

142754

## **DESCRIPCIÓN**

### **Título de la invención: COMPUESTOS DE HIDROXITRIAZINA Y SUS USOS FARMACÉUTICOS**

#### **Campo técnico**

[0001]

La presente invención se refiere a un compuesto de hidroxitriazina que tiene una actividad inhibidora sobre la prostaglandina microsomal E2 sintasa-1 (mPEG-1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una composición farmacéutica que lo contenga, su uso farmacéutico, y similares.

#### **Técnica anterior**

[0002]

Las drogas antiinflamatorias no esteroides (NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs) se utilizan frecuentemente para el tratamiento de las enfermedades que acompañan la inflamación, fiebre y dolor, por ejemplo, reumatismo, osteoartritis, dolor de cabeza, y similares. Las NSAIDs muestran una acción antiinflamatoria, una acción antipirética y una acción analgésica por el hecho de prevenir la producción de prostanoïdes mediante la inhibición de la ciclooxigenasa (COX).

[0003]

COX incluye dos isoformas de COX-1 que está distribuida de manera ubicua y se expresa de manera constitutiva, y COX-2 cuya expresión es inducida por diversos estímulos proinflamatorios, por ejemplo, las citoquinas tales como las interleuquina interleuquina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) y similares. COX-1 y COX-2 son enzimas que convierten el ácido araquidónico derivado de los fosfolípidos de las membranas de las células en prostaglandina H2 (PGH2) que es un precursor de prostanoïdes.

Determinadas prostenoide sintasas específicas son responsables de la conversión de PGH<sub>2</sub> en los respectivos prostanoides (prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), prostaglandina F<sub>2</sub>α (PGF<sub>2</sub>α), prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), prostaglandina D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>), tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), etc.). Estos prostanoides tienen diversas actividades fisiológicas, por ejemplo, la inducción/supresión de la inflamación, vasodilatación/vasoconstricción, broncodilatación/broncoconstricción, la inducción del sueño/despertar, desarrollo de fiebre y similares. PGE<sub>2</sub> es la prostaglandina más comúnmente existente en los organismos vivos, y es sabido que interviene profundamente en la inflamación, dolor y fiebre. Por ello, se considera que la supresión de la producción de PGE<sub>2</sub> es el principal mecanismo de acción de las NSAIDs.

[0004]

La inhibición de COX-1 o de COX-2 suprime la producción de los prostanoides en su dirección corriente abajo. Se considera que esto causa los efectos secundarios de las NSAIDs. Dado que las NSAIDs que de manera no selectiva inhiben la COX también suprimen la producción de PGE<sub>2</sub> por COX-1 y PGE<sub>2</sub> actúa de manera protectora sobre las lesiones de la mucosa estomacal, se considera que las NSAIDs suprimen la producción de mucus gástrico y el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica, con lo que aumenta el riesgo de perforaciones y sangrados estomacales, y similares. Si bien los inhibidores selectivos de COX-2 suprimen la producción de PGI<sub>2</sub> que tiene una acción de vasodilatación y una acción inhibidora de la agregación de las plaquetas en las células vasculares endoteliales, no suprimen la producción de TXA<sub>2</sub> que es un factor de coagulación de la sangre producido por el COX-1 de las plaquetas. Por ello, se considera que alteran el equilibrio del sistema de coagulación de la sangre de

manera de incrementar el riesgo de un trastorno cardiovascular.

[0005]

La prostaglandina microsomal E2 sintasa-1 (mPGES-1) es una enzima que cataliza la etapa final de la biosíntesis de la PGE<sub>2</sub>, y forma parte de las proteínas asociadas con membrana en la familia del metabolismo de los eicosanoides y glutatión (familia MAPEG). El gen humano mPGES-1 fue clonado en 1999, y se indicó que se expresa de manera constitutiva en la placenta, próstata, testículos y glándulas mamarias (documento no patente 1). En otros órganos, la expresión del gen humano mPGES-1 es inducida por diversas estimulaciones proinflamatorias, conjugadas con COX-2. Por ejemplo, la citoquina inflamatoria IL-1 $\beta$  y el factor  $\alpha$  de la necrosis de los tumores (TNF  $\alpha$ ) induce la expresión de mPGES-1 en las células sinoviales, osteoblastos, células endoteliales, fibroblastos orbitales, células gingivales, condrocitos, células endoteliales, células del miocardio y similares. Por ejemplo, el lipopolisacárido (LPS), que es una endotoxina bacteriana, induce la expresión de mPGES-1 en los macrófagos, músculos lisos y similares.

[0006]

Se considera que el inhibidor de mPGES-1 suprime de manera selectiva la producción de PGE<sub>2</sub> solamente en el sitio tópico de la inflamación o en los tejidos en los que se expresa la mPGES-1, y que no suprime la producción de los prostanoides (PGI<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> $\alpha$ , TXA<sub>2</sub> etc.) distintos del PGE<sub>2</sub> (documentos no patente 2, 3). Por ello, se considera que el inhibidor de mPGES-1 es un medicamento que tiene una eficacia equivalente a la de las NSAIDs derivados de una producción disminuida de prostanoides distintos de PGE<sub>2</sub>.

[0007]

También es sabido que cuando en la cascada del ácido

araquidónico se cierra una de las vías del metabolismo situadas corriente abajo de PGH2, el PGH2 se convierte en prostanoïdes distintos de la vía cerrada, o tiene lugar un shunt. Es decir, es sabido que si bien la cantidad reducida de PGE2 en los macrófagos derivados de ratones con mPGES-1 knockout estimulada con LPS llega a ser inferior a la cantidad producida de PGE2 En los macrófagos derivados de ratones de tipo salvaje (WT) estimulados con LPS, las cantidades producidas de TXB2, PGI2, PGD2 y PGF2 $\alpha$  en los macrófagos derivados de ratones mGES-1 knockout estimulados con LPS aumentó más allá de las cantidades producidas del mismo en los macrófagos derivados de ratones WT que habían sido estimulados con LPS (documento no patente 4). Dado que el inhibidor de mPGES-1 incrementa la producción de otros Los prostanoïdes además de suprimir la producción de PGE2, se considera que es efectivo aún para tratar enfermedades diferentes de aquellos tratados mediante NSAIDs.

[0008]

Seguidamente se describe la utilización del inhibidor de mPGES-1.

(1) dolor

En los ratones mPGES-1 knockout, la cantidad producida de PGE2 intraperitoneal y la respuesta nociceptiva por unidad de tiempo disminuyó de manera significativa en comparación con los ratones WT, en la información de la respuesta nociceptiva por estimulación por LPS que es un modelo de dolor inflamatorio agudo. Por ello, se considera que el inhibidor de mPGES-1 es un analgésico para el dolor inflamatorio agudo (documentos no patente 3, 6).

(2) reumatismo

El gen de mPGES-1 de las mujeres suecas contiene algunos polimorfismos de nucleótidos individuales que incrementan el riesgo de la presentación y la gravedad del

reumatismo. Un incremento en la producción de mPGES-1 ha sido confirmado inmunohistológicamente en el synovium de pacientes de reumatismo que demuestran polimorfismos de nucleótidos individuales (número de referencia SNP ID: rs23202821) que incrementan la gravedad, en comparación con pacientes libres de mutación (documento no patente 5). En los ratones mPGES-1, la infiltración intraarticular de células inflamatorias, la destrucción articular y la tumescencia de las cuatro patas se suprimen de manera marcada en un modelo de artritis inducido por colágeno, que es un modelo animal dramático, en comparación con ratones WT (documento no patente 6). Por ello, se considera que el inhibidor de mPGES-1 es un fármaco terapéutico para el tratamiento del reumatismo.

### (3) osteoartritis

La expresión de mRNA por mPGES-1 aumenta en las células de menisco de pacientes de osteoartritis (documento no patente 7). El inhibidor de mPGES-1 reduce las respuestas nociceptoras en el modelo de osteoartritis en el que se utiliza ácido monoyodoacético, en comparación con ratones WT (documento patente 1). Por ello, se considera que el inhibidor de mPGES-1 es un fármaco terapéutico para el tratamiento de la osteoartritis.

### (4) fiebre

En los ratones mPGES-1 knockout, la elevación de la temperatura corporal debida a la estimulación por LPS se suprime en comparación con ratones WT (documento no patente 8). Por ello, se considera que el inhibidor de mPGES-1 es un fármaco antipirético.

### (5) enfermedad de Alzheimer

La utilización de NSAIDs a largo plazo mitiga la presentación y progresión de la enfermedad de Alzheimer. Bajo un tratamiento con el péptido amiloide  $\beta$ , la producción

de PGE2 en las neuronas cerebrales de cultivo primario de ratones mPGES-1 knockout se suprime, en comparación con las neuronas cerebrales de ratones WT, y no tiene lugar la muerte de las células nerviosas (documento no patente 9). Por ello, se considera que el inhibidor de mPGES-1 Es un fármaco terapéutico para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

#### (6) esclerosis múltiple

El gen de EP4 de los pacientes de esclerosis múltiple contiene algunos polimorfismos de nucleótidos individuales que aumentan el riesgo de la presentación (Números de referencia e SNP ID: rs9292777, rs4613763, rs1044063, rs6896969). En los macrófagos presentes en la lesión desmielinizante periventricular de los pacientes con esclerosis múltiples, se confirma la expresión de la proteína mPGES-1. En los ratones mPGES-1, la producción de PGE2 en la médula espinal de ratones modelos experimentales de encefalitis autoinmune, es un modelo animal de esclerosis múltiple, está suprimida, y la progresión de la parálisis se suprime, en comparación con los ratones WT (documento no patente 10). Por ello, se considera que el inhibidor de mPGES-1 es un fármaco terapéutico para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

#### (7) arterosclerosis

En los ratones mPGES-1 knockout, la producción de PGE2 en las células vasculares endoteliales de ratones deficientes en receptor de LDL (low density lipoprotein) alimentados con un elevado contenido de grasas, que es un modelo de aterosclerosis, disminución, y se retarda la formación de ateromas en comparación con los ratones WT. En las células vasculares endoteliales, la producción de PGI2, de qué se conoce que tiene una acción supresora de la función de las plaquetas, aumenta (documento no patente 11). Por

ello, se considera que el inhibidor de mPGES-1 es un fármaco profiláctico o terapéutico para el tratamiento de la arteriosclerosis.

(8) glaucoma, hipertensión ocular

El glaucoma es una enfermedad que ocasiona un cambio característico del nervio óptico y en el campo de visión. En términos generales, es posible inducir una mejoría en la enfermedad del nervio óptico o suprimírsela mediante una disminución suficiente de la presión intraocular. El glaucoma puede subdividirse en glaucoma de de ángulo abierto y en glaucoma de ángulo cerrado.

El gen de mPGES-1 se expresa de manera constitutiva y en elevado grado en la conjuntiva humana (GEO accession No: GSE2513 (Gene Expression Omnibus:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)). En la retina de los pacientes de glaucoma, la expresión de mPGES-1 aumenta en comparación con los individuos saludables. En la retina de perros con elevada presión intraocular y en ratones con elevada presión intraocular, que son modelos del glaucoma, la expresión de mPGES-1 aumenta en comparación con los animales (GEO accession No: human GSE2378, perro GSE21879, ratón GSE3554).

Cuando se instila PGE2 en los ojos de individuos sanos, aumenta la presión intraocular, junto con la expansión de los vasos sanguíneos, durante dos horas después de la instilación (documento no patente 12). Cuando se administra PGE2 a conejos subconjuntivalmente, aumenta la presión intraocular debido a la dilatación del cuerpo ciliar y al incremento en la producción del humor acuoso documento no patente 13). PGF2 $\alpha$  y PGD2, que son prostaglandinas que pueden incrementar cuando se inhibe mPGES-1, disminuyen la presión intraocular del conejo (documento no patente 14). Las formulaciones de PGF2 $\alpha$  incrementan la salida del flujo

del humor acuoso se utilizan como fármacos terapéuticos para tratamiento del glaucoma que disminuye la presión intraocular. La PGI<sub>2</sub> no muestra una acción clara en la presión intraocular de los conejos. Es decir, se considera que la presión intraocular disminuye por cuanto la disminución de PGE<sub>2</sub> suprime la producción de humor acuoso por la inhibición de mPGES-1, y/o por cuanto el incremento de PGD<sub>2</sub> y PGF<sub>2</sub> $\alpha$  promueve el ingreso del flujo acuoso debido al shunt. Además, cuando se administra el inhibidor de mPGES-1 mediante instilación en los ojos del mono *Cynomolgus* con una presión intraocular normal, disminuye la presión intraocular de manera significativa (Documento patente 2).

Asimismo, la PGE<sub>2</sub> promueve la expresión del VEGF (vascular endothelial growth factor, factor del crecimiento vascular epitelial) (documento no patente 15). Ya que el VEGF producida en la retina se transfiere al segmento ocular anterior con lo que causa glaucoma por angiogénesis, que es un incremento de la presión intraocular causado por la obstrucción del ángulo esquinero debido a angiogénesis en el iris, se considera que el inhibidor de mPGES-1 también muestra una mejoría o efecto profiláctico en el glaucoma por angiogénesis. Además, y considerando una acción antiinflamatoria gracias a la inhibición de la producción de PGE<sub>2</sub>, el inhibidor de mPGES-1 puede aplicarse a pacientes que tienen una inflamación intraocular, lo que requiere una administración cuidadosa de las formulaciones de prostaglandina existentes (latanoprost, etc.). Por ello, se considera que el inhibidor de mPEGS-1 es un fármaco terapéutico que también es útil para el tratamiento de glaucomas relacionados con diversas enfermedades de segundo plano.

#### (9) enfermedad isquémica de la retina

La secreción excesiva de VEGF desempeña uno rol clave

en las enfermedades sistémicas de la retina tales como retinopatía diabética, edema macular por diabetes, oclusión de la vena retinal, y similares. Dado que la PGE2 promueve la expresión de VEGF (documento no patente 15), se considera que el inhibidor de PGES-1 ocasiona una mejoría en dichas enfermedades.

(10) esclerodermia sistémica

La expresión de mPGES-1 aumenta en la piel de pacientes con esclerodermia sistémica, en comparación con individuos saludables. De manera similar, la expresión de mPGES-1 aumenta en la piel de ratones modelo de esclerodermia inducida por bleomicina, que es un modelo de esclerodermia sistémica, en comparación con la piel de ratones normales. En comparación con ratones de tipo salvaje, los ratones mPGES-1 knockout mostraron una disminución en la acumulación de macrófagos en la lesión dérmica de los ratones de modelo esclerodermia inducido por bleomicina, y una mitigación del espesamiento cutáneo, deposición de matriz extracelular e incremento en el contenido de colágeno (documento no patente 16). Por ello, se considera que el inhibidor de mPGES-1 es un fármaco terapéutico para el tratamiento de la esclerodermia sistémica.

(11) cáncer

En los ratones mPGES-1 knockout, el número de pólipos y su tamaño se redujeron de manera marcada en ratones modelo de cáncer colorrectal inducido por azoximetano, que son un modelo animal de cáncer colorrectal, en comparación con ratones de tipo salvaje. En los ratones mPGES-1 knockout, la producción de PGE2 en el tejido tumoral del intestino grueso disminuyó, y se incrementó la cantidad producida de PGI2 que inhibe la adhesión de las células cancerosas y de la PGD2 que induce la muerte de las células por medio del PPAR $\gamma$  (receptor  $\gamma$  activado por peroxisoma), en comparación

con los ratones de tipo salvaje. Cuando las células de cáncer colorrectal o de cáncer pulmonar fueron trasplantadas en el bazo de ratones mPGES-1 knockout, el peso postrasplante del bazo del tumor esplénico y la velocidad de la metástasis hacia el hígado había disminuido en comparación con el caso de los ratones de tipo salvaje. El crecimiento de las células de cáncer pulmonar disminuyó cuando fueron cocultivadas in vitro con macrófagos de médula ósea derivados de ratones mPGES-1 knockout en comparación con cuando eran cocultivados con macrófagos derivados de ratones de tipo salvaje, lo que indica que la PGE2 derivado de macrófagos del huésped interviene en el crecimiento de las células de cáncer (documento no patente 17). Por ello, se considera que el inhibidor de mPGES-1 es un fármaco anticáncer que suprime el crecimiento y metástasis del cáncer, inclusive del cáncer colorrectal.

(12) enfermedades para las que la supresión de la producción de PGE2 es efectiva

Para síntomas inflamatorios y/o el dolor relacionado con los mismos, para las que las NSAIDs son efectivos, pueden mencionarse por ejemplo la artritis, gota, nefrolitiasis, urolitiasis, dolor de cabeza, dolor menstrual, dolor de dientes, lumbago, dolor muscular, periartritis escapulohumeral, síndrome cervical, trastorno temporomandibular, e inflamación y dolor postoperatorio o postraumático, y la inflamación y dolor después de una extracción dental. Además de los mismos, puede mencionarse la inflamación no bacteriana, aguda y crónica, de los ojos, como por ejemplo uveítis, conjuntivitis alérgica y oftalmalgia en operaciones intraoculares.

Se considera que el mecanismo principal de la eficacia de las NSAIDs es la supresión de la producción de PGE2, que es una sustancia promotora de la inflamación. Dado que el

inhibidor de mPGES-1 tiene también una acción supresora sobre la producción de PGE<sub>2</sub>, se considera que es un fármaco terapéutico adecuado para tratar estas enfermedades.

[0009]

Se considera que el inhibidor de mPGES-1 es beneficioso para la profilaxis o tratamiento del dolor, reumatismo, osteoartritis, fiebre, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, arteriosclerosis, glaucoma, hipertensión ocular, enfermedad isquémica de la retina, esclerodermia sistémico, cáncer -que incluye cáncer colorrectal-, y/o enfermedades para las cuales la supresión de la producción de PGE<sub>2</sub> es efectiva.

#### **Listado de documentos**

##### **Documento de patente**

[0010]

Documento de patente 1: WO 2012/161965

Documento de patente 2: WO 2015/125842

##### **Documento no patente**

[0011]

Documento no patente 1: JAKOBSSON, PJ et al. Identification of human prostaglandin E synthase: a microsomal, glutathione-dependent, inducible enzyme, constituting a potential novel drug target. Proc Natl Acad Sci U S A. Jun 22 1999, Vol. 96, No.13, páginas 7220-7225.

Documento no patente 2: SAMUELSSON, B et al. Membrane prostaglandin E synthase-1: a novel therapeutic target. Pharmacol Rev. Sep 2007, Vol. 59, No. 3, páginas 207-224.

Documento no patente 3: KAMEI, D et al. Reduced dolor hypersensitivity and inflammation in mice lacking microsomal prostaglandin e synthase-1. J Biol Chem. Aug 6 2004, Vol. 279, No. 32, páginas 33684-33695.

Documento no patente 4: TREBINO, CE et al. Redirection of eicosanoid metabolism in mPGES-1-deficient macrophages. J

Biol Chem. Apr 29 2005, Vol. 280, No. 17, páginas 16579-16585.

Documento no patente 5: KOROTKOVA, M et al. Variants of gene for microsomal prostaglandin E2 synthase show association with disease and severe inflammation in rheumatoid arthritis. Eur J Hum Genet. Aug 2011, Vol. 19, No. 8, páginas 908-914.

Documento no patente 6: TREBINO, CE et al. Impaired inflammatory and dolor responses in mice lacking an inducible prostaglandin E synthase. Proc Natl Acad Sci U S A. Jul 22 2003, Vol. 100, No. 15, páginas 9044-9049.

Documento no patente 7: SUN, Y et al. Analysis of meniscal degeneration and meniscal gene expression. BMC Musculoskelet Disord. 2010, Vol. 11, páginas 19.

Documento no patente 8: ENGBLOM, D et al. Microsomal prostaglandin E synthase-1 is the central switch during immune-induced pyresis. Nat Neurosci. Nov 2003, Vol. 6, No. 11, páginas 1137-1138.

Documento no patente 9: KUROKI, Y et al. Deletion of microsomal prostaglandin E synthase-1 protects neuronal cells from cytotoxic effects of beta-amyloid peptide fragment 31-35. Biochem Biophys Res Commun. Aug 3 2012, Vol. 424, No. 3, páginas 409-413.

Documento no patente 10: KIHARA, Y et al. Targeted lipidomics reveals mPGES-1-PGE2 as a therapeutic target for multiple sclerosis. Proc Natl Acad Sci U S A. Dec 22 2009, Vol. 106, No. 51, páginas 21807-21812.

Documento no patente 11: WANG, M et al. Deletion of microsomal prostaglandin E synthase-1 augments prostacyclin and retards atherogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A. Sep 26 2006, Vol. 103, No. 39, páginas 14507-14512.

Documento no patente 12: FLACH, AJ et al. Topical prostaglandin E2 effects on normal human intraocular pressure. J Ocul Pharmacol. Spring 1988, Vol. 4, No. 1,

páginas 13-18.

Documento no patente 13: NAKAJIMA, T et al. [Effects of prostaglandin E2 on intraocular pressure, anterior chamber depth and blood flow volume of the iris and the ciliary body in rabbit eyes]. Nihon Ganka Gakkai Zasshi. Apr 1992, Vol. 96, No. 4, páginas 455-461.

Documento no patente 14: GOH, Y et al. Prostaglandin D2 reduces intraocular pressure. Br J Ophthalmol. Jun 1988, Vol. 72, No. 6, páginas 461-464.

Documento no patente 15: YANNI, SE et al. The role of PGE2 receptor EP4 in pathologic ocular angiogenesis. Invest Ophthalmol Vis Sci. Nov 2009, Vol.50, No.11, páginas 5479-5486.

Documento no patente 16: MCCANN, MR et al. mPGES-1 null mice are resistant to bleomycin-induced skin fibrosis. Arthritis Res Ther. 2011, Vol. 13, No. 1, páginas R6.

Documento no patente 17: SASAKI, Y et al. Microsomal prostaglandin E synthase-1 is involved in multiple etapas of colon carcinogenesis. Oncogene. Jun 14 2012, Vol. 31, No. 24, páginas 2943-2952.

### **Síntesis de la invención**

[0012]

La presente invención pretende proporcionar un compuesto de hidroxitriazina con una actividad inhibidora de mPGES-1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una composición farmacéutica que lo contiene y su uso farmacéutico, y similares. Los ejemplos de la enfermedad objeto incluyen dolor, reumatismo, fiebre, osteoartritis, arteriosclerosis, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, glaucoma, hipertensión ocular, enfermedad retinal isquémica, esclerodermia sistémica, cáncer incluyendo cáncer colorrectal y enfermedades para las que la supresión

de la producción de PGE2 es efectiva.

[0013]

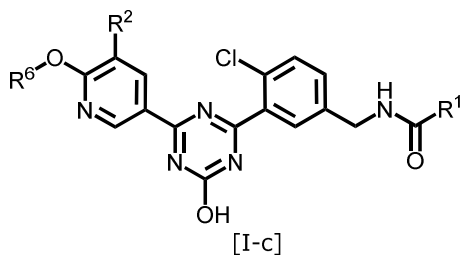
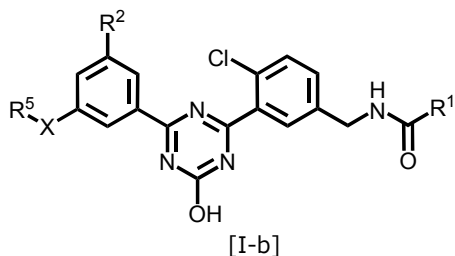
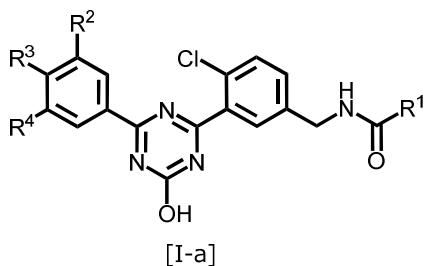
Los presentes inventores hallaron un compuesto de hidroxitriazina con una actividad inhibidora de mPGES-1, que está representado por las siguientes fórmulas [I-a], [I-b] o [I-c] y completaron la presente invención.

[0014]

Conforme a ello, la presente invención es como sigue.

[1] Un compuesto de la fórmula [I-a], [I-b] o [I-c] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

[0015]



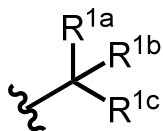
[0016]

en donde

R<sup>1</sup> es

(1) la fórmula:

[0017]



[0018]

en donde

R<sup>1a</sup> es alquilo C1-4,

R<sup>1b</sup> es alquilo C1-4 o trifluorometilo y

R<sup>1c</sup> es

(a) alquilo C1-4,

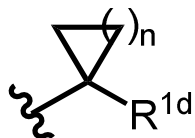
(b) fluoroalquilo C1-4,

(c) alcoxí C1-4 o

(d) alcoxí C1-4-alquilo C1-4 o

(2) la fórmula:

[0019]



[0020]

en donde

n es 1, 2, 3, 4 ó 5 y

R<sup>1d</sup> es

(a) fluoro,

(b) alquilo C1-4,

(c) fluoroalquilo C1-4,

(d) alcoxí C1-4 o

(e) alcoxí C1-4-alquilo C1-4,

R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C1-4,

R<sup>3</sup> es

(1) hidrógeno,

(2) halógeno,

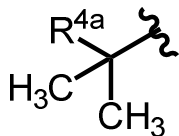
(3) alquilo C1-4 o

(4) alcoxí C1-4,

R<sup>4</sup> es

(1) la fórmula:

[0021]



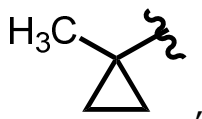
[0022]

en donde

R<sup>4a</sup> es hidrógeno, alquilo C1-4 o alcoxi C1-4 o

(2) la fórmula:

[0023]



[0024]

R<sup>5</sup> es alquilo C1-6,

R<sup>6</sup> es

(1) alquilo C1-6,

(2) cicloalquilo C3-5 o

(3) alcoxi C1-4-alquilo C1-4, y

X es CH<sub>2</sub> u O,

siempre que, cuando R<sup>2</sup> en la fórmula [I-a] es alquilo C1-4, entonces R<sup>3</sup> sea hidrógeno.

[0025]

[2] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con [1], en donde, en la fórmula [I-a],

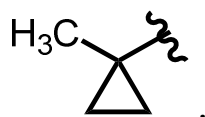
R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son ambos hidrógeno, y

R<sup>4</sup> es

(1) isopropilo o ter-butilo o

(2) la fórmula:

[0026]



[0027]

[3] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con [1], en donde, en la fórmula [I-a],

R<sup>2</sup> es hidrógeno,

R<sup>3</sup> es cloro, y

R<sup>4</sup> es isopropilo.

[0028]

[4] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con [1], en donde X en la fórmula [I-b] es O.

[0029]

[5] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con [1], en donde, en la fórmula [I-c],

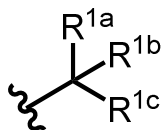
R<sup>2</sup> es hidrógeno, y

R<sup>6</sup> es 1-metilbutilo o n-hexilo.

[0030]

[6] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de [1] a [5], en donde R<sup>1</sup> es la fórmula:

[0031]



[0032]

en donde

R<sup>1a</sup> es alquilo C1-4,

R<sup>1b</sup> es alquilo C1-4 o trifluorometilo, y

R<sup>1c</sup> es

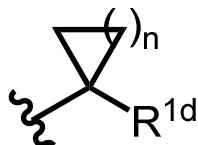
(b) difluorometilo o trifluorometilo o

(c) metoxi.

[0033]

[7] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de [1] a [5], en donde  $R^1$  es la fórmula:

[0034]



[0035]

en donde

$n$  es 3, 4 ó 5, y

$R^{1d}$  es

(a) fluoro,

(c) fluoroalquilo C1-4,

(d) metoxi o

(e) metoximetilo.

[0036]

[8] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con [7], en donde

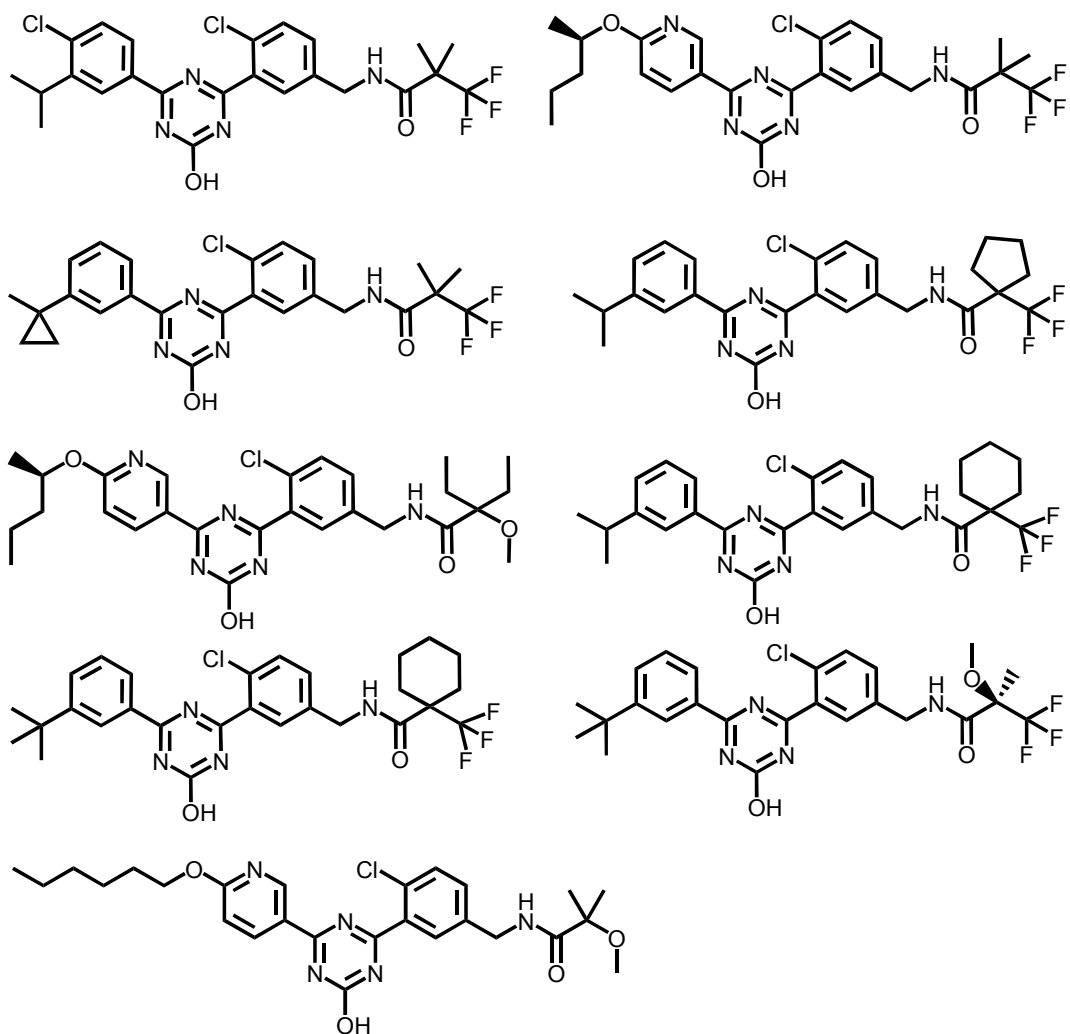
$n$  es 3 ó 4, y

$R^{1d}$  es monofluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo.

[0037]

[9] Un compuesto seleccionado de las siguientes fórmulas:

[0038]



[0039]

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0040]

[10] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de [1] a [9] y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0041]

[11] Un inhibidor de mPGES-1 que comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de [1] a [9]

[0042]

[12] Un agente terapéutico o preventivo para dolor, reumatismo, fiebre, osteoartritis, arteriosclerosis, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, glaucoma, hipertensión ocular, enfermedad retinal isquémica, esclerodermia sistémica y/o cáncer, que comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de [1] a [9].

[0043]

[13] Un agente terapéutico o preventivo para glaucoma y/o hipertensión ocular, que comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de [1] a [9] y uno o varios tipos de otros agentes terapéuticos para glaucoma en combinación.

[0044]

[14] Un método de inhibición de mPGES-1, que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente efectiva del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de [1] a [9] a un ser humano.

[0045]

[15] Un método de tratamiento o prevención de dolor, reumatismo, fiebre, osteoartritis, arteriosclerosis, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, glaucoma, hipertensión ocular, enfermedad retinal isquémica, esclerodermia sistémica y/o cáncer, que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente efectiva del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de [1] a [9] a un ser humano.

[0046]

[16] Un método de tratamiento o prevención de glaucoma y/o hipertensión ocular, que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente efectiva del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de [1] a [9] y uno o varios tipos de otros agentes terapéuticos

para glaucoma a un ser humano.

[0047]

[17] Uso del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de [1] a [9] para la producción de un inhibidor de mPGES-1.

[0048]

[18] Uso del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de [1] a [9] para la producción de un agente terapéutico o preventivo para dolor, reumatismo, fiebre, osteoartritis, arteriosclerosis, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, glaucoma, hipertensión ocular, enfermedad retinal isquémica, esclerodermia sistémica y/o cáncer.

[0049]

#### **Formas de realización de la invención**

Las definiciones de los términos usados en la presente invención son las siguientes.

[0050]

El "halógeno" es flúor, cloro, bromo o yodo.

[0051]

El "alquilo C<sub>1-4</sub>" significa alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Sus ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, y similares. Se prefieren metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y ter-butilo.

[0052]

El "alquilo C<sub>1-6</sub>" significa alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Sus ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neo-pentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1-metilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, y similares. Se prefieren

metilo, etilo, propilo, sec-butilo, pentilo, hexilo, 1-metilbutilo y 2,2-dimetilbutilo.

[0053]

El "alcoxi C<sub>1-4</sub>" significa alcoxi en donde el resto de alquilo es el "alquilo C<sub>1-4</sub>" antes definido. Sus ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, y similares. Se prefiere metoxi.

[0054]

El "fluoroalquilo C<sub>1-4</sub>" significa alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1-4 átomos de carbono, que está sustituido con 1 a 3 flúor. Sus ejemplos incluyen monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, y similares. Se prefieren monofluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo.

[0055]

El "alcoxi C<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>" significa el "alquilo C<sub>1-4</sub>" antes definido sustituido con el "alcoxi C<sub>1-4</sub>" antes definido. Sus ejemplos incluyen metoximetilo, 4-metoxibutilo, 3-etoxipropilo, 2-propoxietilo, y similares. Se prefieren 4-metoxibutilo, 3-etoxipropilo y 2-propoxietilo.

[0056]

El "cicloalquilo C<sub>3-5</sub>" significa cicloalquilo monocíclico de 3 a 5 miembros. Sus ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. Se prefiere ciclobutilo.

[0057]

Entre los compuestos de las fórmulas [I-a], [I-b] y [I-c], la forma de realización preferible es el compuesto de la fórmula [I-c].

