como glicina, lisina, arginina, ornitina, glutamatos y aspartatos, y de manera más preferida, sales de hidroácidos halogenados.

20 En la presente invención, una sal preferible se determina en consideración de las propiedades físicas, solubilidad, higroscopicidad, estabilidad térmica y punto de fusión y así sucesivamente de la sal misma, y la estabilidad cuando se mezcla con un vehículo o diluyente y así sucesivamente, durante la formulación y así sucesivamente (incluyendo que no reaccione con esa mezcla junto con las propiedades físicas,
25 solubilidad, higroscopicidad, estabilidad térmica y punto de fusión y así sucesivamente de la preparación). Una sal farmacológicamente aceptable de un compuesto que tiene la fórmula general (I) o (I'), que sirve como el ingrediente activo de la presente invención, es de manera preferida una sal de un ácido orgánico y de manera más preferida un fumarato.

30 El "éster" mencionado anteriormente, se refiere a un éster de un compuesto que tiene la fórmula general (I) o (I') de la presente invención, puesto que el compuesto puede convertirse a un éster, un ejemplo de tal éster puede ser un "éster de un grupo hidroxilo", y tales ésteres se refieren a ésteres en los cuales el residuo éster es un "grupo protector ordinario" o un "grupo protector que puede escindirse mediante un método biológico tal como hidrólisis en el cuerpo".

35 Un "grupo protector ordinario" se refiere a grupos protectores que pueden escindirse mediante un método químico tal como hidrogenólisis, hidrólisis, electrólisis o fotólisis.

Los ejemplos preferidos de un "grupo protector ordinario" en un "éster de un grupo hidroxilo" incluyen "grupos acilo alifáticos", incluyendo grupos alcanoilo tales como

un grupo formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, pivaloilo, valerilo, isovalerilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo, 3-metilnonanoilo, 8-metilnonanoilo, 3-etiloctanoilo, 3,7-dimetiloctanoilo, undecanoilo, dodecanoilo, tridecanoilo, tetradecanoilo, pentadecanoilo, hexadecanoilo, 1-metilpentadecanoilo, 14-metilpentadecanoilo, 13,13-

5 dimetiltetradecanoilo, heptadecanoilo, 15-metilhexadecanoilo, octadecanoilo, 1-metilpeptadecanoilo, nonadecanoilo, eicosanoilo o heneicosanoilo, grupos alquil carbonilo halogenados tales como un grupo cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo o trifluoroacetilo, grupos alcoxi alquil carbonilo inferiores tales como un grupo metoxiacetilo y grupos alquil carbonilo no saturados tales como un grupo acrililo, propionilo,

10 metacrililo, crotonoilo, isocrotonoilo o (E)-2-metil-2-butenilo (y de manera preferida, grupos acilo alifáticos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono); "grupos acilo aromáticos", incluyendo grupos aril carbonilo tales como un grupo benzoilo, α -naftoilo o β -naftoilo, grupos aril carbonilo halogenados tales como un grupo 2-bromobenzoilo, 4-clorobenzoilo o 2,4,6-trifluorobenzoilo, grupos aril carbonilo alquilados tales como un grupo 2,4,6-

15 trimetilbenzoilo o 4-toloilo, grupos aril carbonilo alcoxilados inferiores, tales como un grupo 4-anisoilo, grupos aril carbonilo nitrados, tales como un grupo 4-nitrobenzoilo o 2-nitrobenzoilo, grupos aril carbonilo alcoxicarbonilados inferiores tales como un grupo 2-(metoxicarbonil)benzoilo, y grupos aril carbonilo arilados tales como un grupo 4-fenilbenzoilo; "grupos alcoxicarbonilo", incluyendo grupos alcoxicarbonilo inferiores, tales

20 como un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, s-butoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo o isobutoxicarbonilo, y grupos alcoxicarbonilo inferiores sustituidos con un átomo de halógeno o un grupo trialquilsililo inferior tal como un grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo o 2-trimetilsilil etoxicarbonilo; "grupos tetrahidropiranilo o tetrahidrotiopiranilo" tales como un grupo tetrahidropiran-2-ilo, 3-bromotetrahidropiran-2-ilo

25 o 4-metoxitetrahidrotiopiran-4-ilo; grupos "tetrahidrofuranoilo o tetrahidrotiofuranilo", tales como un grupo tetrahidrofurano-2-ilo o tetrahidrotiofuran-2-ilo; "grupos sililo", incluyendo grupos trialquilsililo inferiores, tales como un grupo trimetilsililo, trietilsililo, isopropil dimetilsililo, t-butil dimetilsililo, metil diisopropilsililo, metil di-t-butilsililo o triisopropilsililo, y grupos trialquil sililo inferiores sustituidos con 1 a 2 grupos arilo tales como un grupo

30 difenil metilsililo, difenil butilsililo, difenil isopropilsililo o fenil diisopropilsililo; "grupos alcoximetilo", incluyendo grupos alcoximetilo inferiores, tales como un grupo metoximetilo, 1,1-dimetil-11-metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, butoximetilo o t-butoximetilo, grupos alcoximetilo inferiores alcoxilados inferiores tales como un grupo 2-metoxietoximetilo, y grupos halógeno alcoximetilo inferiores tales como un grupo 2,2,2-

35 tricloroetoximetilo o bis(2-cloroetoxi)metilo; "grupos etilo sustituidos", incluyendo grupos etilo alcoxinados inferiores, tales como un grupo 1-etoxietilo o 1-(isopropoxi)etilo, y grupos etilo halogenados tales como un grupo 2,2,2-tricloroetilo; "grupos aralquilo", incluyendo grupos alquilo inferiores sustituidos con 1 a 3 grupos arilo tales como un grupo bencilo, α -naftilmetilo, β -naftilmetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, α -naftildifenilmetilo o 9-antrilmetilo,

y grupos alquilo inferiores sustituidos con 1 a 3 grupos arilo, en los cuales el anillo de arilo está sustituido con un grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, halógeno o ciano, tal como un grupo 4-metilbencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, 3,4,5-trimetilbencilo, 4-metoxibencilo, 4-metoxifenildifenilmetilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 4-clorobencilo, 4-bromobencilo o 4-cianobencilo; "grupos alqueniloxicarbonilo", tales como un grupo viniloxicarbonilo o aliloxicarbonilo; y, "grupos aralquiloxicarbonilo" en los cuales el anillo de arilo está sustituido opcionalmente con 1 a 2 grupos alcoxi inferiores o grupos nitro, tales como un grupo benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo o 4-nitrobenciloxicarbonilo.

Un "grupo protector que puede escindirse mediante un método biológico tal como hidrólisis en el cuerpo", se refiere a un grupo protector que genera un ácido libre o una sal del mismo como resultado de ser escindido por un método biológico tal como hidrólisis en el cuerpo, y si es o no un derivado del mismo, puede determinarse administrando a un animal de laboratorio tal como una rata o ratón mediante inyección intravenosa, investigando posteriormente un fluido corporal del animal, y detectando el compuesto original o la sal farmacológicamente aceptable del mismo.

Los ejemplos preferidos de un "grupo protector que puede escindirse mediante un método biológico tal como hidrólisis en el cuerpo" en un "éster de un grupo hidroxilo", incluyen un 1-(aciloxi) "grupo alquilo inferior" tal como un 1-(("acilo alifático inferior"oxi) "grupo alquilo inferior", por ejemplo, un grupo formiloximetilo, acetoximetilo, dimetilaminoacetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo, pivaloiloximetilo, valeriloximetilo, isovaleriloximetilo, hexanoiloximetilo, 1-formiloxietilo, 1-acetoxietilo, 1-propioniloxietilo, 1-butiloxietilo, 1-pivaloiloxietilo, 1-valeriloxietilo, 1-isovaleriloxietilo, 1-hexanoiloxietilo, 1-formiloxipropilo, 1-acetoxipropilo, 1-propioniloxipropilo, 1-butiloxipropilo, 1-pivaloiloxipropilo, 1-valeriloxipropilo, 1-isovaleriloxipropilo, 1-hexanoiloxipropilo, 1-acetoxibutilo, 1-propioniloxibutilo, 1-butiloxibutilo, 1-pivaloiloxibutilo, 1-acetoxipentilo, 1-propioniloxipentilo, 1-butiloxipentilo, 1-pivaloiloxipentilo o 1-pivaloiloxihexilo, un 1-(("cicloalquil" carboniloxi) "grupo alquilo inferior", por ejemplo, un grupo ciclopentilcarboniloximetilo, ciclohexilcarboniloximetilo, 1-ciclopentilcarboniloxietilo, 1-ciclohexilcarboniloxietilo, 1-ciclopentilcarboniloxipropilo, 1-ciclohexilcarboniloxipropilo, 1-ciclopentilcarboniloxibutilo o 1-ciclohexilcarboniloxibutilo, un 1-(("acilo aromático"oxi) "grupo alquilo inferior" por ejemplo, un grupo benzoiloximetilo; un "grupo carboniloxi alquilo" tal como un grupo (alcoxicarboniloxi inferior)alquilo, por ejemplo, un grupo metoxicarboniloximetilo, etoxicarboniloximetilo, propoxicarboniloximetilo, isopropoxicarboniloximetilo, butoxicarboniloximetilo, isobutoxicarboniloximetilo, pentiloxicarboniloximetilo, hexiloxicarboniloximetilo, ciclohexiloxicarboniloximetilo, ciclohexiloxicarboniloxi, (ciclohexil)metilo, 1-(metoxicarboniloxi)etilo, 1-(etoxicarboniloxi)etilo, 1-(propoxicarboniloxi)etilo, 1-(isopropoxicarboniloxi)etilo, 1-(butoxicarboniloxi)etilo, 1-(isobutoxicarboniloxi)etilo, 1-(t-butoxicarboniloxi)etilo,

1-(pentiloxicarbonilo)etilo, 1-(hexiloxicarbonilo)etilo, 1-(ciclopentiloxicarbonilo)etilo, 1-(ciclopentiloxicarbonilo)propilo, 1-(ciclohexiloxicarbonilo)propilo, 1-(ciclopentiloxicarbonilo)butilo, 1-(ciclohexiloxicarbonilo)butilo, 1-(ciclohexiloxicarbonilo)etilo, 1-(etoxicarbonilo)propilo, 1-(metoxicarbonilo)propilo, 1-(etoxicarbonilo)propilo, 1-(propoxicarbonilo)propilo, 1-(isopropoxicarbonilo)propilo, 1-(butoxicarbonilo)propilo, 1-(isobutoxicarbonilo)propilo, 1-(pentiloxicarbonilo)propilo, 1-(hexiloxicarbonilo)propilo, 1-(metoxicarbonilo)butilo, 1-(etoxicarbonilo)butilo, 1-(propoxicarbonilo)butilo, 1-(isopropoxicarbonilo)butilo, 1-(butoxicarbonilo)butilo, 1-(isobutoxicarbonilo)butilo, 1-(metoxicarbonilo)pentilo, 1-(etoxicarbonilo)pentilo, 1-(metoxicarbonilo)hexilo, o 1-(etoxicarbonilo)hexilo; un grupo oxodioxolenil metilo, por ejemplo, un grupo (5-fenil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, [5-(4-metilfenil)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il]metilo, [5-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il]metilo, [5-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il]metilo, [5-(4-clorofenil)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il]metilo, (2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, (5-etil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, (5-propil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, (5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo o (5-butil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo: un "grupo ftalidilo" tal como un grupo ftalidilo, dimetilftalidilo, o dimetoxi ftalidilo; el "grupo acilo alifático inferior" mencionado anteriormente; el "grupo acilo aromático" mencionado anteriormente; una "sal del semiéster del residuo de ácido succínico"; un "residuo de la sal del éster de fosfato"; un "residuo de la formación del éster, tal como un aminoácido"; un grupo carbamoilo: un grupo carbamoilo sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo inferiores; y un grupo pivaloiloximetiloxicarbonilo, y de manera preferida, un "grupo carboniloxialquilo".

Un compuesto que tiene la fórmula general (I) o (I'), que sirve con un ingrediente activo de la presente invención, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster farmacológicamente aceptable del mismo, puede estar en la forma de un hidrato, dejando reposar en aire, recristalizando, absorbiendo el agua o que tiene agua absorbida, y que tales hidratos también se incluyen en la presente invención.

Un compuesto que tiene la fórmula general (I'), que sirve como un ingrediente activo de la presente invención, una sal farmacológicamente aceptable del mismo, un éster farmacológicamente aceptable del mismo u otro derivado farmacológicamente aceptable del mismo que tiene isómeros ópticos, puesto que tiene un átomo de carbono simétrico dentro de su molécula.

Un compuesto que tiene la fórmula general (I), que sirve como un ingrediente activo de la presente invención es un isómero óptico, a saber, el isómero (R). Aunque la presente invención incluye principalmente el isómero (R) entre los isómeros ópticos del mismo, también incluye el isómero (R) en mezcla con una pequeña cantidad del isómero (S) por razones atribuibles al procedimiento de producción y así sucesivamente, como se representa por la fórmula (I').

383

Aunque los ejemplos específicos de un compuesto que tiene la fórmula general (I) o (I') que sirven como un ingrediente activo de la presente invención incluyen, por ejemplo, los compuestos descritos en el siguiente Cuadro 1, la presente invención no está limitada a estos compuestos.

- 5
- Las siguientes abreviaturas se utilizan en el Cuadro.
- Ac

:

grupo acetilo
- tBu

:

grupo t-butilo
- Et

:

grupo etilo
- EtO

:

grupo etoxi
- Me

:

grupo metilo
- MeO

:

grupo metoxi
- Ph

:

grupo fenilo
- cPr

:

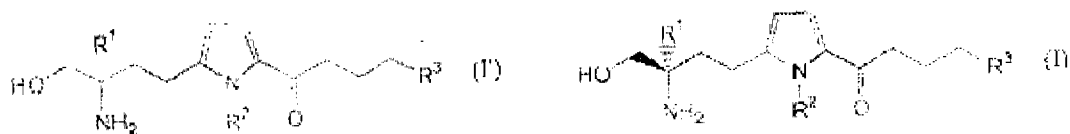
grupo ciclopropilo
- iPr

:

grupo isopropilo

CUADRO 1

Fórmula Química 10



Compuesto No.	R ¹	R ²	R ³
1	Me	Me	2-F-Ph
2	Me	Me	3-F-Ph
3	Me	Me	4-F-Ph
4	Me	Me	2,3-di-F-Ph
5	Me	Me	2,4-di-F-Ph
6	Me	Me	2,5-di-F-Ph
7	Me	Me	3,4-di-F-Ph
8	Me	Me	3,5-di-F-Ph
9	Me	Me	2-Cl-Ph
10	Me	Me	3-Cl-Ph
11	Me	Me	4-Cl-Ph
12	Me	Me	2,3-di-Cl-Ph
13	Me	Me	2,4-di-Cl-Ph
14	Me	Me	2,5-di-Cl-Ph
15	Me	Me	3,4-di-Cl-Ph
16	Me	Me	3,5-di-Cl-Ph
17	Me	Me	2-Me-Ph
18	Me	Me	3-Me-Ph
19	Me	Me	4-Me-Ph
20	Me	Me	2,3-di-Me-Ph
21	Me	Me	2,4-di-Me-Ph
22	Me	Me	2,5-di-Me-Ph
23	Me	Me	3,4-di-Me-Ph
24	Me	Me	3,5-di-Me-Ph
25	Me	Me	2-Et-Ph
26	Me	Me	3-Et-Ph
27	Me	Me	4-Et-Ph
28	Me	Me	2-cPr-Ph
29	Me	Me	3-cPr-Ph
30	Me	Me	4-cPr-Ph
31	Me	Me	2-iPr-Ph
32	Me	Me	3-iPr-Ph

	33	Me	Me	4-iPr-Ph
	34	Me	Me	2-tBu-Ph
	35	Me	Me	3-tBu-Ph
	36	Me	Me	4-tBu-Ph
	37	Me	Me	2-tBu-Ph
	38	Me	Me	3-tBu-Ph
	39	Me	Me	4-tBu-Ph
	40	Me	Me	2-Meo-Ph
	41	Me	Me	3-Meo-Ph
5	42	Me	Me	4-Meo-Ph
	43	Me	Me	2,3-di-MeO-Ph
	44	Me	Me	2,4-di-MeO-Ph
	45	Me	Me	2,5-di-MeO-Ph
	46	Me	Me	3,4-di-MeO-Ph
	47	Me	Me	3,5-di-MeO-Ph
	48	Me	Me	2-EtO-Ph
	49	Me	Me	3-EtO-Ph
10	50	Me	Me	4-EtO-Ph
	51	Me	Me	2-iPrO-Ph
	52	Me	Me	3-iPrO-Ph
	53	Me	Me	4-iPrO-Ph
	54	Me	Me	2-Me-3-MeO-Ph
	55	Me	Me	2-Me-4-MeO-Ph
	56	Me	Me	2-Me-5-MeO-Ph
	57	Me	Me	3-Me-4-MeO-Ph
15	58	Me	Me	3-Me-5-MeO-Ph
	59	Me	Me	2-MeO-3-Me-Ph
	60	Me	Me	2-MeO-4-Me-Ph
	61	Me	Me	2-MeO-5-Me-Ph
	62	Me	Me	3-MeO-4-Me-Ph
	63	Me	Me	3-MeO-5-Me-Ph
	64	Me	Me	2-CF ₃ -Ph
	65	Me	Me	3-CF ₃ -Ph
20	66	Me	Me	4-CF ₃ -Ph
	67	Me	Me	3,5-di-CF ₃ -Ph
	68	Me	Me	2-Ac-Ph
	69	Me	Me	3-Ac-Ph
	70	Me	Me	4-Ac-Ph
	71	Me	Me	2-CN-Ph
	72	Me	Me	3-CN-Ph
	73	Me	Me	4-CN-Ph
25	74	Me	Et	2-F-Ph
	75	Me	Et	3-F-Ph
	76	Me	Et	4-F-Ph
	77	Me	Et	2,3-di-F-Ph
	78	Me	Et	2,4-di-F-Ph
	79	Me	Et	2,5-di-F-Ph
	80	Me	Et	3,4-di-F-Ph
	81	Me	Et	3,5-di-F-Ph
	82	Me	Et	2-Cl-Ph
30	83	Me	Et	3-Cl-Ph
	84	Me	Et	4-Cl-Ph
	85	Me	Et	2,3-di-Cl-Ph
	86	Me	Et	2,4-di-Cl-Ph
	87	Me	Et	2,5-di-Cl-Ph
	88	Me	Et	3,4-di-Cl-Ph
	89	Me	Et	3,5-di-Cl-Ph
	90	Me	Et	2-Me-Ph
35	91	Me	Et	3-Me-Ph
	92	Me	Et	4-Me-Ph
	93	Me	Et	2,3-di-Me-Ph
	94	Me	Et	2,4-di-Me-Ph
	95	Me	Et	2,5-di-Me-Ph
	96	Me	Et	3,4-di-Me-Ph
	97	Me	Et	3,5-di-Me-Ph
	98	Me	Et	2-Et-Ph
	99	Me	Et	3-Et-Ph
	100	Me	Et	4-Et-Ph

	101	Me	Et	2-cPr-Ph
	102	Me	Et	3-cPr-Ph
	103	Me	Et	4-cPr-Ph
	104	Me	Et	2-iPr-Ph
	105	Me	Et	3-iPr-Ph
	106	Me	Et	4-iPr-Ph
	107	Me	Et	2-tBu-Ph
	108	Me	Et	3-tBu-Ph
	109	Me	Et	4-tBu-Ph
5	110	Me	Et	2-tBu-Ph
	111	Me	Et	3-tBu-Ph
	112	Me	Et	4-tBu-Ph
	113	Me	Et	2-MeO-Ph
	114	Me	Et	3-MeO-Ph
	115	Me	Et	4-MeO-Ph
	116	Me	Et	2,3-di-MeO-Ph
	117	Me	Et	2,4-di-MeO-Ph
	118	Me	Et	2,5-di-MeO-Ph
10	119	Me	Et	3,4-di-MeO-Ph
	120	Me	Et	3,5-di-MeO-Ph
	121	Me	Et	2-EtO-Ph
	122	Me	Et	3-EtO-Ph
	123	Me	Et	4-EtO-Ph
	124	Me	Et	2-iPrO-Ph
	125	Me	Et	3-iPrO-Ph
15	126	Me	Et	4-iPrO-Ph
	127	Me	Et	2-Me-3-MeO-Ph
	128	Me	Et	2-Me-4-MeO-Ph
	129	Me	Et	2-Me-5-MeO-Ph
	130	Me	Et	3-Me-4-MeO-Ph
	131	Me	Et	3-Me-5-MeO-Ph
	132	Me	Et	2-MeO-3-Me-Ph
	133	Me	Et	2-MeO-4-Me-Ph
20	134	Me	Et	2-MeO-5-Me-Ph
	135	Me	Et	3-MeO-4-Me-Ph
	136	Me	Et	3-MeO-5-Me-Ph
	137	Me	Et	2-CF ₃ -Ph
	138	Me	Et	3-CF ₃ -Ph
	139	Me	Et	4-CF ₃ -Ph
	140	Me	Et	3,5-di-CF ₃ -Ph
	141	Me	Et	2-Ac-Ph
	142	Me	Et	3-Ac-Ph
25	143	Me	Et	4-Ac-Ph
	144	Me	Et	2-CN-Ph
	145	Me	Et	3-CN-Ph
	146	Me	Et	4-CN-Ph
	147	Et	Me	2-F-Ph
	148	Et	Me	3-F-Ph
	149	Et	Me	4-F-Ph
	150	Et	Me	2,3-di-F-Ph
30	151	Et	Me	2,4-di-F-Ph
	152	Et	Me	2,5-di-F-Ph
	153	Et	Me	3,4-di-F-Ph
	154	Et	Me	3,5-di-F-Ph
	155	Et	Me	2-Cl-Ph
	156	Et	Me	3-Cl-Ph
	157	Et	Me	4-Cl-Ph
	158	Et	Me	2,3-di-Cl-Ph
	159	Et	Me	2,4-di-Cl-Ph
35	160	Et	Me	2,5-di-Cl-Ph
	161	Et	Me	3,4-di-Cl-Ph
	162	Et	Me	3,5-di-Cl-Ph
	163	Et	Me	2-Me-Ph
	164	Et	Me	3-Me-Ph

	165	Et	Me	4-Me-Ph
	166	Et	Me	2,3-di-Me-Ph
	167	Et	Me	2,4-di-Me-Ph
	168	Et	Me	2,5-di-Me-Ph
	169	Et	Me	3,4-di-Me-Ph
	170	Et	Me	3,5-di-Me-Ph
	171	Et	Me	2-Et-Ph
5	172	Et	Me	3-Et-Ph
	173	Et	Me	4-Et-Ph
	174	Et	Me	2-cPr-Ph
	175	Et	Me	3-cPr-Ph
	176	Et	Me	4-cPr-Ph
	177	Et	Me	2-iPr-Ph
	178	Et	Me	3-iPr-Ph
	179	Et	Me	4-iPr-Ph
	180	Et	Me	2-tBu-Ph
10	181	Et	Me	3-tBu-Ph
	182	Et	Me	4-tBu-Ph
	183	Et	Me	2-tBu-Ph
	184	Et	Me	3-tBu-Ph
	185	Et	Me	4-tBu-Ph
	186	Et	Me	2-MeO-Ph
	187	Et	Me	3-MeO-Ph
	188	Et	Me	4-MeO-Ph
15	189	Et	Me	2,3-di-MeO-Ph
	190	Et	Me	2,4-di-MeO-Ph
	191	Et	Me	2,5-di-MeO-Ph
	192	Et	Me	3,4-di-MeO-Ph
	193	Et	Me	3,5-di-MeO-Ph
	194	Et	Me	2-EtO-Ph
	195	Et	Me	3-EtO-Ph
	196	Et	Me	4-EtO-Ph
20	197	Et	Me	2-iPrO-Ph
	198	Et	Me	3-iPrO-Ph
	199	Et	Me	4-iPrO-Ph
	200	Et	Me	2-Me-3-MeO-Ph
	201	Et	Me	2-Me-4-MeO-Ph
	202	Et	Me	2-Me-5-MeO-Ph
	203	Et	Me	3-Me-4-MeO-Ph
	204	Et	Me	3-Me-5-MeO-Ph
25	205	Et	Me	2-MeO-3-Me-Ph
	206	Et	Me	2-MeO-4-Me-Ph
	207	Et	Me	2-MeO-5-Me-Ph
	208	Et	Me	3-MeO-4-Me-Ph
	209	Et	Me	3-MeO-5-Me-Ph
	210	Et	Me	2-CF ₃ -Ph
	211	Et	Me	3-CF ₃ -Ph
	212	Et	Me	4-CF ₃ -Ph
30	213	Et	Me	3,5-di-CF ₃ -Ph
	214	Et	Me	2-Ac-Ph
	215	Et	Me	3-Ac-Ph
	216	Et	Me	4-Ac-Ph
	217	Et	Me	2-CN-Ph
	218	Et	Me	3-CN-Ph
	219	Et	Me	4-CN-Ph
	220	Et	Et	2-F-Ph
35	221	Et	Et	3-F-Ph
	222	Et	Et	4-F-Ph
	223	Et	Et	2,3-di-F-Ph
	224	Et	Et	2,4-di-F-Ph
	225	Et	Et	2,5-di-F-Ph
	226	Et	Et	3,4-di-F-Ph
	227	Et	Et	3,5-di-F-Ph
	228	Et	Et	2-Cl-Ph
	229	Et	Et	3-Cl-Ph
	230	Et	Et	4-Cl-Ph

