

COMPUESTO MACROCICLICO Y SU USO

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

[0001]

La presente invención se relaciona con un compuesto macrocíclico que presenta actividad de activación del factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide 2 (abreviado “NRF2” en la presente), del que se espera que sea útil en el tratamiento de enfermedades asociadas al estrés oxidativo.

Descripción del estado de la técnica

[0002]

Antecedentes de la invención

El estrés oxidativo es una afección donde hay un desequilibrio entre la oxidación y la antioxidación, donde una reacción de oxidación excesiva afecta negativamente el organismo, y es evidente que el estrés oxidativo está relacionado estrechamente con diversas patologías. En un cuerpo vivo, hay un mecanismo de defensa contra el estrés oxidativo donde NRF2 (factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide 2) tiene una participación fundamental. En el estado estacionario, NRF2 se une a KEAP1 (proteína 1 asociada a ECH tipo Kelch), y su concentración intracelular se mantiene baja mediante la regulación de la degradación por los proteasomas. Sin embargo, al haber algún tipo de estrés oxidativo, NRF2 se disocia de KEAP1, se traslada al interior del núcleo y se une a una región de transcripción denominada ARE (elemento de respuesta antioxidante), lo que induce la expresión de genes de diversas sustancias antioxidantes (activación de NRF2). El sistema NRF2-KEAP1 es un mecanismo de defensa biológica para responder rápidamente ante el estrés oxidativo (Free Radical Biology and Medicine, 2015, 88:362-372; literatura no patentada 1). Como consecuencia, se espera que los activadores de NRF2 provean una actividad antioxidante fuerte al activar el sistema NRF2-KEAP1. Entre los activadores de NRF2, hay un tipo que modifica un residuo de Cys de KEAP1 y otro que inhibe la

interacción proteica entre NRF2 y KEAP1, pero se sabe que ambos activan NRF2 (Med. Res. Rev., 2016, 36(5):924-63; literatura no patentada 2).

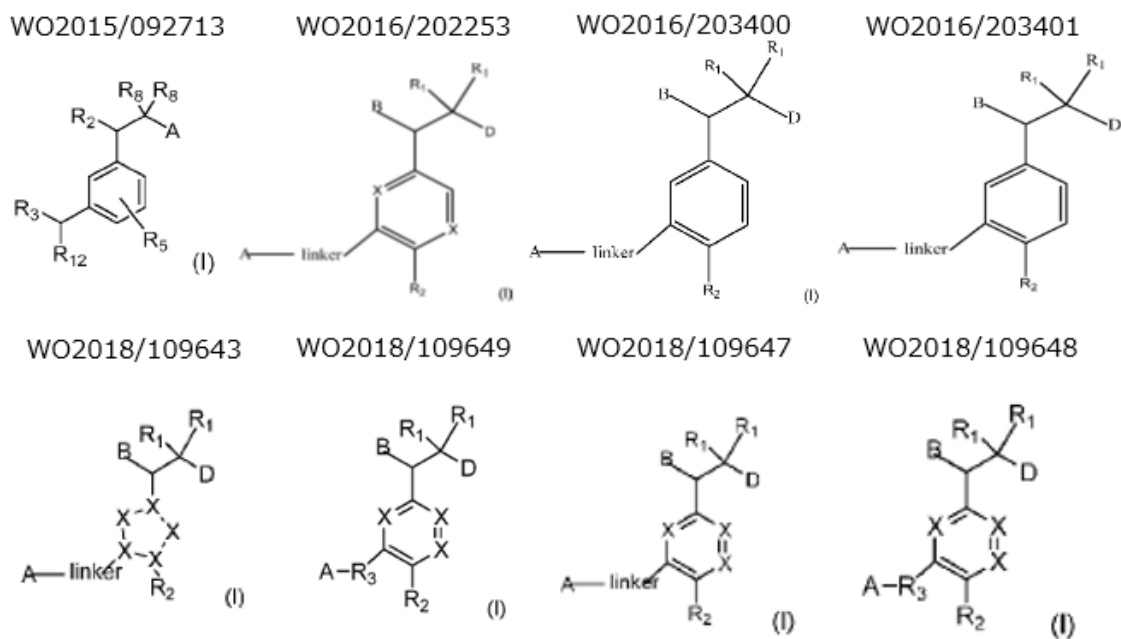
Se cree que los activadores de NRF2 son eficaces para prevenir o tratar diversas enfermedades asociadas al estrés oxidativo. Los ejemplos específicos de enfermedades abarcan enfermedades hepáticas (esteatohepatitis no alcohólica (ENA) o similares), enfermedades en el conducto biliar (colangitis esclerosante primaria (CEP) o similares), enfermedades pulmonares (enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC) o similares), enfermedades renales (enfermedad renal crónica (ERC), lesión renal aguda (LRA) o similares), enfermedades cardíacas (insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial pulmonar o similares), enfermedades en el sistema nervioso central (enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular o similares), enfermedades mitocondriales (ataxia motora de Friedreich, miopatía mitocondrial o similares), enfermedades inflamatorias (esclerosis múltiple (EM), enfermedad inflamatoria intestinal (EII) o similares), enfermedades en las células falciformes, cánceres o similares (Clin. Sci. (Londres), 2015, 129(12):989-99; literatura no patentada 3).

La metil bardoxolona (CDDO-Me), que activa NRF2 al modificar un residuo de Cys de KEAP1, mejoró la función renal en un estudio clínico a gran escala en pacientes con ERC y diabetes tipo 2, aunque también se confirmaron efectos secundarios graves, por ejemplo, empeoramiento de las complicaciones cardiovasculares o aparición de insuficiencia cardíaca, por lo que este estudio clínico fue interrumpido en una etapa temprana (N. Engl. J. Med., 2013, 26, 369(26): 2492-2503; literatura no patentada 4). Se espera que los compuestos de bajo peso molecular que inhiban la interacción proteica entre NRF2 y KEAP1 sean eficaces para tratar las enfermedades asociadas al estrés oxidativo descritas con anterioridad al activar NRF2 a través de un mecanismo diferente del de la CDDO-Me.

[0003]

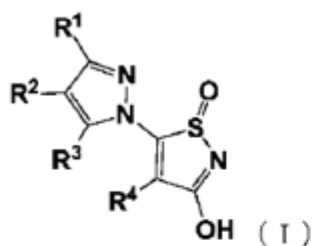
Hasta ahora, se conocen compuestos de tipo monocíclico, con dos anillos unidos o con anillos fusionados que presentan actividad de regulación sobre NRF2.

(1) Los siguientes compuestos son conocidos como compuestos de tipo monocíclico.

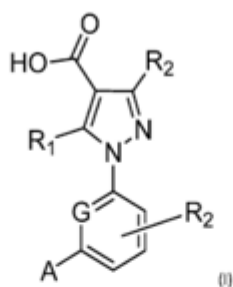


(2) Los siguientes compuestos son conocidos como compuestos con dos anillos unidos.

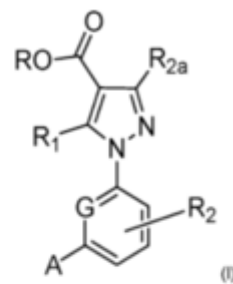
WO2017/026516



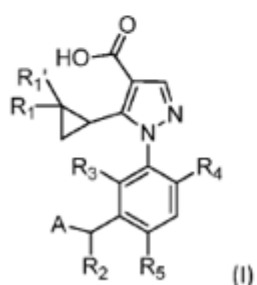
WO2017/060855



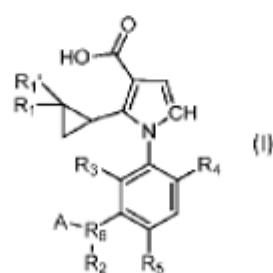
WO2017/060854



WO2018/109642

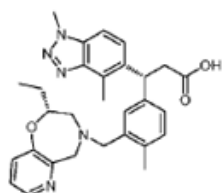


WO2018/109641

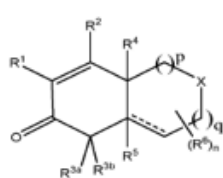


(3) Los siguientes compuestos son conocidos como compuestos con anillos fusionados.

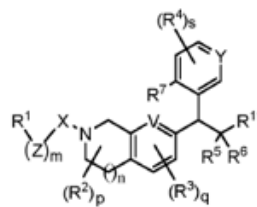
WO2018/109646



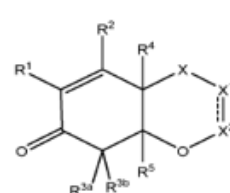
WO2018/125880



WO2018/140876



WO2018/140738



[Los símbolos en las fórmulas pueden consultarse en las publicaciones relevantes]

[0004]

Un objetivo de la presente invención fue proveer un compuesto que presentara actividad de activación sobre NRF2, que tuviera una estructura novedosa y que resultara útil como agente preventivo o terapéutico para enfermedades asociadas al estrés oxidativo, particularmente enfermedades hepáticas (por ejemplo, esteatohepatitis no alcohólica (ENA)), enfermedades en el conducto biliar (por ejemplo, colangitis esclerosante primaria (CEP)), enfermedades cardiovasculares (por

ejemplo, insuficiencia cardíaca o hipertensión arterial pulmonar), enfermedades pulmonares (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC)), enfermedades renales (por ejemplo, enfermedad renal crónica (ERC) o lesión renal aguda (LRA)), enfermedades en el sistema nervioso central (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer o accidente cerebrovascular), enfermedades mitocondriales (por ejemplo, ataxia motora de Friedreich o miopatía mitocondrial), enfermedades inflamatorias (por ejemplo, esclerosis múltiple (EM) o enfermedad inflamatoria intestinal (EII)), enfermedades en las células falciformes, cánceres o similares.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0005]

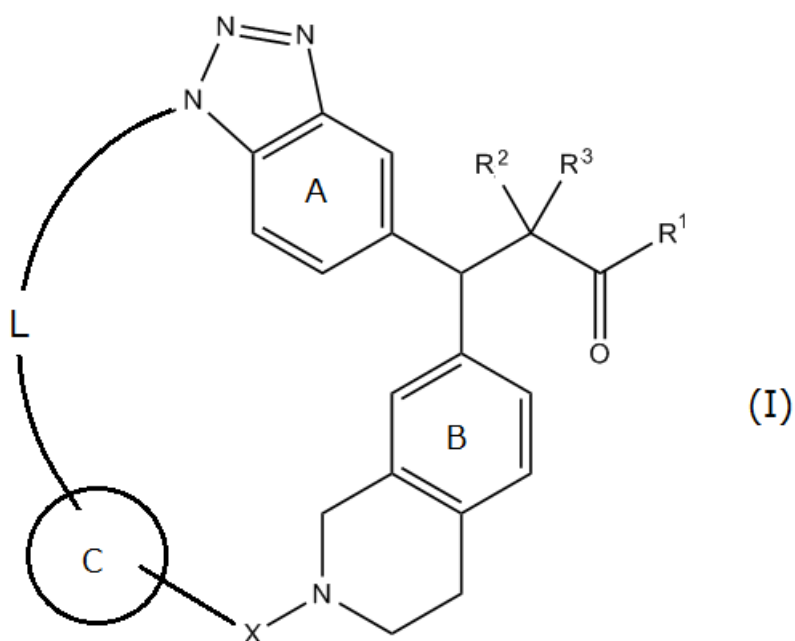
Como resultado de los estudios realizados para resolver los problemas descritos, los presentes inventores descubrieron un compuesto macrocíclico representado por la fórmula (I) más adelante que presenta actividad de activación sobre NRF2, del que se espera que resulte útil como agente preventivo o terapéutico para enfermedades asociadas al estrés oxidativo, particularmente enfermedades hepáticas (por ejemplo, esteatohepatitis no alcohólica (ENA)), enfermedades en el conducto biliar (por ejemplo, colangitis esclerosante primaria (CEP)), enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, insuficiencia cardíaca o hipertensión arterial pulmonar), enfermedades pulmonares (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC)), enfermedades renales (por ejemplo, enfermedad renal crónica (ERC) o lesión renal aguda (LRA)), enfermedades en el sistema nervioso central (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer o accidente cerebrovascular), enfermedades mitocondriales (por ejemplo, ataxia motora de Friedreich o miopatía mitocondrial), enfermedades inflamatorias (por ejemplo, esclerosis múltiple (EM) o enfermedad inflamatoria intestinal (EII)), enfermedades en las células falciformes, cánceres o similares, con lo cual se completa la presente invención.

[0006]

La presente invención comprende lo siguiente:

<1>

Un compuesto representado por la siguiente fórmula (I):



donde

R¹ es OH, OR_y o NHR_y;

R_y es un grupo C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido o un grupo cíclico opcionalmente sustituido;

R² y R³, que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno o un grupo C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, o R² y R³ se unen para formar un grupo C₃₋₆ cicloalquilo;

X es C(=O), SO₂ o CR^{x1}R^{x2};

R^{x1} y R^{x2}, que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno o un grupo C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido;

el anillo A es un anillo benceno que puede tener uno o más sustituyentes adicionales;

el anillo B es un anillo benceno que puede tener uno o más sustituyentes adicionales;

el anillo C es un anillo aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que puede contener uno o más heteroátomos en el anillo; y

L es C₄₋₈ alquileo lineal, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido opcionalmente insertado por un heteroátomo, o una sal del mismo.

<2>

El compuesto de acuerdo a <1> o una sal del mismo, donde en la fórmula (I),

$$L \text{ es } -(CR^4R^5)_n-Y^1-(CR^6R^7)_m-Y^2-*$$

donde * representa la unión al anillo C;

n es un entero de 2 o más y 4 o menos;

m es un entero de 1 o más y 4 o menos;

R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes entre sí, y son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, OH, un grupo C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido o un grupo C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido, o R⁴ y R⁵ se unen para formar un grupo C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido, y una pluralidad de R⁴ o una pluralidad de R⁵ pueden ser iguales o diferentes entre sí, y los R⁴ o R⁵ adyacentes pueden unirse para formar una unión doble;

R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes entre sí, y son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, OH, un grupo C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido o un grupo C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido, o R⁶ y R⁷ se unen para formar un grupo C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido, y cuando m es 2 o más, una pluralidad de R⁶ o una pluralidad de R⁷ pueden ser iguales o diferentes entre sí, y the adjacent R⁶ o R⁷ pueden unirse para formar una unión doble;

Y¹ y Y², que pueden ser iguales o diferentes, son una unión, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO, SO₂ o NR⁸, con la salvedad de que cuando Y¹ es una unión, m es 1 o 4; y

R⁸ es un átomo de hidrógeno, un grupo C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, o un grupo C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido, con la salvedad de que cuando una pluralidad de R⁸ está presente, la pluralidad de R⁸ pueden ser iguales o diferentes entre sí.

<3>

El compuesto de acuerdo a <1> o <2>, o una sal del mismo, donde en la fórmula (I),

L se selecciona entre el grupo que consiste en las fórmulas siguientes:

-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁶R⁷-CR⁶R⁷-CR⁶R⁷-CR⁶R⁷-*;

-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁶R⁷-*;

-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁶R⁷-O-*;

-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-O-CR⁶R⁷-*; y

-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-O-CR⁶R⁷-CR⁶R⁷-*.

<4-1>

El compuesto de acuerdo a cualquiera de <1> a <3>, o una sal del mismo, donde en la fórmula (I),

R¹ es OH o OR_y;

R_y es un grupo cíclico opcionalmente sustituido;

R² y R³, que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno o un grupo C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido;

X es C(=O);

el anillo A es un anillo benceno que puede tener uno o más sustituyentes adicionales;

el anillo B es un anillo benceno que puede tener uno o más sustituyentes adicionales;

y

el anillo C es un anillo benceno opcionalmente sustituido.

<4-2>

El compuesto según cualquiera de <1> a <3>, o una sal del mismo, donde en la fórmula (I),

R^1 es OH o ORy;

Ry es un grupo C₁₋₆ alquilo;

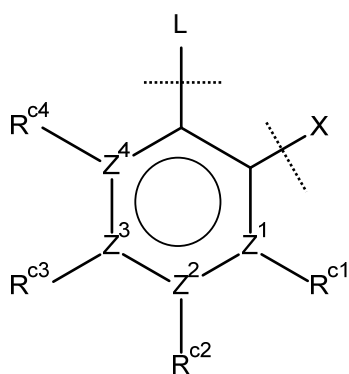
R^2 y R^3 , que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno o un grupo C₁₋₃ alquilo;

X es C(=O);

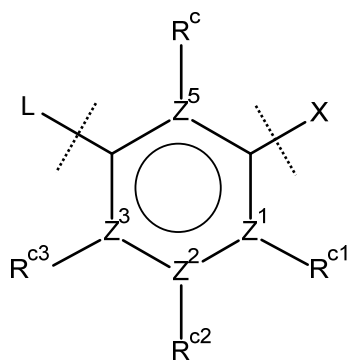
el anillo A es un anillo benceno que puede tener uno o más sustituyentes adicionales de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes (seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo C₁₋₃ alcoxi), o un grupo C₁₋₃ alcoxi opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes (seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo C₁₋₃ alcoxi);

el anillo B es un anillo benceno que puede tener uno o más sustituyentes adicionales de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo ciano, un grupo C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes (seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo C₁₋₃ alcoxi), o un grupo C₁₋₃ alcoxi opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes (seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo C₁₋₃ alcoxi); y

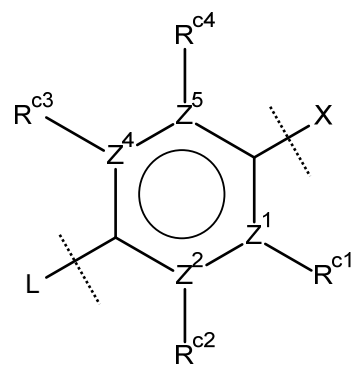
el anillo C es un grupo representado por la fórmula siguiente:



(C-3)



(C-4)



(C-5)

donde Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 y Z^5 , que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

R^c representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente halogenado, un grupo C_{1-6} alcoxi opcionalmente halogenado, o un grupo C_{3-10} cicloalquilo; y R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} y R^{c4} , que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente halogenado, un grupo C_{1-6} alcoxi opcionalmente halogenado, o un grupo C_{3-10} cicloalquilo; o dos radicales adyacentes de R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} y R^{c4} se unen para formar un anillo opcionalmente sustituido, con la salvedad de que cuando Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 o Z^5 es un átomo de nitrógeno, R^c , R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} o R^{c4} no está presente.

<5>

El compuesto según cualquiera de <1> a <4>, o una sal del mismo, donde en la fórmula (I),

R^1 es OH;

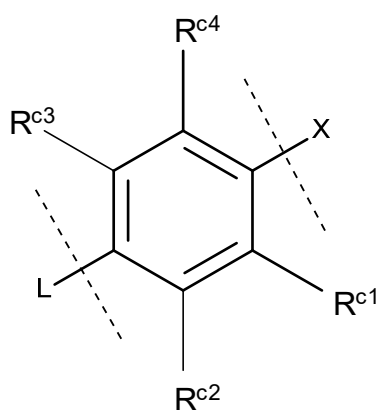
R^2 y R^3 , que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-3} alquilo;

X es $C(=O)$;

el anillo A es un anillo benceno que puede tener un sustituyente adicional de un grupo C_{1-3} alquilo;

el anillo B es un anillo benceno que no tiene un sustituyente adicional; y

el anillo C es un grupo representado por la fórmula siguiente:



donde

R^{c1} y R^{c4} , que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno, un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente halogenado, un grupo C_{1-6} alcoxi opcionalmente halogenado, un átomo de cloro, o un átomo de flúor, y R^{c2} y R^{c3} son cada uno un átomo de hidrógeno; y

L es $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-^*$,
 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-^*$,
 $-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-^*$, o
 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-^*$.

<6>

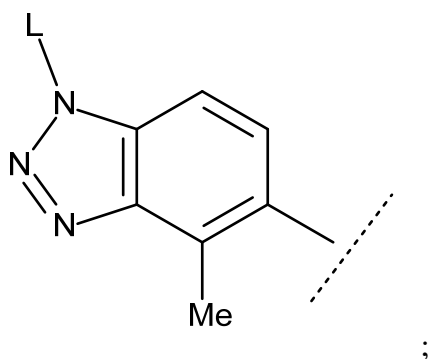
El compuesto según cualquiera de <1> a <5>, o una sal del mismo, donde en la fórmula (I),

R^1 es OH;

R^2 y R^3 , que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

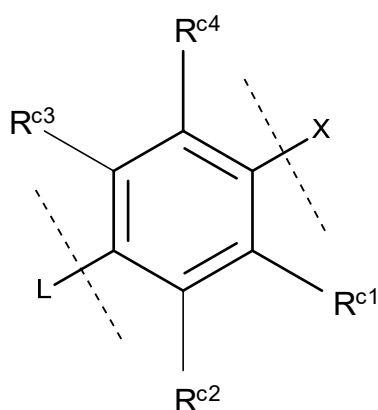
X es $C(=O)$;

el anillo A es una subestructura representada por la fórmula siguiente:



el anillo B es un anillo benceno que no tiene un sustituyente adicional;

el anillo C es un grupo representado por la fórmula siguiente:



donde

R^{c1} y R^{c4} , que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, o un grupo metilo, y R^{c2} y R^{c3} son cada uno un átomo de hidrógeno; y

L es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-^*$,

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-^*$,

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-^*$, o

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-^*$.

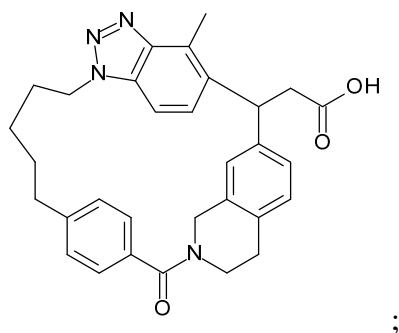
<7>

Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

ácido [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-

tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-

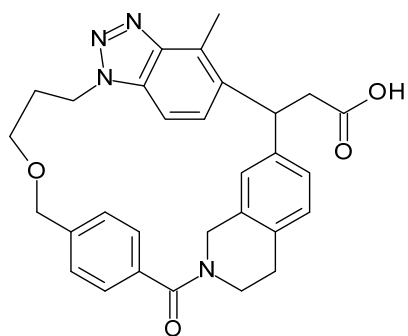
1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il] acético:



ácido [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-

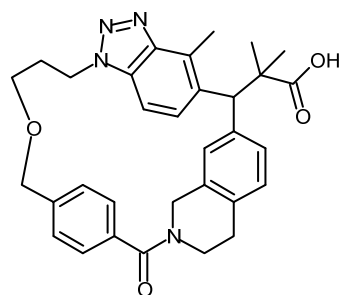
tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-

1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il] acético:



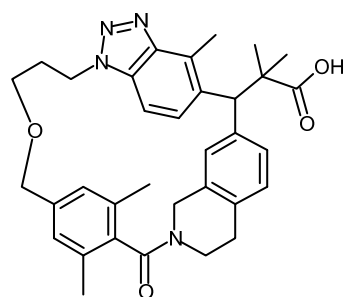
;

ácido 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]propiónico:



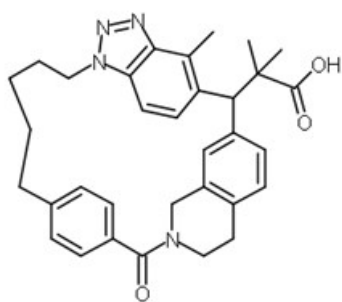
;

ácido 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propiónico:



;

ácido 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoico

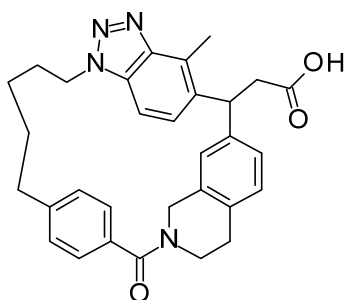


;

o una sal del mismo.

<7-2>

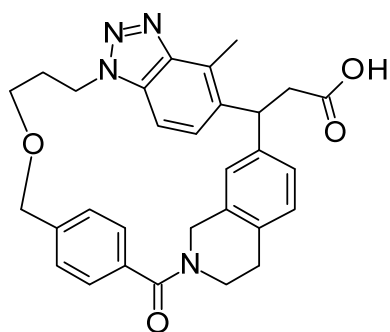
ácido [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il] acético:



o una sal del mismo.

<7-3>

ácido [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il] acético:



o una sal del mismo.

<8>

Un medicamento que incluye el compuesto según cualquiera de <1> a<7> o una sal del mismo.

<9>

El medicamento de acuerdo a <8>, donde el medicamento es un activador de NRF2.

<10>

El medicamento de acuerdo a <9>, donde el medicamento es un agente preventivo o terapéutico para enfermedades hepáticas o en las vías biliares, enfermedades cardiovasculares, enfermedades pulmonares, enfermedades renales, enfermedades en el sistema nervioso central, cánceres, enfermedades en las células falciformes, enfermedades mitocondriales o enfermedades inflamatorias.

<11>

Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según cualquiera de <1> a<7> o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo para usar como agente preventivo o terapéutico para enfermedades hepáticas o en las vías biliares, enfermedades cardiovasculares, enfermedades pulmonares, enfermedades renales, enfermedades en el sistema nervioso central, cánceres, enfermedades en las células falciformes, enfermedades mitocondriales o enfermedades inflamatorias.

<12>

A método para activar NRF2 en un mamífero que comprende administrar el compuesto según cualquiera de <1> a<7> o una sal del mismo al mamífero una cantidad eficaz.

<13>

Un método para prevenir o tratar enfermedades hepáticas o en las vías biliares, enfermedades cardiovasculares, enfermedades pulmonares, enfermedades renales, enfermedades en el sistema nervioso central, cánceres, enfermedades en las

células falciformes, enfermedades mitocondriales o enfermedades inflamatorias en un mamífero, que comprende administrar el compuesto según cualquiera de <1> a<7> o una sal del mismo al mamífero.

<14>

Uso del compuesto según cualquiera de <1> a <7> o una sal del mismo en la producción de un agente preventivo o terapéutico para enfermedades hepáticas o en las vías biliares, enfermedades cardiovasculares, enfermedades pulmonares, enfermedades renales, enfermedades en el sistema nervioso central, cánceres, enfermedades en las células falciformes, enfermedades mitocondriales o enfermedades inflamatorias.

[0007]

La presente invención can provide un compuesto que presenta excelente activación sobre NRF2, del que se espera que resulte útil como agente preventivo o terapéutico para enfermedades asociadas al estrés oxidativo, particularmente enfermedades hepáticas (por ejemplo, esteatohepatitis no alcohólica (ENA)), enfermedades en el conducto biliar (por ejemplo, colangitis esclerosante primaria (CEP)), enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, insuficiencia cardíaca o hipertensión arterial pulmonar), enfermedades pulmonares (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC)), enfermedades renales (por ejemplo, enfermedad renal crónica (ERC) o lesión renal aguda (LRA)), enfermedades en el sistema nervioso central (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer o accidente cerebrovascular), enfermedades mitocondriales (por ejemplo, ataxia motora de Friedreich o miopatía mitocondrial), enfermedades inflamatorias (por ejemplo, esclerosis múltiple (EM) o enfermedad inflamatoria intestinal (EII)), enfermedades en las células falciformes, cánceres o similares.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

[0008]

(Descripción detallada de la invención)

A continuación, la presente invención será descripta en detalle.

[0009]

A continuación se describirá en detalle la definición de cada sustituyente tal como se lo emplea en la presente invención. A menos que se indique lo contrario, cada sustituyente tiene la siguiente definición.

Ejemplos de "átomo de halógeno" tal como se emplea en la presente invención, incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

Ejemplos de " grupo C₁₋₆ alquilo " tal como se emplea en la presente invención, incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, y 2-etilbutilo.

[0010]

Ejemplos de "grupo cíclico" en un " grupo cíclico opcionalmente sustituido " incluyen un grupo C₃₋₁₀ cicloalquilo, un grupo C₃₋₁₀ cicloalquenilo, un grupo C₆₋₁₄ arilo, un grupo heterocíclico aromático, y un grupo heterocíclico no aromático.

Nótese que el "anillo opcionalmente sustituido " significa un anillo que no tiene una unión del grupo cíclico definido como " grupo cíclico opcionalmente sustituido."

Ejemplos de un "grupo C₃₋₁₀ cicloalquilo" tal como se emplea en la presente invención, incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2,2,1]heptilo, biciclo[2,2,2]octilo, biciclo[3,2,1]octilo, y adamantilo.

El grupo C₃₋₁₀ cicloalquilo puede estar fusionado con un anillo benceno, y ejemplos de dichos anillos fusionados incluyen tetrahidronaftilo y dihidroindenilo.

Ejemplos de un "grupo C₃₋₁₀ cicloalquenilo" incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, y ciclooctenilo.

Ejemplos de un "grupo C₆₋₁₄ arilo" incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antrilo, 2-antrilo, y 9-antrilo.

El grupo C₆₋₁₄ arilo descrito precedentemente puede estar fusionado con un anillo C₃₋₁₀ cicloalcano (preferentemente, un anillo C₅₋₆ cicloalcano (por ejemplo, ciclopentano y ciclohexano)), y ejemplos de dichos anillos fusionados incluyen tetrahidronaftilo y dihidroindenilo.

[0011]

El grupo heterocíclico aromático en un "grupo cíclico" de un "grupo cíclico opcionalmente sustituido" es preferentemente un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, y más preferentemente un grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, triazolilo y tienilo), o un grupo heterocíclico aromático policíclico fusionado de 8 a 14 miembros (preferentemente, bicíclico o tricíclico), (por ejemplo, indazolilo, indolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzotienilo y benzofurilo).

El grupo heterocíclico no aromático en un "grupo cíclico" de un "grupo cíclico opcionalmente sustituido" es preferentemente un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros, y más preferentemente un grupo monocíclico heterocíclico no aromático de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxetanilo y tetrahidropiranilo) o un grupo heterocíclico no aromático policíclico fusionado de 9 a 14 miembros (preferentemente, bicíclico o tricíclico), (por ejemplo, dihidrocumenilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzodioxepinilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, indolinilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzoxazinilo y dihidrobenzoxazepinilo).

Además, el grupo heterocíclico no aromático puede ser un anillo espiro, y ejemplos de dicho anillo espiro incluyen espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopropan]-ilo, espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclohexan]-ilo, tetrahydro-3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-pirane]-ilo, espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-ilo, y dihidroespiro[1,4-benzoxazina-2,1'-ciclobutan]-ilo.