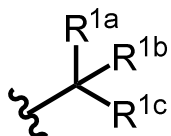
[0058]

Una de las formas de realización preferidas es el compuesto de la fórmula [I-c], en donde

R<sup>1</sup> es

(1) la fórmula:

[0059]



[0060]

en donde

R<sup>1a</sup> es alquilo C1-4,

R<sup>1b</sup> es alquilo C1-4 o trifluorometilo y

R<sup>1c</sup> es

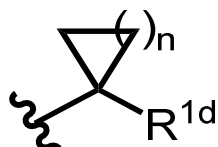
(b) fluoroalquilo C1-4,

(c) alcoxi C1-4 o

(d) alcoxi C1-4-alquilo C1-4 o

(2) la fórmula:

[0061]



[0062]

en donde

n es 1, 2, 3, 4 ó 5, y

R<sup>1d</sup> es

(a) fluoro,

(b) alquilo C1-4,

(c) fluoroalquilo C1-4,

(d) alcoxi C1-4 o

(e) alcoxi C1-4-alquilo C1-4,

R<sup>2</sup> es hidrógeno, y

R<sup>6</sup> es

- (1) alquilo C1-6,
- (2) cicloalquilo C3-5 o
- (3) alcoxi C1-4-alquilo C1-4.

[0063]

Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la fórmula [I-a], [I-b] o [I-c] (de ahora en más mencionado como el compuesto de la presente invención) puede ser cualquier sal siempre y cuando forme una sal no tóxica con el compuesto de la presente invención y sus ejemplos incluyen sales con ácido inorgánico, sales con ácido orgánico, sales con base inorgánica, sales con base orgánica, sales con aminoácido, y similares.

Varias formas de sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en el arte y, por ejemplo, se describen en los siguientes documentos.

- (a) Berge et al., J. Pharm. Sci., 66, p 1-19 (1977),
- (b) Stahl et al., "Handbook of Pharmaceutical Salt: Properties, Selection and Use" (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002),
- (c) Paulekuhn et al., J. Med. Chem., 50, p 6665-6672 (2007).

Los ejemplos del sales con ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, y similares.

Los ejemplos del sales con ácido orgánico incluyen sales con ácido oxálico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, y similares.

Los ejemplos del sales con ácido orgánico incluyen sales con ácido adípico, ácido algínico, ácido 4-aminosalicílico, ácido anhidrometilencítrico, ácido benzoico, edetato de calcio, ácido canfórico, ácido canfor-

10-sulfónico, ácido carbónico, ácido edético, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etansulfónico, ácido glucoheptónico, ácido glucurónico, ácido glucoheptónico, ácido glicolilarsanílico, ácido hexilresorcínico, ácido fluorhídrico, ácido yodhídrico, ácido hidrox-naftoico, ácido 2-hidrox-1-etansulfónico, ácido lactobiónico, ácido mandélico, ácido metilsulfúrico, ácido metilnítrico, ácido metilenbis(salicílico), ácido galactárico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido 2-naftoico, ácido 1,5-naftalendisulfónico, ácido oleico, ácido pamoico, ácido pantoténico, ácido pectínico, ácido pícrico, ácido propiónico, ácido poligalacturónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido tánico, ácido teóclico, ácido tiociánico, ácido undecanoico, y similares.

Los ejemplos del sales con base inorgánica incluyen sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de magnesio, sal de amonio, y similares.

Por otra parte, los ejemplos de las sales con base inorgánica incluyen sales con aluminio, bario, bismuto, litio o zinc.

Los ejemplos del sales con base orgánica incluyen sales con metilamina, dietilamina, trimetilamina, trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, tris(hidroximetil)metilamina, diciclohexilamina, N,N'-dibenciletildiamina, guanidina, piridina, picolina, colina, cinconina, meglumina, y similares.

Por otra parte, los ejemplos de las sales con base orgánica también incluyen sales con arecolina, betaína, clemizol, N-metilglucamina, N-bencilfenetilamina o tris(hidroximetil)metilamina.

Los ejemplos del sales con aminoácido incluyen sales con lisina, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, y

similares.

Entre las sales antes mencionadas, se prefieren las sales con ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido p-toluensulfónico.

Se pueden obtener varias sales haciendo reaccionar el compuesto de la presente invención con base inorgánica, base orgánica, ácido inorgánico, ácido orgánico o aminoácido de acuerdo con un método conocido.

[0064]

El compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables puede estar presente como un solvato. El "solvato" es el compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que se coordina con una molécula de solvente y también comprende hidratos. El solvato es, con preferencia, un solvato farmacéuticamente aceptable y sus ejemplos incluyen un hidrato, etanolato, dimetilsulfoxidato, y similares del compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos específicos incluyen semihidrato, monohidrato, dihidrato o monoetanolato del compuesto de la presente invención, monohidrato de sal sódica o 2/3 etanolato de diclorhidrato del compuesto de la presente invención, y similares.

Los solvatos se pueden obtener por un método conocido.

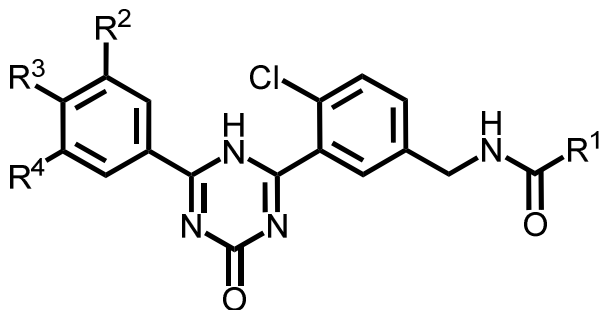
[0065]

Además, el compuesto de la presente invención se puede rotular con un isótopo (por ejemplo,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ , etc.).

[0066]

El compuesto de la presente invención puede existir como un tautómero. En este caso, el compuesto de la presente invención puede ser un tautómero simple o una de sus mezclas. Por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula [I-a] puede contener un tautómero mostrado más abajo

[0067]



[0068]

Este tautómero también está comprendido en el compuesto representado por la fórmula [I-a].

El compuesto de la presente invención puede tener un enlace de carbono doble. En este caso, el compuesto de la presente invención puede estar presente como forma E, forma Z o una mezcla de la forma E y la forma Z.

El compuesto de la presente invención puede contener un estereoisómero que se podría reconocer como un isómero cis/trans. En este caso, el compuesto de la presente invención puede estar presente como una forma cis, una forma trans o una mezcla de una forma cis y una forma trans.

El compuesto de la presente invención puede contener uno o varios carbonos asimétricos. En este caso, el compuesto de la presente invención puede estar presente como un enantiómero simple, un diastereómero simple, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros.

El compuesto de la presente invención puede estar presente como un atropisómero. En este caso, el compuesto de la presente invención puede estar presente como un atropisómero simple o una mezcla de ellos.

El compuesto de la presente invención puede contener simultáneamente varias características estructurales que producen los isómeros antes mencionados. Más aún, el compuesto de la presente invención puede contener los

isómeros antes mencionados en cualquier relación.

[0069]

A menos que se mencione a las notas, las fórmulas, las estructuras químicas y los nombres de compuesto indicados en la presente memoria descriptiva sin especificación de su estereoquímica comprenden todos los isómeros antes mencionados que puedan existir.

[0070]

Una mezcla diastereomérica se puede separar en cada diastereómero por métodos convencionales tales como cromatografía, cristalización, y similares. Además, cada diastereómero también se puede formar usando un material de partida estereoquímicamente individual o por un método de síntesis que emplea una reacción estereoselectiva.

[0071]

Una mezcla enantiomérica se puede separar en cada enantiómero simple por un método bien conocido en el arte.

Por ejemplo, se puede preparar una mezcla diastereomérica haciendo reaccionar una mezcla enantiomérica con un enantiómero sustancialmente puro que se conoce como un auxiliar quiral. La mezcla diastereomérica se puede separar en cada diastereómero mencionado con anterioridad. El diastereómero separado se puede convertir en un enantiómero deseado por remoción del auxiliar quiral añadido por escisión.

Además, una mezcla enantiomérica también se puede separar directamente por un método cromatográfico usando una fase sólida quiral bien conocida en el arte.

De modo alternativo, uno de los enantiómeros también se puede obtener usando un material de partida sustancialmente puro desde un punto de vista óptico o empleando síntesis estereoselectiva (inducción asimétrica) de un intermediario proquiral usando un auxiliar quiral y

un catalizador asimétrico.

[0072]

La configuración estérica absoluta se puede determinar en base al análisis de cristales de rayos X del producto o intermediario cristalino. En este caso, un producto o intermediario cristalino derivado con un reactivo que tiene un centro asimétrico con una configuración estérica conocida puede usarse de ser necesario.

[0073]

El compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se purifica sustancialmente de modo preferido, con mayor preferencia, se purifica de modo de tener una pureza del 80% o más.

[0074]

Los ejemplos de la "composición farmacéutica" incluyen preparaciones orales tales como comprimido, cápsula, gránulo, polvo, oblea, jarabe, emulsión, suspensión, y similares y agentes parenterales tales como preparación externa, supositorio, inyección, gota oftálmica, preparaciones nasales, preparación pulmonar, y similares.

[0075]

La composición farmacéutica de la presente invención se produce de acuerdo con un método conocido per se en el arte de las preparaciones farmacéuticas, por mezcla, etc. del compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos con una cantidad apropiada de al menos un tipo de portador farmacéuticamente aceptable, y similares, de ser apropiado. Si bien el contenido del compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos en la composición farmacéutica varía según la forma de dosis, la dosis, y similares, es, por ejemplo, del 0,00001 al 100% en peso de la composición entera.

[0076]

Los ejemplos del "portador farmacéuticamente aceptable" incluyen varias sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas usadas convencionalmente como materiales de preparación, por ejemplo, excipiente, desintegrante, aglutinante, deslizante, lubricante, y similares para preparaciones sólidas y solvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente de isotonicidad, agente tamponante, agente suavizante, tensioactivo, ajustador del pH, agente espesante, y similares para preparaciones líquidas. De ser necesario, más aún, se usan aditivos tales como conservante, antioxidante, colorante, agente endulzante, y similares.

[0077]

Los ejemplos del "excipiente" incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón de maíz, dextrina, celulosa microcristalina, celulosa cristalina, carmelosa, carmelosa de calcio, carboximetilalmidón sódico, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, goma arábica, y similares.

[0078]

Los ejemplos del "desintegrante" incluyen carmelosa, carmelosa de calcio, carmelosa sódica, carboximetilalmidón sódica, croscarmelosa sódica, crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa cristalina, y similares.

[0079]

Los ejemplos del "aglutinante" incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, celulosa cristalina, sacarosa, dextrina, almidón, gelatina, carmelosa sódica, goma arábica, y similares.

[0080]

Los ejemplos del "deslizante" incluyen ácido silícico anhidro liviano, estearato de magnesio, y similares.

[0081]

Los ejemplos del "lubricante" incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, y similares.

[0082]

Los ejemplos del "solvente" incluyen agua purificada, etanol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva, y similares.

[0083]

Los ejemplos del "agente solubilizante" incluyen propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, y similares.

[0084]

Los ejemplos del "agente de suspensión" incluyen cloruro de benzalconio, carmelosa, hidroxipropilcelulosa, propilenglicol, povidona, metilcelulosa, monoestearato de glicerol, y similares.

[0085]

Los ejemplos del "agente isotónico" incluyen glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, D-manitol, y similares.

[0086]

Los ejemplos del "agente tamponante" incluyen hidrógeno-fosfato de sodio, acetato de sodio, carbonato de sodio, citrato de sodio, y similares.

[0087]

Los ejemplos del "agente suavizante" incluyen alcohol bencílico, y similares.

[0088]

Los ejemplos del "tensioactivo" incluyen aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno (por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno 60, etc.), monoestearato de polietilenglicol, éster de ácido graso de polioxietilensorbitano (por ejemplo, polisorbato 80, etc.),

alquildiaminoetilglicina, alquilbencensulfonato, cloruro de bencetonio, y similares.

[0089]

Los ejemplos del "ajustador del pH" incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido acético, hidrógeno-carbonato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, monoetanolamina, trietanolamina, y similares.

[0090]

Los ejemplos del "agente espesante" incluyen alcohol polivinílico, polímero de carboxivinilo, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polietilenglicol, dextrano, y similares.

[0091]

Los ejemplos del "conservante" incluyen parahidroxibenzoato de etilo, clorobutanol, alcohol bencílico, deshidroacetato de sodio, ácido sórbico, y similares.

[0092]

Los ejemplos del "antioxidante" incluyen sulfito de sodio, ácido ascórbico, y similares.

[0093]

Los ejemplos del "colorante" incluyen colorantes comestibles (por ejemplo, Food Color Red No. 2 ó 3, Food Color Yellow No. 4 ó 5 etc.),  $\beta$ -caroteno, y similares.

[0094]

Los ejemplos del "agente endulzante" incluyen sacarina sódica, glicirricinato dipotásico, aspartame, y similares.

[0095]

La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar por vía oral o parenteral (por ejemplo, administración tópica, rectal, intravenosa, etc.) al ser humano, así como mamíferos distintos de los humanos (por

ejemplo, hámster, conejillo de Indias, gato, perro, cerdo, bovino, caballo, oveja, mono, etc.). La dosis varía según el sujeto de administración, enfermedad, síntoma, forma de dosis, vía de administración, y similares. Por ejemplo, la dosis diaria para la administración oral a un paciente adulto (peso corporal: de aproximadamente 60 kg) está en general dentro del rango de aproximadamente 0,1 µg a 10 g, en base al compuesto de la presente invención como el ingrediente activo. Esta cantidad se puede administrar en una a varias porciones.

[0096]

El compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos se puede usar en combinación con uno o una pluralidad de otros medicamentos (de ahora en más mencionado como un fármaco concomitante) de acuerdo con un método utilizado en general en el campo médico (de ahora en más, mencionado como uso combinado).

[0097]

El período de administración del compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un fármaco concomitante no está limitado y se pueden administrar a un sujeto de administración como una preparación combinada o las dos preparaciones se pueden administrar simultáneamente o en intervalos dados como preparaciones individuales. Además, la composición farmacéutica de la presente invención y un fármaco concomitante se puede usar en la forma de un kit. La dosis del fármaco concomitante es similar a la dosis clínicamente empleada y se puede seleccionar apropiadamente de acuerdo con el sujeto de administración, la enfermedad, el síntoma, la forma de dosis, la vía de administración, el tiempo de administración, la combinación, y similares. La forma de

administración del fármaco concomitante no está limitada en particular y sólo se requiere que el compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos se combine con un fármaco concomitante.

[0098]

Los ejemplos del fármaco concomitante incluyen agentes terapéuticos para glaucoma tales como formulación de prostaglandina,  $\beta$  bloqueador, agonista de  $\alpha$  receptor, agente de estimulación del nervio simpático,  $\alpha$  bloqueador, inhibidor de anhidrasa carbónica, agente de anticolinesterasa, inhibidor de Rho quinasa, y similares.

[0099]

Los ejemplos de la formulación de prostaglandina incluyen isopropilunoproston, latanoprost, travoprost, tafluprost, bimatoprost, y similares.

Los ejemplos del  $\beta$  bloqueador incluyen maleato de timolol, clorhidrato de befunolol, clorhidrato de carteolol, clorhidrato de betaxolol, nipradilol, clorhidrato de levobunolol, y similares.

[0100]

Los ejemplos del agonista del  $\alpha$  receptor incluyen tartrato de brimonidina, y similares.

[0101]

Los ejemplos del agente de estimulación del nervio simpático incluyen clorhidrato de dipivefrina, clorhidrato de pilocarpina, y similares.

[0102]

Los ejemplos del  $\alpha$  bloqueador incluyen clorhidrato de bunazosina, y similares.

[0103]

Los ejemplos del inhibidor de anhidrasa carbónica incluyen clorhidrato de dorzolamida, brinzolamida, y similares.

[0104]

Los ejemplos del agente de anticolinesterasa incluyen bromuro de distigmina, y similares.

[0105]

Los ejemplos del inhibidor de Rho quinasa incluyen clorhidrato de ripasudilo hidrato, y similares.

[0106]

Un ejemplo de la combinación específica de medicamentos es una combinación de un medicamento seleccionado de latanoprost, travoprost, tafluprost, maleato de timolol, clorhidrato de dorzolamida y brinzolamida y el compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

[0107]

Si bien el compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables tiene una acción inhibidora de mPGES-1i, es útil para la prevención o el tratamiento de varias enfermedades o síntomas que se esperan mejorar por modulación de la actividad inhibidora de mPGES-1, por ejemplo, dolor, reumatismo, osteoartritis, fiebre, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, arteriosclerosis, glaucoma, hipertensión ocular, enfermedad retinal isquémica, esclerodermia sistémica y cáncer incluyendo cáncer colorrectal.

Como se usa en la presente, se espera que varias enfermedades o síntomas que se mejoren por modulación de la actividad inhibidora de mPGES-1 sean preferentemente glaucoma e hipertensión ocular.

[0108]

El compuesto de la presente invención se administra preferentemente como una solución o una suspensión, con preferencia, como una solución.

El compuesto de la presente invención se administra preferentemente por instilación.

Para administración de una solución por instilación, el compuesto tiene preferentemente alta solubilidad. El compuesto tiene una solubilidad de preferentemente el 0,03% o más, con mayor preferencia, del 0,07% o más, con mayor preferencia aún, del 0,13% o más, en el solvente usado para una solución oftálmica.

El solvente usado para una solución oftálmica es preferentemente agua. El solvente usado para una solución oftálmica puede contener un aditivo tales como polisorbato 80, monoestearato de polietilenglicol, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno, y similares.

Para la administración por instilación, el pH de la solución del compuesto es preferentemente del 7,0 - 8,5.

[0109]

La solubilidad del compuesto se puede medir de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el siguiente método.

(1) El compuesto se suspende en una solución tamponante con un pH de 7,0 - 8,0 (por ejemplo, tampón de Britton-Robinson, etc.). De ser necesario, se puede usar un aditivo tales como polisorbato 80, monoestearato de polietilenglicol, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno, y similares.

(2) La suspensión se agita a temperatura ambiente durante un tiempo predeterminado y se filtra a través de un filtro de membrana. El filtrado se diluye apropiadamente para dar una solución de muestra.

(3) La solución estándar de compuesto se prepara y se analiza por cromatografía líquida.

(4) La solución de muestra se analiza por cromatografía líquida y la solubilidad del compuesto se calcula de acuerdo con un método estándar externo.

[0110]

Como se usa en la presente, la expresión "inhibe mPGES-1" significa eliminación o atenuación de la función de mPGES-1, con preferencia, eliminación o atenuación de la función de mPGES-1 humano en la condición abajo mencionada del Ejemplo experimental 1 o en la indicación clínica humana.

[0111]

Como se usa en la presente, el término "tratamiento" comprende mejora, prevención de agravamiento, mantenimiento de la remisión, prevención de la exacerbación y prevención de relapso del síntoma.

Como se usa en la presente, el término "prevención" significa supresión del inicio de los síntomas.

[0112]

Una de otras formas de realización de la presente invención consiste en proporcionar un agente que reduce la presión ocular, que contiene el compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Otra de las formas de realización de la presente invención consiste en proporcionar un agente que reduce la presión ocular, que contiene el compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o varios tipos de otros agentes terapéuticos para glaucoma.

[0113]

Una de otras formas de realización de la presente invención consiste en proporcionar un método de reducción de la presión ocular, que comprende la administración del compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a un ser humano. Otra de otras formas de realización de la presente invención consiste en proporcionar un método de reducción de la presión ocular, que comprende la administración del compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y

uno o varios tipos de otros agentes terapéuticos para glaucoma a un ser humano.

Como se usa en la presente, la expresión "reducción de la presión ocular" significa la reducción de la presión intraocular.

[0114]

La presente memoria descriptiva puede proporcionar formas de realización preferibles y opciones del compuesto, método, uso y composición de la presente invención. Esta condición comprende combinaciones de las formas de realización preferibles y opciones del compuesto, método, uso y composición de la presente invención, siempre y cuando tal combinación sea posible sin contraindicación.

[0115]

Los métodos de producción del compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se explican a continuación, que no se construyen como limitativos. El compuesto obtenido en cada etapa se puede aislar o purificar de acuerdo con un método conocido per se tales como destilación, recristalización, cromatografía en columna, y similares de ser necesario o se pueden usar directamente en la siguiente etapa sin aislamiento o purificación.

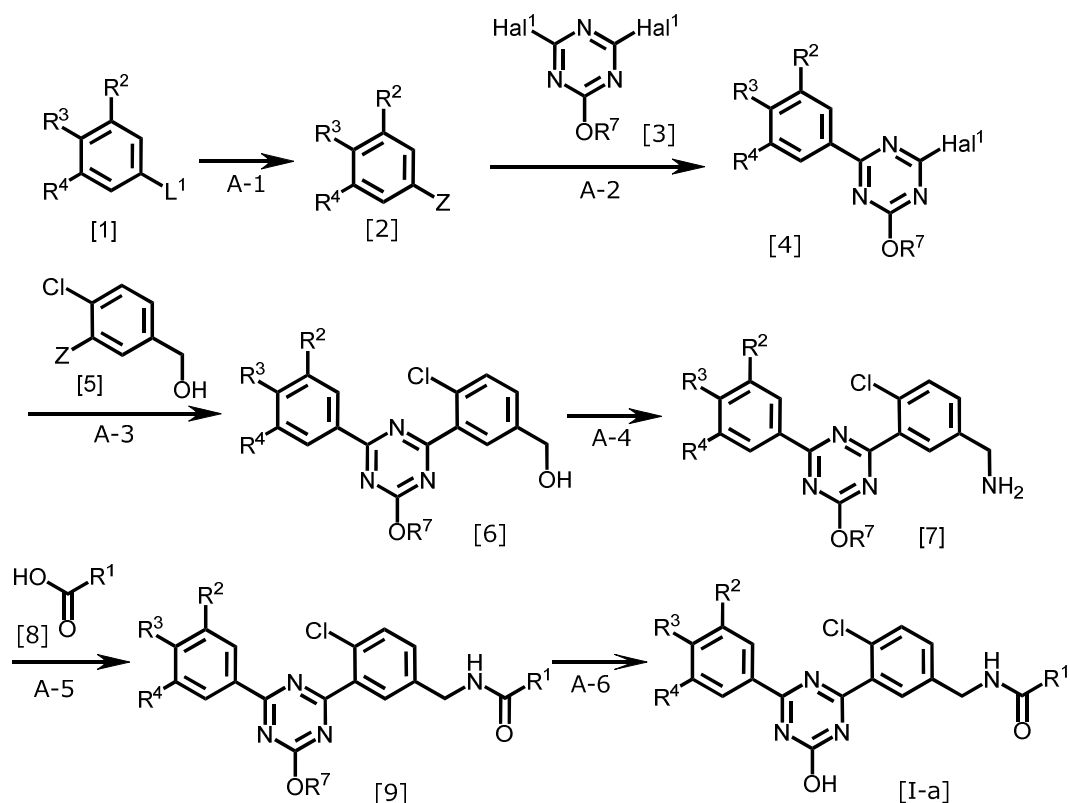
[0116]

[Método de producción A]

El compuesto [I-a] se puede obtener de acuerdo con el Método de producción A.

[0117]

[Método de producción A]



[0118]

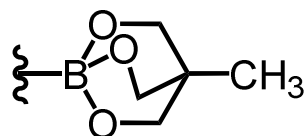
en donde

$L^1$  es un grupo saliente tales como bromo, yodo, trifluorometansulfonilo, o similares;

$Hal^1$  es cloro o bromo;

$Z$  es un sustituyente de boro usado para la reacción de acoplamiento de Suzuki, tales como  $-B(OH)_2$ ,  $-B(OR^8)_2$  (en donde  $R^8$  es cada uno alquilo C1-4 o uno de  $R^8$  se liga opcionalmente con el otro  $R^8$  para formar un anillo),  $-BF_3$ , la fórmula

[0119]



[0120]

o similares;

R<sup>7</sup> es alquilo C1-6 tales como metilo, etilo, y similares o bencilo, y

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen en la fórmula [I-a].

[0121]

(Etapa A-1)

El compuesto [2] se puede obtener sometiendo el compuesto [1] a boración. Por ejemplo, el compuesto [2] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [1] con un reactivo de boro bajo calentamiento en presencia de una base y un catalizador de paladio, en un solvente. De ser necesario, se puede añadir un ligando.

Los ejemplos del reactivo de boro para usar para la reacción incluyen 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano, 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano, tetrahidroxidiboro, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, y similares.

Los ejemplos del catalizador de paladio para usar para la reacción incluyen acetato de paladio, tetrakis(trifenilfosfina) paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, complejo de dicloruro de (bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio-cloruro de metileno, y similares.

Los ejemplos de la base para usar para la reacción incluyen base inorgánico tales como sales de metal alcalino (por ejemplo, fosfato de potasio, carbonato de sodio, hidrógeno-carbonato de sodio, carbonato de potasio, acetato de potasio, acetato de sodio, fluoruro de cesio, y similares), y otros; bases orgánicas tales como trietilamina, y similares.

Los ejemplos del ligando para usar para la reacción incluyen ligandos de organofósforo tales como trifenilfosfina, triciclohexilfosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, 2-

diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, y similares, y otros.

Los ejemplos del solvente para usar para la reacción incluyen solventes de éter tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, ciclopentilmetiléter, y similares; solventes de alcohol tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, y similares; solventes hidrocarbonados tales como tolueno, xileno, hexano, y similares; solventes polares tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, y similares; sus solventes mixtos y sus solventes mezclados con agua.

De modo alternativo, cuando L<sup>1</sup> es bromo o yodo en el compuesto [1], el compuesto [2] también se puede obtener por adición de un reactivo de metal orgánico al compuesto [1] en un solvente, a -78 °C hasta temperatura ambiente y luego haciendo reaccionar el compuesto resultante con un compuesto de boro a -78 °C hasta temperatura ambiente.

Los ejemplos del reactivo de metal orgánico para usar para la reacción incluyen n-butil-litio, ter-butil-litio, cloruro de isopropilmagnesio, y similares.

Los ejemplos del reactivo de boro para usar para la reacción incluyen trimetilborato, triisopropilborato, 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, y similares.

Los ejemplos del solvente para usar para la reacción incluyen solventes de éter tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, ciclopentilmetiléter, y similares; solventes hidrocarbonados tales como tolueno, xileno, hexano, y similares y sus solventes mixtos.

El compuesto [1] puede ser un producto asequible en comercios tales como 5-bromo-2-cloroisopropilbenceno o se

puede obtener convirtiendo un producto asequible en comercios de ser apropiado por un método bien conocido por los expertos en el arte.

[0122]

(Etapa A-2)

El compuesto [4] se puede obtener sometiendo el compuesto [2] y el compuesto [3] a la reacción de acoplamiento de Suzuki. Por ejemplo, el compuesto [4] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [2] con el compuesto [3] bajo calentamiento en presencia de una base y un catalizador de paladio, en un solvente. De ser necesario, se puede añadir un ligando. A fin de evitar la reacción de acoplamiento de Suzuki del compuesto resultante (compuesto (4)) con el compuesto (2), el compuesto [3] se usa con preferencia en una cantidad de 1,5 equivalentes o más por compuesto [2].

Los ejemplos del catalizador de paladio para usar para la reacción incluyen acetato de paladio, tetrakis(trifenilfosfina) paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, complejo de dicloruro de (bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio-cloruro de metileno, y similares.

Los ejemplos de la base para usar para la reacción incluyen bases inorgánicas tales como sales de metal alcalino (por ejemplo, fosfato de potasio, carbonato de sodio, hidrógeno-carbonato de sodio, carbonato de potasio, acetato de potasio, acetato de sodio, fluoruro de cesio, y similares), y otros, bases orgánicas tales como trietilamina, y similares.

Los ejemplos del ligando para usar para la reacción incluyen ligandos de organofósforo tales como trifenilfosfina, triciclohexilfosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, 2-

diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, y similares, y otros.

Los ejemplos del solvente para usar para la reacción incluyen solventes de éter tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, ciclopentilmetiléter, y similares; solventes de alcohol tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, y similares; solventes hidrocarbonados tales como tolueno, xileno, hexano, y similares; solventes polares tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, y similares; sus solventes mixtos y sus solventes mezclados con agua.

El compuesto [2] puede ser un producto asequible en comercios tales como ácido 3-isopropilfenilborónico, ácido 3-ter-butilfenilborónico, y similares o se puede obtener convirtiendo un producto asequible en comercios de ser apropiado por un método bien conocido por los expertos en el arte.

El compuesto [3] puede ser un producto asequible en comercios tales como 2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina o se puede obtener convirtiendo un producto asequible en comercios de ser apropiado por un método bien conocido por los expertos en el arte.

Según la reacción de acoplamiento de Suzuki, por ejemplo, se conoce el siguiente artículo de reseña (SUZUKI, A et al. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. Chem Rev. 1995, Vol. 95, páginas 2457-2483).

[0123]

(Etapa A-3)

El compuesto [6] se puede obtener sometiendo el compuesto [4] y el compuesto de boro [5] a la reacción de acoplamiento de Suzuki. Por ejemplo, el compuesto [6] se

puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [4] con el compuesto de boro [5] bajo calentamiento en presencia de una base y un catalizador de paladio, en un solvente. De ser necesario, se puede añadir un ligando.

Los ejemplos del catalizador de paladio para usar para la reacción incluyen acetato de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, complejo de dicloruro de (bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio-cloruro de metileno, y similares.

Los ejemplos de la base para usar para la reacción incluyen bases inorgánicas tales como sales de metal alcalino (por ejemplo, fosfato de potasio, carbonato de sodio, hidrógeno-carbonato de sodio, carbonato de potasio, acetato de potasio, acetato de sodio, fluoruro de cesio, y similares), y otros, bases orgánicas tales como trietilamina, y similares.

Los ejemplos del ligando para usar para la reacción incluyen ligandos de organofósforo tales como trifenilfosfina, triciclohexilfosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, y similares, y otros.

Los ejemplos del solvente para usar para la reacción incluyen solventes de éter tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, ciclopentilmetiléter, y similares; solventes de alcohol tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, y similares; solventes hidrocarbonados tales como tolueno, xileno, hexano, y similares; solventes polares tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, y similares; sus solventes mixtos y sus solventes mezclados con agua.

El compuesto [5] puede ser un producto asequible en comercios tales como ácido 2-cloro-5-hidroximetilfenilborónico, y similares o se puede obtener convirtiendo un producto asequible en comercios de ser apropiado por un método bien conocido por los expertos en el arte.

[0124]

(Etapa A-4)

El compuesto [7] se puede obtener convirtiendo el grupo hidroxil del compuesto [6] en un grupo amino por azidación y reducción. Por ejemplo, la correspondiente azida se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [6] con un agente de azidación en presencia de una base, en un solvente y el compuesto [7] se puede obtener haciendo reaccionar la azida obtenida con una fosfina y luego hidrolizando el compuesto resultante bajo calentamiento en agua.

El compuesto [7] se obtiene, con preferencia, como una sal de ácido inorgánico o una sal de ácido orgánico de acuerdo con un método conocido per se.

Los ejemplos del agente de azidación para usar para la reacción incluyen difenilfosforilazida, bis(p-nitrofenil)azidofosfonato, y similares.

Los ejemplos del solvente para usar para la reacción incluyen tetrahidrofurano, tolueno, N,N-dimetilformamida, y similares.

Los ejemplos de la base para usar para la azidación incluyen 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno.

Los ejemplos de fosfina incluyen trifenilfosfina, tributilfosfina, y similares.

Los ejemplos del ácido para usar para la formación de sales del compuesto [7] incluyen ácido clorhídrico.

[0125]

(Etapa A-5)

El compuesto [9] se puede obtener sometiendo el compuesto [7] y el compuesto [8] a una reacción de formación de enlaces amida. Por ejemplo, el compuesto [9] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [7] con el compuesto [8] en presencia de un agente de condensación y un aditivo, en un solvente. De ser necesario, se puede añadir una base.

Los ejemplos del agente de condensación para usar para la reacción incluyen diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC HCl), diisopropilcarbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) o difenilfosforilazida, y similares.

Los ejemplos del aditivo para usar para la reacción incluyen 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), N-hidroxisuccinimida (HOSu), 4-dimetilaminopiridina, y similares.

Los ejemplos de la base para usar para la reacción incluyen bases orgánicas tales como piridina, trietilamina, y similares.

Los ejemplos del solvente para usar para la reacción incluyen solventes de éter tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, ciclopentilmetiléter, y similares; solventes hidrocarbonados tales como tolueno, hexano, xileno, y similares; solventes halogenados tales como diclorometano, cloroformo, y similares; solventes polares tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, piridina, y similares. Se pueden usar solos o como una mezcla de dos o más tipos de ellos.

El compuesto [8] puede ser un producto asequible en comercios tales como ácido 3,3,3-trifluorometil-2,2-dimetilpropiónico, ácido 1-trifluorometilciclopentancarboxílico o se puede obtener convirtiendo un producto asequible en comercios de ser apropiado por un método bien conocido por los expertos en el arte.

[0126]

(Etapas A-6)

El compuesto [I-a] se puede obtener convirtiendo el grupo alcoxi del compuesto [9] en un grupo hidroxilo por hidrólisis. Por ejemplo, cuando R<sup>7</sup> es alquilo C1-6, el compuesto [I-a] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [9] en presencia de una base en un solvente, a temperatura ambiente hasta bajo calentamiento y luego neutralizando la solución obtenida.

Los ejemplos de la base para usar para la reacción incluyen hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, y similares.

Los ejemplos del solvente para usar para la reacción incluyen solventes mixtos de agua y solventes de alcohol tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, y similares; y solventes mixtos de los solventes mixtos antes mencionados y solventes de éter tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, ciclopentilmetiléter, y similares.

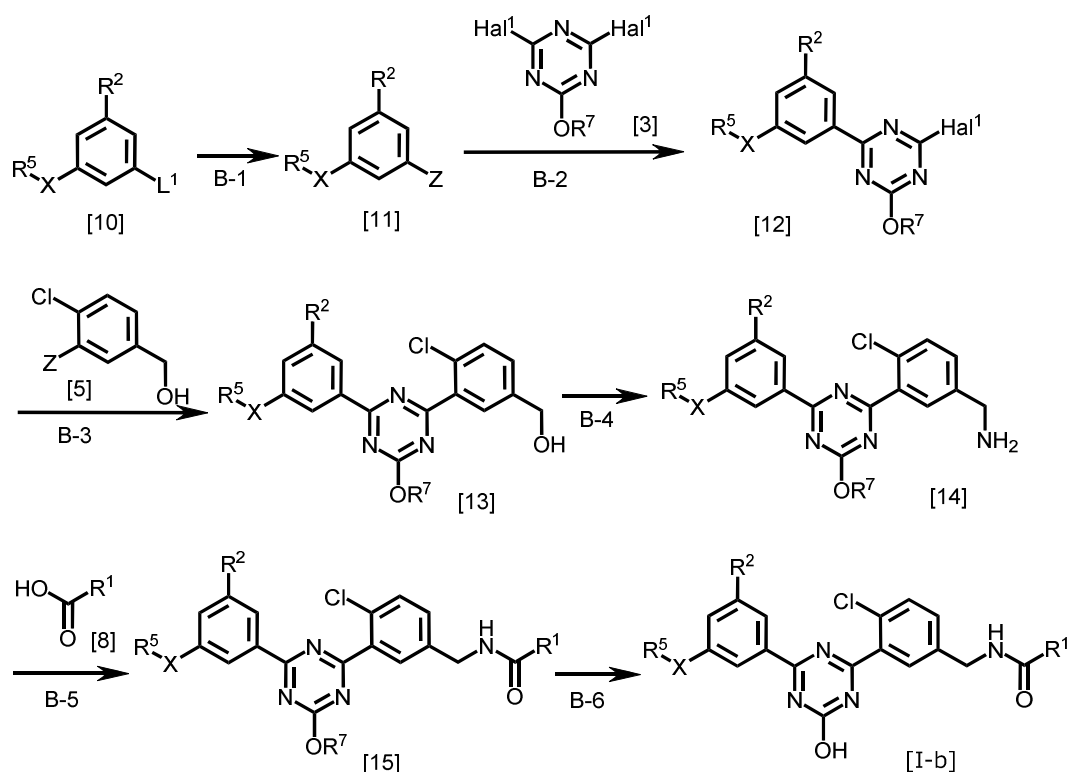
[0127]

[Método de producción B]

El compuesto [I-b] se puede obtener de acuerdo con el Método de producción B.