231	Et	Et	2,3-di-Cl-Ph
232	Et	Et	2,4-di-Cl-Ph
233	Et	Et	2,5-di-Cl-Ph
234	Et	Et	3,4-di-Cl-Ph
235	Et	Et	3,5-di-Cl-Ph
236	Et	Et	2-Me-Ph
237	Et	Et	3-Me-Ph
238	Et	Et	4-Me-Ph
239	Et	Et	2,3-di-Me-Ph
240	Et	Et	2,4-di-Me-Ph
241	Et	Et	2,5-di-Me-Ph
242	Et	Et	3,4-di-Me-Ph
243	Et	Et	3,5-di-Me-Ph
244	Et	Et	2-Et-Ph
245	Et	Et	3-Et-Ph
246	Et	Et	4-Et-Ph
247	Et	Et	2-cPr-Ph
248	Et	Et	3-cPr-Ph
249	Et	Et	4-cPr-Ph
250	Et	Et	2-iPr-Ph
251	Et	Et	3-iPr-Ph
252	Et	Et	4-iPr-Ph
253	Et	Et	2-tBu-Ph
254	Et	Et	3-tBu-Ph
255	Et	Et	4-tBu-Ph
256	Et	Et	2-tBu-Ph
257	Et	Et	3-tBu-Ph
258	Et	Et	4-tBu-Ph
5 259	Et	Et	2-MeO-Ph
260	Et	Et	3-MeO-Ph
261	Et	Et	4-MeO-Ph
262	Et	Et	2,3-di-MeO-Ph
263	Et	Et	2,4-di-MeO-Ph
264	Et	Et	2,5-di-MeO-Ph
265	Et	Et	3,4-di-MeO-Ph
266	Et	Et	3,5-di-MeO-Ph
10 267	Et	Et	2-EtO-Ph
268	Et	Et	3-EtO-Ph
269	Et	Et	4-EtO-Ph
270	Et	Et	2-iPrO-Ph
271	Et	Et	3-iPrO-Ph
272	Et	Et	4-iPrO-Ph
273	Et	Et	2-Me-3-MeO-Ph
274	Et	Et	2-Me-4-MeO-Ph
15 275	Et	Et	2-Me-5-MeO-Ph
276	Et	Et	3-Me-4-MeO-Ph
277	Et	Et	3-Me-5-MeO-Ph
278	Et	Et	2-MeO-3-Me-Ph
279	Et	Et	2-MeO-4-Me-Ph
280	Et	Et	2-MeO-5-Me-Ph
281	Et	Et	3-MeO-4-Me-Ph
282	Et	Et	3-MeO-5-Me-Ph
20 283	Et	Et	2-CF ₃ -Ph
284	Et	Et	3-CF ₃ -Ph
285	Et	Et	4-CF ₃ -Ph
286	Et	Et	3,5-di-CF ₃ -Ph
287	Et	Et	2-Ac-Ph
288	Et	Et	3-Ac-Ph
289	Et	Et	4-Ac-Ph
290	Et	Et	2-CN-Ph
291	Et	Et	3-CN-Ph
25 292	Et	Et	4-CN-Ph

En el Cuadro 1 anterior, los ejemplos preferidos del compuesto (I) o (I') que sirve como un ingrediente activo de la presente invención, incluye los Compuestos Ejemplares Nos. 17 a 24, 40 a 47, 54 a 63, 72, 73, 90 a 97, 113 a 120, 127 a 136, 145, 146, 163 a 170, 186 a 193, 200 a 209, 218, 219, 236 a 243, 259 a 266, 273 a 282, 291 a 292, de manera más preferida, los Compuestos Ejemplares Nos. 17 a 24, 54 a 63, 72, 73, 163 a 170, 192, 203, 208 y 219, y aún de manera más preferida los ejemplos incluyen

el Compuesto Ejemplar No. 17: 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

el Compuesto Ejemplar No. 18: 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

el Compuesto Ejemplar No. 19: 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

el Compuesto Ejemplar No. 20: 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,3-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

el Compuesto Ejemplar No. 21: 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

el Compuesto Ejemplar No. 22: 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

el Compuesto Ejemplar No. 23: 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

el Compuesto Ejemplar No. 24: 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

el Compuesto Ejemplar No. 57: 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metil-4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

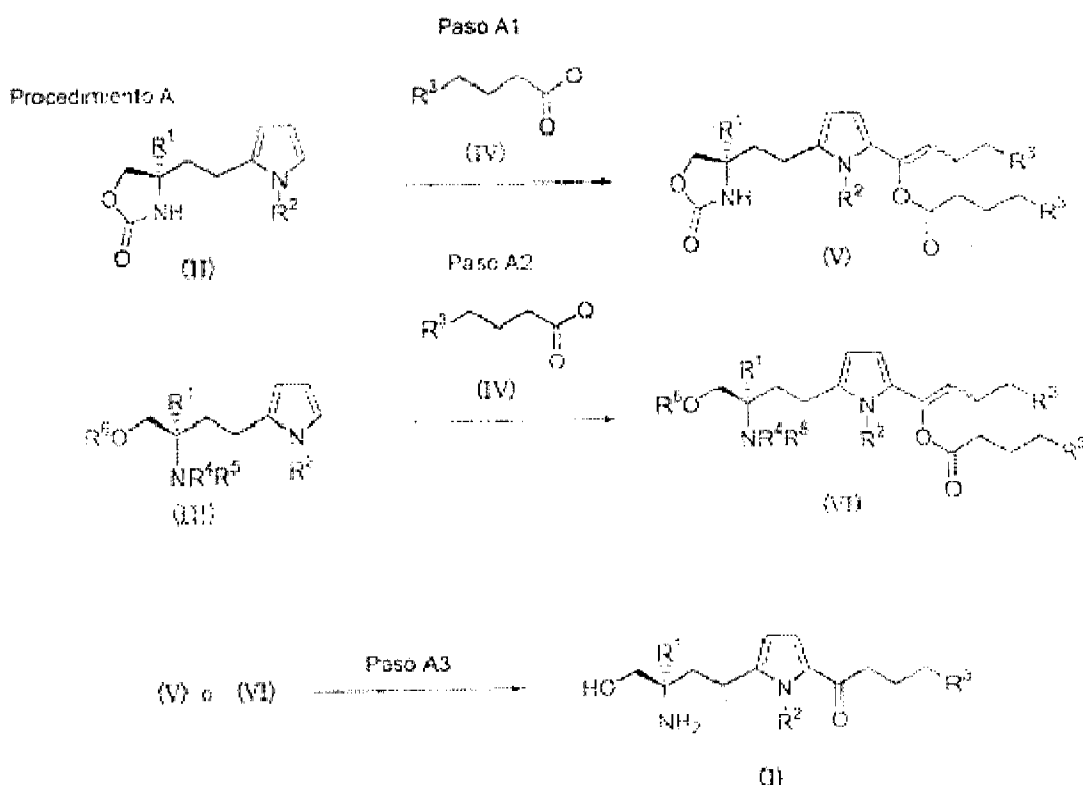
el Compuesto Ejemplar No. 62: 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metoxi-4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol y

el Compuesto Ejemplar No. 73: 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-cianofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol.

Un compuesto que tiene la fórmula general (I), que sirve como un ingrediente activo de la presente invención, puede producirse de acuerdo con los procedimientos descritos a continuación.

El Procedimiento A es un procedimiento mediante el cual un compuesto que tiene la fórmula general (I), se produce a partir de un compuesto que tiene la fórmula general (II) o la fórmula general (III).

Fórmula Química 11



En las fórmulas mencionadas anteriormente, R^1 , R^2 y R^3 son los mismos como se definió previamente, R^4 y R^5 pueden ser los mismos o diferentes y representan un grupo protector de amino, R^6 representa un "grupo protector de hidroxilo" y Q representa un grupo saliente.

No hay limitaciones particulares en el "grupo protector de amino" en la definición de R^4 y R^5 , con la condición de que sea un grupo protector de amino utilizado en el campo de la química sintética orgánica, y los ejemplos incluyen grupos acilo alifáticos inferiores y grupos alcóxicarbonilo inferiores, y de manera preferida un grupo acetilo o un grupo t-butoxicarbonilo.

No hay limitaciones particulares en el "grupo protector de hidroxilo" en la definición de R^6 , con la condición de que sea un grupo protector de hidroxilo utilizado en el campo de la química sintética orgánica, y los ejemplos incluyen grupos acilo alifático inferiores, y de manera preferida, un grupo acetilo.

No hay limitaciones particulares en el grupo saliente en la definición de Q, con la condición de que sea un grupo saliente utilizado en el campo de la química sintética orgánica, y los ejemplos incluyen grupos halógeno, tales como un átomo de cloro, bromo o yodo; y grupos sulfonato tales como un grupo metansulfonato o un grupo p-toluensulfonato, y de manera preferida, un átomo de cloro.

Paso A1:

En el Paso A1, se produce un compuesto que tiene la fórmula general (V), y esto se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (II) y

un compuesto que tiene la fórmula general (IV) en un solvente inerte en la presencia de una base.

No hay limitaciones particulares sobre el solvente inerte utilizado en la reacción mencionada anteriormente, con la condición de que no reaccione con el compuesto que tiene la fórmula general (IV), y los ejemplos incluyen hidrocarburos alifáticos, tales como hexano, heptano, ligroína o éter de petróleo; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, benceno o xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de dietilenglicol; alquil nitrilos inferiores tales como acetonitrilo o propionitrilo; y alquil cetonas inferiores tales como acetona o metil etil cetona, de manera preferida, hidrocarburos aromáticos, y de manera más preferida, benceno, tolueno o xileno.

No hay limitaciones particulares sobre la base utilizada en la reacción mencionada anteriormente, con la condición de que active el compuesto que tiene la fórmula general (IV), y los ejemplos incluyen aminas orgánicas tales como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 4-pirrolidinopiridina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (DBU), y de manera preferida, 4-(N,N-dimetilaminopiridina) o 4-pirrolidinopiridina.

Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo del tipo de compuesto de la materia prima, el solvente, la base y así sucesivamente, es normalmente de 0 a 200°C, y de manera preferida, de temperatura ambiente a 150°C.

Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo del compuesto de la materia prima, la base, el solvente, la temperatura de reacción y así sucesivamente, es normalmente de 15 minutos a 7 días, y de manera preferida, de 6 horas a 3 días.

Paso A2:

En el Paso A2, se produce un compuesto que tiene la fórmula general (VI), y esto se lleva a cabo utilizando el mismo método que en el Paso A1, utilizando un compuesto que tiene la fórmula general (III) y un compuesto que tiene la fórmula general (IV).

Paso A3:

En el Paso A3, se produce un compuesto que tiene la fórmula general (I), y esto se lleva a cabo hidrolizando un compuesto que tiene la fórmula general (V) o la fórmula general (VI) en un solvente inerte en la presencia de una base.

No hay limitaciones particulares sobre el solvente inerte utilizado en las reacciones mencionadas anteriormente, y los ejemplos incluyen éteres tales como éter

345
397

dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, o éter dimetilico de dietilenglicol; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, benceno o xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; alquil nitrilos inferiores tales como acetnitrilo o propionitrilo; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o triamida hexametil fosfórica; alquil alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, propanol o butanol; y agua, de manera preferida alcoholes o éteres, y de manera más preferida, un solvente mezclado de metanol y tetrahidrofurano. La velocidad de la reacción puede incrementarse agregando agua como un cosolvente.

No hay limitaciones particulares sobre la base utilizada en las reacciones mencionadas anteriormente, con la condición de que sólo actúe en la reacción de hidrólisis deseada, y los ejemplos incluyen carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato de litio, carbonato de sodio o carbonato de potasio; bicarbonatos de metales alcalinos tales como carbonato ácido de litio, carbonato ácido de sodio o carbonato ácido de potasio; hidruros de metal alcalino tales como hidruro de litio, hidruro de sodio o hidruro de potasio; hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio; y, alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio o t-butóxido de potasio, de manera preferida, hidróxidos de metales alcalinos, y de manera más preferida, hidróxido de litio o hidróxido de sodio.

Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo del tipo de compuesto de materia prima, el solvente, la base y así sucesivamente, es normalmente de -78 a 200°C, y de manera preferida de -50 a 150°C.

Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo del compuesto de materia prima, la base, el solvente, la temperatura de reacción y así sucesivamente, es normalmente de 15 minutos a 48 horas, y de manera preferida de 30 minutos a 8 horas.

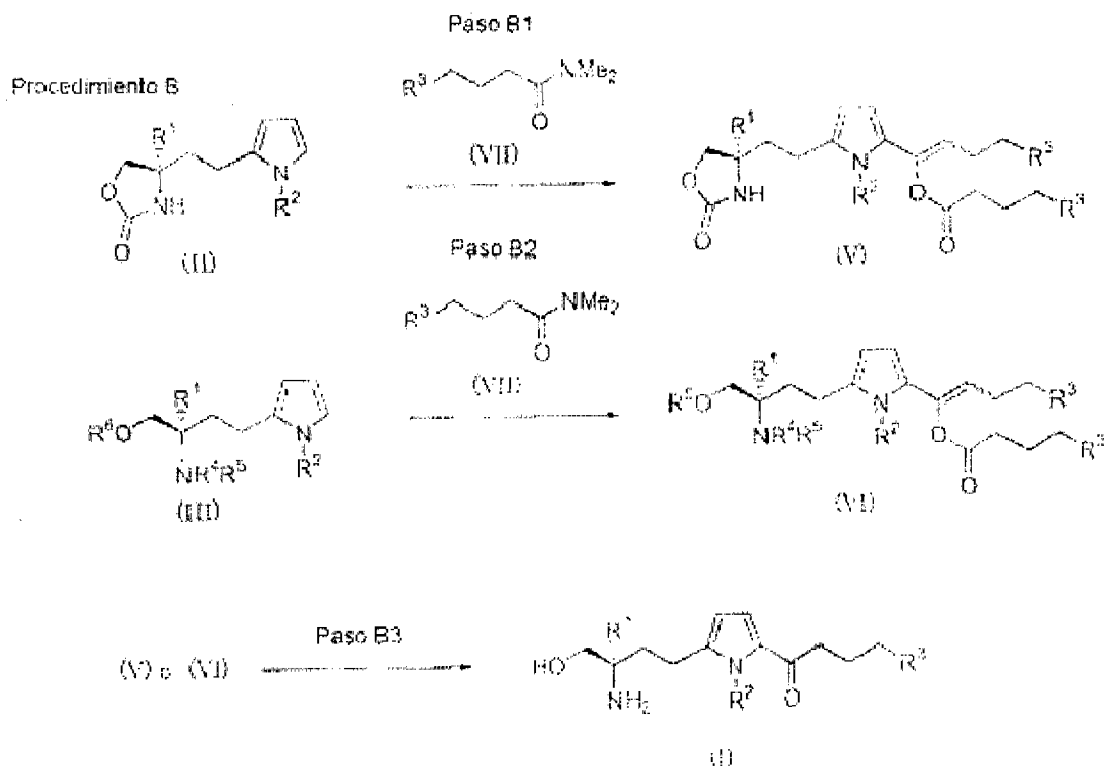
Los compuestos deseados de cada paso del Procedimiento A se recuperan de la mezcla de reacción de acuerdo con los métodos ordinarios. Por ejemplo, en el caso de neutralizar de manera adecuada la mezcla de reacción o cuando están presentes impurezas, un solvente orgánico tal como acetato de etilo que no es miscible con agua, se agrega después de eliminar las impurezas mediante filtración, y después del lavado con agua y así sucesivamente, la capa orgánica que contiene el compuesto deseado se separa, y después de secar con sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio anhidro, el compuesto deseado se obtiene destilando el solvente. El compuesto deseado resultante puede separarse y purificarse conforme sea necesario mediante métodos ordinarios de combinación adecuada, tales como recristalización, reprecipitación u otro método utilizado comúnmente para la separación y purificación de compuestos orgánicos, los ejemplos de los cuales incluyen cromatografía en columna de absorción, utilizando un portador tal como gel de sílice, alúmina o Florisil basado en magnesio-gel de sílice; un método

utilizando un absorbente sintético tal como cromatografía en columna de partición utilizando un portador tal como Sephadex LH-20 (Pharmacia), Amberlite XAD-11 (Rohm and Haas) o Diaion HP-20 (Mitsubishi Chemical), un método utilizando cromatografía de intercambio de iones, y un método de cromatografía en columna en fase delantera, fase inversa utilizando gel de sílice o gel de sílice alquilado (y de manera preferida, cromatografía líquida en columna de alto desempeño), y eluyendo con un eluyente adecuado.

Además, cuando es necesario separar los isómeros, los isómeros pueden separarse mediante los medios de separación y purificación mencionados anteriormente a un momento adecuado, ya sea después de la terminación de la reacción de cada paso o después de la terminación del paso deseado.

El Procedimiento B es un procedimiento alternativo del Procedimiento A, en el cual se produce un compuesto que tiene la fórmula general (I) a partir de un compuesto que tiene la fórmula general (II) o la fórmula general (III).

Fórmula Química 12



En las fórmulas anteriores, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen el mismo significado definido previamente.

Paso B1:

En el Paso B1, se produce un compuesto que tiene la fórmula (V), y esto se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (II) y un compuesto que tiene la fórmula general (VII), en un solvente inerte, en la presencia de

oxicloruro de fósforo o cloruro de oxalilo. Esta reacción se lleva a cabo de acuerdo con un método conocido (tal como el método descrito en J. Med. Chem., 40, 3381 (1997)).

No hay limitaciones particulares sobre el solvente inerte utilizado en la reacción mencionada anteriormente, y los ejemplos incluyen hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano, ligroína o éter de petróleo; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, benceno o xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de dietilenglicol; alquil nitrilos inferiores tales como acetonitrilo o propionitrilo; y alquil cetonas inferiores tales como acetona o metil etil cetona, de manera preferida hidrocarburos aromáticos, y de manera más preferida benceno o tolueno.

Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo del tipo del compuesto de materia prima, el solvente, la base y así sucesivamente, es normalmente de 0 a 200°C, y de manera preferida de temperatura ambiente a 150°C.

Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo del compuesto de materia prima, la base, el solvente, la temperatura de reacción y así sucesivamente, es normalmente de 15 minutos a 7 días, y de manera preferida de 6 horas a 3 días.

Paso B2:

En el Paso B2, se produce un compuesto que tiene la fórmula general (VI), y esto se lleva a cabo utilizando el mismo método que en el Paso B1, utilizando un compuesto que tiene la fórmula general (III) y un compuesto que tiene la fórmula general (VII).

Paso B3:

En el Paso B3, se produce un compuesto que tiene la fórmula general (I), y esto se lleva a cabo hidrolizando un compuesto que tiene la fórmula general (V) o un compuesto que tiene la fórmula general (VI), en un solvente inerte en la presencia de una base.

No hay limitaciones particulares sobre el solvente inerte utilizado en las reacciones mencionadas anteriormente, y los ejemplos incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, o éter dimetílico de dietilenglicol; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol o metil cellosolve; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o triamida hexametil fosfórica; agua; o solventes mezclados de los solventes mencionados anteriormente o solventes mezclados de los solventes mencionados anteriormente y agua, de manera preferida, solventes mezclados de alcoholes y éter y agua o solventes mezclados de alcoholes y agua, y de manera más

preferida, un solvente mezclado de metanol, tetrahidrofurano y agua o un solvente mezclado de metanol y agua.

No hay limitaciones particulares sobre la base utilizada en las reacciones mencionadas anteriormente, con la condición de que sólo actúe en la reacción de hidrólisis deseada, y los ejemplos incluyen carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio o carbonato de potasio; bicarbonatos de metales alcalinos tales como carbonato ácido de litio, carbonato ácido de sodio o carbonato ácido de potasio; hidruros de metal alcalino tales como hidruro de litio, hidruro de sodio o hidruro de potasio; hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio; y alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio o t-butóxido de potasio, de manera preferida, hidróxidos de metales alcalinos, y de manera más preferida hidróxido de sodio.

Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo del tipo del compuesto de materia prima, el solvente, la base y así sucesivamente, es normalmente de -78 a 150°C, de manera preferida, de -50 a 100°C, y de manera más preferida en la vecindad de la temperatura ambiente.

Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo del compuesto de materia prima, la base, el solvente, la temperatura de reacción y así sucesivamente, es normalmente de 15 minutos a 48 horas, y de manera preferida de 30 minutos a 6 horas.

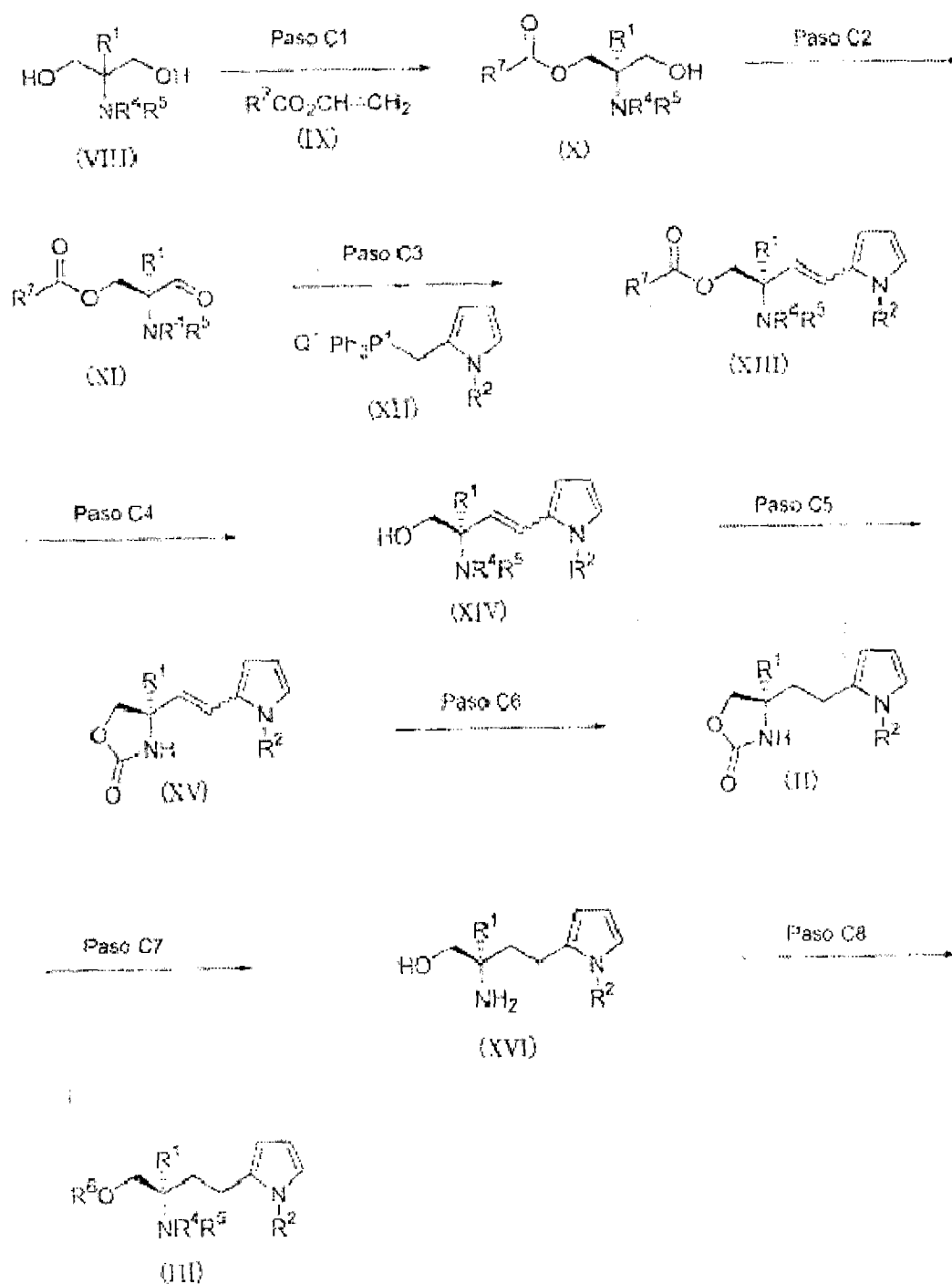
Los compuestos deseados de cada paso del Procedimiento B se recolectan de la mezcla de reacción de acuerdo con los métodos ordinarios. Por ejemplo, en el caso de neutralizar de manera adecuada la mezcla de reacción o cuando están presentes impurezas, un solvente orgánico tal como acetato de etilo que no es miscible con agua, se agrega después de eliminar las impurezas mediante filtración, y después del lavado con agua y así sucesivamente, la capa orgánica que contiene el compuesto deseado se separa, y después de secar con sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio anhidro, el compuesto deseado se obtiene destilando el solvente. El compuesto deseado resultante puede separarse y purificarse conforme sea necesario mediante métodos ordinarios de combinación adecuada, tales como recristalización, reprecipitación u otro método utilizado comúnmente para la separación y purificación de compuestos orgánicos, los ejemplos de los cuales incluyen cromatografía en columna de absorción, utilizando un portador tal como gel de sílice, alúmina o Florisil basado en magnesio-gel de sílice; un método utilizando un absorbente sintético tal como cromatografía en columna de partición utilizando un portador tal como Sephadex LH-20 (Farmacia), Amberlite XAD-11 (Rohm and Haas) o Diaion HP-20 (Mitsubishi Chemical), un método utilizando cromatografía de intercambio de iones, y un método de cromatografía en columna en fase delantera, fase inversa utilizando gel de sílice o gel de sílice alquilado (y de manera preferida, cromatografía líquida en columna de alto desempeño), y eluyendo con un eluyente adecuado.