[0012]

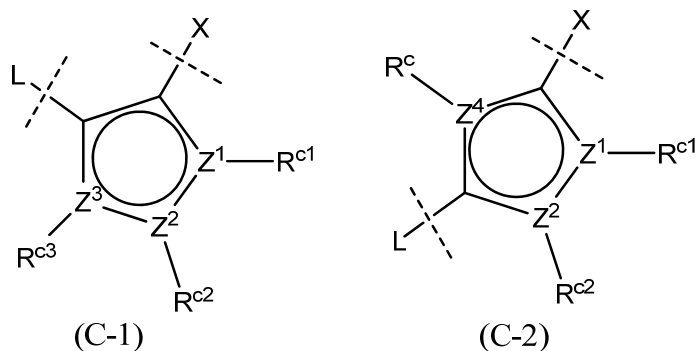
Ejemplos de un "grupo C₃₋₆ cicloalquilo" tal como se emplea en la presente invención, incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

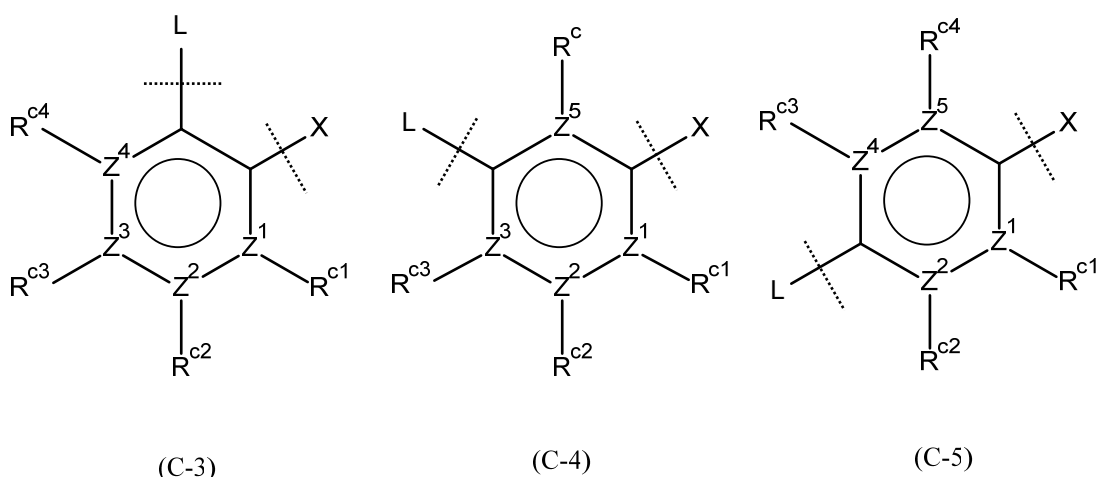
Ejemplos de un "grupo C₁₋₆ alcoxi" tal como se emplea en la presente invención, incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

[0013]

Ejemplos de un "grupo anillo aromático de 5 o 6 miembros" que puede contener uno o más heteroátomos en el anillo, tal como se emplea en la presente invención, incluyen un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno como los átomos constituyentes del anillo, o un anillo carbocíclico aromático de 6 miembros que no incluye heteroátomos.

Además, el "anillo aromático opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros que puede contener uno o más heteroátomos en el anillo" se representa específicamente mediante las fórmulas siguientes:





[0014]

donde Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 y Z^5 , que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

R^c representa un átomo de hidrógeno, o un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente halogenado, un grupo C_{1-6} alcoxi opcionalmente halogenado, o un grupo C_{3-10} cicloalquilo; y R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} y R^{c4} , que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno, o un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente halogenado, un grupo C_{1-6} alcoxi opcionalmente halogenado, o un grupo C_{3-10} cicloalquilo; o dos radicales adyacentes de R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} y R^{c4} , tomados juntos, pueden formar un anillo opcionalmente sustituido, con la salvedad de que cuando Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 o Z^5 es un átomo de nitrógeno, R^c , R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} o R^{c4} no está presente.

Nótese que las fórmulas (C-1) a (C-5) se unen a X y L en la fórmula (I) en ciertas posiciones de unión.

[0015]

"Opcionalmente halogenado" tal como se emplea en la presente invención, significa, por ejemplo, opcionalmente sustituido con entre 1 y 7, preferentemente 1 a 5 átomos de halógeno.

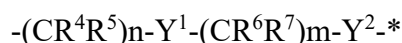
Ejemplos apropiados de dicho anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros incluyen tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, triazol, tetrazol, y triazina, y un anillo carbocíclico aromático de 6 miembros que no contiene heteroátomos es un anillo benceno.

[0016]

El "C₄₋₈ alquileo lineal saturado o insaturado opcionalmente insertado por un heteroátomo" tal como se emplea en la presente invención, significa un grupo alquileo lineal saturado o insaturado donde uno o dos heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno o NR^c (R^c es un átomo de hidrógeno o un grupo C₁₋₆ alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente), un átomo de azufre, SO, SO₂, y un átomo de oxígeno se insertan en una posición arbitraria de un grupo C₄₋₈ alquileo, dividiendo así el alquileo en dos o más porciones; un grupo alquileo lineal saturado o insaturado que se sustituye con un heteroátomo descripto precedentemente; o un grupo lineal saturado o insaturado C₄₋₈ alquileo.

[0017]

Más específicamente, es un grupo representado por la fórmula siguiente:



donde * representa la unión al anillo C;

n es un entero de 2 o más y 4 o menos;

m es un entero de 1 o más y 4 o menos;

R⁴ y R⁵, que pueden ser iguales o diferentes entre sí, son un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, OH, un grupo C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido o un grupo C₁₋₆ alcoxi opcionalmente sustituido, o R⁴ y R⁵ se unen para formar un grupo C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido, y una pluralidad de R⁴ o una pluralidad de R⁵ pueden ser iguales o diferentes entre sí, y los R⁴ o R⁵ adyacentes pueden unirse para formar una unión doble;

R^6 y R^7 , que pueden ser iguales o diferentes entre sí, son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, OH, un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido o un grupo C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido, o R^6 y R^7 se unen para formar un grupo C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido, y cuando m es 2 o más, una pluralidad de R^6 o una pluralidad de R^7 pueden ser iguales o diferentes entre sí, y el R^6 o R^7 adyacente pueden unirse para formar una unión doble;

Y^1 y Y^2 , que pueden ser iguales o diferentes, son una unión, un átomo de oxígeno, NR^8 , un átomo de azufre, SO o SO_2 , con la salvedad de que cuando Y^1 es una unión, m es 1 o 4; y

R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, con la salvedad de que cuando está presente una pluralidad de R^8 , la pluralidad de R^8 pueden ser iguales o diferentes entre sí.

[0018]

" R^4 y R^5 se unen para formar un grupo C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido" o " R^6 y R^7 se unen para formar un grupo C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido" significa un grupo C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido que incluye el átomo de carbono al cual se unen R^4 y R^5 o el átomo de carbono al cual se unen R^6 y R^7 como elemento constituyente del anillo.

[0019]

"el R^6 o R^7 adyacentes pueden unirse para formar una unión doble" significa, por ejemplo, en el caso de $-CR^6R^7-CR^6R^7-$, siendo $-CR^6=CR^7-$, $-CR^7=CR^6-$, $-CR^7=CR^7-$ o $-CR^6=CR^6-$.

Específicamente, los grupos preferentes representados por la fórmula: $-(CR^4R^5)_n-Y^1-(CR^6R^7)_m-Y^2-*$ donde los símbolos en la fórmula definidos precedentemente son los grupos que se muestran en la Tabla 1 a continuación.

[0020]

[Tabla 1]

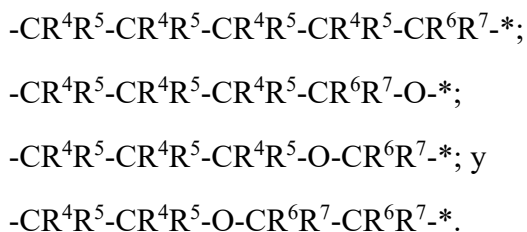
$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-*$

-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-*
-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR6R7-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-NR8-*

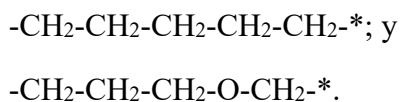
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-O-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-NR8-CR6R7-CR6R7-CR6R7-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR6R7-O-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR6R7-NR8-*
-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR4R5-CR6R7-NR8-*

[0021]

Preferentemente, es cualquiera de los grupos representados por las fórmulas siguientes:



Más preferentemente, es cualquiera de los grupos representados por las fórmulas siguientes:



[0022]

Ejemplos del sustituyente en el "grupo C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido", el "grupo cíclico opcionalmente sustituido", el "anillo benceno que puede tener uno o

más sustituyentes adicionales", el "anillo aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que puede contener uno o más heteroátomos en el anillo", y el "grupo lineal C₄₋₈ alquileo opcionalmente sustituido, saturado o insaturado, opcionalmente insertado por un heteroátomo" tal como se emplea en la presente invención, incluyen sustituyentes seleccionados entre los Sustituyentes del Grupo A que se describen a continuación, y la cantidad del sustituyente es, por ejemplo, 1 a 5 (preferentemente 1 a 3). Cuando la cantidad de sustituyentes es dos o más, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

[Sustituyente Grupo A]

- (1) Átomo de halógeno;
- (2) Grupo ciano;
- (3) Grupo nitro;
- (4) Grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido;
- (5) Grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;
- (6) Grupo acilo;
- (7) Grupo amino opcionalmente sustituido;
- (8) Grupo carbamoilo opcionalmente sustituido;
- (9) Grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido;
- (10) Grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido;
- (11) Grupo hidroxilo opcionalmente sustituido;
- (12) Grupo sulfanilo (SH) opcionalmente sustituido; y
- (13) Grupo sililo opcionalmente sustituido.

[0023]

Ejemplos de un "grupo hidrocarbonado" del "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" en el Sustituyente Grupo A incluyen un grupo C₁₋₆ alquilo, un grupo C₂₋₆ alqueno, un grupo C₂₋₆ alquino, un grupo C₃₋₁₀ cicloalquilo, un grupo C₃₋₁₀ cicloalqueno, un grupo C₆₋₁₄ arilo, y un grupo C₇₋₁₆ aralquilo.

Ejemplos de un “grupo C₂₋₆ alquenilo ” incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo, y 5-hexenilo.

Ejemplos de un “grupo C₂₋₆ alquinilo ” incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, y 4-metil-2-pentinilo.

Ejemplos de un “grupo C₇₋₁₆ aralquilo ” incluyen bencilo, fenetilo, naftilmetilo, y fenilpropilo.

[0024]

Ejemplos de un “grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido” en el Sustituyente Grupo A incluyen un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre los Sustituyentes Grupo B que se describen a continuación.

[Sustituyente Grupo B]

- (1) Átomo de halógeno;
- (2) Grupo nitro;
- (3) Grupo ciano;
- (4) Grupo oxo;
- (5) Grupo hidroxilo;
- (6) Grupo C₁₋₆ alcoxi opcionalmente halogenado;
- (7) Grupo C₆₋₁₄ Ariloxi (por ejemplo, fenoxi, naftoxi);
- (8) Grupo C₇₋₁₆ Aralquilo (por ejemplo, benciloxi);
- (9) Grupo oxi de anillo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiloxi);
- (10) Grupo oxi de anillo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfoliniloxi, piperidiniloxi);

- (11) Grupo C₁₋₆ Alquil-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propanoiloxi);
- (12) Grupo C₆₋₁₄ Aril-carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi, 1-naftoiloxi, 2-naftoiloxi);
- (13) Grupo C₁₋₆ Alcoxi-carboniloxi (por ejemplo, metoxycarboniloxi, etoxycarboniloxi, propoxycarboniloxi, butoxycarboniloxi);
- (14) Grupo Mono- o di-C₁₋₆ alquil-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi);
- (15) Grupo C₆₋₁₄ Aril-carbamoiloxi (fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi);
- (16) Grupo carboniloxi de anillo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoiloxi);
- (17) Grupo carboniloxi de anillo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilcarboniloxi, piperidinilcarboniloxi);
- (18) Grupo C₁₋₆ alquilsulfoniloxi opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi);
- (19) Grupo C₆₋₁₄ Arilsulfoniloxi opcionalmente sustituido con un grupo C₁₋₆ alquilo (por ejemplo, fenilsulfoniloxi, toluensulfoniloxi);
- (20) Grupo C₁₋₆ alquiltio opcionalmente halogenado;
- (21) grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros;
- (22) Grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros;
- (23) Grupo formilo;
- (24) Grupo carboxi;
- (25) Grupo C₁₋₆ alquil-carbonilo opcionalmente halogenado;
- (26) Grupo C₆₋₁₄ Aril-carbonilo;
- (27) Grupo carbonilo anillo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros;
- (28) Grupo carbonilo anillo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros;
- (29) Grupo C₁₋₆ Alcoxi-carbonilo;
- (30) Grupo C₆₋₁₄ Ariloxi-carbonilo (por ejemplo, feniloxycarbonilo, 1-naftiloxycarbonilo, 2-naftiloxycarbonilo);

- (31) Grupo C₇₋₁₆ Aralquiloxi-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo);
- (32) Grupo carbamoilo;
- (33) Grupo tiocarbamoilo;
- (34) Grupo mono-o di-C₁₋₆ alquil-carbamoilo;
- (35) Grupo C₆₋₁₄ Aril-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo);
- (36) Grupo carbamoilo de anillo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoilo, tienilcarbamoilo);
- (37) Grupo carbamoilo de anillo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilcarbamoilo, piperidinilcarbamoilo);
- (38) Grupo C₁₋₆ alquilsulfonilo opcionalmente halogenado;
- (39) Grupo C₆₋₁₄ Arilsulfonilo;
- (40) Grupo sulfonilo de anillo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfonilo, tienilsulfonilo);
- (41) Grupo C₁₋₆ alquilsulfinilo opcionalmente halogenado;
- (42) Grupo C₆₋₁₄ Arilsulfinilo (por ejemplo, fenilsulfinilo, 1-naftilsulfinilo, 2-naftilsulfinilo);
- (43) Grupo sulfinilo de anillo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfinilo, tienilsulfinilo);
- (44) Grupo amino;
- (45) Grupo mono- o di-C₁₋₆ alquilamino (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, N-etil-N-metilamino);
- (46) Grupo mono- o di-C₆₋₁₄ arilamino (por ejemplo, fenilamino);
- (47) Grupo amino de anillo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilamino);
- (48) Grupo C₇₋₁₆ Aralquilamino (por ejemplo, bencilamino);
- (49) Grupo formilamino;

- (50) Grupo C₁₋₆ Alquil-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, propanoilamino, butanoilamino);
- (51) Grupo (C₁₋₆ Alquil)(C₁₋₆ alquil-carbonil)amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino);
- (52) Grupo C₆₋₁₄ Aril-carbonilamino (por ejemplo, fenilcarbonilamino, naftilcarbonilamino);
- (53) Grupo C₁₋₆ Alcoxi-carbonilamino (por ejemplo, metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, propoxycarbonilamino, butoxycarbonilamino, tert-butoxycarbonilamino);
- (54) Grupo C₇₋₁₆ Aralquiloxi-carbonilamino (por ejemplo, benciloxycarbonilamino);
- (55) Grupo C₁₋₆ Alquilsulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino);
- (56) Grupo C₆₋₁₄ Arilsulfonilamino opcionalmente sustituido con un grupo C₁₋₆ alquilo (por ejemplo, fenilsulfonilamino, toluensulfonilamino);
- (57) Grupo C₁₋₆ alquilo opcionalmente halogenado;
- (58) Grupo C₂₋₆ Alquenilo;
- (59) Grupo C₂₋₆ Alquinilo;
- (60) Grupo C₃₋₁₀ Cicloalquilo;
- (61) Grupo C₃₋₁₀ Cicloalquenilo; y
- (62) Grupo C₆₋₁₄ Arilo.

La cantidad de sustituyentes seleccionados entre los Sustituyentes B descritos precedentemente en el "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" del Sustituyente Grupo A es, por ejemplo, de 1 a 5, y preferentemente de 1 a 3. Cuando la cantidad de sustituyentes es dos o más, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

[0025]

Ejemplos de un "grupo heterocíclico" en el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" de Sustituyentes Grupo A incluyen (i) un grupo

heterocíclico aromático, (ii) un grupo heterocíclico no aromático, y (iii) un grupo heterocíclico puente de 7 a 10 miembros, todos los cuales contienen, además de átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno como los átomos constituyentes del anillo.

[0026]

Ejemplos de un "grupo heterocíclico aromático" en el "grupo heterocíclico" de Sustituyentes Grupo A (que incluyen el "grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros") incluyen un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (preferentemente, de 5 a 10 miembros) que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno como los átomos constituyentes del anillo.

Ejemplos apropiados de dichos "grupos heterocíclicos aromáticos" incluyen: un grupo monocíclico heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros tal como tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, y triazinilo; y

Un grupo heterocíclico aromático de 8 a 14 miembros fusionado policíclico (preferentemente, bicíclico o tricíclico) tal como benztiofenilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzotriazolilo, imidazopiridinilo, tienopiridinilo, fuopiridinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, imidazopirazinilo, imidazopirimidinilo, tienopirimidinilo, fuopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, oxazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, pirazolotriazinilo, nafto[2,3-b]tienilo, fenoxatiinilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, fenazinilo, fenothiazinilo, y fenoxazinilo.

[0027]

Ejemplos de un "grupo heterocíclico no aromático" en el "grupo heterocíclico" de Sustituyentes Grupo A (que incluyen los "grupos heterocíclicos no aromáticos de 3 a 14 miembros ") incluyen un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (preferentemente, de 4 a 10 miembros) que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno como los átomos constituyentes del anillo.

Ejemplos apropiados de dichos "grupos heterocíclicos no aromáticos" incluyen: un grupo monocíclico heterocíclico no aromático de 3 a 8 miembros tal como aziridinilo, oxiranilo, thiiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrofuranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tetrahidroisotiazolilo, tetrahidrooxazolilo, tetrahidroisoxazolilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropiridinilo, dihidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidropiridazinilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, diazepanilo, azepinilo, oxepanilo, azocanilo, y diazocanilo; y un grupo heterocíclico no aromático de 9 a 14 miembros fusionado policíclico (preferentemente, bicíclico o tricíclico) tal como dihidrobenzofuranilo, dihidrobencimidazolilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrobenzotiazolilo, dihidrobencisotiazolilo, dihidronafto[2,3-b]tienilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo, 4H-quinolizinilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidrotieno[2,3-c]piridinilo, tetrahidrobenzazepinilo, tetrahidroquinoxalinilo, tetrahidrofenantridinilo, hexahidrofenothiazinilo, hexahidrofenoxazinilo, tetrahidroftalazinilo, tetrahidronaftiridinilo, tetrahidroquinazolinilo, tetrahidrocinnolinilo, tetrahidrocarbazolilo, tetrahidro- β -carbolinilo, tetrahidroacridinilo, tetrahidrofenazinilo, tetrahidrotioxanthenilo, y octahidroisoquinolilo.

[0028]

Ejemplos apropiados de un "grupo heterocíclico puente de 7 a 10 miembros " en el "grupo heterocíclico" del Sustituyente Grupo A incluyen quinuclidinilo y 7-azabicyclo[2,2,1]heptanilo.

Ejemplos de un "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" tal como se emplea en la presente invención, incluyen un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre los Sustituyentes Grupo B descritos precedentemente.

La cantidad de sustituyentes en el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" es, por ejemplo, 1 a 3. Cuando la cantidad de sustituyentes es dos o más, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

[0029]

Ejemplos de un "grupo amino opcionalmente sustituido" del Sustituyente Grupo A incluyen un grupo amino que opcionalmente tiene "1 o 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo C₁₋₆ alquilo, un grupo C₂₋₆ alquenilo, un grupo C₃₋₁₀ cicloalquilo, un grupo C₆₋₁₄ arilo, un grupo C₇₋₁₆ aralquilo, un grupo C₁₋₆ alquil-carbonilo, un grupo C₆₋₁₄ aril-carbonilo, un grupo C₇₋₁₆ aralquil-carbonilo, un grupo carbonilo de anillo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbonilo de anillo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo C₁₋₆ alcoxi-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-C₁₋₆ alquil-carbamoilo, un grupo mono- o di-C₇₋₁₆ aralquil-carbamoilo, un grupo C₁₋₆ alquilsulfonilo, y un grupo C₆₋₁₄ arilsulfonilo, todos los cuales opcionalmente tienen 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre los Sustituyentes Grupo A".

Ejemplos apropiados del grupo amino opcionalmente sustituido incluyen un grupo amino, un grupo mono- o di-(C₁₋₆ alquilo opcionalmente halogenado)amino (por ejemplo, metilamino, trifluorometilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamino, dibutilamino), un grupo mono- o di-C₂₋₆ alquenilamino (por ejemplo,

diallilamino), un grupo mono- o di-C₃₋₁₀ cicloalquilamino (por ejemplo, ciclopropilamino, ciclohexilamino), un grupo mono- o di-C₆₋₁₄ arilamino (por ejemplo, fenilamino), un grupo mono- o di-C₇₋₁₆ aralquilamino (por ejemplo, bencilamino, dibencilamino), un grupo mono- o di-(C₁₋₆ alquilo opcionalmente halogenado)-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, propionilamino), un grupo mono- o di-C₆₋₁₄ aril-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino), un grupo mono- o di-C₇₋₁₆ aralquil-carbonilamino (por ejemplo, bencilcarbonilamino), un grupo mono- o di- anillo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros carbonilamino (por ejemplo, nicotinoilamino, isonicotinoilamino), un grupo mono- o di- anillo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros carbonilamino (por ejemplo, piperidinilcarbonilamino), un grupo mono- o di-C₁₋₆ alcoxi-carbonilamino (por ejemplo, tert-butoxicarbonilamino), un grupo de anillo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros amino (por ejemplo, piridilamino), un grupo carbamoilamino, un grupo (mono- o di-C₁₋₆ alquil-carbamoil)amino (por ejemplo, metilcarbamoilamino), un grupo (mono- o di-C₇₋₁₆ aralquil-carbamoil)amino (por ejemplo, bencilcarbamoilamino), un grupo C₁₋₆ alquilsulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino), un grupo C₆₋₁₄ arilsulfonilamino (por ejemplo, fenilsulfonilamino), un grupo (C₁₋₆ alquil)(C₁₋₆ alquil-carbonil)amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino), y un grupo (C₁₋₆ alquil)(C₆₋₁₄ aril-carbonil)amino (por ejemplo, N-benzoil-N-metilamino).

[0030]

Ejemplos de un "grupo carbamoilo opcionalmente sustituido" de los Sustituyentes Grupo A incluyen un grupo carbamoilo que opcionalmente tiene "1 o 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo C₁₋₆ alquilo, un grupo C₂₋₆ alquenilo, un grupo C₃₋₁₀ cicloalquilo, un grupo C₆₋₁₄ arilo, un grupo C₇₋₁₆ aralquilo, un grupo C₁₋₆ alquil-carbonilo, un grupo C₆₋₁₄ aril-carbonilo, un grupo C₇₋₁₆ aralquil-carbonilo, un grupo de anillo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros carbonilo, un grupo de anillo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros carbonilo, un grupo C₁₋₆

alcoxi-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-C₁₋₆ alquil-carbamoilo, y un grupo mono- o di-C₇₋₁₆ aralquil-carbamoilo, todos los cuales opcionalmente tienen 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre los Sustituyentes Grupo B".

Ejemplos apropiados del grupo carbamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-C₁₋₆ alquil-carbamoilo, un grupo mono- o di-C₂₋₆ alquénil-carbamoilo (por ejemplo, dialilcarbamoilo), un grupo mono- o di-C₃₋₁₀ cicloalquil-carbamoilo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo, ciclohexilcarbamoilo), un grupo mono- o di-C₆₋₁₄ aril-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo), un grupo mono- o di-C₇₋₁₆ aralquil-carbamoilo, un grupo mono- o di-C₁₋₆ alquil-carbonil-carbamoilo (por ejemplo, acetilcarbamoilo, propionilcarbamoilo), un grupo mono- o di-C₆₋₁₄ aril-carbonil-carbamoilo (por ejemplo, benzoilcarbamoilo), y un grupo de anillo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros carbamoilo (por ejemplo, piridilcarbamoilo).

[0031]

Ejemplos de un "grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido" de Sustituyentes Grupo A incluyen un grupo tiocarbamoilo que opcionalmente tiene "1 o 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo C₁₋₆ alquilo, un grupo C₂₋₆ alquénilo, un grupo C₃₋₁₀ cicloalquilo, un grupo C₆₋₁₄ arilo, un grupo C₇₋₁₆ aralquilo, un grupo C₁₋₆ alquil-carbonilo, un grupo C₆₋₁₄ aril-carbonilo, un grupo C₇₋₁₆ aralquil-carbonilo, un grupo de anillo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros carbonilo, un grupo de anillo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros carbonilo, un grupo C₁₋₆ alcoxi-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-C₁₋₆ alquil-carbamoilo, y un grupo mono- o di-C₇₋₁₆ aralquil-carbamoilo, todos los cuales opcionalmente tienen 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre los Sustituyentes Grupo B".

Ejemplos apropiados del grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono- o di-C₁₋₆ alquil-tiocarbamoilo (por

ejemplo, metiltiocarbamoilo, etiltiocarbamoilo, dimetiltiocarbamoilo, dietiltiocarbamoilo, N-etil-N-metiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-C₂₋₆ alquenil-tiocarbamoilo (por ejemplo, dialiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-C₃₋₁₀ cicloalquil-tiocarbamoilo (por ejemplo, ciclopropiltiocarbamoilo, ciclohexiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-C₆₋₁₄ aril-tiocarbamoilo (por ejemplo, feniltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-C₇₋₁₆ aralquil-tiocarbamoilo (por ejemplo, benziltiocarbamoilo, fenetiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-C₁₋₆ alquil-carbonil-tiocarbamoilo (por ejemplo, acetiltiocarbamoilo, propioniltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-C₆₋₁₄ aril-carbonil-tiocarbamoilo (por ejemplo, benzoiltiocarbamoilo), y un grupo de anillo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros carbamoilo (por ejemplo, piridiltiocarbamoilo).

[0032]

Ejemplos de un "grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido" de Sustituyentes Grupo A incluyen un grupo sulfamoilo que opcionalmente tiene "1 o 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo C₁₋₆ alquilo, un grupo C₂₋₆ alquenilo, un grupo C₃₋₁₀ cicloalquilo, un grupo C₆₋₁₄ arilo, un grupo C₇₋₁₆ aralquilo, un grupo C₁₋₆ alquil-carbonilo, un grupo C₆₋₁₄ aril-carbonilo, un grupo C₇₋₁₆ aralquil-carbonilo, un grupo de anillo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros carbonilo, un grupo de anillo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros carbonilo, un grupo C₁₋₆ alcoxi-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-C₁₋₆ alquil-carbamoilo, y un grupo mono- o di-C₇₋₁₆ aralquil-carbamoilo, todos los cuales opcionalmente tienen 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre los Sustituyentes Grupo B".

Ejemplos apropiados del grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-C₁₋₆ alquil-sulfamoilo (por ejemplo, metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo, N-etil-N-metilsulfamoilo), un grupo mono- o di-C₂₋₆ alquenil-sulfamoilo (por ejemplo, dialilsulfamoilo), un grupo mono- o di-C₃₋₁₀ cicloalquil-sulfamoilo (por ejemplo,

ciclopropilsulfamoilo, ciclohexilsulfamoilo), un grupo mono- o di-C₆₋₁₄ aril-sulfamoilo (por ejemplo, fenilsulfamoilo), un grupo mono- o di-C₇₋₁₆ aralquil-sulfamoilo (por ejemplo, bencilsulfamoilo, fenetilsulfamoilo), un grupo mono- o di-C₁₋₆ alquil-carbonil-sulfamoilo (por ejemplo, acetilsulfamoilo, propionilsulfamoilo), un grupo mono- o di-C₆₋₁₄ aril-carbonil-sulfamoilo (por ejemplo, benzoilsulfamoilo), y un grupo de anillo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros sulfamoilo (por ejemplo, piridilsulfamoilo).

[0033]

Ejemplos de un "grupo hidroxilo opcionalmente sustituido" de Sustituyentes Grupo A incluyen un grupo hidroxilo que opcionalmente tiene "un sustituyente seleccionado entre un grupo C₁₋₆ alquilo, un grupo C₂₋₆ alquenilo, un grupo C₃₋₁₀ cicloalquilo, un grupo C₆₋₁₄ arilo, un grupo C₇₋₁₆ aralquilo, un grupo C₁₋₆ alquil-carbonilo, un grupo C₆₋₁₄ aril-carbonilo, un grupo C₇₋₁₆ aralquil-carbonilo, un grupo de anillo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros carbonilo, un grupo de anillo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros carbonilo, un grupo C₁₋₆ alcoxi-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-C₁₋₆ alquil-carbamoilo, un grupo mono- o di-C₇₋₁₆ aralquil-carbamoilo, un grupo C₁₋₆ alquilsulfonilo, y un grupo C₆₋₁₄ arilsulfonilo, todos los cuales opcionalmente tienen 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre los Sustituyentes Grupo B".

Ejemplos apropiados del grupo hidroxilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo hidroxilo, un grupo C₁₋₆ alcoxi, un grupo C₂₋₆ alquenilo (por ejemplo, alilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo), un grupo C₃₋₁₀ cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), un grupo C₆₋₁₄ arilo (por ejemplo, fenilo, naftilo), un grupo C₇₋₁₆ aralquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo), un grupo C₁₋₆ alquil-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pivaloilo), un grupo C₆₋₁₄ aril-carbonilo (por ejemplo, benzoilo), un grupo C₇₋₁₆ aralquil-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo), un grupo de anillo

heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros carboniloxi (por ejemplo, nicotinoiloxi), un grupo de anillo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros carboniloxi (por ejemplo, piperidinilcarboniloxi), un grupo C₁₋₆ alcoxi-carboniloxi (por ejemplo, tert-butoxicarboniloxi), un grupo de anillo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros oxi (por ejemplo, piridiloxi), un grupo carbamoiloxi, un grupo C₁₋₆ alquil-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi), un grupo C₇₋₁₆ aralquil-carbamoiloxi (por ejemplo, bencilcarbamoiloxi), un grupo C₁₋₆ alquilsulfoniloxi (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi), y un grupo C₆₋₁₄ arilsulfoniloxi (por ejemplo, fenilsulfoniloxi).

[0034]

Ejemplos de un "grupo opcionalmente sustituido sulfanilo " de Sustituyentes Grupo A incluyen un grupo sulfanilo que opcionalmente tiene "un sustituyente seleccionado entre un grupo C₁₋₆ alquilo, un grupo C₂₋₆ alquenilo, un grupo C₃₋₁₀ cicloalquilo, un grupo C₆₋₁₄ arilo, un grupo C₇₋₁₆ aralquilo, un grupo C₁₋₆ alquil-carbonilo, un grupo C₆₋₁₄ aril-carbonilo, y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, todos los cuales opcionalmente tienen 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre los Sustituyentes Grupo B", y un grupo sulfanilo halogenado.

Ejemplos apropiados de grupo sulfanilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo sulfanilo (-SH), un grupo C₁₋₆ alquiltio, un grupo C₂₋₆ alqueniltio (por ejemplo, aliltio, 2-buteniltio, 2-penteniltio, 3-hexeniltio), un grupo C₃₋₁₀ cicloalquiltio (por ejemplo, ciclohexiltio), un grupo C₆₋₁₄ ariltio (por ejemplo, feniltio, naftiltio), un grupo C₇₋₁₆ aralquiltio (por ejemplo, benziltio, fenetiltio), un grupo C₁₋₆ alquil-carboniltio (por ejemplo, acetiltio, propioniltio, butiriltio, isobutiriltio, pivaloiltio), un grupo C₆₋₁₄ aril-carboniltio (por ejemplo, benzoiltio), un grupo de anillo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros tio (por ejemplo, piridiltio), y un grupo tio halogenado (por ejemplo, pentafluorotio).

Ejemplos de un "grupo C₃₋₁₀ cicloalquiloxi " tal como se emplea en la presente invención, incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, y ciclooctiloxi.

Ejemplos de un "grupo C₁₋₆ alquiltio grupo" tal como se emplea en la presente invención, incluyen metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, sec-butiltio, tert-butiltio, pentiltio, y hexiltio.

[0035]

Ejemplos de un "grupo sililo opcionalmente sustituido" de Sustituyente Grupo A incluyen un grupo sililo que opcionalmente tiene "1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo C₁₋₆ alquilo, un grupo C₂₋₆ alquenilo, un grupo C₃₋₁₀ cicloalquilo, un grupo C₆₋₁₄ arilo, y un C₇₋₁₆ aralquilo, todos los cuales opcionalmente tienen 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre los Sustituyentes Grupo B".