[0128]

[Método de producción B]



[0129]

en donde

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  y  $X$  son como se definen en la fórmula [I-b] y  $L^1$ ,  $Hal^1$ ,  $Z$  y  $R^7$  son como se definen en el Método de producción A.

[0130]

(Etapa B-1)

El compuesto [11] se puede obtener sometiendo el compuesto [10] a una boración de la misma manera que en la Etapa A-1 del Método de producción A.

El compuesto [10] puede ser un producto asequible en comercios tales como éter 3-bromofeniletílico o se puede obtener convirtiendo un producto asequible en comercios de ser apropiado por un método bien conocido por los expertos en el arte.

[0131]

(Etapa B-2)

El compuesto [12] se puede obtener sometiendo el compuesto [11] y el compuesto [3] a la reacción de acoplamiento de Suzuki de la misma manera que en la Etapa A-2 del Método de producción A.

[0132]

(Etapa B-3)

El compuesto [13] se puede obtener sometiendo el compuesto [12] y el compuesto de boro [5] a la reacción de acoplamiento de Suzuki de la misma manera que en la Etapa A-3 del Método de producción A.

[0133]

(Etapa B-4)

El compuesto [14] se puede obtener convirtiendo el grupo hidroxilo del compuesto [13] en un grupo amino por azidación y reducción de la misma manera que en la Etapa A-4 del Método de producción A.

[0134]

(Etapa B-5)

El compuesto [15] se puede obtener sometiendo el compuesto [14] y el compuesto [8] a una reacción de amidación de la misma manera que en la Etapa A-5 del Método de producción A.

[0135]

(Etapa B-6)

El compuesto [I-b] se puede obtener convirtiendo el grupo alcoxi de compuesto [15] en un grupo hidroxilo por hidrólisis de la misma manera que en la Etapa A-6 del Método de producción A.

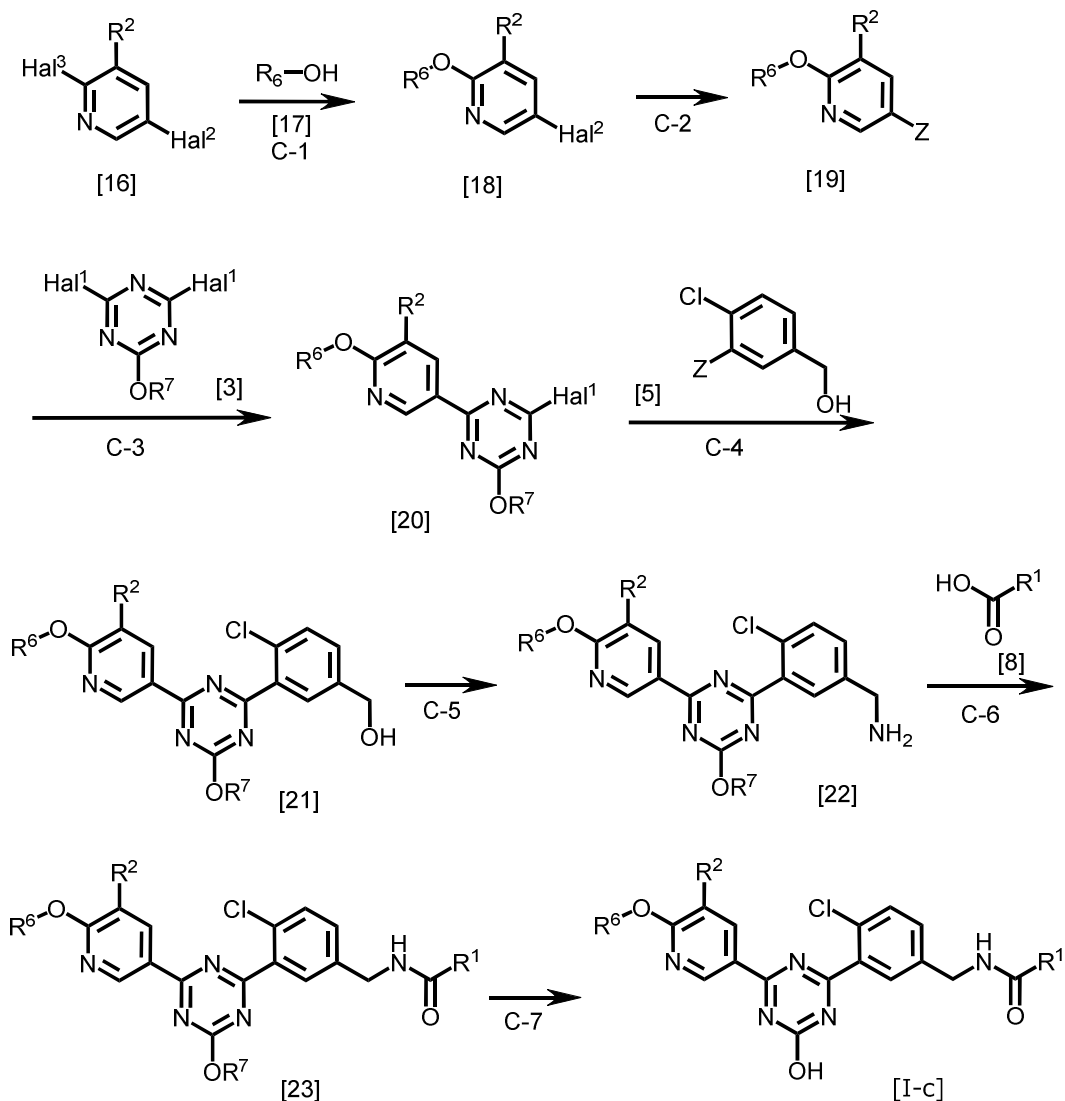
[0136]

[Método de producción C]

El compuesto [I-c] se puede obtener de acuerdo con el Método de producción C.

[0137]

[Método de producción C]



[0138]

en donde

$\text{Hal}^2$  es bromo o yodo;

$\text{Hal}^3$  es flúor, cloro o bromo;

$R^1$ ,  $R^2$  y  $R^6$  son como se definen en la fórmula [I-c] y

$R^7$ ,  $Z$ ,  $\text{Hal}^1$  son como se definen en el Método de producción

A.

[0139]

(Etapa C-1)

El compuesto [18] se puede obtener sometiendo el

compuesto [16] y el compuesto [17] a una reacción de sustitución nucleofílica aromática. Por ejemplo, el compuesto [18] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto [16] con el compuesto [17] en presencia de una base y un aditivo, en un solvente.

El compuesto [16] puede ser un producto asequible en comercios tales como 5-bromo-2-cloropiridina o se puede obtener convirtiendo un producto asequible en comercios de ser apropiado por un método bien conocido por los expertos en el arte.

El compuesto [17] puede ser un producto asequible en comercios tales como n-hexanol o se puede obtener convirtiendo un producto asequible en comercios de ser apropiado por un método bien conocido por los expertos en el arte.

Los ejemplos del solvente para usar para la reacción incluyen solventes de éter tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, ciclopentilmetiléter, y similares; solventes hidrocarbonados tales como tolueno, xileno, y similares; solventes polares tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, piridina, y similares.

Los ejemplos de la base para usar para la reacción incluyen hidruro de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, ter-butóxido de sodio, ter-butóxido de potasio, fosfato de potasio, carbonato de sodio, hidrógeno-carbonato de sodio, carbonato de potasio, sodio, y similares.

Los ejemplos del aditivo para usar para la reacción incluyen bromuro de tetra-n-butilamonio, 18-corona-6, yoduro de cobre, y similares.

[0140]

(Etapa C-2)

El compuesto [19] se puede obtener sometiendo el compuesto [18] a una boración de la misma manera que en la Etapa A-1 del Método de producción A.

[0141]

(Etapa C-3)

El compuesto [20] se puede obtener sometiendo el compuesto [19] y el compuesto [3] a la reacción de acoplamiento de Suzuki de la misma manera que en la Etapa A-2 del Método de producción A.

[0142]

(Etapa C-4)

El compuesto [21] se puede obtener sometiendo el compuesto [20] y el compuesto de boro [5] a la reacción de acoplamiento de Suzuki de la misma manera que en la Etapa A-3 del Método de producción A.

[0143]

(Etapa C-5)

El compuesto [22] se puede obtener convirtiendo el grupo hidroxilo de compuesto [21] en un grupo amino por azidación y reducción de la misma manera que en la Etapa A-4 del Método de producción A.

[0144]

(Etapa C-6)

El compuesto [23] se puede obtener sometiendo el compuesto [22] y el compuesto [8] a una reacción de amidación de la misma manera que en la Etapa A-5 del Método de producción A.

[0145]

(Etapa C-7)

El compuesto [I-c] se puede obtener convirtiendo el grupo alcoxi de compuesto [23] en un grupo hidroxilo por hidrólisis de la misma manera que en la Etapa A-6 del

## Ejemplos

[0146]

La presente invención se explica con mayor detalle a continuación haciendo referencia a los ejemplos y los ejemplos experimentales, que no se construyen como limitativos.

Las abreviaturas en los ejemplos son las siguientes.

WSC HCl: clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

HOBt H<sub>2</sub>O: hidrato de 1-hidroxi-1H-benzotriazol

DMSO: dimetilsulfóxido

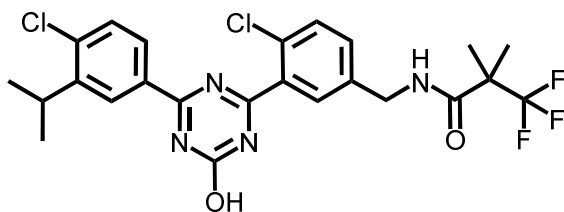
M: mol/L

N: normal

[0147]

[Ejemplo de producción 1]: Síntesis de N-{4-cloro-3-[4-(4-cloro-3-isopropilfenil)-6-hidroxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (Ejemplo N.º 48)

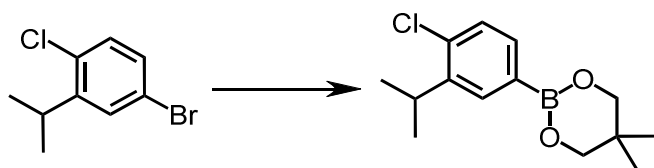
[0148]



[0149]

(1) 2-(4-chloro-3-isopropilfenil)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano

[0150]



[0151]

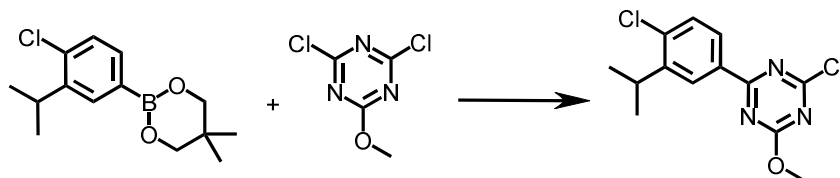
Una suspensión de 4-bromo-1-cloro-2-isopropilbenceno (0,50 g), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (0,77 g), aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (0,087 g) y acetato de potasio (0,63 g) en 1,2-dimetoxietano (5,0 ml) se agitó a 85 °C durante 16 hr bajo atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,53 g, rendimiento del 93%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,02 (6H, s), 1,27 (6H, d, J = 6,9 Hz), 3,35-3,46 (1H, m), 3,76 (4H, s), 7,31 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 7,9, 1,5 Hz), 7,72 (1H, d, J = 1,5 Hz).

[0152]

(2) 2-cloro-4-(4-cloro-3-isopropilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazina

[0153]



[0154]

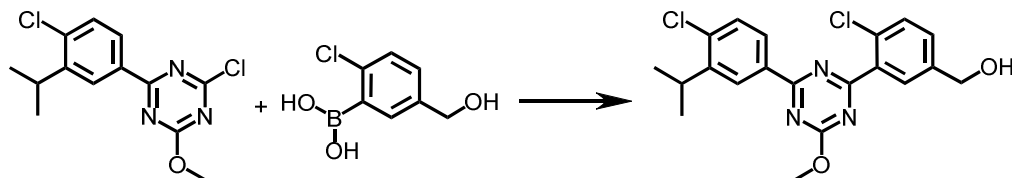
Una suspensión de 2-(4-cloro-3-isopropilfenil)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (obtenida en (1) antes mencionado, 0,53 g), 2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina

(1,1 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,23 g) y trifosfato de potasio (2,1 g) en 1,2-dimetoxietano (8,6 ml) y agua destilada (3,2 ml) se agitó a 85 °C durante 2,5 hr bajo atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo a temperatura ambiente, la mezcla se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró para remover el sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo) para dar un producto crudo (0,36 g) que contiene el compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,32 (6H, d, J = 6,7 Hz), 3,41-3,51 (1H, m), 4,17 (3H, s), 7,47 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,25 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,3 Hz).

[0155]

(3) {4-cloro-3-[4-(4-cloro-3-isopropilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]fenil}metanol

[0156]



[0157]

Una suspensión del producto crudo (obtenida en el (2) antes mencionado, 0,36 g) con contenido de 2-cloro-4-(4-cloro-3-isopropilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazina, ácido 2-cloro-5-hidroximetilfenilborónico (0,27 g), aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (0,050 g) y trifosfato de potasio (0,78 g) en acetonitrilo (3,6 ml) y agua destilada (1,8 ml) se agitó a 85 °C durante 1,5 hr bajo atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo a temperatura ambiente y la mezcla se separó. A continuación,

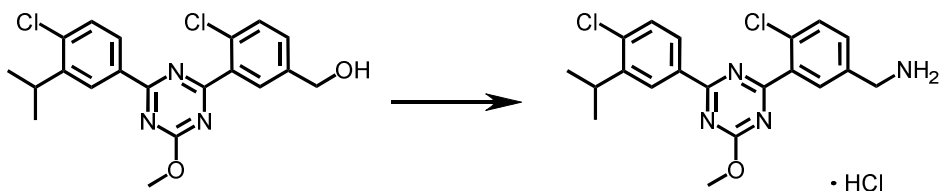
la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró para remover el sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,29 g, rendimiento del 35% (2 etapas)).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,34 (6H, d,  $J = 6,7$  Hz), 1,76 (1H, t,  $J = 6,0$  Hz), 3,42-3,53 (1H, m), 4,22 (3H, s), 4,78 (2H, d,  $J = 6,0$  Hz), 7,46-7,50 (2H, m), 7,55 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 8,05 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz), 8,35 (1H, dd,  $J = 8,3, 2,3$  Hz), 8,58 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz).

[0158]

(4) Clorhidrato de 4-cloro-3-[4-(4-cloro-3-isopropilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencilamina

[0159]



[0160]

A una solución de {4-cloro-3-[4-(4-cloro-3-isopropilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]fenil}metanol (obtenida en el (3) antes mencionado, 0,29 g) en tolueno (1,2 ml) se añadieron difenilfosforilazida (0,18 ml) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (0,13 ml) bajo enfriamiento con hielo bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 hr. A la mezcla de reacción se añadieron solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (0,35 ml) y agua destilada (0,35 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 min. La capa acuosa se removi6 de la mezcla de reacción, se a6adi6 agua destilada (0,70 ml) y la mezcla se agit6 durante 1 min. La capa acuosa se removi6 de la mezcla de reacción y se

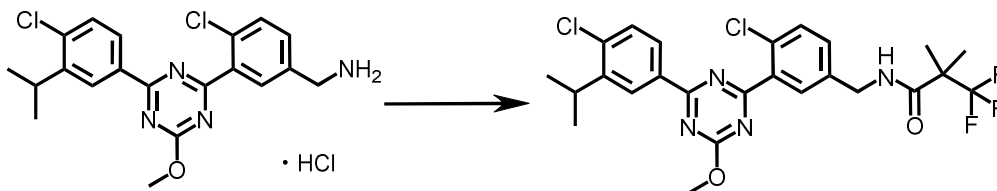
añadió agua destilada (0,70 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 min y la capa acuosa se removió. A la mezcla de reacción se añadieron trifenilfosfina (0,24 g) y agua destilada (0,029 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 64 °C durante 1 hr. A la mezcla de reacción se añadieron acetonitrilo (1,2 ml) y ácido clorhídrico conc. (0,075 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido se recolectó por filtración de la suspensión y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,27 g, rendimiento del 87%).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,30 (6H, d,  $J = 6,9$  Hz), 3,36-3,44 (1H, m), 4,16 (2H, s), 4,17 (3H, s), 7,67 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,71 (1H, dd,  $J = 8,3, 2,1$  Hz), 7,76 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 8,17 (1H, d,  $J = 2,1$  Hz), 8,29 (3H, br s), 8,34 (1H, dd,  $J = 8,3, 2,1$  Hz), 8,52 (1H, d,  $J = 2,1$  Hz).

[0161]

(5) N-{4-cloro-3-[4-(4-cloro-3-isopropilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida

[0162]



[0163]

A una solución de clorhidrato de 4-cloro-3-[4-(4-cloro-3-isopropilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencilamina (obtenida en el (4) antes mencionado, 0,080 g), ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropiónico (0,042 g), HOBt  $\text{H}_2\text{O}$  (0,042 g) y WSC HCl (0,052 g) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió trietilamina (0,076 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón y la mezcla

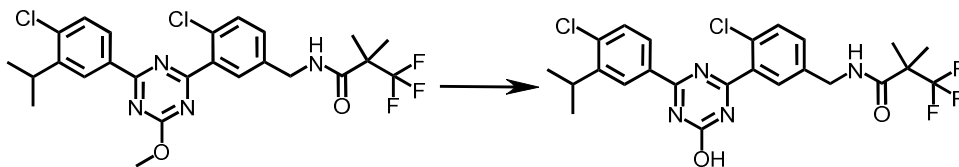
se agitó durante 16 hr. A la mezcla de reacción se añadieron solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo, la mezcla se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró para remover el sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,089 g, rendimiento del 90%).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,33 (6H, d,  $J = 6,7$  Hz), 1,44 (6H, s), 3,43-3,52 (1H, m), 4,21 (3H, s), 4,55 (2H, d,  $J = 5,8$  Hz), 6,23 (1H, br s), 7,36 (1H, dd,  $J = 8,3, 2,3$  Hz), 7,48 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,53 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,94 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz), 8,34 (1H, dd,  $J = 8,3, 2,2$  Hz), 8,57 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz).

[0164]

(6) N-{4-cloro-3-[4-(4-cloro-3-isopropilfenil)-6-hidroxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida

[0165]



[0166]

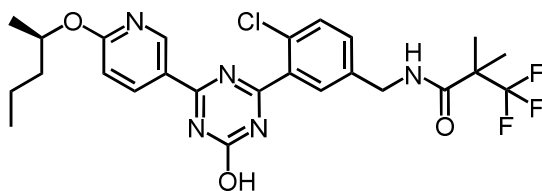
A una solución de N-{4-cloro-3-[4-(4-cloro-3-isopropilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (obtenida en el (5) antes mencionado, 0,089 g) en metanol (1,4 ml) se añadió solución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (0,25 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó a 65 °C durante 2,5 hr. A la mezcla de reacción se añadieron ácido clorhídrico 2 N (0,49 ml) y agua a temperatura ambiente

y la mezcla se agitó. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,075 g, rendimiento del 86%).

[0167]

[Ejemplo de producción 2]: Síntesis de N-(4-cloro-3-{4-hidroxi-6-[6-((R)-1-metilbutoxi)piridin-3-il]-1,3,5-triazin-2-il}bencil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (Ejemplo N.º 25)

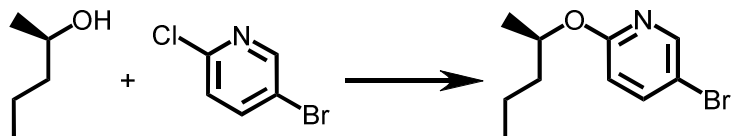
[0168]



[0169]

(1) 5-bromo-2-((R)-1-metilbutoxi)piridina

[0170]



[0171]

A una solución de 5-bromo-2-cloropiridina (1,0 g) y (R)-pentan-2-ol (0,69 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hidruro de sodio (0,31 g, 60% en peso de dispersión en aceite) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 10 min y luego a 80 °C durante 1 hr. A la mezcla de reacción se añadieron solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a temperatura ambiente, la mezcla se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró para remover el sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-

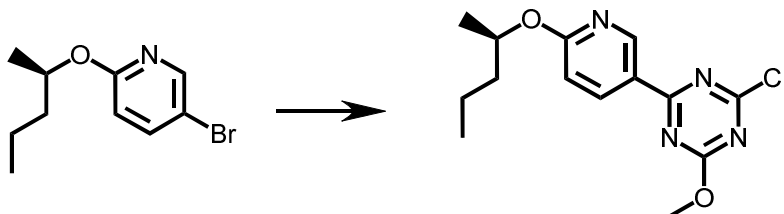
hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,3 g, cuant.).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,92 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 1,29 (3H, d,  $J = 6,2$  Hz), 1,33-1,48 (2H, m), 1,50-1,59 (1H, m), 1,66-1,75 (1H, m), 5,10-5,18 (1H, m), 6,59 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,60 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz), 8,16 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz).

[0172]

(2) 2-cloro-4-metoxi-6-[6-((R)-1-metilbutoxi)piridin-3-il]-1,3,5-triazina

[0173]



[0174]

A una solución de 5-bromo-2-((R)-1-metilbutoxi)piridina (obtenida en (1) antes mencionado, 1,3 g) en un solvente mixto de tolueno (8,5 ml) y tetrahidrofurano (2,0 ml) se añadió gota a gota n-butil-litio (solución 1,6 M de n-hexano, 4,4 ml) a  $-78$  °C bajo atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 15 min y se añadió triisopropilborato (1,6 ml) en dos partes. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa al 10% de ácido cítrico y la mezcla se agitó durante 10 min. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo y la mezcla se separó. A continuación, la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró para remover el sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en un solvente mixto de 1,2-dimetoxietano (28 ml) y agua destilada (14 ml) se añadieron

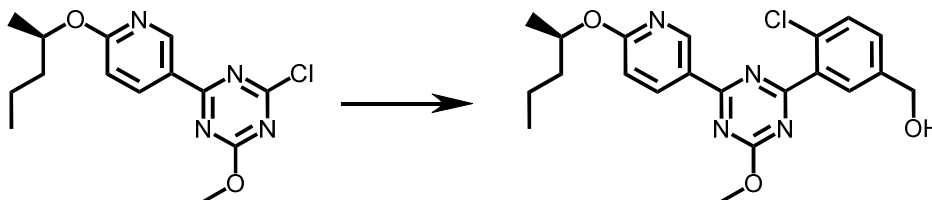
2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina (2,8 g), aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (0,21 g) y trifosfato de potasio (3,9 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1,5 hr. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo a temperatura ambiente, la mezcla se separó y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró para remover el sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo) para dar un producto crudo (1,1 g, rendimiento de aproximadamente el 60%) que contiene el compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,94 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,35 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,38-1,50 (2H, m), 1,53-1,64 (1H, m), 1,72-1,81 (1H, m), 4,15 (3H, s), 5,31-5,40 (1H, m), 6,76 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,54 (1H, dd, J = 8,8, 2,1 Hz), 9,27 (1H, d, J = 2,1 Hz).

[0175]

(3) (4-cloro-3-{4-metoxi-6-[6-((R)-1-metilbutoxi)piridin-3-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)metanol

[0176]



[0177]

Una suspensión del producto crudo (obtenida en el (2) antes mencionado, 1,1 g) con contenido de 2-cloro-4-metoxi-6-[6-((R)-1-metilbutoxi)piridin-3-il]-1,3,5-triazina, ácido 2-cloro-5-hidroximetilfenilborónico (0,76 g), aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio

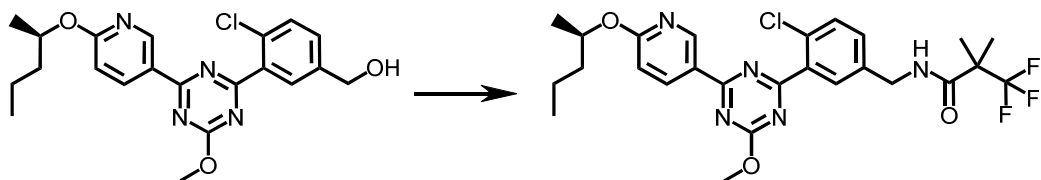
(II)-diclorometano (0,14 g) y trifosfato de potasio (2,2 g) en acetonitrilo (11 ml) y agua destilada (6,0 ml) se agitó a 80 °C durante 1,5 hr bajo atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo a temperatura ambiente, la mezcla se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró para remover el sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,89 g, rendimiento del 64%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,35 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,39-1,50 (2H, m), 1,57-1,64 (1H, m), 1,73-1,81 (2H, m), 4,19 (3H, s), 4,77 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,31-5,40 (1H, m), 6,78 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,66 (1H, dd, J = 8,9, 2,1 Hz), 9,39 (1H, d, J = 2,1 Hz).

[0178]

(4) N-(4-cloro-3-{4-metoxi-6-[6-((R)-1-metilbutoxi)piridin-3-il]-1,3,5-triazin-2-il}bencil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida

[0179]



[0180]

A una solución de (4-cloro-3-{4-metoxi-6-[6-((R)-1-metilbutoxi)piridin-3-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)metanol (obtenida en el (3) antes mencionado, 0,16 g) en tetrahidrofurano (1,6 ml) se añadió difenilfosforilazida (0,12 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-

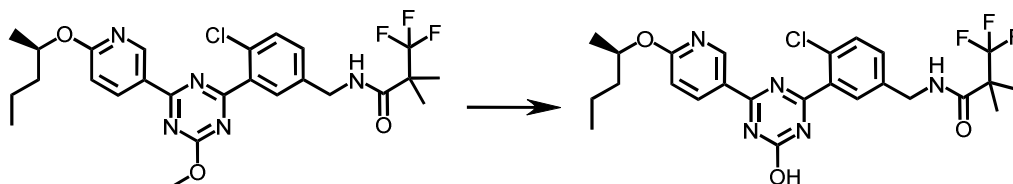
undeceno (0,080 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 20 min. A la mezcla de reacción se añadieron trifenilfosfina (0,22 g) y agua destilada (0,080 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hr. A la mezcla de reacción se añadieron N,N-dimetilformamida (1,6 ml), solución de N,N-dimetilformamida de ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropiónico (1,9 M, 0,30 ml), HOBt H<sub>2</sub>O (0,12 g) y WSC HCl (0,15 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 15 hr. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. A continuación, la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró para remover el sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (eluyente: n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,19 g, rendimiento del 91%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,35 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,39-1,51 (2H, m), 1,55-1,64 (1H, m), 1,73-1,82 (1H, m), 4,19 (3H, s), 4,54 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,32-5,40 (1H, m), 6,22 (1H, br), 6,78 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,93 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,65 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 9,38 (1H, d, J = 2,4 Hz).

[0181]

(5) N-(4-cloro-3-{4-hidroxi-6-[6-((R)-1-metilbutoxi)piridin-3-il]-1,3,5-triazin-2-il}bencil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida

[0182]



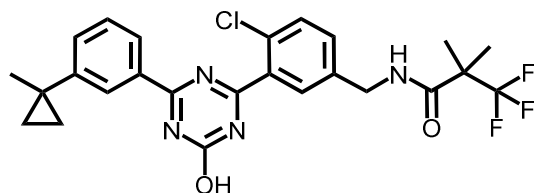
[0183]

A una solución de N-(4-cloro-3-{4-metoxi-6-[6-((R)-1-metilbutoxi)piridin-3-il]-1,3,5-triazin-2-il}bencil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (obtenida en el (4) antes mencionado, 0,19 g) en metanol (2,0 ml) se añadió solución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (0,35 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó a 65 °C durante 1,5 hr. A la mezcla de reacción se añadieron ácido clorhídrico 2 N (0,70 ml) y agua a temperatura ambiente y la mezcla se agitó. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,14 g, rendimiento del 77%).

[0184]

[Ejemplo de producción 3]: Síntesis de N-(4-cloro-3-{4-hidroxí-6-[3-(1-metilciclopropil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il}bencil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (Ejemplo N.º 49)

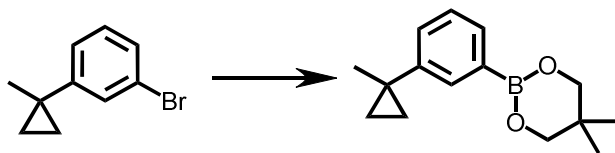
[0185]



[0186]

(1) 5,5-dimetil-2-[3-(1-metilciclopropil)fenil]-1,3,2-dioxaborinano

[0187]



[0188]

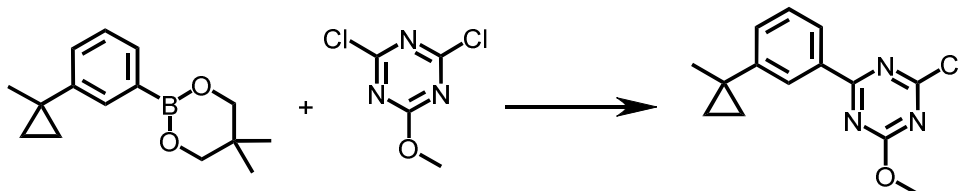
Una suspensión de 1-bromo-3-(1-metilciclopropil)benceno (0,50 g), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (0,85 g), aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (0,096 g) y acetato de potasio (0,70 g) en 1,2-dimetoxietano (5,0 ml) se agitó a 85 °C durante 15 hr bajo atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,56 g, rendimiento del 95%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,68-0,71 (2H, m), 0,86-0,89 (2H, m), 1,02 (6H, s), 1,41 (3H, s), 3,77 (4H, s), 7,27 (1H, td, J = 7,5, 0,5 Hz), 7,32-7,35 (1H, m), 7,60 (1H, dt, J = 7,5, 1,3 Hz), 7,70-7,72 (1H, m).

[0189]

(2) 2-cloro-4-metoxi-6-[3-(1-metilciclopropil)fenil]-1,3,5-triazina

[0190]



[0191]

Una suspensión de 5,5-dimetil-2-[3-(1-metilciclopropil)fenil]-1,3,2-dioxaborinano (obtenida en

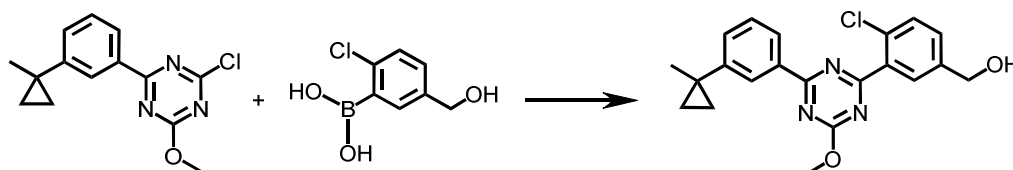
(1) antes mencionado, 0,56 g), 2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina (1,1 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,26 g) y trifosfato de potasio (2,4 g) en 1,2-dimetoxietano (9,8 ml) y agua destilada (3,7 ml) se agitó a 85 °C durante 2,5 hr bajo atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo a temperatura ambiente, la mezcla se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró para remover el sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo) para dar un producto crudo (0,47 g) que contiene el compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,77-0,81 (2H, m), 0,91-0,95 (2H, m), 1,46 (3H, s), 4,17 (3H, s), 7,41 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,51 (1H, dt, J = 7,7, 1,6 Hz), 8,29 (1H, dt, J = 7,7, 1,6 Hz), 8,38 (1H, t, J = 1,6 Hz).

[0192]

(3) (4-cloro-3-{4-metoxi-6-[3-(1-metilciclopropil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)metanol

[0193]



[0194]

Una suspensión del producto crudo (obtenida en el (2) antes mencionado, 0,47 g) con contenido de 2-cloro-4-metoxi-6-[3-(1-metilciclopropil)fenil]-1,3,5-triazina, ácido 2-cloro-5-hidroximetilfenilborónico (0,38 g), aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (0,069 g) y trifosfato de potasio (1,1 g) en acetonitrilo (4,7 ml) y agua destilada (2,3 ml) se

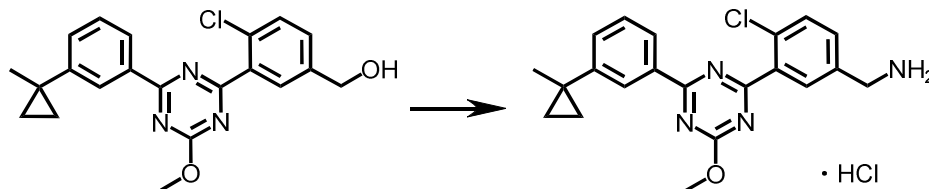
agitó a 85 °C durante 1,5 hr bajo atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo a temperatura ambiente, la mezcla se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró para remover el sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,42 g, rendimiento del 48% (2 etapas)).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,77-0,81 (2H, m), 0,93-0,97 (2H, m), 1,47 (3H, s), 1,80 (1H, t, J = 6,0 Hz), 4,22 (3H, s), 4,78 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,42 (1H, td, J = 7,7, 0,5 Hz), 7,46-7,50 (2H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,40 (1H, dt, J = 7,7, 1,6 Hz), 8,50 (1H, t, J = 1,6 Hz).