Además, cuando es necesario separar los isómeros, los isómeros pueden separarse mediante los medios de separación y purificación mencionados anteriormente, en un momento adecuado, ya sea después de la terminación de la reacción de cada paso o después de la terminación del paso deseado.

5 El Procedimiento C es un procedimiento para producir un compuesto que tiene la fórmula general (III).

Fórmula Química 13

Procedimiento C



En las fórmulas anteriores, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 y Q, son los mismos como se definió previamente.

R^7 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono interpuesto con un heteroátomo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono sustituidos con un grupo arilo o un grupo heterocíclico aromático, un grupo alquinilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, un grupo alquinilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono interpuesto con un heteroátomo, un grupo alquinilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono sustituidos con un grupo arilo o un grupo heterocíclico aromático, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono interpuesto con un heteroátomo, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono sustituidos con un grupo arilo o un grupo heterocíclico aromático, un grupo alquilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono sustituidos con un grupo arilo o un grupo heterocíclico aromático e interpuesto con un heteroátomo, o un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono.

Un "grupo alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono" en la definición de R^7 incluye grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, tales como el "grupo alquilo inferior" mencionado anteriormente, o un grupo heptilo, 1-metilhexilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 1-propilbutilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 1-metilheptilo, 2-metilheptilo, 3-metilheptilo, 4-metilheptilo, 5-metilheptilo, 6-metilheptilo, 1-propilpentilo, 2-etilhexilo, 5,5-dimetilhexilo, nonilo, 3-metiloctilo, 4-metiloctilo, 5-metiloctilo, 6-metiloctilo, 1-propilhexilo, 2-etilheptilo, 6,6-dimetilheptilo, decilo, 1-metilnonilo, 3-metilnonilo, 8-metilnonilo, 3-etiloctilo, 3,7-dimetiloctilo, 7,7-dimetiloctilo, undecilo, 4,8-dimetilnonilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, 3,7,11-trimetildodecilo, hexadecilo, 4,8,12-trimetiltridecilo, 1-metilpentadecilo, 14-metilpentadecilo, 13,13-dimetiltetradecilo, heptadecilo, 15-metilhexadecilo, octadecilo, 1-metilheptadecilo, nonadecilo, eicosilo o 3,7,11,15-tetrametilhexadecilo, y de manera preferida, grupos alquilo que tienen de 2 a 10 átomos de carbono.

En lo anterior, un "grupo alquilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono interpuesto con un heteroátomo", en la definición de R^7 , indica grupos en los cuales un "grupo alquilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono" de los "grupos alquilo que tienen de 1 a 20 átomos de carbono" mencionados anteriormente, pueden ser los mismo o diferentes, y están interpuestos con 1 ó 2 átomos de azufre, átomos de oxígeno o átomos de nitrógeno, los ejemplos de los cuales incluyen grupos alquilo que tienen de 2 a 20 átomos de carbono interpuestos con 1 o dos átomos de azufre tales como metiltiometilo, 1-metiltioetilo, 2-metiltioetilo, etiltiometilo, 1-metiltiopropilo, 2-metiltiopropilo, 3-metiltiopropilo, 2-etiltioetilo, 2-metil-2-metiltioetilo, 1-metiltiobutilo, 2-metiltiobutilo, 3-metiltiobutilo, 2-etiltiopropilo, 3-metil-3-metiltiopropilo, 4-metiltiopentilo, 3-metiltiopentilo, 2-metiltiopentilo, 1-metiltiopentilo, 3,3-dimetiltiobutilo, 2,2-dimetiltiobutilo, 1,1-dimetiltiobutilo, 1-metil-2-metiltiobutilo, 1,3-dimetiltiobutilo, 2,3-dimetiltiobutilo, 2-etiltiobutilo, 1-metiltiohexilo, 2-metiltiohexilo, 3-metiltiohexilo, 4-metiltiohexilo, 5-metiltiohexilo, 1-

340
397

propiltiobutilo, 4-metil-4-metiltiopentilo, 1-metiltioheptilo, 2-metiltioheptilo, 3-metiltioheptilo, 4-metiltioheptilo, 5-metiltioheptilo, 6-metiltioheptilo, 1-propiltiopentilo, 2-etiltiohexilo, 5-metil-5-metiltiohexilo, 3-metiltiooctilo, 4-metiltiooctilo, 5-metiltiooctilo, 6-metiltiooctilo, 1-propiltiohexilo, 2-etiltioheptilo, 6-metil-6-metiltioheptilo, 1-metiltiononilo, 3-metiltiononilo, 8-metiltiononilo, 3-etiltiooctilo, 3-metil-7-metiltiooctilo, 7,7-dimetiltiooctilo, 4-metil-8-metiltiononilo, 3,7-dimetil-11-metiltiododecilo, 4,8-dimetil-12-metiltiotridecilo, 1-metiltiopentadecilo, 14-metiltiopentadecilo, 13-metil-13-metiltiotetradecilo, 15-metiltiohexadecilo, 1-metiltioheptadecilo o 3,7,11-trimetil-15-metiltiohexadecilo; grupos alquilo que tienen de 2 a 20 átomos de carbono interpuestos con 1 ó 2 átomos de oxígeno tales como metiloximetilo, 1-metiloxietilo, 2-metiloxietilo, etiloximetilo, 1-metiloxipropilo, 2-metiloxipropilo, 3-metiloxipropilo, 2-etiloxietilo, 2-metil-2-metiloxietilo, 1-metiloxibutilo, 2-metiloxibutilo, 3-metiloxibutilo, 2-etiloxipropilo, 3-metil-3-metiloxipropilo, 4-metiloxipentilo, 3-metiloxipentilo, 2-metiloxipentilo, 1-metiloxipentilo, 3,3-dimetiloxibutilo, 2,2-dimetiloxibutilo, 1,1-dimetiloxibutilo, 1-metil-2-metiloxibutilo, 1,3-dimetiloxibutilo, 2,3-dimetiloxibutilo, 2-etiloxibutilo, 1-metiloxihexilo, 2-metiloxihexilo, 3-metiloxihexilo, 4-metiloxihexilo, 5-metiloxihexilo, 1-propiloxibutilo, 4-metil-4-metiloxipentilo, 1-metiloxiheptilo, 2-metiloxiheptilo, 3-metiloxiheptilo, 4-metiloxiheptilo, 5-metiloxiheptilo, 6-metiloxiheptilo, 1-propiloxipentilo, 2-etiloxihexilo, 5-metil-5-metiloxihexilo, 3-metiloxioctilo, 4-metiloxioctilo, 5-metiloxioctilo, 6-metiloxioctilo, 1-propiloxihexilo, 2-etiloxiheptilo, 6-metil-6-metiloxiheptilo, 1-metiloxinonilo, 3-metiloxinonilo, B-metiloxinonilo, 3-etiloxioctilo, 3-metil-7-metiloxioctilo, 7,7-dimetiloxioctilo, 4-metil-8-metiloxinonilo, 3,7-dimetil-11-metiloxidodecilo, 4,8-dimetil-12-metiloxitridecilo, 1-metiloxipentadecilo, 14-metiloxipentadecilo, 13-metil-13-metiloxitetradecilo, 15-metiloxihexadecilo, 1-metiloxiheptadecilo o 3,7,11-trimetil-15-metiloxihexadecilo;

grupos alquilo que tienen de 2 a 20 átomos de carbono interpuestos con 1 ó 2 átomos de nitrógeno tales como N-metilaminometilo, 1-(N-metilamino)etilo, 2-(N-metilamino)etilo, N-etilaminometilo, 1-(N-metilamino)propilo, 2-(N-metilamino)propilo, 3-(N-metilamino)propilo, 2-(N-etilamino)etilo, 2-(N,N-dimetilamino)etilo, 1-(N-metilamino)butilo, 2-(N-metilamino)butilo, 3-(N-metilamino)butilo, 2-(N-etilamino)propilo, 3-(N,N-dimetilamino)propilo, 4-(N-metilamino)pentilo, 3-(N-metilamino)pentilo, 2-(N-metilamino)pentilo, 1-(N-metilamino)pentilo, 3-(N,N-dimetilamino)butilo, 2-(N,N-dimetilamino)butilo, 1-(N,N-dimetilamino)butilo, 1-metil-2-(N-metilamino)butilo, 1,3-di(N-metilamino)butilo, 2,3-di(N-metilamino)butilo, 2-(N-etilamino)butilo, 1-(N-metilamino)hexilo, 2-(N-metilamino)hexilo, 3-(N-metilamino)hexilo, 4-(N-metilamino)hexilo, 5-(N-metilamino)hexilo, 1-(N-propilamino)butilo, 4-metil-4-(N-metilamino)pentilo, 1-(N-metilamino)heptilo, 2-(N-metilamino)heptilo, 3-(N-metilamino)heptilo, 4-(N-metilamino)heptilo, 5-(N-metilamino)heptilo, 6-(N-metilamino)heptilo, 1-(N-propilamino)pentilo, 2-(N-etilamino)hexilo, 5-metil-5-(N-metilamino)hexilo, 3-(N-metilamino)octilo, 4-(N-metilamino)octilo, 5-(N-metilamino)octilo, 6-(N-metilamino)octilo, 1-

(N-propilamino)hexilo, 2-(N-etilamino)heptilo, 6-metil-6-(N-metilamino)heptilo, 1-(N-metilamino)nonilo, 3-(N-metilamino)nonilo, 8-N-(metilamino)nonilo, 3-(N-etilamino)octilo, 3-metil-7-(N-metilamino)octilo, 7,7-di(N-metilamino)octilo, 4-metil-8-(N-metilamino)nonilo, 3,7-dimetil-11-(N-metilamino)dodecilo, 4,8-dimetil-12-(N-metilamino)tridecilo, 1-(N-metilamino)pentadecilo, 14-(N-metilamino)pentadecilo, 13-metil-13-(N-metilamino)tetradecilo, 15-(N-metilamino)hexadecilo, 1-(N-metilamino)heptadecilo o 3,7,11-trimetil-15-(N-metilamino)hexadecilo, de manera preferida, grupos alquilo que tienen de 2 a 10 átomos de carbono interpuestos con un heteroátomo, y de manera más preferida, grupos alquilo que tienen de 2 a 5 átomos de carbono interpuestos con un heteroátomo.

En lo anterior, un "grupo alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono sustituidos con un grupo arilo o un grupo heterocíclico aromático", en la definición de R⁷ es un grupo en el cual el "grupo alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono" mencionado anteriormente, puede ser el mismo o diferente, y está sustituido con 1 a 3 "grupos arilo" o "grupos heterocíclicos aromáticos", y de manera preferida, un grupo alquilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono sustituidos con un grupo arilo o un grupo heterocíclico aromático.

Los ejemplos de "grupos arilo" incluyen grupos hidrocarburo aromáticos que tienen de 5 a 14 átomos de carbono, tales como un grupo fenilo, indenilo, naftilo, fenantrenilo o antracenilo, y de manera preferida, un grupo fenilo.

El "grupo arilo" mencionado anteriormente, también pueden condensarse en un anillo con un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, tal como un grupo 2-indanilo.

Un "grupo heterocíclico aromático", indica un "grupo heterocíclico aromático de 5 a 7 miembros" que contiene de 1 a 3 átomos de azufre, átomos de oxígeno o átomos de nitrógeno, los ejemplos de los cuales incluyen grupos heterocíclicos aromáticos tales como un grupo furilo, tienilo, pirrolilo, azepinilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piranilo, piridilo, piridacinilo, pirimidinilo o piracinilo, y de manera preferida un "grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros", que contiene al menos un átomo de nitrógeno y que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, los ejemplos de los cuales incluyen un grupo pirrolilo, azepinilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridacinilo, pirimidinilo o piracinilo.

El "grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros" mencionado anteriormente, puede condensarse en un anillo con otros grupos cíclicos, los ejemplos de los cuales incluyen isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatiinilo, indolizinilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, prinilo, quinolizinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalacinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, carbazolilo, carbolinilo, acridinilo y isoindolinilo, y de manera

348
399

preferida, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatiinilo, indolizinilo, isoindolilo, indolilo o indazolilo.

En lo anterior, un "grupo alquinilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono" en la definición de R^7 , es un grupo alquinilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, los ejemplos de los cuales incluyen un grupo etinilo, 2-propinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 2-butinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-pentinilo, 1-metil-2-pentinilo, 3-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 4-heptinilo, 5-heptinilo, 6-heptinilo, 1-metil-5-hexinilo, 2-metil-5-hexinilo, 3-metil-5-hexinilo, 4-metil-5-hexinilo, 5-metil-3-hexinilo, 1-propil-3-butinilo, 4,4-dimetil-2-pentinilo, 7-octinilo, 1-metil-6-heptinilo, 2-metil-6-heptinilo, 3-metil-6-heptinilo, 4-metil-6-heptinilo, 5-metil-6-heptinilo, 6-metil-4-heptinilo, 1-propil-4-pentinilo, 2-etil-5-hexinilo, 5,5-dimetil-3-hexinilo, 7-noninilo, 3-metil-7-octinilo, 4-metil-7-octinilo, 5-metil-7-octinilo, 6-metil-7-octinilo, 1-propil-5-hexinilo, 2-etil-6-heptinilo, 6,6-dimetil-4-heptinilo, 9-decinilo, 1-metil-8-noninilo, 3-metil-8-noninilo, 8-metil-6-noninilo, 3-etil-7-octinilo, 3,7-dimetil-4-octinilo, 7,7-dimetil-5-octinilo, 10-undecinilo, 4,8-dimetil-6-noninilo, 11-dodecinilo, 12-tridecinilo, 13-tetradecinilo, 14-pentadecinilo, 3,7,11-trimetil-9-dodecinilo, 15-hexadecinilo, 4,8,12-trimetil-10-tridecinilo, 1-metil-14-pentadecinilo, 14-metil-12-pentadecinilo, 13,13-dimetil-12-tetradecinilo, 16-heptadecinilo, 15-metil-13-hexadecinilo, 17-octadecinilo, 1-metil-16-heptadecinilo, 18-nonadecinilo, 19-eicosinilo o 3,7,11,15-tetrametil-13-hexadecinilo, de manera preferida, un grupo alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, y de manera más preferida, un grupo alquinilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono.

En lo anterior, un "grupo alquinilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono interpuestos con un heteroátomo" en la definición de R^7 , indica un grupo en el cual un "grupo alquinilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono" de los "grupos alquinilo que tienen de 2 a 20 átomos de carbono" mencionados anteriormente, pueden ser iguales o diferentes, y está interpuesto con 1 ó 2 átomos de azufre, átomos de oxígeno o átomos de nitrógeno, los ejemplos de los cuales incluyen un grupo alquinilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono interpuesto con 1 ó 2 átomos de azufre tales como 2-metiltioetinilo, 1-metiltio-2-propinilo, 3-metiltio-1-propinilo, 1-metiltio-3-butinilo, 2-metiltio-3-butinilo, 1-etiltio-2-propinilo, 3-metil-3-metiltio-1-propinilo, 4-metiltio-2-pentinilo, 3-metiltio-4-pentinilo, 2-metiltio-3-pentinilo, 1-metiltio-3-pentinilo, 3,3-dimetiltio-1-butinilo, 2,2-dimetiltio-3-butinilo, 1,1-dimetiltio-3-butinilo, 1-metil-2-metiltio-3-butinilo, 2-etiltio-3-butinilo, 1-metiltio-5-hexinilo, 2-metiltio-5-hexinilo, 3-metiltio-5-hexinilo, 4-metiltio-5-hexinilo, 5-metiltio-3-hexinilo, 1-propiltio-2-butinilo, 4-metil-4-metiltio-2-pentinilo, 1-metiltio-6-heptinilo, 2-metiltio-6-heptinilo, 3-metiltio-6-heptinilo, 4-metiltio-6-heptinilo, 5-metiltio-6-heptinilo, 6-metiltio-4-heptinilo, 1-propiltio-4-pentinilo, 2-etiltio-5-hexinilo, 5-metil-5-metiltio-3-hexinilo, 3-metiltio-7-octinilo, 4-metiltio-7-octinilo, 5-metiltio-7-octinilo, 6-metiltio-7-octinilo, 1-propiltio-5-

214
700

hexinilo, 2-etiltio-6-heptinilo, 6-metil-6-metiltio-4-heptinilo, 1-metiltio-8-noninilo, 3-metiltio-8-noninilo, 8-metiltio-6-noninilo, 3-etiltio-7-octinilo, 3-metil-7-metiltio-4-octinilo, 7,7-dimetiltio-5-octinilo, 4-metil-8-metiltio-6-noninilo, 3,7-dimetil-11-metiltio-9-dodecinilo, 4,8-dimetil-12-metiltio-10-tridecinilo, 1-metiltio-14-pentadecinilo, 14-metiltio-12-pentadecinilo, 13-metil-13-metiltio-11-tetradecinilo, 15-metiltio-13-hexadecinilo, 1-metiltio-16-heptadecinilo o 3,7,11-trimetil-15-metiltio-13-hexadecinilo;

un grupo alquinilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono interpuesto con 1 ó 2 átomos de oxígeno tales como 2-metiloxietinilo, 1-metiloxi-2-propinilo, 3-metiloxi-1-propinilo, 2-etiloxietinilo, 1-metiloxi-3-butinilo, 2-metiloxi-3-butinilo, 1-etiloxi-2-propinilo, 3-metil-3-metiloxi-1-propinilo, 4-metiloxi-2-pentinilo, 3-metiloxi-4-pentinilo, 2-metiloxi-4-pentinilo, 1-metiloxi-4-pentinilo, 3,3-dimetiloxi-1-butinilo, 2,2-dimetiloxi-3-butinilo, 1,1-dimetiloxi-3-butinilo, 1-metil-2-metiloxi-3-butinilo, 2-etiloxi-3-butinilo, 1-metiloxi-5-hexinilo, 2-metiloxi-5-hexinilo, 3-metiloxi-5-hexinilo, 4-metiloxi-5-hexinilo, 5-metiloxi-3-hexinilo, 1-propiloxi-3-butinilo, 4-metil-4-metiloxi-2-pentinilo, 1-metiloxi-6-heptinilo, 2-metiloxi-6-heptinilo, 3-metiloxi-6-heptinilo, 4-metiloxi-6-heptinilo, 5-metiloxi-6-heptinilo, 6-metiloxi-6-heptinilo, 1-propiloxi-6-pentinilo, 2-etiloxi-5-hexinilo, 5-metil-5-metiloxi-3-hexinilo, 3-metiloxi-7-octinilo, 4-metiloxi-7-octinilo, 5-metiloxi-7-octinilo, 6-metiloxi-7-octinilo, 1-propiloxi-5-hexinilo, 2-etiloxi-6-heptinilo, 6-metil-6-metiloxi-4-heptinilo, 1-metiloxi-8-noninilo, 3-metiloxi-8-noninilo, 8-metiloxi-6-noninilo, 3-etiloxi-7-octinilo, 3-metil-7-metiloxi-6-octinilo, 7,7-dimetiloxi-5-octinilo, 4-metil-8-metiloxi-6-noninilo, 3,7-dimetil-11-metiloxi-9-dodecinilo, 4,8-dimetil-12-metiloxi-10-tridecinilo, 1-metiloxi-14-pentadecinilo, 14-metiloxi-12-pentadecinilo, 13-metil-13-metiloxi-11-tetradecinilo, 15-metiloxi-13-hexadecinilo, 1-metiloxi-14-heptadecinilo o 3,7,11-trimetil-15-metiloxi-13-hexadecinilo;

un grupo alquinilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono interpuesto con 1 ó 2 átomos de nitrógeno tales como 2-(N-metilamino)etinilo, 1-(N-metilamino)-2-propinilo, 3-(N-metilamino)-1-propinilo, 2-(N-etilamino)etinilo, 2-(N,N-dimetilamino)etinilo, 1-(N-metilamino)-3-butinilo, 2-(N-metilamino)-3-butinilo, 3-(N-metilamino)-1-butinilo, 3-(N-etilamino)-1-propinilo, 3-(N,N-dimetilamino)-1-propinilo, 4-(N-metilamino)-2-pentinilo, 3-(N-metilamino)-4-pentinilo, 2-(N-metilamino)-4-pentinilo, 1-(N-metilamino)-4-pentinilo, 3-(N,N-dimetilamino)-1-butinilo, 2-(N,N-dimetilamino)-3-butinilo, 1-(N,N-dimetilamino)-3-butinilo, 1-metil-2-(N-metilamino)-3-butinilo, 2-(N-etilamino)-3-butinilo, 1-(N-metilamino)-5-hexinilo, 2-(N-metilamino)-5-hexinilo, 3-(N-metilamino)-5-hexinilo, 4-(N-metilamino)-5-hexinilo, 5-(N-metilamino)-3-hexinilo, 1-(N-propilamino)-3-butinilo, 4-metil-4-(N-metilamino)-2-pentinilo, 1-(N-metilamino)-6-heptinilo, 2-(N-metilamino)-6-heptinilo, 3-(N-metilamino)-6-heptinilo, 4-(N-metilamino)-6-heptinilo, 5-(N-metilamino)-6-heptinilo, 6-(N-metilamino)-6-heptinilo, 1-(N-propilamino)-4-pentinilo, 2-(N-etilamino)-5-hexinilo, 5-metil-5-(N-metilamino)-5-hexinilo, 3-(N-metilamino)-7-octinilo, 4-(N-metilamino)-7-octinilo, 5-(N-metilamino)-7-octinilo, 6-(N-metilamino)-7-octinilo, 1-(N-propilamino)-5-hexinilo, 2-(N-etilamino)-6-heptinilo, 6-metil-6-(N-metilamino)-6-heptinilo, 1-(N-metilamino)-8-noninilo, 3-(N-metilamino)-8-noninilo, 8-

(N-metilamino)-6-noninilo, 3-(N-etilamino)-7-octinilo, 3-metil-7-(N-metilamino)-5-octinilo, 7,7-di(N-metilamino)-5-octinilo, 4-metil-8-(N-metilamino)-6-noninilo, 3,7-dimetil-11-(N-metilamino)-9-dodecinilo, 4,8-dimetil-12-(N-metilamino)-10-tridecinilo, 1-(N-metilamino)-14-pentadecinilo, 14-(N-metilamino)-14-pentadecinilo, 13-metil-13-(N-metilamino)-11-tetradecinilo, 15-(N-metilamino)-13-hexadecinilo, 1-(N-metilamino)-16-heptadecinilo o 3,7,11-trimetil-15-(N-metilamino)-15-hexadecinilo, de manera preferida, un grupo alquinilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono interpuesto con un heteroátomo, y de manera más preferida, un grupo alquinilo que tiene de 3 a 5 átomos de carbono interpuesto con un heteroátomo.

En lo anterior, un "grupo alquinilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono sustituidos con un grupo arilo o un grupo heterocíclico aromático" en la definición de R^7 , indica un grupo en el cual el "grupo alquinilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono" mencionado anteriormente, puede ser el mismo o diferente, y está sustituido con 1 a 3 de los "grupos arilo" mencionados anteriormente o los "grupos heterocíclicos aromáticos" mencionados anteriormente, y es de manera preferida un grupo alquinilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono sustituidos con un grupo arilo o un grupo heterocíclico aromático, los ejemplos de los cuales incluyen 2-feniletinilo, 3-fenil-1-propinilo, 1-fenil-2-propinilo, 3-(4-metilfenil)-1-propinilo, 4-fenil-2-butinilo, 3-fenil-1-butinilo, 4-(4-metilfenil)-2-butinilo, 5-fenil-3-pentinilo, 4-fenil-2-pentinilo y 3-fenil-1-pentilo.