Ejemplos apropiados del grupo sililo opcionalmente sustituido incluyen un tri-C₁₋₆ alquilsililo (por ejemplo, trimetilsililo, tert-butil(dimetil)sililo).

[0036]

A continuación se define en detalle cada símbolo en la fórmula (I).

R¹ es preferentemente OH o OR_y.

R_y es preferentemente un grupo C₁₋₆ alquilo.

R¹ es más preferentemente OH.

R² y R³ son preferentemente igual o diferente, y son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo).

R² y R³ son más preferentemente iguales o diferentes, y son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo C₁₋₃ alquilo (por ejemplo, metilo).

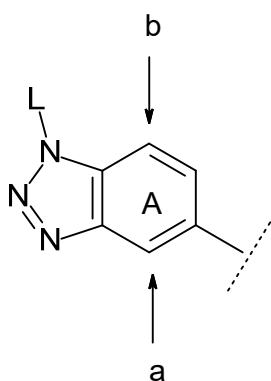
En forma particularmente preferente, R² y R³ son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

X es preferentemente C(=O).

[0037]

El "anillo benceno" del "un anillo benceno que puede tener uno o más sustituyentes adicionales" indicado como anillo A puede estar adicionalmente sustituido con, por ejemplo, uno o más sustituyentes seleccionados entre Grupo Sustituyente A como se ha definido, y el número de sustituyente es, por ejemplo, 1 a 3. Cuando el número del sustituyente es dos o más, tales sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

En este caso, cuando el anillo benceno del anillo A tiene uno o más sustituyentes adicionales, dicha posición de sustitución preferentemente incluye una posición seleccionada entre las posiciones a y b indicadas por las siguientes flechas:



donde los símbolos en la fórmula son como se definen precedentemente.

[0038]

el Anillo A es preferentemente un anillo benceno que puede tener uno o más sustituyentes adicionales de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes (seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo C₁₋₃ alquilo), o un grupo C₁₋₃ alcoxi opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes (seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo C₁₋₃ alquilo).

También preferentemente, el anillo A es un anillo benceno que puede tener uno o más sustituyentes adicionales de 1 to 3 sustituyentes seleccionados entre:

- (a) un grupo C₁₋₆ alquilo (por ejemplo, metilo); y
- (b) un grupo C₁₋₆ alcoxi (por ejemplo, metoxi).

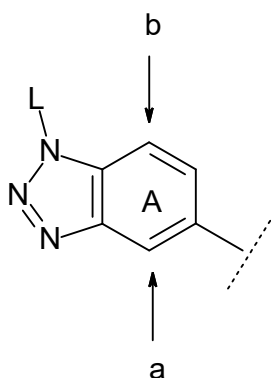
[0039]

Más preferentemente, el anillo A es un anillo benceno que tiene uno o más sustituyentes adicionales de un sustituyente seleccionado entre :

- (a) un grupo C₁₋₃ alquilo (por ejemplo, metilo); y
- (b) un grupo C₁₋₃ alcoxi (por ejemplo, metoxi).

[0040]

Acá, la posición de sustitución en el anillo benceno del anillo A es preferentemente una posición a o b indicadas por las siguientes flechas:



donde los símbolos en la fórmula son como se definen precedentemente.

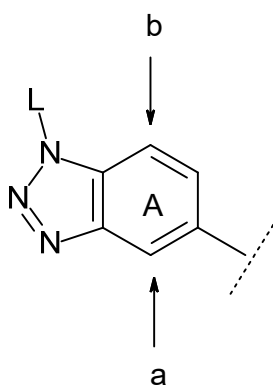
[0041]

En otra realización, el anillo A es más preferentemente un anillo benceno que tiene uno o más sustituyentes adicionales de 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre:

- (a) un grupo C₁₋₃ alquilo (por ejemplo, metilo); y
- (b) un grupo C₁₋₃ alcoxi (por ejemplo, metoxi).

[0042]

Acá, la una o más posiciones de sustitución en el anillo benceno del anillo A es preferentemente una posición seleccionada entre las posiciones a y b indicadas por las siguientes flechas:



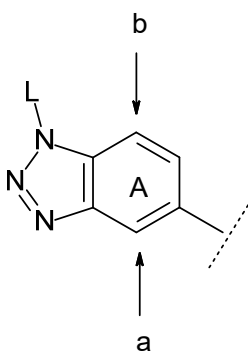
donde los símbolos en la fórmula son como se definen precedentemente.

[0043]

En esta forma de realización, el anillo A es también preferentemente un anillo benceno que tiene un sustituyente adicional de un grupo C₁₋₃ alquilo (por ejemplo, metilo).

[0044]

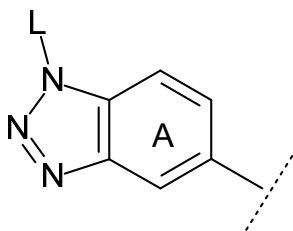
Acá, la posición de sustitución en el anillo benceno del anillo A es preferentemente la posición A indicada por la flecha siguiente:



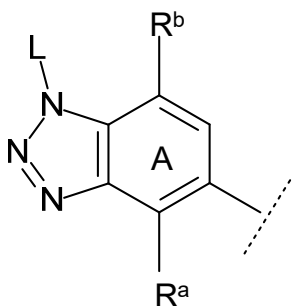
donde los símbolos en la fórmula son como se definen precedentemente.

[0045]

Una subestructura representada por la fórmula siguiente:



donde los símbolos en la fórmula son como se definen precedentemente,
es preferentemente una subestructura representada por la fórmula siguiente:



donde

R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo;

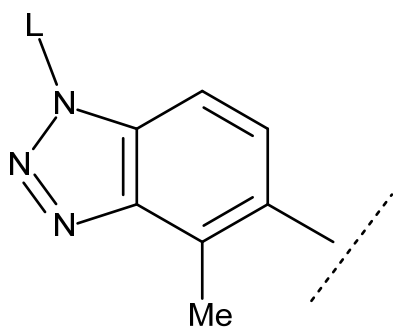
R^b representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alcoxi; y

L tiene el mismo significado que se describe precedentemente.

[0046]

Acá, R^a es preferentemente un grupo C_{1-3} alquilo (por ejemplo, metilo), y más preferentemente metilo. R^b es preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-3} alcoxi (por ejemplo, metoxi).

También preferentemente, el anillo A es una subestructura representada por la fórmula siguiente:



[0047]

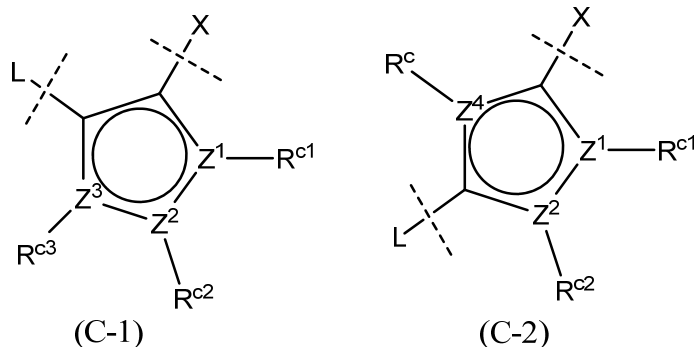
El "anillo benceno" de "un anillo benceno que puede tener uno o más sustituyentes adicionales" indicado como anillo B puede tener uno o más sustituyentes adicionales, por ejemplo, un sustituyente seleccionado entre Grupo Sustituyente A descrito precedentemente, y el número del sustituyente es, por ejemplo, 1 a 3. Cuando el número del sustituyente es dos o más, esos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

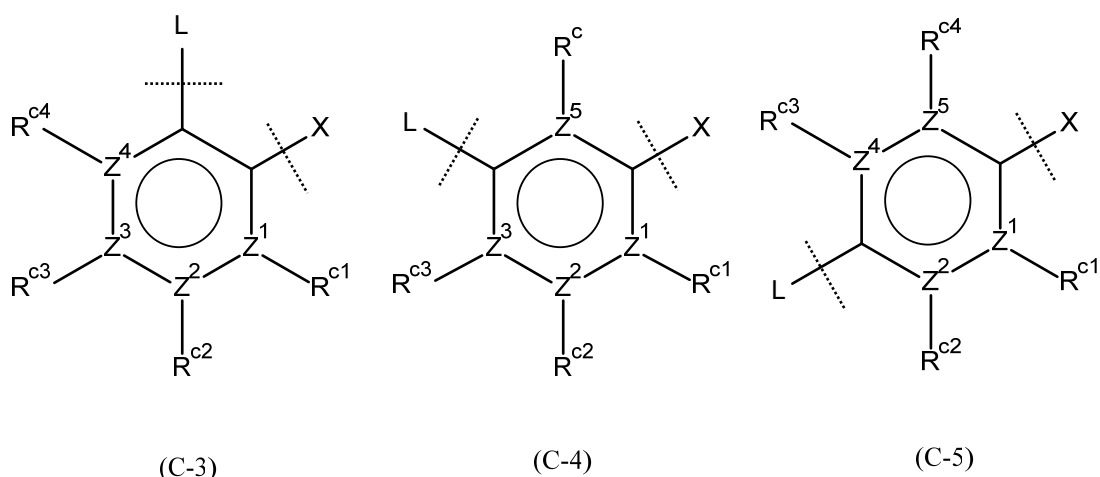
El anillo B es preferentemente un anillo benceno que puede tener uno o más sustituyentes adicionales de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo ciano, un grupo C₁₋₃ alquilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes (seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo C₁₋₃ alcoxi), o un grupo C₁₋₃ alcoxi opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes (seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo C₁₋₃ alcoxi).

El anillo B es más preferentemente un anillo benceno que no tiene un sustituyente adicional. Acá, "que no tiene un sustituyente adicional" indica que el anillo B es igual al anillo B descrito en la fórmula I y no tiene un sustituyente distinto de los sustituyentes en el anillo B descrito en la fórmula I.

[0048]

El "anillo aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que puede contener uno o más heteroátomos en el anillo" indicado como el anillo C es preferentemente un anillo representado por la fórmula siguiente:





[0049]

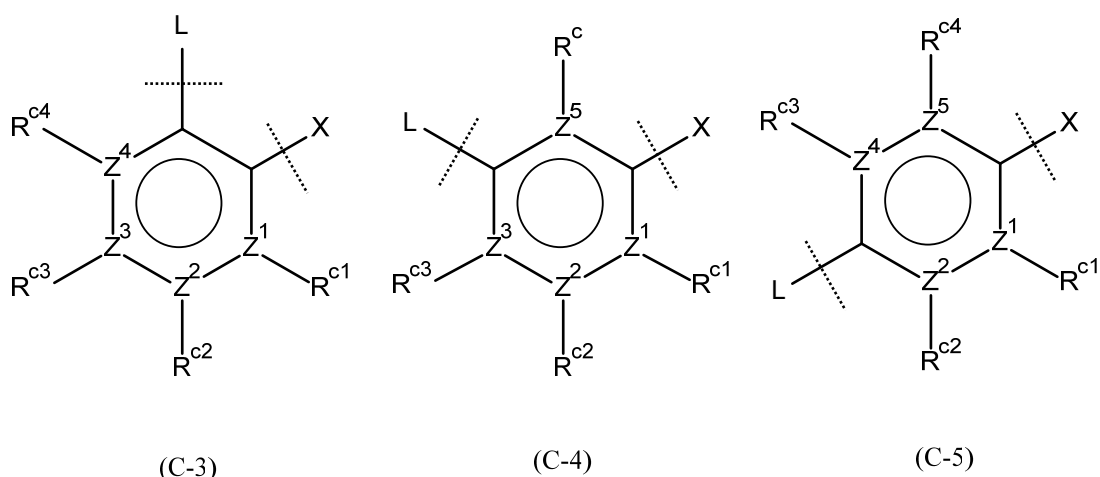
donde Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 y Z^5 , que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

R^c representa H, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente halogenado, un grupo C_{1-6} alcoxi opcionalmente halogenado, o un grupo C_{3-10} cicloalquilo; y

R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} y R^{c4} , que pueden ser iguales o diferentes, son H, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente halogenado, un grupo C_{1-6} alcoxi opcionalmente halogenado, o un grupo C_{3-10} cicloalquilo; o dos radicales adyacentes de R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} y R^{c4} pueden unirse para formar un anillo opcionalmente sustituido, con la salvedad de que cuando Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 o Z^5 es un átomo de nitrógeno, R^c , R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} o R^{c4} no está presente.

Además, las fórmulas (C-1) a (C-5) se unen a X y L en la fórmula (I) en ciertas posiciones de unión.

Preferentemente, el anillo C es cualquiera de los grupos representados por las fórmulas siguientes:



donde Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 y Z^5 , que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno.

También preferentemente, el anillo C es un grupo donde Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 y Z^5 son cada uno un átomo de carbono; y R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} y R^{c4} , que pueden ser iguales o diferentes, son H, o un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente halogenado, un grupo C_{1-6} alcoxi opcionalmente halogenado, o un grupo C_{3-10} cicloalquilo; o dos radicales adyacentes de R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} y R^{c4} pueden unirse para formar un anillo opcionalmente sustituido,

También preferentemente, el anillo C es un anillo representado por la fórmula (C-5), y es un grupo donde dos radicales adyacentes de R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} y R^{c4} pueden unirse para formar un anillo saturado opcionalmente sustituido.

El "anillo saturado" del "un anillo saturado opcionalmente sustituido" significa un anillo C_{5-8} cicloalquilo o un anillo heterocíclico saturado, y tal anillo heterocíclico saturado significa un anillo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros que contiene, más que átomos de carbono, entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno como átomos constituyentes del anillo. Entre los ejemplos preferidos de los mismos se incluyen un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros (por ejemplo,

tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,3-dioxolano, morfolina). Más preferentemente, es tetrahidropirano opcionalmente sustituido o morfolina opcionalmene sustituida.

El sustituyente en "un anillo saturado opcionalmente sustituido" significa 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan entre un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxí, un grupo oxo, un grupo C₁₋₆ alquilo opcionalmente halogenado, un grupo C₁₋₆ alcoxi opcionalmente halogenado, un grupo C₃₋₁₀ cicloalquilo, y un grupo C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₆ alquilo .

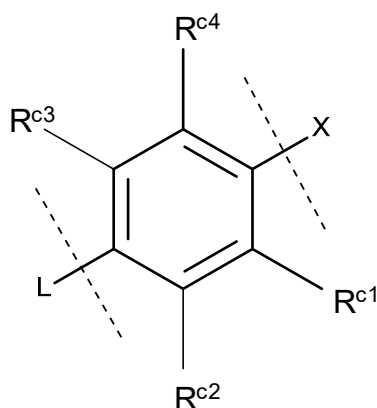
Más preferentemente, el anillo C es un anillo representado por la fórmula (C-5), donde todos los Z¹, Z², Z⁴ y Z⁵ son átomos de carbono; y en una de las combinaciones, R^{c1} y R^{c2} o R^{c3} y R^{c4}, los dos grupos pueden ser iguales o diferentes, y son H, o un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxí, un grupo C₁₋₆ alquilo opcionalmente halogenado, un grupo C₁₋₆ alcoxi opcionalmente halogenado, o un grupo C₃₋₁₀ cicloalquilo; y en la otra combianción, dos radicales adyacentes de R^{c1}, R^{c2}, R^{c3} y R^{c4} se unen para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene, el lugar de átomos de carbono, entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno como átomos constituyentes del anillo.

El anillo heterocíclico descrito precedentemente puede ser un anillo heterocíclico aromático o un anillo heterocíclico no aromático . Ejemplos del anillo heterocíclico aromático incluyen, entre los descritos como el anillo heterocíclico aromático monocíclico mencionado precedentemente, por ejemplo, piridilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, triazolilo, y tienilo. Ejemplos del anillo heterocíclico no aromático incluyen, entre el anillo heterocíclico no aromático monocíclico mencionado precedentemente, losque son de 5 o 6 miembros, tal como tetrahidrotienilo, tetrahidrofuranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tetrahidroisotiazolilo, tetrahidrooxazolilo, tetrahidroisoxazolilo,

piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropiridinilo, dihidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo, y tetrahidropiridazinilo. Preferentemente, es tetrahydrofurano o morfolina.

Cuando el anillo descrito precedentemente está sustituido, puede estar sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan entre un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo C₁₋₆ alquilo opcionalmente halogenado, un grupo C₁₋₆ alcoxi opcionalmente halogenado, un grupo C₃₋₁₀ cicloalquilo, y un grupo C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₆ alquilo.

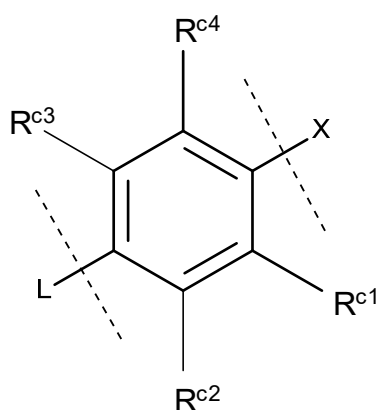
Más específicamente, el anillo C es preferentemente un grupo representado por la fórmula siguiente:



donde

R^{c1} y R^{c4}, que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno, un grupo C₁₋₆ alquilo opcionalmente halogenado, un átomo de cloro, un grupo C₁₋₆ alcoxi opcionalmente halogenado, o un átomo de flúor, y R^{c2} y R^{c3} son cada uno un átomo de hidrógeno.

Más específicamente, el anillo C es preferentemente un grupo representado por la fórmula siguiente:



donde

R^{c1} y R^{c4} , que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, o un átomo de cloro, y R^{c2} y R^{c3} son cada uno un átomo de hidrógeno.

[0050]

L es preferentemente $-(CR^4R^5)_n-Y^1-(CR^6R^7)_m-Y^2-*$

donde * representa la unión al anillo C;

n es un entero de 2 o más y 4 o menos;

m es un entero de 1 o más y 4 o menos;

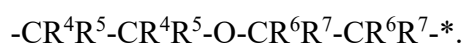
R^4 y R^5 , que pueden ser iguales o diferentes entre sí, son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, OH, un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido o un grupo C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido, o R^4 y R^5 se unen para formar un grupo C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido, y una pluralidad de R^4 o una pluralidad de R^5 pueden ser iguales o diferentes entre sí, y los R^4 o R^5 adyacentes pueden unirse para formar una unión doble;

R^6 y R^7 , que pueden ser iguales o diferentes entre sí, son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, OH, un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido o un grupo C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido, o R^6 y R^7 se unen para formar un grupo C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido, y cuando m es 2 o más, una pluralidad de R^6 o una pluralidad de R^7 pueden ser iguales o diferentes entre sí, y los R^6 o R^7 adyacentes pueden unirse para formar una unión doble;

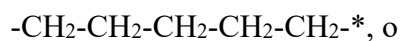
Y^1 y Y^2 , que pueden ser iguales o diferentes, son una unión, un átomo de oxígeno o NR^8 , con la salvedad de que cuando Y^1 es una unión, m es 1 o 4; y

R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido.

También preferentemente, L es cualquiera de los grupos representados por las fórmulas siguientes:



Más preferentemente, L es



[0051]

Ejemplos del compuesto representado por la fórmula (I) (en adelante también mencionados como compuesto (I)) incluyen los siguientes Compuestos A a D, o una sal del mismo.

[Compuesto A]

A compuesto o una sal del mismo, en donde:

R^1 es OH;

R^2 y R^3 , que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido;

X es $C(=O)$;

el anillo A es un anillo benceno que puede tener uno o más sustituyentes adicionales;

el anillo B es un anillo benceno que puede tener uno o más sustituyentes adicionales;

el anillo C es un anillo benceno opcionalmente sustituido; y



$-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{O}-\text{CR}^6\text{R}^7-*$; o

$-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{O}-\text{CR}^6\text{R}^7-\text{CR}^6\text{R}^7-*$.

[0052]

[Compuesto B]

Un compuesto o una sal del mismo, en donde:

R^1 es NHRy ;

Ry es un grupo cíclico opcionalmente sustituido;

R^2 y R^3 , que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno o un grupo

C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido;

X es $\text{C}(=\text{O})$;

el anillo A es un anillo benceno que puede tener uno o más sustituyentes adicionales;

el anillo B es un anillo benceno que puede tener uno o más sustituyentes adicionales;

el anillo C es un anillo benceno opcionalmente sustituido; y

L es $-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{CR}^6\text{R}^7-\text{CR}^6\text{R}^7-\text{CR}^6\text{R}^7-\text{CR}^6\text{R}^7-*$;

$-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{CR}^6\text{R}^7-*$;

$-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{CR}^6\text{R}^7-\text{O}-*$;

$-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{O}-\text{CR}^6\text{R}^7-*$; o

$-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{O}-\text{CR}^6\text{R}^7-\text{CR}^6\text{R}^7-*$.

[0053]

[Compuesto C]

Un compuesto o una sal del mismo, en donde:

R^1 es OH ;

R^2 y R^3 , que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno o un grupo

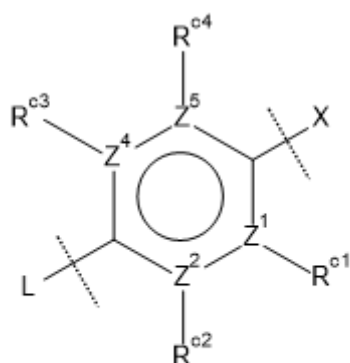
C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido;

X es $\text{C}(=\text{O})$;

el anillo A es un anillo benceno que puede tener uno o más sustituyentes adicionales;

el anillo B es un anillo benceno que puede tener uno o más sustituyentes adicionales;

el anillo C es un grupo representado por la fórmula siguiente:



(C-5)

[0054]

donde todos los Z^1 , Z^2 , Z^4 y Z^5 son átomos de carbono; y en una de las combinaciones, R^{c1} y R^{c2} o R^{c3} y R^{c4} , los dos grupos, que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno, o un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente halogenado, un grupo C_{1-6} alcoxi opcionalmente halogenado, o un grupo C_{3-10} cicloalquilo; y en la otra combinación, dos radicales adyacentes de R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} y R^{c4} se unen para formar un anillo opcionalmente sustituido; y

L es $-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-CR^6R^7-CR^6R^7-CR^6R^7-*$;
 $-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-*$;
 $-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-O-*$;
 $-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-*$; o
 $-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-CR^6R^7-*$.

[0055]

[Compuesto D]

Un compuesto o una sal del mismo, en donde:

R^1 es OR_y ;

R_y es un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido;

R^2 y R^3 , que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido;

X es C(=O);

el anillo A es un anillo benceno que puede tener uno o más sustituyentes adicionales;

el anillo B es un anillo benceno que puede tener uno o más sustituyentes adicionales;

el anillo C es un anillo benceno opcionalmente sustituido; y

L es $-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-CR^6R^7-CR^6R^7-CR^6R^7-*$;

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-*$;

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^6R^7-O-*$;

$-CR^4R^5-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-*$; o

$-CR^4R^5-CR^4R^5-O-CR^6R^7-CR^6R^7-*$.

[0056]

Preferentemente, el compuesto (I) es Compuesto A o una sal del mismo.

Ejemplos específicos de compuesto (I) incluyen compuestos de los Ejemplos 1 a 68 y sales de los mismos.

[0057]

Cuando el compuesto (I) es una sal, los ejemplos abarcan sales metálicas, sales de amonio, sales con bases orgánicas, sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos y sales con aminoácidos básicos o ácidos. Los ejemplos de sales metálicas apropiadas abarcan sales de metales alcalinos, por ejemplo, sodio o potasio, sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, calcio, magnesio o bario, y sales de aluminio. Los ejemplos de sales con bases orgánicas apropiadas abarcan sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, diciclohexilamina o N,N'-dibenciletilendiamina. Los ejemplos de sales con ácidos inorgánicos apropiadas abarcan sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Los ejemplos de sales con ácidos orgánicos apropiadas abarcan sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico. Los ejemplos de

sales con aminoácidos básicos apropiadas abarcan sales con arginina, lisina u ornitina y los ejemplos de sales con aminoácidos ácidos apropiadas abarcan sales con ácido aspártico o ácido glutámico. Entre ellas, se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, cuando en el compuesto hay un grupo funcional ácido, esto abarca, por ejemplo, sales inorgánicas como sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio o potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio, magnesio o bario), sales de amonio y similares, y cuando en el compuesto hay un grupo funcional básico, esto abarca, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico y sales con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico.

Cuando el compuesto (I) presenta isómeros, por ejemplo, tautómeros, enantiómeros, estereoisómeros, regioisómeros o rotámeros, la invención abarca los isómeros individuales y las mezclas de dos de ellos. Además, cuando el compuesto (I) presenta enantiómeros, esto abarca los enantiómeros individuales resueltos a partir de racematos.

El compuesto (I) puede ser un cristal, lo cual abarca las formas cristalinas individuales y las mezclas de éstas.

El compuesto (I) puede ser un co-cristal o una sal de un co-cristal farmacéuticamente aceptable. En la presente, un co-cristal o una sal de un co-cristal abarcan un material cristalino compuesto por dos o más sólidos individuales a temperatura ambiente, cada uno de los cuales presenta sendas propiedades físicas (por ejemplo, estructura, punto de fusión, calor de fusión, higroscopicidad, solubilidad o estabilidad). Un co-cristal o una sal de un co-cristal pueden producirse según métodos de co-cristalización conocidos.

El compuesto (I) puede ser un solvato (por ejemplo, un hidrato) o un no solvato (por ejemplo, un no hidrato), cualquiera de los cuales está incluido dentro de la definición.

El compuesto (I) también abarca los productos deuterados obtenidos mediante la sustitución de ^1H por ^2H (D).

El compuesto (I) también abarca los compuestos marcados o sustituidos con isótopos (por ejemplo, ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S o ^{125}I). Por ejemplo, los compuestos marcados o sustituidos con isótopos pueden usarse como marcadores en una tomografía por emisión de positrones (TEP) y pueden ser útiles en campos como el diagnóstico médico.

[0058]

A continuación se describe un método para producir un compuesto de la invención.

Los ingredientes y los reactivos usados en cada paso del siguiente método de producción y los compuestos obtenidos pueden adoptar la forma de sales. Los ejemplos de sales abarcan sales idénticas o similares a las mencionadas para el compuesto de la invención.

Cuando un compuesto obtenido en un paso es un compuesto libre, puede transformárselo en una sal de interés según métodos conocidos. Por otro lado cuando un compuesto obtenido un paso es una sal, puede transformárselo en una forma libre o en otra sal de interés según métodos conocidos.

Un compuesto obtenido en un paso puede seguir siendo una solución de reacción o puede usárselo en una reacción subsiguiente después de obtenérselo en bruto. Como alternativa, un compuesto obtenido en un paso puede aislarse y/o purificarse a partir de una mezcla de reacción según métodos conocidos, por ejemplo, concentración, cristalización, destilación, extracción con solventes, destilación fraccionada o cromatografía. Un compuesto racémico puede separarse en compuestos quirales usando una columna quiral.

Cuando los ingredientes y los reactivos usados en un paso están disponibles comercialmente, puede empleárselos sin modificaciones.

La duración de una reacción en un paso puede variar en función de los reactivos y los solventes usados, pero normalmente es de entre 1 minuto y 7 días, preferiblemente entre 10 minutos y 8 horas, de no haber una aclaración específica.

La temperatura de una reacción en un paso puede variar en función de los reactivos y los solventes usados, pero normalmente es de entre -78°C y 300°C, preferiblemente entre -78°C y 150°C, de no haber una aclaración específica.

La presión de una reacción en un paso puede variar en función de los reactivos y los solventes usados, pero normalmente es de entre 1 y 20 atmósferas, preferiblemente entre 1 y 3 atmósferas, de no haber una aclaración específica.

Pueden usarse aparatos de síntesis con microondas en las reacciones en cada paso, por ejemplo, un dispositivo Initiator de Biotage. La temperatura de la reacción puede variar en función de los reactivos y los solventes usados, pero normalmente varía entre la temperatura ambiente y 300°C, preferiblemente entre 50°C y 250°C, de no haber una aclaración específica. La duración de la reacción puede variar en función de los reactivos y los solventes usados, pero normalmente es de entre 1 minuto y 48 horas, preferiblemente entre 1 minuto y 8 horas, de no haber una aclaración específica.

En las reacciones en cada paso, los reactivos se emplean en una cantidad de entre 0,5 y 20 equivalentes, preferiblemente entre 0,8 y 5 equivalentes con relación a un sustrato, de no haber una aclaración específica. Cuando se emplea un reactivo como catalizador, se lo usa en una cantidad de entre 0,001 y 1 equivalente, preferiblemente entre 0,01 y 0,2 equivalentes con relación a un sustrato. Cuando un reactivo también actúa como solvente en una reacción, se lo usa en una cantidad apropiada para este fin.

[0059]

Las reacciones en cada paso pueden realizarse en ausencia o presencia de solventes apropiados, de no haber una aclaración específica. Los ejemplos de solventes apropiados abarcan los descriptos en los ejemplos y los siguientes:

alcoholes: metanol, etanol, alcohol terbutílico, 2-metoxietanol o similares;

éteres: éter dietílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, éter metil ciclopentílico o similares;

hidrocarburos aromáticos: clorobenceno, tolueno, xileno o similares;

hidrocarburos saturados: ciclohexano, hexano o similares;

amidas: N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona o similares;

hidrocarburos halogenados: diclorometano, dicloroetano, tetracloruro de carbono o similares;

nitrilos: acetonitrilo o similares;

sulfóxidos: dimetilsulfóxido o similares;

bases orgánicas aromáticas: piridina o similares;

anhídridos de ácidos: anhídrido acético o similares;

ácidos orgánicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético o similares;

ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o similares;

ésteres: acetato de etilo o similares;

cetonas: acetona, metil etil cetona o similares;

agua.

Pueden combinarse dos o más de los solventes descriptos con anterioridad en una proporción apropiada para el uso.

[0060]

Las reacciones en cada paso pueden realizarse en ausencia o presencia de bases, que abarcan las que se detallan a continuación y las descriptas en los ejemplos:

bases inorgánicas: hidróxido de sodio, fosfato de potasio, fosfato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de cesio, bicarbonato de sodio o similares;

bases orgánicas: trietilamina, dietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno, imidazol, piperidina, trimetilsilanolato de potasio o similares;

alcóxidos metálicos: etóxido de sodio, terbutóxido de potasio o similares;
hidruros de metales alcalinos: hidruro de sodio o similares;
amidas metálicas: amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio o similares;
litios orgánicos: n-butil litio o similares.

[0061]

Cuando se emplea un ácido o un catalizador ácido en una reacción en un paso, por ejemplo, se usan los ácidos o los catalizadores ácidos que se detallan a continuación o los descritos en los ejemplos:

ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico o similares;

ácidos orgánicos: ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 10-alcanforsulfónico o similares; y

ácidos de Lewis: complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico, ioduro de cinc, cloruro de aluminio anhidro, cloruro de cinc anhidro, cloruro de titanio, cloruro de hierro anhidro o similares.

[0062]

Las reacciones en cada paso se realizan según métodos conocidos, por ejemplo, los descritos en The Fifth Series of Experimental Chemistry, vol. 13 a 19 (editor: The Chemical Society of Japan), The New Experimental Chemistry, vol. 14 y 15 (editor: The Chemical Society of Japan), Fine Organic Chemistry, Revised, 2ª edición (L. F. Tietze, Th. Eicher, Nankodo), Organic Name Reactions, The Reaction Mechanism and Essence, edición revisada (Hideo Togo, Kodansha), Organic Synthesis, volúmenes colectivos I a VII (John Wiley & Sons, Inc.), Modern Organic Synthesis in the Laboratory, A Collection of Standard Experimental Procedures (autor: Jie Jack Li, publicado por la Universidad de Oxford), Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, vol. 1 a 14 (Elsevier, Inc.), Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (traducido por Kiyoshi Tomioka, publicado por Kagakudojin),

Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), publicado en 1989, o similares, o según los métodos descriptos en los ejemplos.