[0195]

(4) Clorhidrato de 4-cloro-3-{4-metoxi-6-[3-(1-metilciclopropil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il}bencilamina

[0196]



[0197]

A una solución de (4-cloro-3-{4-metoxi-6-[3-(1-metilciclopropil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)metanol (obtenida en el (3) antes mencionado, 0,42 g) en tolueno (1,9 ml) se añadieron difenilfosforilazida (0,29 ml) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (0,20 ml) bajo enfriamiento con hielo bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 hr. A la mezcla de reacción se añadieron solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (0,50 ml) y agua destilada (0,50 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 min. La

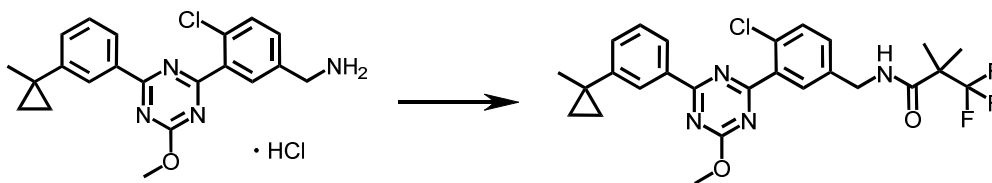
capa acuosa se removió de la mezcla de reacción, se añadió agua destilada (1,0 ml) y la mezcla se agitó durante 1 min. La capa acuosa se removió de la mezcla de reacción y se añadió agua destilada (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 min y la capa acuosa se removió. A la mezcla de reacción se añadieron trifenilfosfina (0,38 g) y agua destilada (0,042 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 64 °C durante 1 hr. A la mezcla de reacción se añadieron acetonitrilo (1,7 ml) y ácido clorhídrico conc. (0,12 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido se recolectó por filtración de la suspensión y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,41 g, rendimiento del 88%).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,83-0,88 (2H, m), 0,89-0,94 (2H, m), 1,45 (3H, s), 4,16 (2H, s), 4,16 (3H, s), 7,49-7,56 (2H, m), 7,71 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,27-8,34 (4H, m), 8,38-8,40 (1H, m).

[0198]

(5) N-(4-cloro-3-{4-metoxi-6-[3-(1-metilciclopropil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il}bencil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida

[0199]



[0200]

A una solución de Clorhidrato de 4-cloro-3-{4-metoxi-6-[3-(1-metilciclopropil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il}bencilamina (obtenida en el (4) antes mencionado, 0,080 g), ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropiónico (0,045 g),

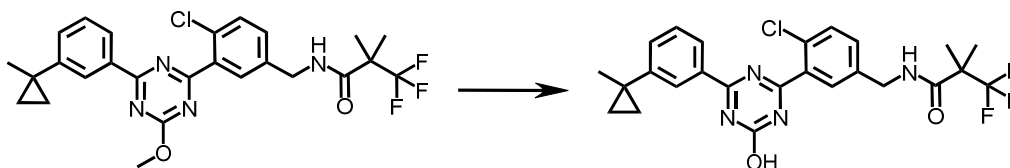
HOBt H<sub>2</sub>O (0,044 g) y WSC HCl (0,055 g) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió trietilamina (0,080 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 16 hr. A la mezcla de reacción se añadieron solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo, la mezcla se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró para remover el sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,093 g, rendimiento del 93%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,77-0,81 (2H, m), 0,93-0,96 (2H, m), 1,44 (6H, s), 1,47 (3H, s), 4,21 (3H, s), 4,55 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,18-6,26 (1H, m), 7,35 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,42 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,49 (1H, dt, J = 7,7, 1,6 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,93 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,39 (1H, dt, J = 7,7, 1,6 Hz), 8,49 (1H, t, J = 1,6 Hz).

[0201]

(6) N-(4-cloro-3-{4-hidroxi-6-[3-(1-metilciclopropil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il}bencil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida

[0202]



[0203]

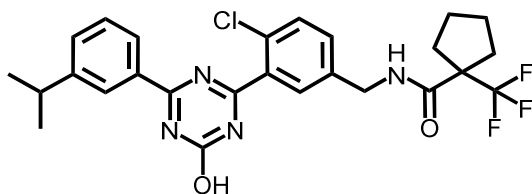
A una solución de N-(4-cloro-3-{4-metoxi-6-[3-(1-metilciclopropil)fenil]-1,3,5-triazin-2-il}bencil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropionamida (obtenida en el antes mencionado (5), 0,093 g) en metanol (1,5 ml) se añadió solución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (0,27 ml) a

temperatura ambiente bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó a 65 °C durante 2,5 hr. A la mezcla de reacción se añadieron ácido clorhídrico 2 N (0,54 ml) y agua a temperatura ambiente y la mezcla se agitó. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,086 g, rendimiento del 94%).

[0204]

[Ejemplo de producción 4]: Síntesis de 4-cloro-3-[4-hidroxi-6-(3-isopropilfenil)-1,3,5-triazin-2-il]bencilamida de ácido 1-trifluorometilciclopentancarboxílico (Ejemplo N.º 52)

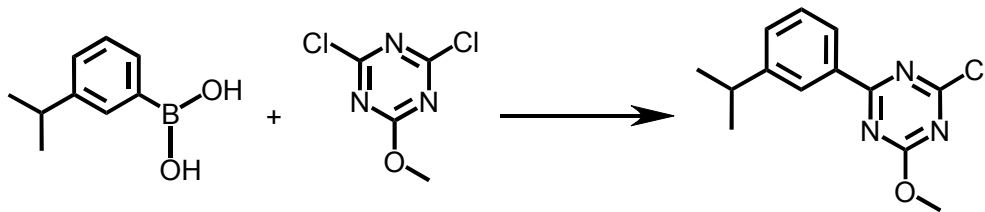
[0205]



[0206]

(1) 2-cloro-4-(3-isopropilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazina

[0207]



[0208]

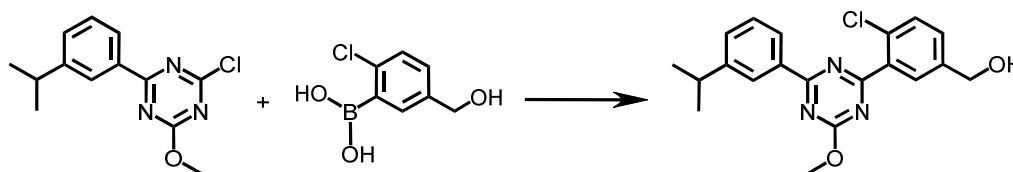
Una suspensión de ácido 3-isopropilfenilborónico (6,1 g), 2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina (10 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,7 g) y carbonato de sodio (12 g) en tolueno (60 ml) y agua destilada (60 ml) se agitó a 80 °C durante 3 hr bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se filtró a temperatura ambiente con un solvente mixto de n-hexano:acetato de etilo = 1:1 y agua. Al filtrado

se añadió un solvente mixto de n-hexano:acetato de etilo = 1:1, la mezcla se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró para remover el sulfato de sodio. El filtrado se concentró a presión reducida para dar una mezcla (11 g) que contiene el compuesto del título.

[0209]

(2) {4-cloro-3-[4-(3-isopropilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]fenil}metanol

[0210]



[0211]

Una suspensión de la mezcla (obtenida en (1) antes mencionado, 14 g) con contenido de 2-cloro-4-(3-isopropilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazina, ácido 2-cloro-5-hidroximetilfenilborónico (12 g), aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (1,3 g) y trifosfato de potasio (23 g) en acetonitrilo (98 ml) y agua destilada (42 ml) se agitó a 80 °C durante 3 hr bajo atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió salmuera saturada y un solvente mixto de n-hexano:acetato de etilo = 1:1 a temperatura ambiente, la mezcla se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró para remover el sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo y cloroformo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (9,2 g, rendimiento de aprox. el 47% (2 etapas)).

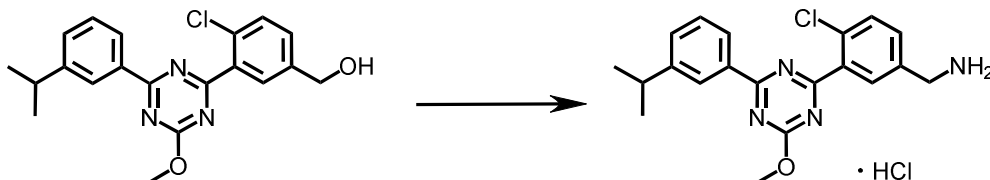
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,32 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,04 (1H, t, J

= 6,0 Hz), 2,98-3,08 (1H, m), 4,21 (3H, s), 4,75 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,41-7,48 (3H, m), 7,53 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,40-8,44 (1H, m), 8,46-8,47 (1H, m).

[0212]

(3) Clorhidrato de 4-cloro-3-[4-(3-isopropilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencilamina

[0213]



[0214]

A una solución de {4-cloro-3-[4-(3-isopropilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]fenil}metanol (obtenida en el (2) antes mencionado, 9,2 g) en tolueno (37 ml) se añadieron difenilfosforilazida (6,4 ml) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (4,5 ml) bajo enfriamiento con hielo bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 hr. A la mezcla de reacción se añadieron solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (18 ml) y agua destilada (18 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 min. La capa acuosa se removió de la mezcla de reacción, se añadió agua destilada (36 ml) y la mezcla se agitó durante 1 min. La capa acuosa se removió de la mezcla de reacción y se añadió agua destilada (36 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 min y la capa acuosa se removió. A la mezcla de reacción se añadió trifenilfosfina (8,5 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se añadió agua destilada (0,92 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 hr. A la mezcla de reacción se añadieron acetonitrilo (37 ml) y ácido clorhídrico conc. (2,6 ml) a

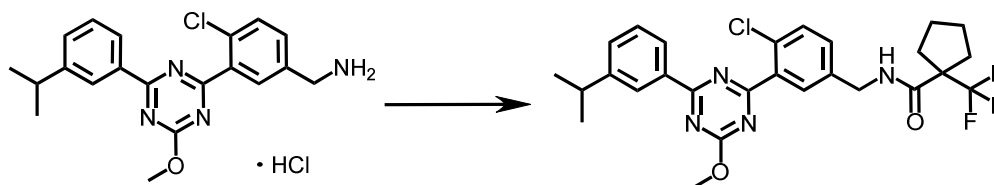
temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hr. El sólido se recolectó por filtración de la suspensión y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (8,4 g, rendimiento del 83%).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1,27 (6H, d,  $J = 6,9$  Hz), 3,00-3,09 (1H, m), 4,15 (2H, br s), 4,16 (3H, s), 7,54 (1H, t,  $J = 7,7$  Hz), 7,58-7,60 (1H, m), 7,72-7,76 (2H, m), 8,16 (1H, br s), 8,35 (1H, dt,  $J = 7,7, 1,6$  Hz), 8,39 (1H, br s), 8,48 (3H, br s).

[0215]

(4) 4-cloro-3-[4-(3-isopropilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencilamida de ácido 1-trifluorometilciclopentancarboxílico

[0216]



[0217]

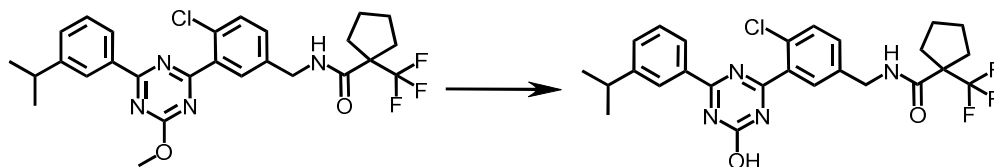
A una solución de Clorhidrato de 4-cloro-3-[4-(3-isopropilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencilamina (obtenida en el (3) antes mencionado, 0,080 g), ácido 1-(trifluorometil)ciclopentancarboxílico (0,047 g), HOBt  $\text{H}_2\text{O}$  (0,045 g) y WSC HCl (0,057 g) en N,N-dimetilformamida (0,70 ml) se añadió trietilamina (0,082 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 18 hr. A la mezcla de reacción se añadieron agua y un solvente mixto de n-hexano:acetato de etilo = 1:1, la mezcla se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró para remover el sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,094 g, rendimiento del 90%).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,32 (6H, d,  $J = 6,9$  Hz), 1,71-1,75 (4H, m), 1,96-2,06 (2H, m), 2,28-2,35 (2H, m), 2,99-3,08 (1H, m), 4,21 (3H, s), 4,56 (2H, d,  $J = 5,6$  Hz), 6,23 (1H, br s), 7,35 (1H, dd,  $J = 8,1, 2,4$  Hz), 7,42-7,49 (2H, m), 7,52 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,93 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 8,40-8,43 (1H, m), 8,46 (1H, br s).

[0218]

(5) 4-cloro-3-[4-hidroxi-6-(3-isopropilfenil)-1,3,5-triazin-2-il]bencilamida de ácido 1-trifluorometilciclopentancarboxílico

[0219]



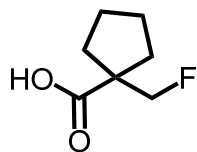
[0220]

A una solución de 4-cloro-3-[4-(3-isopropilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencilamida de ácido 1-trifluorometilciclopentancarboxílico (obtenida en el (4) antes mencionado, 0,093 g) en metanol (0,80 ml) se añadió solución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (0,13 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 hr. A la mezcla de reacción se añadieron ácido clorhídrico 2 N (0,26 ml) y agua a temperatura ambiente y la mezcla se agitó. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,083 g, rendimiento del 92%).

[0221]

[Ejemplo de producción 5]: Síntesis del ácido 1-fluorometilciclopentancarboxílico

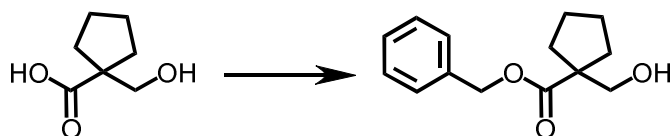
[0222]



[0223]

(1) 1-hidroximetilciclopentancarboxilato de bencilo

[0224]



[0225]

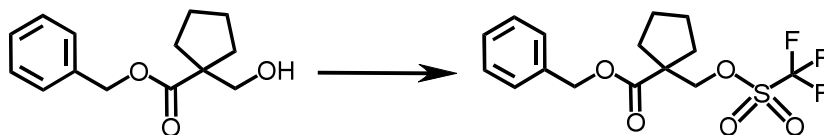
A una solución de ácido 1-hidroximetilciclopentancarboxílico (1,1 g) en N,N-dimetilformamida (5,0 ml) se añadió bromuro de bencilo (0,94 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió carbonato de potasio (1,3 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. La mezcla de reacción se dejó reposar durante 20 hr. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, la mezcla se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró para remover el sulfato de sodio. El filtrado se concentró a presión reducida para dar una mezcla (2,0 g) que contiene el compuesto del título.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,60-1,80 (6H, m), 1,95-2,03 (2H, m), 2,45-2,50 (1H, m), 3,59 (2H, d,  $J = 6,9$  Hz), 5,16 (2H, s), 7,30-7,39 (5H, m).

[0226]

(2) 1-trifluorometansulfoniloximetilciclopentancarboxilato de bencilo

[0227]



[0228]

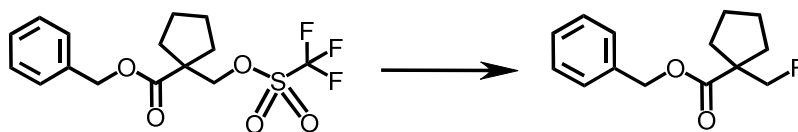
A una solución de la mezcla (obtenida en (1) antes mencionado, 0,70 g) con contenido de 1-hidroximetilciclopentancarboxilato de bencilo en cloroformo (3,5 ml) se añadieron 2,6-lutidina (0,47 ml) y anhídrido trifluorometansulfónico (0,50 ml) bajo enfriamiento con hielo bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A la mezcla de reacción se añadieron agua, solución acuosa al 10% de ácido cítrico y cloroformo a temperatura ambiente y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con solución acuosa al 2% de ácido cítrico, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró para remover el sulfato de sodio. El filtrado se concentró a presión reducida para dar una mezcla (1,0 g) que contiene el compuesto del título.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,64-1,88 (6H, m), 2,05-2,23 (2H, m), 4,58 (2H, s), 5,17 (2H, s), 7,29-7,40 (5H, m).

[0229]

(3) 1-fluorometilciclopentancarboxilato de bencilo

[0230]



[0231]

A una solución de la mezcla (obtenida en el (2) antes mencionado, 1,1 g) con contenido de 1-trifluorometansulfoniloximetilciclopentancarboxilato de bencilo en tetrahidrofurano (5,0 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (aproximadamente 1 mol/L de solución en tetrahidrofurano, 3,0 ml) bajo enfriamiento con hielo bajo

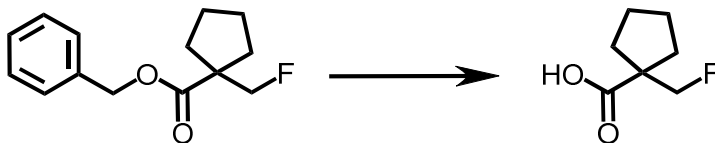
atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó reposar durante 63 hr, agua y acetato de etilo se añadieron y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró para remover el sulfato de sodio. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,39 g, rendimiento del 62% (3 etapas)).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,60-1,82 (6H, m), 2,06-2,16 (2H, m), 4,47 (2H, d,  $J = 47,4$  Hz), 5,17 (2H, s), 7,28-7,40 (5H, m).

[0232]

(4) Ácido 1-fluorometilciclopentancarboxílico

[0233]



[0234]

A una solución de 1-fluorometilciclopentancarboxilato de bencilo (obtenida en el (3) antes mencionado, 0,39 g) en tetrahidrofurano (4,0 ml) se añadió ASCA-2 (carbón activado -catalizador soportado de 4,5% de paladio-0,5% de platino (fabricado por N.E. Chemcat Corporation, ver Finechemical, 1 de octubre de 2002, páginas 5-14), 0,12 g) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 5 hr bajo hidrógeno (1 atm). ASCA-2 (0,20 g) se añadió bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 15 hr bajo hidrógeno (1 atm). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite con tetrahidrofurano bajo atmósfera de nitrógeno. El filtrado se concentró a presión reducida para dar una mezcla (0,35 g) que contiene el compuesto del título.

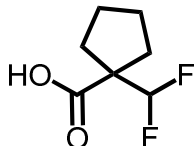
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,62-1,81 (6H, m), 2,07-2,14 (2H, m), 4,46

(2H, d, J = 47,2 Hz).

[0235]

[Ejemplo de producción 6]: Síntesis de ácido 1-difluorometilciclopentancarboxílico

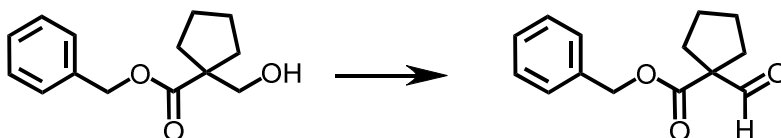
[0236]



[0237]

(1) 1-formil-ciclopentancarboxilato de bencilo

[0238]



[0239]

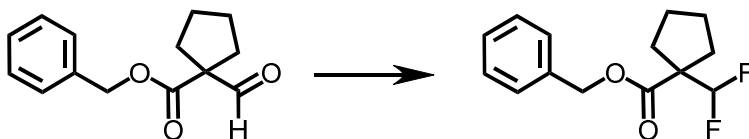
A una solución de la mezcla (obtenida en (1) del Ejemplo de producción 5, 0,70 g) con contenido de 1-hidroximetilciclopentancarboxilato de bencilo en un solvente mixto de cloroformo (3,5 ml) y dimetilsulfóxido (7,0 ml) se añadió trietilamina (1,5 ml) bajo atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió complejo de trióxido de azufre-piridina (1,3 g) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr, se añadieron agua y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa al 2% de ácido cítrico, solución acuosa de aprox. el 2% de hipoclorito de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró para remover el sulfato de sodio. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,58 g, rendimiento de aprox. el 93%).  
 $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,57-1,79 (4H, m), 2,05-2,20 (4H, m), 5,19

(2H, s), 7,30-7,41 (5H, m), 9,68 (1H, s).

[0240]

(2) 1-difluorometilciclopentancarboxilato de bencilo

[0241]



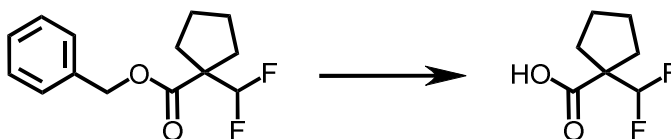
[0242]

A una solución de 1-formil-ciclopentancarboxilato de bencilo (obtenida en (1) antes mencionado, 0,10 g) en tetrahidrofurano (1,0 ml) se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (0,32 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 14 hr, se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró para remover el sulfato de sodio. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,094 g, rendimiento del 86%).  
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,64-1,79 (4H, m), 1,87-2,13 (4H, m), 5,17 (2H, s), 6,14 (1H, t, J = 56,8 Hz), 7,29-7,41 (5H, m).

[0243]

(3) Ácido 1-difluorometilciclopentancarboxílico

[0244]



[0245]

A una solución de 1-difluorometilciclopentancarboxilato de bencilo (obtenida en el (2) antes mencionado, 0,094 g) en tetrahidrofurano (1,0 ml) se añadió ASCA-2 (0,094 g) a temperatura ambiente bajo

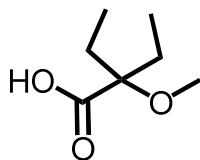
atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 4 hr bajo hidrógeno (1 atm). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite con tetrahidrofurano bajo atmósfera de nitrógeno. El filtrado se concentró a presión reducida para dar una mezcla (0,046 g, rendimiento de aprox. el 75%) que contiene el compuesto del título.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,65-1,79 (4H, m), 1,92-2,01 (2H, m), 2,04-2,18 (2H, m), 6,13 (1H, t,  $J = 56,5$  Hz).

[0246]

[Ejemplo de producción 7]: Síntesis de ácido 2-etil-2-metoxibutírico

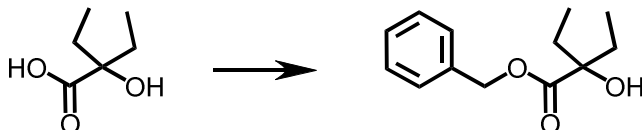
[0247]



[0248]

(1) 2-etil-2-hidroxibutirato de bencilo

[0249]



[0250]

A una solución de ácido 2-etil-2-hidroxibutírico (1,0 g) en un solvente mixto de tetrahidrofurano (5,0 ml) y tolueno (5,0 ml) se añadió trifenilfosfina (3,4 g) bajo atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadieron alcohol bencílico (0,78 ml) y bis(2-metoxietil)azodicarboxilato (2,1 g) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. A la mezcla de reacción se añadieron agua helada y un solvente mixto de n-hexano:acetato de etilo = 1:1, la mezcla se separó y la capa orgánica se lavó con agua.

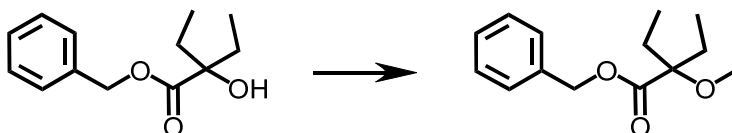
La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró para remover el sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,6 g, rendimiento del 93%).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,82 (6H, t,  $J = 7,5$  Hz), 1,62-1,84 (4H, m), 3,16 (1H, s), 5,21 (2H, s), 7,32-7,40 (5H, m).

[0251]

(2) 2-etil-2-metoxibutirato de bencilo

[0252]



[0253]

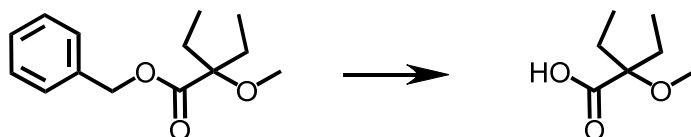
A una solución de 2-etil-2-hidroxibutirato de bencilo (obtenida en (1) antes mencionado, 1,6 g) en  $N,N$ -dimetilformamida (11 ml) se añadieron yodometano (0,48 ml) e hidruro de sodio (0,31 g, 60% en peso de dispersión en aceite) bajo enfriamiento con hielo bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. A la mezcla de reacción se añadieron agua helada y un solvente mixto de n-hexano:acetato de etilo = 1:1, la mezcla se separó y la capa orgánica se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró para remover el sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,4 g, rendimiento del 81%).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,81 (6H, t,  $J = 7,5$  Hz), 1,80 (4H, q,  $J = 7,5$  Hz), 3,22 (3H, s), 5,19 (2H, s), 7,29-7,38 (5H, m).

[0254]

(3) ácido 2-etil-2-metoxibutírico

[0255]



[0256]

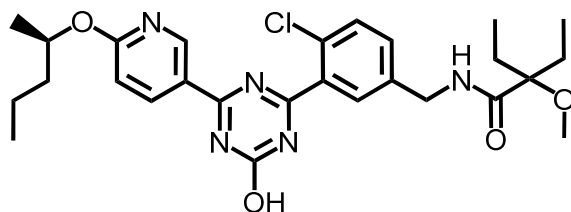
A una solución de 2-etil-2-metoxibutirato de bencilo (obtenida en el (2) antes mencionado, 1,4 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió ASCA-2 (0,14 g) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 4 hr bajo hidrógeno (1 atm). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite con tetrahidrofurano bajo atmósfera de nitrógeno. El filtrado se concentró a presión reducida para dar una mezcla (0,83 g) que contiene el compuesto del título.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,85 (6H, t,  $J = 7,5$  Hz), 1,72-1,89 (4H, m), 3,29 (3H, s).

[0257]

[Ejemplo de producción 8]: Síntesis de 2-etil-N-(4-cloro-3-{4-hidroxi-6-[6-((R)-1-metilbutoxi)piridin-3-il]-1,3,5-triazin-2-il}bencil)-2-metoxibutanamida (Ejemplo N.º 79)

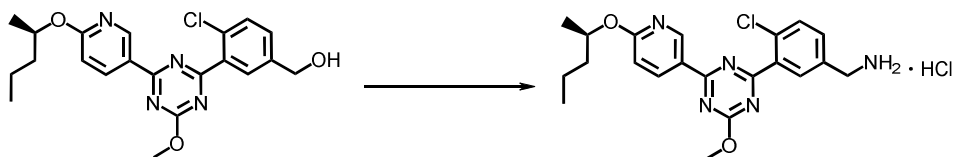
[0258]



[0259]

(1) Clorhidrato de N-(4-cloro-3-{4-metoxi-6-[6-((R)-1-metilbutoxi)piridin-3-il]-1,3,5-triazin-2-il}bencil)amina

[0260]



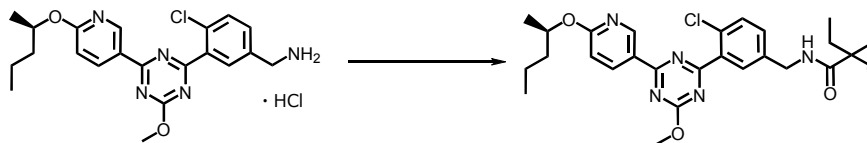
[0261]

A una solución de (4-cloro-3-{4-metoxi-6-[6-((R)-1-metilbutoxi)piridin-3-il]-1,3,5-triazin-2-il}fenil)metanol (obtenida en (3) del Ejemplo de producción 2, 84,0 g) en 1,2-dimetoxietano (420 ml) se añadió gota a gota difenilfosforilazida (52,4 ml) bajo enfriamiento con hielo bajo atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (36,3 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 hr. A la mezcla de reacción se añadieron tolueno (210 ml) y solución acuosa al 5% de hidrógeno-carbonato de sodio (84 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 min. La capa acuosa se removió de la mezcla de reacción, a la capa orgánica se añadió agua destilada (168 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. La capa acuosa se removió de la mezcla de reacción y una solución de trifenilfosfina (69,0 g) en 1,2-dimetoxietano (220 ml) se añadió gota a gota durante 30 min bajo enfriamiento con agua. La mezcla se agitó durante 2 hr, la temperatura interna se elevó hasta 61 °C (temperatura del baño: 70 °C) y la mezcla se agitó durante 1 hr. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota ácido clorhídrico conc. (18,6 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hr. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con 1,2-dimetoxietano y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (77,6 g, rendimiento del 85%). El compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación.

[0262]

(2) N-(4-cloro-3-{4-metoxi-6-[6-((R)-1-metilbutoxi)piridin-3-il]-1,3,5-triazin-2-il}bencil)-2-etil-2-metoxibutanamida

[0263]



[0264]

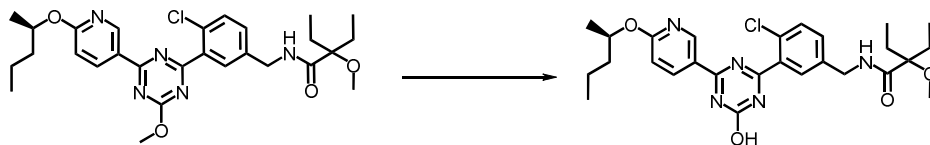
A una suspensión de clorhidrato de N-(4-cloro-3-{4-metoxi-6-[6-((R)-1-metilbutoxi)piridin-3-il]-1,3,5-triazin-2-il}bencil)amina (obtenida en (1) antes mencionado, 3,5 g) en N,N-dimetilformamida (21 ml) se añadieron ácido 2-etil-2-metoxibutírico (1,32 g), diisopropiletilamina (1,62 ml), HOBt H<sub>2</sub>O (0,60 g) y WSC HCl (1,78 g) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 16 hr. A la mezcla de reacción se añadieron agua destilada (7,0 ml) y un solvente mixto (35 ml) de acetato de etilo/n-hexano = 1/1 bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se separó. La capa acuosa obtenida se extrajo con un solvente mixto (10 ml) de acetato de etilo/n-hexano = 1/1. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron sucesivamente con agua destilada (dos veces), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (una vez) y salmuera saturada (una vez). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró para remover el sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (4,1 g, rendimiento del 97%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,77 (6H, t, J = 7,4 Hz), 0,94 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,35 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,39-1,50 (2H, m), 1,57-1,90 (6H, m), 3,19 (3H, s), 4,18 (3H, s), 4,52 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,32-5,40 (1H, m), 6,77 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,28 (1H, m), 7,40 (1H, dd, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,96 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,65 (1H, dd, J = 8,8, 2,5 Hz), 9,38 (1H, m).

[0265]

(3) 2-etil-N-(4-cloro-3-{4-hidroxi-6-[6-((R)-1-metilbutoxi)piridin-3-il]-1,3,5-triazin-2-il}bencil)-2-metoxibutanamida

[0266]



[0267]

A una solución de N-(4-cloro-3-{4-metoxi-6-[6-((R)-1-metilbutoxi)piridin-3-il]-1,3,5-triazin-2-il}bencil)-2-etil-2-metoxibutanamida (obtenida en el (2) antes mencionado, 4,1 g) en un solvente mixto de metanol (16 ml) y THF (8 ml) se añadió solución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (7,77 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 19 hr. A la mezcla de reacción se añadieron ácido clorhídrico 2 N (15,5 ml) y acetato de etilo (20 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó. La mezcla se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (16 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron sucesivamente con agua destilada (dos veces) y salmuera saturada (una vez). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró para remover el sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (4,06 g, 99%). Una solución del compuesto del título (3,4 g) en acetato de etilo (6,8 ml) se agitó a 80 °C y n-heptano (32 ml) se añadió. La suspensión se agitó a 80 °C durante 3 hr y luego a temperatura ambiente durante 4 hr. El sólido obtenido se recolectó por filtración y se secó para dar un cristal (3,2 g) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,66 (6H, t, J = 7,4 Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,29 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,33-1,45 (2H, m), 1,54-1,75 (6H, m), 3,14 (3H, s), 4,34 (2H, d, J = 6,4 Hz), 5,27-5,35 (1H, m), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,45-7,53 (1H,

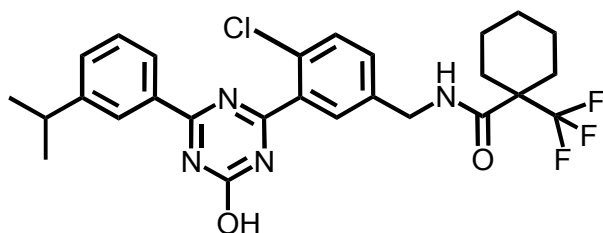
m), 7,56-7,76 (2H, m), 8,36 (1H, t, J = 6,4 Hz), 8,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 9,08 (1H, d, J = 2,3 Hz), 13,28 (1H, br s).

Una suspensión del compuesto del título (1,0 g) en agua destilada (20 ml) y acetonitrilo (2,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la suspensión se añadió un solvente mixto (10 ml) de agua destilada / acetonitrilo (10/1), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. El sólido obtenido se recolectó por filtración y se secó a temperatura ambiente para dar un cristal (1,0 g) de monohidrato del compuesto del título. Se dedujo que el cristal obtenido era un monohidrato a partir de las siguientes mediciones. El cristal, que parecía tener una forma cristalina idéntica al cristal obtenido del espectro de difracción de polvos por rayos X, mostró una rápida disminución de aproximadamente el 3,2% en peso bajo aumento de la temperatura desde temperatura ambiente hasta 50 °C por medición de análisis térmico diferencial termogravimétrico (TG/DTA), y mostró una rápida disminución de aproximadamente el 3,3% en peso bajo reducción de la humedad relativa del 20% al 5% por medición de la adsorción-desorción de la humedad a 25 °C. Estos resultados sustentaron el hecho de que el cristal medido era un monohidrato.

[0268]

[Ejemplo de producción 9]: Síntesis de 4-cloro-3-[4-hidroxi-6-(3-isopropilfenil)-1,3,5-triazin-2-il]bencilamida de ácido 1-trifluorometilciclohexancarboxílico (Ejemplo N.º 71)

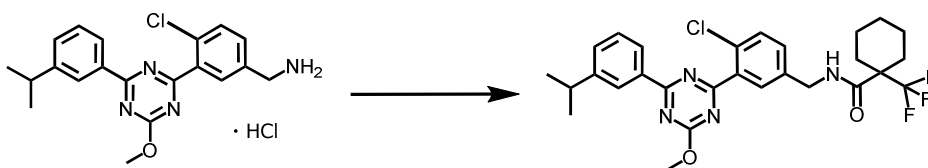
[0269]



[0270]

(1) 4-cloro-3-[4-(3-isopropilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencilamida de ácido 1-trifluorometilciclohexancarboxílico

[0271]



[0272]

A una suspensión de clorhidrato de 4-cloro-3-[4-(3-isopropilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencilamina (obtenida en (3) del Ejemplo de producción 4, 6,00 g) en N,N-dimetilformamida (60 ml) se añadieron ácido 1-(trifluorometil)ciclohexan-1-carboxílico (4,35 g), trietilamina (6,19 ml), HOBt H<sub>2</sub>O (3,40 g) y WSC HCl (4,25 g) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 15 hr. A la mezcla de reacción se añadieron solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (60 ml) y acetato de etilo (100 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se separó. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada (tres veces). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró para remover el sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (7,65 g, rendimiento del 94%).

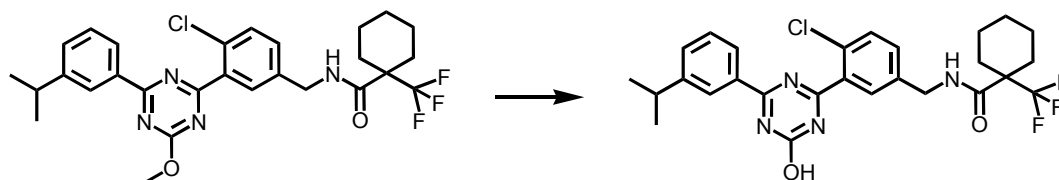
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,14-1,27 (1H, m), 1,32 (6H, d, J = 6,9

Hz), 1,34-1,47 (2H, m), 1,57-1,77 (5H, m), 2,19-2,27 (2H, m), 2,98-3,09 (1H, m), 4,21 (3H, s), 4,60 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,19-6,27 (1H, m), 7,37 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,42-7,49 (2H, m), 7,53 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,95 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,40-8,43 (1H, m), 8,45-8,47 (1H, m).