En lo anterior, un "grupo alquenoilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono" en la definición de R^7 , es un grupo alquenoilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, los ejemplos de los cuales incluyen un grupo etenilo, 2-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-etil-2-propenilo, 2-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 6-heptenilo, 1-metil-5-hexenilo, 2-metil-5-hexenilo, 3-metil-5-hexenilo, 4-metil-5-hexenilo, 5-metil-5-hexenilo, 1-propil-3-butenilo, 4,4-dimetil-2-pentenilo, 7-octenilo, 1-metil-6-heptenilo, 2-metil-6-heptenilo, 3-metil-6-heptenilo, 4-metil-6-heptenilo, 5-metil-6-heptenilo, 6-metil-6-heptenilo, 1-propil-4-pentenilo, 2-etil-5-hexenilo, 5,5-dimetil-3-hexenilo, 8-nonenilo, 3-metil-7-octenilo, 4-metil-7-octenilo, 5-metil-7-octenilo, 6-metil-7-octenilo, 1-propil-5-hexenilo, 2-etil-6-heptenilo, 6,6-dimetil-4-heptenilo, 9-decenilo, 1-metil-8-nonenilo, 3-metil-8-nonenilo, 8-metil-8-nonenilo, 3-etil-7-octenilo, 3,7-dimetil-7-octenilo, 7,7-dimetil-7-octenilo, 10-undecenilo, 4,8-dimetil-8-nonenilo, 9-dodecenilo, 12-tridecenilo, 13-tetradecenilo, 14-pentadecenilo, 3,7,11-trimetil-11-dodecenilo, 15-hexadecenilo, 4,8,12-trimetil-12-tridecenilo, 1-metil-14-pentadecenilo, 14-metil-14-pentadecenilo, 13,13-dimetil-13-tetradecenilo, 16-heptadecenilo, 15-metil-15-hexadecenilo, 17-octadecenilo, 1-metil-16-heptadecenilo, 18-nonadecenilo, 19-eicosenilo

851
72

o 3,7,11,15-tetrametil-15-hexadecenilo, y de manera preferida, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono.

En lo anterior, un "grupo alquenilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono interpuesto con un heteroátomo" en la definición de R^7 , indica un grupo en el cual un

5 "grupo alquenilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono" de los "grupos alquenilo que tienen de 2 a 20 átomos de carbono" mencionados anteriormente pueden ser iguales o diferentes, y está interpuesto con 1 ó 2 átomos de azufre, átomos de oxígeno o átomos de nitrógeno, los ejemplos de los cuales incluyen un grupo alquenilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono interpuesto con uno o dos átomos de azufre, tales como 1-

10 metiltioetenilo, 2-metiltioetenilo, 1-metiltio-2-propenilo, 2-metiltio-2-propenilo, 3-metiltio-1-propenilo, 2-etiltioetenilo, 2-metil-2-metiltioetenilo, 1-metiltio-3-butenilo, 2-metiltio-3-butenilo, 3-metiltio-3-butenilo, 2-etiltio-2-propenilo, 3-metil-3-metiltio-1-propenilo, 4-metiltio-4-pentenilo, 3-metiltio-4-pentenilo, 2-metiltio-4-pentenilo, 1-metiltio-4-pentenilo, 3,3-dimetiltio-1-butenilo, 2,2-dimetiltio-3-butenilo, 1,1-dimetiltio-3-butenilo, 1-metil-2-metiltio-3-butenilo, 1,3-dimetiltio-3-butenilo, 2,3-dimetiltio-3-butenilo, 2-etiltio-3-butenilo, 1-metiltio-5-hexenilo, 2-metiltio-5-hexenilo, 3-metiltio-5-hexenilo, 4-metiltio-5-hexenilo, 5-metiltio-5-hexenilo, 1-propiltio-3-butenilo, 4-metil-4-metiltio-4-pentenilo, 1-metiltio-6-heptenilo, 2-metiltio-6-heptenilo, 3-metiltio-6-heptenilo, 4-metiltio-6-heptenilo, 5-metiltio-6-heptenilo, 6-metiltio-6-heptenilo, 1-propiltio-4-pentenilo, 2-etiltio-5-hexenilo, 5-metil-5-metiltio-5-hexenilo, 3-metiltio-7-octenilo, 4-metiltio-7-octenilo, 5-metiltio-7-octenilo, 6-metiltio-7-octenilo, 1-propiltio-5-hexenilo, 2-etiltio-6-heptenilo, 6-metil-6-metiltio-6-heptenilo, 1-metiltio-8-nonenilo, 3-metiltio-8-nonenilo, 8-metiltio-8-nonenilo, 3-etiltio-7-octenilo, 3-metil-7-metiltio-7-octenilo, 7,7-dimetiltio-7-octenilo, 4-metil-8-metiltio-8-nonenilo, 3,7-dimetil-limetiltio-11-dodecenilo, 4,8-dimetil-12-metiltio-12-tridecenilo, 1-metiltio-14-pentadecenilo, 14-metiltio-14-pentadecenilo, 13-metil-13-metiltio-13-tetradecenilo, 15-metiltio-15-hexadecenilo, 1-metiltio-16-heptadecenilo o 3,7,11-trimetil-15-metiltio-15-hexadecenilo;

un grupo alquenilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono interpuesto con 1 ó 2 átomos de oxígeno tales como;

30 1-metiloxietenilo, 2-metiloxietenilo, 1-metiloxi-2-propenilo, 2-metiloxi-2-propenilo, 3-metiloxi-2-propenilo, 2-etiloxietenilo, 2-metil-2-metiloxietenilo, 1-metiloxi-3-butenilo, 2-metiloxi-3-butenilo, 3-metiloxi-3-butenilo, 2-etiloxi-2-propenilo, 3-metil-3-metiloxi-2-propenilo, 4-metiloxi-4-pentenilo, 3-metiloxi-4-pentenilo, 2-metiloxi-4-pentenilo, 1-metiloxi-4-pentenilo, 3,3-dimetiloxi-3-butenilo, 2,2-dimetiloxi-3-butenilo, 1,1-dimetiloxi-3-butenilo, 1-metil-2-metiloxi-3-butenilo, 1,3-dimetiloxi-3-butenilo, 2,3-dimetiloxi-3-butenilo, 2-etiloxi-3-butenilo, 1-metiloxi-5-hexenilo, 2-metiloxi-5-hexenilo, 3-metiloxi-5-hexenilo, 4-metiloxi-5-hexenilo, 5-metiloxi-5-hexenilo, 1-propiloxi-3-butenilo, 4-metil-4-metiloxi-4-pentenilo, 1-metiloxi-6-heptenilo, 2-metiloxi-6-heptenilo, 3-metiloxi-6-heptenilo, 4-metiloxi-6-heptenilo, 5-metiloxi-6-heptenilo, 6-metiloxi-6-heptenilo, 1-propiloxi-4-pentenilo, 2-etiloxi-

452
403

5-hexenilo, 5-metil-5-metiloxi-5-hexenilo, 3-metiloxi-7-octenilo, 4-metiloxi-7-octenilo, 5-metiloxi-7-octenilo, 6-metiloxi-7-octenilo, 1-propiloxi-5-hexenilo, 2-etiloxi-6-heptenilo, 6-metil-6-metiloxi-6-heptenilo, 1-metiloxi-8-nonenilo, 3-metiloxi-8-nonenilo, 8-metiloxi-8-nonenilo, 3-etiloxi-7-octenilo, 3-metil-7-metiloxi-7-octenilo, 7,7-dimetiloxi-7-octenilo, 4-metil-8-metiloxi-8-nonenilo, 3,7-dimetil-11-metiloxi-11-dodecenilo, 4,8-dimetil-12-metiloxi-12-tridecenilo, 1-metiloxi-14-pentadecenilo, 14-metiloxi-14-pentadecenilo, 13-metil-13-metiloxi-11-tetradecenilo, 15-metiloxi-15-hexadecenilo, 1-metiloxi-16-heptadecenilo o 3,7,11-trimetil-15-metiloxi-15-hexadecenilo;

un grupo alquenilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono interpuesto con 1 ó 2 átomos de nitrógeno tales como;

1-(N-metilamino)etenilo, 2-(N-metilamino) etenilo, 1-(N-metilamino)-2-propenilo, 2-(N-metilamino)-2-propenilo, 3-(N-metilamino)-2-propenilo, 2-(N-etilamino)etenilo, 2-(N,N-dimetilamino)etenilo, 1-(N-metilamino)-3-butenilo, 2-(N-metilamino)-3-butenilo, 3-(N-metilamino)-3-butenilo, 2-(N-etilamino)-2-propenilo, 3-(N,N-dimetilamino)-2-propenilo, 4-(N-metilamino)-4-pentenilo, 3-(N-metilamino)-4-pentenilo, 2-(N-metilamino)-4-pentenilo, 1-(N-metilamino)-4-pentenilo, 3-(N,N-dimetilamino)-3-butenilo, 2-(N,N-dimetilamino)-3-butenilo, 1-(N,N-dimetilamino)-3-butenilo, 1-metil-2-(N-metilamino)-3-butenilo, 1,3-di(N-metilamino)-3-butenilo, 2,3-di(N-metilamino)-3-butenilo, 2-(N-etilamino)-3-butenilo, 1-(N-metilamino)-5-hexenilo, 2-(N-metilamino)-5-hexenilo, 3-(N-metilamino)-5-hexenilo, 4-(N-metilamino)-5-hexenilo, 5-(N-metilamino)-5-hexenilo, 1-(N-propilamino)-3-butenilo, 4-metil-4-(N-metilamino)-4-pentenilo, 1-(N-metilamino)-6-heptenilo, 2-(N-metilamino)-6-heptenilo, 3-(N-metilamino)-6-heptenilo, 4-(N-metilamino)-6-heptenilo, 5-(N-metilamino)-6-heptenilo, 6-(N-metilamino)-6-heptenilo, 1-(N-propilamino)-4-pentenilo, 2-(N-etilamino)-5-hexenilo, 5-metil-5-(N-metilamino)-3-hexenilo, 3-(N-metilamino)-7-octenilo, 4-(N-metilamino)-7-octenilo, 5-(N-metilamino)-7-octenilo, 6-(N-metilamino)-7-octenilo, 1-(N-propilamino)-5-hexenilo, 2-(N-etilamino)-6-heptenilo, 6-metil-6-(N-metilamino)-6-heptenilo, 1-(N-metilamino)-8-nonenilo, 3-(N-metilamino)-8-nonenilo, 8-(N-metilamino)-8-nonenilo, 3-(N-etilamino)-7-octenilo, 3-metil-7-(N-metilamino)-7-octenilo, 7,7-di(N-metilamino)-5-octenilo, 4-metil-8-(N-metilamino)-8-nonenilo, 3,7-dimetil-11-(N-metilamino)-11-dodecenilo, 4,8-dimetil-12-(N-metilamino)-12-tridecenilo, 1-(N-metilamino)-14-pentadecenilo, 14-(N-metilamino)-14-pentadecenilo, 13-metil-13-(N-metilamino)-13-tetradecenilo, 15-(N-metilamino)-15-hexadecenilo, 1-(N-metilamino)-16-heptadecenilo o 3,7,11-trimetil-15-(N-metilamino)-15-hexadecenilo, y de manera preferida, un grupo alquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono interpuesto con un heteroátomo.

En lo anterior, un "grupo alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono sustituidos con un grupo arilo o un grupo heterocíclico" en la definición de R^7 , es un grupo en el cual el "grupo alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono" mencionado anteriormente, puede ser el mismo o diferente, y esta sustituido con 1 a 3 de los "grupos arilo" mencionados anteriormente o los "grupos heterocíclicos aromáticos" mencionados

404

anteriormente, los ejemplos de los cuales incluyen 2-feniletenilo, 3-fenil-lpropenilo, 1-fenil-2-propenilo, 3-(4-metilfenil)-1-propenilo, 4-fenil-2-butenilo, 3-fenil-1-butenilo, 4-(4-metilfenil)-2-butenilo, 5-fenil-3-pentenilo, 4-fenil-2-pentenilo y 3-fenil-1-pentenilo.

En lo anterior, un "grupo alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono sustituidos con un grupo arilo o un grupo heterocíclico aromático e interpuesto con un heteroátomo" en la definición de R^7 , indica un grupo en el cual el "grupo alquilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono interpuesto con un heteroátomo" mencionado anteriormente, puede ser igual o diferente, y está sustituido con 1 ó 3 de los "grupos arilo" mencionados anteriormente o los "grupos heterocíclicos aromáticos" mencionados anteriormente, los ejemplos de los cuales incluyen un grupo alquilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono interpuesto con 1 ó átomos de azufre sustituidos con un grupo arilo, tal como 1-feniltioetilo, 2-feniltioetilo, 1-feniltio-2-propilo, 2-feniltio-2-propilo, 3-feniltio-1-propilo, 2-(4-metilfenil)tioetilo, 2-metil-2-feniltioetilo, 1-feniltio-3-butilo, 2-feniltio-3-butilo, 3-feniltio-3-butilo, 2-(4-metilfenil) tio-2-propilo, 3-metil-3-feniltio-1-propilo, 4-feniltio-4-pentilo, 3-feniltio-4-pentilo, 2-feniltio-4-pentilo, 1-feniltio-4-pentilo, 3,3-difeniltio-1-butilo, 2,2-difeniltio-3-butilo, 1,1-difeniltio-3-butilo, 1-metil-2-feniltio-3-butilo, 1,3-difeniltio-3-butilo, 2,3-difeniltio-3-butilo, 2-(4-metilfenil) tio-3-butilo, 1-feniltio-5-hexilo, 2-feniltio-5-hexilo, 3-feniltio-5-hexilo, 4-feniltio-5-hexilo, 5-feniltio-5-hexilo, 1-(4-etilfenil)tio-3-butilo, 4-metil-4-feniltio-4-pentilo, 1-feniltio-6-heptilo, 2-feniltio-6-heptilo, 3-feniltio-6-heptilo, 4-feniltio-6-heptilo, 5-feniltio-6-heptilo, 6-feniltio-6-heptilo, 1-(4-etilfenil)tio-4-pentilo, 2-(4-metilfenil)tio-5-hexilo, 5-metil-5-feniltio-5-hexilo, 3-feniltio-7-octilo, 4-feniltio-7-octilo, 5-feniltio-7-octilo, 6-feniltio-7-octilo, 1-(4-etilfenil)tio-5-hexilo, 2-(4-metilfenil)tio-6-heptilo, 6-metil-6-feniltio-6-heptilo, 1-feniltio-8-nonilo, 3-feniltio-8-nonilo, 8-feniltio-8-nonilo, 3-(4-metilfenil)tio-7-octilo, 3-metil-7-feniltio-7-octilo, 7,7-difeniltio-7-octilo, 4-metil-8-feniltio-8-nonilo, 3,7-dimetil-11-feniltio-11-dodecilo, 4,8-dimetil-12-feniltio-12-tridecilo, 1-feniltio-14-pentadecilo, 14-feniltio-14-pentadecilo, 13-metil-13-feniltio-13-tetradecilo, 15-feniltio-15-hexadecilo, 1-feniltio-16-heptadecilo o 3,7,11-trimetil-15-feniltio-15-hexadecilo;

un grupo alquilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono interpuesto con 1 ó 2 átomos de oxígeno sustituidos con un grupo arilo, tal como 1-feniloxietilo, 2-feniloxietilo, 1-feniloxi-2-propilo, 2-feniloxi-2-propilo, 3-feniloxi-2-propilo, 2-etiloxietilo, 2-metil-2-feniloxietilo, 1-feniloxi-3-butilo, 2-feniloxi-3-butilo, 3-feniloxi-3-butilo, 2-etiloxi-2-propilo, 3-metil-3-feniloxi-2-propilo, 4-feniloxi-4-pentilo, 3-feniloxi-4-pentilo, 2-feniloxi-4-pentilo, 1-feniloxi-4-pentilo, 3,3-difeniloxi-3-butilo, 2,2-difeniloxi-3-butilo, 1,1-difeniloxi-3-butilo, 1-metil-2-feniloxi-3-butilo, 1,3-difeniloxi-3-butilo, 2,3-difeniloxi-3-butilo, 2-(4-metilfenil)oxi-3-butilo, 1-feniloxi-5-hexilo, 2-feniloxi-5-hexilo, 3-feniloxi-5-hexilo, 4-feniloxi-5-hexilo, 5-feniloxi-5-hexilo, 1-(4-etilfenil)oxi-3-butilo, 4-metil-4-feniloxi-4-pentilo, 1-feniloxi-6-heptilo, 2-feniloxi-6-heptilo, 3-feniloxi-6-heptilo, 4-feniloxi-6-heptilo, 5-feniloxi-6-heptilo, 6-feniloxi-6-heptilo, 1-(4-etilfenil)oxi-4-pentilo, 2-(4-metilfenil)oxi-5-hexilo, 5-metil-5-feniloxi-5-hexilo, 3-feniloxi-7-octilo, 4-feniloxi-7-octilo, 5-feniloxi-7-octilo, 6-feniloxi-7-octilo, 1-(4-etilfenil)oxi-5-

405

hexilo, 2-(4-metilfenil)oxi-6-heptilo, 6-metil-6-feniloxi-6-heptilo, 1-feniloxi-8-nonilo, 3-feniloxi-8-nonilo, 8-feniloxi-8-nonilo, 3-(4-metilfenil)oxi-7-octilo, 3-metil-7-feniloxi-7-octilo, 7,7-difeniloxi-7-octilo, 4-metil-8-feniloxi-8-nonilo, 3,7-dimetil-11-feniloxi-11-dodecilo, 4,8-dimetil-12-feniloxi-12-tridecilo, 1-feniloxi-14-pentadecilo, 14-feniloxi-14-pentadecilo, 13-metil-13-feniloxi-11-tetradecilo, 15-feniloxi-15-hexadecilo, 1-feniloxi-16-heptadecilo o 3,7,11-trimetil-15-feniloxi-15-hexadecilo; y

un grupo alquilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono interpuesto con 1 ó 2 átomos de nitrógeno sustituidos con un grupo arilo, tal como 1-(N-fenilamino)etilo, 2-(N-fenilamino)etilo, 1-(N-fenilamino)-2-propilo, 2-(N-fenilamino)-2-propilo, 3-(N-fenilamino)-2-propilo, 2-[N-(4-metilfenil)amino]etilo, 2-(N,N-difenilamino)etilo, 1-(N-fenilamino)-3-butilo, 2-(N-fenilamino)-3-butilo, 3-(N-fenilamino)-3-butilo, 2-[N-(4-metilfenil)amino]-2-propilo, 3-(N,N-difenilamino)-2-propilo, 4-(N-fenilamino)-4-pentilo, 3-(N-fenilamino)-4-pentilo, 2-(N-fenilamino)-4-pentilo, 1-(N-fenilamino)-4-pentilo, 3-(N,N-difenilamino)-3-butilo, 2-(N,N-difenilamino)-3-butilo, 1-(N,N-difenilamino)-3-butilo, 1-metil-2-(N-fenilamino)-3-butilo, 1,3-di(N-fenilamino)-3-butilo, 2,3-di(N-fenilamino)-3-butilo, 2-[N-(4-metilfenil)amino]-3-butilo, 1-(N-fenilamino)-5-hexilo, 2-(N-fenilamino)-5-hexilo, 3-(N-fenilamino)-5-hexilo, 4-(N-fenilamino)-5-hexilo, 5-(N-fenilamino)-5-hexilo, 1-[N-(4-etilfenil)amino]-3-butilo, 4-metil-4-(N-fenilamino)-4-pentilo, 1-(N-fenilamino)-6-heptilo, 2-(N-fenilamino)-6-heptilo, 3-(N-fenilamino)-6-heptilo, 4-(N-fenilamino)-6-heptilo, 5-(N-fenilamino)-6-heptilo, 6-(N-fenilamino)-6-heptilo, 1-[N-(4-etilfenil)amino]-4-pentilo, 2-[N-(4-metilfenil)amino]-5-hexilo, 5-metil-5-(N-fenilamino)-3-hexilo, 3-(N-fenilamino)-7-octilo, 4-(N-fenilamino)-7-octilo, 5-(N-fenilamino)-7-octilo, 6-(N-fenilamino)-7-octilo, 1-[N-(4-etilfenil)amino]-5-hexilo, 2-[N-(4-metilfenil)amino]-6-heptilo, 6-metil-6-(N-fenilamino)-6-heptilo, 1-(N-fenilamino)-8-nonilo, 3-(N-fenilamino)-8-nonilo, 8-(N-fenilamino)-8-nonilo, 3-[N-(4-metilfenil)amino]-7-octilo, 3-metil-7-(N-fenilamino)-7-octilo, 7,7-di(N-fenilamino)-5-octilo, 4-metil-8-(N-fenilamino)-8-nonilo, 3,7-dimetil-11-(N-fenilamino)-11-dodecilo, 4,8-dimetil-12-(N-fenilamino)-12-tridecilo, 1-(N-fenilamino)-14-pentadecilo, 14-(N-fenilamino)-14-pentadecilo, 13-metil-13-(N-fenilamino)-13-tetradecilo, 15-(N-fenilamino)-15-hexadecilo, 1-(N-fenilamino)-16-heptadecilo o 3,7,11-trimetil-15-(N-fenilamino)-15-hexadecilo.

En lo anterior, un "grupo cicloalquilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono" en la definición de R^7 , es un grupo cicloalquilo inferior, los ejemplos de los cuales incluyen el "grupo cicloalquilo" mencionado anteriormente, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y de manera preferida, un grupo ciclopropilo.

Paso C1:

En el Paso C1, un compuesto que tiene la fórmula general (X) se produce, y esto se lleva a cabo acilando de manera selectiva sólo uno de los grupos hidroxilo de un compuesto que tiene la fórmula general (VIII), utilizando un compuesto que tiene la

406

fórmula general (IX) en la presencia o ausencia de un solvente inerte y en la presencia de una lipasa.

No hay limitaciones particulares sobre la lipasa utilizada en la reacción mencionada anteriormente, y aunque la lipasa óptima varía dependiendo del tipo del compuesto de materia prima, es preferible una lipasa que se origine de *Pseudomonas* sp., *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas cepacia*, *Chromobacterium viscosum*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae*, *Candida antarctica*, *Candida cylindracea*, *Candida lipolytica*, *Candida rugosa*, *Candida utilis*, *Penicillium roqueforti*, *Rhizopus arrhizus*, *Rhizopus delemar*, *Rhizopus javanicus*, *Rhizomucor miehei*, *Rhizopus niveus*, *Humicola lanuginosa*, *Mucor javanicus*, *Mucor miehei*, *Thermus aquaticus*, *Thermus flavus*, *Thermus thermophilus*, etc., o del páncreas humano, páncreas de cerdo, páncreas porcino y germen de trigo, y de manera más preferida, una que se inmoviliza a partir de *Pseudomonas* sp., un ejemplo de las cuales es la lipasa inmovilizada de *Pseudomonas* sp. (Toyobo). Además de que la enzima es capaz de ser utilizada ya sea parcial o completamente purificada, también puede utilizarse en la forma inmovilizada.

Aunque el compuesto óptimo varía dependiendo del tipo del compuesto de material prima, los ejemplos de los compuestos que tienen la fórmula general (IX) utilizados en la reacción mencionada anteriormente, de manera preferida incluyen ésteres de vinilo de ácidos carboxílicos alifáticos lineales, tales como el éster vinílico del ácido n-hexanoico, éster vinílico del ácido n-heptanoico, éster vinílico del ácido n-pentanoico y éster vinílico del ácido acético, y de manera más preferida, el éster vinílico del ácido n-hexanoico.

Aunque no hay limitaciones particulares en el solvente inerte utilizado en la reacción mencionada anteriormente, un compuesto que tiene la fórmula general (IX) puede utilizarse solo, o aunque el solvente inerte óptimo varía dependiendo del tipo del compuesto de la materia prima, varios tipos de solventes orgánicos y solventes orgánicos que contienen agua pueden utilizarse, los ejemplos preferidos de los cuales incluyen éteres, tales como éter diisopropílico, éter t-butil metílico, éter dietílico o tetrahidrofurano; hidrocarburos alifáticos tales como n-hexano o n-heptano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno o tolueno; o hidrocarburos halogenados tales como diclorometano o 1,2-dicloroetano, de manera más preferida, éteres y particularmente, de manera preferida, éter diisopropílico o éter t-butil metílico.

Aunque varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente utilizado y el tipo de lipasa utilizada y así sucesivamente, la temperatura de reacción es normalmente de -50 a 50°C, y de manera preferida de 0 a 40°C.

Aunque varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente utilizado, el tipo de lipasa utilizada, la temperatura de reacción y así sucesivamente, el tiempo de reacción es normalmente de 15 minutos a 150 horas, y de manera preferida de 30 minutos a 24 horas.

C10
60Paso C2:

En el Paso C2, se produce un compuesto que tiene la fórmula general (XI), y esto se lleva a cabo oxidando un compuesto que tiene la fórmula general (X) en un solvente inerte en la presencia de un agente oxidante.

5 No hay limitaciones particulares sobre la reacción de oxidación en la reacción mencionada anteriormente, con la condición de que sea una reacción de oxidación, en la cual un aldehído se forma a partir de un alcohol primario, y los ejemplos de las reacciones de oxidación incluyen la oxidación de Collins, que se lleva a cabo en diclorometano, utilizando piridina y ácido crómico; oxidación PCC, que se lleva a cabo en diclorometano utilizando clorocromato de piridinio (PCC); oxidación PDC, que se lleva a cabo en diclorometano utilizando dicromato de piridinio (PDC); oxidación DMSO tal como la oxidación de Swern, que se lleva a cabo en diclorometano utilizando un agente electrofílico (tal como anhídrido acético, anhídrido trifluorobutírico, cloruro de tionilo, cloruro de sulfurilo, cloruro de oxalilo, dicitclohexil carbodiimida, difenilceten-p-tolilimina, N,N-dietilaminoacetileno o complejo de trióxido de azufre-piridina) y sulfóxido de dimetilo (DMSO); u oxidación con dióxido de manganeso, que se lleva a cabo en diclorometano o benceno utilizando dióxido de manganeso, y de manera preferida oxidación PCC, oxidación PDC u oxidación de Swern.