[0063]

Cuando se realiza una reacción de hidrólisis en un paso, se emplea un ácido o una base como reactivo. Además, cuando se realiza una reacción de hidrólisis ácida con un éster de terbutilo, puede agregarse ácido fórmico, trietilsilano o similares para capturar reductivamente los cationes de terbutilo producidos secundariamente.

Cuando se realiza una reacción de esterificación, amidación o ureación en un paso, los ejemplos de reactivos que pueden usarse abarcan formas de haluros de acilos como cloruros o bromuros ácidos y ácidos carboxílicos activados en forma de anhídridos ácidos, ésteres activos, ésteres sulfúricos o similares. Los ejemplos de activadores para ácidos carboxílicos abarcan agentes de condensación basados en carbodiimida como clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSCD), agentes de condensación basados en triazina como cloruro de n-hidrato de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM), agentes de condensación basados en ésteres de carbonato como 1,1-carbonildiimidazol (CDI), difenilfosforilazida (DPPA), sal de benzotriazol-1-iloxi-trisdimetilaminofosfonio (reactivo BOP), ioduro de 2-cloro-1-metil-piridinio (reactivo de Mukaiyama), cloruro de tionilo, haloformiatos de alquilo inferiores como cloroformiato de etilo, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), tetrafluoroborato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-benzotriazol (TBTU), ácido sulfúrico y combinaciones de éstos. Cuando se emplea un agente de condensación a base de carbodiimida, en la reacción pueden agregarse aditivos como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), N-hidroxisuccinimida (HOSu) o dimetilaminopiridina (DMAP).

[0064]

Cuando se realiza una reacción de alquilación en un paso, se emplea un electrófilo como un alquilo halogenado o un grupo sulfoniloxilo opcionalmente

sustituido (por ejemplo, metanosulfoniloxilo, etanosulfoniloxilo, trifluorometanosulfoniloxilo, bencenosulfoniloxilo, p-toluenosulfoniloxilo o similares), un nucleófilo (por ejemplo, una amina, un alcohol, un compuesto de metileno activo adyacente a un grupo que atrae electrones o similares) y una base (por ejemplo, una base orgánica, un alcóxido metálico, una base inorgánica o similares) como reactivos. Además, la alquilación puede realizarse después de transformar un alcohol en un éster activo, en presencia de un éter de silil enol y un ácido, por ejemplo, 1,1,1-trifluoro-N-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida. Además, la alquilación puede realizarse en presencia de un alcohol, un éter de silil enol y un ácido de Lewis.

[0065]

Las reacciones de protección o desprotección de grupos funcionales en cada paso se realizan según métodos conocidos, por ejemplo, los descritos en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª edición (autor: Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts), Wiley-Interscience, publicado en 2007; *Protecting Groups*, 3ª edición (autor: P. J. Kocienski), Thieme, publicado en 2004; o similares, o según los métodos descritos en los ejemplos.

Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilos en alcoholes o similares o grupos hidroxifenólicos abarcan grupos protectores de éteres como éter metoximetílico, éter bencílico, éter t-butildimetilsilílico o éter tetrahidropiránílico, grupos protectores de ésteres de carboxilato como éster de acetato, grupos protectores de ésteres de sulfonato como éster de metanosulfonato y grupos protectores de ésteres de carbonato como carbonato de t-butilo.

Los ejemplos de grupos protectores de carbonilos en aldehídos abarcan grupos protectores de acetales como dimetil acetal y grupos protectores de acetales cíclicos como 1,3-dioxano.

Los ejemplos de grupos protectores de carbonilos en cetonas abarcan grupos protectores de cetales como dimetil cetal, grupos protectores de cetales cíclicos como

1,3-dioxano, grupos protectores de oxima como O-metiloxima y grupos protectores de hidrazona como N,N-dimetilhidrazona.

Los ejemplos de grupos protectores de carboxilos abarcan grupos protectores de ésteres como éster metílico y grupos protectores de amidas como N,N-dimetilamida.

Los ejemplos de grupos protectores de tioles abarcan grupos protectores de éteres como tioéter bencílico y grupos protectores de ésteres como éster de tioacetato, tiocarbonato o tiocarbamato.

Los ejemplos de grupos protectores de aminos y heterociclos aromáticos como imidazoles, pirroles o indoles abarcan grupos protectores de carbamatos como carbamato de bencilo o carbamato de terbutilo, grupos protectores de amidas como acetamida, grupos protectores de alquilaminas como N-trifenilmetilamina y grupos protectores de sulfonamidas como metanosulfonamida.

[0066]

Los grupos protectores pueden removerse según métodos conocidos, por ejemplo, usando ácidos, bases, luz ultravioleta, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio o un haluro de trialquilsililo (por ejemplo, ioduro o bromuro de trimetilsililo), según abordajes de reducción o métodos similares. Cuando un compuesto de éster alquílico se transforma en un compuesto de ácido carboxílico, la transformación puede basarse en el uso de una base fuerte (trimetilsilanolato de potasio), un catalizador de hidrógeno-paladio o un catalizador de paladio con valencia nula.

[0067]

Cuando se realiza una reacción de unión en un paso, los ejemplos de catalizadores metálicos que pueden usarse abarcan compuestos de paladio como acetato de paladio(II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), diclorobis(trietilfosfina)paladio(II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II); compuestos de níquel como tetrakis(trifenilfosfina)níquel (0); compuestos

de rodio como cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (dímero) o cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (III); compuestos de cobalto; compuestos de cobre como óxido de cobre o ioduro de cobre (I); y compuestos de platino. También puede agregarse un ligando de fosfina a la reacción, por ejemplo, trifenilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno o tri-*o*-tolilfosfina. También pueden agregarse bases a la reacción, por ejemplo, bases orgánicas, bases inorgánicas o similares.

Cuando se realiza una reacción de boración en un paso, los ejemplos de catalizadores metálicos que pueden usarse abarcan compuestos de paladio como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) o cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II). También pueden agregarse bases a la reacción, por ejemplo, bases orgánicas, bases inorgánicas o similares. Además, los ejemplos de fuentes de boro abarcan diborano de pinacol. Por otro lado, un grupo de éster de borato puede transformarse en un grupo de ácido bórico usando acetato de amonio y periodato de sodio como reactivos.

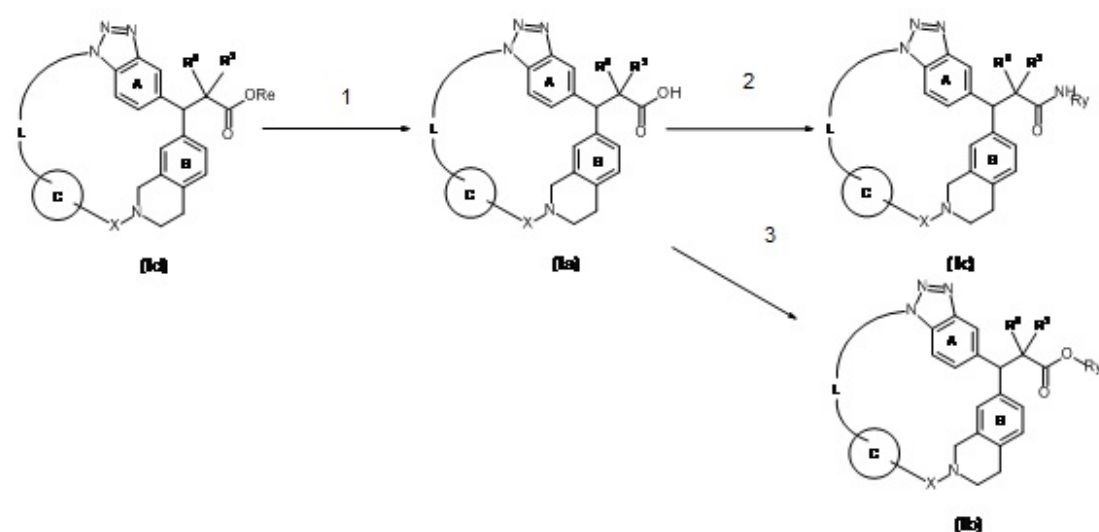
Cuando se realiza una reacción de cianación en un paso, los ejemplos de catalizadores metálicos que pueden usarse abarcan compuestos de paladio como acetato de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) o cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II); y cianuros como cianuro de sodio, cianuro de cinc o cianuro de cobre. También puede agregarse un ligando de fosfina a la reacción, por ejemplo, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno o polvo de cinc.

[0068]

El compuesto (I) puede producirse, por ejemplo, según cualquiera de los siguientes métodos.

Método de producción 1

El compuesto (Ia), el compuesto (Ib) o el compuesto (Ic), donde R¹ en el compuesto (I) es un grupo hidroxilo, ORy o NHRy, pueden producirse según el siguiente método:

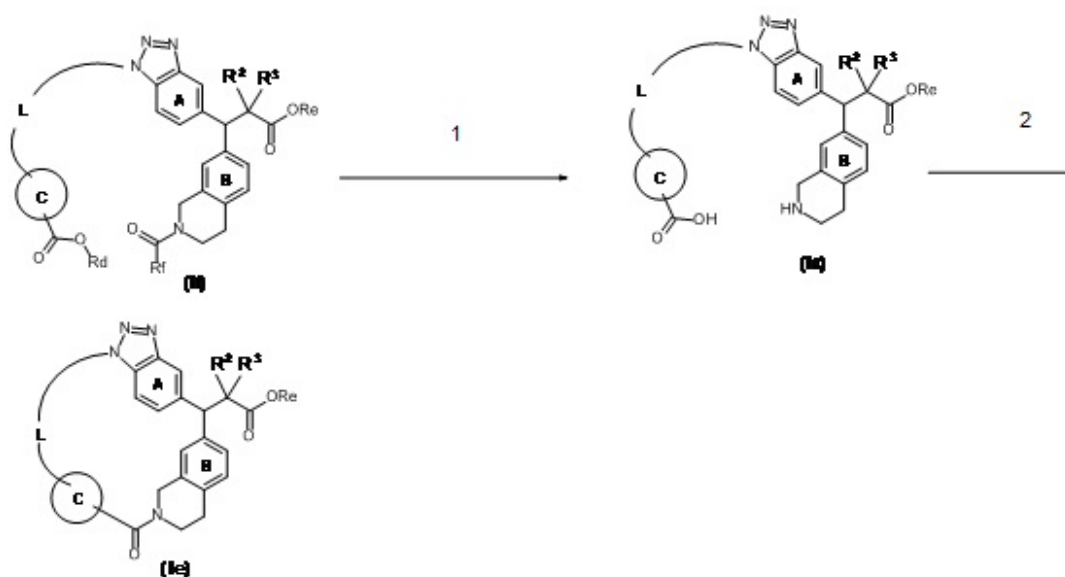


donde 1 representa una reacción de hidrólisis, 2 representa una reacción de amidación, 3 representa una reacción de alquilación, Re representa un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o terbutilo), un grupo alilo o un grupo bencilo y los otros símbolos son como se los definió con anterioridad.

[0069]

Método de producción 2

El compuesto (Ie), donde X en el compuesto (Id) es C(=O), puede producirse según el siguiente método:



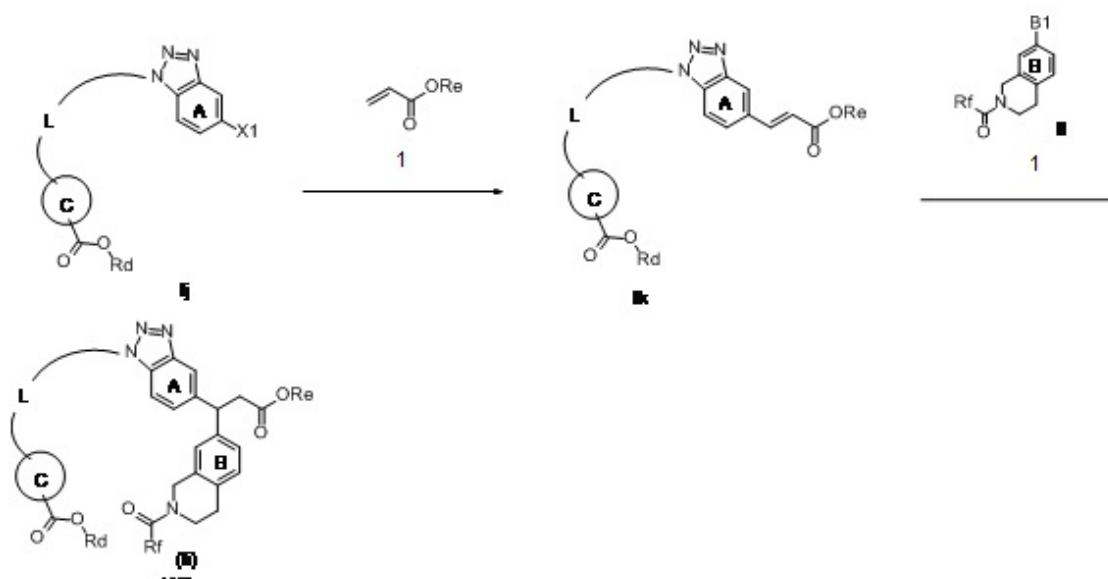
,

donde 1 representa una reacción de desprotección o hidrólisis, 2 representa una reacción de unión, Rd representa un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o terbutilo), un grupo alilo o un grupo bencilo, Rf representa un grupo terbutoxilo o un grupo benciloxilo y los otros símbolos son como se los definió con anterioridad.

[0070]

Método de producción 3

El compuesto (Ii), donde R² y R³ en el compuesto (If) son hidrógeno, puede producirse según el siguiente método:



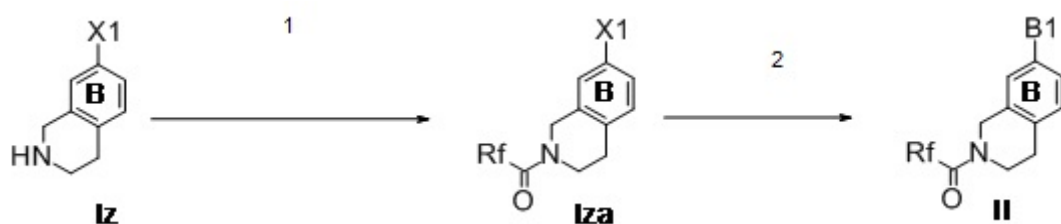
,

donde 1 representa una reacción de unión, X1 representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de iodo, un grupo sulfoniloxilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metanosulfoniloxilo, etanosulfoniloxilo, trifluorometanosulfoniloxilo, bencenosulfoniloxilo, p-toluenosulfoniloxilo o similares), B1 representa un grupo con boro (por ejemplo, trifluoroborato de potasio (-BF₃K), un grupo de ácido borónico (-B(OH)₂), un grupo de éster de borato (-B(OR')₂), donde R' representa un grupo alquilo C₁₋₆) o una versión cíclica de éstos (por ejemplo, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo o similares) y los otros símbolos son como se los definió con anterioridad.

[0071]

Método de producción 4

El compuesto (II) puede producirse según el siguiente método:

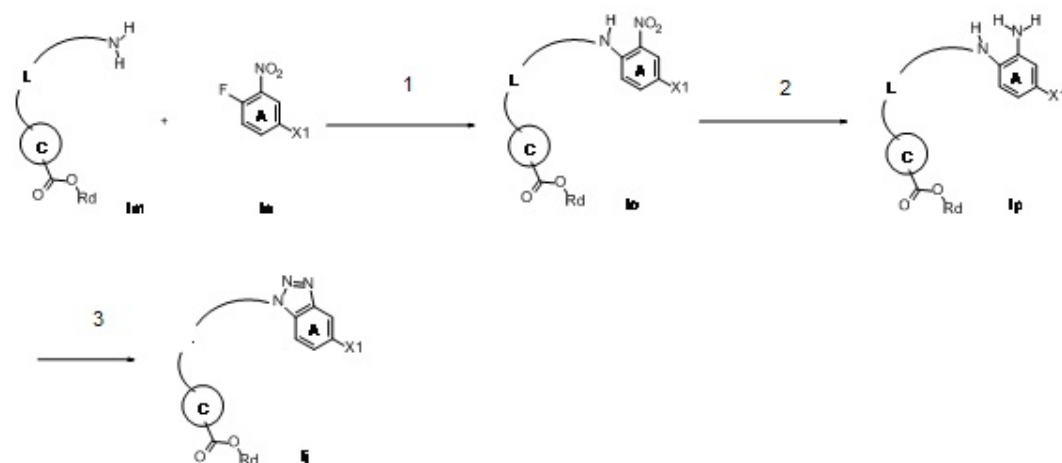


donde 1 representa una reacción de amidación o protección, 2 representa una reacción de boración y los otros símbolos en la fórmula son como se los definió con anterioridad.

[0072]

Método de producción 5

El compuesto (Ij) puede producirse según el siguiente método:

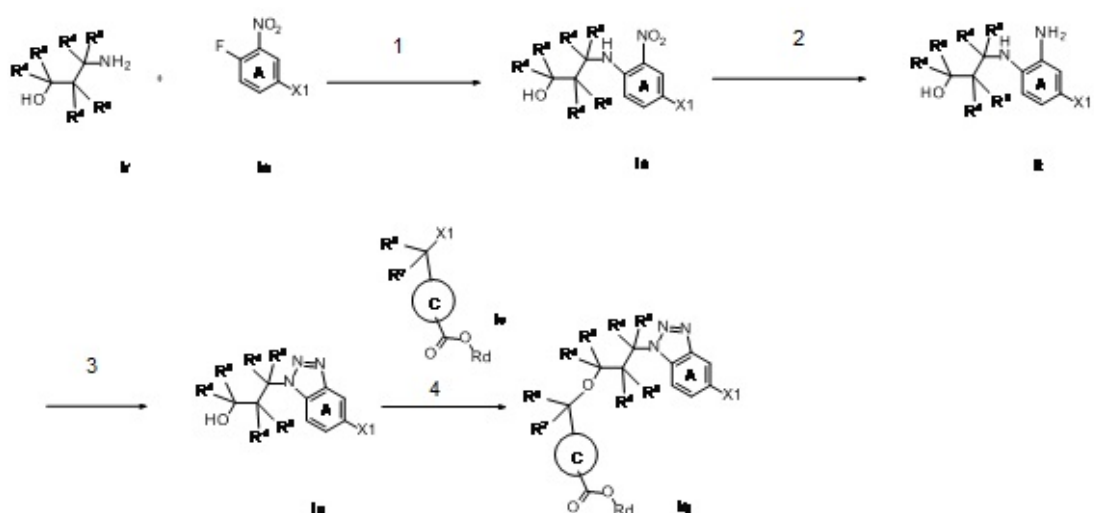


donde 1 representa una reacción de sustitución nucleofílica aromática, 2 representa una reacción de reducción, 3 representa una reacción de ciclado y los otros símbolos en la fórmula son como se los definió con anterioridad.

[0073]

Método de producción 6

El compuesto (Iq), donde L en el compuesto (Ij) es -CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-O-CR⁶R⁷-, puede producirse según el siguiente método:



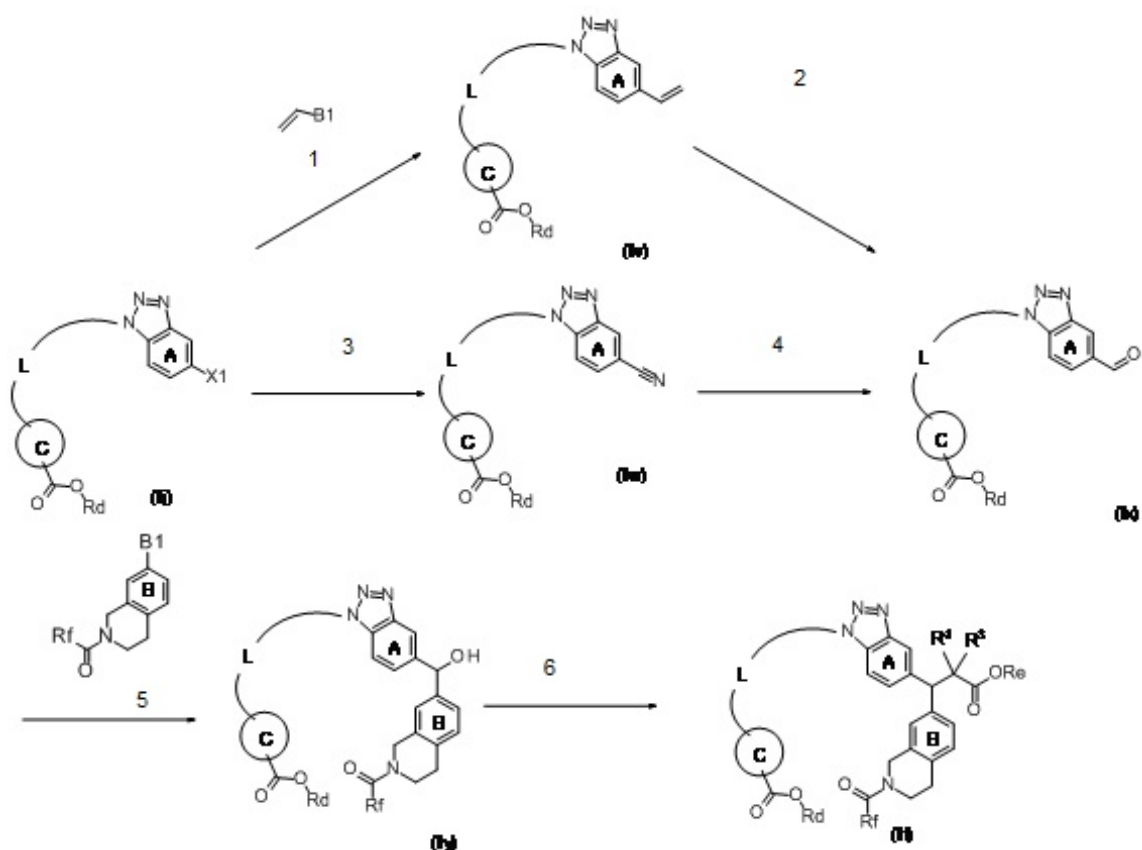
,

donde 1 representa una reacción de sustitución nucleofílica aromática, 2 representa una reacción reducción, 3 representa una reacción de ciclado, 4 representa una reacción de alquilación y los otros símbolos en la fórmula son como se los definió con anterioridad.

[0074]

Método de producción 7

El compuesto (If) puede producirse según el siguiente método:



,

donde 1 representa una reacción de unión, 2 representa una reacción de oxidación o una serie de reacciones de oxidación, reducción y oxidación, 3 representa una reacción de cianación, 4 representa una reacción de reducción, 5 representa una reacción de unión, 6 representa una reacción de alquilación y los otros símbolos en la fórmula son como se los definió con anterioridad.

[0075]

Además, en un paso de producción del compuesto (I) a partir de ingredientes y/o intermediarios apropiados, y de deseárselo, la síntesis puede realizarse en función de una reacción de reducción, una reacción de oxidación, una reacción de Wittig, una reacción de Horner-Emmons, una reacción de protección, una reacción de sustitución nucleofílica aromática, una reacción de adición nucleofílica con un carbanión, una reacción de Grignard, una reacción de azidación, una reacción de aminación reductiva, una reacción de reordenamiento de Claisen, una reacción de Mitsunobu, una reacción

de Wohl-Ziegler, una reacción de esterificación con un sulfonato, una reacción de Staudinger, una reacción de halogenación en un grupo hidroxilo, una reacción de deshidratación, una reacción de ciclado, una reacción de metátesis con cierre de anillos o una combinación de dos o más de éstas, en función de la naturaleza de los sustituyentes en el compuesto (I).

Cuando se realiza una reacción de reducción en un paso, los ejemplos de agentes reductores que pueden usarse abarcan hierro; hidruros metálicos como hidruro de aluminio y litio, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio; boranos como complejos de borano y tetrahidrofurano; níquel Raney; cobalto Raney; Pd/C; PtO₂; cinc; hidrógeno; ácido fórmico; y trietilsilano. Cuando se reduce un enlace doble o triple entre carbonos, la reacción de reducción puede basarse en un método donde se emplea un catalizador como paladio-carbono, un catalizador de Lindlar o similares. Cuando se reduce un grupo nitro, la reacción de reducción también puede realizarse usando hierro y cloruro de amonio. Cuando se reduce un grupo ciano, la reacción de reducción también puede realizarse usando los agentes reductores descritos con anterioridad y fosfinato de sodio. Cuando se reduce un ácido carboxílico, la reacción de reducción también puede realizarse después de preparar un anhídrido de ácidos mixtos con cloroformiato de isobutilo o un compuesto similar, usando borohidruro de sodio. Este paso puede realizarse usando un solo reactivo o una combinación de dos o más de ellos.

[0076]

Cuando se realiza una reacción de oxidación en un paso, los ejemplos de agentes oxidantes que pueden usarse abarcan perácidos como ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA), peróxido de hidrógeno o hidroperóxido de terbutilo; percloratos como perclorato de tetrabutilamonio; cloratos como clorato de sodio; cloritos como clorito de sodio; periodatos como periodato de sodio; reactivos con yodo con una valencia elevada como yodosilbenceno; reactivos con manganeso como

dióxido de manganeso o permanganato de potasio; reactivos con plomo como tetraacetato de plomo; reactivos con cromo como clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC) o el reactivo de Jones; compuestos halogenados como N-bromosuccinimida (NBS); oxígeno; ozono; complejos de trióxido de azufre-piridina; cloruro de oxalilo-dimetilsulfóxido; tetróxido de osmio; dióxido de selenio; y 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ).

[0077]

Cuando se realiza una reacción de Wittig en un paso, los ejemplos de reactivos de Wittig que pueden usarse abarcan fosforanos de alquilidenos. Los fosforanos de alquilideno pueden prepararse según métodos conocidos, por ejemplo, permitiendo que una sal de fosfonio reaccione con una base fuerte.

Cuando se realiza una reacción de Horner-Emmons en un paso, los ejemplos de reactivos que pueden usarse abarcan ésteres de fosfonoacetato como dimetilfosfonoacetato de metilo o dietilfosfonoacetato de etilo; y bases como hidruros de metales alcalinos o litios orgánicos.

Cuando se realiza una reacción de sustitución nucleofílica aromática en un paso, como reactivos pueden usarse nucleófilos (por ejemplo, aminas) y bases (por ejemplo, bases inorgánicas, bases orgánicas o similares).

Cuando se realiza una reacción de adición nucleofílica con un carbanión, una reacción de adición nucleofílica 1-4 con un carbanión (reacción de adición de Michael) o una reacción de sustitución nucleofílica con un carbanión en un paso, los ejemplos de bases que pueden usarse para generar carbaniones abarcan litios orgánicos, alcóxidos metálicos, bases inorgánicas y bases orgánicas.

[0078]

Cuando se realiza una reacción de Grignard en un paso, los ejemplos de reactivos de Grignard abarcan haluros de aril magnesio como bromuro de fenil magnesio y haluros de alquil magnesio como bromuro de metil magnesio. El reactivo de Grignard puede prepararse según métodos conocidos, por ejemplo, permitiendo que

un haluro de alquilo o un haluro de arilo reaccione con magnesio metálico en éter o tetrahidrofurano como solvente.

[0079]

Cuando se realiza una reacción de azidación en un alcohol, un haluro de alquilo o un éster de sulfonato en un paso, los ejemplos de agentes de azidación que pueden usarse abarcan difenilfosforilazida (DPPA), trimetilsilil azida y azida de sodio. Por ejemplo, cuando se azida un alcohol, la reacción de azidación puede realizarse según un método donde se emplea difenilfosforilazida y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), un método donde se emplea trimetilsilil azida y un ácido de Lewis o un método similar.

[0080]

Cuando se realiza una reacción de aminación reductiva en un paso, los ejemplos de agentes reductores que pueden usarse abarcan triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidrógeno y ácido fórmico. Cuando el sustrato es un compuesto de amina, los ejemplos de compuestos de carbonilo que pueden usarse abarcan, además de para-formaldehído, aldehídos como acetaldehído y cetonas como ciclohexanona. Cuando el sustrato es un compuesto de carbonilo, los ejemplos de aminas que pueden usarse abarcan amoníaco, aminas primarias como metilamina y aminas secundarias como dimetilamina.

Cuando se realiza una reacción de Mitsunobu en un paso, se usan ésteres de azodicarboxilato (por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o similares) y trifenilfosfina como reactivos.

[0081]

Cuando se realiza una reacción de Wohl-Ziegler en un paso, los ejemplos de agentes halogenantes que pueden usarse abarcan N-iodosuccinimida, N-bromosuccinimida (NBS), N-clorosuccinimida (NCS), bromo y cloruro de sulfurilo. Además, la reacción puede acelerarse agregando calor, luz, iniciadores de radicales como peróxido de benzoílo y azobisisobutironitrilo a la reacción.

[0082]

Cuando se realiza una reacción de halogenación en un grupo hidroxilo en un paso, los ejemplos de agentes halogenantes que pueden usarse abarcan un ácido halhídrico y un haluro ácido con un ácido inorgánico, específicamente ácido clorhídrico, cloruro de tionilo y oxiclورو de fósforo para la cloración y ácido bromhídrico al 48% para la bromación. Además, puede usarse un método para obtener una forma de haluro de alquilo a partir de un alcohol mediante una reacción entre trifenilfosfina y tetracloruro de carbono, tetrabromuro de carbono o similares. Como alternativa, puede usarse un método para sintetizar una forma de haluro de alquilo en el transcurso de una reacción con dos pasos donde se convierte un alcohol en un éster de sulfonato y se permite que éste reaccione con bromuro de litio, cloruro de litio o ioduro de sodio.

[0083]

Cuando se realiza una reacción de esterificación con un sulfonato en un paso, los ejemplos de agentes de sulfonilación que pueden usarse abarcan cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, anhídrido metanosulfónico y anhídrido p-toluenosulfónico.

[0084]

Cuando se realiza una reacción de deshidratación en un paso, los ejemplos de agentes deshidratantes que pueden usarse abarcan ácido sulfúrico, pentaóxido de fósforo, oxiclورو de fósforo, N,N'-díciclohexilcarbodiimida, alúmina y ácido polifosfórico.

[0085]

Cuando se realiza una reacción de ciclado en un paso, se usa nitrito de sodio como reactivo y un solvente ácido como el ácido acético o el ácido clorhídrico.

Cuando se realiza una reacción de Staudinger en un paso, los ejemplos de reactivos abarcan fosfinas como trifenilfosfina o agua.

Cuando se realiza una reacción de metátesis con cierre de anillos en un paso, como catalizador metálico se emplea un compuesto de rutenio como un catalizador Grubbs de primera generación, un catalizador Grubbs de segunda generación o un catalizador Grubbs-Hoveyda de segunda generación.

Cuando se realiza una reacción de reordenamiento de Claisen en un paso, ésta puede basarse en el calentamiento de una solución de reacción formada por los ingredientes y el solvente.

Cuando se realiza una reacción de adición nucleofílica con un carbanión, una reacción de adición nucleofílica 1-4 con un carbanión (reacción de adición de Michael) o una reacción de sustitución nucleofílica con un carbanión en un paso, los ejemplos de bases que pueden usarse para generar carbaniones abarcan litios orgánicos, alcóxidos metálicos, bases inorgánicas y bases orgánicas.

Los compuestos que constituyen los ingredientes y/o los intermediarios en la producción del compuesto (I) pueden adoptar la forma de sales, y con la condición de que sean útiles en la reacción, pueden ser, por ejemplo y sin limitaciones, sales idénticas o similares a las mencionadas para el compuesto (I).