[0273]

(2) 4-cloro-3-[4-hidroxi-6-(3-isopropilfenil)-1,3,5-triazin-2-il]bencilamida de ácido 1-trifluorometilciclohexancarboxílico

[0274]



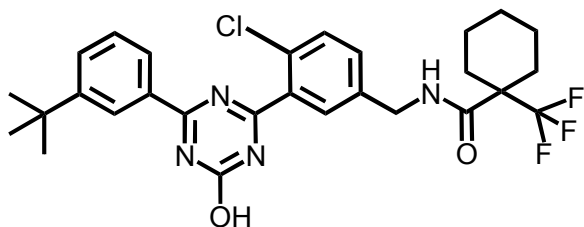
[0275]

A una solución de 4-cloro-3-[4-(3-isopropilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencilamida de ácido 1-trifluorometilciclohexancarboxílico (obtenida en (1) antes mencionado, 7,55 g) en metanol (69 ml) se añadió solución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (13,8 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó a 64 °C durante 2 hr. A la mezcla de reacción se añadieron ácido clorhídrico 2 N (27,6 ml) y agua (100 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 hr. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (7,05 g, rendimiento del 95%). A una suspensión del compuesto del título (1,0 g) en acetona (2,0 ml) se añadió n-hexano (8,0 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 20 hr. El sólido obtenido se recolectó por filtración y se secó para dar un cristal (0,813 g) del compuesto del título.

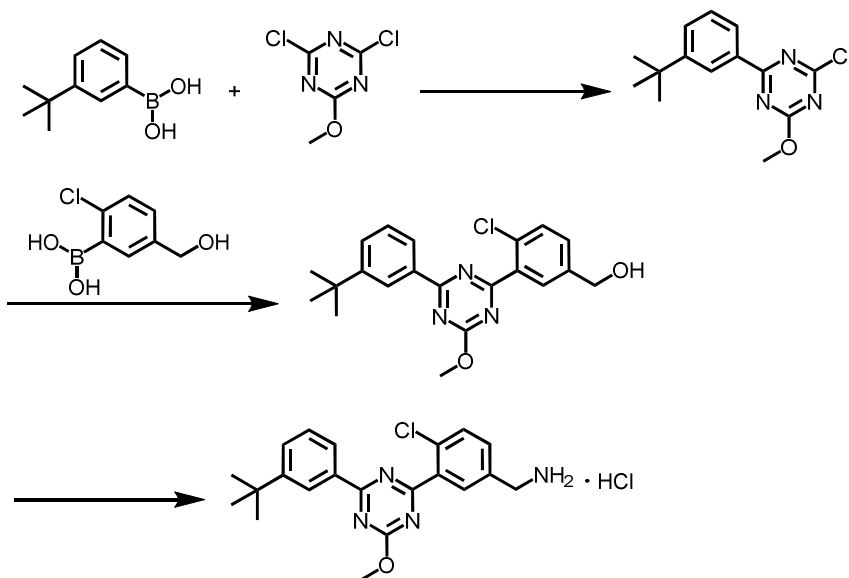
<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,08-1,26 (3H, m), 1,25 (6H, d, J = 8,0

[0276]

[0277]



[0279]



89

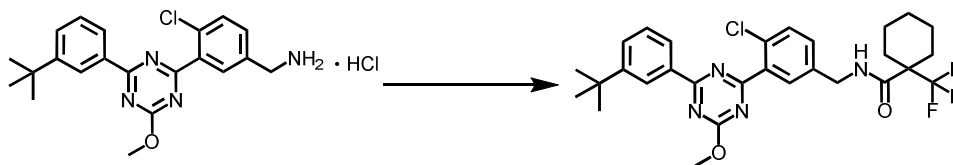
Una suspensión de ácido 3-ter-butilfenilborónico (6,6 g), 2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina (10,0 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,86 g) y carbonato de sodio (11,8 g) en tolueno (66 ml) y agua destilada (66 ml) se agitó a 80 °C durante 4 hr bajo atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadieron un solvente mixto de n-hexano:acetato de etilo = 1:1 y agua a temperatura ambiente y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró para remover el sulfato de sodio. El filtrado se concentró a presión reducida y acetonitrilo (70 ml) y agua destilada (30 ml) se añadieron. A la suspensión se añadieron ácido 2-cloro-5-hidroximetilfenilborónico (8,3 g), aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (0,91 g) y trifosfato de potasio (15,7 g) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 hr. A la mezcla de reacción se añadieron salmuera saturada y un solvente mixto de n-hexano:acetato de etilo = 1:1 a temperatura ambiente y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró para remover el sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo) y la fracción se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se añadió tolueno (57 ml) bajo atmósfera de argón. A la solución se añadieron difenilfosforilazida (8,0 ml) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (5,5 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 hr. A la mezcla de reacción se añadieron solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 ml) y agua destilada (15 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 min. La capa acuosa se removió de la mezcla de reacción, agua destilada (30 ml) se añadió

y la mezcla se agitó durante 1 min. La capa acuosa se removió de la mezcla de reacción y agua destilada (30 ml) se añadió. La mezcla de reacción se agitó durante 1 min y la capa acuosa se removió. A la mezcla de reacción se añadió trifenilfosfina (10,7 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y agua destilada (2,8 ml) se añadió. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y luego a 60 °C durante 1 hr. A la mezcla de reacción se añadieron acetonitrilo (57 ml) y ácido clorhídrico conc. (3,3 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hr. El sólido se recolectó por filtración de la suspensión y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (11,3 g, rendimiento del 73% (3 etapas)). El compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación.

[0281]

(2) 3-[4-(3-ter-butilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]-4-clorobencilamida de ácido 1-trifluorometilciclohexancarboxílico

[0282]



[0283]

A una solución de Clorhidrato de 3-[4-(3-ter-butilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]-4-clorobencilamina (obtenida en (1) antes mencionado, 5,0 g), ácido 1-(trifluorometil)ciclohexancarboxílico (3,50 g), HOBt H<sub>2</sub>O (2,74 g) y WSC HCl (3,43 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió trietilamina (4,99 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 18 hr. A la mezcla de reacción se añadieron solución acuosa

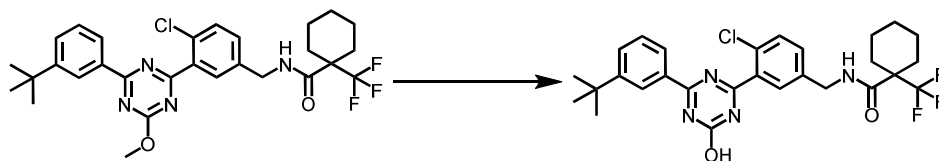
saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y acetato de etilo (80 ml), la mezcla se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró para remover el sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (6,31 g, rendimiento del 94%).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,14-1,26 (1H, m), 1,34-1,47 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,55-1,76 (5H, m), 2,19-2,26 (2H, m), 4,21 (3H, s), 4,60 (2H, d,  $J = 5,8$  Hz), 6,17-6,27 (1H, m), 7,37 (1H, dd,  $J = 8,3, 2,3$  Hz), 7,45 (1H, t,  $J = 7,7$  Hz), 7,53 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,62-7,65 (1H, m), 7,97 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz), 8,39-8,43 (1H, m), 8,66 (1H, t,  $J = 1,8$  Hz).

[0284]

(3) 3-[4-(3-ter-butilfenil)-6-hidroxi-1,3,5-triazin-2-il]-4-clorobencilamida de ácido 1-trifluorometilciclohexancarboxílico

[0285]



[0286]

A una solución de 3-[4-(3-ter-butilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]-4-clorobencilamida de ácido 1-trifluorometilciclohexancarboxílico (obtenida en el (2) antes mencionado, 6,21 g) en metanol (55 ml) se añadió solución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (11,1 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó a 64 °C durante 2 hr. A la mezcla de reacción se añadieron gota a gota ácido clorhídrico 2 N (22,1 ml) y agua (80 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a

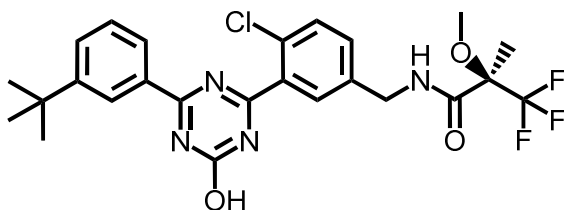
temperatura ambiente durante 3 hr. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (5,84 g, rendimiento del 96%). A una solución del compuesto del título (1,0 g) en etanol (4,0 ml) se añadió lentamente n-hexano (40 ml) a temperatura ambiente. El sólido obtenido se recolectó por filtración y se secó para dar un cristal (0,78 g) del compuesto del título.

$^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,11-1,63 (8H, m), 1,34 (9H, s), 2,35 (2H, d,  $J = 13,7$  Hz), 4,42 (2H, d,  $J = 6,0$  Hz), 7,42-7,50 (2H, m), 7,60 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,66-7,72 (2H, m), 8,15 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz), 8,38 (1H, br s), 8,78 (1H, t,  $J = 5,8$  Hz), 13,36 (1H, br s).

[0287]

[Ejemplo de producción 11]: Síntesis de (R)-N-{3-[4-(3-terbutilfenil)-6-hidroxi-1,3,5-triazin-2-il]-4-clorobencil}-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-metilpropionamida (Ejemplo N.º 66)

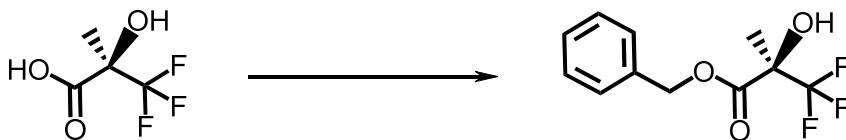
[0288]



[0289]

(1) (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropionato de bencilo

[0290]



[0291]

A una suspensión de ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-

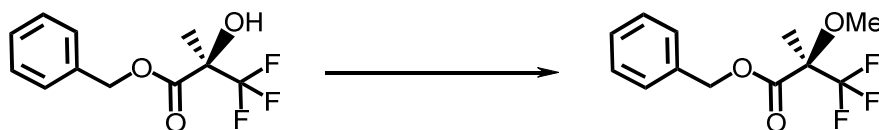
hidroxi-2-metilpropiónico (2,2 g, 14 mmol) y carbonato de potasio (2,3 g, 16 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se añadió bromuro de bencilo (1,8 ml, 15 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 4 hr. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, la mezcla se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró para remover el sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo =6/1) para dar el compuesto del título (3,0 g, rendimiento del 90%).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,60 (3H, s), 3,78 (1H, s), 5,31 (2H, s), 7,33-7,42 (5H, m).

[0292]

(2) (R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-metilpropionato de bencilo

[0293]



[0294]

A una solución de (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropionato de bencilo (obtenida en (1) antes mencionado, 3,4 g, 14 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 ml) se añadió hidruro de sodio (0,60 g, 60% en peso de dispersión en aceite) bajo enfriamiento con hielo bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 1 hr. A la mezcla de reacción se añadió yoduro de metilo (1,3 ml, 20 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. A la mezcla de reacción se añadieron solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, la mezcla se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se

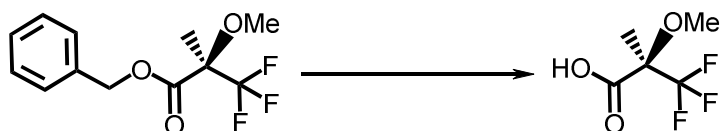
secó sobre sulfato de sodio, se filtró para remover el sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 15/1) para dar el compuesto del título (2,8 g, rendimiento del 78%).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,59 (3H, s), 3,40 (3H, s), 5,26 (2H, s), 7,31-7,37 (5H, m).

[0295]

(3) Ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-metilpropiónico

[0296]



[0297]

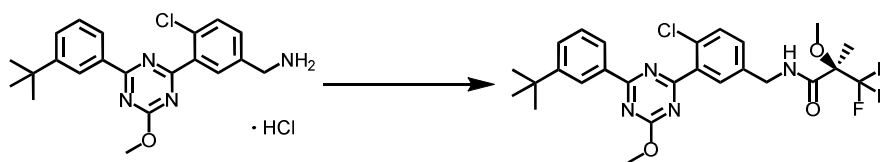
A una solución de (R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-metilpropionato de bencilo (obtenida en el (2) antes mencionado, 2,8 g, 11 mmol) en acetato de etilo (50 ml) se añadió paladio sobre carbón al 10% en peso (0,23 g) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 5 hr bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite con acetato de etilo bajo atmósfera de nitrógeno. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,4 g, rendimiento del 78%).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,68 (3H, s), 3,54 (3H, s).

[0298]

(4) (R)-N-{3-[4-(3-ter-butilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]-4-clorobencil}-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-metilpropionamida

[0299]



[0300]

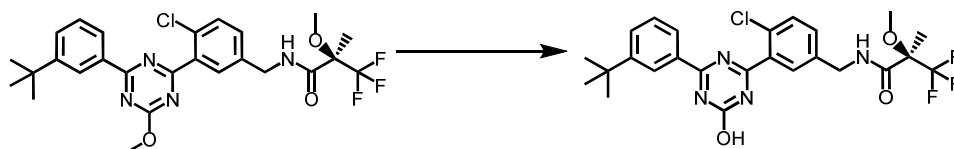
A una solución de clorhidrato de 3-[4-(3-ter-butilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]-4-clorobencilamina (obtenida en (1) del Ejemplo de producción 10, 5,2 g), ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-metilpropiónico (obtenida en el (3) antes mencionado, 3,2 g), HOBt  $\text{H}_2\text{O}$  (2,85 g) y WSC HCl (3,56 g) en N,N-dimetilformamida (52 ml) se añadió trietilamina (5,18 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 16 hr. A la mezcla de reacción se añadieron solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y acetato de etilo (80 ml) y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró para remover el sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (6,55 g, rendimiento del 98%).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,40 (9H, s), 1,65-1,67 (3H, m), 3,44-3,45 (3H, m), 4,21 (3H, s), 4,47-4,63 (2H, m), 7,10-7,19 (1H, m), 7,37 (1H, dd,  $J = 8,3, 2,3$  Hz), 7,45 (1H, t,  $J = 7,7$  Hz), 7,53 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,62-7,65 (1H, m), 7,96 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz), 8,39-8,43 (1H, m), 8,66 (1H, t,  $J = 1,8$  Hz).

[0301]

(5) (R)-N-{3-[4-(3-ter-butilfenil)-6-hidroxil-1,3,5-triazin-2-il]-4-clorobencil}-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-metilpropionamida

[0302]



[0303]

A una solución de (R)-N-{3-[4-(3-ter-butilfenil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]-4-clorobencil}-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-metilpropionamida (obtenida en el (4) antes mencionado, 6,29 g) en metanol (58 ml) se añadió solución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (11,7 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó a 64 °C durante 3 hr. A la mezcla de reacción se añadieron gota a gota ácido clorhídrico 2 N (23,4 ml) y agua (80 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo (200 ml) y salmuera saturada y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró para remover el sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (aproximadamente 6,4 g). A una solución del compuesto del título (6,15 g) en un solvente mixto de acetato de etilo (50 ml) y n-hexano (50 ml) se añadió gota a gota n-hexano (100 ml) durante 20 min a temperatura ambiente. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hr y n-hexano (100 ml) se añadió gota a gota durante 20 min. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 hr. El sólido obtenido se recolectó por filtración y se secó para dar un cristal (5,51 g, rendimiento del 90%) del compuesto del título.

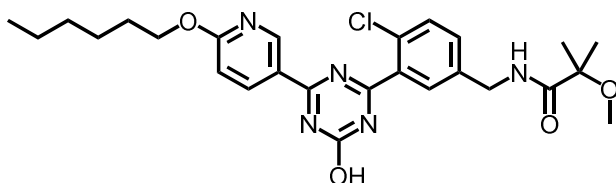
$^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,34 (9H, s), 1,54 (3H, s), 3,36 (3H, s), 4,33-4,45 (2H, m), 7,46 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,50 (1H, t,  $J = 7,9$  Hz), 7,61 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,67-7,72 (1H, m), 7,72 (1H, d,  $J = 7,9$  Hz), 8,16 (1H, d,  $J = 7,9$  Hz), 8,38

(1H, s), 9,02 (1H, t, J = 6,2 Hz), 13,34 (1H, br s).

[0304]

[Ejemplo de producción 12]: Síntesis de N-{4-cloro-3-[4-(6-hexiloxipiridin-3-il)-6-hidroxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-2-metoxi-2-metilpropionamida (Ejemplo N.º 81)

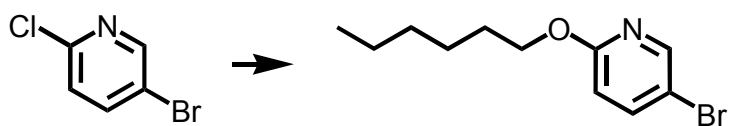
[0305]



[0306]

(1) 5-bromo-2-hexiloxipiridina

[0307]



[0308]

A una solución de 5-bromo-2-cloropiridina (15 g) y n-hexanol (11,7 ml) en N,N-dimetilformamida (60 ml) se añadió ter-butoxido de potasio (13,1 g) bajo enfriamiento con hielo bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hr. A la mezcla de reacción se añadieron solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa acuosa se extrajo con un solvente mixto de n-hexano:acetato de etilo = 1:1. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró para remover el sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (18,8 g, 94%).

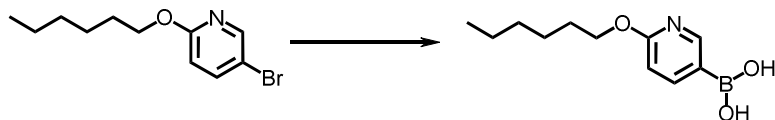
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,88-0,92 (3H, m), 1,29-1,37 (4H, m), 1,39-

1,47 (2H, m), 1,71-1,79 (2H, m), 4,24 (2H, t, J = 6,7 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 8,7, 0,6 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz), 8,17 (1H, dd, J = 2,6, 0,6 Hz).

[0309]

(2) Ácido [6-(hexiloxi)piridin-3-il]borónico

[0310]



[0311]

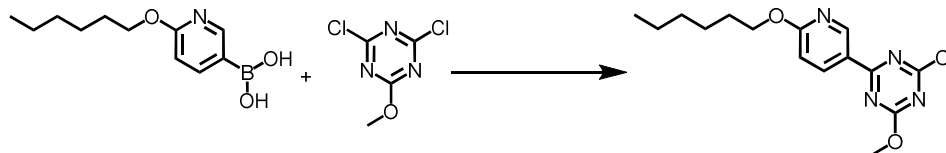
A una solución de 5-bromo-2-hexiloxipiridina (obtenida en (1) antes mencionado, 18,8 g) en un solvente mixto de tolueno (124 ml) tetrahidrofurano (30 ml) y triisopropilborato (21,7 ml) se añadió gota a gota n-butil-litio (solución 1,55 M de n-hexano, 61,2 ml) a -73 °C bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 hr. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota solución acuosa al 17% de ácido cítrico (168 g) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió n-hexano (124 ml) y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con agua (30 ml, dos veces). Las capas acuosas se combinaron, solución acuosa 4 N de hidróxido de sodio (73 ml) se añadió y la mezcla se agitó (pH ≈ 7). El sólido obtenido se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar una mezcla (18,1 g) que contiene el compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,87 (3H, t, J = 6,7 Hz), 1,25-1,33 (4H, m), 1,35-1,45 (2H, m), 1,65-1,73 (2H, m), 4,25 (2H, t, J = 6,7 Hz), 6,73 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 8,08 (2H, s), 8,49 (1H, br).

[0312]

(3) 2-cloro-4-(6-hexiloxipiridin-3-il)-6-metoxi-1,3,5-triazina

[0313]



[0314]

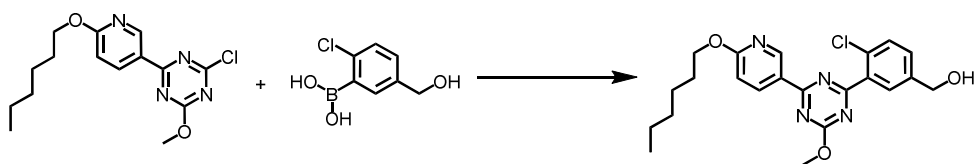
A una suspensión de la mezcla (obtenida en el (2) antes mencionado, 9,07 g) con contenido de ácido [6-(hexiloxi)piridin-3-il]borónico, 2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina (13,1 g), aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (0,745 g) y fosfato de potasio (23,2 g) en 1,2-dimetoxietano (131 ml) se añadió agua destilada (65,6 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 hr. La mezcla de reacción se separó a temperatura ambiente y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró para remover el sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (8,37 g, 71%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,91 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,30-1,39 (4H, m), 1,43-1,51 (2H, m), 1,76-1,83 (2H, m), 4,15 (3H, s), 4,40 (2H, t, J = 6,7 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 8,8, 0,7 Hz), 8,56 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 9,28 (1H, dd, J = 2,4, 0,7 Hz).

[0315]

(4) {4-cloro-3-[4-(6-hexiloxipiridin-3-il)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]fenil}metanol

[0316]



[0317]

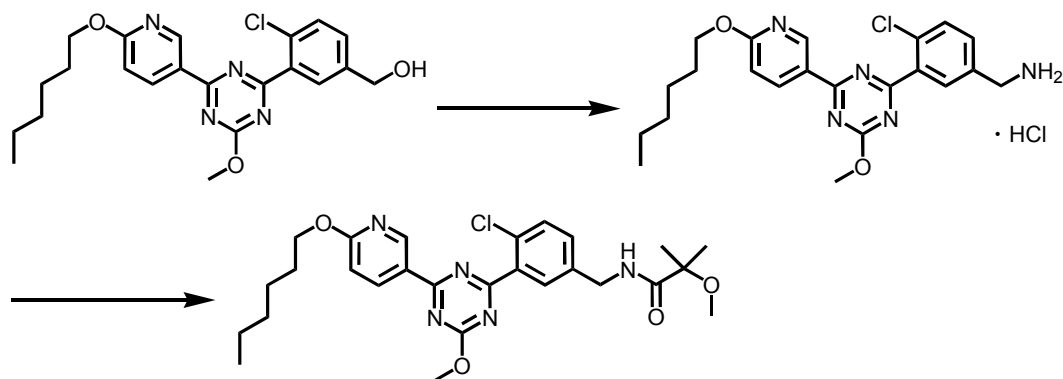
Una suspensión de 2-cloro-4-(6-hexiloxipiridin-3-il)-6-metoxi-1,3,5-triazina (obtenida en el (3) antes mencionado, 8,37 g), ácido 2-cloro-5-hidroximetilfenilborónico (5,79 g), aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (0,529 g) y trifosfato de potasio (8,25 g) en acetonitrilo (59 ml) y agua destilada (25 ml) se agitó a 90 °C durante 1,5 hr bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se separó a temperatura ambiente. La capa acuosa obtenida se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró para remover el sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo) y la fracción se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió un solvente mixto de n-hexano:acetato de etilo = 1:1 (20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hr. A la suspensión se añadió n-hexano (80 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido obtenido se recolectó por filtración y se secó para dar el compuesto del título (7,26 g, rendimiento del 65%).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,89-0,93 (3H, m), 1,31-1,40 (4H, m), 1,43-1,52 (2H, m), 1,77-1,84 (3H, m), 4,19 (3H, s), 4,40 (2H, t,  $J = 6,7$  Hz), 4,77 (2H, d,  $J = 5,4$  Hz), 6,83 (1H, dd,  $J = 8,7, 0,6$  Hz), 7,47 (1H, dd,  $J = 8,2, 2,2$  Hz), 7,54 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 8,03 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz), 8,67 (1H, dd,  $J = 8,7, 2,3$  Hz), 9,40 (1H, dd,  $J = 2,3, 0,6$  Hz).

[0318]

(5) N-{4-cloro-3-[4-(6-hexiloxipiridin-3-il)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-2-metoxi-2-metilpropionamida

[0319]



[0320]

A una solución de {4-cloro-3-[4-(6-hexiloxipiridin-3-il)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]fenil}metanol (obtenida en el (4) antes mencionado, 7,16 g) en tolueno (36 ml) y THF (7 ml) se añadieron difenilfosforilazida (4,32 ml) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (3,0 ml) bajo enfriamiento con hielo bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 14 hr. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 hr. A la mezcla de reacción se añadieron trifenilfosfina (5,69 g) y agua (1,43 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 hr y se concentró a presión reducida a temperatura ambiente. Al residuo se añadió tolueno y la mezcla se concentró otra vez a presión reducida. A una solución del residuo en N,N-dimetilformamida (21 ml) se añadieron ácido 2-metoxi-2-metilpropiónico (2,17 g), HOBt  $\text{H}_2\text{O}$  (3,07 g) y WSC HCl (4,80 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 hr. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, la mezcla se separó y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó

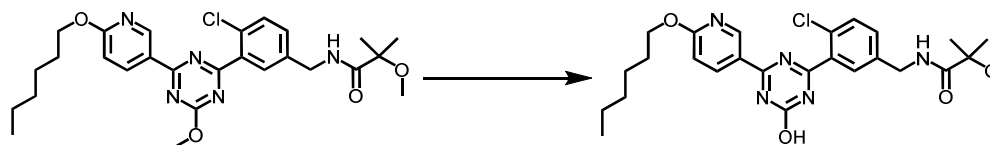
sobre sulfato de sodio, se filtró para remover el sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (8,28 g, rendimiento del 94%).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,91 (3H, t,  $J = 6,9$  Hz), 1,32-1,38 (4H, m), 1,41 (6H, s), 1,43-1,51 (2H, m), 1,77-1,84 (2H, m), 3,27 (3H, s), 4,19 (3H, s), 4,40 (2H, t,  $J = 6,7$  Hz), 4,50 (2H, d,  $J = 6,0$  Hz), 6,82 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,08-7,11 (1H, m), 7,37 (1H, dd,  $J = 8,2, 2,0$  Hz), 7,50 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,95 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 8,67 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,2$  Hz), 9,39 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz).

[0321]

(6) N-{4-cloro-3-[4-(6-hexiloxipiridin-3-il)-6-hidroxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-2-metoxi-2-metilpropionamida

[0322]



[0323]

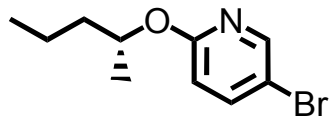
A una solución de N-{4-cloro-3-[4-(6-hexiloxipiridin-3-il)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-il]bencil}-2-metoxi-2-metilpropionamida (obtenida en el antes mencionado (5), 0,11 g) en metanol (1,0 ml) se añadió solución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (0,21 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó a 65 °C durante 2 hr. A la mezcla de reacción se añadieron ácido clorhídrico 1 N (0,84 ml) y agua, a temperatura ambiente y la mezcla se agitó. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,091 g, rendimiento del 84%).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0,88 (3H, t,  $J = 6,9$  Hz), 1,27 (6H, s), 1,28-1,35 (4H, m), 1,37-1,48 (2H, m), 1,68-1,75 (2H, m),

3,15 (3H, s), 4,30 (4H, t, J = 6,9 Hz), 6,81 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,54 (1H, s), 8,39-8,45 (2H, m), 8,99 (1H, s).

[0324]

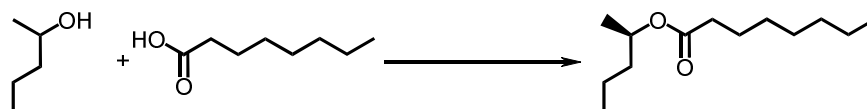
[Ejemplo de producción 13]: Síntesis de 5-bromo-2-((R)-1-metilbutoxi)piridina



[0325]

(1) n-octanoato de (R)-1-metilbutilo

[0326]



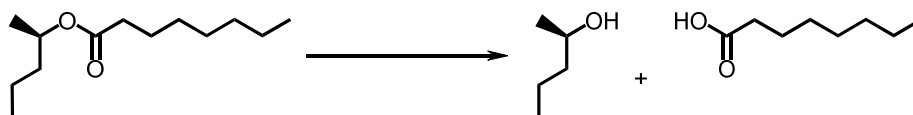
[0327]

2-Pentanol (927 g), ácido n-octanoico (910 g), tamiz molecular 4Å (464 g) y Novozyme 435 (9,27 g) se mezclaron y la mezcla se agitó a la temperatura interna 41 °C (temperatura del baño: 45 °C) durante 7,5 hr. A la mezcla de reacción se añadió Celite (232 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hr. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite con tolueno. El filtrado se concentró a presión reducida, to el residuo obtenido se añadió tolueno (1000 mL) y la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se añadió tolueno (1000 mL) y la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se añadió tolueno (1000 mL) y la mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo (1,15 kg) con contenido del compuesto del título (795 g, rendimiento del 35%) y ácido n-octanoico (309 g). Esto se usó directamente para la siguiente reacción.

[0328]

(2) (R)-pentan-2-ol

[0329]



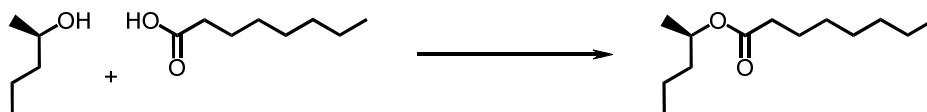
[0330]

Al residuo (obtenida en (1) antes mencionado, 1,15 kg) con contenido de n-octanoato de (R)-1-metilbutilo (795 g) se añadió solución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (2,39 L) a temperatura ambiente (la temperatura interna se elevó hasta 39°C). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura interna 41 °C (temperatura del baño: 70 °C) durante 1 hr y luego una temperatura interna de 75 °C (temperatura del baño: 95 °C) durante 16,5 hr. El ácido clorhídrico conc. (797 mL) se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo. Tolueno (200 mL) se añadió, la mezcla se separó y la capa acuosa se extrajo con tolueno (200 mL, once). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (dos veces) y se secó sobre sulfato de sodio. La solución obtenida se filtró a través de Celite y se filtrate se concentró a presión reducida para dar un residuo (1,76 kg) con contenido del compuesto del título (297 g, rendimiento del 91%) y ácido n-octanoico (876 g). Esto se usó directamente para la siguiente reacción.

[0331]

(3) n-octanoato de (R)-1-metilbutilo

[0332]



[0333]

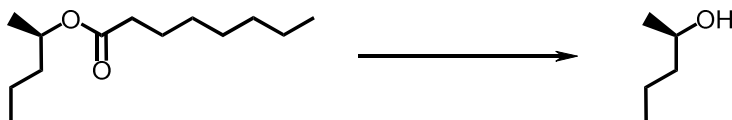
Al residuo (obtenido en el (2) antes mencionado, 1,76 kg) con contenido de (R)-pentan-2-ol (297 g) y ácido n-

octanoico (876 g) se añadieron tamiz molecular 4Å (149 g) y Novozyme 435 (2,97 g) y la mezcla se agitó a la temperatura interna 40 °C (temperatura del baño: 45 °C) durante 7 hr. Novozyme 435 (2,97 g) se añadió y la mezcla se agitó durante 2 hr más. Celite (50 g) se añadió y la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite con tolueno. El filtrado se concentró a presión reducida, to el residuo obtenido se añadió tolueno (700 mL) y la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se añadió tolueno (500 mL) y la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se añadió tolueno (500 mL) y la mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo (1,09 kg) con contenido del compuesto del título (612 g, rendimiento del 85%) y ácido n-octanoico (449 g). Esto se usó directamente para la siguiente reacción.

[0334]

(4) (R)-pentan-2-ol

[0335]



[0336]

Al residuo (obtenida en el (3) antes mencionado, 1,09 kg) con contenido de octanoato de (R)-1-metilbutilo (612 g) se añadió solución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (2,20 L) a temperatura ambiente (la temperatura interna se elevó hasta 41 °C). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura interna 70 °C (temperatura del baño: 95 °C) durante 16 hr. La mezcla se dejó enfriar hasta a temperatura ambiente y ácido clorhídrico conc. (530 mL) se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se destiló a la temperatura interna de 98 °C (temperatura del baño: 158 °C) a presión normal para dar una mezcla (aproximadamente

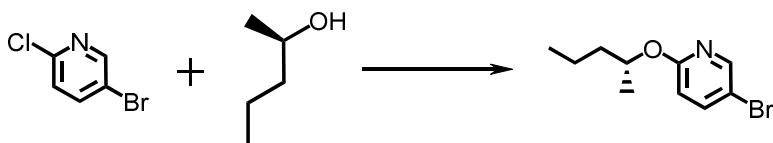
600 mL) con contenido del compuesto del título y agua. La mezcla se separó al reposar y la capa acuosa se extrajo con éter diisopropílico (20 mL, once). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron sucesivamente con solución acuosa al 1% de hidrógeno-carbonato de sodio (44 mL) y salmuera saturada (aproximadamente 40 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio (20 g) y se filtró a través de Celite con éter diisopropílico. El filtrado se concentró cuidadosamente a presión reducida para dar una solución toluénica (272 g) con contenido del compuesto del título (186 g, rendimiento del 74%).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,90-0,96 (3H, m), 1,19 (3H, d,  $J = 6,2$  Hz), 1,28-1,52 (4H, m), 3,77-3,86 (1H, m).

[0337]

(5) 5-bromo-2-((R)-1-metilbutoxi)piridina

[0338]



[0339]

A una solución de 5-bromo-2-cloropiridina (22 g) y (R)-pentan-2-ol (obtenida en el (4) antes mencionado, 12,1 g) en N,N-dimetilformamida (88 ml) se añadió ter-butóxido de potasio (16,7 g) bajo enfriamiento con hielo bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. A la mezcla de reacción se añadió ter-butóxido de potasio (1,67 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadieron solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo y la mezcla se separó. La capa acuosa se extrajo con un solvente mixto de n-hexano:acetato de etilo = 1:1. Las capas orgánicas se combinaron y se

lavarón con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró para remover el sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Una parte del residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título.