Aunque varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente, el tipo de agente oxidante y así sucesivamente, la temperatura de reacción es normalmente de -78 a 80°C, y de manera preferida de -78 a 30°C.

Aunque varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente, el tipo de agente oxidante, la temperatura de reacción y así sucesivamente, el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 48 horas, y de manera preferida de 30 minutos a 24 horas.

Paso C3:

En el Paso C3, se produce un compuesto que tiene la fórmula general (XIII), y esto se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (XI) con un compuesto que tiene la fórmula general (XII) en un solvente inerte en la presencia de una base.

Los ejemplos del solvente inerte utilizado en la reacción mencionado anteriormente, incluye éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de dietilenglicol; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, benceno o xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; y amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o triamida hexametil fosfórica, de manera preferida éteres, y de manera más preferida tetrahidrofurano.

408

No hay limitaciones particulares sobre la base utilizada en la reacción mencionada anteriormente, y los ejemplos incluyen alquil litios tales como metil litio, etil litio, propil litio o butil litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio o carbonato de potasio; bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato de litio, bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio; hidruros de metal alcalino tales como hidruro de litio, hidruro de sodio o hidruro de potasio; hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio; y alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio o t-butoxido de potasio, de manera preferida, hidróxidos de metales alcalinos; y aminas orgánicas tales como trimetil amina, tributil amina, diisopropil etil amina, N-metil morfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, N,N-dimetilanilina, N,N-di-etilanilina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]nona-5-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (DBU), de manera preferida alcóxidos de metales alcalinos, y de manera más preferida, t-butoxido de potasio.

Aunque varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente, el tipo de base y así sucesivamente, la temperatura de reacción es normalmente de -78 a 200°C, de manera preferida de -50 a 150°C, y de manera más preferida 0°C.

Aunque varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente, la base, la temperatura de reacción y así sucesivamente, el tiempo de reacción es normalmente de 15 minutos a 48 horas, y de manera preferida de 30 minutos a 8 horas.

Paso C4:

En el Paso C4, se produce un compuesto que tiene la fórmula general (XIV), y esto se lleva a cabo hidrolizando un compuesto que tiene la fórmula general (XIII) en un solvente inerte en la presencia de una base.

No hay limitaciones particulares sobre el solvente inerte utilizado en la reacción mencionado anteriormente, y los ejemplos incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de dietilenglicol; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol o metil cellosolve; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o triamida hexametil fosfórica; agua; o solventes mezclados de los solventes mencionados anteriormente o solventes mezclados de los solventes mencionados anteriormente y agua, de manera preferida, solventes mezclados de alcoholes, éteres y agua o solventes mezclados de alcoholes y agua, y de manera más preferida, un solvente mezclado de metanol, tetrahidrofurano y agua o un solvente mezclado de metanol y agua.

No hay limitaciones particulares sobre la base utilizada en la reacción mencionada anteriormente, con la condición de que sólo actúe en la reacción de hidrólisis

409

deseada, y los ejemplos incluyen aquéllos similares a las bases utilizadas en el Paso A3 del Procedimiento A mencionado anteriormente, de manera preferida, hidróxidos de metales alcalinos, y de manera más preferida, hidróxido de sodio.

Aunque varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente, el tipo de la base y así sucesivamente, la temperatura de reacción es normalmente de -78 a 150°C, de manera preferida de -50 a 100°C y de manera más preferida, en la vecindad de la temperatura ambiente.

Aunque varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente, la base, la temperatura de reacción y así sucesivamente, el tiempo de reacción es normalmente de 15 minutos a 48 horas, y de manera preferida de 30 minutos a 6 horas.

Paso C5:

En el Paso C5, se produce un compuesto que tiene la fórmula general (XV), y esto se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (XIV) con una base en un solvente inerte.

No hay limitaciones particulares sobre el solvente inerte utilizado en la reacción mencionada anteriormente, y los ejemplos incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol y metil cellosolve; amidas tales como formamida, N,N-dimetil formamida, N,N-dimetilacetamida y triamida hexametil fosfórica; agua; o solventes mezclados de los solventes mencionados anteriormente o solventes mezclados de los solventes mencionados anteriormente y agua, de manera preferida éteres o amidas, y de manera más preferida tetrahidrofurano.

No hay limitaciones particulares sobre la base utilizada en la reacción mencionada anteriormente, con la condición de que se utilice como una base en las reacciones ordinarias, y los ejemplos incluyen aquéllas similares a las bases utilizadas en el Paso A3 del Procedimiento A mencionado anteriormente, de manera preferida, hidróxidos de metales alcalinos, y de manera más preferida, t-butoxido de potasio.

Aunque varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente, el tipo de base y así sucesivamente, la temperatura de reacción es normalmente de -78 a 150°C, de manera preferida de -50 a 100°C, y de manera más preferida de 0°C a temperatura ambiente.

Aunque varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el solvente, la base, la temperatura de reacción y así sucesivamente, el tiempo de reacción es normalmente de 15 minutos a 48 horas, y de manera preferida de 30 minutos a 8 horas.

El Paso C5 puede también llevarse a cabo desprotegiendo el grupo amino del compuesto que tiene la fórmula general (XIV), y a continuación haciéndolo reaccionar

con un agente acilante, tal como N,N-carbonil diimidazol, carbonato de dimetilo o carbonato de dietilo.

Paso C6:

5 En el Paso C6, se produce un compuesto que tiene la fórmula general (II), y esto se lleva a cabo reduciendo un compuesto que tiene la fórmula general (XV) en un solvente inerte en la presencia de un agente reductor, y de manera preferida, mediante la reducción catalítica en una atmósfera de hidrógeno.

10 No hay limitaciones particulares sobre el solvente inerte utilizado en la reacción mencionada anteriormente, y los ejemplos incluyen hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano, ligroína o éter de petróleo; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, benceno o xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo o acetato de dietilo; éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, dimetoxietano o éter dimetílico de dietilenglicol; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o triamida hexametilfosfórica; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol o metil cellosolve; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico o ácido acético; soluciones acuosas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico acuoso o ácido sulfúrico acuoso; o agua o solventes mezclados de los solventes mencionados anteriormente y agua. Estos ejemplos incluyen de manera preferida alcoholes o éteres, y de manera más preferida metanol.

20 No hay limitaciones particulares sobre el agente reductor utilizado en la reacción mencionada anteriormente, con la condición de que se utilice en las reacciones de reducción catalítica ordinaria, y los ejemplos incluyen negro de paladio, paladio-carbono, níquel Raney, óxido de platino, negro de platino, rodio-óxido de aluminio, trifenil fosfina-cloruro de rodio o paladio-sulfato de bario, de manera preferida, paladio-carbono o trifenil fosfina-cloruro de rodio, y de manera más preferida, paladio-carbono al 10%.

30 Aunque no hay limitaciones particulares en la presión de hidrógeno, es normalmente de 1 a 10 atmósferas y de manera preferida 1 atmósfera.

Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo del tipo del compuesto de la materia prima, el solvente, el tipo de agente reductor y así sucesivamente, es normalmente de -20 a 200°C, de manera preferida, de 0 a 100°C, y de manera más preferida, de 20 a 30°C.

35 Aunque el tiempo de reacción varía principalmente dependiendo de la temperatura de reacción, así como del compuesto de la materia prima, los reactivos de la reacción, el tipo de solvente utilizado y así sucesivamente, es normalmente de 5 minutos

4-11

a 96 horas, de manera preferida de 15 minutos a 24 horas, y de manera más preferida de 30 minutos a 2 horas.

Paso C7:

5 En el Paso C7, se produce un compuesto que tiene la fórmula general (XVI), y esto se lleva a cabo hidrolizando un compuesto que tiene la fórmula general (II) en un solvente inerte en la presencia de una base.

10 No hay limitaciones particulares sobre el solvente inerte utilizado en la reacción mencionada anteriormente, y los ejemplos incluyen los mismos solventes utilizados en el Paso A3 descrito previamente, de manera preferida solventes mezclados de alcohol y éter o solventes mezclados de alcohol y agua, y de manera más preferida, un solvente mezclado de metanol y tetrahidrofurano o un solvente mezclado de metanol y agua.

15 No hay limitaciones particulares sobre la base utilizada en la reacción mencionada anteriormente, con la condición de que sólo actúe en la reacción de hidrólisis deseada, y los ejemplos incluyen las mismas bases utilizadas en el Paso A3 del Procedimiento A mencionado anteriormente, de manera preferida, hidróxidos de metales alcalinos, y de manera más preferida hidróxido de potasio o hidróxido de sodio.

20 Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo del tipo del compuesto de la materia prima, el solvente, el tipo de base y así sucesivamente, es normalmente de -78 a 200°C, de manera preferida de 0 a 180°C, y de manera más preferida de 20 a 120°C.

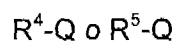
25 Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del compuesto de la materia prima, la base, el solvente, la temperatura de reacción y así sucesivamente, es de manera preferida de 15 minutos a 10 días, y de manera más preferida de 2 horas a 5 días.

Paso C8:

30 En el Paso C8, se produce un compuesto que tiene la fórmula general (III), y esto se lleva a cabo protegiendo un grupo hidroxilo y un grupo amino de un compuesto que tiene la fórmula general (XVI) en un solvente inerte.

35 La protección del grupo hidroxilo y el grupo amino puede típicamente llevarse a cabo de acuerdo con un método conocido comúnmente en la técnica de la síntesis orgánica, tal como Protective Groups in Organic Synthesis (Tercera Edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc.).

Un ejemplo de un método para proteger el grupo amino consiste de hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (XVI) con el siguiente compuesto:



11-12

(en donde R^4 , R^5 y Q son los mismos como se definió previamente) en un solvente inerte (de manera preferida un éter tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de dietilenglicol; o un alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol o metil cellosolve), en la presencia o ausencia de una base (de manera preferida, una amina orgánica tal como trimetil amina, tributil amina, diisopropil etil amina, N-metil morfolina o piridina), y a una temperatura de reacción de -78 a 150°C , de manera preferida de -50 a 100°C y particularmente de manera preferida en la vecindad de la temperatura ambiente, durante 15 minutos a 48 horas, y de manera preferida durante 30 minutos.

Un ejemplo de un método para proteger el grupo hidroxilo incluye hacer reaccionar el compuesto (XVI) con el siguiente compuesto:



(en donde R^6 y Q son los mismos como se definió previamente) en un solvente inerte (de manera preferida, un hidrocarburo halogenado tal como cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano o tetracloruro de carbono; una amida tal como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida o triamida hexametil fosfórica; o un sulfóxido tal como sulfóxido de dimetilo), en la presencia de una base (de manera preferida, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio; o una amina orgánica tal como trimetil amina, tributil amina, diisopropil etil amina, N-metil morfolina o piridina), y a una temperatura de reacción de -78 a 150°C , de manera preferida de -50 a 100°C , y de manera más preferida en la vecindad de la temperatura ambiente, durante 15 minutos a 48 horas y de manera preferida durante 30 minutos.

La protección del grupo amino y la protección del grupo hidroxilo puede llevarse a cabo en cualquier orden, y las reacciones deseadas pueden llevarse a cabo secuencialmente.

Los compuestos deseados de cada paso del Procedimiento C se recuperan de la mezcla de reacción de acuerdo con los métodos ordinarios. Por ejemplo, en el caso de neutralizar de manera adecuada la mezcla de reacción o cuando están presentes impurezas, un solvente orgánico tal como acetato de etilo que no es miscible con agua, se agrega después de eliminar las impurezas mediante filtración, y después de lavar con agua y así sucesivamente, la capa orgánica que contiene el compuesto deseado se separa, y después de secar con sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio anhidro, el compuesto deseado se obtiene destilando el solvente. El compuesto deseado resultante puede separarse y purificarse conforme sea necesario mediante métodos ordinarios de combinación adecuados, tales como recristalización, reprecipitación u otro método utilizado comúnmente para la separación y purificación de compuestos orgánicos, los

5

10

15

20

Procedimiento D



25

En el Paso D1, se produce un compuesto que tiene la fórmula general $\text{C}_n\text{H}_m\text{N}_p\text{O}_q$ se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto que tiene la fórmula $\text{C}_n\text{H}_m\text{N}_p\text{O}_q$ con un compuesto que tiene la fórmula $\text{C}_n\text{H}_m\text{N}_p\text{O}_q$.

45
414

general (XVII) con formalina y clorhidrato de dimetilamina de acuerdo con un método conocido (tal como el método descrito en J. Am. Chem. Soc., 73, 4921 (1951)).

Paso D2:

5 En el Paso D2, se produce un compuesto que tiene la fórmula general (XIX), y esto se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (XVIII) con un haluro de metilo tal como yoduro de metilo para obtener una sal cuaternaria.

10 No hay limitaciones particulares sobre el solvente inerte utilizado en la reacción mencionada anteriormente, y los ejemplos incluyen hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano, ligroína o éter de petróleo; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, benceno o xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o
15 éter dimetílico de dietilenglicol; alquil nitrilos inferiores tales como acetonitrilo o propionitrilo; alquil alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, propanol o butanol; o alquil cetonas inferiores tales como acetona o metil etil cetona, y de manera preferida, alcoholes.

20 Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el tipo de solvente y así sucesivamente, es normalmente de -10 a 200°C y de manera preferida de 0 a 50°C.

25 Aunque el tiempo de reacción varía principalmente dependiendo de la temperatura de reacción, así como el compuesto de la materia prima y el tipo de solvente utilizado, es normalmente de 5 minutos a 96 horas, de manera preferida de 15 minutos a 48 horas, y de manera más preferida de 1 a 8 horas.

Paso D3:

30 En el Paso D3, se produce un compuesto que tiene la fórmula general (XII), y esto se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (XIX) con trifenil fosfina en un solvente inerte.

35 No hay limitaciones particulares sobre el solvente inerte utilizado en la reacción mencionada anteriormente, y los ejemplos incluyen hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano, ligroína o éter de petróleo; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, benceno o xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de dietilenglicol; alquil nitrilos inferiores tales como acetonitrilo o propionitrilo; alquil alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, propanol o butanol; o

414
415

alquil cetonas inferiores tales como acetona o metil etil cetona, de manera preferida, éteres o nitrilos, y de manera más preferida, acetonitrilo.

Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo del compuesto de la materia prima, el tipo de solvente y así sucesivamente, es normalmente de 0 a 200°C, de manera preferida de temperatura ambiente a 150°C, y de manera más preferida de 20 a 100°C.

Aunque el tiempo de reacción varía principalmente dependiendo de la temperatura de reacción, así como el compuesto de la materia prima y el tipo solvente utilizado, es normalmente de 5 minutos a 96 horas, de manera preferida de 15 minutos a 48 horas, y de manera más preferida de 1 a 8 horas.

Los compuestos deseados de cada paso del Procedimiento D se recuperan de la mezcla de reacción de acuerdo con los métodos ordinarios. Por ejemplo, en el caso de neutralizar de manera adecuada la mezcla de reacción o cuando están presentes impurezas, un solvente orgánico tal como acetato de etilo que no es miscible con agua, se agrega después de eliminar las impurezas mediante filtración, y después de lavar con agua y así sucesivamente, la capa orgánica que contiene el compuesto deseado se separa, y después de secar con sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio anhidro, el compuesto deseado se obtiene destilando el solvente. El compuesto deseado resultante puede separarse y purificarse conforme sea necesario mediante métodos ordinarios de combinación adecuados, tales como recristalización, reprecipitación u otro método utilizado comúnmente para la separación y purificación de compuestos orgánicos, los ejemplos de los cuales incluyen cromatografía en columna de absorción utilizando un portador tal como gel de sílice, alúmina o Florisil basado en magnesio-gel de sílice; un método utilizando un absorbente sintético tal como cromatografía en columna de partición, utilizando un portador tal como Sephadex LH-20 (Farmacia), Amberlite XAD-11 (Rohm and Haas) o Diaion HP-20 (Mitsubishi Chemical), un método utilizando cromatografía de intercambio de iones, y un método de cromatografía en columna de fase delantera, fase inversa, utilizando gel de sílice o gel de sílice alquilado (y de manera preferida, cromatografía líquida en columna de alto rendimiento), y eluyendo con un eluyente adecuado.

Además, cuando es necesario separar los isómeros, los isómeros pueden separarse por los medios de separación y purificación mencionados anteriormente a un momento adecuado, ya sea después de la terminación de la reacción de cada paso o después de la terminación del paso deseado.

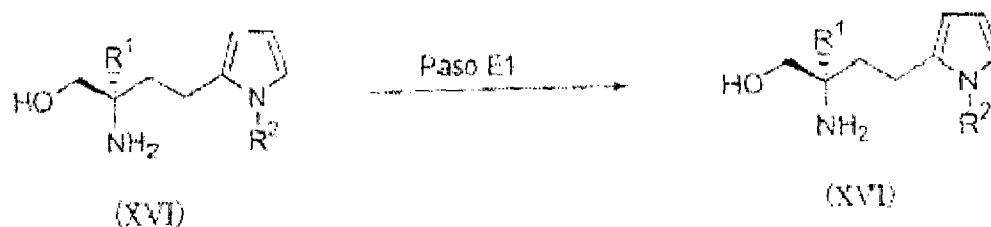
Una materia prima en la forma del compuesto que tiene la fórmula general (XVII), se conoce o puede producirse fácilmente mediante un método conocido o un método similar al mismo.

El Procedimiento E es un procedimiento para incrementar la pureza de un compuesto que tiene la fórmula general (XVI).

100
476

Fórmula Química 15

Procedimiento E



En las fórmulas anteriores, R^1 y R^2 son los mismos como se definió previamente.

Paso E1:

En el Paso E1, la pureza óptica de un compuesto que tiene la fórmula general (XVI) se incrementa, y esto se lleva a cabo tratando un compuesto que tiene la fórmula general (XVI) con un ácido orgánico óptimamente activo en un solvente inerte para formar una sal, seguido por el incremento de la pureza óptica mediante recristalización conforme sea necesario, y tratar con una base para obtener un compuesto que tiene la fórmula general (XVI).

No hay limitaciones particulares sobre el solvente inerte utilizado en la reacción mencionada anteriormente, con la condición de que disuelva la materia prima, y los ejemplos incluyen hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, benceno o xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo o acetato de dietilo; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de dietilenglicol; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol o metil cellosolve; nitrilos tales como acetonitrilo o propionitrilo; agua o solventes mezclados de los solventes mencionados anteriormente y agua, y de manera preferida, alcoholes o solventes mezclados de alcoholes y agua.

No hay limitaciones particulares sobre el ácido orgánico óptimamente activo utilizado en la reacción mencionada anteriormente, y los ejemplos incluyen ácido tartárico, ácido mandélico o ácido canfor-10-sulfónico, y de manera preferida, ácido tartárico.

La sal resultante puede regresarse fácilmente a la forma libre (XVI) mediante un procedimiento de extracción ordinario utilizando un solvente orgánico y una base.

Los compuestos deseados de cada paso del Procedimiento D se recuperan de la mezcla de reacción de acuerdo con los métodos ordinarios. Por ejemplo, en el caso de neutralizar de manera adecuada la mezcla de reacción o cuando están presentes

impurezas, un solvente orgánico tal como acetato de etilo que no es miscible con agua, se agrega después de eliminar las impurezas mediante filtración, y después de lavar con agua y así sucesivamente, la capa orgánica que contiene el compuesto deseado se separa, y después de secar con sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio anhidro, el compuesto deseado se obtiene destilando el solvente. El compuesto deseado resultante puede separarse y purificarse conforme sea necesario, mediante métodos ordinarios de combinación adecuados, tales como recristalización, reprecipitación u otro método utilizado comúnmente para la separación y purificación de compuestos orgánicos, los ejemplos de los cuales incluyen cromatografía en columna de absorción utilizando un portador tal como gel de sílice, alúmina o Florisil basado en magnesio-gel de sílice; un método utilizando un absorbente sintético tal como cromatografía en columna de partición, utilizando un portador tal como Sephadex LH-20 (Pharmacia), Amberlite XAD-11 (Rohm and Haas) o Diaion HP-20 (Mitsubishi Chemical), un método utilizando cromatografía de intercambio de iones, y un método de cromatografía en columna de fase delantera, fase inversa, utilizando gel de sílice o gel de sílice alquilado (y de manera preferida, cromatografía líquida en columna de alto rendimiento), y eluyendo con un eluyente adecuado.

En el caso de utilizar un ingrediente activo de la presente invención en la forma de un compuesto que tiene la fórmula general (I), una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un éster farmacológicamente aceptable del mismo como el terapéutico o profiláctico mencionado anteriormente, el ingrediente activo mismo, o una mezcla con un vehículo o diluyente farmacológicamente aceptable, adecuado, y así sucesivamente, puede administrarse oralmente en la forma de, por ejemplo, una tableta, cápsula, gránulos, polvo o jarabe, o parenteralmente en la forma de una inyección o supositorio y así sucesivamente, y de manera preferida, administrarse oralmente en la forma de una tableta o cápsula.

Estas preparaciones pueden producirse mediante métodos conocidos comúnmente utilizando un aditivo tal como un vehículo (los ejemplos de los cuales incluyen derivados de azúcar tales como lactosa, sucrosa, glucosa, manitol o sorbitol; derivados de almidón tales como almidón de maíz, almidón de papa, α -almidón o dextrina; derivados de celulosa tales como celulosa cristalina; vehículos orgánicos tales como pululano; y, vehículos inorgánicos tales como anhídrido silícico ligero, silicato de aluminio sintético, silicato de calcio o aluminato de metasilicato de magnesio), un lubricante (los ejemplos de los cuales incluyen ácido esteárico y sales metálicas de ácido esteárico tales como estearato de calcio o estearato de magnesio; talco; sílice coloidal; ceras tales como cera de abeja o espermaceti; ácido bórico; ácido adípico; sulfatos tales como sulfato de sodio; glicol; ácido fumárico; benzoato de sodio; DL-leucina; sales de sodio de ácidos grasos; sulfato de laurilo tales como sulfato de laurilo sódico o sulfato de laurilo de magnesio; ácidos silícicos tales como anhídrido silícico o hidruro silícico; y los derivados

478

de almidón mencionados anteriormente), un aglutinante (los ejemplos de los cuales incluyen hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, polivinilpirrolidona, Macrogol y compuestos similares a los vehículos mencionados anteriormente), un desintegrante (los ejemplos de los cuales incluyen derivados de celulosa tales como hidroxipropil celulosa sustituida inferior, carboximetil celulosa, carboximetil celulosa de calcio o carboximetil celulosa sódica reticulada internamente; y almidones y celulosas modificadas químicamente tales como carboximetil almidón, carboximetil almidón sódico y polivinilpirrolidona reticulada), un estabilizante (los ejemplos de los cuales incluyen ésteres del ácido paraoxibenzoico tales como p-hidroxibenzoato de metilo o p-hidroxibenzoato de propilo; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico o alcohol fenil etílico; fenoles tales como cloruro de benzalconio, fenol o cresol; timerosal; ácido deshidroacético y ácido sórbico), o un diluyente.

Aunque varía dependiendo de los síntomas, la edad y así sucesivamente, la dosificación para un adulto humano del ingrediente activo en la forma del compuesto de amino alcohol, sin importar si es administración oral o administración intravenosa, es de 0.0001 mg/kg a 1.0 mg/kg, y de manera preferida de 0.001 mg/kg/día a 0.1 mg/kg.

En el caso de la administración oral, aunque el número de administraciones es normalmente de una a tres veces por día a una vez por semana dependiendo del caso, puesto que la composición farmacéutica de la presente invención tiene estabilidad fisicoquímica, absorptividad biológica y farmacocinética satisfactoria (incluyendo vida media en sangre), tiene la ventaja de permitir que el número de administraciones sea menor que el normal, y el número de administraciones de la misma es de una vez por día a una vez por semana, y de manera preferida, de una vez por día a una vez en tres días.

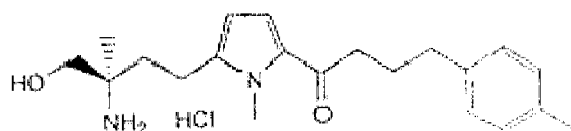
EJEMPLO

En lo siguiente, los Ejemplos y los Ejemplos de prueba se muestran y la presente invención se explica con más detalle, pero el alcance de la presente invención no está limitado a los mismos.

EJEMPLO 1

Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il)butan-1-ol (Compuesto ejemplar No. 19)

Fórmula Química 16



479

(1a) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)-1-(4-(4-metilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano

Se agregaron cloruro de tionilo (9.0 mL, 123 mmoles) y N,N-dimetilformamida (50 µL) una solución del ácido 4-(4-metilfenil)butírico (11.0 g, 62.0 mmoles) en benceno (220 mL) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. Después del enfriamiento de la mezcla a temperatura ambiente, el solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener el cloruro 5-(4-metilfenil)butírico. Una solución de 4-dimetilaminopiridina (15.2 g, 124 mmoles) y el cloruro 4-(4-metilfenil)butírico (12.2 g, 62.0 mmoles) en tolueno (50 mL) se agregó a una solución de (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano (5.00 g, 18.8 mmoles) obtenido en el Ejemplo de referencia 1 en tolueno (150 mL) y la mezcla se agitó a 110°C durante 48 horas. La temperatura de la mezcla regresó a temperatura ambiente y se agregaron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con agua y una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano, 3:2-2:1) para obtener el compuesto del título (5.15 g, rendimiento: 47%).