[0086]

Los compuestos que constituyen los ingredientes y/o los intermediarios en la producción del compuesto (I) pueden presentar isómeros (formas E o Z) que pueden aislarse y purificarse según métodos de separación convencionales, por ejemplo, extracción, recristalización, destilación o cromatografía, para producir compuestos puros. Además, puede inducirse la isomerización de enlaces dobles por calentamiento o fotoirradiación o usando un catalizador ácido, un complejo con un metal de transición, un catalizador metálico, un catalizador con especies de radicales, un catalizador con una base fuerte o un compuesto similar, para obtener el isómero puro correspondiente, según los métodos descritos en *The New Experimental Chemistry*, vol. 14 (editado por The Chemical Society of Japan), 251-253; *The Fourth Series of*

Experimental Chemistry, vol. 19 (editado por The Chemical Society of Japan), 273-274; o métodos equivalentes.

Cuando se obtiene un compuesto deseado en forma libre mediante las reacciones descriptas con anterioridad, puede transformárselo en una sal según un método convencional, y cuando se lo obtiene en forma de sal, puede transformárselo en la forma libre o en otra sal según un método convencional. El compuesto (I) obtenido puede aislarse o purificarse a partir de la solución de reacción según métodos conocidos, por ejemplo, transición con solventes, concentración, extracción con solventes, destilación fraccionada, cristalización, recristalización, cromatografía o similares.

[0087]

El compuesto (I) obtenido, los intermediarios de las reacciones y los ingredientes pueden aislarse o purificarse a partir de la mezcla de reacción según métodos conocidos, por ejemplo, extracción, concentración, neutralización, filtración, destilación, recristalización, cromatografía en columna, cromatografía en capa delgada, cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa (HPLC preparativa) o cromatografía líquida a presión moderada preparativa (LC preparativa a presión moderada).

El compuesto (I) puede tomar la forma de una sal que puede producirse según métodos conocidos. Por ejemplo, cuando el compuesto (I) es un compuesto básico, puede producirse agregando un ácido inorgánico u orgánico, o cuando es un compuesto ácido, puede producirse agregando una base orgánica o inorgánica.

Cuando el compuesto (I) es un solvato (por ejemplo, un hidrato), puede aislarse a partir de la mezcla de reacción según diversos métodos, por ejemplo, destilación o cristalización, después de permitir que los ingredientes reaccionen en un solvente apropiado. Puede producirse un no solvato mediante la transición de desolvatación de un solvato a una temperatura creciente, por secado o con un abordaje similar.

Cuando el compuesto (I) presenta enantiómeros, éstos han de quedar incluidos dentro del alcance de la presente invención, tanto en formas individuales como en mezclas, y pueden ser sometidos a una resolución óptica o pueden ser producidos individualmente según métodos conocidos, si se lo desea.

Cuando el compuesto (I) presenta isómeros, diastereómeros, confórmers o formas similares, si se lo desea, éstos pueden aislarse según abordajes de separación o purificación, según se describió con anterioridad. Además, cuando el compuesto (I) es un racemato, puede aislarse en una forma S o R según métodos de resolución óptica convencionales.

Cuando el compuesto (I) presenta estereoisómeros, éstos han de quedar incluidos dentro del alcance de la presente invención, tanto en formas individuales como en mezclas.

[0088]

El compuesto (I) puede ser un profármaco. Un profármaco es un compuesto que se convierte en el compuesto (I) como resultado de una reacción con una enzima, un ácido gástrico o un componente similar bajo condiciones fisiológicas in vivo, es decir, un compuesto que es sometido a una oxidación enzimática, una reducción, una hidrólisis o un proceso similar para convertirse en el compuesto (I), o bien un compuesto que es sometido a una hidrólisis con un ácido gástrico o un componente similar o a otro proceso para convertirse en el compuesto (I).

Los ejemplos de profármacos del compuesto (I) abarcan compuestos con grupos amino en una forma acilada, alquilada o fosforilada del compuesto (I) (por ejemplo, compuestos con un grupo amino en una forma eicosanilada, alanilada, pentilaminocarbonilada, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilada, tetrahidrofuranilada, pirrolidilmetilada, pivaliloximetilada, terbutilada o con una modificación similar del compuesto (I)), compuestos con grupos hidroxilo en una forma acilada, alquilada, fosforilada o borada del compuesto (I) (por ejemplo, compuestos con grupos hidroxilo en una forma acetilada, palmitoilada, propanilada,

pivalolada, succinilada, fumarilada, alanilada, dimetilaminometilcarbonilada o con una modificación similar del compuesto (I)) o compuestos con un grupo carboxilo en una forma esterificada o amidada del compuesto (I) (por ejemplo, compuestos con un grupo carboxilo en una forma etil esterificada, fenil esterificada, carboximetil esterificada, dimetilaminometil esterificada, pivaloiloilometil esterificada, etoxycarboniloetil esterificada, ftalidil esterificada, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil esterificada, ciclohexiloxycarboniletil esterificada, metilamidada o con una modificación similar del compuesto (I)). Estos compuestos pueden producirse a partir del compuesto (I) según métodos conocidos. Además, los profármacos del compuesto (I) pueden convertirse en un compuesto (I) bajo condiciones fisiológicas según se describe en *Pharmaceutical Research and Development*, vol. 7, *Design of Molecules*, 163-198, publicado en 1990 por Hirokawa Shoten.

[0089]

El compuesto (I) o un profármaco de éste (lo cual puede denominarse un compuesto de la invención de aquí en adelante) pueden presentar una actividad de activación excelente sobre NRF2 in vivo y pueden ser útiles como agentes preventivos o terapéuticos para enfermedades asociadas al estrés oxidativo.

Se espera que el compuesto de la invención presente una farmacocinética excelente (por ejemplo, capacidad de absorción oral, vida media en la sangre, transferibilidad intracerebral o estabilidad metabólica) y una toxicidad baja (por ejemplo, toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, cardiotoxicidad, interacción farmacológica, carcinogenicidad) y pueda administrarse de manera segura por vía oral o parenteral en un mamífero (por ejemplo, un ser humano, un mono, un animal del ganado, un caballo, un cerdo, un ratón, una rata, un hámster, un conejo, un gato, un perro, una oveja, una cabra), por sí solo o en una composición farmacéutica, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable o un componente similar. Los ejemplos de vías de administración “parenterales” abarcan las vías sublingual, intravenosa, intramuscular, subcutánea,

intraorgánica, intranasal, intradérmica, por instilación, intracerebral, intrarectal, intravaginal, intraperitoneal, intratumoral, en las proximidades de un tumor y las vías similares, así como la administración directa en las lesiones.

[0090]

Se cree que el compuesto de la invención presenta una conformación fija debido a su estructura macrocíclica, y a causa de su excelente actividad de activación sobre NRF2, puede resultar eficaz para prevenir o tratar enfermedades asociadas al estrés oxidativo o causadas por él, por ejemplo, enfermedades hepáticas (por ejemplo, hepatitis (por ejemplo, esteatohepatitis no alcohólica, hígado graso, hepatitis alcohólica, hepatitis B, hepatitis C, enfermedad venooclusiva hepática), cirrosis hepática o enfermedades en el conducto biliar (por ejemplo, colangitis esclerosante primaria (CEP))), enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial pulmonar, infarto de miocardio, arteriosclerosis, angina de pecho, infarto cerebral, hemorragia cerebral, aneurisma aórtico, disección aórtica, nefrosclerosis (por ejemplo, nefrosclerosis hipertensiva), enfermedad de las arterias periféricas (EAP), arteriosclerosis obliterante o disritmia), enfermedades pulmonares (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC), fibrosis pulmonar idiopática (FPI), fibrosis quística, asma, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía intersticial, infecciones respiratorias, lesiones pulmonares agudas, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) o deficiencia de α 1-antitripsina), enfermedades renales (por ejemplo, enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad renal diabética (ERD), lesión renal aguda (LRA), nefritis glomerular, pielonefritis, nefritis intersticial, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefritis lúpica, síndrome de Alport, nefropatía por IgA o riñón poliquístico), enfermedades en el sistema nervioso central (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia, accidente cerebrovascular, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), degeneración espinocerebelosa (DEC), enfermedad de poliglutamina, enfermedad priónica, enfermedad de Huntington, lesiones cerebrales traumáticas, epilepsia, autismo,

depresión o adrenoleucodistrofia), enfermedades mitocondriales (por ejemplo, ataxia motora de Friedreich o miopatía mitocondrial), enfermedades inflamatorias (por ejemplo, esclerosis múltiple, reuma crónico, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, esclerodermia, hepatitis autoinmune, diabetes mellitus tipo 1, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), espondiloartritis, poliosis o enfermedad del colágeno), enfermedades relacionadas con el estilo de vida (por ejemplo, diabetes mellitus, hiperlipidemia, obesidad, presión arterial alta o hipercolesterolemia) y sus complicaciones (por ejemplo, retinopatía diabética, ERD o neuropatía diabética), anemia falciforme, talasemia, anemia (por ejemplo, anemia aplásica o anemia hemolítica), cánceres (por ejemplo, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer renal, cáncer de colon, melanoma, meduloblastoma, neuroblastoma o leucemia), caquexia, enfermedades gastrointestinales (por ejemplo, trastornos en la función gastrointestinal, úlcera gástrica, esofagitis por reflujo o pancreatitis), enfermedades endocrinas (por ejemplo, síndrome de Cushing o enfermedad de Hashimoto), enfermedades oculares (por ejemplo, degeneración macular relacionada con la edad, trastornos en el endotelio corneal, distrofia en el endotelio corneal de Fuchs (FECD), inflamación ocular, oftalmalgia, retinopatía del prematuro, cataratas u ojo seco), enfermedades en la piel (por ejemplo, psoriasis, dermatitis, dermatitis por radiación, epidermólisis ampollosa, dermatitis atópica o estomatitis), deficiencias en la cicatrización de heridas, enfermedades en los huesos (por ejemplo, osteoporosis, enfermedades óseas sistémicas o fracturas óseas), infecciones virales (por ejemplo, VIH, citomegalovirus, virus sincicial respiratorio o virus de la gripe), envenenamiento con metales pesados (por ejemplo, plomo o mercurio), envenenamiento con plaguicidas (por ejemplo, intoxicación con paraquat o compuestos organofosforados), trastornos inducidos por fármacos (por ejemplo, trastorno renal inducido por fármacos, trastorno hepático inducido por fármacos (por ejemplo, trastorno hepático debido al acetaminofeno) o trastorno pulmonar inducido por fármacos), enfermedades ortopédicas (por ejemplo, dolor lumbar, neuralgia ciática,

desplazamiento de discos intervertebrales, dolor de cuello o rigidez en los hombros), dolor (por ejemplo, fibromialgia o dolor neuropático), lesiones por isquemia-reperfusión, shock en órganos trasplantados o sometidos a cirugía, envejecimiento, progeria, hiperanaquinesia (por ejemplo, sarcopenia), enfermedades urológicas (por ejemplo, trastornos en la micción), enfermedades dentales (por ejemplo, enfermedad periodontal), enfermedades otorrinolaringológicas (por ejemplo, dificultades en la audición), trastornos debidos a la altura, síndrome de fatiga crónica o adelgazamiento del cabello. Además, el compuesto de la invención puede resultar útil para tratar un cáncer o mejorar la tasa de supervivencia al combinarlo con un agente anticanceroso con una acción inmune (por ejemplo, un anticuerpo o un inhibidor de puntos de verificación inmunes). Además, puede resultar útil para promover la regeneración (por ejemplo, como agente promotor de la regeneración hepática después de una hepatectomía).

[0091]

En particular, en función de su actividad de activación sobre NRF2, el compuesto de la invención puede resultar útil como agente preventivo o terapéutico para enfermedades hepáticas (por ejemplo, esteatohepatitis no alcohólica (ENA), hepatitis alcohólica o trastornos hepáticos inducidos por fármacos), enfermedades en el conducto biliar (por ejemplo, colangitis esclerosante primaria (CEP)), enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, insuficiencia cardíaca o hipertensión arterial pulmonar), enfermedades pulmonares (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)), enfermedades renales (por ejemplo, enfermedad renal crónica (ERC) o lesión renal aguda (LRA)), envenenamiento con acetaminofeno, enfermedades en el sistema nervioso central (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer o accidente cerebrovascular), enfermedades mitocondriales (por ejemplo, ataxia motora de Friedreich o miopatía mitocondrial), enfermedades inflamatorias (por ejemplo, esclerosis múltiple o enfermedad inflamatoria intestinal (EII)), enfermedades en las células falciformes o similares.

[0092]

La dosis del compuesto de la invención varía en función de la vía administración, los síntomas u otros factores. Por ejemplo, para la administración oral en un paciente con hepatitis (adulto, peso corporal 40-80 kg, por ejemplo, 60 kg), la dosis es, por ejemplo, de 0,001-1000 mg/kg peso corporal/día, preferiblemente 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día, más preferiblemente 0,1-10 mg/kg de peso corporal/día. Esta cantidad puede administrarse en entre una y tres porciones por día.

[0093]

Un medicamento que contiene el compuesto de la invención puede comprender el compuesto por sí solo o como una composición farmacéutica, donde se lo combina con un vehículo farmacéuticamente aceptable según métodos conocidos (por ejemplo, los métodos descritos en la farmacopea japonesa). El medicamento que contiene el compuesto de la invención puede administrarse de manera segura por vía oral o parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraorgánica, intranasal, intradérmica, por instilación, intracerebral, intrarrectal, intravaginal, intraperitoneal o mediante una aplicación directa en una lesión), por ejemplo, como una tableta (tal como una tableta recubierta con azúcar, una tableta recubierta con una película, una tableta sublingual, una tableta de desintegración oral o bucal o una forma similar), una píldora, un polvo, un gránulo, una cápsula (por ejemplo, una cápsula blanda o una microcápsula), una pastilla, un jarabe, un líquido, una emulsión, una suspensión, una formulación de liberación controlada (por ejemplo, una formulación de liberación inmediata, una formulación de liberación sostenida o una microcápsula de liberación sostenida), un aerosol, una película (por ejemplo, una película de desintegración oral, una película que se adhiere a la mucosa oral), una inyección (por ejemplo, una inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraperitoneal), una infusión por goteo, una formulación de absorción transdérmica, un ungüento, una loción, un parche, un supositorio (por ejemplo, un supositorio rectal o vaginal), una

forma granulada, una formulación nasal, una formulación pulmonar (inhalable), un colirio o una forma similar.

[0094]

El “vehículo farmacéuticamente aceptable” descrito con anterioridad puede ser un vehículo orgánico o inorgánico de uso habitual como material de formulación (material de partida). Por ejemplo, un excipiente, un lubricante, un aglutinante, un desintegrante o una forma similar pueden ser útiles en una formulación sólida, y un solvente, un auxiliar de disolución, un agente de suspensión, un agente isotónico, un agente amortiguador, un agente calmante o una forma similar pueden ser útiles en una formulación líquida. Además, según sea necesario, pueden usarse aditivos de formulación como conservantes, antioxidantes, colorantes o edulcorantes.

Los ejemplos de excipientes abarcan lactosa, azúcar blanca, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina y ácido silícico liviano anhidro.

Los ejemplos de lubricantes abarcan estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y sílice coloidal.

Los ejemplos de aglutinantes abarcan celulosa cristalina, azúcar blanca, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón, sacarosa, gelatina, metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio.

Los ejemplos de desintegrantes abarcan almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetil almidón de sodio y L-hidroxipropilcelulosa.

Los ejemplos de solventes abarcan agua para inyección, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz y aceite de oliva.

Los ejemplos de auxiliares de disolución abarcan polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, tris-aminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio y citrato de sodio.

Los ejemplos de agentes de suspensión abarcan tensioactivos como estearil trietanolamina, lauril sulfato de sodio, ácido lauril aminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio o monoestearato de glicerina y polímeros hidrófilos como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o hidroxipropilcelulosa.

Los ejemplos de agentes isotónicos abarcan glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerina y D-manitol.

Los ejemplos de agentes amortiguadores abarcan soluciones amortiguadas con sales de fosfato, acetato, carbonato o citrato.

Los ejemplos de calmantes abarcan alcohol bencílico.

Los ejemplos de conservantes abarcan ésteres de para-oxibenzoato, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol feniletílico, ácido deshidroacético y ácido sórbico.

Los ejemplos de antioxidantes abarcan sales de sulfito, ácido ascórbico y α -tocoferol.

[0095]

La composición farmacéutica puede producirse según métodos convencionales, agregando el compuesto de la invención en una proporción que normalmente es de entre 0,01% y 100% (p/p), preferiblemente entre 0,1% y 95% (p/p), con relación a la cantidad total de la formulación, aunque la proporción puede variar en función de la dosis, el método de administración, el vehículo o factores similares.

[0096]

El compuesto de la invención puede usarse en combinación con otro ingrediente activo (que de aquí en adelante se conocerá como fármaco concomitante).

[0097]

El fármaco concomitante puede ser un compuesto con un efecto preventivo y/o terapéutico sobre enfermedades asociadas al estrés oxidativo, que puede emplearse en forma libre o en forma de sal, según resulte apropiado. Los ejemplos de compuestos

con un efecto preventivo y/o terapéutico sobre enfermedades asociadas al estrés oxidativo, que pueden emplearse en formas libres o en forma de sales, abarcan agentes cardiotónicos como digoxina, agonistas β como dobutamina, inhibidores β como carvedilol, fármacos vasodilatadores como nitroglicerina, prostaciclina o riociguat, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina como ramipril, antagonistas del receptor de angiotensina II como candesartán, fármacos diuréticos como clorhidrotiazida o furosemida, antagonistas de receptores de calcio como amlodipina, antagonistas de receptores de mineralocorticoides como eplerenona, antagonistas de receptores de endotelina como bosentán, fármacos anticoagulantes como rivaroxabán, fármacos antiplaquetarios como clopidogrel, fármacos antidiabéticos como metformina, alogliptina, pioglitazona o ipragliflozina, fármacos que mejoran la dislipidemia como atorvastatina, fenofibrato, ezetimiba o niacina, fármacos antiinflamatorios como roflumilast, agonistas del receptor adrenérgico β -2 como salbutamol, formulaciones de esteroides, precursores de dopamina como levodopa, inhibidores de la monoaminoxidasa B como selegilina y fármacos anticolinérgicos como biperiden. Otros ejemplos de fármacos concomitantes abarcan inhibidores de puntos de verificación inmunes como anticuerpos anti-PD-1, anticuerpos anti-PD-L1 o anticuerpos anti-CTLA-4.

[0098]

Al combinarse el compuesto de la invención con un medicamento concomitante, pueden obtenerse efectos como los que se detallan a continuación:

- (1) disminución de la dosis en comparación con la que sería necesaria de aplicarse el compuesto de la invención o el fármaco concomitante por sí solo;
- (2) posibilidad de seleccionar el fármaco combinado con el compuesto de la invención en función de los síntomas del paciente (leves, graves u otros);
- (3) determinación de la duración del tratamiento mediante la selección de un fármaco concomitante con un mecanismo de acción diferente del que tiene el compuesto de la invención;

(4) posibilidad de obtener un efecto de tratamiento sostenido seleccionando un fármaco concomitante con un mecanismo de acción diferente del que tiene el compuesto de la invención;

(5) posibilidad de obtener un efecto sinérgico como resultado de la combinación del compuesto de la invención y un fármaco concomitante.

[0099]

De aquí en adelante, la combinación del compuesto de la invención con un fármaco concomitante se denomina “agente combinado de la invención”.

Cuando se emplea un agente combinado de la invención, el cronograma de administración del compuesto de la invención y el fármaco concomitante no está limitado, y el compuesto de la invención o una composición farmacéutica que lo contiene y el fármaco concomitante o una composición farmacéutica que lo contiene pueden administrarse en un sujeto de manera simultánea o separados en el tiempo. La dosis del fármaco concomitante puede determinarse en función de la experiencia clínica y puede seleccionarse apropiadamente en función del sujeto, la vía de administración, la enfermedad, la combinación o factores similares.

El modo de administración del agente combinado de la invención no está particularmente limitado, y es suficiente que el compuesto de la invención y el fármaco concomitante se combinen después de la administración. Los ejemplos de modos de administración abarcan (1) la administración de una formulación única obtenida formulando simultáneamente el compuesto de la invención y el fármaco concomitante, (2) la administración simultánea de dos tipos de formulaciones obtenidas formulando por separado el compuesto de la invención y el fármaco concomitante mediante la misma vía de administración, (3) la administración de dos tipos de formulaciones obtenidas formulando por separado el compuesto de la invención y el fármaco concomitante mediante la misma vía de administración pero por separado en el tiempo, (4) la administración simultánea de dos tipos de formulaciones obtenidas formulando por separado el invento compuesto y el fármaco concomitante mediante vías de

administración diferentes, y (5) la administración de dos tipos de formulaciones obtenidas formulando por separado el compuesto de la invención y el fármaco concomitante mediante vías de administración diferentes y por separado en el tiempo (por ejemplo, la administración del compuesto de la invención y el fármaco concomitante en el orden descripto o en el orden inverso), entre otras.

[0100]

El agente combinado de la invención tiene una toxicidad baja. Por ejemplo, el compuesto de la invención y/o el fármaco concomitante descripto con anterioridad pueden combinarse con un vehículo farmacológicamente aceptable según métodos conocidos para preparar una composición farmacéutica como una tableta (por ejemplo, una tableta recubierta con azúcar o una tableta recubierta con una película), un polvo, un gránulo, una cápsula (por ejemplo, una cápsula blanda), un líquido, una inyección, un supositorio, un agente de liberación sostenida o una forma similar. Estas composiciones pueden administrarse de manera segura por vía oral o parenteral (por ejemplo, por vía tópica, rectal, intravenosa). Una inyección puede administrarse por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraorgánica o de manera directa en una lesión.

Los ejemplos de vehículos farmacológicamente aceptables que pueden usarse para producir un agente combinado de la invención abarcan diversos vehículos orgánicos o inorgánicos de uso habitual como materiales de formulación. Por ejemplo, puede usarse un excipiente, un lubricante, un aglutinante o un desintegrante para una formulación sólida. Para una formulación líquida, puede usarse un solvente, un auxiliar de disolución, un agente de suspensión, un agente isotónico, un agente amortiguador, un agente calmante o un compuesto similar. Además, según sea necesario, pueden usarse cantidades apropiadas de aditivos convencionales como conservantes, antioxidantes, colorantes, edulcorantes, adsorbentes o humectantes.

Los ejemplos de excipientes abarcan lactosa, azúcar blanca, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina y ácido silícico liviano anhidro.

Los ejemplos de lubricantes abarcan estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y sílice coloidal.

Los ejemplos de aglutinantes abarcan celulosa cristalina, azúcar blanca, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón, sacarosa, gelatina, metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio.

Los ejemplos de desintegrantes abarcan almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetil almidón de sodio y L-hidroxipropilcelulosa.

Los ejemplos de solventes abarcan agua para inyección, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz y aceite de oliva.

Los ejemplos de auxiliares de disolución abarcan polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, tris-aminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio y citrato de sodio.

Los ejemplos de agentes de suspensión abarcan tensioactivos como estearil trietanolamina, lauril sulfato de sodio, ácido lauril aminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio o monoestearato de glicerina y polímeros hidrófilos como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o hidroxipropilcelulosa.

[0101]

Los ejemplos de agentes isotónicos abarcan glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerina y D-manitol.

Los ejemplos de agentes amortiguadores abarcan soluciones amortiguadas con sales de fosfato, acetato, carbonato o citrato.

Los ejemplos de calmantes abarcan alcohol bencílico.

Los ejemplos de conservantes abarcan ésteres de para-oxibenzoato, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol feniletílico, ácido deshidroacético y ácido sórbico.

Los ejemplos de antioxidantes abarcan sales de sulfito, ácido ascórbico y α -tocoferol.

[0102]

La proporción de mezcla del compuesto de la invención y el fármaco concomitante en el agente combinado de la invención puede seleccionarse apropiadamente en función del sujeto, la vía de administración, la enfermedad o factores similares.

Por ejemplo, el contenido del compuesto de la invención en el agente combinado de la invención puede variar en función de la forma de la formulación, pero normalmente es de aproximadamente 0,01-100% en peso, preferiblemente aproximadamente 0,1-50% en peso, más preferiblemente aproximadamente 0,5-20% en peso con relación a la formulación completa.

El contenido del fármaco concomitante en el agente combinado de la invención puede variar en función de la forma de la formulación, pero normalmente es de aproximadamente 0,01-100% en peso, preferiblemente aproximadamente 0,1-50% en peso, más preferiblemente aproximadamente 0,5-20% en peso con relación a la formulación completa.

El contenido de aditivos como vehículos en el agente combinado de la invención puede variar en función de la forma de la formulación, pero normalmente es de aproximadamente 1-99,99% en peso, preferiblemente aproximadamente 10-90% en peso con relación a la formulación completa.

Además, cuando el compuesto de la invención y el fármaco concomitante se formulan por separado, su contenido puede ser igual a los mencionados con anterioridad.

EJEMPLOS

[0103]

La presente invención se describe con mayor detalle mediante los siguientes ejemplos, ejemplos de prueba y ejemplos de formulación. Sin embargo, los ejemplos

no limitan la invención, y puede haber variaciones en los rangos sin apartarse del alcance de la invención.

En los siguientes ejemplos, “temperatura ambiente” normalmente denota aproximadamente 10-35°C. Las proporciones de los solventes mixtos son proporciones en volumen, a menos que se indique lo contrario. Los porcentajes son porcentajes en peso, a menos que se indique lo contrario.

Las eluciones por cromatografía en columna en los ejemplos se realizaron bajo monitoreo por TLC (cromatografía en capa delgada), a menos que se indique lo contrario. Para ello, se usó una placa de TLD 60 F254 de Merck KGaA, y el solvente empleado para la elución en las cromatografías también fue útil como solvente de revelado. Además, para la detección se usó un detector UV. En las cromatografías en columnas con geles de sílice indicadas como NH, se usó un gel de sílice unido a aminopropilsilano, mientras que en las indicadas como diol, se usó un gel de sílice unido a 3-(2,3-dihidroxipropoxi)propilsilano. En las HPLC (cromatografías líquidas de alto rendimiento) indicadas como C18, se usó un gel de sílice unido a octadecilo. Las proporciones de los solventes de elución son proporciones en volumen, a menos que se indique lo contrario.

En los ejemplos se emplean las abreviaturas descriptas a continuación.

mp: punto de fusión

MS: espectrometría de masa

M: concentración molar

N: normalidad

CDCl₃: cloroformo deuterado

DMSO-d₆: dimetilsulfóxido deuterado

¹H RMN: resonancia magnética nuclear de protones

LC/MS: espectrometría de masa/cromatografía líquida

ESI: ionización por electroatomización

EtOAc: acetato de etilo

APCI: ionización química a presión atmosférica

DMF: N,N-dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

DMAP: N,N-dimetilamino-4-aminopiridina

Et: etilo

EDCI: clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

HATU: hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3- tetrametiluronio

HOBt: 1-hidroxibenzotriazol

PPh₃: trifenilfosfina

THF: tetrahidrofurano

CPME: éter metil ciclopentílico

AcOH: ácido acético

HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento

Boc: terbutoxicarbonilo

Ts: p-toluenosulfonilo

TBTU: tetrafluoroborato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-benzotriazolio

KHMDS: hexametil disilazida de potasio

BuLi: butil-litio

DQO: 1,5-ciclooctadieno

DCM: diclorometano

MUERTO: azodicarboxilato de dietilo

DIPEA: diisopropiletilamina

DMA: N,N-dimetilacetamida

dba: dibencilidenacetona

dppf: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno

iPr: isopropilo

NBS: N-bromosuccinimida

NMM: N-metilmorfolina

TFA: ácido trifluoroacético

TLC: cromatografía en capa delgada

TMS: trimetilsililo

HPLC preparativa en una fase inversa, método A

La HPLC preparativa se realizó en un instrumento de purificación automática de Waters. Columna: YMC Triart C18 (100x30 mm, 5 μ m) operada a temperatura ambiente, con una velocidad de flujo de 30 ml/minuto. Fase móvil: A: bicarbonato de amonio 20 mM en agua, B: acetonitrilo; perfil del gradiente: composición inicial de la fase móvil: 80% de A y 20% de B, luego 60% de A y 40% de B en 2 minutos, 20% de A y 80% de B en 12 minutos, 5% de A y 95% de B en 13 minutos, composición mantenida hasta 15 minutos, lavado de la columna, regreso a la composición inicial en 16 minutos, composición mantenida hasta 18 minutos.

HPLC preparativa quiral en una fase inversa, método B

La HPLC preparativa se realizó en un instrumento de purificación automática de Waters. Columna: Reflect I Cellulose (250x21,2 mm, 5 μ m) operada a temperatura ambiente, con una velocidad de flujo de 16 ml/minuto. Fase móvil: A: 0,1% de TFA en agua, B: acetonitrilo; perfil del gradiente: composición inicial de la fase móvil: 80% de A y 20% de B, luego 70% de A y 30% de B en 2,5 minutos, 55% de A y 45% de B en 6 minutos, 15% de A y 85% de B en 25 minutos, 5% de A y 95% de B en 26 minutos, composición mantenida hasta 30 minutos, lavado de la columna, regreso a la composición inicial en 30,5 minutos, composición mantenida hasta 36 minutos.

HPLC preparativa quiral en una fase normal, método C

La HPLC preparativa se realizó en un dispositivo de HPLC Agilent Prep. Nombre de la columna: Chiralpak IA (21,0x250 mm, 5 μ m) operada a temperatura ambiente, con una velocidad de flujo de 21 ml/minuto. Fase móvil: hexano/DCM/EtOH/TFA 70/15/15/0,1; perfil del gradiente: composición inicial de la fase móvil: 80% de A y 20% de B, luego 70% de A y 30% de B en 2,5 minutos, 55%

de A y 45% de B en 6 minutos, 15% de A y 85% de B en 25 minutos, 5% de A y 95% de B en 26 minutos, composición mantenida hasta 30 minutos, lavado de la columna, regreso a la composición inicial en 30,5 minutos, composición mantenida hasta 36 minutos.

HPLC preparativa quiral en una fase normal, método D

La HPLC quiral se realizó en el sistema de purificación Waters Manual con una bomba de gradiente cuaternaria 2545 y un detector UV 2489. Columna: Chiralpak IA (250x21,2 mm, 5 μ m) operada a temperatura ambiente, con una velocidad de flujo de 26 ml/minuto. Fase móvil: A: etanol, B: 0,1% de TEA en n-hexano; perfil isocrático: 30% de A y 70% de B, composición mantenida durante la totalidad del proceso, 35 minutos. El detector se programó en función de la longitud de onda del compuesto, 293 nm, y la muestra se preparó con metanol y DCM.

En la determinación por ^1H RMN, se usó una transformada de Fourier. En el análisis, se usó el software ACD/SpecManager (nombre del producto) o un programa similar. No se observaron picos de protones muy suaves, por ejemplo, grupos hidroxilo o amino.

Los espectros de masa se obtuvieron por LC/MS. Como método de ionización, se usó un abordaje de ESI o APCI. Los resultados se expresan como los valores medidos (hallados). Se observaron picos de iones moleculares (por ejemplo, $[\text{M}+\text{H}]^+$ o $[\text{MH}]^-$), pero por ejemplo, en el caso de un compuesto con un grupo terbutoxicarbonilo, se observó un pico con un grupo terbutoxicarbonilo o terbutilo no absorbido como un fragmento iónico, o en el caso de un compuesto con un grupo hidroxilo, se observó un pico con agua no absorbida como un fragmento iónico. En el caso de las sales, se observaron picos de iones moleculares de formas libres o fragmentos iónicos.

La unidad de concentración de la muestra (c) en la rotación óptica ($[\alpha]_D$) es g/100 ml.

Para el análisis elemental (anal.), se proveen los valores calculados (calc.) y los valores medidos (hallados).

Los patrones de difracción de rayos X en polvo se determinaron usando rayos X característicos de Cu-K α de Rigaku Ultima IV, y se proveen los picos característicos.