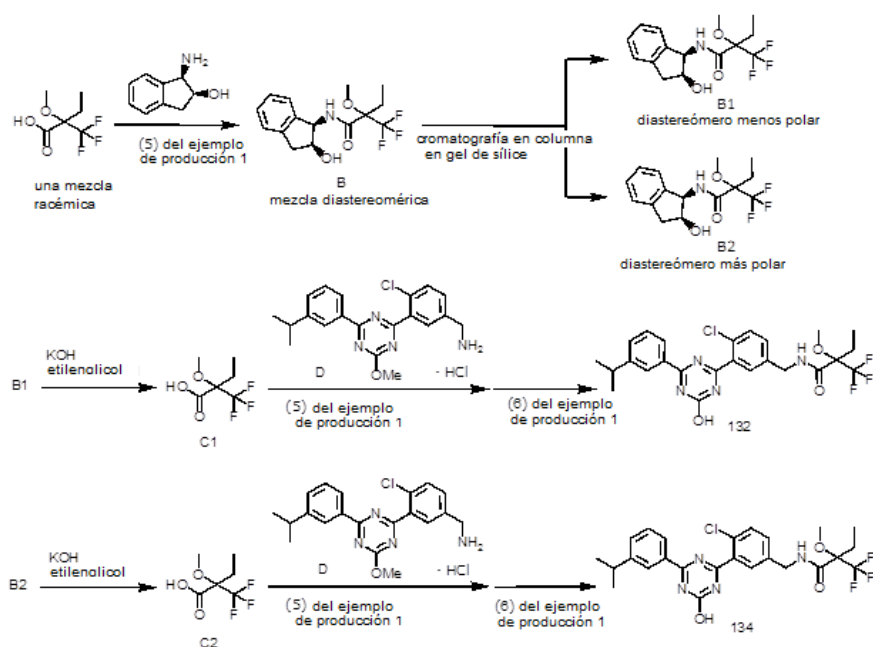
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,92 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 1,29 (3H, d,  $J = 6,2$  Hz), 1,33-1,48 (2H, m), 1,50-1,59 (1H, m), 1,66-1,75 (1H, m), 5,10-5,18 (1H, m), 6,59 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,60 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz), 8,16 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz).

Cuando se analizó usando columna quiral, el tiempo de retención del compuesto del título obtenido era de aproximadamente 10 min y su pureza óptica era del 99,0% ee o más. La condición analítica usando columna quiral era la siguiente.

Equipo de medición; sistema de HPLC Shimadzu Corporation  
cromatografía líquida de alto rendimiento Prominence  
columna; Daicel CHIRALCEL AS 0,46 cm $\phi$   $\times$  15 cm (10  $\mu\text{m}$ )  
temperatura de la columna; 25  $^{\circ}\text{C}$   
fase móvil; n-hexano  
tasa de flujo; 1 mL/5206  
detección; UV (220 nm)  
[0340]

Los compuestos de los ejemplos Nros. 1-145 se obtuvieron de acuerdo con el método de producción antes mencionado. Las estructuras y los datos de MS y los datos de RMN de los compuestos de los ejemplos se muestran en la Tabla 1-1 a la Tabla 1-19. En las tablas, las notas 1 y 2 son las siguientes.

[0341]



[0342]

La mezcla racémica A se obtuvo usando ácido hidroxí-2-trifluorometilbutírico en vez de de ácido 2-etil-2-hidroxibutírico de la misma manera que en (1), (2) y (3) del Ejemplo de producción 7.

La mezcla diastereomérica B se obtuvo por amidación usando la mezcla racémica A y (1R,2S)-(+)-1-amino-2-indanol de la misma manera que en (5) del Ejemplo de producción 1.

La mezcla diastereomérica B se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Merck TLC Silica gel 60G F254 25 Glassplates, eluyente: n-hexano/acetato de etilo =1/2) para dar compuesto B1 (diastereómero menos polar) y el compuesto B2 (diastereómero más polar).

El compuesto C1 se obtuvo por hidrolizando compuesto B1 (diastereómero simple) con KOH bajo calentamiento en etilenglicol.

El compuesto del Ejemplo 132 se obtuvo por amidación usando el compuesto C1 y el compuesto D de la misma manera que en (5) del Ejemplo de producción 1 y luego hidrólisis

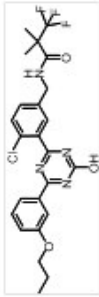
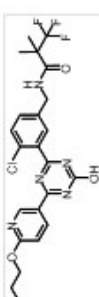
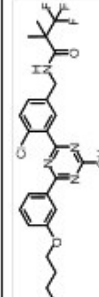
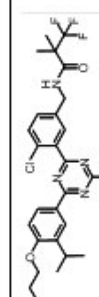
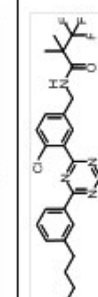
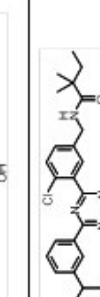
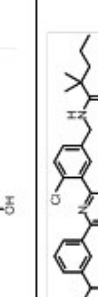
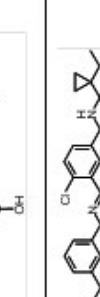
de la misma manera que en (6) del Ejemplo de producción 1.

El compuesto C2 se obtuvo por hidrolizando compuesto B2 (diastereómero simple) de la misma manera que en la hidrólisis de compuesto B1. El compuesto del Ejemplo 134 se obtuvo por amidación usando el compuesto C2 y el compuesto D de la misma manera que en (5) del Ejemplo de producción 1 y luego hidrólisis de la misma manera que en (6) del Ejemplo de producción 1.

Los compuestos de los Ejemplos 132 y 134 son cada uno un diastereómero simple y las configuraciones estéricas absolutas en un  $\alpha$  carbono de la amida no se determinan. En las tablas, "Nota 1" para los compuestos de los Ejemplos 132, 133, 138, 139, 143 y 145 significa que los compuestos se obtuvieron usando el diastereómero menos polar B1 y "Nota 2" para los compuestos de los Ejemplos 134, 135, 136, 137, 142 y 144, que los compuestos se obtuvieron usando el diastereómero más polar B2.

[0343]

Tabla 1-1

| Ej. N.º | Estructura                                                                            | MS (M+H) | MS (M-H) | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Nota |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 1       |    | 509      | 507      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.00 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.38 (6H, s), 1.71-1.81 (2H, m), 4.01 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.37-7.51 (2H, m), 7.55-7.73 (2H, m), 7.86 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.65 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.34 (1H, br s).                         |      |
| 2       |    | 510      | 508      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.98 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.38 (6H, s), 1.71-1.81 (2H, m), 4.32 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.97 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.33-7.49 (1H, m), 7.56-7.76 (2H, m), 8.51 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 8.64 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.10 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.31 (1H, br s).       |      |
| 3       |    | 523      | 521      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.37 (6H, s), 1.42-1.49 (2H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 4.03 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.36 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.39-7.50 (2H, m), 7.55-7.71 (2H, m), 7.84 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.63 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.32 (1H, br s).      |      |
| 4       |    | 551      | 549      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.03 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.38 (6H, s), 1.75-1.84 (2H, m), 3.23-3.32 (1H, m), 4.06 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.37-7.48 (1H, m), 7.54-7.70 (2H, m), 8.18-8.25 (2H, m), 8.64 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.13 (1H, br s). |      |
| 5       |    | 507      | 505      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.27-1.36 (2H, m), 1.38 (6H, s), 1.55-1.63 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.41-7.52 (3H, m), 7.57-7.68 (2H, m), 8.13-8.18 (2H, m), 8.65 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.31 (1H, br s).                                                     |      |
| 6       |   | 453      | 451      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.73 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.08 (6H, s), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.50 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.95-3.06 (1H, m), 4.32 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.40-7.70 (5H, m), 8.10-8.25 (3H, m), 13.32 (1H, br s).                                                                                           |      |
| 7       |  | 467      | 465      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.78 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.08-1.16 (2H, m), 1.09 (6H, s), 1.25 (6H, d, J = 7.3 Hz), 1.40-1.47 (2H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 4.32 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.40-7.67 (5H, m), 8.11-8.24 (3H, m), 13.33 (1H, br s).                                                                               |      |
| 8       |  | 451      | 459      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.51-0.55 (2H, m), 0.87-0.95 (5H, m), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.55-1.62 (2H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 4.32 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.40-7.70 (5H, m), 8.10-8.25 (3H, m), 13.32 (1H, br s).                                                                                                    |      |

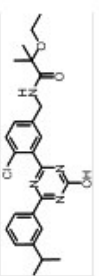
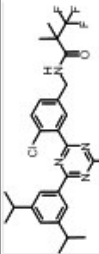
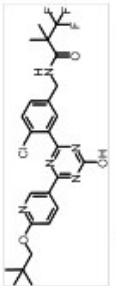
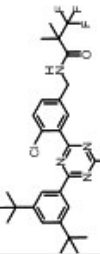
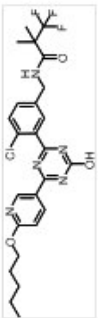
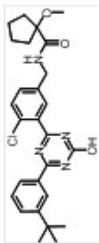
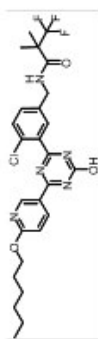
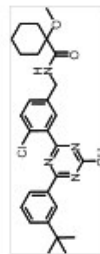
[0344]

Tabla 1-2

| Ej. N.º | Estructura | MS (M+H) | MS (M-H) | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Nota |
|---------|------------|----------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 9       |            | 485      | 483      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.38 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.38 (6H, s), 4.11 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.37 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.23 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.35-7.50 (2H, m), 7.57-7.71 (2H, m), 7.85 (1H, s), 7.89-7.97 (1H, m), 8.65 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.34 (1H, br s).                               |      |
| 10      |            | 523      | 521      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.99 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.38 (6H, s), 1.70-1.79 (2H, m), 2.55 (3H, s), 3.99 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.05 (1H, s), 7.39-7.49 (1H, m), 7.55-7.70 (3H, m), 7.76 (1H, s), 8.65 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.31 (1H, br s).                             |      |
| 11      |            | 521      | 519      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.33 (9H, s), 1.38 (6H, s), 2.38 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.35-7.74 (4H, m), 7.94-8.01 (1H, m), 8.15-8.21 (1H, m), 8.64 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.30 (1H, br s).                                                                                               |      |
| 12      |            | 489      | 487      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.09 (6H, s), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.97-3.04 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.31 (2H, s), 4.34 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.42-7.51 (2H, m), 7.54-7.68 (3H, m), 8.10-8.18 (2H, m), 8.21 (1H, s), 13.35 (1H, br s).                                                              |      |
| 13      |            | 487      | 485      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.88 (2H, q, J = 3.5 Hz), 1.00 (2H, q, J = 3.4 Hz), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.97-3.04 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.48 (2H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.44-7.51 (2H, m), 7.54-7.70 (3H, m), 8.09-8.24 (3H, m), 13.33 (1H, br s).                                      |      |
| 14      |            | 524      | 522      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.38 (6H, s), 1.40-1.48 (2H, m), 1.69-1.76 (2H, m), 4.32-4.40 (4H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.40-7.48 (1H, m), 7.57-7.72 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 8.64 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.31 (1H, br s). |      |
| 15      |            | 487      | 485      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.71 (6H, t, J = 7.3 Hz), 1.02 (3H, s), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.35 (2H, t, J = 14.3, 7.3 Hz), 1.81 (2H, dd, J = 14.3, 7.3 Hz), 2.97-3.03 (1H, m), 4.33 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.42-7.71 (6H, m), 8.10-8.24 (3H, m), 13.33 (1H, br s).                                |      |
| 16      |            | 479      | 477      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.07 (3H, s), 1.15-1.50 (6H, m), 1.25 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.52-2.00 (2H, m), 2.98-3.03 (1H, m), 4.34 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.42-7.68 (6H, m), 8.14-8.21 (3H, m), 13.32 (1H, br s).                                                                                     |      |

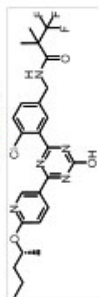
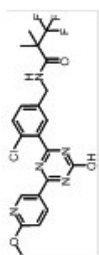
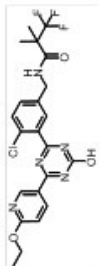
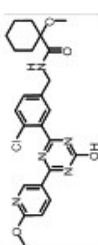
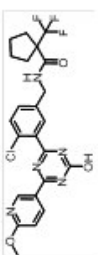
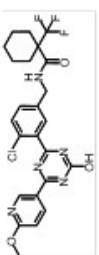
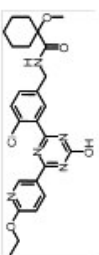
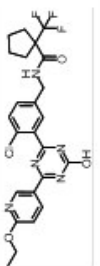
[0345]

Tabla 1-3

| Ej. N.º | Estructura                                                                            | MS (M+H) | MS (M-H) | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Nota |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 17      |    | 469      | 467      | <sup>1</sup> HMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.28 (6H, s), 2.56-3.03 (1H, m), 3.35 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.34 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.40-7.72 (6H, m), 8.10-8.24 (2H, m), 8.37 (1H, t, J = 6.1 Hz), 13.32 (1H, br s).                                                                                            |      |
| 18      |    | 535      | 533      | <sup>1</sup> HMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.24 (12H, d, J = 6.9 Hz), 1.33 (6H, s), 2.92-3.03 (2H, m), 4.33 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.36-7.50 (2H, m), 7.54-7.74 (2H, m), 8.04 (2H, s), 8.65 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.30 (1H, s).                                                                                                                                    |      |
| 19      |    | 533      | 536      | <sup>1</sup> HMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.01 (6H, s), 1.33 (6H, s), 4.07 (2H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.96-7.02 (1H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.53-7.73 (2H, m), 8.51 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 8.64 (1H, t, J = 5.8 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.32 (1H, br s).                                                                                    |      |
| 20      |    | 563      | 561      | <sup>1</sup> HMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.34 (18H, s), 1.38 (6H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.37-7.50 (1H, m), 7.57-7.77 (3H, m), 8.21 (2H, s), 8.64 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.34 (1H, s).                                                                                                                                                                   |      |
| 21      |    | 533      | 536      | <sup>1</sup> HMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.30-1.43 (4H, m), 1.33 (6H, s), 1.71-1.78 (2H, m), 4.35-4.38 (4H, m), 6.95 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.42-7.47 (1H, m), 7.57-7.71 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.9, 2.2 Hz), 8.65 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.32 (1H, br s).                                                |      |
| 22      |   | 465      | 463      | <sup>1</sup> HMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.34 (6H, s), 1.57-1.67 (4H, m), 1.77-1.92 (4H, m), 3.10 (3H, s), 4.35 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.45-7.53 (2H, m), 7.57-7.62 (1H, m), 7.65-7.73 (2H, m), 8.12-8.19 (1H, m), 8.33 (1H, s), 8.58 (1H, t, J = 6.3 Hz), 13.33 (1H, br s).                                                                                     |      |
| 23      |  | 562      | 560      | <sup>1</sup> HMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.26-1.34 (4H, m), 1.35-1.45 (2H, m), 1.37 (6H, s), 1.69-1.76 (2H, m), 4.28-4.36 (4H, m), 6.83 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 8.3, 2.2 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.46 (1H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 8.59 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.01 (1H, d, J = 2.1 Hz). |      |
| 24      |  | 509      | 507      | <sup>1</sup> HMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.12-1.29 (1H, m), 1.34 (6H, s), 1.37-1.58 (5H, m), 1.58-1.67 (2H, m), 1.71-1.77 (2H, m), 3.10 (3H, s), 4.33 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.45-7.52 (2H, m), 7.57-7.62 (1H, m), 7.66-7.75 (2H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.38 (1H, s), 8.53 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.32 (1H, br s).                                        |      |

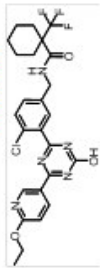
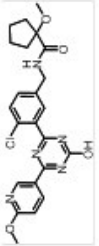
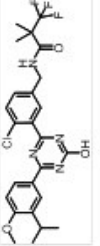
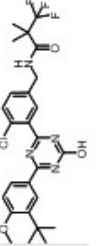
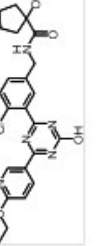
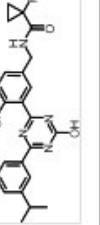
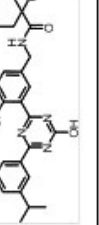
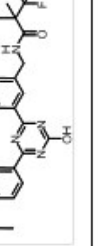
[0346]

Tabla 1-4

| El. N.º | Estructura                                                                            | MS (M+H) | MS (M-H) | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Nota |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 25      |    | 538      | 536      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.33-1.44 (2H, m), 1.38 (6H, s), 1.54-1.74 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.27-5.36 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.58-7.71 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.29 (1H, br s).             |      |
| 26      |    | 482      | 480      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.33 (6H, s), 3.96 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42-7.47 (1H, m), 7.60-7.69 (2H, m), 8.52 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.12 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.32 (1H, br s).                                                                                                                   |      |
| 27      |    | 496      | 494      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.35 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.38 (6H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.42 (2H, d, J = 7.0 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.61-7.68 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.63 (1H, t, J = 5.8 Hz), 9.10 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.30 (1H, br s).                                                                      |      |
| 28      |    | 484      | 482      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.15-1.25 (1H, m), 1.37-1.57 (3H, m), 1.59-1.67 (2H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 3.10 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.33 (2H, d, J = 6.3 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44-7.51 (1H, m), 7.66-7.71 (2H, m), 8.51 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.64 (2H, t, J = 6.3 Hz), 9.11 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.30 (1H, br s).                                       |      |
| 29      |    | 508      | 506      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.51-1.70 (4H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 2.31-2.37 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.33 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.41-7.47 (1H, m), 7.58-7.71 (2H, m), 8.51 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.71 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.12 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.32 (1H, br s).                                                                        |      |
| 30      |   | 522      | 520      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.09-1.27 (3H, m), 1.41-1.48 (2H, m), 1.51-1.56 (1H, m), 1.60-1.65 (2H, m), 2.32-2.37 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.42 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43-7.48 (1H, m), 7.61-7.71 (2H, m), 8.51 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.78 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.12 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.33 (1H, br s).                                  |      |
| 31      |  | 498      | 496      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.14-1.25 (1H, m), 1.36 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.40-1.57 (6H, m), 1.59-1.67 (2H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 3.10 (3H, s), 4.33 (2H, d, J = 6.2 Hz), 4.42 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44-7.50 (1H, m), 7.66-7.71 (2H, m), 8.49 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.64 (1H, t, J = 6.2 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.28 (1H, br s). |      |
| 32      |  | 522      | 520      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.51-1.69 (4H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 2.31-2.38 (2H, m), 4.37-4.45 (4H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.60-7.68 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.71 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.10 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.31 (1H, br s).                                                            |      |

[0347]

Tabla 1-5

| Ej. N.º | Estructura                                                                            | MS (M+H) | MS (M-H) | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Nota |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 33      |    | 536      | 534      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.09-1.27 (3H, m), 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.41-1.48 (2H, m), 1.51-1.66 (1H, m), 1.59-1.66 (2H, m), 2.32-2.37 (2H, m), 4.39-4.45 (4H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.60-7.70 (2H, m), 8.60 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.78 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.10 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.32 (1H, brs). |      |
| 34      |    | 470      | 468      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.60-1.67 (4H, m), 1.78-1.92 (4H, m), 3.10 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.35 (2H, d, J = 6.2 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.57-7.74 (2H, m), 8.51 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.56 (1H, t, J = 6.2 Hz), 9.11 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.30 (1H, brs).                                                 |      |
| 35      |    | 523      | 521      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.20 (6H, d, J = 8.9 Hz), 1.38 (6H, s), 3.24-3.31 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.05-7.18 (1H, m), 7.37-7.48 (1H, m), 7.53-7.76 (2H, m), 8.21-8.25 (2H, m), 8.63 (1H, t, J = 6.8 Hz), 13.12 (1H, brs).                                                                                               |      |
| 36      |    | 537      | 535      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.35-1.39 (15H, m), 3.92 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.63-7.69 (1H, m), 8.24 (1H, dd, J = 8.8, 1.8 Hz), 8.27-8.31 (1H, m), 8.62 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.14 (1H, brs).                                                              |      |
| 37      |    | 484      | 482      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.58-1.66 (4H, m), 1.78-1.92 (4H, m), 3.10 (3H, s), 4.35 (2H, d, J = 6.2 Hz), 4.42 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.57-7.73 (2H, m), 8.49 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.58 (1H, t, J = 6.2 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.29 (1H, brs).           |      |
| 38      |   | 441      | 439      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.17-1.35 (4H, m), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.97-3.04 (1H, m), 4.42 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.47-7.77 (5H, m), 8.13-8.19 (1H, m), 8.22 (1H, s), 9.08 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.32 (1H, brs).                                                                                                                                |      |
| 39      |  | 483      | 481      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.19-1.30 (1H, m), 1.25 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.40-1.53 (2H, m), 1.59-1.66 (3H, m), 1.70-1.89 (4H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 4.35 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.45-7.62 (2H, m), 7.59-7.81 (2H, m), 7.68 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.22 (1H, s), 8.74-8.78 (1H, m), 13.31 (1H, brs).                                      |      |
| 40      |  | 510      | 508      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.33 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.38 (6H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.32-5.42 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.60-7.69 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.10 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.29 (1H, brs).                                                        |      |

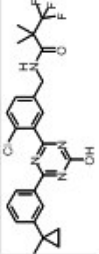
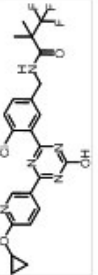
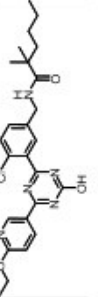
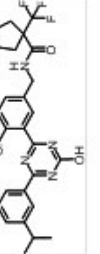
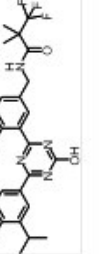
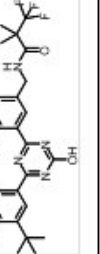
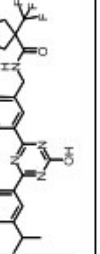
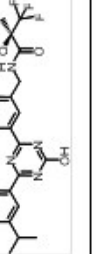
[0348]

Tabla 1-6

| Ej. N.º | Estructura | MS (M+H) | MS (M+H) | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Nota |
|---------|------------|----------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 41      |            | 489      | 487      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSC-D6) δ: 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.85-1.80 (4H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.46 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.54-7.71 (3H, m), 8.16 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.22 (1H, s), 8.84-8.88 (1H, m), 13.31 (1H, br s).                                                                                                                                                          |      |
| 42      |            | 524      | 522      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSC-D6) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.38 (6H, s), 1.59-1.77 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.18-5.28 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.60-7.70 (2H, m), 8.49 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.29 (1H, br s).                                                               |      |
| 43      |            | 521      | 519      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSC-D6) δ: 0.84 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.30 (6H, s), 1.38 (6H, s), 1.67 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.63-7.69 (2H, m), 8.16 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.33 (1H, s), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.33 (1H, br s).                                                                               |      |
| 44      |            | 523      | 521      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSC-D6) δ: 1.33 (6H, s), 1.50 (6H, s), 3.01 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.54 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64-7.68 (1H, m), 7.68 (1H, m), 7.68 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.24 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.38 (1H, s), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.36 (1H, br s).                                                                             |      |
| 45      |            | 536      | 534      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSC-D6) δ: 0.98 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.51-1.69 (4H, m), 1.71-1.80 (2H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 2.31-2.37 (2H, m), 4.32 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.59-7.69 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.71 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.30 (1H, br s).                                       |      |
| 46      |            | 550      | 548      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSC-D6) δ: 0.98 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.08-1.27 (4H, m), 1.38-1.50 (2H, m), 1.51-1.56 (1H, m), 1.59-1.67 (2H, m), 1.71-1.80 (2H, m), 2.33-2.36 (2H, m), 4.32 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.42 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.60-7.69 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.78 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.32 (1H, br s). |      |
| 47      |            | 498      | 496      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSC-D6) δ: 0.74 (3H, t, J = 7.2 Hz), 0.98 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.03-1.20 (4H, m), 1.08 (6H, s), 1.42-1.47 (2H, m), 1.71-1.81 (2H, m), 4.30-4.34 (4H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.57-7.66 (2H, m), 8.14 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.31 (1H, br s).                                                   |      |
| 48      |            | 527      | 525      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSC-D6) δ: 1.27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.38 (6H, s), 3.34-3.42 (1H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.64-7.67 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.1, 1.6 Hz), 8.35 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.40 (1H, br s).                                                                                  |      |

[0349]

Tabla 1-7

| El. N.º | Estructura                                                                            | MS (M+H) | MS (M-H) | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Nota |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 49      |    | 505      | 503      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.79-0.93 (4H, m), 1.38 (6H, s), 1.43 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.42-7.49 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64-7.65 (1H, m), 8.13 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.20 (1H, s), 8.63 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.33 (1H, br s).                                                                                 |      |
| 50      |    | 508      | 506      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.71-0.78 (2H, m), 0.79-0.85 (2H, m), 1.33 (6H, s), 4.32-4.36 (1H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.59-7.65 (2H, m), 8.54 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.13 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.33 (1H, br s).                                                          |      |
| 51      |    | 484      | 482      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.75 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.02-1.18 (4H, m), 1.08 (6H, s), 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.42-1.46 (2H, m), 4.31 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.42 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43-7.48 (1H, m), 7.59-7.67 (2H, m), 8.14 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 9.10 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.31 (1H, br s).      |      |
| 52      |    | 519      | 517      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.50-1.70 (4H, m), 1.83-1.92 (2H, m), 2.30-2.38 (2H, m), 2.97-3.04 (1H, m), 4.35 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.39-7.70 (5H, m), 8.11-8.24 (2H, m), 8.72 (1H, t, J = 5.7 Hz), 13.32 (1H, br s).                                                                                                                      |      |
| 53      |    | 507      | 505      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.23 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.38 (6H, s), 2.40 (3H, s), 3.14-3.22 (1H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64-7.68 (1H, m), 8.06 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 8.25 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.24 (1H, br s).                              |      |
| 54      |   | 521      | 519      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.38 (6H, s), 1.42 (6H, s), 2.55 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.63-7.69 (1H, m), 8.06 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.37 (1H, s), 8.62 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.28 (1H, br s).                                                                               |      |
| 55      |  | 553      | 551      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.50-1.70 (4H, m), 1.83-1.92 (2H, m), 2.29-2.38 (2H, m), 3.34-3.41 (1H, m), 4.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.62-7.65 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 8.35 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.70 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.41 (1H, br s). |      |
| 56      |  | 543      | 541      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.27 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.54 (6H, s), 3.34-3.42 (1H, m), 3.36 (3H, s), 4.32-4.44 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65-7.69 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.02 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.40 (1H, br s).                                     |      |

[0350]

Tabla 1-8

| El. N.º | Estructura | MS (M+H) | MS (M-H) | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Nota |
|---------|------------|----------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 57      |            | 529      | 527      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.12-1.25 (1H, m), 1.27 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.36-1.67 (7H, m), 1.69-1.77 (2H, m), 3.10 (3H, s), 3.33-3.41 (1H, m), 4.32 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64-7.67 (1H, m), 8.14 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 8.34 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.52 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.40 (1H, br s).           |      |
| 58      |            | 524      | 522      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.38 (6H, s), 3.10-3.21 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.40-7.49 (1H, m), 7.57-7.75 (2H, m), 8.39 (1H, s), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.97 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.29 (1H, br s).                                                                                                                                   |      |
| 59      |            | 522      | 520      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.38 (6H, s), 1.60-1.73 (1H, m), 1.77-1.84 (1H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 2.40-2.47 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.20-5.28 (1H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.57-7.70 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.63 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.07 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.30 (1H, br s).                                            |      |
| 60      |            | 562      | 560      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.07-1.28 (3H, m), 1.40-1.55 (3H, m), 1.59-1.73 (3H, m), 1.78-1.85 (1H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 2.32-2.37 (2H, m), 2.39-2.47 (2H, m), 4.42 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.20-5.27 (1H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.60-7.71 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.78 (1H, t, J = 5.8 Hz), 9.07 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.31 (1H, br s). |      |
| 61      |            | 554      | 552      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.38 (6H, s), 1.60-1.67 (2H, m), 1.74-1.81 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.37 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.35-4.40 (4H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.59-7.72 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.63 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.10 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.30 (1H, br s).                                                                    |      |
| 62      |            | 564      | 562      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.12-1.27 (2H, m), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.41-1.64 (6H, m), 2.30-2.37 (2H, m), 3.12-3.19 (1H, m), 3.99 (3H, s), 4.42 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.41-7.46 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65-7.68 (1H, m), 8.39 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.77 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.96 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.32 (1H, br s).                                                  |      |
| 63      |            | 531      | 529      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.79-0.93 (4H, m), 1.43 (3H, s), 1.50-1.70 (4H, m), 1.83-1.93 (2H, m), 2.29-2.39 (2H, m), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.51 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.19 (1H, s), 8.70 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.34 (1H, br s).                            |      |
| 64      |            | 545      | 543      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.79-0.93 (4H, m), 1.10-1.28 (3H, m), 1.39-1.48 (2H, m), 1.43 (3H, s), 1.50-1.68 (2H, m), 2.31-2.38 (2H, m), 4.42 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.41-7.47 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.67 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.19 (1H, s), 8.77 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.33 (1H, br s).                                                |      |

[0351]

[Tabla 1-9]

| Ej. N.º | Estructura | MS (M+H) | MS (M-H) | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Nota |
|---------|------------|----------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 65      |            | 521      | 519      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.80-0.94 (4H, m), 1.43 (3H, s), 1.54 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.38 (3H, s), 4.33-4.45 (2H, m), 7.44-7.46 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.66-7.71 (1H, m), 8.13 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.19 (1H, s), 9.02 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.33 (1H, br s).                                                                                                                         |      |
| 66      |            | 523      | 521      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.24 (9H, s), 1.54 (3H, s), 3.38 (3H, s), 4.33-4.45 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.67-7.72 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.16 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.38 (1H, s), 9.02 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.34 (1H, br s).                                                                                                                         |      |
| 67      |            | 526      | 523      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.38 (6H, s), 1.39 (9H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 12.4, 8.3 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.3, 1.7 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65 (1H, s), 8.22-8.27 (1H, m), 8.38 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 8.83 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.36 (1H, br s).                                                                                                                                       |      |
| 68      |            | 594      | 592      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.07-1.26 (3H, m), 1.10 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.41-1.64 (5H, m), 1.84-2.00 (2H, m), 2.35 (2H, d, J = 13.4 Hz), 3.42 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.51 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.40-4.43 (4H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.41-7.50 (1H, m), 7.57-7.75 (2H, m), 8.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.78 (1H, t, J = 5.7 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.32 (1H, br s).                                          |      |
| 69      |            | 594      | 592      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.85 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.08-1.28 (3H, m), 1.41-1.54 (5H, m), 1.83 (2H, d, J = 11.8 Hz), 2.35 (2H, d, J = 12.9 Hz), 3.40 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.72 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.42 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.49 (2H, t, J = 4.6 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.43-7.49 (1H, m), 7.61-7.75 (2H, m), 8.51 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 8.78 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.32 (1H, br s). |      |
| 70      |            | 457      | 455      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.15 (6H, d, J = 1.6 Hz), 1.25 (6H, d, J = 8.9 Hz), 2.85-3.05 (1H, m), 4.30-4.47 (4H, m), 7.37-7.72 (5H, m), 8.10-8.24 (2H, m), 8.34 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.32 (1H, br s).                                                                                                                                                                                                                         |      |
| 71      |            | 533      | 531      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.08-1.28 (3H, m), 1.25 (6H, d, J = 8.0 Hz), 1.41-1.64 (5H, m), 2.35 (2H, d, J = 12.5 Hz), 2.95-3.03 (1H, m), 4.42 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.42-7.51 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.67 (1H, br s), 8.15 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.22 (1H, br s), 8.78 (1H, t, J = 5.9 Hz).                                                                                                |      |
| 72      |            | 578      | 576      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.12-1.26 (3H, m), 1.32-1.38 (3H, m), 1.39-1.67 (7H, m), 2.32-2.38 (2H, m), 2.58 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.41-4.48 (4H, m), 7.43-7.49 (1H, m), 7.58-7.71 (2H, m), 8.31-8.34 (1H, m), 8.78 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.96 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.28 (1H, br s).                                                                                                                   |      |

[0352]

Tabla 1-10

| El. N.º | Estructura | MS (M+H) | MS (M-H) | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Nota |
|---------|------------|----------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 73      |            | 538      | 536      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.35 (3H, s, J = 7.1 Hz), 1.39 (6H, s), 1.54-1.67 (2H, m), 2.58 (2H, t, J = 7.5 Hz), 4.37 (2H, d, J = 6.9 Hz), 4.45 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.43-7.46 (1H, m), 7.60-7.67 (2H, m), 8.33 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.64 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.96 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.27 (1H, br s).                                             |      |
| 74      |            | 539      | 507      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.54 (3H, s), 2.95-3.05 (1H, m), 3.36 (3H, s), 4.33-4.45 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.66-7.70 (1H, m), 8.16 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.22 (1H, s), 9.03 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.32 (1H, br s).                                           |      |
| 75      |            | 483      | 481      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.66 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.25 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.56-1.71 (4H, m), 2.95-3.04 (1H, m), 3.14 (3H, s), 4.35 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.45-7.51 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65-7.70 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.21 (1H, s), 8.37 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.31 (1H, br s).                                      |      |
| 76      |            | 507      | 505      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.24 (6H, s), 1.25 (6H, d, J = 7.2 Hz), 2.59 (2H, q, J = 12.0 Hz), 2.94-3.05 (1H, m), 4.34 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.63-7.67 (1H, m), 8.16 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.22 (1H, s), 8.34 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.31 (1H, br s).                       |      |
| 77      |            | 475      | 473      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.21 (6H, s), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.97-3.04 (1H, m), 4.36 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.14 (1H, t, J = 6.6 Hz), 7.41-7.71 (5H, m), 8.12-8.34 (2H, m), 8.49 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.32 (1H, br s).                                                                                                                                                     |      |
| 78      |            | 500      | 498      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.28 (6H, s), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.32-1.45 (2H, m), 1.51-1.76 (2H, m), 3.17 (3H, s), 4.33 (2H, d, J = 6.2 Hz), 5.27-5.35 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43-7.51 (1H, m), 7.57-7.73 (2H, m), 8.46-8.49 (2H, m), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.27 (1H, br s).                                                    |      |
| 79      |            | 528      | 526      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.66 (6H, t, J = 7.4 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.33-1.45 (2H, m), 1.54-1.75 (2H, m), 3.14 (3H, s), 4.34 (2H, d, J = 6.4 Hz), 5.27-5.35 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45-7.53 (1H, m), 7.56-7.76 (2H, m), 8.36 (1H, t, J = 6.4 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.28 (1H, br s). |      |
| 80      |            | 554      | 552      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.69 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.32-1.46 (2H, m), 1.54 (3H, s), 1.55-1.74 (2H, m), 3.36 (3H, s), 4.33-4.44 (2H, m), 5.27-5.35 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43-7.50 (1H, m), 7.56-7.74 (2H, m), 8.46 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 9.02 (1H, t, J = 6.4 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.28 (1H, br s).                    |      |

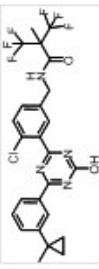
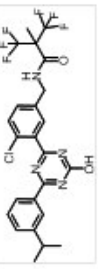
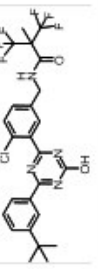
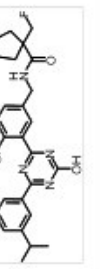
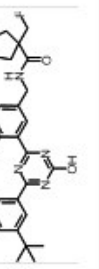
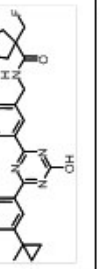
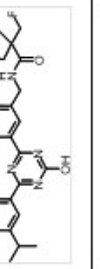
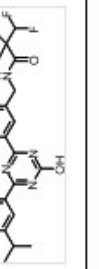
[0353]