(1b) Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol

El (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)-1-(4-(4-metilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano (5.15 g, 8.80 mmoles) obtenido en el Ejemplo 1 (1a) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (52 mL) y metanol (52 mL), y se le agregaron agua (52 mL) y monohidrato de hidróxido de litio (3.68 g, 87.7 mmoles), seguido por agitación de la mezcla a 50°C durante 4 horas. Después del enfriamiento, se agregaron agua y cloruro de metileno a la mezcla de reacción para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice básico (tipo NH) (cloruro de metileno:metanol, 100:1) para obtener el (2R)-2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol (2.51 g). Una solución 4N de ácido clorhídrico-dioxano solución (0.42 mL, 1.68 mmoles) se agregó a una solución del (2R)-2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol así obtenido (600 mg, 1.80 mmoles) en metanol (9 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se le agregó acetato de etilo y el cristal precipitado se recolectó mediante filtración. El cristal se lavó con acetato de etilo y se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (500 mg, rendimiento: 86%).

420

Pf: 165-166°C;

$[\alpha]_D -4.848$ (c 1.00, MeOH);

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.06-7.05 (m, 4H), 6.96 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.02 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.65 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 3.55 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 2.74 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.61 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 2.29 (s, 3H), 2.03 (ddd, 1H, J = 13.9, 9.5, 7.3 Hz), 1.94 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.35 (s, 3H);

IR ν_{max} cm^{-1} (KBr): 3345, 3019, 2946, 2919, 2900, 1645, 1499, 1481, 1462, 1381, 1362, 1174, 1067, 1043, 770;

MS (FAB) m/z: 343 ($(\text{M}+\text{H})^+$; cuerpo libre);

Análisis elemental (% para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$),

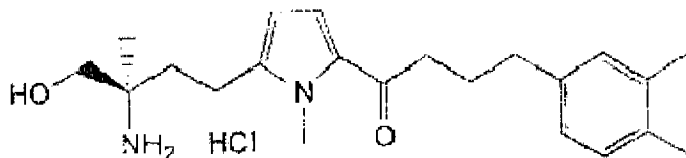
Calculado: C: 65.01, H: 8.31, N: 7.22;

Encontrado: C: 64.58, H: 8.44, N: 7.26.

EJEMPLO 2

Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol (Compuesto ejemplar No. 23)

Fórmula química 17



(2a) (2R)-1-Acetoxy-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-(3,4-dimetilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1a) utilizando el ácido 4-(3,4-dimetilfenil)butírico obtenido en el Ejemplo de referencia 4 y el (2R)-1-acetoxy-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de referencia 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento: 65%).

(2b) Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1b) utilizando el (2R)-1-acetoxy-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-(3,4-dimetilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano obtenido en el Ejemplo 2 (2a) para obtener el compuesto del título (rendimiento: 64%).

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 6.99 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 6.96 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.93 (s, 1H), 6.87 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 6.02 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.65 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 3.55 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 2.76-2.63 (m, 4H), 2.57 (t, 2H, J = 7.3 Hz),

427

2.21 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.93 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 1.99-1.86 (m, 2H), 1.35 (s, 3H);

IR $\nu_{\max}$, cm^{-1} (KBr): 3354, 2947, 2898, 1645, 1502, 1480, 1380, 1354, 1174, 1066, 986, 911, 769;

MS (FAB) m/z: 357 ((M+H)⁺; cuerpo libre);

Análisis elemental (% para C₂₁H₃₀N₂O₂ • HCl),

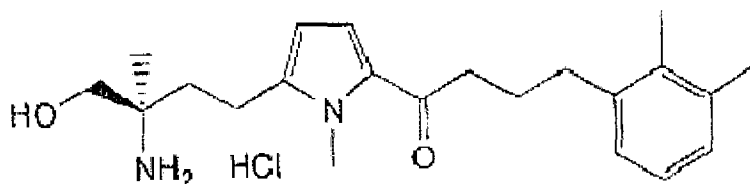
Calculado: C: 67.24, H: 8.46, N: 7.13;

Encontrado: C: 67.09, H: 8.41, N: 7.29.

EJEMPLO 3

Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,3-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol (Compuesto ejemplar No. 20)

Fórmula química 18



(3a) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,3-dimetilfenil)-1-(4-(2,3-dimetilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1a) utilizando el ácido 4-(2,3-dimetilfenil)butírico obtenido en el Ejemplo de referencia 5 y el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de referencia 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento: 69%).

(3b) Clorhidrato del (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,3-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1b) utilizando el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,3-dimetilfenil)-1-(4-(2,3-dimetilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano obtenido en el Ejemplo 3 (3a) para obtener el compuesto del título (rendimiento: 84%).

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 6.97 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 6.95-6.91 (m, 3H), 6.05 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.64 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 3.54 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 2.78 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.73-2.63 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 3H), 1.34 (s, 3H);

IR $\nu_{\max}$ cm^{-1} (KBr): 3387, 3104, 2948, 2896, 1641, 1589, 1481, 1462, 1384, 1362, 1072, 769;

MS (FAB) m/z: 357 ((M+H)⁺; cuerpo libre);

Análisis elemental (% para C₂₂H₃₃N₂O₂ • HCl),

424
422

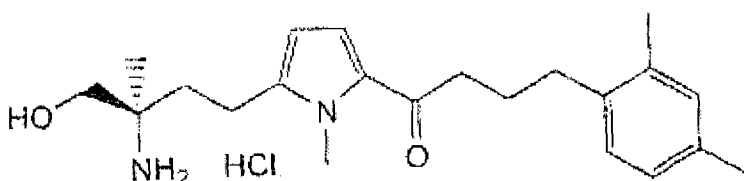
Calculado: C: 67.24, H: 8.75, N: 6.84, Cl: 9.02;

Encontrado: C: 67.10, H: 8.75, N: 6.89, Cl: 8.84.

EJEMPLO 4

Clorhidrato del (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol (Compuesto ejemplar No. 21)

Fórmula química 19



(4a) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,4-dimetilfenil)-1-(4-(2,4-dimetilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1a) utilizando el ácido 4-(2,4-dimetilfenil)butírico obtenido en el Ejemplo de referencia 6 y el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de referencia 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento: 63%).

(4b) Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,4-dimetilfenil)-butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1b) utilizando el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(2,4-dimetilfenil)-1-(4-(2,4-dimetilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano obtenido en el Ejemplo 4 (4a) para obtener el compuesto del título (rendimiento: 62%).

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 6.99 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz), 6.98 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.92 (s, 1H), 6.88 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.03 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz), 3.87 (s, 3H), 3.65 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 3.55 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 2.78 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.61 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 2.24 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 3H), 1.35 (s, 3H);

IR ν_{max} cm^{-1} (KBr): 3353, 3014, 2974, 2948, 2918, 2898, 1645, 1501, 1480, 1461, 1381, 800;

MS (FAB) m/z : 357 ($(\text{M}+\text{H})^+$; cuerpo libre);

Análisis elemental (% para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$),

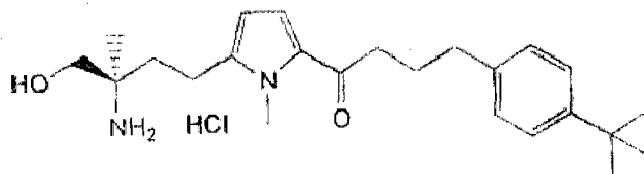
Calculado: C: 67.24, H: 8.46, N: 7.13;

Encontrado: C: 64.75, H: 8.36, N: 6.95.

EJEMPLO 5**Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-tbutilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol (Compuesto ejemplar No. 36)**

5

Fórmula química 20

**(5a) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-t-butilfenil)-1-(4-(4-t-butilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano**

10

La reacción se llevó a cabo de una manera similar a (1a) utilizando el ácido 4-(4-t-butilfenil)butírico obtenido en el Ejemplo de referencia 7 y el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de referencia 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento: 59%).

15

(5b) Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-t-butilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1b) utilizando el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-t-butilfenil)-1-(4-(4-t-butilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano obtenido en el Ejemplo 5 (5a) para obtener el compuesto del título (rendimiento: 62%).

^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz): δ 7.29 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.10 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 6.96 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz), 6.02 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz), 3.86 (s, 3H), 3.65 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz), 3.55 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz), 2.75 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 2.65-2.71 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 1.86-2.06 (m, 4H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (s, 9H);

IR ν_{max} cm^{-1} (KBr): 3369, 2956, 1647, 1479, 1460, 1382, 1063, 1041;

25

MS (FAB) m/z : 385 ($(\text{M}+\text{H})^+$; cuerpo libre);

Análisis elemental (% para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$),

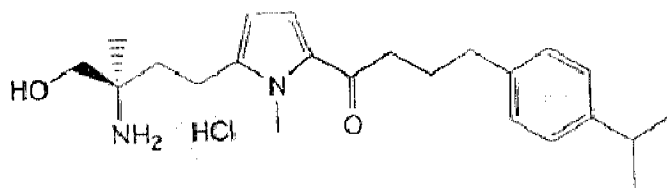
Calculado: C: 68.47, H: 8.86, N: 6.65;

Encontrado: C: 67.89, H: 9.04, N: 6.64.

30

EJEMPLO 6**Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-isopropilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol (Compuesto ejemplar No. 33)**

Fórmula química 21



(6a) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-isopropilfenil)-1-(4-(4-isopropilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1a) utilizando el ácido 4-(4-isopropilfenil)butírico obtenido en el Ejemplo de referencia 8 y el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de referencia 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento: 58%).

(6b) Clorhidrato del (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-isopropilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1b) utilizando el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-isopropilfenil)-1-(4-(4-isopropilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano obtenido en el Ejemplo 6 (6a) para obtener el compuesto del título (rendimiento: 59%).

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.13 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.97 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 6.10 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.65 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 3.55 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 2.85 (tt, 1H, J = 7.3, 7.3 Hz), 2.75 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.72-2.67 (m, 2H), 2.63 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.94 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 1.34 (s, 3H), 1.22 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 1.22 (d, 3H, J = 7.3 Hz);

IR ν_{max} cm^{-1} (KBr): 3348, 3208, 3008, 2956, 2897, 1646, 1480, 1460, 1382, 1175, 1057, 1041, 987, 917, 811, 771;

MS (FAB) m/z: 371 ((M+H)⁺; cuerpo libre);

Análisis elemental (% para $C_{21}H_{30}N_2O_2 \cdot HCl$),

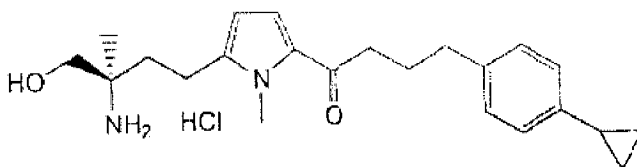
Calculado: C: 66.12, H: 8.73, N: 6.71;

Encontrado: C: 65.93, H: 8.76, N: 6.77

EJEMPLO 7

Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-ciclopropilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol (Compuesto ejemplar No. 30)

Fórmula química 22



125

(7a) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metil-5-[4-(4-ciclopropilfenil)-1-[4-(4-ciclopropilfenil)butanoiloxi]but-1-enil]pirrol-2-il)butano

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1a) utilizando el ácido 4-(4-ciclopropilfenil)butírico obtenido en el Ejemplo de referencia 9 y el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de referencia 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento: 54%).

(7b) Clorhidrato del (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-ciclopropilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1b) utilizando el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metil-5-[4-(4-ciclopropilfenil)-1-[4-(4-ciclopropilfenil)butanoiloxi]but-1-enil]pirrol-2-il)butano obtenido en el Ejemplo 7 (7a) para obtener el compuesto del título (rendimiento: 84%).

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.05 (d, 2H, J = 8.3Hz), 6.98-6.95 (m, 3H), 6.02 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.65 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 3.55 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 2.75-2.67 (m, 4H), 2.60 (t, 2H, J = 7.3Hz), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.35 (s, 3H), 0.93-0.87 (m, 2H), 0.64-0.60 (m, 2H); MS (FAB) m/z: 369 ((M+H)⁺; cuerpo libre);

Análisis elemental (% para C₂₃H₃₂N₂O₂·HCl·0.5H₂O),

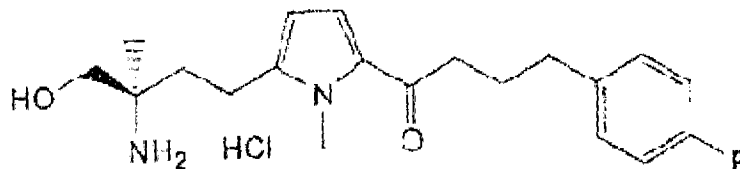
Calculado: C: 66.73, H: 8.28, N: 6.77;

Encontrado: C: 66.85, H: 8.14, N: 6.89.

EJEMPLO 8

Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-fluorofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol (Compuesto ejemplar No. 3)

Fórmula química 23



(8a) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-fluorofenil)-1-[4-(4-fluorofenil)butanoiloxi]but-1-enil]pirrol-2-il}butano

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1a) utilizando el ácido 5-(4-fluorofenil)butírico obtenido en el Ejemplo de referencia 10 y el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de referencia 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento: 17%).

(8b) Clorhidrato del (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-fluorofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol

426

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1b) utilizando el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-fluorofenil)-1-(4-(4-fluorofenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano obtenido en el Ejemplo 8 (8a) para obtener el compuesto del título (rendimiento: 29%).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.24-7.20 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.99 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 5.94 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 5.50 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.48 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 3.43 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 2.71 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.64-2.57 (m, 4H), 1.88-1.79 (m, 4H), 1.21 (s, 3H);

IR $\nu_{\max}$ cm⁻¹ (KBr): 3366, 3175, 2942, 2688, 2573, 1636, 1509, 1483, 1459, 1381, 1217, 1059, 988, 775;

MS (FAB) m/z: 347 ((M+H)⁺; cuerpo libre);

Análisis elemental (% para C₂₀H₂₇N₂O₂F•HCl),

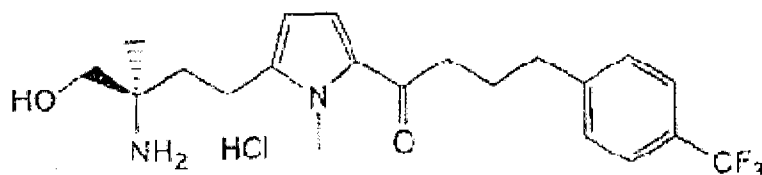
Calculado: C: 62.74, H: 7.37, N: 7.32;

Encontrado: C: 62.68, H: 7.07, N: 7.37.

EJEMPLO 9

Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-trifluorometilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol (Compuesto ejemplar No. 66)

Fórmula química 24



(9a) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-trifluorometilfenil)-1-(4-(4-trifluorometilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1a) utilizando el ácido 4-(4-trifluorometilfenil)butírico obtenido en el Ejemplo de referencia 11 y el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de referencia 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento: 28%).

(9b) Clorhidrato del (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-trifluorometilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1b) utilizando el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-trifluorometilfenil)-1-(4-(4-trifluorometilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano obtenido en el Ejemplo 9 (9a) para obtener el compuesto del título (rendimiento: 56%).

427

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.51 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.28 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.79 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz), 5.92 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz), 3.83 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.76-2.65 (m, 6H), 2.05-1.95 (m, 4H), 1.60 (s amplio, 3H), 1.38 (s, 3H);

IR ν_{max} cm^{-1} (KBr): 3362, 2947, 1645, 1480, 1325, 1174, 1129, 1067;

MS (FAB) m/z : 397 ($(\text{M}+\text{H})^+$; cuerpo libre);

Análisis elemental (% para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$),

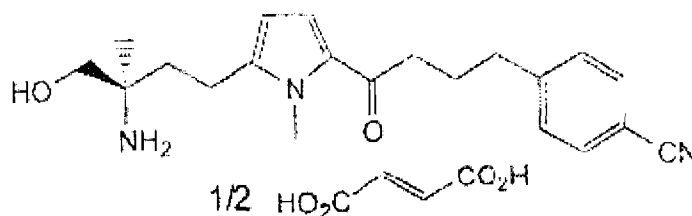
Calculado: C: 55.94, H: 6.71, N: 6.21;

Encontrado: C: 55.99, H: 6.51, N: 6.28.

EJEMPLO 10

$\frac{1}{2}$ fumarato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-cianofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol (Compuesto ejemplar No. 73)

Fórmula química 25



(10a) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-cianofenil)-1-(4-(4-cianofenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1a) utilizando el ácido 4-(4-cianofenil)butírico obtenido en el Ejemplo de referencia 12 y el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de referencia 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento: 74%).

(10b) $\frac{1}{2}$ fumarato del (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-cianofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol

El (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-cianofenil)-1-(4-(4-cianofenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano (4.10 g, 6.90 mmoles) obtenido en el Ejemplo 10 (10a) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (10 mL) y metanol (10 mL), y se le agregaron agua (10 mL) y monohidrato de hidróxido de litio (2.90 g, 69 mmoles), seguido por agitación de la mezcla a 80°C durante 1 hora. Después del enfriamiento, se agregaron agua y cloruro de metileno a la mezcla de reacción para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice básico (tipo NH) (cloruro de metileno:metanol, 100:1) para obtener el (2R)-2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-cianofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol (1.90 g, rendimiento: 79%). Una

solución de ácido fumárico (0.630 g, 5.40 mmoles) en metanol (10 mL) se agregó a una solución del (2R)-2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-cianofenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol así obtenido (1.90 g, 5.40 mmoles) en metanol (10 mL) bajo enfriamiento con hielo.

Después de que el metanol se evaporó bajo presión reducida, el residuo se disolvió en una pequeña cantidad de metanol, se agregó al mismo acetato de etilo y la recristalización se llevó a cabo para obtener un cristal crudo (1.29 g) del compuesto del título. La recristalización del cristal crudo así obtenido (1.29 g) se llevó a cabo nuevamente utilizando metanol para obtener el compuesto del título (1.01 g, rendimiento: 45%) como un cristal blanco.

^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz): δ 7.62 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.39 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 6.99 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz), 6.65 (s, 1H), 6.02 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz), 3.85 (s, 3H), 3.62 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 3.54 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 2.65-2.80 (m, 6H), 1.96-2.04 (m, 3H), 1.85-1.93 (m, 1H), 1.32 (s, 3H);

IR ν_{max} , cm^{-1} (KBr): 3402, 3275, 2582, 2228, 2135, 1644, 1567, 1548, 1381, 1361;

MS (FAB) m/z : 354 ($(\text{M}+\text{H})^+$; cuerpo libre);

Análisis elemental (% para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.5 (\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4)\text{H}_2\text{O}$)

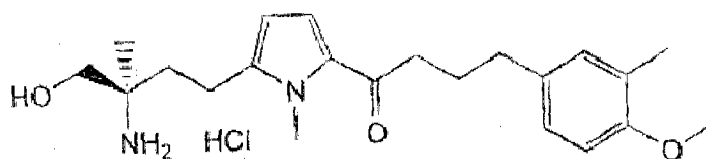
Calculado: C: 64.32, H: 7.27, N: 9.78;

Encontrado: C: 64.67, H: 6.92, N: 9.82.

EJEMPLO 11

Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metil-4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol (Compuesto ejemplar No. 57)

Fórmula química 26



(11a) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metil-4-metoxifenil)-1-(4-(3-metil-4-metoxifenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1a) utilizando el ácido 4-(3-metil-4-metoxifenil)butírico obtenido en el Ejemplo de referencia 13 y el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de referencia 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento: 37%).

429

(11b) Clorhidrato del (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metil-4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo 1 (1b) utilizando el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metil-4-metoxifenil)-1-(4-(3-metil-4-metoxifenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano obtenido en el Ejemplo 11 (11a) para obtener el compuesto del título (rendimiento: 64%).

^1H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 8.00 (amplio, 3H), 6.98-6.95 (m, 3H), 6.81 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 5.94 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz), 5.53 (t, 1H, $J = 5.1$ Hz), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.52-3.42 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 4H), 2.60-2.48 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.89-1.78 (m, 4H), 1.23 (s, 3H);

IR ν_{max} cm^{-1} (KBr): 3365, 2999, 2837, 1630, 1505, 1486, 1463, 1375, 1253, 1228, 1133, 1067, 1032, 904;

MS (FAB) m/z : 373 ($(M+H)^+$; cuerpo libre);

Análisis elemental (% para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$),

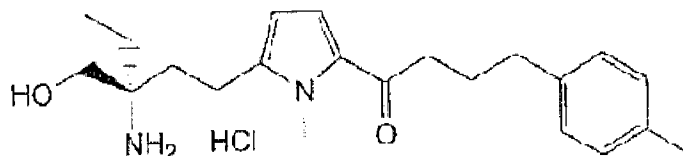
Calculado: C: 64.61, H: 8.13, N: 6.85;

Encontrado: C: 63.78, H: 8.16, N: 6.69.

EJEMPLO 12

Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol (Compuesto ejemplar No. 165)

Fórmula química 27



(12a) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)-1-(4-(4-metilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano

Una solución de la 4-dimetilaminopiridina (1.17 g, 11.8 mmoles) y el cloruro 4-(4-metilfenil)butírico (1.06 g, 5.90 mmoles) en tolueno (5 mL) se agregó a una solución del (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-etil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano (444 mg, 1.60 mmoles) obtenido en el Ejemplo de referencia 2 en tolueno (15 mL) y la mezcla se agitó a 110°C durante 72 horas. La temperatura de la mezcla regresó a la temperatura ambiente y se agregaron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con agua y una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano, 3:2-2:1) para obtener el compuesto del título (377 mg, rendimiento: 40%).

274
430

(12b) Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol

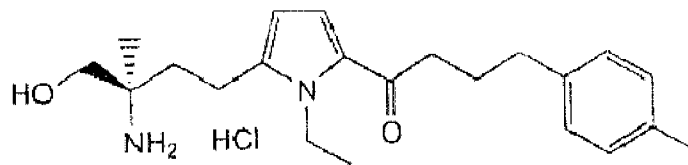
El (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)-1-(4-(4-metilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano (372 mg, 0.620 mmoles) obtenido en el Ejemplo 12 (12a) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (5 mL) y metanol (5 mL), y se le agregaron agua (5 mL) y monohidrato de hidróxido de litio (260 mg, 6.20 mmoles), seguido por agitación de la mezcla a 50°C durante 4 horas. Después del enfriamiento, se agregó agua a la mezcla de reacción y se le agregó cloruro de metileno para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice básico (tipo NH) (cloruro de metileno:metanol, 100:1) para obtener el (2R)-2-amino-2-etil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol crudo (206 mg). Se agregó una solución 4N de ácido clorhídrico-dioxano (0.135 mL, 0.54 mmoles) a una solución del producto crudo así obtenido en metanol (5.0 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se le agregó acetato de etilo y el cristal precipitado se recolectó mediante filtración. El cristal se lavó con acetato de etilo y se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (212 mg, rendimiento: 88%).

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.06 (m, 4H), 6.97 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 6.02 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.65 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 3.61 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 2.74 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.69-2.64 (m, 2H), 2.61 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.28 (s, 3H), 2.04-1.90 (m, 4H) 1.81-1.71 (m, 2H), 1.01 (t, 3H, J = 7.4 Hz); MS (FAB) m/z: 357 ((M+H)⁺; cuerpo libre).

EJEMPLO 13

Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-etil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol (Compuesto ejemplar No. 92)

Fórmula química 28



(13a) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-etil-5-[4-(4-metilfenil)-1-(4-(4-metilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano

Una solución de la 4-dimetilaminopiridina (1.30 g, 10.6 mmoles) y el cloruro 4-(4-metilfenil)butírico (1.05 g, 5.3 mmoles) en tolueno (10 mL) se agregó a una solución del (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-etilpirrol-2-il)butano (500 mg, 1.80 mmoles) obtenido en el Ejemplo de referencia 3 en tolueno (20 mL) y la mezcla se agitó a 110°C

durante 78 horas. La temperatura de la mezcla regresó a temperatura ambiente y se agregaron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con agua y una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano, 3:2) para obtener el compuesto del título (751 mg, rendimiento: 70%).

(13b) Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-etil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol

El (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-etil-5-[4-(4-metilfenil)-1-(4-(4-metilfenil)butanoiloxi)but-1-enil]pirrol-2-il}butano (750 mg, 1.20 mmoles) obtenido en el Ejemplo 13 (13a) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (7 mL) y metanol (7 mL), y se le agregaron agua (7 mL) y monohidrato de hidróxido de litio (530 mg, 12.6 mmoles) seguido por agitación de la mezcla a 50°C durante 7 horas. Después del enfriamiento, se agregan agua y cloruro de metileno a la mezcla de reacción para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice básico (tipo NH) (cloruro de metileno:metanol, 97:3) para obtener el (2R)-2-amino-2-metil-4-{1-etil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol crudo (251 mg). Se agregó una solución 4N de ácido clorhídrico-dioxano (0.360 mL, 1.40 mmoles) a una solución del producto crudo así obtenido en etanol (5 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se le agregó acetato de etilo y el cristal precipitado se recolectó mediante filtración. El cristal se lavó con acetato de etilo y se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (215 mg, rendimiento: 44%).