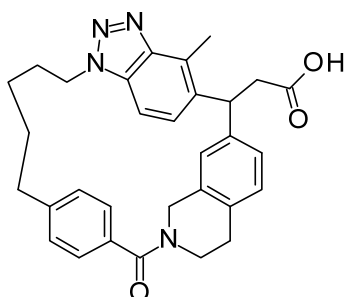
[0104]

Ejemplo 1

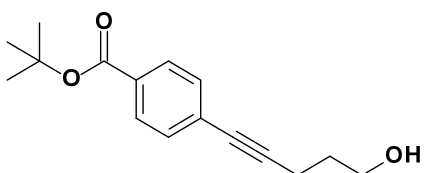
ácido [32-Metil-20-oxo-8,9,10,21-

tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-

1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético



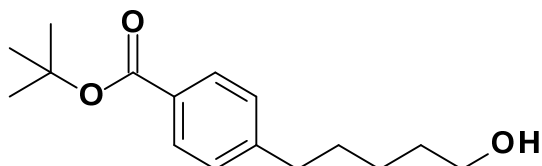
A) 4-(5-hidroxipent-1-in-1-il)benzoato de tert-butilo



Una mezcla de 4-iodobenzoato de tert-butilo (3,68 g), 4-pentin-1-ol (1,32 g), PdCl₂(PPh₃)₂ (425 mg), ioduro de cobre (46,1 mg), y trietilamina (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se agregó acetato de etilo a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,15 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,54 (9H, s), 1,64-1,76 (2H, m), 2,45-2,49 (2H, m), 3,47-3,56 (2H, m), 4,56 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 7,49 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,85 (2H, d, $J = 8,1$ Hz).

B) 4-(5-hidroxipentil)benzoato de tert-butilo

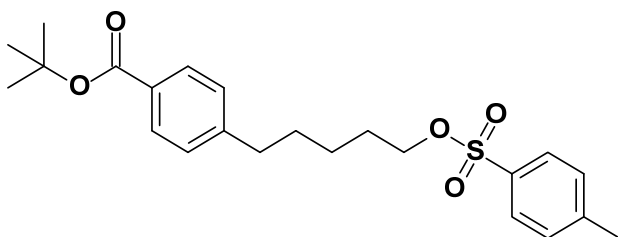


Se agitó 4-(5-hidroxipent-1-in-1-il)benzoato de tert-butilo (3,15 g) y una suspensión de paladio/carbón (500 mg) en etanol (50 ml) bajo atmósfera de hidrógeno durante la noche. El paladio/carbón se retiró y la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3,05 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,23-1,34 (2H, m), 1,37-1,49 (2H, m), 1,51-1,65 (11H, m), 2,63 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,34-3,41 (2H, m), 4,34 (1H, t, $J = 4,9$ Hz), 7,31 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,81 (2H, d, $J = 8,0$ Hz).

[0105]

C) 4-{5-[(4-metilbencen-1-sulfonil)oxi]pentil}benzoato de tert-butilo

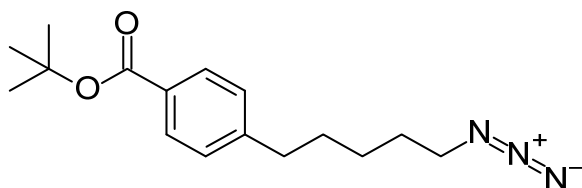


A una solución de 4-(5-hidroxipentil)benzoato de tert-butilo (22,4 g) en tetrahidrofurano (200 ml) se agregó trietilamina (17,2 g), cloruro de p-toluensulfonilo (19,4 g) y 4-dimetilaminopiridina (1,04 g) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, se agregó cloruro de p-toluensulfonilo (19,4 g) y trietilamina (8,6 g), y la mezcla de

reacción se continuó agitando a 60°C durante 3 horas. A la solución de reacción luego se agregó trietilamina (8,6 g) y cloruro de p-toluensulfonilo (19,4 g), y la solución de reacción se agitó a 50°C durante 5 horas. A la mezcla se agregó acetato de etilo a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (30,2 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,19-1,32 (2H, m), 1,39-1,67 (13H, m), 2,41 (3H, s), 2,56 (2H, br t, $J = 7,5$ Hz), 4,00 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 7,26 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,47 (2H, br d, $J = 7,9$ Hz), 7,79 (4H, br t, $J = 9,0$ Hz).

D) 4-(5-azidopentil)benzoato de tert-butilo

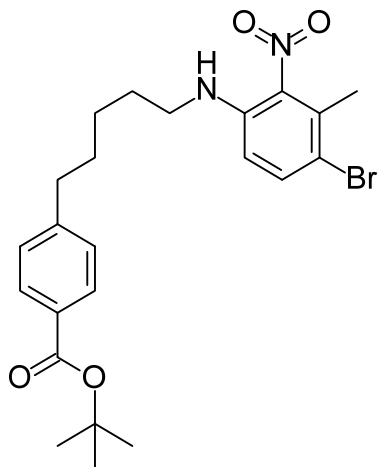


A una solución de 4-{5-[(4-metilbencen-1-sulfonil)oxi]pentil}benzoato de tert-butilo (30,2 g) en N,N-dimetilformamida (150 ml) se agregó yoduro de sodio (10,8 g) y azida de sodio (9,39 g), y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 3 horas. A la mezcla se agregó acetato de etilo a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (18,8 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,27-1,40 (2H, m), 1,47-1,69 (13H, m), 2,64 (2H, br t, $J = 7,5$ Hz), 3,27-3,33 (2H, m), 7,32 (2H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,82 (2H, d, $J = 7,9$ Hz).

[0106]

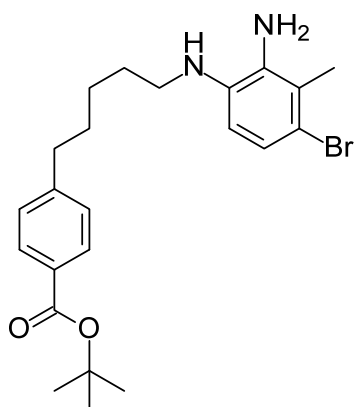
E) 4-[5-(4-bromo-3-metil-2-nitroanilino)pentil]benzoato de tert-butilo



A una solución de 4-(5-azidopentil)benzoato de tert-butilo (141 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) y agua (1 ml), se agregó trifenilfosfina (128 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 4 horas, y luego se concentró. A una solución del residuo en N,N-dimetilformamida (3 ml), se agregó carbonato de potasio (135 mg) y 1-bromo-4-fluoro-2-metil-3-nitro-benceno (101 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. A la mezcla se agregó agua a 0°C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (189 mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,35-1,52 (2H, m), 1,59 (9H, s), 1,61-1,78 (4H, m), 2,44 (3H, s), 2,67 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,13 (2H, q, $J = 6,5$ Hz), 5,68 (1H, br s), 6,52 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,21 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,46 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,90 (2H, d, $J = 8,0$ Hz).

F) 4-[5-(2-amino-4-bromo-3-metilanilino)pentil]benzoato de tert-butilo



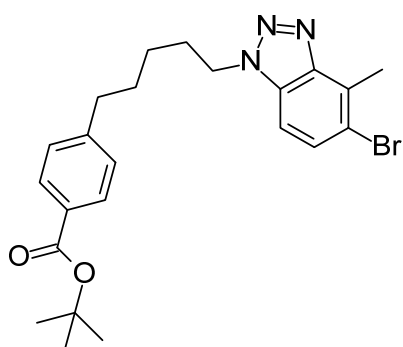
Una mezcla de 4-[5-(4-bromo-3-metil-2-nitro-anilino)pentil]benzoato de tert-butilo (9,27 g), cloruro de amonio (5,19 g), hierro (5,42 g), etanol (100 ml), acetato de etilo (30 ml), y agua (50 ml) se agitó a 85°C durante 4 horas. La mezcla se filtró, y el material filtrado se concentró hasta la mitad del volumen. A la mezcla así obtenida se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (7,4 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,27-1,69 (15H, m), 2,16 (3H, s), 2,65 (2H, br t, $J = 7,3$ Hz), 2,86-3,14 (2H, m), 4,44-4,71 (3H, m), 6,23 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,70 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,31 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,81 (2H, d, $J = 7,9$ Hz).

MS m/z 447,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0107]

G) 4-[5-(5-bromo-4-metil-1H-benzotriazol-1-il)pentil]benzoato de tert-butilo

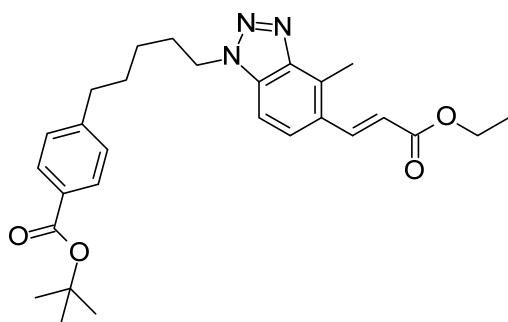


A una mezcla de 4-[5-(2-amino-4-bromo-3-metilanilino)pentil]benzoato de tert-butilo (7,4 g) en ácido acético (80 ml) se agregó solución acuosa (25 ml) de nitrito de sodio (2,28 g) a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se agregó hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con agua, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (4,9 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,07-1,28 (2H, m), 1,49-1,65 (11H, m), 1,84-1,96 (2H, m), 2,57 (2H, br t, $J = 7,6$ Hz), 2,72 (3H, s), 4,69 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 7,21 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,69 (2H, s), 7,75 (2H, d, $J = 7,9$ Hz).

MS m/z 458,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

H) 4-(5-{5-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-4-metil-1H-benzotriazol-1-il})pentil)benzoato de tert-butilo



A una solución de 4-[5-(5-bromo-4-metil-1H-benzotriazol-1-il)pentil]benzoato de tert-butilo (4,8 g) se agregó acrilato de etilo (6,85 ml), y N,N-diisopropiletilamina (7,72 mL) en N,N-dimetilformamida (50 ml), tri(o-tolil)fosfina (0,96 g) y acetato de paladio (353 mg), y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego a la mezcla de reacción se agregó acrilato de etilo (6,9 ml), N,N-diisopropiletilamina (7,72 mL), tri(o-

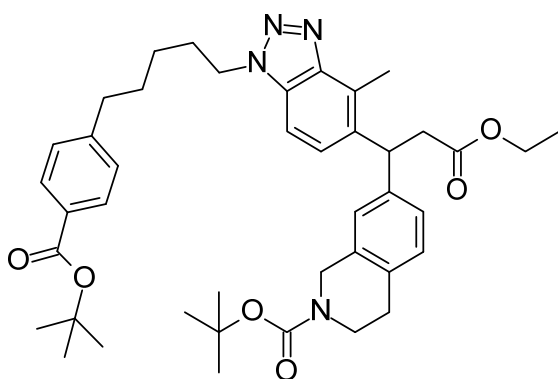
tolil)fosfina (0,96 g) y acetato de paladio (353 mg), y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla así obtenida se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con agua y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (4,84 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,10-1,33 (5H, m), 1,44-1,67 (11H, m), 1,85-1,98 (2H, m), 2,58 (2H, br t, $J = 7,2$ Hz), 2,81 (3H, s), 4,22 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,69 (2H, br t, $J = 6,6$ Hz), 6,66 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 7,21 (2H, br d, $J = 7,7$ Hz), 7,61-7,78 (3H, m), 7,91-8,14 (2H, m).

MS m/z 478,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0108]

I) 7-[1-(1-{5-[4-(tert-butoxicarbonil)fenil]pencil}-4-metil-1H-benzotriazol-5-il)-3-etoxi-3-oxopropil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de tert-butilo



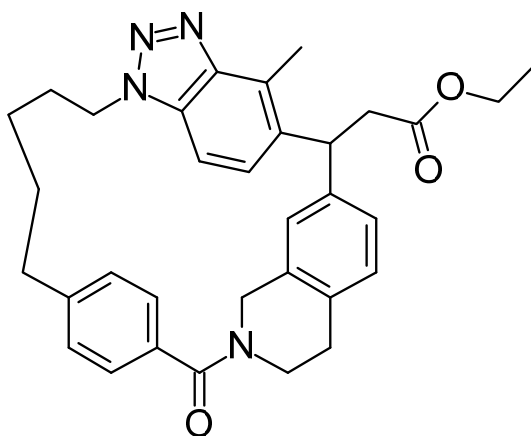
A una mezcla de 4-(5-{5-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-4-metil-1H-benzotriazol-1-il}pencil)benzoato de tert-butilo (4,8 g), 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de tert-butilo (10,8 g), dodecilsulfato de sodio (1,45 g), y trietilamina (4,2 ml) en CPME (100 ml) y agua (50 ml) se agregó dímero cloro(1,5-ciclooctadien)rodio (I) (496 mg). La mezcla se

agitó a 100°C durante 4 horas bajo atmósfera de argón. A la mezcla así obtenida se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (6,55 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,10 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,32-1,43 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,54-1,60 (9H, m), 1,62-1,76 (2H, m), 1,93-2,03 (2H, m), 2,62 (2H, br t, $J = 7,3$ Hz), 2,71-2,79 (2H, m), 2,86 (3H, s), 2,95-3,22 (2H, m), 3,49-3,69 (2H, m), 4,02 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 4,45-4,51 (2H, m), 4,56 (2H, br t, $J = 6,8$ Hz), 4,88-5,09 (1H, m), 6,89-6,96 (1H, m), 7,03 (2H, s), 7,17 (2H, br d, $J = 7,8$ Hz), 7,26 (1H, s), 7,31-7,39 (1H, m), 7,88 (2H, d, $J = 8,0$ Hz).

MS m/z 711,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

J) [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo



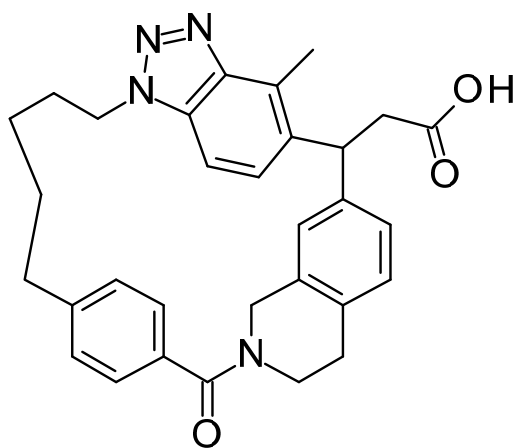
A una solución de 7-[1-(1-{5-[4-(tert-butoxicarbonil)fenil]pentil}-4-metil-1H-benzotriazol-5-il)-3-etoxi-3-oxopropil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (6,55 g) en CPME (10 ml) se agregó solución de HCl en CPME 4N (70

ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se concentró. A la mezcla así obtenida se agregó tetrahidrofurano, y la mezcla se concentró. Una solución del residuo así obtenido y N,N-diisopropiletilamina (9,65 mL) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se agregó por goteo a una solución de HATU (5,25 g) en N,N-dimetilformamida (150 ml) durante 1 hora. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con agua y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,59 g).

MS m/z 537,4 $[M+H]^+$.

[0109]

K) ácido [32-Metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético



A una solución de [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo (280 mg) en tetrahidrofurano (4 ml) y etanol (4 ml) se agregó solución acuosa de hidróxido de

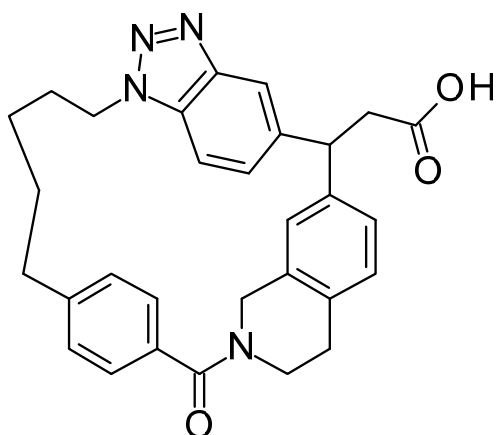
sodio 2N (4 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Bajo presión reducida, se eliminaron los solventes orgánicos, y la mezcla de reacción luego se neutralizó a 0°C con ácido clorhídrico 2N. El precipitado se filtró y se lavó con agua para dar el compuesto del título (265 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,76-1,16 (2H, m), 1,35-1,62 (2H, m), 1,79-2,21 (2H, m), 2,37-2,73 (5H, m), 2,75-2,90 (2H, m), 2,91-3,21 (2H, m), 3,58-4,23 (4H, m), 4,48-4,91 (3H, m), 5,89 (1H, s), 6,77-7,00 (4H, m), 7,08-7,19 (1H, m), 7,27-7,47 (2H, m), 7,60 (1H, br d, J = 8,9 Hz), 12,30 (1H, br s).

[0110]

Ejemplo 2

ácido [20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético

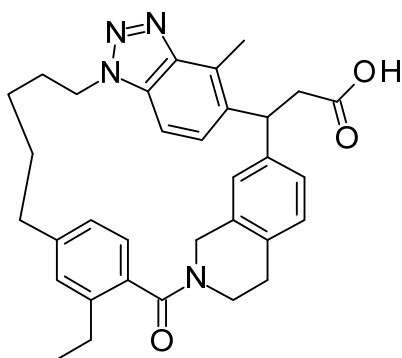


La síntesis se llevó a cabo de acuerdo con los métodos indicados en el Ejemplo 9 o métodos equivalentes a los mismos.

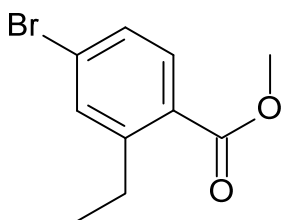
[0111]

Ejemplo 3

ácido [18-Etil-32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético



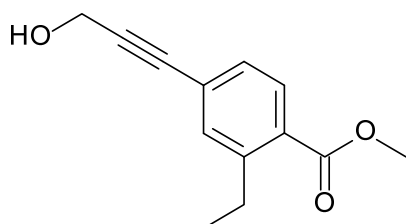
A) 4-bromo-2-etilbenzoato de metilo



A una mezcla de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (10,2 g) y tetrahidrofurano (50 ml) se agregó una solución aproximadamente 1M de cloruro de etilmagnesio en tetrahidrofurano (140 ml) por goteo a 0°C. Luego de agitar la mezcla de reacción a 0°C durante 4 horas, se agregó ácido clorhídrico 1N a 0°C. Bajo presión reducida, se eliminaron los solventes orgánicos, y el residuo luego se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. A una mezcla del residuo y metanol (100 ml) se agregó ácido sulfúrico concentrado (5,00 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche bajo calentamiento a reflujo. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y luego se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,26 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,15 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,88 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 3,83 (3H, s), 7,53 (1H, br d, $J = 8,6$ Hz), 7,57-7,60 (1H, s), 7,71 (1H, d, $J = 8,6$ Hz).

B) 2-etil-4-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)benzoato de metilo

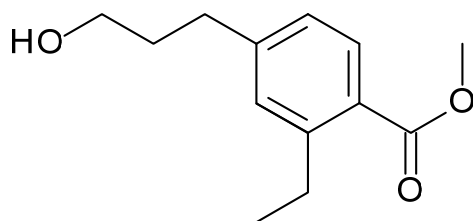


A una mezcla de 4-bromo-2-etilbenzoato de metilo (3,26 g), 4-pentin-1-ol (3,74 ml) y trietilamina (35,0 ml) se agregó diclorobis(trifenilfosfin)paladio (II) (0,941 g) y ioduro de cobre (I) (0,255 g) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla se desgasificó reduciendo la presión y purgando con gas nitrógeno repetidamente. La mezcla se agitó a 70°C durante 3 horas, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,78 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,14 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,88 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 3,83 (3H, s), 4,32 (2H, d, $J = 5,7$ Hz), 5,36-5,42 (1H, m), 7,35 (1H, br d, $J = 7,8$ Hz), 7,40 (1H, s), 7,76 (1H, d, $J = 8,0$ Hz).

[0112]

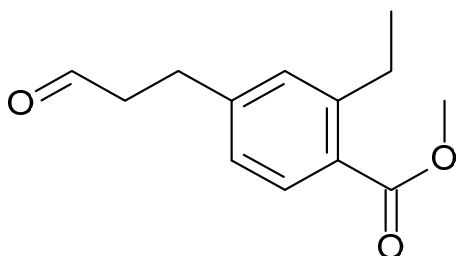
C) 2-etil-4-(3-hidroxipropil)benzoato de metilo



Una mezcla de 2-etil-4-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)benzoato de metilo (2,78 g), paladio/carbón 10% (humedecido con aproximadamente 50% de agua) (1,50 g) y metanol (50 ml) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. Se retiró el paladio/carbón mediante filtración, el residuo se lavó con acetato de etilo, y el material filtrado luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,47 g).

MS m/z 223,2 $[M+H]^+$.

D) 2-etil-4-(3-oxopropil)benzoato de metilo

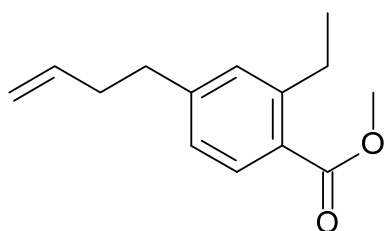


A una mezcla de 2-etil-4-(3-hidroxipropil)benzoato de metilo (1,47 g), trietilamina (4,60 ml) y DMSO (30 ml) se agregó complejo trióxido de azufre-piridina (3,15 g), y la mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla luego se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,420 g).

MS m/z 221,2 $[M+H]^+$.

[0113]

E) 4-(but-3-en-1-il)-2-etilbenzoato de metilo

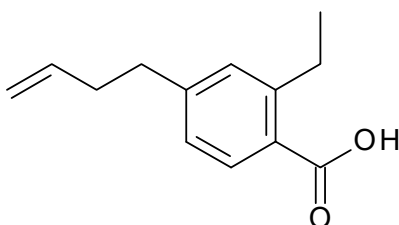


A una mezcla de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,02 g) y tetrahidrofurano (5,00 ml) se agregó una solución 1,6M de n-butillitio en hexano (1,79 ml) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Luego se agregó una solución de 2-etil-4-(3-oxopropil)benzoato de metilo (420 mg) en tetrahidrofurano (5,00 ml) a

0°C. Luego de agitar la mezcla de reacción a 0°C durante 1 hora, se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (254 mg).

MS m/z 219,2 $[M+H]^+$.

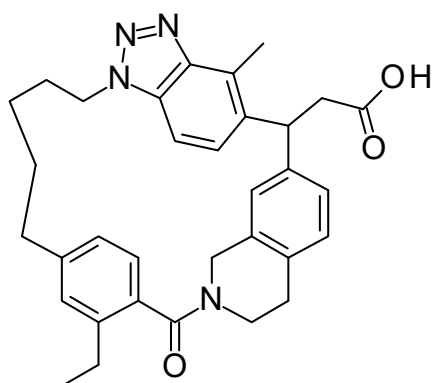
F) ácido 4-(But-3-en-1-il)-2-etilbenzoico



A una mezcla de 4-(but-3-en-1-il)-2-etilbenzoato de metilo (254 mg), etanol (5,00 ml) y tetrahidrofurano (5,00 ml) se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (5,00 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se neutralizó con ácido clorhídrico 1M, y luego se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (187 mg).

MS m/z 205,2 $[M+H]^+$.

G) ácido [18-Etil-32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético



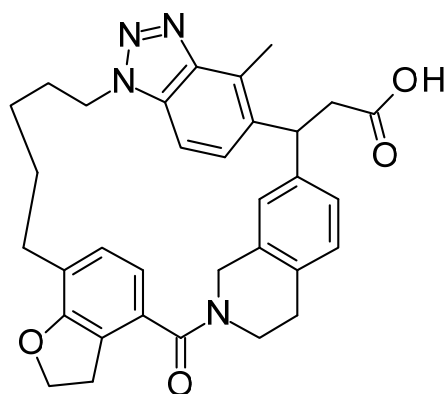
El compuesto del título se obtuvo usando ácido 4-(but-3-en-1-il)-2-etilbenzoico de acuerdo con los métodos provistos en el Ejemplo 9 o métodos equivalentes a los mismos.

[0114]

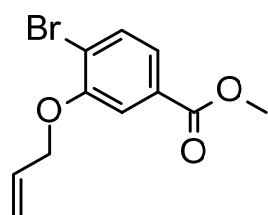
Ejemplo 4

ácido [33-Metil-2-oxo-7-oxa-1,15,16,17-

tetraazaheptaciclo[22,5,3,2^{3,9},1^{18,22},0^{4,8},0^{15,19},0^{27,31}]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-il]acético



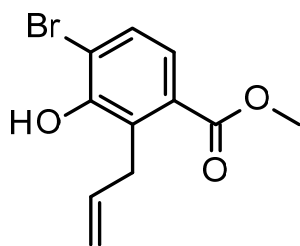
A) 4-bromo-3-[(prop-2-en-1-il)oxi]benzoato de metilo



Una mezcla de 4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (5,07 g), carbonato de potasio (4,55 g), 3-bromoprop-1-eno (2,28 ml) y N,N-dimetilformamida (50 ml) se agitó a 60°C durante 3 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (5,93 g).

MS m/z 271,0 [M+H]⁺.

B) 4-bromo-3-hidroxi-2-(prop-2-en-1-il)benzoato de metilo

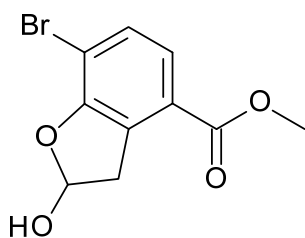


Una mezcla de 4-bromo-3-[(prop-2-en-1-il)oxi]benzoato de metilo (2,06 g) y N-metil-2-pirrolidona (12 ml) se agitó a 200°C durante 3 horas bajo irradiación de microondas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,38 g).

MS m/z 271,0 [M+H]⁺.

[0115]

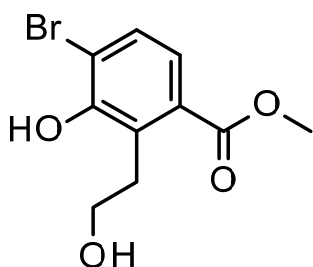
C) 7-bromo-2-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-carboxilato de metilo



Una mezcla de 4-bromo-3-hidroxi-2-(prop-2-en-1-il)benzoato de metilo (1,38 g), periodato de sodio (2,17 g), tetróxido de osmio microencapsulado (7,00%, 923 mg), tetrahidrofurano (25 ml) y agua (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el material filtrado se concentró. Se agregó agua al residuo, y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (711 mg).

MS m/z 273,0 $[M+H]^+$.

D) 4-bromo-3-hidroxi-2-(2-hidroxietil)benzoato de metilo



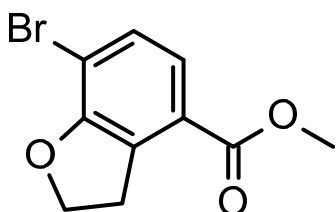
A una mezcla de 7-bromo-2-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-carboxilato de metilo (711 mg), tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml) se agregó borohidruro de sodio (98,5 mg) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0°C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato

de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (640 mg).

MS m/z 275,0 $[M+H]^+$.

[0116]

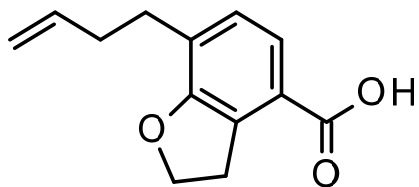
D) 7-bromo-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-carboxilato de metilo



A una mezcla de 4-bromo-3- hidrox-2-(2-hidroxietil)benzoato de metilo (640 mg), trifenilfosfina (733 mg) y tetrahidrofurano (20 ml), se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (solución en tolueno 1,9M, 1,47 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (590 mg).

MS m/z 257,0 $[M+H]^+$.

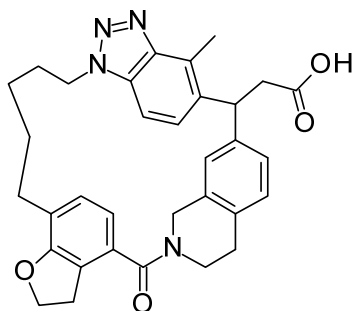
F) ácido 7-(But-3-en-1-il)-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-carboxílico



El compuesto del título se obtuvo usando 7-bromo-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-carboxilato de metilo de acuerdo con los métodos provistos en el Ejemplo 3 o métodos equivalentes a los mismos.

MS m/z 219,2 $[M+H]^+$.

G) ácido [33-Metil-2-oxo-7-oxa-1,15,16,17-tetraazaheptaciclo[22,5,3,2^{3,9},1^{18,22},0^{4,8},0^{15,19},0^{27,31}]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-il]acético

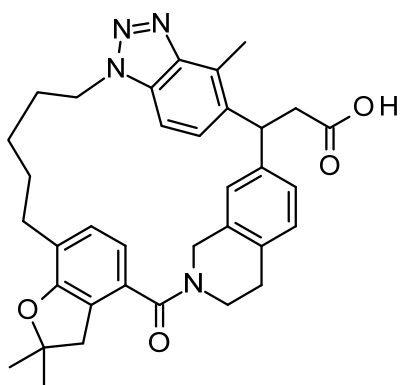


El compuesto del título se obtuvo usando ácido 7-(but-3-en-1-il)-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-carboxílico de acuerdo con los métodos provistos en el Ejemplo 9 o métodos equivalentes a los mismos.

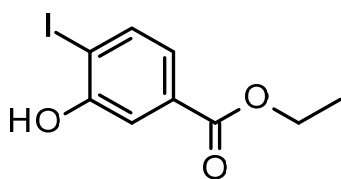
[0117]

Ejemplo 5

ácido [6,6,33-Trimetil-2-oxo-7-oxa-1,15,16,17-tetraazaheptaciclo[22,5,3,2^{3,9},1^{18,22},0^{4,8},0^{15,19},0^{27,31}]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-il]acético



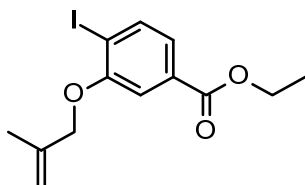
A) 3-hidroxi-4-iodobenzoato de etilo



Una mezcla de ácido 3-hidroxi-4-iodobenzoico (5,00 g), ácido sulfúrico concentrado (1,01 ml) y etanol (50 ml) se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Al residuo, se agregó agua y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (4,67 g).

MS m/z 293,0 $[M+H]^+$.

B) 4-iodo-3-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benzoato de etilo

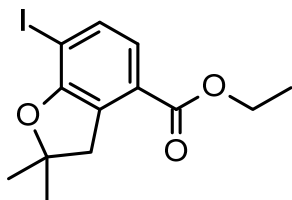


Una mezcla de 3-hidroxi-4-iodobenzoato de etilo (4,67 g), carbonato de potasio (4,42 g), 3-cloro-2-metilprop-1-eno (2,35 ml) y N,N-dimetilformamida (50 ml) se agitó a 70°C durante la noche. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (5,48 g).

MS m/z 347,1 $[M+H]^+$.

[0118]

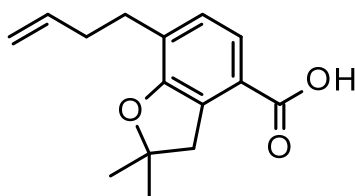
C) 7-iodo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-carboxilato de etilo



Una mezcla de 4-iodo-3-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benzoato de etilo (5,48 g) y N-metil-2-pirrolidona (50 ml) se agitó a 190°C durante la noche. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,69 g).

MS m/z 347,1 [M+H]⁺.