Tabla 1-11

| El. N.º | Estructura | MS (M+H) | MS (M+H) | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Nota |
|---------|------------|----------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 81      |            | 514      | 512      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.088 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.27 (8H, s), 1.28-1.35 (4H, m), 1.37-1.43 (2H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 3.15 (3H, s), 4.30 (4H, t, J = 6.9 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.54 (1H, s), 8.39-8.45 (2H, m), 8.59 (1H, s).                                                             |      |
| 82      |            | 542      | 540      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.088 (8H, t, J = 7.5 Hz), 0.87 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.27-1.45 (6H, m), 1.58-1.67 (3H, m), 1.69-1.76 (3H, s), 3.14 (3H, s), 4.29-4.38 (4H, m), 6.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.35-7.40 (1H, m), 7.49 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (1H, s), 8.29-8.38 (1H, m), 8.46 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 9.03 (1H, d, J = 2.0 Hz).                   |      |
| 83      |            | 568      | 566      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.087 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.25-1.35 (4H, m), 1.37-1.45 (2H, m), 1.54 (3H, s), 1.70-1.77 (2H, m), 3.35 (3H, s), 4.33-4.41 (4H, m), 6.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44-7.47 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.67 (1H, s), 8.49 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 9.02 (1H, t, J = 6.1 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.30 (1H, br s).      |      |
| 84      |            | 516      | 514      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.088 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.15 (8H, d, J = 1.6 Hz), 1.25-1.44 (6H, m), 1.70-1.77 (2H, m), 4.32-4.45 (6H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.37-7.40 (1H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.30-8.34 (1H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 9.06 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.30 (1H, br s).                      |      |
| 85      |            | 534      | 532      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.087 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.21 (8H, s), 1.28-1.46 (6H, m), 1.70-1.77 (2H, m), 4.33-4.37 (4H, m), 6.14 (1H, t, J = 6.4 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.40-7.43 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.45-8.51 (2H, m), 9.08 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.30 (1H, br s).                                        |      |
| 86      |            | 538      | 536      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.089 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.33-1.44 (2H, m), 1.38 (6H, s), 1.54-1.74 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.27-5.35 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.59-7.71 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.83 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.29 (1H, br s). |      |
| 87      |            | 541      | 539      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.138 (8H, s), 1.50 (9H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64-7.67 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.3, 1.6 Hz), 8.48 (1H, s), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.42 (1H, br s).                                                                            |      |
| 88      |            | 591      | 579      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.127 (8H, d, J = 6.9 Hz), 1.74 (3H, s), 3.34-3.41 (1H, m), 4.43 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.66 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.10 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.41 (1H, br s).                          |      |

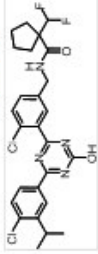
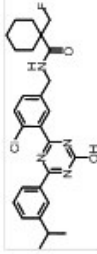
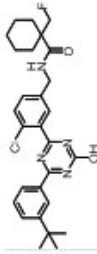
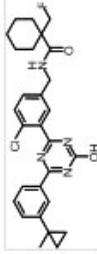
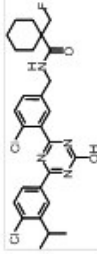
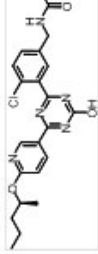
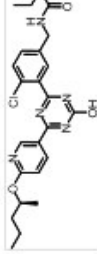
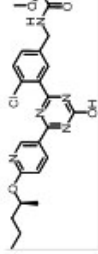
[0354]

Tabla 1-12

| EJ. N.º | Estructura                                                                            | MS (M+H) | MS (M-H) | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Nota |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 89      |    | 559      | 557      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.79-0.93 (4H, m), 1.43 (3H, s), 1.74 (3H, s), 4.44 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.46 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.53 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.68 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.19 (1H, s), 9.10 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.34 (1H, br s).             |      |
| 90      |    | 547      | 545      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.74 (3H, s), 2.98-3.04 (1H, m), 4.44 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.67 (1H, s), 8.16 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.22 (1H, s), 9.11 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.33 (1H, br s). |      |
| 91      |    | 561      | 559      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.34 (6H, s), 1.74 (3H, s), 4.43 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.68 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.38 (1H, s), 9.10 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.38 (1H, br s).                          |      |
| 92      |    | 483      | 481      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.51-1.60 (6H, m), 1.96 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.98-3.03 (1H, m), 4.35 (2H, d, J = 6.7 Hz), 4.47 (2H, d, J = 47.8 Hz), 7.40-7.48 (2H, m), 7.52-7.63 (3H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.21 (1H, s), 8.38 (1H, t, J = 5.7 Hz), 13.32 (1H, br s).                       |      |
| 93      |    | 497      | 495      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.34 (6H, s), 1.49-1.59 (6H, m), 1.98 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.48 (2H, d, J = 47.5 Hz), 7.42-7.51 (2H, m), 7.58-7.72 (3H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.34-8.38 (2H, m), 13.33 (1H, br s).                                                                           |      |
| 94      |   | 495      | 493      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.80-0.83 (2H, m), 0.87-0.97 (2H, m), 1.43 (3H, s), 1.52-1.59 (6H, m), 1.98 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.36 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.47 (2H, d, J = 47.5 Hz), 7.45-7.67 (5H, m), 8.08-8.21 (2H, m), 8.38 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.33 (1H, br s).                                                        |      |
| 95      |  | 517      | 515      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.51-1.59 (6H, m), 1.96-2.00 (2H, m), 3.33-3.41 (1H, m), 4.35 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.48 (2H, d, J = 47.8 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55-7.66 (3H, m), 8.15 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 8.34-8.37 (2H, m), 13.42 (1H, br s).                                      |      |
| 96      |  | 501      | 499      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.54-1.62 (4H, m), 1.75-1.82 (2H, m), 2.04-2.10 (2H, m), 2.97-3.03 (1H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.28 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.42-7.50 (2H, m), 7.55-7.66 (3H, m), 8.16 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.22 (1H, s), 8.48 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.32 (1H, br s).            |      |

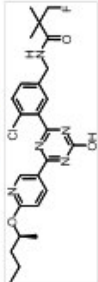
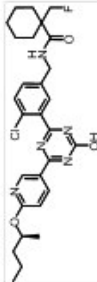
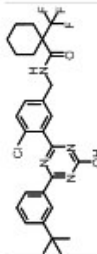
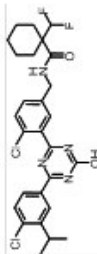
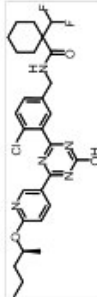
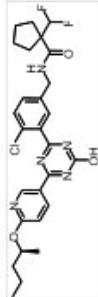
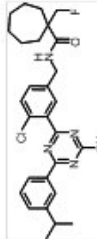
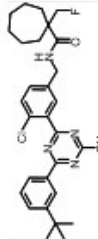
[0355]

Tabla 1-13

| Ej. N.º | Estructura                                                                            | MS (M+H) | MS (M-H) | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Nota |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 97      |    | 535      | 533      | <sup>1</sup> HMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.52-1.82 (4H, m), 1.75-1.82 (2H, m), 2.04-2.10 (2H, m), 3.34-3.41 (1H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.28 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.59-7.66 (3H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.47 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.41 (1H, br s).                                                          |      |
| 98      |    | 497      | 495      | <sup>1</sup> HMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.18-1.38 (5H, m), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.41-1.55 (3H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 4.36 (2H, d, J = 47.6 Hz), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.44-7.73 (5H, m), 8.13-8.18 (1H, m), 8.22 (1H, s), 8.37 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.31 (1H, br s).                                                                                                                  |      |
| 99      |    | 511      | 509      | <sup>1</sup> HMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.17-1.38 (5H, m), 1.34 (9H, s), 1.43-1.53 (3H, m), 1.99-2.04 (2H, m), 4.36 (2H, d, J = 47.6 Hz), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.43-7.76 (5H, m), 8.15-8.18 (1H, m), 8.34-8.38 (2H, m), 13.33 (1H, br s).                                                                                                                                                                      |      |
| 100     |    | 509      | 507      | <sup>1</sup> HMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.79-0.82 (2H, m), 0.89-0.91 (2H, m), 1.16-1.38 (5H, m), 1.41-1.52 (6H, m), 1.42 (9H, s), 1.97-2.01 (2H, m), 4.36 (2H, d, J = 47.6 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.35-7.48 (3H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.63-7.63 (1H, m), 8.11 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.19 (1H, s), 8.35 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.34 (1H, br s).                                                       |      |
| 101     |    | 531      | 529      | <sup>1</sup> HMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.17-1.38 (5H, m), 1.27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.41-1.54 (3H, m), 1.94-2.04 (2H, m), 3.33-3.43 (1H, m), 4.36 (2H, d, J = 47.6 Hz), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.66 (1H, s), 8.15-8.18 (1H, m), 8.35-8.38 (2H, m), 13.40 (1H, br s).                                                                                        |      |
| 102     |   | 500      | 498      | <sup>1</sup> HMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.50 (3H, J = 7.4 Hz), 1.28 (6H, s), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.32-1.45 (2H, m), 1.53-1.74 (2H, m), 3.17 (3H, s), 4.33 (2H, d, J = 6.3 Hz), 5.26-5.36 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44-7.50 (1H, m), 7.57-7.73 (2H, m), 8.45-8.49 (2H, m), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.27 (1H, br s).                                                                              |      |
| 103     |  | 528      | 526      | <sup>1</sup> HMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.88 (6H, J = 7.3 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.33-1.45 (2H, m), 1.54-1.75 (2H, m), 3.14 (3H, s), 4.34 (2H, d, J = 6.4 Hz), 5.27-5.35 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45-7.53 (1H, m), 7.56-7.76 (2H, m), 8.36 (1H, t, J = 6.4 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.28 (1H, br s).                           |      |
| 104     |  | 554      | 552      | <sup>1</sup> HMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.59 (3H, J = 7.3 Hz), 1.23-1.45 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.51-1.63 (1H, m), 1.54 (3H, s), 1.65-1.75 (1H, m), 3.36 (3H, s), 4.33-4.44 (2H, m), 5.25-5.36 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.44-7.49 (1H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.66-7.73 (1H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 9.03 (1H, t, J = 6.1 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.29 (1H, br s). |      |

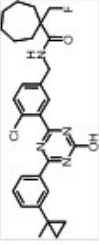
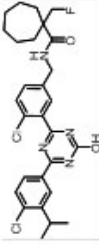
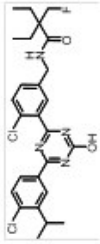
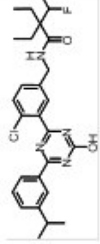
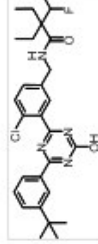
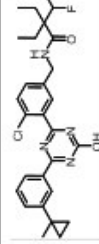
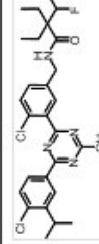
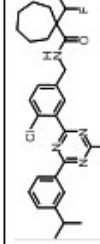
[0356]

Tabla 1-14

| EJ. N.º | Estructura                                                                            | MS (M+H) | MS (M-H) | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Nota |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 105     |    | 502      | 500      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.15 (6H, d, J = 1.2 Hz), 1.28-1.46 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.54-1.74 (2H, m), 4.35 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.40 (2H, d, J = 4.7 Hz), 5.25-5.35 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.41-7.48 (1H, m), 7.59-7.71 (2H, m), 8.34 (1H, t, J = 6.4 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.9, 2.2 Hz), 9.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.29 (1H, br s). |      |
| 106     |    | 542      | 540      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.21-1.63 (11H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.64-1.74 (1H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 4.38 (2H, d, J = 4.7 Hz), 4.39 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.25-5.35 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.42-7.49 (1H, m), 7.59-7.69 (2H, m), 8.37 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.45 (1H, dd, J = 8.9, 2.2 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.29 (1H, br s).       |      |
| 107     |    | 547      | 545      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.11-1.63 (8H, m), 1.34 (9H, s), 2.35 (2H, d, J = 13.7 Hz), 4.42 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.42-7.50 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.66-7.72 (2H, m), 8.15 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.33 (1H, br s), 8.78 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.36 (1H, br s).                                                                                                                     |      |
| 108     |    | 549      | 547      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.10-1.38 (4H, m), 1.26 (6H, d, J = 8.9 Hz), 1.48-1.59 (4H, m), 2.12-2.16 (2H, m), 3.33-3.40 (1H, m), 4.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.37 (1H, t, J = 56.4 Hz), 7.35-7.39 (1H, m), 7.54 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 8.34 (1H, t, J = 2.2 Hz), 8.50 (1H, t, J = 6.0 Hz), 13.39 (1H, br s).                          |      |
| 109     |    | 550      | 558      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.05-1.44 (7H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.47-1.78 (5H, m), 2.14 (2H, d, J = 12.3 Hz), 4.40 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.25-5.37 (1H, m), 5.88 (1H, t, J = 66.4 Hz), 6.87-6.94 (1H, m), 7.41-7.52 (1H, m), 7.53-7.73 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz), 8.52 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.5 Hz), 13.30 (1H, br s).      |      |
| 110     |   | 546      | 544      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.23-1.45 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.50-1.64 (5H, m), 1.64-1.85 (3H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.28-5.38 (1H, m), 6.27 (1H, t, J = 58.7 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.41-7.48 (1H, m), 7.59-7.71 (2H, m), 8.47-8.49 (2H, m), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.28 (1H, br s).                           |      |
| 111     |  | 511      | 509      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.25 (6H, d, J = 8.9 Hz), 1.38-1.51 (10H, m), 1.93-2.04 (2H, m), 2.94-3.05 (1H, m), 4.37 (2H, d, J = 4.7 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.40-7.49 (2H, m), 7.53-7.60 (2H, m), 7.62 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.21 (1H, s), 8.29 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.30 (1H, br s).                                                                                  |      |
| 112     |  | 525      | 523      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.34 (9H, s), 1.40-1.52 (10H, m), 1.94-2.04 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 4.7 Hz), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.41-7.45 (1H, m), 7.48 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.64 (1H, s), 7.70-7.74 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.29 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.38 (1H, s), 13.34 (1H, br s).                                                             |      |

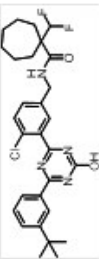
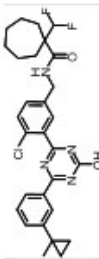
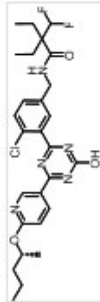
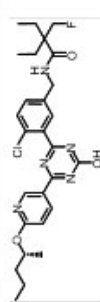
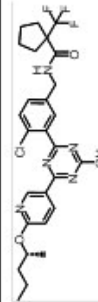
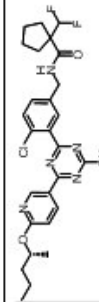
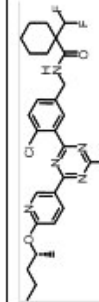
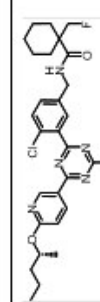
[0357]

Tabla 1-15

| EI, N.º | Estructura                                                                            | MS (M+H) | MS (M-H) | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Nota |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 113     |    | 523      | 521      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.80-0.88 (2H, m), 0.87-0.92 (2H, m), 1.39-1.52 (10H, m), 1.43 (3H, s), 1.94-2.02 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 47.8 Hz), 4.37 (2H, d, J = 47.5 Hz), 7.42-7.52 (3H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.63 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.19 (1H, s), 8.29 (1H, t, J = 6.9 Hz), 13.34 (1H, br s).                                                                                              |      |
| 114     |    | 545      | 543      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.39-1.51 (10H, m), 1.94-2.03 (2H, m), 3.34-3.42 (1H, m), 4.38 (2H, d, J = 6.9 Hz), 4.37 (2H, d, J = 47.5 Hz), 7.41-7.45 (1H, m), 7.57-7.65 (3H, m), 8.15 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 8.29 (1H, t, J = 6.9 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.41 (1H, br s).                                                                                                         |      |
| 115     |    | 519      | 517      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.76 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.49-1.64 (4H, m), 3.34-3.43 (1H, m), 4.35 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.50 (2H, d, J = 47.6 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.60-7.69 (3H, m), 8.16 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.34-8.37 (2H, m), 13.41 (1H, br s).                                                                                                                                   |      |
| 116     |    | 503      | 501      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.83 (6H, t, J = 7.5 Hz), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.71 (4H, q, J = 7.5 Hz), 2.84-3.05 (1H, m), 4.38 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.20 (1H, t, J = 55.5 Hz), 7.45-7.50 (2H, m), 7.55-7.62 (2H, m), 7.68 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.22 (1H, s), 8.42 (1H, t, J = 6.9 Hz), 13.32 (1H, br s).                                                                                                |      |
| 117     |    | 517      | 515      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.83 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.34 (9H, s), 1.71 (4H, q, J = 7.4 Hz), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.20 (1H, t, J = 55.4 Hz), 7.46-7.52 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.67-7.74 (2H, m), 8.16 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.38-8.43 (2H, m), 13.34 (1H, br s).                                                                                                                                        |      |
| 118     |   | 515      | 513      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.82-0.85 (6H, m), 0.91 (2H, br s), 1.43 (3H, s), 1.71 (4H, q, J = 7.5 Hz), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.20 (1H, t, J = 55.4 Hz), 7.44-7.53 (3H, m), 7.60-7.73 (2H, m), 8.12-8.21 (2H, m), 8.42 (1H, t, J = 6.8 Hz), 13.33 (1H, br s).                                                                                                                                                        |      |
| 119     |  | 537      | 535      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.83 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.27 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.71 (4H, q, J = 7.4 Hz), 3.34-3.43 (1H, m), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.20 (1H, t, J = 55.4 Hz), 7.46-7.49 (1H, m), 7.60-7.69 (3H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 8.35 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.42 (1H, t, J = 6.9 Hz), 13.41 (1H, br s).                                                                                            |      |
| 120     |  | 529      | 527      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.35-1.47 (6H, m), 1.51-1.61 (2H, m), 1.65-1.72 (2H, m), 2.10 (2H, dd, J = 14.6, 8.8 Hz), 2.94-3.05 (1H, m), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.04 (1H, t, J = 56.3 Hz), 7.41-7.44 (1H, m), 7.46 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.52-7.55 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.63-7.63 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.21 (1H, s), 8.41 (1H, t, J = 5.6 Hz), 13.32 (1H, br s). |      |

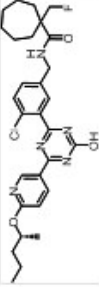
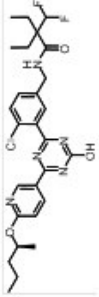
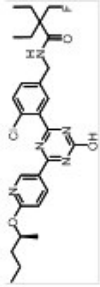
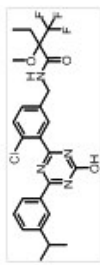
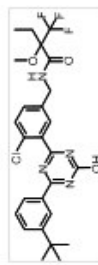
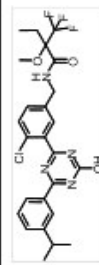
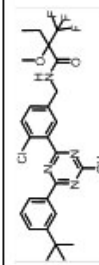
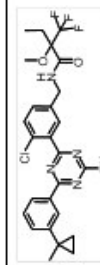
[0358]

Tabla 1-16

| Ej. N° | Estructura                                                                            | MS (M+H) | MS (M-H) | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Nota |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 121    |    | 543      | 541      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.34 (9H, s), 1.37-1.47 (6H, m), 1.65-1.71 (2H, m), 2.10 (2H, dd, J = 14.7, 8.9 Hz), 4.38 (2H, d, J = 6.8 Hz), 6.04 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.42-7.52 (2H, m), 7.59-7.74 (3H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.39-8.42 (2H, m), 13.34 (1H, br s).                                                                                                                                |      |
| 122    |    | 541      | 539      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.80-0.83 (2H, m), 0.91 (2H, br s), 1.36-1.46 (6H, m), 1.43 (3H, s), 1.53-1.59 (2H, m), 1.65-1.71 (2H, m), 2.10 (2H, dd, J = 14.8, 8.8 Hz), 4.39 (2H, d, J = 6.8 Hz), 6.04 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.41-7.71 (5H, m), 8.10-8.22 (2H, m), 8.41 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.33 (1H, br s).                                                                                            |      |
| 123    |    | 548      | 546      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.83 (6H, t, J = 7.7 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.33-1.46 (2H, m), 1.54-1.63 (1H, m), 1.65-1.74 (5H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.25-5.36 (1H, m), 6.21 (1H, t, J = 5.4 Hz), 6.87-6.94 (1H, m), 7.41-7.52 (1H, m), 7.54-7.73 (2H, m), 8.42 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.29 (1H, br s). |      |
| 124    |    | 530      | 528      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.76 (6H, t, J = 7.5 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.33-1.46 (2H, m), 1.47-1.75 (5H, m), 4.35 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.50 (2H, d, J = 4.7, 8 Hz), 5.26-5.36 (1H, m), 6.88-6.94 (1H, m), 7.44-7.51 (1H, m), 7.55-7.73 (2H, m), 8.36 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.29 (1H, br s).                 |      |
| 125    |    | 564      | 562      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.69 (6H, t, J = 7.3 Hz), 1.23-1.48 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.50-1.75 (5H, m), 1.84-1.92 (2H, m), 2.30-2.38 (2H, m), 4.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.27-5.35 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.35-7.49 (1H, m), 7.52-7.72 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 8.71 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.29 (1H, br s).                           |      |
| 126    |   | 546      | 544      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.69 (6H, t, J = 7.3 Hz), 1.24-1.48 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.51-1.64 (5H, m), 1.84-1.94 (3H, m), 2.02-2.13 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.28-5.36 (1H, m), 6.28 (1H, t, J = 6.7 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.41-7.48 (1H, m), 7.55-7.71 (2H, m), 8.47-8.49 (2H, m), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.29 (1H, br s).                                        |      |
| 127    |  | 560      | 558      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.69 (6H, t, J = 7.5 Hz), 1.05-1.44 (7H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.47-1.76 (5H, m), 2.14 (2H, d, J = 12.3 Hz), 4.40 (2H, d, J = 6.8 Hz), 5.25-5.37 (1H, m), 5.88 (1H, t, J = 5.4 Hz), 6.87-6.94 (1H, m), 7.41-7.52 (1H, m), 7.53-7.73 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz), 8.62 (1H, t, J = 6.8 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.5 Hz), 13.30 (1H, br s).                   |      |
| 128    |  | 542      | 540      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.69 (6H, t, J = 7.3 Hz), 1.21-1.63 (11H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.64-1.74 (1H, m), 1.85-2.04 (2H, m), 4.36 (2H, d, J = 4.7, 8 Hz), 4.39 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.26-5.35 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.42-7.49 (1H, m), 7.58-7.69 (2H, m), 8.37 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.29 (1H, br s).                |      |

[0359]

Tabla 1-17

| Ej. N.º | Estructura                                                                            | MS (M+H) | MS (M-H) | MIR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Nota |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 129     |    | 556      | 554      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.24-1.51 (12H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.54-1.74 (2H, m), 1.94-2.04 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.37 (2H, d, J = 47.8 Hz), 5.28-5.36 (1H, m), 6.81-6.95 (1H, m), 7.41-7.45 (1H, m), 7.55-7.72 (2H, m), 8.25 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.29 (1H, br s).                         |      |
| 130     |    | 548      | 546      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.83 (6H, t, J = 7.7 Hz), 0.88 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.33-1.46 (2H, m), 1.54-1.63 (1H, m), 1.65-1.74 (5H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.25-5.36 (1H, m), 6.21 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.87-6.94 (1H, m), 7.41-7.52 (1H, m), 7.54-7.73 (2H, m), 8.42 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.29 (1H, br s). |      |
| 131     |    | 530      | 528      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.78 (6H, t, J = 7.5 Hz), 0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.33-1.45 (2H, m), 1.47-1.74 (6H, m), 4.35 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.50 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.28-5.37 (1H, m), 6.86-6.94 (1H, m), 7.44-7.50 (1H, m), 7.53-7.75 (2H, m), 8.36 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.28 (1H, br s).                   |      |
| 132     |    | 523      | 521      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.80 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.97-2.08 (2H, m), 2.96-3.04 (1H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.42-7.71 (5H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.21 (1H, s), 8.95 (1H, t, J = 6.1 Hz), 13.32 (1H, br s).                                                                                                                                     | 1    |
| 133     |    | 537      | 535      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.80 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.34 (6H, s), 1.97-2.08 (2H, m), 3.44 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.42-7.75 (5H, m), 8.16 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.38 (1H, br s), 8.94 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.35 (1H, br s).                                                                                                                                                                 | 1    |
| 134     |   | 523      | 521      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.80 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.97-2.08 (2H, m), 2.96-3.04 (1H, m), 3.44 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65-7.69 (1H, m), 8.16 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.21 (1H, s), 8.95 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.32 (1H, br s).                             | 2    |
| 135     |  | 537      | 535      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.80 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.34 (6H, s), 1.97-2.08 (2H, m), 3.44 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.65-7.71 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.16 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.38 (1H, s), 8.94 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.34 (1H, br s).                                                            | 2    |
| 136     |  | 536      | 533      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.78-0.94 (7H, m), 1.43 (3H, s), 1.97-2.08 (2H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.44-7.49 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.65-7.70 (1H, m), 8.13 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.19 (1H, s), 8.95 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.34 (1H, br s).                                                                                                    | 2    |

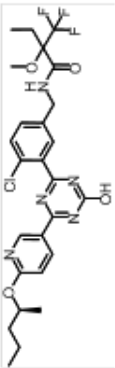
[0360]

Tabla 1-18

| Ej. N.º | Estructura | MS (M+H) | MS (M-H) | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Nota |
|---------|------------|----------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 137     |            | 557      | 555      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.80 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.27 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.97-2.03 (2H, m), 3.34-3.42 (1H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65-7.68 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.95 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.41 (1H, br s).                          | 2    |
| 138     |            | 555      | 553      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.78-0.94 (7H, m), 1.43 (3H, s), 1.97-2.03 (2H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.44-7.49 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.65-7.70 (1H, m), 8.13 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.19 (1H, s), 8.95 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.34 (1H, br s).                                                                                               | 1    |
| 139     |            | 557      | 555      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.80 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.27 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.97-2.03 (2H, m), 3.34-3.42 (1H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65-7.68 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.95 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.41 (1H, br s).                          | 1    |
| 140     |            | 564      | 562      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.21-1.47 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.50-1.75 (6H, m), 1.82-1.93 (2H, m), 2.30-2.39 (2H, m), 4.38 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.27-6.35 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.35-7.45 (1H, m), 7.52-7.72 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 8.71 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.28 (1H, br s).                      |      |
| 141     |            | 566      | 564      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.24-1.51 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.54-1.74 (2H, m), 1.94-2.04 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.37 (2H, d, J = 47.8 Hz), 6.28-6.36 (1H, m), 6.87-6.95 (1H, m), 7.41-7.48 (1H, m), 7.56-7.72 (2H, m), 8.29 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.29 (1H, br s).                     |      |
| 142     |            | 568      | 566      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.81 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.23-1.45 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.54-1.75 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 5.27-5.35 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42-7.50 (1H, m), 7.56-7.74 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.95 (1H, t, J = 6.2 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.29 (1H, br s). | 2    |
| 143     |            | 568      | 566      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.81 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.24-1.45 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.54-1.75 (2H, m), 1.96-2.09 (2H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.27-5.38 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42-7.50 (1H, m), 7.56-7.74 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.95 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.29 (1H, br s). | 1    |
| 144     |            | 568      | 566      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.81 (3H, t, J = 7.4 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.24-1.45 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.54-1.75 (2H, m), 1.96-2.09 (2H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.27-5.38 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42-7.50 (1H, m), 7.56-7.74 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.95 (1H, t, J = 6.1 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.29 (1H, br s). | 2    |

[0361]

Tabla 1-19

| Ej. N.º | Estructura                                                                          | MS (M+H) | MS (M+H) | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Nota |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 145     |  | 568      | 568      | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.81 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.23-1.46 (2H, m), 1.28 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.53-1.75 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.1 Hz), 6.27-6.36 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42-7.60 (1H, m), 7.58-7.74 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.95 (1H, t, J = 6.1 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.28 (1H, br s). | 1    |

[0362]

Ejemplo experimental 1: evaluación de la actividad inhibidora sobre la enzima mPGES-1 humana

Se evaluó la actividad inhibidora sobre la enzima mPGES-1 humana, de un artículo de ensayo de acuerdo con el informe de Xu et al. (XU, D et al. MF63 [2-(6-chloro-1H-phenanthro[9,10-d]imidazol-2-yl)-isophthalonitrile], a selective microsomal prostaglandin E synthase-1 inhibitor relieves pyresis and pain in preclinical models of inflammation. J Pharmacol Exp Ther. Sep 2008, Vol.326, No.3, páginas 754-763). Se midió la cantidad de PGE2 producida por mPGES-1 humano en la presencia de un artículo de ensayo mediante el método HTRF (homogeneous time resolved fluorescente, fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo), y se determinó la actividad inhibidora sobre la enzima mPGES-1 humana, del artículo de ensayo.

[0363]

1) Preparación de una fracción microsomal de células que expresan mPGES-1 humana

Un fragmento de ADN que contenía mPGES-1 humana, que se añade con una secuencia de escisión de reconocimiento de BamHI justo antes del codón de iniciación de la traducción y una secuencia de desdoblamiento de reconocimiento de EcoRI justo después del codón de terminación de la traducción, fue amplificado mediante el método PCR (polymerase chain reaction, reacción en cadena de polimerasa) para lo cual se utilizó un ADN de plásmido de expresión de mPGES-1 humana (pME-18S/iPGES-1) preparado en casa como una plantilla. El fragmento de ADN fue digerido con BamHI y EcoRI, y ligado a pcDNA3.1(+) (Invitrogen, model number V790-20), similarmente digerido con BamHI y EcoRI, Para lo cual se utilizó un kit de ligación de ADN ver.2.1 (Takara Bio, número de modelo 6022). El ADN de plásmido de expresión de mPGES-

1 humana fue aislado de *Escherichia coli* DH5 $\alpha$  (TOYOBO, número de modelo DNA-903) transformado con el producto de ligación obtenido. Se determinó la secuencia de base de mPGES-1 humana clonada a un vector para lo cual se utilizó el método Dye Terminator implementado mediante el kit BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing (Applied Biosystems, #4337455). La secuencia determinada fue idéntica a la secuencia de la región traduccional de proteína de la mPGES-1 humana (Accession number NM\_004878) registrada en la base de datos de referencia de NCBI.

El ADN de plásmido de expresión de mPGES-1 humana fue transfectado en células derivadas de ovario de hámster chino (FreeStyle CHO-S Cell, Invitrogen, #R800-07), para lo cual se utilizó un reactivo transgénico (FreeStyle MAX Reagent (Invitrogen, #16447-100)), y se cultivó bajo agitación (8% CO<sub>2</sub>, 37 °C) en un medio que contenía 8 mmol/L de L-glutamina (GIBCO FreeStyle CHO Expression Medium, Invitrogen, #12651-022) durante 48 horas.

Las células CHO-S fueron suspendidas en tampón Homogenato (100 mmol/L de fosfato de potasio (pH 7,4), 250 mmol/L de sacarosa, 100 mmol/L de EDTA, EDTA completo libre (Roche, #1873580)). Mediante un disruptor ultrasónico UD-201 (Tomy Seiko), se disgregaron las células en suspensión a razón de salida:3, ciclo de trabajo: 50 durante 30 segundos. El material precipitado fue removido por centrifugación (1.000 x g, 5 min, 4 °C), y el material sobrenadante fue sometido a centrifugación (5.000 x g, 10 min, 4 °C). El material sobrenadante fue sometido a mayor centrifugación (105.000xg, 60 min, 4 °C). El material precipitado obtenido fue suspendido en tampón de resuspensión (100 mmol/L de fosfato de potasio (pH 7,4), 250 mmol/L de sacarosa, 100 mmol/L de EDTA, glicerol 10%), obteniéndose una fracción microsomal.

Se midió la concentración de proteína de la fracción microsomal mediante el método de Bradford (Bio-Rad). La fracción microsomal fue rápidamente congelada en nitrógeno líquido y conservada una temperatura de  $-80^{\circ}\text{C}$ . Se detectó mPGES-1 humana en la fracción microsomal mediante Western Blot para lo cual se utilizó anticuerpo policlonal anti-mPGES-1 de conejo (ThermoFisher Scientific, #PA1-10264).

[0364]

## 2) Evaluación de la actividad inhibidora de enzima mPGES-1 humana

Un artículo de ensayo diluido con 0,1 mol/L de fosfato de potasio, pH 7,4 (que en lo que sigue lleva la denominación de KPB) o DMSO (Nacalai Tesque, #13407-45) fue añadida a razón de 5  $\mu\text{L}$ /cavidad a una placa de 96 cavidades de fondo en "V" (Corning, #3363). La concentración final de DMSO durante la reacción fue ajustada al 2% (volumen/volumen). Por otra parte, una fracción microsomal de células CHO-S que expresaban mPGES-1 humana, que fue diluida con GSH reducido (solución de 12,5 mmol/L de KPB, SIGMA, #G6529-25G) de manera tal que la concentración de la proteína era de 5  $\mu\text{g/mL}$ , fue añadida a razón de 20  $\mu\text{L}$ /cavidad. La cantidad de la fracción microsomal utilizada se halla en el intervalo en el que la cantidad de PGE2 producida bajo las condiciones de reacción mostradas en lo que sigue y la cantidad de fracción microsomal utilizada muestran una linealidad. Al material en blanco se le añadió GSH reducido (solución de 12,5 mmol/L de KPB) a razón de 20  $\mu\text{L}$ /cavidad. Después de agitación a temperatura ambiente durante 10 min, se añadió PGH2 (PGH2 disuelto en acetona fría hasta 100  $\mu\text{g/mL}$  y diluido con D-PBS(-) (Nikken biomedical laboratory, #CM6201) a 10  $\mu\text{g/mL}$ , Cayman Chemical, #17020) a razón de 25  $\mu\text{L}$ /cavidad, y se dejó la mezcla en reposo a temperatura ambiente durante 45 segundos. Se añadió una solución de cloruro de estaño

(II) dihidrato (solución de 2 mg/mL 10 mmol/L ácido cítrico, Wako Pure Chemical Industries, Ltd., #204-01562) fue añadida a razón de 50  $\mu$ L/cavidad, y se sometió la placa a una agitación suave para terminar la reacción de la enzima.