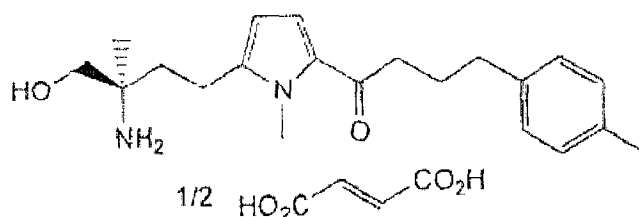
^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7.90 (s amplio, 2H), 7.11-7.04 (m, 4H), 7.00 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz), 5.95 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz), 5.53 (s amplio, 1H), 4.30 (c, 2H, $J = 7.0$ Hz), 3.53-3.39 (m, 2H), 2.72 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 2.64 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz), 2.55 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 2.26 (s, 3H), 1.95-1.78 (m, 4H), 1.22 (s, 3H), 1.18 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz);

MS (FAB) m/z : 357 ($(M+H)^+$; cuerpo libre).

EJEMPLO 14

$\frac{1}{2}$ fumarato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol 1/2 (Compuesto ejemplar No. 19)

Fórmula química 29



Se agregó ácido fumárico (94.9 mg, 0.82 mmoles) a una solución del (2R)-2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol (560 mg, 1.6 mmoles) obtenido en el Ejemplo 1 (1b) en etanol (18 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se dejó reposar durante 15 horas. El cristal precipitado se recolectó mediante filtración para obtener el compuesto del título (622.7 mg, rendimiento: 95%).

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.08-7.03 (m, 4H), 6.96 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz), 6.65 (s, 0.5x2H), 6.01 (d, 1H, $J = 4.3$ Hz), 3.85 (s, 3H), 3.62 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz), 3.54 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz), 2.73 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 2.69 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz), 2.60 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 2.28 (s, 3H), 2.01-1.84 (m, 4H), 1.32 (s, 3H); MS (FAB) m/z : 343 ($(\text{M}+\text{H})^+$; cuerpo libre);

Análisis elemental (% para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.5\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$),

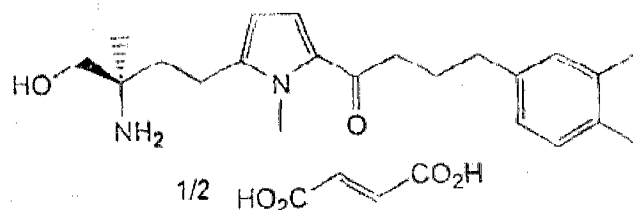
Calculado: C: 68.97, H: 8.05, N: 6.99;

Encontrado: C: 69.06, H: 7.82, N: 7.08.

EJEMPLO 15

1/2 fumarato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol (Compuesto ejemplar No. 23)

Fórmula química 30



El (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-(3,4-dimetilfenil)butanoiloxy)but-1-enil]pirrol-2-il}butano (29.6 g, 48.1 mmoles) obtenido en el Ejemplo 2 (2a) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (100 mL) y metanol (100 mL), y se le agregó agua (100 mL) y monohidrato de hidróxido de litio (20.2 g, 481 mmoles), seguido por agitación de la mezcla a 60°C durante 5 horas. Después del enfriamiento, se agregaron agua y cloruro de metileno a la mezcla de reacción para separarla. Una fase orgánica se separó y después se lavó con una solución saturada acuosa de NaCl, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice básico (tipo NH) (cloruro de metileno:metanol, 100:1) para obtener el (2R)-2-amino-2-metil-4-{1-

metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol (13.2 g, rendimiento: 77%). Una solución de ácido fumárico (244 g, 2.10 mmoles) en metanol (5 mL) se agregó a una solución del (2R)-2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol obtenido (1.50 g, 4.21 mmoles) en metanol (16 mL) bajo enfriamiento con hielo.

Después, el metanol se evaporó bajo presión reducida, el residuo se disolvió en una pequeña cantidad de metanol, se le agregó acetato de etilo y la recrystalización se llevó a cabo para obtener un cristal crudo (1.51 g) del compuesto del título. El cristal crudo obtenido (1.51 g), se sometió nuevamente a recrystalización utilizando metanol y acetato de etilo para obtener el compuesto del título (1.23 g, rendimiento: 71%) como un cristal blanco.

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 6.98 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.93 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz), 6.91 (s, 1H), 6.86 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.63 (s, 1H), 6.00 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz), 3.84 (s, 3H), 3.62 (d, 1H, $J = 11.3$ Hz), 3.53 (d, 1H, $J = 11.3$ Hz), 2.74-2.66 (m, 4H), 2.57 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 2.21 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.06-1.83 (m, 4H), 1.32 (s, 3H);

IR ν_{max} cm^{-1} (KBr): 3276, 2945, 2900, 1645, 1543, 1411, 1355, 1216, 1157, 986, 804, 669, 536;

MS (FAB) m/z : 357 ($(\text{M}+\text{H})^+$; cuerpo libre);

Análisis elemental (% para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.5 (\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4)$),

Calculado: C: 69.54, H: 8.27, N: 6.76;

Encontrado: C: 69.40, H: 8.44, N: 6.73.

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

(2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano

(1a) (2R)-2-t-Butoxicarbonilamino-3-n-hexanoiloxi-2-metil-1propanol

El 2-t-Butoxicarbonilamino-2-metilpropan-1,3-diol (20.0 g, 97.4 mmoles) se suspendió en éter isopropílico (200 mL), y se le agregaron 16.3 mL (0.100 moles) de hexanoato de vinilo y lipasa [lipasa inmovilizada de *Pseudomonas* sp., fabricada por TOYOBO Co., Inc., 0.67 U/mg] (0.8 g), seguido por agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 10:1-2:1) para obtener el compuesto del título (25.0 g, rendimiento: 85%).

El (2R)-2-t-butoxicarbonilamino-3-n-hexanoiloxi-2-metil-1-propanol así obtenido se analizó mediante columna de HPLC ópticamente activa para el análisis [ChiralCel OF (0.46 cm X 25 cm), fabricada por Daicel Chemical Industries, solvente de elusión hexano:2-propanol, 70:30, velocidad de flujo 0.5 mL/minuto] y se determinó la pureza óptica (85%ee). El tiempo de retención de la forma 2S fue de 8.2 minutos y el tiempo de retención de la forma 2R fue de 10.5 minutos.

43
134

$[\alpha]_D -8.5$ (c 1.86, CHCl_3);

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.86 (s, 1H), 4.25 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz), 4.19 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz), 3.86 (s amplio, 1H), 3.70-3.55 (m, 2H), 2.36 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 1.44 (s, 9H), 1.40-1.30 (m, 4H) 1.25 (s, 3H), 0.90 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz);

IR ν_{max} cm^{-1} (Película Líquida): 3415, 3380, 2961, 2935, 2874, 1721, 1505, 1458, 1392, 1368, 1293, 1248, 1168, 1076;

MS (FAB) m/z : 304 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(1b) (2S)-2-t-Butoxicarbonilamino-3-n-hexanoiloxi-2-metil-1propanal

Se agregaron tamices moleculares 4A (220 g) y clorocromato de piridinio (43.6 g, 0.202 moles) a una solución del (2R)-2-t-butoxicarbonilamino-3-n-hexanoiloxi-2-metil-1-propanol (30.7 g, 0.101 moles) obtenido en el Ejemplo de referencia 1 (la) en cloruro de metileno (600 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó éter a la mezcla de reacción, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 10:1-5:1) para obtener el compuesto del título (28.8 g, rendimiento: 95%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.45 (s, 1H), 5.26 (s amplio, 1H), 4.44 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz), 4.32 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz), 2.32 (t, 2H, $J = 7.46$ Hz), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.38 (s, 3H), 1.40-1.25 (m, 4H), 0.90 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz);

IR ν_{max} cm^{-1} (Película Líquida): 3367, 2961, 2935, 2874, 1742, 1707, 1509, 1458, 1392, 1369, 1290, 1274, 1254, 1166, 1100, 1078;

MS (FAB) m/z : 302 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(1c) Yoduro de (1-Metilpirrol-2-il)metiltrifenilfosfonio

Una mezcla de una solución al 35% de formaldehído acuoso (20.8 mL, 264 mmoles) y clorhidrato de dimetilamina (22.7 g, 278 mmoles) se agregó a 1-metilpirrol (21.4 g, 264 mmoles) bajo enfriamiento con hielo con agitación durante 1 hora y 30 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (150 mL) y éter a la mezcla de reacción para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (cloruro de metileno:metanol, 10:1) para obtener el 2-(N,N-dimetilaminometil)-1-metilpirrol (31.5 g, rendimiento: 86%). Se agregó yoduro de metilo (16.2 mL, 260 mmoles) a una solución de 2-(N,N-dimetilaminometil)-1-metilpirrol (30.0 g, 217 mmoles) en etanol (220 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó acetato de etilo (220 mL) a la mezcla de reacción, el cristal precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con acetato de

etilo y se secó para obtener el yoduro de (1-metilpirrol-2-il)metiltrimetilamonio (55.3 g, rendimiento: 91%).

El yoduro de (1-Metilpirrol-2-il)metiltrimetilamonio (55.3 g, 198 mmoles) se suspendió en acetonitrilo (400 mL) y se le agregó trifenilfosfina (62.2 g, 237 mmoles), seguido por agitación de la mezcla a 80°C durante 10 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se concentró a aproximadamente ½ bajo presión reducida, se le agregó acetato de etilo (200 mL) y el cristal precipitado se recolectó mediante filtración. El cristal se lavó con acetato de etilo y se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (77.1 g, rendimiento: 81%).

10
(1d) (2R)-2-t-Butoxicarbonilamino-1-n-hexanoiloxi-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)-3-butenol

El yoduro de (1-Metilpirrol-2-il)metiltrifenilfosfonio (58.0 g, 120 mmoles) obtenido en el Ejemplo de referencia 1 (1c) se suspendió en tetrahidrofurano (300 mL) y se le agregó una solución de t-butoxido de potasio (13.5 g, 120 mmoles) en tetrahidrofurano (180 mL) bajo enfriamiento con hielo con agitación durante 30 minutos, seguido por agitación adicional de la mezcla bajo enfriamiento con hielo durante 80 minutos. Una solución de (2S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-n-hexanoiloxi-2-metil-1-propanal (30.3 g, 101 mmoles) obtenido en el Ejemplo de referencia 1 (1b) en tetrahidrofurano (120 mL) se agregó a la mezcla de reacción durante 30 minutos y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 minutos. Una solución saturada acuosa de cloruro de amonio se agregó a la mezcla de reacción para detener la reacción y la temperatura del líquido regresó a la temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se le agregaron agua y acetato de etilo para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con agua y una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 9:1) para obtener el compuesto del título (37.0 g, rendimiento: 97%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.60 (t, 1H, J = 2.3 Hz), 6.57 (t, 1H, J = 2.3 Hz), 6.38 (d, 1H, J = 16.1 Hz), 6.30-6.26 (m, 2H), 6.27 (d, 1H, J = 12.5 Hz), 6.11 (t, 1H, J = 3.2 Hz), 6.08 (t, 1H, J = 3.2 Hz), 5.99 (d, 1H, J = 16.1 Hz), 5.58 (d, 1H, J = 12.5 Hz) 5.04 (s amplio, 1H), 4.81 (s amplio, 1H), 4.34-4.16 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.36-2.30 (m, 4H), 1.67-1.22 (m, 36H), 0.92-0.87 (s, 6H);

MS (EI) m/z: 280(M⁺), 249, 224, 193 (base), 164, 149, 132, 108, 94, 57.

35
(1e) (4R)-4-Metil-4-[2-(1-metilpirrol-2-il)etenil]-1,3-oxazolidin-2-ona

El (2R)-2-t-butoxicarbonilamino-1-n-hexanoiloxi-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)-3-butenol (37.0 g, 97.8 mmoles) obtenido en el Ejemplo de referencia 1 (1d) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (100 mL) y metanol (100 mL) y se le agregó una solución

acuosa 2N de hidróxido de sodio (100 mL), seguido por la agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron agua y cloruro de metileno a la mezcla de reacción para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener un producto crudo (28.8 g, rendimiento: cuantitativo). Se agregó una solución de t-butoxido de potasio (13.2 g, 117 mmoles) en tetrahidrofurano (80 mL) a una solución del producto crudo en tetrahidrofurano (320 mL) bajo enfriamiento con hielo durante 10 minutos y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Se agregó ácido acético (6.7 mL, 117 mmoles) a la mezcla de reacción para neutralizarla y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se agregaron agua y acetato de etilo para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 1:1-1:2) para obtener el compuesto del título (20.3 g, rendimiento: cuantitativo).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.67 (t, 1H, $J = 2.1$ Hz), 6.62 (t, 1H, $J = 1.5$ Hz), 6.48 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 6.36 (dd, 1H, $J = 3.7, 1.5$ Hz), 6.31 (d, 1H, $J = 12.2$ Hz), 6.14-6.10 (m, 2H), 6.07 (d amplio, 1H, $J = 3.6$ Hz), 5.99 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 5.65 (d, 1H, $J = 12.2$ Hz), 5.46 (s amplio, 1H), 5.11 (s amplio, 1H), 4.31 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 4.22 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 4.17 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 4.16 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 3.62 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.57 (s, 3H);

MS (EI) m/z: 206 (M^+ , base), 191, 176, 161, 147, 132, 120, 106, 94, 81, 77.

(1f) (4R)-4-Metil-4-[2-(1-metilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona

Paladio-carbono al 10% (2.02 g, 50% hídrico) se suspendió en metanol (40 mL) y una solución de la (4R)-4-metil-4-[2-(1-metilpirrol-2-il)etenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (20.3 g, 97.8 mmoles) obtenida en el Ejemplo de referencia 1 (1e) en metanol (360 mL) se le agregó, seguido por la agitación de la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 60 minutos. Después de que el paladio-carbono en la mezcla de reacción se filtró con Celite, el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 3:2) para obtener el compuesto del título (18.8 g, rendimiento: 88%).

La (4R)-4-metil-4-[2-(1-metilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona así obtenida se analizó mediante una columna de HPLC ópticamente activa para el análisis [ChiralCel OJ (0.46 cm X 25 cm), fabricada por Daicel Chemical Industries, eluyendo con solvente n-hexano:2-propanol, 70:30, velocidad de flujo 1.0 mL/minuto] para determinar la pureza óptica (75% ee). El tiempo de retención de la forma 4S fue de 12.5 minutos y el tiempo de retención de la forma 4R fue de 15.5 minutos.

437

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.58 (t, 1H, $J = 2.4$ Hz), 6.05 (dd, 1H, $J = 3.2$ Hz, 2.4 Hz), 5.88 (d amplio, 1H, $J = 3.2$ Hz), 5.15 (s amplio, 1H), 4.14 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 4.07 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 2.70-2.58 (m, 2H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.42 (s, 3H);

IR ν_{max} cm^{-1} (KBr): 3289, 3103, 2977, 2938, 1759, 1713, 1495, 1397, 1381, 1309, 1281, 1231, 1032, 945, 928, 776, 718, 706, 656;

MS (EI) m/z : 208 (M^+), 108 (base), 94, 81, 56, 42.

(1g) $\frac{1}{2}$ D-(-)-tartrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butan-1-ol

La (4R)-4-Metil-4-[2-(1-metilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona (17.9 g, 86.0 mmoles) obtenida en el Ejemplo de referencia 1 (1f) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (250 mL) y metanol (125 mL) y una solución acuosa 5N de hidróxido de potasio (125 mL) se le agregó, seguido por calentamiento bajo reflujo de la mezcla durante 4 días. Después de enfriar, se agregaron agua y cloruro de metileno a la mezcla de reacción para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en etanol (260 mL). Se le agregó ácido D-(-)-tartárico (6.45 g, 43.0 mmoles) y la mezcla se agitó durante 2 horas. El cristal precipitado se recolectó mediante filtración para obtener un cristal crudo (20.7 g). El cristal crudo (18.7 g) se recrystalizó de una mezcla de etanol (370 mL) y agua (37 mL) y el cristal así obtenido se recrystalizó nuevamente de una mezcla de etanol (300 mL) y agua (30 mL). Además, el cristal obtenido se recrystalizó nuevamente de una mezcla de etanol (240 mL) y agua (24 mL) para obtener el compuesto del título (10.5 g, rendimiento: 53%) como un cristal escamoso incoloro.

La pureza óptica del compuesto del título obtenido se obtuvo como se muestra a continuación.

El $\frac{1}{2}$ D-(-)-tartrato de (2R)-2-amino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butan-1-ol obtenido (41.4 mg, 0.16 mmoles) se suspendió en cloruro de metileno (1.6 mL) y bicarbonato de di-*t*-butilo (0.176 g, 0.810 mmoles), trietilamina (0.225 mL, 1.62 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (2.0 mg, 0.016 mmoles) se le agregaron, seguido por agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo 3:2-2:1) para obtener la (4R)-4-metil-4-[2-(1-metilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona (17.7 mg, rendimiento: 53%).

La (4R)-4-metil-4-[2-(1-metilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona así obtenida se analizó mediante una columna de HPLC ópticamente activa para el análisis [ChiralCel OJ (0.46 cm X 25 cm), fabricada por Daicel Chemical Industries, solvente de elusión *n*-hexano:2-propanol, 70:30, velocidad de flujo 1.0 mL/minuto] de manera similar al Ejemplo de referencia (1f) para determinar la pureza óptica (99.7%ee).

438

Pf: 198-199°C;

$[\alpha]_D -13.3$ (c 1.00, H₂O);

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 6.54 (t, 1H, J = 2.3 Hz), 5.91 (dd, 1H, J = 3.7 Hz, 2.3 Hz), 5.82 (d amplio, 1H, J = 3.7 Hz), 4.32 (s, 1H), 3.61 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 3.55 (s, 3H), 3.54 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 2.69-2.57 (m, 2H), 1.97 (ddd, 1H, J = 13.8, 9.4, 7.6 Hz), 1.88 (ddd, 1H, J = 13.8, 11.0, 6.3 Hz), 1.28 (s, 3H);

IR $\nu_{\max}$, cm⁻¹ (KBr): 3480, 3430, 2926, 2634, 2545, 1586, 1516, 1389, 1359, 1309, 1291, 1105, 1039, 710, 690;

MS (FAB) m/z: 183 ((M+H)⁺; cuerpo libre);

Análisis elemental (% para C₁₀H₁₈N₂O•1/2C₄H₆O₆),

Calculado: C: 56.01, H: 8.23, N: 10.89;

Encontrado: C: 55.81, H: 8.22, N: 10.89.

(1h) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano

El ½ D-(-)-tartrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butan-1-ol (3.98 g, 15.5 mmoles) obtenido en el Ejemplo de referencia 1 (1g) se suspendió en una mezcla de cloruro de metileno (50 mL) y agua (12.5 mL) y se le agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio (3.20 g de hidróxido de sodio al 97% se disolvieron en 12.5 mL de agua), seguido por agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos. El cloruro de metileno se agregó a la mezcla de reacción para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (78 mL). Se agregaron trietilamina (21.5 mL, 155 mmoles), anhídrido acético (7.30 mL, 77.4 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (0.189 g, 1.55 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le agregó metanol para detener la reacción y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Se agregaron acetato de etilo y agua al residuo para separarlo. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con agua, una solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (4.23 g, rendimiento: cuantitativo).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.54 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 6.04 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 5.88 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 5.39 (s amplio, 1H), 4.33 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 4.20 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.97-1.89 (m, 4H), 1.38 (s, 3H);

MS (FAB) m/z: 267 ((M+H)⁺), 266 (M⁺).

EJEMPLO DE REFERENCIA 2**(2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-etil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano****(2a) (2R)-2-t-Butoxicarbonilamino-2-etil-3-n-hexanoiloxi-1-propanol**

5 El 2-t-Butoxicarbonilamino-2-etilpropan-1,3-diol (52.9 g, 241 mmoles) se suspendió en éter isopropílico (1.0 L) y se le agregaron hexanoato de vinilo (41.0 mL, 254 mmoles) y lipasa [lipasa inmovilizada de *Pseudomonas* sp., fabricada por TOYOBO Limited, 0.67 U/mg] (2.1 g), seguido por agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de que la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se evaporó
10 bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 7:1-4:1-2:1) para obtener el compuesto del título (66.8 g, rendimiento: 87%).

El (2R)-2-t-butoxicarbonilamino-2-etil-3-n-hexanoiloxi-1-propanol así
obtenido se analizó mediante una columna de HPLC ópticamente activa para el análisis
15 [ChiralCel OF (0.46 cm X 25 cm), fabricado por Daicel Chemical Industries, solvente de elusión hexano:2-propanol, 80:20, velocidad de flujo 0.5 mL/minuto] para determinar la pureza óptica (93%ee). El tiempo de retención de la forma 2S fue de 7.4 minutos y el tiempo de retención de la forma 2R fue de 7.9 minutos.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.76 (s amplio, 1H), 4.24 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz),
20 4.10 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz), 3.65-3.62 (m, 2H), 2.35 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.30-1.25 (m, 4H), 0.87-0.83 (m, 6H);

MS (FAB) m/z : 340 ($(\text{M}+\text{Na})^+$), 318 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(2b) (2S)-2-t-Butoxicarbonilamino-2-etil-3-n-hexanoiloxi-1-propanal

25 Se agregaron tamices moleculares 4A (117 g) y dicromato de piridinio (117 g, 311 mmoles) a una solución del (2R)-2-t-butoxicarbonilamino-2-etil-3-n-hexanoiloxi-1-propanol (66.7 g, 210 mmoles) obtenido en el Ejemplo de referencia 2 (2a) en cloruro de metileno (700 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó éter a la mezcla de reacción y la mezcla se filtró.
30 El filtrado se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 10:1-5:1) para obtener el compuesto del título (45.9 g, rendimiento: 69%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.34, (s, 1H), 5.30 (s amplio, 1H), 4.60 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz), 4.40 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz), 2.28 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.79-
35 1.69 (m, 1H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.34-1.22 (m, 4H), 0.90 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 0.81 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz);

MS (FAB) m/z : 338 ($(\text{M}+\text{Na})^+$), 316 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

440

(2c) (2R)-2-t-Butoxicarbonilamino-2-etil-1-n-hexanoiloxi-4-(1-metilpirrol-2-il)-3-buteno

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo de referencia 1 (1d) utilizando el yoduro de (1-metilpirrol-2-il)metiltrifenilfosfonio obtenido en el Ejemplo de referencia 1 (1c) y (2S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-n-hexanoiloxi-2-etil-1-propanal obtenido en el Ejemplo de referencia 2 (2b) como materias primas para obtener el compuesto del título (rendimiento: 69%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.61-6.54 (m, 1H), 6.39-6.21 (m, 2H), 6.13-6.05 (m, 1H), 5.89-5.37 (m, 1H), 4.39-4.20 (m, 2H), 3.65-3.52 (m, 3H), 2.31 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 1.99-1.23 (m, 17H), 0.97-0.85 (t, 6H, $J = 7.3$ Hz);
MS (FAB) m/z : 392 (M^+).

(2d) (4R)-4-Etil-4-[2-(1-metilpirrol-2-il)etenil]-1,3-oxazolidin-2-ona

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo de referencia 1 (1e) utilizando el (2R)-2-t-butoxicarbonilamino-2-etil-1-n-hexanoiloxi-4-(1-metilpirrol-2-il)-3-buteno obtenido en el Ejemplo de referencia 2 (2c) como una materia prima para obtener el compuesto del título (rendimiento: 74%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.66-6.57 (m, 1H), 6.48 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 6.35-6.30 (m, 1H), 6.12-6.05 (m, 1H), 5.90 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 4.30-4.15 (m, 2H), 3.55-3.50 (m, total 3H), 1.90-1.72 (m, 2H), 0.95-1.05 (m, 3H);
MS (EI) m/z : 220 (M^+).

(2e) (4R)-4-Etil-4-[2-(1-metilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo de referencia 1 (1f) utilizando la (4R)-4-etil-4-[2-(1-metilpirrol-2-il)etenil]-1,3-oxazolidin-2-ona obtenida en el Ejemplo de referencia 2 (2d) como una materia prima para obtener el compuesto del título (rendimiento: 96%). La (4R)-4-etil-4-[2-(1-metilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona así obtenida se analizó mediante una columna de HPLC ópticamente activa para el análisis [ChiralCel OJ-H (0.46 cm X 25 cm), fabricada por Daicel Chemical Industries, solvente de elusión n-hexano:2-propanol, 60:40, velocidad de flujo 1.0 mL/minutos] para determinar la pureza óptica (94%ee). El tiempo de retención de la forma 2S fue de 8.5 minutos y el tiempo de retención de la forma 2R fue de 11.3 minutos.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.58 (t, 1H, $J = 2.4$ Hz), 6.06 (dd, 1H, $J = 3.2$ Hz, 2.4 Hz), 5.88 (m, 1H), 4.15 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 4.10 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 3.54 (s, 3H), 2.63-2.59 (m, 2H), 1.96-1.91 (m, 2H), 1.75-1.56 (m, 2H), 0.98 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz).