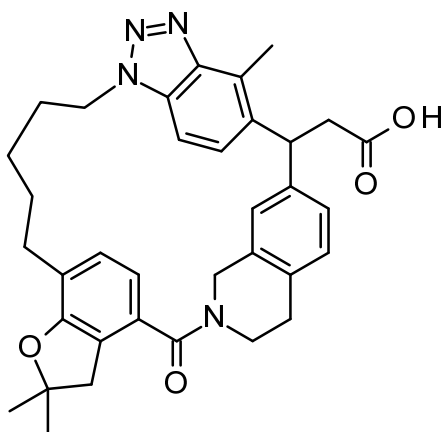
D) ácido 7-(But-3-en-1-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-carboxílico



El compuesto del título se obtuvo usando 7-iodo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-carboxilato de etilo de acuerdo con los métodos provistos en el Ejemplo 3 o métodos equivalentes a los mismos.

MS m/z 247,2 [M+H]⁺.

E) ácido [6,6,33-Trimetil-2-oxo-7-oxa-1,15,16,17-tetraazaheptaciclo[22,5,3,2^{3,9},1^{18,22},0^{4,8},0^{15,19},0^{27,31}]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-il]acético

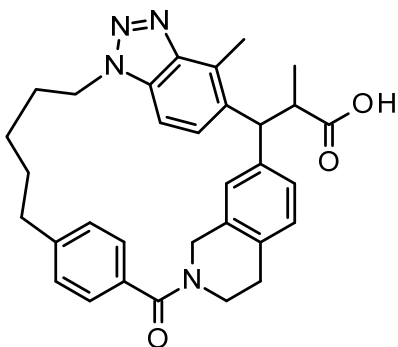


El compuesto del título se obtuvo usando ácido 7-(but-3-en-1-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-carboxílico de acuerdo con los métodos provistos en el Ejemplo 9 o métodos equivalentes a los mismos.

[0119]

Ejemplo 6

ácido 2-[32-Metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]propanoico



A una solución de [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo (90 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) se agregó solución de KHMDS/tetrahidrofurano 1M (0,389 ml) por goteo a -78°C. Luego de agitar la mezcla a -78°C durante 45 minutos, se agregó yoduro de metilo (0,0242 ml) por goteo. Agitando la mezcla, la temperatura se

elevó desde -78°C hasta 0°C durante una hora. A la solución de reacción se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano).

A una solución del residuo así obtenido en tetrahidrofurano (1 ml) y etanol (1 ml) se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 2M (1 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se neutralizó a 0°C con ácido clorhídrico 2N y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (YMC-Actus Triart C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contenía 0,1% de TFA) para dar el compuesto del título (4 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,76-1,21 (6H, m), 1,37-1,74 (2H, m), 1,79-2,22 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2,54-2,68 (1H, m), 2,71-2,96 (2H, m), 3,09-3,33 (2H, m), 3,87-4,05 (1H, m), 4,08-4,49 (3H, m), 4,52-4,94 (2H, m), 6,26 (1H, br s), 6,76-6,96 (4H, m), 7,02-7,38 (2H, m), 7,47-7,76 (2H, m), 12,16 (1H, br s).

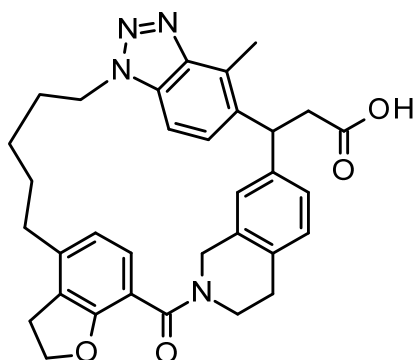
[0120]

Ejemplo 7

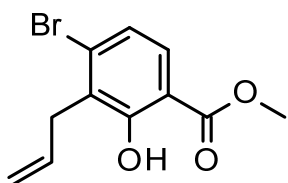
ácido [33-Metil-2-oxo-5-oxa-1,15,16,17-

tetraazaheptaciclo[22,5,3,2^{3,9},1^{18,22},0^{4,8},0^{15,19},0^{27,31}]pentatriaconta-

3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-il]acético



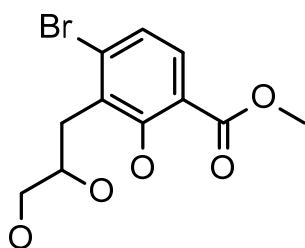
A) 4-bromo-2-hidrox-3-(prop-2-en-1-il)benzoato de metilo



El compuesto del título se obtuvo usando 4-bromo-2-hidroxibenzoato de metilo de acuerdo con los métodos provistos en el Ejemplo 4 o métodos equivalentes a los mismos.

MS m/z 271,0 $[M+H]^+$.

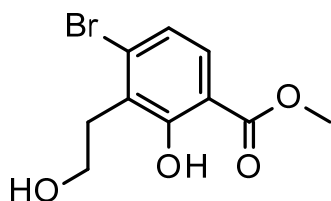
B) 4-bromo-3-(2,3-dihidroxi-1-propil)-2-hidroxibenzoato de metilo



Una mezcla de 4-bromo-2-hidroxi-3-(prop-2-en-1-il)benzoato de metilo (1,50 g), tetróxido de osmio microencapsulado (7,00%, 1,00 g), N-óxido de N-metilmorfolina (1,94 g), acetonitrilo (10 ml), acetona (10 ml) y agua (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el material filtrado se concentró. Se agregó agua al residuo, y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,18 g).

MS m/z 305,1 $[M+H]^+$.

C) 4-bromo-2-hidroxi-3-(2-hidroxietil)benzoato de metilo

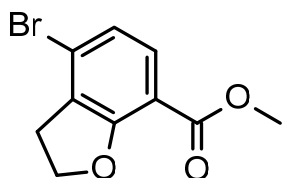


A una mezcla de 4-bromo-3-(2,3-dihidroxipropil)-2-hidroxibenzoato de metilo (1,18 g), tetrahidrofurano (15 ml) y agua (15 ml) se agregó periodato de sodio (2,49 g) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. A una mezcla del residuo, tetrahidrofurano (15 ml) y metanol (15 ml) se agregó borohidruro de sodio (147 mg) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0°C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (870 mg).

MS m/z 275,1 [M+H]⁺.

[0121]

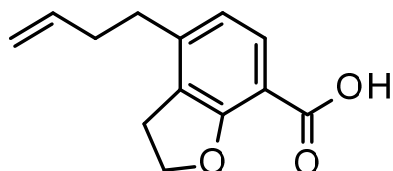
D) 4-bromo-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo



El compuesto del título se obtuvo usando 4-bromo-2-hidroxi-3-(2-hidroxietil)benzoato de metilo de acuerdo con los métodos provistos en el Ejemplo 4 o métodos equivalentes a los mismos.

MS m/z 257,1 [M+H]⁺.

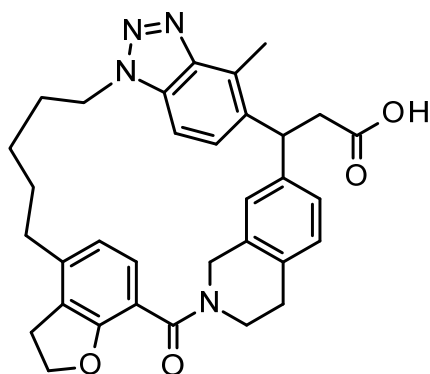
E) ácido 4-(But-3-en-1-il)-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxílico



El compuesto del título se obtuvo usando 4-bromo-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo de acuerdo con los métodos provistos en el Ejemplo 3 o métodos equivalentes a los mismos.

MS m/z 219,2 [M+H]⁺.

F) ácido [33-Metil-2-oxo-5-oxa-1,15,16,17-tetraazaheptaciclo[22,5,3,2^{3,9},1^{18,22},0^{4,8},0^{15,19},0^{27,31}]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-il]acético

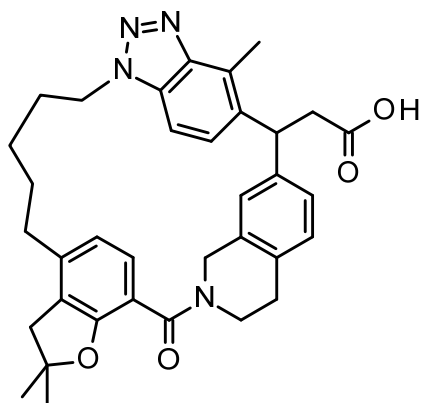


El compuesto del título se obtuvo usando ácido 4-(but-3-en-1-il)-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxílico de acuerdo con los métodos provistos en el Ejemplo 9 o métodos equivalentes a los mismos.

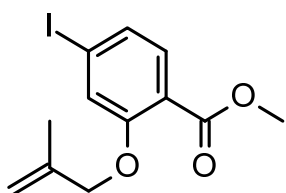
[0122]

Ejemplo 8

ácido [6,6,33-Trimetil-2-oxo-5-oxa-1,15,16,17-tetraazaheptaciclo[22,5,3,2^{3,9},1^{18,22},0^{4,8},0^{15,19},0^{27,31}]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-il]acético



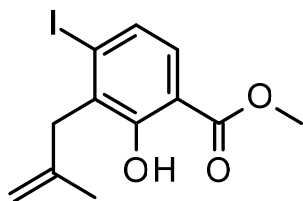
A) 4-iodo-2-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benzoato de metilo



El compuesto del título se obtuvo usando 2-hidroxi-4-iodobenzoato de metilo de acuerdo con los métodos provistos en el Ejemplo 5 o métodos equivalentes a los mismos.

MS m/z 333,0 [M+H]⁺.

B) 2-hidroxi-4-iodo-3-(2-metilprop-2-en-1-il)benzoato de metilo



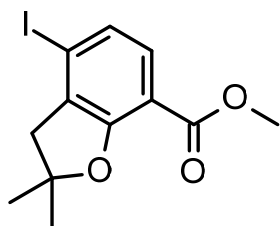
Una mezcla de 4-iodo-2-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benzoato de metilo (5,93 g) y N-metil-2-pirrolidona (50 ml) se agitó a 190°C durante la noche. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica

se separó y se lavó con agua y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,97 g).

MS m/z 333,1 $[M+H]^+$.

[0123]

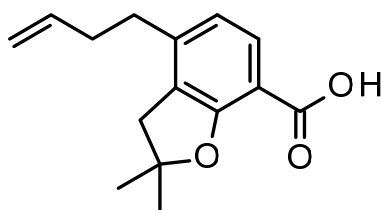
C) 4-iodo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo



Una mezcla de 2-hidroxi-4-iodo-3-(2-metilprop-2-en-1-il)benzoato de metilo (310 mg) y ácido fórmico (3 ml) se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (212 mg).

MS m/z 333,0 $[M+H]^+$.

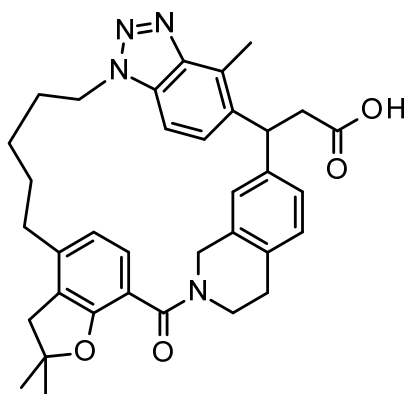
D) ácido 4-(But-3-en-1-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxílico



El compuesto del título se obtuvo usando 4-iodo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo de acuerdo con los métodos provistos en el Ejemplo 3 o métodos equivalentes a los mismos.

MS m/z 247,2 $[M+H]^+$.

E) ácido [6,6,33-Trimetil-2-oxo-5-oxa-1,15,16,17-tetraazaheptaciclo[22,5,3,2^{3,9},1^{18,22},0^{4,8},0^{15,19},0^{27,31}]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-il]acético

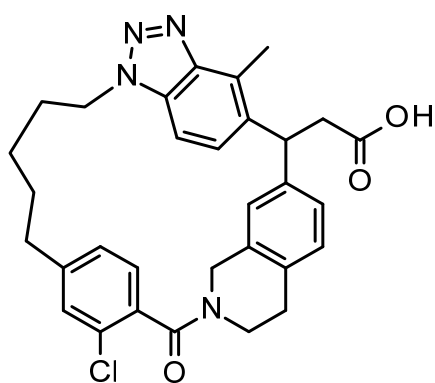


El compuesto del título se obtuvo usando ácido 4-(but-3-en-1-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxílico de acuerdo con los métodos provistos en el Ejemplo 9 o métodos equivalentes a los mismos.

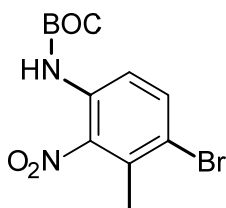
[0124]

Ejemplo 9

ácido [18-Cloro-32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético



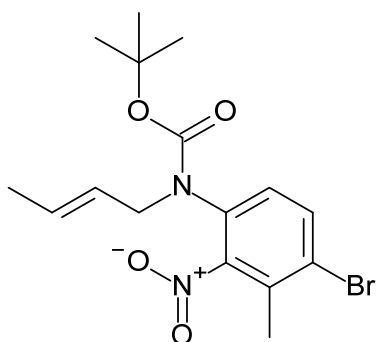
A) (4-bromo-3-metil-2-nitrofenil)carbamato de tert-butilo



A una mezcla de 4-bromo-3-metil-2-nitro-anilina (2 g) y dicarbonato de di-tert-butilo (3,97 g) en tetrahidrofurano (20 ml) se agregó N,N-dimetil-4-aminopiridina (106 mg), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después de concentrar la solución de reacción se agregó tetrahidrofurano (20 ml), se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 2M (5,2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante la noche. Se agregó agua a la mezcla así obtenida, y la mezcla se extrajo con éter diisopropílico. La solución extraída se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,13 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,42 (9H, s), 2,30 (3H, s), 7,32 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,82 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 9,35 (1H, s).

B) (4-bromo-3-metil-2-nitrofenil)(2E)-but-2-en-1-ilcarbamato de tert-butilo



A una solución de 4-bromo-3-metil-2-nitro-anilina (8,5 g) y dicarbonato de di-tert-butilo (17,7 ml) en tetrahidrofurano (80 ml) se agregó N,N-dimetil-4-aminopiridina (900 mg), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

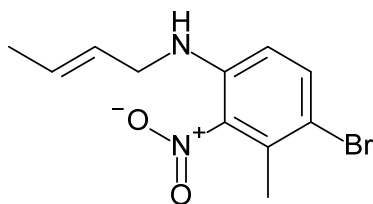
durante la noche. A la solución de reacción se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 2M (37 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante la noche. Se agregó agua a la mezcla así obtenida, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La solución extraída se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar Boc-form (11,4 g).

A una solución de Boc-form (10 g) en N,N-dimetilformamida (70 ml) se agregó hidruro de sodio (50%, 1,59 g) a 0°C. Luego de agitar la mezcla de reacción a 0°C durante 30 minutos se agregó bromuro de crotilo (4,48 g) a 0°C. Luego de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas, se agregó más bromuro de crotilo (4,48 g) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0°C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (7 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,37 (9H, br s), 1,66 (3H, br s), 2,37 (3H, s), 3,43-4,00 (1H, m), 4,15-4,61 (1H, m), 5,41-5,71 (2H, m), 6,97 (1H, br d, $J = 7,7$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 8,5$ Hz).

[0125]

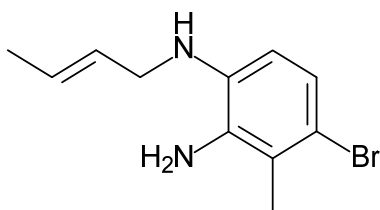
C) 4-Bromo-N-[(2E)-but-2-en-1-il]-3-metil-2-nitroanilina



A una mezcla de (4-bromo-3-metil-2-nitrofenil)(2E)-but-2-en-1-ilcarbamato de tert-butilo (7 g) en acetato de etilo (10 ml) se agregó solución de HCl en acetato de etilo 4N (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se concentró. Al residuo así obtenido se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida, para dar el compuesto del título (4,9 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,58-1,74 (3H, m), 2,24 (3H, s), 3,61-3,87 (2H, m), 5,24-5,72 (2H, m), 6,24-6,43 (1H, m), 6,55-6,74 (1H, m), 7,45-7,65 (1H, m).

D) 4-Bromo-N-1-[(2E)-but-2-en-1-il]-3-metilbencen-1,2-diamina

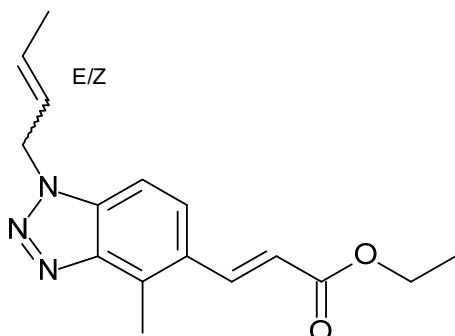


Una mezcla de 4-bromo-N-[(2E)-but-2-en-1-il]-3-metil-2-nitroanilina (4,9 g), cloruro de amonio (9,19 g) y hierro (4,8 g) en etanol (50 ml) y agua (10 ml) se agitó a 85°C durante 6 horas. La mezcla se filtró, se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al filtrado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,8 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,72 (3H, br d, $J = 5,9$ Hz), 2,31 (3H, s), 3,02-3,31 (1H, m), 3,35-3,58 (2H, m), 3,59-3,78 (2H, m), 5,53-5,89 (2H, m), 6,45 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,00 (1H, d, $J = 8,5$ Hz).

[0126]

E) (2E)-3-[1-(but-2-en-1-il)-4-metil-1H-benzotriazol-5-il]prop-2-enoato de etilo
(mezcla de isómeros E/Z)



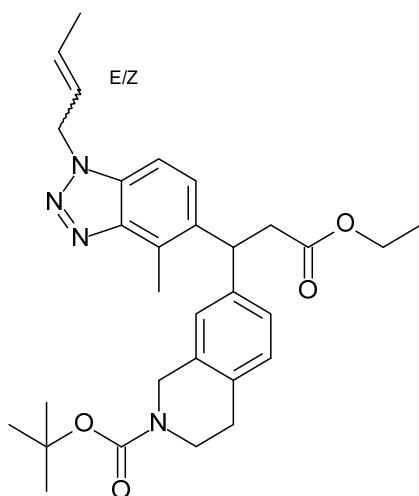
A una mezcla de 4-bromo-N-1-[(2E)-but-2-en-1-il]-3-metilbencen-1,2-diamina (3,6 g) en ácido clorhídrico 6M (38 ml) se agregó una solución de nitrito de sodio (2,06 g) en agua (4 ml) lentamente a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 2M a 0°C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar la forma ciclizada (3,2 g).

A una solución de la forma ciclizada (3,13 g), acrilato de etilo (7,7 ml) y N,N-diisopropiletilamina (8,11 mL) en N,N-dimetilformamida (14 ml) se agregó tri(o-tolil)fosfina (1,07 g) y acetato de paladio (396 mg), y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 6 horas. Luego de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con agua y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,2 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,28 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,62-1,98 (3H, m), 2,81 (3H, s), 4,22 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 5,22-5,44 (2H, m), 5,56-5,94 (2H, m), 6,65 (1H, d, $J = 15,9$ Hz), 7,58-7,72 (1H, m), 7,87-8,19 (2H, m).

MS m/z 286,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

F) 7-{1-[1-(but-2-en-1-il)-4-metil-1H-benzotriazol-5-il]-3-etoxi-3-oxopropil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (mezcla de isómeros E/Z)



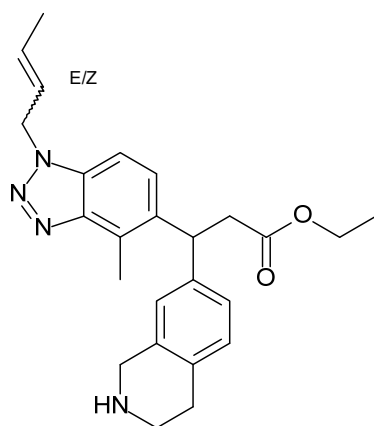
A una mezcla de (2E)-3-[1-(but-2-en-1-il)-4-metil-1H-benzotriazol-5-il]prop-2-enoato de etilo (mezcla de isómeros E/Z) (3,1 g), 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de tert-butilo (5,85 g), dodecilsulfato de sodio (1,57 g), y trietilamina (4,54 ml) en CPME (50 ml) y agua (25 ml) se agregó dímero cloro(1,5-ciclooctadien)rodio (I) (536 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 90°C durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua a la mezcla así obtenida, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (4,27 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,01 (3H, br t, $J = 7,0$ Hz), 1,41 (9H, s), 1,59-1,88 (3H, m), 2,68 (2H, br t, $J = 5,7$ Hz), 2,77 (3H, s), 3,16 (2H, br d, $J = 7,6$ Hz), 3,49 (2H, br t, $J = 5,4$ Hz), 3,93 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 4,43 (2H, br s), 4,82 (1H, br t, $J = 7,8$ Hz), 5,14-5,41 (2H, m), 5,50-5,93 (2H, m), 6,96-7,24 (3H, m), 7,53 (2H, q, $J = 8,5$ Hz).

MS m/z 519,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0127]

G) 3-[1-(but-2-en-1-il)-4-metil-1H-benzotriazol-5-il]-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)propanoato de etilo (mezcla de isómeros E/Z)

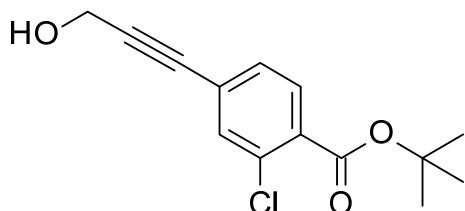


A una mezcla de 7-{1-[1-(but-2-en-1-il)-4-metil-1H-benzotriazol-5-il]-3-etoxi-3-oxopropil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (mezcla de isómeros E/Z) (4,2 g) en acetato de etilo (5 ml) se agregó solución de HCl en acetato de etilo 4N (40 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se concentró, y al residuo así obtenido se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,4 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,01 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,53-1,87 (3H, m), 2,22-2,43 (1H, m), 2,54-2,61 (2H, m), 2,75 (3H, s), 2,87 (2H, br t, $J = 5,3$ Hz), 3,12 (2H,

br d, $J = 7,6$ Hz), 3,74 (2H, s), 3,93 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,79 (1H, br t, $J = 7,7$ Hz), 5,13-5,40 (2H, m), 5,54-5,90 (2H, m), 6,81-7,11 (3H, m), 7,35-7,67 (2H, m).

H) 2-cloro-4-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)benzoato de tert-butilo

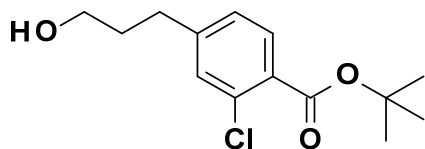


Se suspendió 4-bromo-2-clorobenzoato de tert-butilo (3,67 g), 2-propin-1-ol (2,117 g), ioduro de cobre (I) (120 mg), trietilamina (3,54 ml), y dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (442 mg) en DMF (30 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 8 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,85 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,60 (9H, s), 4,51 (2H, d, $J = 6,1$ Hz), 7,30-7,36 (1H, m), 7,45-7,50 (1H, m), 7,68 (1H, d, $J = 8,0$ Hz).

[0128]

I) 2-cloro-4-(3-hidroxipropil)benzoato de tert-butilo

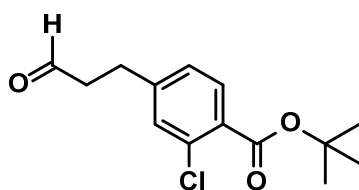


Se disolvió 2-cloro-4-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)benzoato de tert-butilo (1,2 g) y cloruro de tris(trifenilfosfin)rodio (I) (208 mg) en tolueno (100 mL), y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 20 horas bajo atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se enfrió y luego se concentró bajo presión reducida, y el producto así

obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,047 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,54 (9H, s), 1,64-1,78 (2H, m), 2,65 (2H, br t, J = 7,7 Hz), 3,39 (2H, q, J = 5,9 Hz), 4,51 (1H, t, J = 5,0 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,38 (1H, s), 7,60-7,67 (1H, m).

J) 2-cloro-4-(3-oxopropil)benzoato de tert-butilo

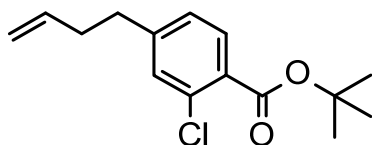


Una solución de 2-cloro-4-(3-hidroxipropil)benzoato de tert-butilo (600 mg) y trietilamina (2,49 ml) en DMSO (30 ml) se enfrió a 0°C, se agregó complejo trióxido de azufre-piridina (1,764 g) en varias porciones, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y luego se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida, y el producto así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (476 mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,60 (9H, s), 2,75-2,84 (2H, m), 2,90-3,01 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,26 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,81 (1H, s).

[0129]

K) 4-(but-3-en-1-il)-2-clorobenzoato de tert-butilo

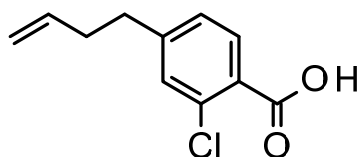


Una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (2924 mg) en THF (30 ml) se enfrió a 0°C, y se agregó tert-butoxido de potasio (835 mg) en varias

porciones. Después de elevar la temperatura de la solución de reacción a temperatura ambiente, la solución se agitó durante otra hora. La solución de reacción se enfrió a 0°C nuevamente, y se agregó una solución de 2-cloro-4-(3-oxopropil)benzoato de tert-butilo (400 mg) en THF (1 ml) por goteo. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó a temperatura ambiente, y la mezcla luego se agitó durante 15 horas. La solución de reacción se volcó sobre solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El producto así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (270 mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,55-1,66 (9H, m), 2,25-2,45 (2H, m), 2,61-2,77 (2H, m), 4,90-5,11 (2H, m), 5,68-5,90 (1H, m), 7,10 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,33 (1H, s), 7,68 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

L) ácido 4-(But-3-en-1-il)-2-clorobenzoico

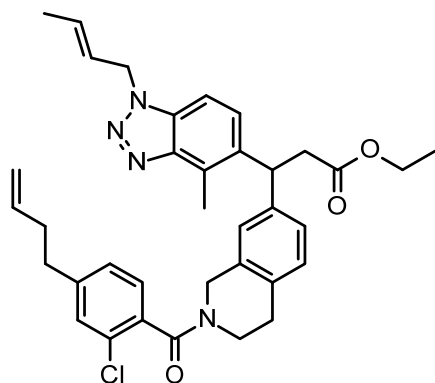


A una solución de 4-(but-3-en-1-il)-2-clorobenzoato de tert-butilo (200 mg) en tolueno (2,0 ml) se agregó ácido trifluoroacético (2,0 ml) por goteo a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas, y luego se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (150 mg).

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,27-2,41 (2H, m), 2,72 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 4,93-5,08 (2H, m), 5,70-5,91 (1H, m), 7,27 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,41 (1H, s), 7,72 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 13,02-13,34 (1H, m).

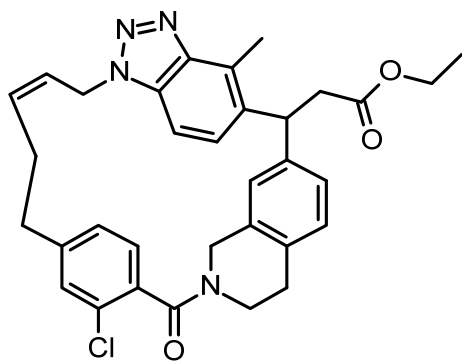
[0130]

M) 3-{2-[4-(but-3-en-1-il)-2-clorobenzoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}-3-{1-[(2E)-but-2-en-1-il]-4-metil-1H-benzotriazol-5-il}propanoato de etilo



A una solución de 3-[1-(but-2-en-1-il)-4-metil-1H-benzotriazol-5-il]-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)propanoato de etilo (mezcla de isómeros E/Z) (25 mg), ácido 4-(but-3-en-1-il)-2-clorobenzoico (18,5 mg), 1-hidroxibenzotriazol anhidro (16,1 mg) y trietilamina (0,025 ml) en DMF (1 ml) se agregó 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (18,5 mg), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y luego se lavó con salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida, y el producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (30 mg).
MS m/z 611,3 $[M+H]^+$.

N) [(12Z)-18-cloro-32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,12,16,18,24,27,30-undecaen-2-il]acetato de etilo

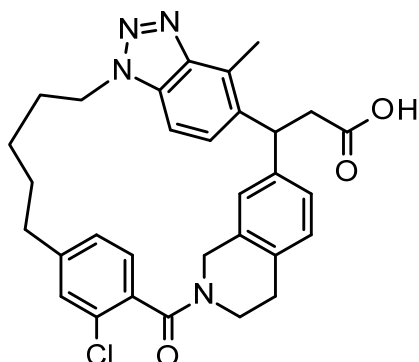


Se disolvió 3-{2-[4-(but-3-en-1-il)-2-clorobenzoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}-3-{1-[(2E)-but-2-en-1-il]-4-metil-1H-benzotriazol-5-il}propanoato de etilo (30 mg) en 1,2-dicloroetano (35 ml), se agregó (1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)dicloro(o-isopropoxifenilmetilen)rutenio (6,15 mg), y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 15 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (15 mg).

MS m/z 569,3 [M+H]⁺.

[0131]

O) ácido [18-Cloro-32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético



Se disolvió [(12Z)-18-cloro-32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-

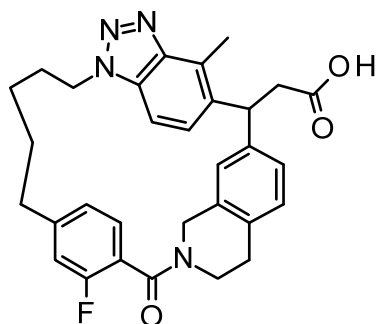
1(26),3(32),4,6,8,12,16,18,24,27,30-undecaen-2-il]acetato de etilo (33 mg) y cloruro de tris(trifenilfosfín)rodio (I) (3,0 mg) en tolueno (10 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 20 horas bajo atmósfera de hidrógeno, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El producto crudo así obtenido se disolvió en una mezcla de etanol (1 ml) y THF (1 ml), se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 2M (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se agregó HCl 1M (2,1 ml) para acidificar la solución, y la mezcla luego se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (12,0 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,29-1,68 (2H, m), 1,88-2,14 (2H, m), 2,45 (3H, m), 2,85 (2H, m), 2,90-3,17 (3H, m), 3,57-3,77 (3H, m), 3,80-4,07 (3H, m), 4,60-4,89 (4H, m), 5,68-5,90 (1H, m), 6,56 (2H, m), 6,91-7,07 (1H, m), 7,11-7,23 (1H, m), 7,25-7,44 (2H, m), 7,55-7,66 (1H, m), 12,12-12,34 (1H, m).

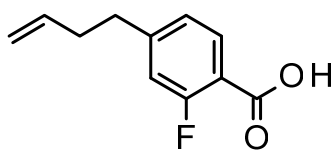
[0132]

Ejemplo 10

ácido [18-Fluoro-32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético



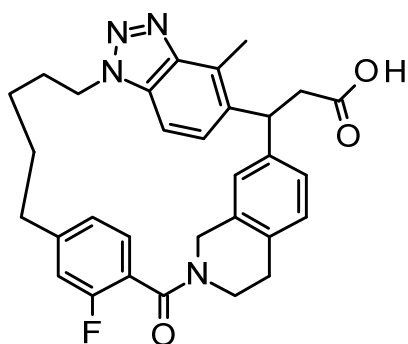
A) ácido 4-(But-3-en-1-il)-2-fluorobenzoico



El compuesto del título se obtuvo sometiendo 4-bromo-2-fluoro-benzoato de tert-butilo a la misma operación que en el Ejemplo 9.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,24-2,43 (2H, m), 2,67-2,81 (2H, m), 4,87-5,13 (2H, m), 5,82 (1H, ddt, $J = 16,7, 10,1, 6,5$ Hz), 7,06-7,25 (2H, m), 7,78 (1H, br t, $J = 8,0$ Hz), 13,08 (1H, br s).