Se midió la concentración de PGE2 en la mezcla anteriormente mencionada de la reacción enzimática para lo cual se utilizó el ensayo de Prostaglandina E2 (CISbio Bioassays, #62P2APEC) de acuerdo con el manual. Como referencia estándar para la curva analítica, se utilizó PGE2 (Cayman Chemical, #14010). Utilizando EnVision 2104 (Perkin Elmer), se midió la fluorescencia, resuelta en tiempo, a 620 nm y 665 nm referidos a la luz de excitación a 337 nm. Se extrapolo la concentración de PGE2 a partir de la curva analítica de PGE2. Los valores promedios de las concentraciones de PGE2 De las cavidades respectivamente tratadas fueron utilizados como datos.

Se calculó una actividad inhibidora del artículo de ensayo sobre la enzima mPGES-1 (%) de acuerdo con la siguiente fórmula 1.

[Fórmula 1]

Actividad inhibidora sobre la enzima mPGES-1 (%) =  $(PGE2_A - PGE2_X) / (PGE2_A - PGE2_B) \times 100$

PGE2<sub>A</sub>: concentración de PGE2 en la cavidad tratado con vehículo

PGE2<sub>B</sub>: concentración de PGE2 en la cavidad en blanco

PGE2<sub>X</sub>: concentración de PGE2 en la cavidad tratada con el artículo de ensayo

El valor de IC<sub>50</sub> (concentración inhibidora del 50%) del artículo de ensayo fue calculado de acuerdo con la siguiente Fórmula 2.

[Fórmula 2]

Valor de IC<sub>50</sub> =  $10^{\{\log_{10}(D / E) \times (50 - G) / (F - G) + \log_{10}(E)\}}$

D: concentración del artículo de ensayo que muestra una

actividad no inferior a una inhibición del 50% a través de dos puntos a través de una inhibición del 50%.

E: concentración del artículo de ensayo y que muestra una actividad de no más del 50% entre dos puntos a través de la inhibición del 50%

F: actividad inhibidora (%) sobre la enzima mPGES-1 cuando la concentración del artículo de ensayo es D

G: actividad inhibidora (%) sobre la enzima mPGES-1 cuando la concentración del artículo de ensayo es E

Los resultados se muestran en las Tablas 2-1 a 2-5.

[0365]

Tabla 2-1

| Ejemplo<br>N.º | Actividad inhibidora de<br>la enzima mPGES-1 de<br>humano (nM) |
|----------------|----------------------------------------------------------------|
| 1              | 0,9                                                            |
| 2              | 1,1                                                            |
| 3              | 2,1                                                            |
| 4              | 12                                                             |
| 5              | 1,1                                                            |
| 6              | 0,4                                                            |
| 7              | 1,0                                                            |
| 8              | 0,7                                                            |
| 9              | 0,7                                                            |
| 10             | 1,7                                                            |
| 11             | 0,2                                                            |
| 12             | 3,2                                                            |
| 13             | 21                                                             |
| 14             | 1,2                                                            |
| 15             | 0,5                                                            |
| 16             | 0,4                                                            |
| 17             | 67                                                             |

|    |     |
|----|-----|
| 18 | 5,3 |
| 19 | 3,3 |
| 20 | 30  |
| 21 | 3,9 |
| 22 | 0,9 |
| 23 | 7,2 |
| 24 | 1,6 |
| 25 | 3,1 |
| 26 | 0,7 |
| 27 | 0,7 |
| 28 | 1,8 |
| 29 | 0,8 |
| 30 | 0,8 |

[0366]

Tabla 2-2

| Ejemplo<br>N.º | Actividad inhibidora de<br>la enzima mPGES-1 de<br>humano (nM) |
|----------------|----------------------------------------------------------------|
| 31             | 1,0                                                            |
| 32             | 0,7                                                            |
| 33             | 0,8                                                            |
| 34             | 1,6                                                            |
| 35             | 2,0                                                            |
| 36             | 5,8                                                            |
| 37             | 3,0                                                            |
| 38             | 2,9                                                            |
| 39             | 3,9                                                            |
| 40             | 0,8                                                            |
| 41             | 1,3                                                            |
| 42             | 1,3                                                            |
| 43             | 3,5                                                            |
| 44             | 3,6                                                            |

|    |     |
|----|-----|
| 45 | 1,3 |
| 46 | 3,2 |
| 47 | 2,1 |
| 48 | 0,5 |
| 49 | 0,5 |
| 50 | 0,5 |
| 51 | 0,6 |
| 52 | 1,1 |
| 53 | 0,4 |
| 54 | 0,5 |
| 55 | 1,9 |
| 56 | 0,7 |
| 57 | 2,9 |
| 58 | 1,0 |
| 59 | 0,3 |
| 60 | 0,4 |

[0367]

Tabla 2-3

| Ejemplo<br>N.º | Actividad inhibidora de<br>la enzima mPGES-1 de<br>humano (nM) |
|----------------|----------------------------------------------------------------|
| 61             | 0,5                                                            |
| 62             | 1,0                                                            |
| 63             | 1,7                                                            |
| 64             | 1,6                                                            |
| 65             | 1,1                                                            |
| 66             | 0,7                                                            |
| 67             | 2,8                                                            |
| 68             | 0,6                                                            |
| 69             | 2,3                                                            |
| 70             | 1,5                                                            |
| 71             | 0,7                                                            |

|    |     |
|----|-----|
| 72 | 5,3 |
| 73 | 4,2 |
| 74 | 1,3 |
| 75 | 1,8 |
| 76 | 1,3 |
| 77 | 0,8 |
| 78 | 1,2 |
| 79 | 4,6 |
| 80 | 2,7 |
| 81 | 2,1 |
| 82 | 7,2 |
| 83 | 5,0 |
| 84 | 2,0 |
| 85 | 4,9 |
| 86 | 1,8 |
| 87 | 5,2 |
| 88 | 19  |
| 89 | 3,7 |
| 90 | 2,1 |

[0368]

Tabla 2-4

| Ejemplo<br>N.º | Actividad inhibidora de<br>la enzima mPGES-1 de<br>humano (nM) |
|----------------|----------------------------------------------------------------|
| 91             | 4,6                                                            |
| 92             | 0,5                                                            |
| 93             | 1,3                                                            |
| 94             | 1,0                                                            |
| 95             | 1,9                                                            |
| 96             | 0,8                                                            |
| 97             | 3,8                                                            |
| 98             | 1,2                                                            |

|     |     |
|-----|-----|
| 99  | 1,7 |
| 100 | 0,9 |
| 101 | 2,1 |
| 102 | 1,1 |
| 103 | 2,4 |
| 104 | 5,4 |
| 105 | 1,5 |
| 106 | 3,6 |
| 107 | 2,6 |
| 108 | 2,4 |
| 109 | 3,2 |
| 110 | 3,7 |
| 111 | 1,5 |
| 112 | 3,3 |
| 113 | 1,8 |
| 114 | 3,1 |
| 115 | 1,3 |
| 116 | 1,2 |
| 117 | 1,6 |
| 118 | 0,4 |
| 119 | 1,8 |
| 120 | 1,8 |

[0369]

Tabla 2-5

| Ejemplo<br>N.º | Actividad inhibidora de<br>la enzima mPGES-1 de<br>humano (nM) |
|----------------|----------------------------------------------------------------|
| 121            | 3,3                                                            |
| 122            | 1,8                                                            |
| 123            | 4,0                                                            |
| 124            | 2,6                                                            |
| 125            | 6,0                                                            |

|     |     |
|-----|-----|
| 126 | 3,1 |
| 127 | 2,4 |
| 128 | 2,2 |
| 129 | 5,7 |
| 130 | 3,8 |
| 131 | 2,9 |
| 132 | 0,8 |
| 133 | 1,4 |
| 134 | 1,7 |
| 135 | 2,0 |
| 136 | 1,2 |
| 137 | 4,7 |
| 138 | 1,5 |
| 139 | 5,4 |
| 140 | 10  |
| 141 | 14  |
| 142 | 7,7 |
| 143 | 3,9 |
| 144 | 3,9 |
| 145 | 4,5 |

[0370]

Ejemplo experimental 2: Evaluación de la acción inhibidora sobre la producción del PGE2 utilizando células A549

Unas células A549 (Japan Health Sciences Foundation Research Resources Bank), que es una línea de células derivadas de cáncer de pulmón humano, fueron suspendidas en medio de ensayo (Ham's F-12K (Wako, #080-08565) que contenía FGBS al 2% (Hyclone Laboratories, #SH30910.03), 100 unidades/mL de penicilina y 100 µg/mL de estreptomicina (Invitrogen, #15140-122)), la suspensión se añadió a razón de  $2,5 \times 10^4$  células/100 µL/cavidad a una placa de 96 cavidades de fondo plano (Corning, #353072), y se dejó la

placa en reposo durante 20 horas en una incubadora de CO<sub>2</sub> ajustada a 37 °C. El artículo de ensayo fue diluido serialmente con DMSO (Nacalai Tesque, #13407-45), y seguidamente fue diluido 20 veces con el medio de ensayo de manera de preparar una solución del artículo de ensayo que tenía una concentración decuplo de la concentración final. La concentración final de DMSO durante la reacción fue ajustada al 0,5% (volumen/volumen) Se retiró el medio de la placa en la que se habían añadido las células, se añadió medio de ensayo fresco a la placa a razón de 160 µL/cavidad, y se dejó la placa en reposo durante 10 minutos en una incubadora de CO<sub>2</sub>. A Continuación se añadió la solución del artículo de ensayo a razón de 20 µL/cavidad a la placa, y la placa fue dejada en reposo en una incubadora de CO<sub>2</sub>. A continuación, se añadió IL-1 $\beta$  recombinante humano (R&D Systems, #201-LB) como un estimulante para reforzar la producción de PGE2 debido al incremento de la expresión de mRNA de PGES-1 a razón de 20 µL/cavidad (la concentración final fue de 1 ng/mL) a la placa, y se dejó la placa en reposo durante 18 h en una incubadora de CO<sub>2</sub>. Se recolectó el material sobrenadante a razón de 180 µL/cavidad, y se midió la concentración de PGE2 mediante el ensayo de Prostaglandina E2 (CISbio Bioassays, #62P2APEC) de acuerdo con el manual. Como referencia estándar para la curva analítica se utilizó PGE2 (Cayman Chemical, #14010), mediante el instrumento EnVision 2104 (Perkin Elmer), midiéndose la fluorescencia, resuelta en el tiempo, a 620 nm y 665 nm referidos a la luz de excitación a 337 nm. La concentración de PGE2 se extrapoló de la curva analítica de PGE2. Los valores promedios de las concentraciones de PGE2 de las cavidades respectivamente tratadas fueron utilizados como datos.

La actividad inhibidora (%) sobre la producción de

PGE2 del artículo de ensayo se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula 3.

[Fórmula 3]

Actividad inhibidora (por ciento) sobre la producción de PGE2 =  $(PGE2_A - PGE2_X) / (PGE2_A - PGE2_B) \times 100$

PGE2<sub>A</sub>: Concentración de PGE2 en la cavidad tratada con vehículo

PGE2<sub>B</sub>: concentración de PGE2 en la cavidad blanco (sin adición de IL-1 $\beta$  humano recombinante)

PGE2<sub>X</sub>: concentración de PGE2 en la cavidad tratada con el artículo de ensayo

El valor de IC<sub>50</sub> (concentración con el 50% de la inhibición) del artículo de ensayo se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula 4

[Fórmula 4]

Valor de IC<sub>50</sub> =  $10^{\{ \log_{10}(D / E) \times (50 - G) / (F - G) + \log_{10}(E) \}}$

D: concentración del artículo de ensayo que muestra una actividad no inferior al 50% entre dos puntos a través de la inhibición del 50%.

E: concentración del artículo de ensayo que muestra una actividad no superior al 50% de la actividad entre dos puntos a través de la inhibición del 50%

F: actividad inhibidora (%) de la producción de PGE2 cuando la concentración del artículo de ensayo es D

G: actividad inhibidora (%) de la producción de PGE2 cuando la concentración del artículo de ensayo es E

Los resultados se muestran en la Tabla 3-1 a Tabla 3-5.

[0371]

Tabla 3-1

| Ejemplo<br>N.º | Actividad inhibidora de<br>la producción de células<br>PGE2 (µM) |
|----------------|------------------------------------------------------------------|
|----------------|------------------------------------------------------------------|

|    |        |
|----|--------|
| 1  | 0,027  |
| 2  | 0,0086 |
| 3  | 0,027  |
| 4  | 0,0029 |
| 5  | 0,030  |
| 6  | 0,023  |
| 7  | 0,068  |
| 8  | 0,014  |
| 9  | 0,037  |
| 10 | 0,049  |
| 11 | 0,017  |
| 12 | 0,35   |
| 13 | 1,0    |
| 14 | 0,0047 |
| 15 | 0,12   |
| 16 | 0,034  |
| 17 | 1,3    |
| 18 | 0,26   |
| 19 | 0,0017 |
| 20 | 0,15   |
| 21 | 0,0022 |
| 22 | 0,016  |
| 23 | 0,0024 |
| 24 | 0,0082 |
| 25 | 0,0029 |
| 26 | 0,26   |
| 27 | 0,079  |
| 28 | 0,1    |
| 29 | 0,069  |
| 30 | 0,033  |

[0372]

Tabla 3-2

| Ejemplo<br>N.º | Actividad inhibidora de<br>la producción de células<br>PGE2 (µM) |
|----------------|------------------------------------------------------------------|
| 31             | 0,086                                                            |
| 32             | 0,040                                                            |
| 33             | 0,011                                                            |
| 34             | 1,0                                                              |
| 35             | 0,014                                                            |
| 36             | 0,010                                                            |
| 37             | 0,17                                                             |
| 38             | 0,13                                                             |
| 39             | 0,057                                                            |
| 40             | 0,045                                                            |
| 41             | 0,023                                                            |
| 42             | 0,0079                                                           |
| 43             | 0,0065                                                           |
| 44             | 0,026                                                            |
| 45             | 0,0080                                                           |
| 46             | 0,0041                                                           |
| 47             | 0,10                                                             |
| 48             | 0,0027                                                           |
| 49             | 0,0073                                                           |
| 50             | 0,17                                                             |
| 51             | 0,41                                                             |
| 52             | 0,0060                                                           |
| 53             | 0,0037                                                           |
| 54             | 0,0029                                                           |
| 55             | 0,0026                                                           |
| 56             | 0,0026                                                           |
| 57             | 0,0045                                                           |
| 58             | 0,15                                                             |
| 59             | 0,053                                                            |

|    |        |
|----|--------|
| 60 | 0,0083 |
|----|--------|

[0373]

Tabla 3-3

| Ejemplo<br>N.º | Actividad inhibidora de<br>la producción de células<br>PGE2 (µM) |
|----------------|------------------------------------------------------------------|
| 61             | 0,079                                                            |
| 62             | 0,050                                                            |
| 63             | 0,014                                                            |
| 64             | 0,0053                                                           |
| 65             | 0,0097                                                           |
| 66             | 0,0038                                                           |
| 67             | 0,0039                                                           |
| 68             | 0,011                                                            |
| 69             | 0,0081                                                           |
| 70             | 0,056                                                            |
| 71             | 0,0034                                                           |
| 72             | 0,0059                                                           |
| 73             | >0,03 (47%)                                                      |
| 74             | 0,029                                                            |
| 75             | 0,032                                                            |
| 76             | 0,088                                                            |
| 77             | 0,044                                                            |
| 78             | 0,0092                                                           |
| 79             | 0,0026                                                           |
| 80             | 0,0020                                                           |
| 81             | 0,0050                                                           |
| 82             | 0,0022                                                           |
| 83             | 0,0027                                                           |
| 84             | 0,0060                                                           |
| 85             | 0,0035                                                           |
| 86             | 0,0021                                                           |

|    |        |
|----|--------|
| 87 | 0,0029 |
| 88 | 0,0016 |
| 89 | 0,0025 |
| 90 | 0,0039 |

[0374]

Tabla 3-4

| Ejemplo<br>N.º | Actividad inhibidora de<br>la producción de células<br>PGE2 (µM) |
|----------------|------------------------------------------------------------------|
| 91             | 0,0040                                                           |
| 92             | 0,090                                                            |
| 93             | 0,030                                                            |
| 94             | 0,059                                                            |
| 95             | 0,017                                                            |
| 96             | 0,061                                                            |
| 97             | 0,0090                                                           |
| 98             | 0,043                                                            |
| 99             | 0,011                                                            |
| 100            | 0,043                                                            |
| 101            | 0,0079                                                           |
| 102            | 0,025                                                            |
| 103            | 0,0065                                                           |
| 104            | 0,0049                                                           |
| 105            | 0,015                                                            |
| 106            | 0,0050                                                           |
| 107            | 0,0021                                                           |
| 108            | 0,0024                                                           |
| 109            | 0,0018                                                           |
| 110            | 0,0027                                                           |
| 111            | 0,054                                                            |
| 112            | 0,024                                                            |
| 113            | 0,095                                                            |

|     |             |
|-----|-------------|
| 114 | 0,013       |
| 115 | 0,0066      |
| 116 | 0,0072      |
| 117 | 0,0042      |
| 118 | 0,017       |
| 119 | 0,0030      |
| 120 | >0,03 (43%) |

[0375]

Tabla 3-5

| Ejemplo<br>N.º | Actividad inhibidora de<br>la producción de células<br>PGE2 (µM) |
|----------------|------------------------------------------------------------------|
| 121            | 0,0079                                                           |
| 122            | 0,019                                                            |
| 123            | 0,0015                                                           |
| 124            | 0,0025                                                           |
| 125            | 0,0016                                                           |
| 126            | 0,0025                                                           |
| 127            | 0,0009                                                           |
| 128            | 0,0013                                                           |
| 129            | 0,0022                                                           |
| 130            | 0,0012                                                           |
| 131            | 0,0019                                                           |
| 132            | 0,0048                                                           |
| 133            | 0,0024                                                           |
| 134            | 0,019                                                            |
| 135            | 0,0054                                                           |
| 136            | 0,010                                                            |
| 137            | 0,0026                                                           |
| 138            | 0,0084                                                           |
| 139            | 0,0021                                                           |
| 140            | 0,0008                                                           |

|     |        |
|-----|--------|
| 141 | 0,0038 |
| 142 | 0,0021 |
| 143 | 0,0016 |
| 144 | 0,0016 |
| 145 | 0,0017 |

[0376]

Ejemplo experimental 3: evaluación del efecto sobre la composición de la prostaglandina en el humor acuoso del mono Cynomolgus

Se disuelve un artículo de ensayo en solución salina que contiene polisorbato 80 al 0,5% de manera de preparar una solución oftálmica (Fluka) (pH 7,0– 8,0). Antes de la instilación de la solución oftálmica del artículo de ensayo, se anestesia el mono Cynomolgus con anestésico por inhalación Escain (Marca comercial registrada) Pfizer Inc., nombre general: isoflurano), se punzona la córnea de ambos ojos con una aguja de inyecciones 30G conectada a un tubo catéter de silicona, y se recolecta el humor acuoso. Inmediatamente después de la recolección del humor acuoso, se administra vehículo o la solución oftálmica de una vez al mono Cynomolgus por instilación (a razón de 30 uL por cada ojo), utilizándose una micropipeta, y se fija la parte lacrimal de manera no ajustada mediante el prensado suave del papado inferior durante aproximadamente 15 segundos. Después de 5 minutos, se administra lipopolisacárido (LPS) a la cámara anterior, y se recolecta el humor acuoso bajo anestesia. Se trata el ojo opuesto de la misma manera. Se mide la concentración de las prostaglandinas en el humor acuoso mediante el sistema LC/MS/MS (cromatografía líquida de ultraalto rendimiento: Nexera (marca comercial registrada) fabricado por Shimadzu Corporation, espectrómetro de masas: QTRAP (marca registrada) 5500

fabricado por AB SCIEX), y se calcula la relación de concentración entre cada concentración de prostaglandina referido a la totalidad de todas las concentraciones de prostaglandina.

[0377]

Ejemplo experimental 4: Evaluación de la acción del inhibidor de mPGES-1 sobre la presión intraocular normal del mono Cynomolgus.

Este ensayo se efectúa utilizando monos Cynomolgus macho.

[0378]

Para excluir la influencia del artículo de ensayo restante, se llevó a cabo un período de lavado de una semana entre los ensayos. En el día del ensayo, los monos fueron alimentados después de la medición final.

Se disuelve un artículo de ensayo en una solución salina que contiene polisorbato 80 al 0,5% (Fluka) de manera de preparar una solución oftálmica. Al grupo de vehículo se le administra un vehículo (solución salina que contiene polisorbato al 0,5%), utilizándose un método similar al del artículo de ensayo. Como artículo de referencia se utiliza una solución oftálmica de Xalatan (marca comercial registrada) al 0,005 % (Pfizer Inc., nombre general: latanoprost. El artículo de ensayo se administra una vez por instilación (30 µL para cada ojo), por lo cual se utiliza una micropipeta. Cada uno de los siguientes: el vehículo y el artículo de referencia, se administran una vez por instilación. Después de la instilación, la parte lacrimal se fija de manera no apretada presionando suavemente el párpado inferior durante aproximadamente 15 segundos. El ojo opuesto se trata de la misma manera. Se mide la presión intraocular inmediatamente antes de la administración, y a las 2, 4, 8, 12 y 24 horas después de la administración.

Antes de la medición de la presión intraocular, se fija el mono en una silla para monos, se lo anestesia tópicamente por instilación de un anestésico oftálmico superficial (solución oftálmica de Benoxyl, (marca registrada) al 0,4%, Santen Pharmaceutical Co., Ltd., nombre general: clorhidrato de oxibuprocaina). Se implementa un retractor de párpados (Handaya Co., Ltd.), y mide la presión intraocular de ambos ojos utilizándose un tonómetro de aplanación neumático (Modelo 30 Classic, Reichert Inc.).

Se determina una diferencia de presión intraocular ( $\Delta\text{mmHg}$ ; en el lugar de la primera decimal) a partir del valor inmediatamente antes de la administración para cada ojo objeto de medición en cada instante del tiempo de medición, se calcula un promedio de ambos ojos y se lo toma como dato de evaluación del individuo. Se calculan la desviación media y estándar (en el lugar de segundos decimales) de la diferencia de presión intraocular, para cada grupo.

[0379]

Ejemplo experimental 5: medición de la solubilidad

(1) Solución tampón saturada de Britton-Robinson (pH 8,5)

Se pesó el artículo de ensayo en un microtubo de vidrio, y se dispersó en solución tampón de Britton-Robinson (pH 8,5, 1,5 mL) de manera de preparar una suspensión. La suspensión fue sometida a agitación a 20°C durante 18 horas, y filtrada a través de un filtro de membrana (0,45  $\mu\text{m}$ ), y se utilizó el material filtrado como una muestra.

(2) solución tampón de Britton-Robinson (pH 8,5) que contiene polisorbato 80 a 0,5% peso/volumen

Se pesó el artículo de ensayo en un microtubo de vidrio, y se dispersó en solución tampón de Britton-Robinson (pH 8,5, 1,5 mL) que contenía polisorbato 80 al 0,5% peso/volumen de manera de preparar una suspensión. La

suspensión fue sometida a agitación a 20 °C durante 18 horas, y filtrada a través de un filtro de membrana (0,45 µm), y se utilizó el material filtrado como una muestra.

(3) Preparación de solución estándar y de solución de muestra, y medición de la solubilidad

Se preparó una solución de muestra diluyendo adecuadamente muestra con una mezcla de agua/acetonitrilo (1:1). Se preparó la solución estándar pesando con precisión el artículo de ensayo, y disolviéndose seguidamente el artículo de ensayo con una mezcla de agua/acetonitrilo (1:1). La solución estándar y la solución de muestra fueron analizadas mediante cromatografía de líquidos, y el contenido de artículo de ensayo en la solución de muestra se calculó de acuerdo con un método estándar externo, en cuya base se determinó la solubilidad.

Los resultados se muestran en la Tabla 4.

[0380]

Tabla 4

| Ejemplo<br>N.º | Solubilidad de 0,5% de<br>polisorbato 80 (%) a pH<br>8,5 |
|----------------|----------------------------------------------------------|
| 66             | 0,136                                                    |
| 71             | 0,057                                                    |
| 79             | 0,157                                                    |
| 81             | 0,071                                                    |
| 107            | 0,032                                                    |
| 131            | 0,109                                                    |

[0381]

Los ejemplos de formulación de la presente invención incluyen las siguientes formulaciones. Sin embargo, la presente invención no está limitada por estos ejemplos de formulación.

[0382]

Ejemplo de formulación 1 (producción de cápsula)

|                                 |       |
|---------------------------------|-------|
| 1) compuesto del Ejemplo N.º 48 | 30 mg |
| 2) celulosa microcristalina     | 10 mg |
| 3) lactosa                      | 19 mg |
| 4) estearato de magnesio        | 1 mg  |

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

[0383]

Ejemplo de formulación 2 (producción de comprimido)

|                                 |      |
|---------------------------------|------|
| 1) compuesto del Ejemplo N.º 48 | 10 g |
| 2) lactosa                      | 50 g |
| 3) almidón de maíz              | 15 g |
| 4) carmelosa de calcio          | 44 g |
| 5) estearato de magnesio        | 1 g  |

La cantidad total de 1), 2), 3) y 30 g de 4) se amasan con agua, se secan al vacío y se tamizan. El polvo tamizado se mezcla con 14 g de 4) y 1 g de 5) y la mezcla se comprime por medio de una máquina comprimidoadora. De esta forma, se obtienen 1000 comprimidos con contenido de 10 mg del compuesto del Ejemplo N.º 48 por comprimido.

[0384]

Ejemplo de formulación 3 (producción de gota oftálmica)

en 100 mL de gota oftálmica

|                                 |        |
|---------------------------------|--------|
| 1) compuesto del Ejemplo N.º 48 | 100 mg |
| 2) polisorbato 80               | 500 mg |
| 3) cloruro de sodio             | 900 mg |
| 4) hidróxido de sodio           | c. s.  |
| 5) agua purificada esterilizada | c. s.  |

Los componentes anteriores se mezclan asépticamente hasta pH 7,9 - 8,1 para dar una gota oftálmica.

[0385]

Ejemplo de formulación 4 (producción de gota oftálmica)

en 100 mL de gota oftálmica

|                                           |        |
|-------------------------------------------|--------|
| 1) compuesto del Ejemplo N.º 48           | 100 mg |
| 2) polisorbato 80                         | 100 mg |
| 3) dihidrógeno-fosfato dihidrato de sodio | 100 mg |
| 4) cloruro de sodio                       | 900 mg |
| 5) cloruro de benzalconio                 | 5 mg   |
| 6) hidróxido de sodio                     | c. s.  |
| 7) agua purificada esterilizada           | c. s.  |

Los componentes anteriores se mezclan asépticamente hasta pH 7,9 - 8,1 para dar una gota oftálmica.

[0386]

Ejemplo de formulación 5 (producción de gota oftálmica)

en 100 mL de gota oftálmica

|                                 |           |
|---------------------------------|-----------|
| 1) compuesto del Ejemplo N.º 48 | 100 mg    |
| 2) ácido bórico                 | 700 mg    |
| 3) bórax                        | c. s.     |
| 4) cloruro de sodio             | 500 mg    |
| 5) edetato de sodio             | 0,05 mg   |
| 6) cloruro de benzalconio       | 0,0005 mg |
| 7) agua purificada esterilizada | c. s.     |

Los componentes anteriores se mezclan asépticamente hasta pH 7,9 - 8,1 para dar una gota oftálmica.

**Aplicabilidad industrial**

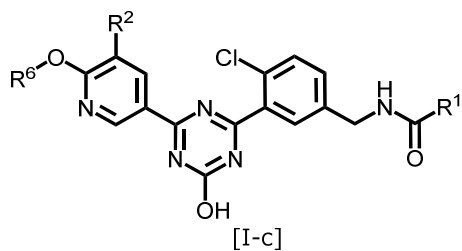
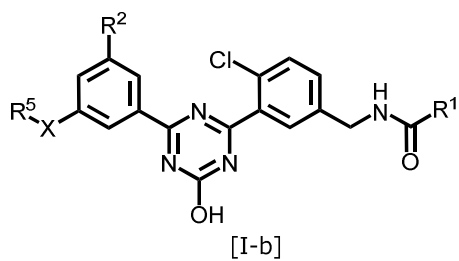
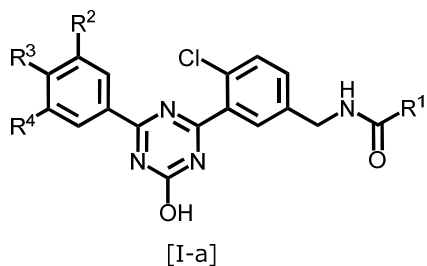
[0387]

Si bien el compuesto de la presente invención y una de sus sales farmacéuticamente aceptables tienen una actividad inhibidora de mPGES-1, pueden dar un medicamento efectivo para la prevención o el tratamiento de dolor, reumatismo, osteoartritis, fiebre, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, arteriosclerosis, glaucoma, hipertensión ocular, enfermedad retinal isquémica, esclerodermia sistémica, cáncer incluyendo cáncer

colorrectal y/o enfermedades para las que la supresión de la producción de PGE2 es efectiva.

## REIVINDICACIONES

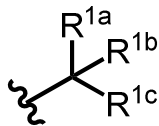
1. Un compuesto de la fórmula [I-a], [I-b] o [I-c] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



caracterizado porque

R<sup>1</sup> es

(1) la fórmula:



en donde

R<sup>1a</sup> es alquilo C1-4,

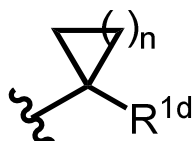
R<sup>1b</sup> es alquilo C1-4 o trifluorometilo y

R<sup>1c</sup> es

(a) alquilo C1-4,

- (b) fluoroalquilo C1-4,
- (c) alcoxi C1-4 o
- (d) alcoxi C1-4-alquilo C1-4 o

(2) la fórmula:



en donde

n es 1, 2, 3, 4 ó 5 y

R<sup>1d</sup> es

- (a) fluoro,
- (b) alquilo C1-4,
- (c) fluoroalquilo C1-4,
- (d) alcoxi C1-4 o
- (e) alcoxi C1-4-alquilo C1-4,

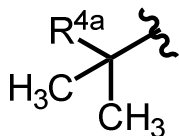
R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C1-4,

R<sup>3</sup> es

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) alquilo C1-4 o
- (4) alcoxi C1-4,

R<sup>4</sup> es

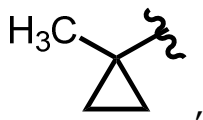
(1) la fórmula:



en donde

R<sup>4a</sup> es hidrógeno, alquilo C1-4 o alcoxi C1-4 o

(2) la fórmula:



R<sup>5</sup> es alquilo C1-6,

R<sup>6</sup> es

(1) alquilo C1-6,

(2) cicloalquilo C3-5 o

(3) alcoxi C1-4-alquilo C1-4, y

X es CH<sub>2</sub> u O,

siempre que, cuando R<sup>2</sup> en la fórmula [I-a] es alquilo C1-4, entonces R<sup>3</sup> sea hidrógeno.

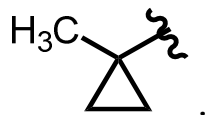
2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque, en la fórmula [I-a],

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son ambos hidrógeno, y

R<sup>4</sup> es

(1) isopropilo o ter-butilo o

(2) la fórmula:



3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque, en la fórmula [I-a],

R<sup>2</sup> es hidrógeno,

R<sup>3</sup> es cloro, y

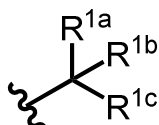
R<sup>4</sup> es isopropilo.

4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque X en la fórmula [I-b] es O.

5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque, en

la fórmula [I-c],  
 $R^2$  es hidrógeno, y  
 $R^6$  es 1-metilbutilo o n-hexilo.

6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque  $R^1$  es la fórmula:



en donde

$R^{1a}$  es alquilo C1-4,

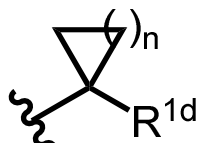
$R^{1b}$  es alquilo C1-4 o trifluorometilo, y

$R^{1c}$  es

(b) difluorometilo o trifluorometilo o

(c) metoxi.

7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque  $R^1$  es la fórmula:



en donde

$n$  es 3, 4 ó 5, y

$R^{1d}$  es

(a) fluoro,

(c) fluoroalquilo C1-4,

(d) metoxi o

(e) metoximetilo.

8. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de



portador farmacéuticamente aceptable.

11. Un inhibidor de mPGES-1 caracterizado porque comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

12. Un agente terapéutico o preventivo para dolor, reumatismo, fiebre, osteoartritis, arteriosclerosis, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, glaucoma, hipertensión ocular, enfermedad retinal isquémica, esclerodermia sistémica y/o cáncer, caracterizado porque comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

13. Un agente terapéutico o preventivo para glaucoma y/o hipertensión ocular, caracterizado porque comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y uno o varios tipos de otros agentes terapéuticos para glaucoma en combinación.

14. Un método de inhibición de mPGES-1, caracterizado porque comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente efectiva del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 a un ser humano.

15. Un método de tratamiento o prevención de dolor, reumatismo, fiebre, osteoartritis, arteriosclerosis, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, glaucoma, hipertensión ocular, enfermedad retinal isquémica, esclerodermia sistémica y/o cáncer, caracterizado porque comprende la administración de una cantidad

farmacéuticamente efectiva del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 a un ser humano.

16. Un método de tratamiento o prevención de glaucoma y/o hipertensión ocular, caracterizado porque comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente efectiva del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y uno o varios tipos de otros agentes terapéuticos para glaucoma a un ser humano.

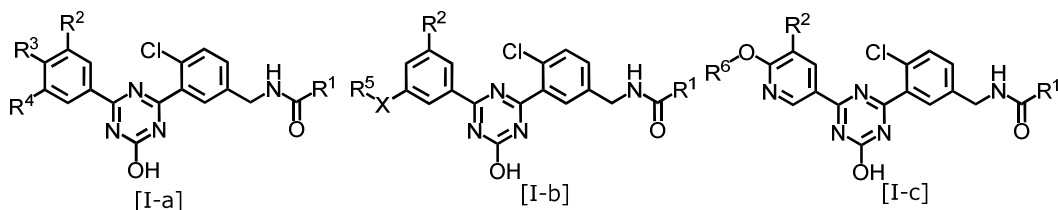
17. Uso del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 caracterizado porque es para la producción de un inhibidor de mPGES-1.

18. Uso del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 caracterizado porque es para la producción de un agente terapéutico o preventivo para dolor, reumatismo, fiebre, osteoartritis, arteriosclerosis, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, glaucoma, hipertensión ocular, enfermedad retinal isquémica, esclerodermia sistémica y/o cáncer.

## RESUMEN

La presente invención proporciona un compuesto que tiene una actividad inhibidora de mPGES-1 y es de utilidad para la prevención o el tratamiento de dolor, reumatismo, osteoartritis, fiebre, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, arteriosclerosis, glaucoma, hipertensión ocular, enfermedad retinal isquémica, esclerodermia sistémica y/o cáncer incluyendo cáncer colorrectal.

La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula [I-a], [I-b] o [I-c] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



en donde cada símbolo es como se define en la memoria descriptiva.