IR ν_{max} cm^{-1} (película líquida): 3270, 2969, 2938, 1748, 1495, 1400, 1302, 1271, 1049, 709;

MS (EI) m/z : 222 (M^+).

447

(2f) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-etil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo de referencia 1 (1g) y (1h) utilizando la (4R)-4-etil-4-[2-(1-metilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona obtenida en el Ejemplo de referencia 2 (2e) como materia prima para obtener el compuesto del título (rendimiento: 77%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.54 (t, 1H, $J = 2.4$ Hz), 6.04 (t, 1H, $J = 2.4$ Hz), 5.89-5.87 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.52 (dd, 2H, $J = 8.8, 8.3$ Hz), 2.17-1.72 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 0.88 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz);

MS (FAB) m/z : 281 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

EJEMPLO DE REFERENCIA 3

(2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-etilpirrol-2-il)butano

(3a) Yoduro de (1-etilpirrol-2-il)metiltrifenilfosfonio

Una mezcla de una solución acuosa al 35% de formaldehído (9.0 mL, 105 mmoles) y clorhidrato de dimetilamina (9.0 g, 110 mmoles) se agregó a 1-etilpirrol (10.0 g, 105 mmoles) bajo enfriamiento con hielo con agitación durante 1 horas y 30 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se le agregaron una solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio (150 mL) y éter a la mezcla de reacción para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (cloruro de metileno:metanol, 9:1) para obtener el 2-(N,N-dimetilaminometil)-1-etilpirrol (15.6 g, rendimiento: 97%).

Se agregó yoduro de metilo (7.7 mL, 124 mmoles) a una solución de 2-(N,N-dimetilaminometil)-1-etilpirrol (15.6 g, 102 mmoles) en etanol (150 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó acetato de etilo (150 mL) a la mezcla de reacción y el cristal precipitado se recolectó mediante filtración. Después el cristal se lavó con acetato de etilo y se secó para obtener el yoduro de (1-etilpirrol-2-il)metiltrimetilamonio (20.0 g, rendimiento: 66%).

El yoduro de (1-Etilpirrol-2-il)metiltrimetilamonio (20.0 g, 68.0 mmoles) se suspendió en acetonitrilo (200 mL) y se le agregó trifenilfosfina (22.0 g, 83.9 mmoles), seguido por agitación de la mezcla a 80°C durante 9 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se concentró a aproximadamente $\frac{1}{2}$ bajo presión reducida y se le agregó acetato de etilo (100 mL). El cristal precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (27.5 g, rendimiento: 81%).

442

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.94-7.89 (m, 3H), 7.78-7.71 (m, 6H), 7.64-7.57 (m, 6H), 6.82-6.79 (m, 1H), 5.96-5.92 (m, 1H), 5.51-5.47 (m, 1H), 5.10 (d, 2H, $J = 13.9\text{Hz}$), 3.35 (c, 2H, $J = 7.3\text{ Hz}$), 0.96 (t, 3H, $J = 7.3\text{ Hz}$).

5 (3b) (2R)-2-t-Butoxicarbonilamino-2-metil-4-(1-etilpirrol-2-il)-1-n-hexanoiloxi-3-buten

El yoduro de (1-Etilpirrol-2-il)metiltrifenilfosfonio (19.8 g, 39.8 mmoles) obtenido en el Ejemplo de referencia 3 (3a) se suspendió en tetrahidrofurano (100 mL) y se agregó una solución de t-butóxido de potasio (4.47 g, 39.8 mmoles) en tetrahidrofurano (70 mL) bajo enfriamiento con hielo con agitación durante 30 minutos, seguido por agitación adicional de la mezcla bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora y 30 minutos. A continuación, una solución del (2S)-2-t-butoxicarbonilamino-1-n-hexanoiloxi-2-metil-3-propanal (10.0 g, 33.2 mmoles) obtenida en el Ejemplo de referencia 1 (1b) en tetrahidrofurano (50 mL) se agregó a la mezcla durante 30 minutos y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora y 30 minutos. Se agregó una solución saturada acuosa de cloruro de amonio a la mezcla de reacción para detener la reacción y la temperatura de la mezcla se regresó a la temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se le agregaron agua y acetato de etil para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con agua y una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 4:1) para obtener el compuesto del título (11.7 g, rendimiento: 90%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.67-6.62 (m, 2H), 6.42-6.36 (m, 1H), 6.31-6.26 (m, 3H), 6.13-6.08 (m, 2H), 6.02-5.96 (m, 1H), 5.63-5.58 (m, 1H), 4.35-4.08 (m, 4H), 3.96-3.86 (m, 4H), 2.85-2.81 (m, 4H), 1.67-1.58 (m, 4H), 1.48-1.24 (m, 38H), 0.93-0.86 (m, 6H)

30 (3c) (4R)-4-Metil-4-[2-(1-etilpirrol-2-il)etenil]-1,3-oxazolidin-2-ona

El (2R)-2-t-Butoxicarbonilamino-2-metil-4-(1-etilpirrol-2-il)-1-n-hexanoiloxi-3-buten (11.7 g, 29.8 mmoles) obtenido en el Ejemplo de referencia 3 (3b) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (40 mL) y metanol (40 mL) y se le agregó una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (40 mL), seguido por agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. Se agregó ácido acético (1.5 mL) a la mezcla de reacción para detener la reacción y se le agregaron agua y acetato de etilo para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con agua y una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener un producto crudo (8.7 g). Se agregó una solución de t-butóxido de potasio (4.0 g, 35.6 mmoles) en

114
443

tetrahidrofurano (30 mL) a una solución del producto crudo (8.7 g) en tetrahidrofurano (100 mL) bajo enfriamiento con hielo durante 10 minutos, seguido por agitación de la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Se agregó ácido acético (2 mL) a la mezcla de reacción para neutralizarla y la mezcla se concentró bajo presión reducida y se le agregaron agua y acetato de etilo para separarla. La fase orgánica así obtenida se lavó con una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 3:2) para obtener el compuesto del título (5.7 g, rendimiento: 86%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.73-6.65 (m, 2H), 6.52-6.46 (m, 1H), 6.36-6.29 (m, 2H), 6.15-6.10 (m, 2H), 6.05-5.97 (m, 2H), 5.69-5.65 (m, 2H), 4.31-4.09 (m, 4H), 3.97-3.83 (m, 4H), 1.60-1.53 (m, 6H), 1.39-1.31 (m, 6H).

(3d) (4R)-4-Metil-4-[2-(1-etilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona

Se suspendió paladio-carbono al 10% (500 mg, 50% acuoso) en etanol (10 mL) y se agregó una solución de (4R)-4-metil-4-[2-(1-etilpirrol-2-il)etenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (5.7 g, 25.9 mmoles) obtenida en el Ejemplo de referencia 3 (3c) en etanol (50 mL) a la misma, seguido por agitación de la mezcla a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. Posteriormente, el paladio-carbono en la mezcla de reacción se filtró en Celite, el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 3:7), para obtener el compuesto del título (5.0 g, rendimiento: 87%).

La (4R)-4-metil-4-[2-(1-etilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona así obtenida se analizó mediante una columna de HPLC ópticamente activa para el análisis (ChiralPak OJ (0.46 cm X 25 cm), fabricada por Daicel Chemical Industries, solvente de elusión n-hexano:2-propanol, 70:30, velocidad de flujo 1.0 mL/minuto), para determinar la pureza óptica (84%ee). El tiempo de retención de la forma 4S fue de 7.5 minutos, y el tiempo de retención de la forma 4R fue de 8.3 minutos.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.66-6.63 (m, 1H), 6.10-6.07 (m, 1H), 5.89-5.86 (m, 1H), 5.00 (s amplio, 1H), 4.15 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 4.08 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 3.84 (c, 2H, J = 7.3 Hz), 2.67-2.61 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.87 (t, 3H, J = 7.3 Hz).

(3e) 1/2 D-(-)-Tarttrato del (2R)-2-amino-2-metil-4-(1-etilpirrol-2-il)butan-1-

La (4R)-4-Metil-4-[2-(1-etilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona (4.90 g, 22.0 mmoles) obtenida en el Ejemplo de referencia 3 (3d), se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (80 mL) y metanol (40 mL), y se agregó una solución acuosa de hidróxido de potasio 5.5N (40 mL) a la misma, seguido por calentamiento bajo reflujo de la mezcla

durante 4 días. Después de enfriar, se agregó agua y cloruro de metileno a la mezcla de reacción para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en 200 mL de etanol. Posteriormente se le agregó una solución de D-(-)-tartrato (1.59 g, 10.5 mmoles) en etanol (20 mL) a la misma, y la mezcla se dejó reposar durante 4 horas, el cristal crudo precipitado se recrystalizó a partir de una mezcla de etanol (100 mL) y agua (10 mL). El cristal obtenido se recrystalizó nuevamente a partir de una mezcla de etanol (50 mL) y agua (5 mL), para obtener el compuesto del título (2.80 g, rendimiento: 37%) como un cristal incoloro similar a una placa.

El 1/2 D-(-)-tartrato del (2R)-2-amino-2-metil-4-(1-etilpirrol-2-il)butan-1-ol así obtenido (55.5 mg, 0.160 mmoles), se suspendió en cloruro de metileno (1.6 mL) y se le agregó bicarbonato de di-t-butilo (0.17 g, 0.78 mmoles), trietilamina (0.22 mL, 1.58 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (3.0 mg, 0.025 mmoles) a la misma, seguido por agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se agregó agua y acetato de etilo a la misma para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 1:1), para obtener la (4R)-4-metil-4-[2-(1-etilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona (18.0 mg, rendimiento: 58%).

La (4R)-4-metil-4-[2-(1-etilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona así obtenida se analizó mediante una columna de HPLC ópticamente activa para el análisis [ChiralPak OJ (0.46 cm X 25 cm), fabricada por Daicel Chemical Industries, solvente de elusión n-hexano:2-propanol, 70:30, velocidad de flujo 1.0 mL/minuto], para determinar la pureza óptica (99.9%ee).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 6.58-6.54 (m, 1H), 5.93-5.89 (m, 1H), 5.79-5.76 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.85 (c, 2H, $J = 7.3$ Hz), 3.68 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 3.51 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 2.62-2.56 (m, 2H), 1.99-1.82 (m, 2H), 1.29 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.27 (s, 3H).

(3f) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-etilpirrol-2-il)butano

Se agregó trietilamina (17.0 mL, 122 mmoles), anhídrido acético (7.6 mL, 80.4 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (20 mg, 0.16 mmoles) a una solución del 1/2 D-(-)-tartrato de (2R)-2-amino-2-metil-4-(1-etilpirrol-2-il)butan-1-ol (2.70 g, 7.80 mmoles) obtenido en el Ejemplo de referencia 3 (3e) en cloruro de metileno (30 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y 30 minutos. Se agregó agua y cloruro de metileno a la mezcla de reacción para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con agua y una solución saturada acuosa de NaCl, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, esta se concentró hasta sequedad bajo

445

presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo), para obtener el compuesto del título (2.2 g, rendimiento: 96%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.62-6.59 (m, 1H), 6.09-6.06 (m, 1H), 5.89-5.87 (m, 1H), 5.41 (s amplio, 1H), 4.34 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz), 4.21 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz), 3.85 (c, 2H, $J = 7.3$ Hz), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.37 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 4

Acido 4-(3,4-dimetilfenil)butírico

El bromuro de [2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]trifenilfosfonio (99.2 g, 224 mmoles) se suspendió en tetrahidrofurano (200 mL) y se le agregó una solución de t-butoxido de potasio (25.1 g, 224 mmoles) en tetrahidrofurano (200 mL) a la misma bajo una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos, seguido por agitación de la mezcla bajo enfriamiento con hielo durante 30 minutos. Se agregó una solución de 3,4-dimetilbenzaldehído (20.2 g, 151 mmoles) en tetrahidrofurano (100 mL) a la misma durante 20 minutos, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 20 minutos. Se agregó una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y acetato de a la mezcla de reacción para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con agua y una solución saturada acuosa de NaCl, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 15:1-10:1) para obtener un producto crudo (29.9 g). Se agregó paladio-carbono al 10% (3.01 g, 50% acuoso) a una solución del producto crudo obtenido (29.9 g) en metanol (300 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. Posteriormente, el paladio-carbono en la mezcla de reacción se filtró en Celite, el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 10:1), para obtener el [1-(1,3-dioxolan-2-il)-3-(3,4-dimetilfenil)propano (29.6 g, rendimiento: 98%). Se agregó agua (250 mL) a una solución del [1-(1,3-dioxolan-2-il)-3-(3,4-dimetilfenil)]propano obtenido (29.6 g, 134.4 mmoles) en tetrahidrofurano (250 mL) y se agregó OXONETM (248 g, 403 mmoles) a la misma con agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos, seguido por agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Los insolubles se separaron mediante filtración y se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1N a la misma para llevar el pH a 11. Se agregó éter a la misma para separarla. Se agregó una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N a una fase acuosa para llevar el pH a 2, y se le agregó acetato de etilo a la misma para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con agua y una solución saturada acuosa de NaCl, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.

445
446

Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (26.1 g, rendimiento: 98%).

EJEMPLO DE REFERENCIA 5

Acido 4-(2,3-dimetilfenil)butírico

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo de referencia 4, utilizando 2,3-dimetilbenzaldehído para obtener el compuesto del título (rendimiento: 87%).

EJEMPLO DE REFERENCIA 6

Acido 4-(2,4-dimetilfenil)butírico

El bromuro de (2-carboxietil)trifenilfosfonio (150 g, 361 mmoles) se suspendió en tetrahidrofurano (500 mL), y se le agregó 2,4-dimetilbenzaldehído (55.4 mL, 397 mmoles) al mismo. Una solución de t-butoxido de potasio (81.1 g, 722 mmoles) en tetrahidrofurano (300 mL) se agregó a la misma bajo una atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 3 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción para detener la reacción, y la temperatura del líquido se llevó a temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 8N a la misma para llevar el pH a 11, y se le agregó éter a la misma para separarla. Se agregó una solución acuosa de ácido clorhídrico 12N a una fase acuosa para llevar el pH a 2, y se agregó acetato de etilo a la misma para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con agua y una solución saturada acuosa de NaCl, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 10:1-6:1), para obtener el ácido 4-(2,4-dimetilfenil)-3-butenico (37.0 g, rendimiento: 54%). Se agregó paladio-carbono al 10% (7.96 g, 50% acuoso) a una solución del ácido 4-(2,4-dimetilfenil)-3-butenico obtenido (37.0 g, 195 mmoles) en metanol (400 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. Posteriormente, el paladio-carbono en la mezcla de reacción se filtró en Celite, el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 10:1) para obtener el compuesto del título (64.4 g, rendimiento: 84%).

EJEMPLO DE REFERENCIA 7

Acido 4-(4-t-butilfenil)butírico

445
447

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo de referencia 4, utilizando 4-t-butilbenzaldehído para obtener el compuesto del título (rendimiento: 85%).

5

EJEMPLO DE REFERENCIA 8**Acido 4-(4-isopropilfenil)butírico**

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo de referencia 6, utilizando 4-isopropilbenzaldehído para obtener el compuesto del título (rendimiento: 34%).

10

EJEMPLO DE REFERENCIA 9**Acido 4-(4-ciclopropilfenil)butírico**

15

Se agregó gota a gota bromo (12.5 mL, 244 mmoles) a una solución de ciclopropilbenceno (25.0 g, 212 mmoles) en cloroformo (430 mL) con agitación a -78°C, y la mezcla se agitó durante 45 minutos. Se agregó una solución acuosa de sulfito de sodio al 10% y agua a la mezcla de reacción a -78°C, y se agregó cloroformo a la misma para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano), para obtener el 1-bromo-4-ciclopropilbenceno (35.5 g, rendimiento: 85%). Se agregó tetrakis-(trifenilfosfin)paladio (5.33 g, 4.61 mmoles) y 3-butin-1-ol (31.5 g, 450 mmoles) a una solución del 1-bromo-4-ciclopropilbenceno obtenido (35.5 g, 180 moles) en piperidina (345 mL), y la mezcla se agitó a 80°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida y se le agregó acetato de etilo y una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N al residuo para separarlo. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N, una solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio y una solución saturada acuosa de NaCl, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 4:1-3:1), para obtener el 4-(4-ciclopropilfenil)but-3-in-1-ol (30.2 g, rendimiento: 90%). Se agregó una solución acuosa de ácido sulfúrico 6N (250 mL) a una solución del 4-(4-ciclopropilfenil)but-3-in-1-ol obtenido (27.8 g, 149 mmoles) en metanol (300 mL), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 6 horas. Después de dejarla reposar, el metanol de la mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida y se agregó acetato de etilo a la misma para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la

20

25

30

35

L-7
440

filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo así obtenido, se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 4:1-2:1), para obtener la 1-(4-ciclopropilfenil)-4-hidroxiбутan-1-ona (18.7 g, rendimiento:61%). Se agregó monohidrato de hidracina (10.4 mL) e hidróxido de potasio (14.4 g) a una solución de la 1-(4-ciclopropilfenil)-4-hidroxiбутan-1-ona obtenida (17.5 g, 85.8 mmoles) en etilenglicol (90 mL), y la mezcla se calentó bajo reflujo a 180°C durante 6 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción para diluirla, y se le agregó acetato de etilo a la misma para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó, se lavó con una solución saturada acuosa de NaCl y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 5:1-3:1), para obtener el 4-(4-ciclopropilfenil)butan-1-ol (15.8 g, rendimiento: 97%). TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidina, radical libre 1-oxilo) (905 mg, 5.79 mmoles), y se le agregó una solución de amortiguador de fosfato ácido de sodio (300 mL, 0.67M, pH 6.7) a una solución del 4-(4-ciclopropilfenil)butan-1-ol obtenido (15.7 g, 83.0 mmoles) en acetonitrilo (300 mL), y la mezcla se agitó a 35°C durante 10 minutos. Posteriormente se agregó una solución acuosa de clorito de sodio (16.4 g, agua 80 mL) a la mezcla de reacción, adicionalmente se agregó gota a gota una solución acuosa de ácido hipocloroso al 2% (42.3 mL) a la misma, y la mezcla se agitó a 35°C durante 2 horas. Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (250 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se vertió en hielo-agua (300 mL) agregada con sulfito de sodio (30 g), seguido por agitación de la mezcla durante 5 minutos. Se agregó éter a la misma para separarla. Se tomó una fase acuosa, se le agregó ácido clorhídrico concentrado a la misma para acidificarla y se le agregó éter a la misma para separarla. La fase orgánica así obtenida se separó y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener el ácido 4-(4-ciclopropilfenil)butírico (15.8 g, rendimiento: 88%) como un sólido blanco.

EJEMPLO DE REFERENCIA 10

Acido 4-(4-Fluorofenil)butírico

La reacción se llevó a cabo de una manera similar al Ejemplo de referencia 6 utilizando el 4-fluorobenzaldehído para obtener el compuesto del título (rendimiento: 71%).

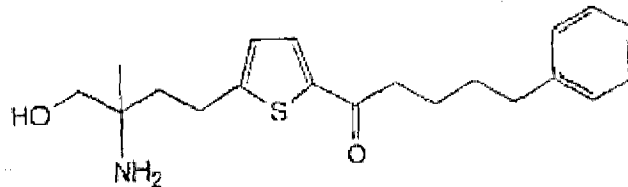
EJEMPLO DE REFERENCIA 11

Acido 4-(4-Trifluorometilfenil)butírico

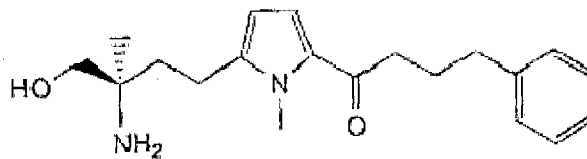
48
151

Además, el Compuesto Comparativo 1 es un compuesto descrito en la Solicitud de Patente Japonesa (Kokai) No. 2002-167382 (Compuesto Ejemplar No. 1-1344, Ejemplo 19), mientras que el Ejemplo Comparativo 2 es un isómero óptico de un compuesto descrito en la Solicitud de Patente Japonesa (Kokai) No. 2003-267950 (Compuesto Ejemplar No. 1-1082).

Fórmula Química 31



Ejemplo Comparativo 1



Ejemplo Comparativo 2

Medición de la ID₅₀ del Conteo de Linfocitos de la Sangre Periférica de Rata

(mg/kg)

Las proporciones de inhibición para cada grupo de la dosis del compuesto a cada dosificación se calcularon de acuerdo con la ecuación siguiente.

Proporción de la inhibición (%) = $\{1 - (\text{conteo de linfocitos del grupo de la dosis del compuesto} / \text{conteo de linfocitos del grupo de la dosis del solvente})\} \times 100$

La dosificación del compuesto que proporcionó un valor de 50% para la proporción de la inhibición se calculó como el valor de ID₅₀.

Compuesto	ID ₅₀ (mg/kg)
Ejemplo 1	0.21
Ejemplo 2	0.42
Ejemplo 11	0.39
Compuesto Comparativo 2	0.78

EJEMPLO DE PRUEBA 2

Farmacocinética de la Rata (dosificación: 1 mg/kg)

(1) Se utilizaron ratas LEWIS (machos, edad de 6 semanas, Japan Charles River) después de aclimatarlas durante 1 semana. Se utilizaron 1 a 3 ratas para cada compuesto.

(2) Administración de los Compuestos

Los compuestos se disolvieron en una solución salina fisiológica acuosa que contiene 4% (peso/volumen) de sulfobutil éter β-ciclodextrina. A las ratas se les

administraron los compuestos disueltos directamente en el estómago utilizando un tubo gástrico de metal en una dosis de 2 mL por kg de peso corporal.

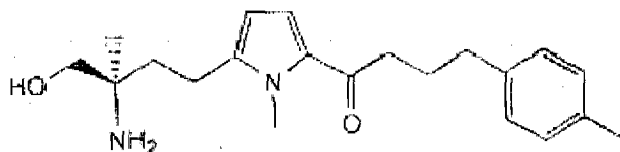
(3) Medición de las Concentraciones del Compuesto en la Sangre

Las muestras de sangre se recolectaron a 0.1 mL/animal/recolección de la vena yugular utilizando heparina como anticoagulante bajo anestesia con éter a tiempos predeterminados después de la administración de los compuestos. Las muestras de sangre se trataron prontamente con metanol después de la recolección, y se colocaron en un almacenamiento congelado hasta el momento del tratamiento de medición. Después de tratar las muestras de sangre resultantes mediante una extracción en fase sólida, las concentraciones del compuesto en la sangre se midieron con cromatografía líquida de alto rendimiento, espectrómetro de masas con cuadrupolo. Varios parámetros farmacocinéticos se calcularon entonces utilizando el programa de análisis de farmacocinética (Winnonlin Professional) de las concentraciones de sangre resultantes.

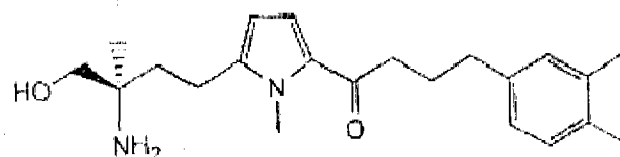
Compuesto	AUC (0-24 h) (ng/mL·h)	Cmax (n9/mL)	Tl/2 (h)
Ejemplo 1	288	19.4	15.6
Ejemplo 2	123	8.4	8.50
Ejemplo 11	71.7	5.38	6.04

Basándose en estos resultados de prueba, se determinó que la composición farmacéutica de la presente invención demostró una farmacocinética satisfactoria.

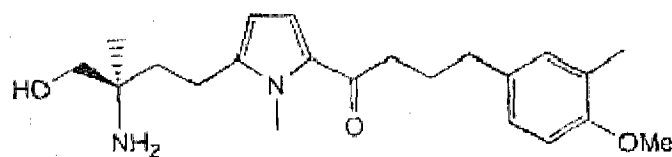
Fórmula Química 32



Ejemplo 1



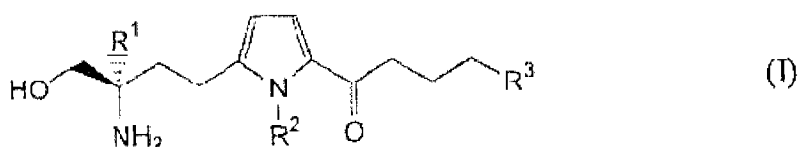
Ejemplo 2



Ejemplo 11

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto que tiene la fórmula general (I):



en donde R^1 representa un grupo metilo, R^2 representa un grupo metilo, y R^3 representa un grupo fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de grupos alquilos lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono; ó una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

2. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque R^3 es un grupo fenilo sustituido con 1 ó 2 grupos metilo.

3. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque dicho compuesto de formula (I) es (2R)-2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol; ó una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

4. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque dicho compuesto de formula (I) es (2R)-2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol; ó una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

5. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque dicho compuesto de formula (I) es (2R)-2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol; ó una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

6. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque la sal farmacológicamente aceptable es un fumarato.

7. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque la sal farmacológicamente aceptable es un clorhidrato.