B) ácido [18-Fluoro-32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético



El compuesto del título se obtuvo sometiendo ácido 4-(but-3-en-1-il)-2-fluorobenzoico a la misma operación que en el Ejemplo 9.

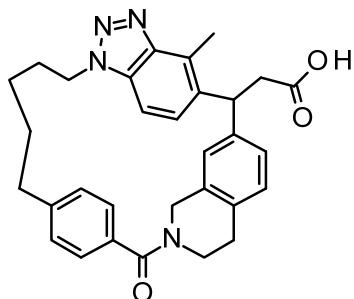
[0133]

Ejemplo 11

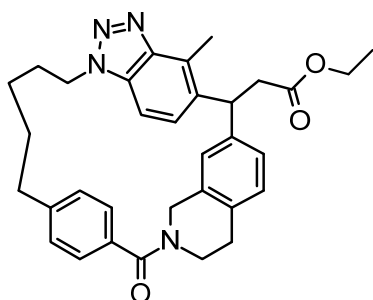
ácido [32-Metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético

<Quiral, síntesis a partir de [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-

1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo quiral (tiempo de retención corto)>



A) [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo (quiral, tiempo de retención largo)

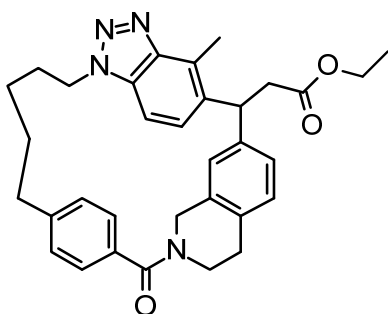


Racemato de 2-(32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3,5,7(32),8,16(31),17,19(30),24,27-decaen-2-il]acetato de etilo (2,59 g) se fraccionó por medio de un sistema de cromatografía en CO₂ supercrítico (columna: Cellulose-C (5 µm) 250 x 30 mm I.D., fase móvil: dióxido de carbono/metanol = 65/35). La fracción así obtenida se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,22 g) (quiral, tiempo de retención largo).

Condiciones de análisis tiempo de retención: 4,997 minutos (columna: Alcyon SFC CSP Cellulose-C (5 µm), 250 x 4,6 mm I.D., fase móvil: dióxido de carbono/metanol = 65/35, velocidad de flujo: 3,0 mL/min, temperatura: 35°C,

detección: UV 210 nm, concentración de la muestra: 1 mg/mL, volumen de inyección: 0,005 mL).

B) [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo (quiral, tiempo de retención corto)

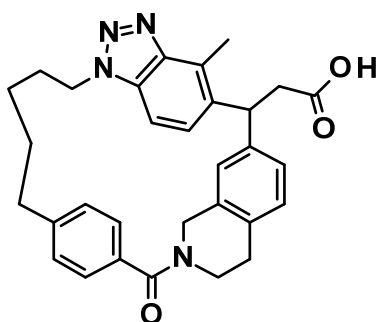


Se fraccionó el racemato de [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo (2,59 g) por medio de un sistema de cromatografía en CO₂ supercrítico (columna: Cellulose-C (5 µm) 250 x 30 mm I.D., fase móvil: dióxido de carbono/metanol = 65/35). La fracción así obtenida se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,23 g) (quiral, tiempo de retención corto).

Condiciones de análisis tiempo de retención: 3,795 minutos (columna: Alcyon SFC CSP Cellulose-C (5 µm), 250 x 4,6 mm I.D., fase móvil: dióxido de carbono/metanol = 65/35, velocidad de flujo: 3,0 mL/min, temperatura: 35°C, detección: UV 210 nm, concentración de la muestra: 1 mg/mL, volumen de inyección: 0,005 mL).

[0134]

C) ácido [32-Metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético
<Quiral, síntesis a partir de [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo quiral (tiempo de retención corto)>



A una solución de [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo (quiral, tiempo de retención corto) (1,23 g) en tetrahidrofurano (12 ml) y etanol (6 ml) se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (11,5 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La solución de reacción se concentró para eliminar los solventes orgánicos. Luego la solución se diluyó con agua, y luego se acidificó levemente (pH4-7) con ácido clorhídrico 1N a 0°C. El precipitado se filtró y se lavó con agua para dar el compuesto del título (1 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,70-1,12 (2H, m), 1,30-1,66 (2H, m), 1,80-2,21 (2H, m), 2,50 (5H, br s), 2,75-2,88 (2H, m), 2,91-3,18 (2H, m), 3,57-4,20 (4H, m), 4,55-4,89 (3H, m), 5,89 (1H, s), 6,80-6,94 (4H, m), 7,14 (1H, br d, J = 7,0 Hz), 7,27-7,45 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 9,1 Hz), 12,25 (1H, s).

Condiciones de análisis tiempo de retención: 19,0 minutos (columna: DAICEL QUIRALPAK IB N-5 (5 μ m), 250 x 4,6 mm I.D., fase móvil: A/B = 82,5/17,5, A = hexano (ácido trifluoroacético 0,1%), B = etanol (ácido trifluoroacético 0,1%), temperatura de medición: temperatura ambiente, velocidad de flujo: 2,0 mL/min, detección: UV 220 nm y 254 nm, concentración de la muestra: 0,5 mg/mL, volumen de inyección: 0,01 mL).

[0135]

Ejemplo 12

ácido [32-Metil-20-oxo-8,9,10,21-

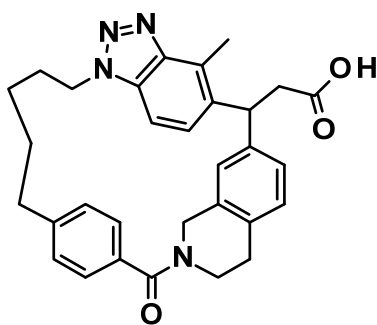
tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-

1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético

<Quiral, síntesis a partir de quiral [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-

tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-

1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo (tiempo de retención largo)>



A una solución de [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-

tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-

1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo (quiral, tiempo de

retención largo) (1,22 g) en tetrahidrofurano (12 ml) y etanol (6 ml) se agregó

solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (11 mL), y la mezcla de reacción se agitó

a temperatura ambiente durante 6 horas. La solución de reacción se concentró para

eliminar los solventes orgánicos. Luego, la solución se diluyó con agua, y se

acidificó levemente (pH4-7) con ácido clorhídrico 1N a 0°C. El precipitado se filtró y se lavó con agua para dar el compuesto del título (1,12 g).

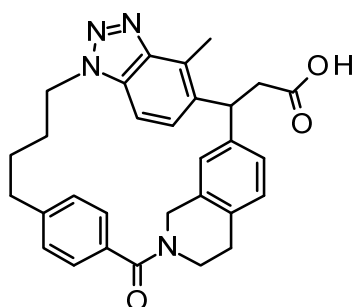
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,72-1,09 (2H, m), 1,38-1,64 (2H, m), 1,71-2,25 (2H, m), 2,42-2,63 (5H, m), 2,83 (2H, br t, J = 6,1 Hz), 2,92-3,20 (2H, m), 3,67 (1H, dt, J = 13,0, 6,4 Hz), 3,81-4,24 (3H, m), 4,42-5,07 (3H, m), 5,89 (1H, s), 6,77-6,98 (4H, m), 7,14 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,28-7,47 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,6 Hz), 12,21 (1H, br s).

Condiciones de análisis tiempo de retención: 29,9 minutos (columna: DAICEL QUIRALPAK IB N-5 (5 μm), 250 x 4,6 mm I.D., fase móvil: A/B = 82,5/17,5, A = hexano (ácido trifluoroacético 0,1%), B = etanol (ácido trifluoroacético 0,1%), temperatura de medición: temperatura ambiente, velocidad de flujo: 2,0 mL/min, detección: UV 220 nm y 254 nm, concentración de la muestra: 0,5 mg/mL, volumen de inyección: 0,01 mL).

[0136]

Ejemplo 13

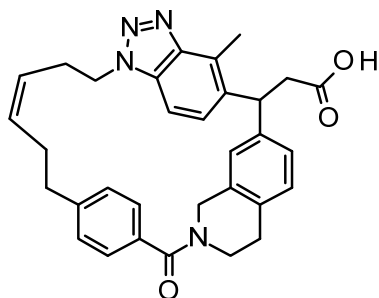
ácido [31-Metil-19-oxo-8,9,10,20-tetraazahexaciclo[18,5,3,2^{15,18}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{23,27}]hentriaconta-1(25),3(31),4,6,8,15,17,23,26,29-decaen-2-il]acético



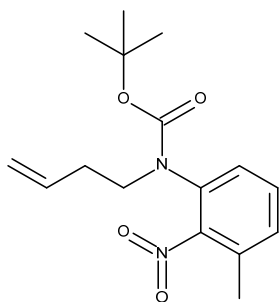
La síntesis se llevó a cabo de acuerdo con los métodos indicados en el Ejemplo 9 o métodos equivalentes a los mismos.

Ejemplo 14

ácido [(13Z)-33-Metil-21-oxo-8,9,10,22-tetraazahexaciclo[20,5,3,2^{17,20}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{25,29}]tritriaconta-1(27),3(33),4,6,8,13,17,19,25,28,31-undecaen-2-il]acético



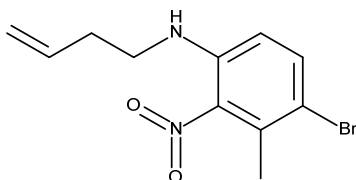
A) but-3-en-1-il(3-metil-2-nitrofenil)carbamato de tert-butilo



A una solución de N-(3-metil-2-nitro-fenil)carbamato de tert-butilo (7 g) en N,N-dimetilformamida (70 ml) se agregó hidruro de sodio (50%, 1,33 g) a 0°C. Luego de agitar la mezcla de reacción a 0°C durante 20 minutos se agregó 4-bromo-1-buteno (3,75 g) a 0°C. Luego de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas se agregó más 4-bromo-1-buteno (3,75 g) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante la noche. A la mezcla se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0°C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (4,33 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,27 (9H, br s), 2,14-2,38 (5H, s), 3,25-3,85 (2H, m), 4,92-5,19 (2H, m), 5,65-5,87 (1H, m), 7,29-7,48 (2H, m), 7,49-7,60 (1H, m).

B) 4-Bromo-N-(but-3-en-1-il)-3-metil-2-nitroanilina



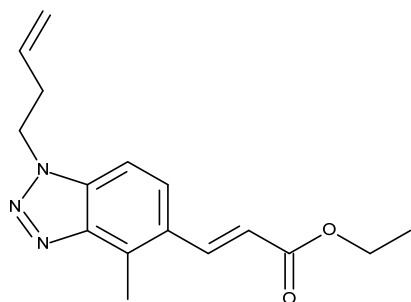
A una mezcla de but-3-en-1-il(3-metil-2-nitrofenil)carbamato de tert-butilo (4,33 g) en acetato de etilo (10 ml) se agregó solución de HCl en acetato de etilo 4N (40 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos, se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se concentró. Al residuo así obtenido se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida.

A una solución del residuo así obtenido en N,N-dimetilformamida (25 ml) se agregó N-bromosuccinimida (2,5 g) a 0°C. Luego de agitar la solución de reacción a temperatura ambiente durante la noche, se agregó agua a 0°C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,38 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,18-2,36 (5H, m), 3,20 (2H, q, $J = 6,6$ Hz), 4,92-5,16 (2H, m), 5,81 (1H, ddt, $J = 17,1, 10,3, 6,6$ Hz), 6,09 (1H, br t, $J = 5,3$ Hz), 6,76 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 9,1$ Hz). MS m/z 285,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0137]

C) (2E)-3-[1-(but-3-en-1-il)-4-metil-1H-benzotriazol-5-il]prop-2-enoato de etilo



A una mezcla de 4-bromo-N-(but-3-en-1-il)-3-metil-2-nitroanilina (3,18 g) en etanol (40 ml) se agregó cloruro de estaño dihidrato (2,53 g). Luego de agitar la mezcla a 90°C durante 3 horas, se agregó más cloruro de estaño dihidrato (2,53 g). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 3 horas, y luego se concentró. Al residuo así obtenido se agregó hielo. Luego se agregó hidróxido de sodio 1M a la mezcla para neutralizar, y la mezcla luego se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano).

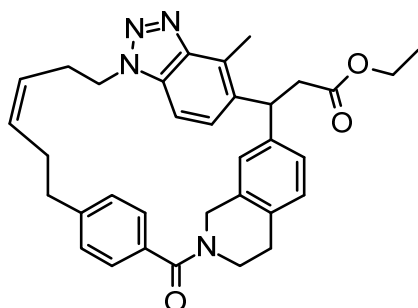
A una mezcla del residuo así obtenido (1,6 g) en ácido clorhídrico 6M (16 ml) se agregó una solución de nitrito de sodio (865 mg) en agua (2 ml) lentamente a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la solución de reacción se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 2M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el derivado benzotriazol (1,23 g).

A una solución del derivado benzotriazol (1,23 g), acrilato de etilo (2,78 g), N,N-diisopropiletilamina (2,39 g) y tri(o-tolil)fosfina (422 mg) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se agregó acetato de paladio (156 mg), y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 4 horas bajo irradiación de microondas. Luego de enfriar la mezcla de

reacción a temperatura ambiente, se agregó agua y acetato de etilo, y el material insoluble se filtró. Se agregó agua al filtrado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con agua y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (490 mg).

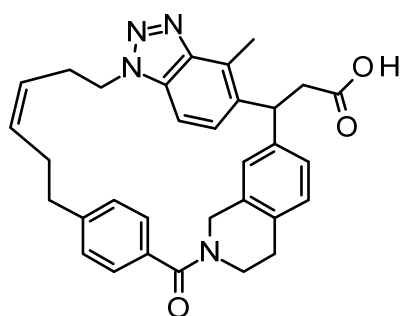
^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,28 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,68 (2H, q, $J = 6,7$ Hz), 2,80 (3H, s), 4,22 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,78 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 4,89-5,09 (2H, m), 5,79 (1H, ddt, $J = 17,1, 10,1, 6,8$ Hz), 6,65 (1H, d, $J = 15,9$ Hz), 7,74 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,90-8,09 (2H, m). MS m/z 286,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

D) [(13Z)-33-metil-21-oxo-8,9,10,22-tetraazahexaciclo[20,5,3,2^{17,20}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{25,29}]tritriaconta-1(27),3(33),4,6,8,13,17,19,25,28,31-undecaen-2-il]acetato de etilo



La síntesis se llevó a cabo usando (2E)-3-[1-(but-3-en-1-il)-4-metil-1H-benzotriazol-5-il]prop-2-enoato de etilo de acuerdo con los métodos provistos en el Ejemplo 9 o métodos equivalentes a los mismos.

E) ácido [(13Z)-33-Metil-21-oxo-8,9,10,22-tetraazahexaciclo[20,5,3,2^{17,20}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{25,29}]tritriaconta-1(27),3(33),4,6,8,13,17,19,25,28,31-undecaen-2-il]acético

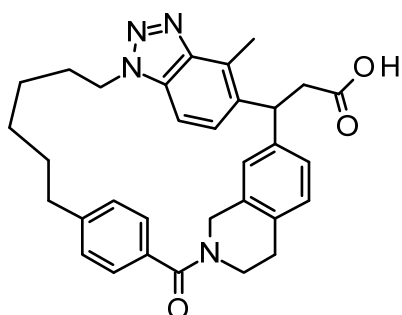


A una solución de [(13Z)-33-metil-21-oxo-8,9,10,22-tetraazahexaciclo[20,5,3,2^{17,20}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{25,29}]tritriaconta-1(27),3(33),4,6,8,13,17,19,25,28,31-undecaen-2-il]acetato de etilo (40 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) y etanol (1 ml) se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 2M (2 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se concentró para eliminar los solventes orgánicos, y luego se neutralizó con ácido clorhídrico 1N a 0°C. El precipitado se filtró y se lavó con agua para dar el compuesto del título (30 mg).

[0138]

Ejemplo 15

ácido [33-Metil-21-oxo-8,9,10,22-tetraazahexaciclo[20,5,3,2^{17,20}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{25,29}]tritriaconta-1(27),3(33),4,6,8,17,19,25,28,31-decaen-2-il]acético

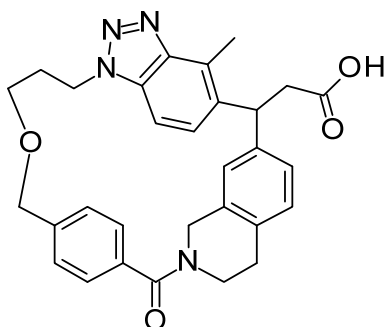


La síntesis se llevó a cabo de acuerdo con los métodos indicados en el Ejemplo 9 o 14, o métodos equivalentes a los mismos.

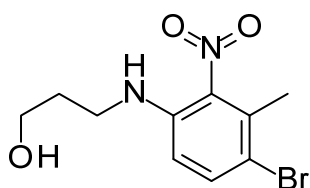
[0139]

Ejemplo 16

ácido [32-Metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético

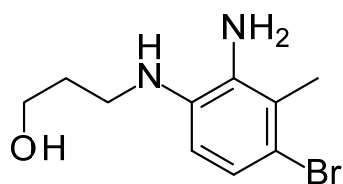


A) 3-(4-Bromo-3-metil-2-nitroanilino)propan-1-ol



A una solución de 1-bromo-4-fluoro-2-metil-3-nitro-benceno (2 g) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se agregó carbonato de potasio (2,36 g) y 3-amino-1-propanol (0,83 g) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. Se agregó agua (80 ml) a la mezcla a 0°C. El precipitado se separó mediante filtración, y luego se lavó con agua para dar el compuesto del título (2,4 g). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,67 (2H, quin, J = 6,3 Hz), 2,25 (3H, s), 3,19 (2H, q, J = 6,1 Hz), 3,47 (2H, q, J = 5,5 Hz), 4,59 (1H, t, J = 4,9 Hz), 6,08-6,35 (1H, m), 6,74 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,54 (1H, d, J = 9,1 Hz).

B) 3-(2-Amino-4-bromo-3-metilanilino)propan-1-ol

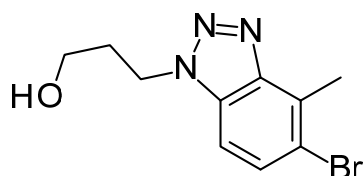


Una mezcla de 3-(4-bromo-3-metil-2-nitroanilino)propan-1-ol (7,53 g), cloruro de amonio (13,9 g), hierro (7,27 g), etanol (54 ml) y agua (20 ml) se agitó a 85°C durante la noche. La mezcla se filtró, y el material filtrado se concentró. A la mezcla así obtenida se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título. El líquido de lavado se concentró, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título. En total, se obtuvieron 4,8 g del compuesto del título.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,73 (2H, quin, $J = 6,6$ Hz), 2,16 (3H, s), 3,04 (2H, q, $J = 6,5$ Hz), 3,51 (2H, q, $J = 5,6$ Hz), 4,40-4,67 (4H, m), 6,25 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,71 (1H, d, $J = 8,5$ Hz).

[0140]

C) 3-(5-Bromo-4-metil-1H-benzotriazol-1-il)propan-1-ol

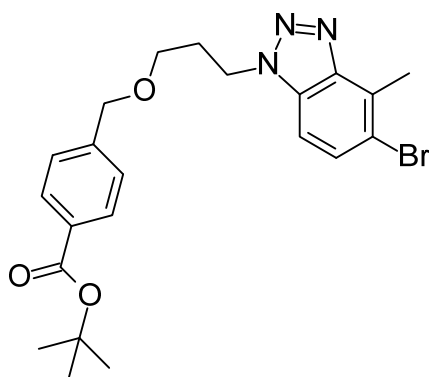


A una mezcla de 3-(2-amino-4-bromo-3-metilanilino)propan-1-ol (4,8 g) en ácido clorhídrico 6N (45 ml) se agregó una solución de nitrito de sodio (2,56 g) en agua (10 ml) lentamente a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 4N a 0°C para neutralizar, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (4 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,04 (2H, quin, $J = 6,4$ Hz), 2,72 (3H, s), 3,39 (2H, q, $J = 5,5$ Hz), 4,67 (1H, br t, $J = 4,7$ Hz), 4,74 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 7,69 (2H, s).

MS m/z 270,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

D) 4- {[3-(5-bromo-4-metil-1H-benzotriazol-1-il)propoxi]metil}benzoato de tert-butilo

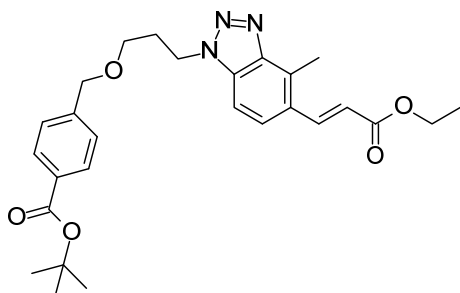


A una solución de 3-(5-bromo-4-metil-1H-benzotriazol-1-il)propan-1-ol (6,55 g) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se agregó hidruro de sodio (en aceite, 50%, 1,51 g) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego de agitar la mezcla de reacción a 0°C durante 30 minutos, se agregó 4-(bromometil)benzoato de tert-butilo (7,23 g) a 0°C . Luego de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (8,61 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,55 (9H, s), 2,21 (2H, quin, $J = 6,1$ Hz), 2,69 (3H, s), 3,43 (2H, br t, $J = 5,6$ Hz), 4,43 (2H, s), 4,79 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 7,26 (2H, br d, $J = 7,8$ Hz), 7,66 (2H, s), 7,81 (2H, d, $J = 7,8$ Hz).

MS m/z 460,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

E) 4-[(3-{5-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-4-metil-1H-benzotriazol-1-il}propoxi)metil]benzoato de tert-butilo

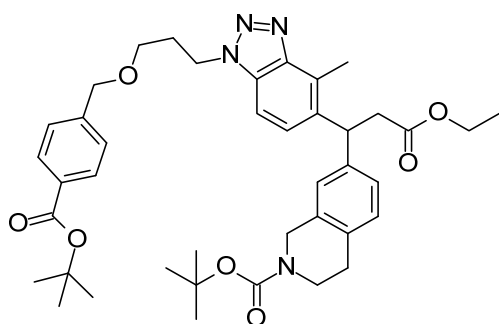


A una solución de 4-{[3-(5-bromo-4-metil-1H-benzotriazol-1-il)propoxi]metil}benzoato de tert-butilo (9 g), acrilato de etilo (11,7 g) y N,N-diisopropiletilamina (13,5 ml) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se agregó tri(o-tolil)fosfina (1,79 g) y acetato de paladio (658 mg), y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 4 horas bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se concentró, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con agua y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (7,9 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,54 (9H, s), 2,10-2,32 (2H, m), 2,79 (3H, s), 3,43 (2H, br t, J = 5,5 Hz), 4,22 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,44 (2H, s), 4,79 (2H, br t, J = 6,4 Hz), 6,64 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,28 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,59-7,84 (3H, m), 7,87-8,14 (2H, m).

[0141]

F) 7-{1-[1-(3-{[4-(tert-butoxicarbonil)fenil]metoxi}propil)-4-metil-1H-benzotriazol-5-il]-3-etoxi-3-oxopropil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de tert-butilo

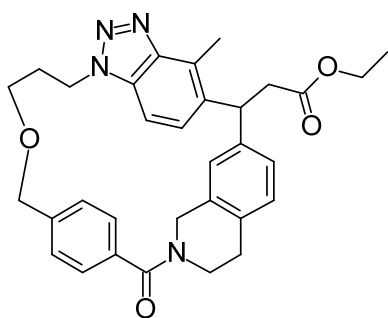


A una mezcla de 4-[(3-{5-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-4-metil-1H-benzotriazol-1-il}propoxi)metil]benzoato de tert-butilo (6,88 g), 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de tert-butilo (15,5 g), dodecilsulfato de sodio (2,07 g), trietilamina (6 ml), CPME (200 ml) y agua (100 ml) se agregó dímero cloro(1,5-ciclooctadien)rodio (I) (707 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100°C durante 3 horas bajo atmósfera de argón. A la mezcla así obtenida se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (10,2 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,00 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,40 (9H, s), 1,54 (9H, s), 2,06-2,32 (2H, m), 2,63-2,72 (2H, m), 2,77 (3H, s), 3,06-3,20 (2H, m), 3,37-3,55 (4H, m), 3,92 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 4,36-4,50 (4H, m), 4,73 (2H, br t, $J = 6,3$ Hz), 4,76-5,00 (1H, m), 6,99-7,20 (3H, m), 7,33 (2H, br d, $J = 7,7$ Hz), 7,42-7,65 (2H, m), 7,83 (2H, d, $J = 7,7$ Hz).

MS m/z 713,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

G) [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo



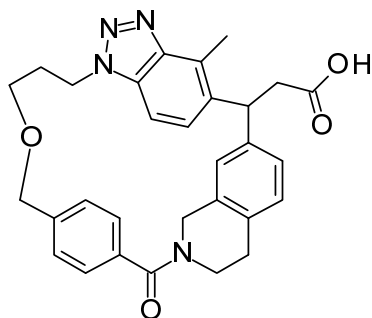
A una solución de 7-{1-[1-(3-{[4-(tert-butoxicarbonil)fenil]metoxi}propil)-4-metil-1H-benzotriazol-5-il]-3-etoxi-3-oxopropil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (6,55 g) en CPME (10 ml) se agregó solución de HCl en CPME 4N (69 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se concentró. A la mezcla así obtenida se agregó tetrahidrofurano, y la mezcla se concentró. A una solución del residuo así obtenido en N,N-dimetilformamida (50 ml) se agregó N,N-diisopropiletilamina (8,35 ml) a 0°C. La solución así obtenida se agregó lentamente por goteo a una solución de HATU (4,55 g) en N,N-dimetilformamida (350 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con agua y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,35 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,05 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,35 (2H, br s), 2,55 (3H, s), 2,90 (2H, br t, $J = 6,4$ Hz), 3,02-3,48 (4H, m), 3,79 (2H, br t, $J = 6,6$ Hz), 3,85-4,09 (4H, m), 4,18-4,50 (2H, m), 4,67-5,06 (3H, m), 6,08 (1H, s), 6,59-6,87 (4H, m), 7,20 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,38 (2H, br d, $J = 8,1$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 8,7$ Hz).

MS m/z 539,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0142]

H) ácido [32-Metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético



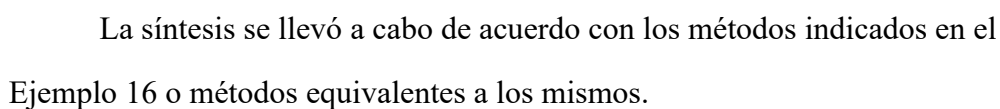
A una solución de [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo (19 mg) en tetrahidrofurano (0,5 ml) y etanol (0,5 ml) se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 2N (0,5 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2N, y luego se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (YMC-Actus Triart C18, fase móvil: solución acuosa de bicarbonato de amonio 10 mM/acetonitrilo) para dar el compuesto del título (11 mg).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,34-2,60 (2H, m), 2,68 (3H, s), 2,88-3,08 (3H, m), 3,12-3,27 (1H, m), 3,30-3,53 (2H, m), 3,69-3,88 (1H, m), 3,97-4,15 (3H, m), 4,25 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,52 (1H, d, J = 12,7 Hz), 4,61-4,83 (2H, m), 4,85-4,98 (1H, m), 6,04 (1H, s), 6,70-6,80 (2H, m), 6,88 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,10-7,25 (2H, m), 7,35 (2H, br t, J = 9,2 Hz).

[0143]

Ejemplo 17

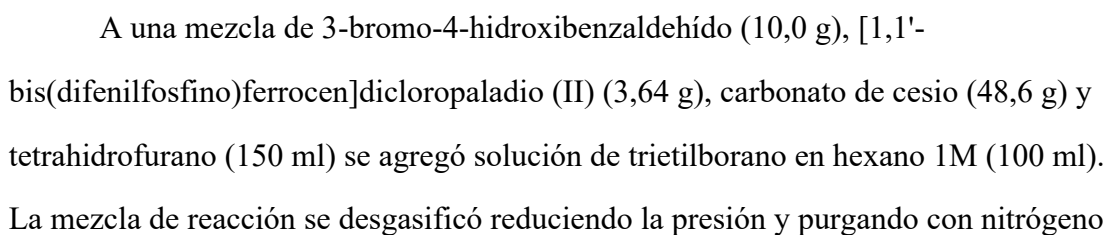
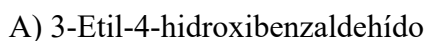
ácido [18,32-Dimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético



[0144]

Ejemplo 18

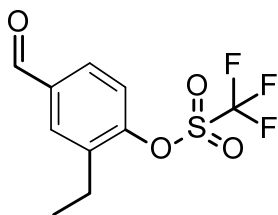
ácido [18-Etil-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético



repetidamente, y luego se agitó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y luego se agregó agua y acetato de etilo al residuo. Después de eliminar el material insoluble mediante filtración y lavar el residuo con acetato de etilo, el material filtrado se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,71 g).

MS m/z 151,1 $[M+H]^+$.

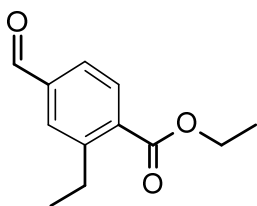
B) trifluorometansulfonato de 2-etil-4-formilfenilo



A una mezcla de 3-etil-4-hidroxibenzaldehído (2,10 g), N,N-diisopropiletilamina (4,89 ml), 4-dimetilaminopiridina (0,171 g) y tetrahidrofurano (25 ml) se agregó N-fenilbis(trifluorometansulfonimida) (5,00 g), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla luego se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,22 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,25 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,78 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,95 (1H, br d, $J = 8,6$ Hz), 8,07 (1H, s), 10,05 (1H, s).

C) 2-etil-4-formilbenzoato de etilo

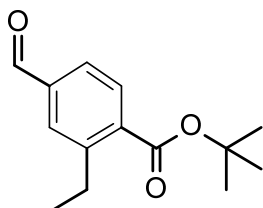


Una mezcla de trifluorometansulfonato de 2-etil-4-formilfenilo (3,22 g), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) (0,835 g), trietilamina (1,59 ml), etanol (30 ml) y DMF (30 ml) se agitó durante la noche bajo calentamiento a reflujo y bajo atmósfera de monóxido de carbono. Luego, se agregó agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. Después de eliminar el material insoluble mediante filtración y lavar el residuo con acetato de etilo, el material filtrado se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,577 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,20 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,33 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,94 (2H, q, $J = 7,4$ Hz), 4,34 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 7,80-7,86 (1H, m), 7,87-7,93 (2H, m), 10,06 (1H, s).

[0145]

D) 2-etil-4-formilbenzoato de tert-butilo

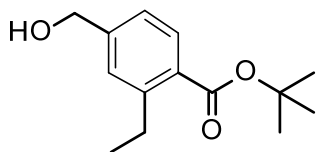


A una mezcla de 2-etil-4-formilbenzoato de etilo (577 mg), etanol (10,0 ml) y tetrahidrofurano (10,0 ml) se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 2M (5,00 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche. Bajo presión reducida, se eliminaron los solventes orgánicos, y el residuo luego se neutralizó con ácido clorhídrico 1M. El precipitado así obtenido se recogió

mediante filtración, y se lavó con agua para obtener un sólido. A una mezcla del sólido así obtenido y tolueno (10 ml) se agregó di-tert-butilacetal de N,N-dimetilformamida (2,22 ml) a 100°C, y la mezcla de reacción luego se agitó a 100°C durante 1 hora. Se agregó más di-tert-butilacetal de N,N-dimetilformamida (2,22 ml), la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 horas, y luego se agregó más di-tert-butilacetal de N,N-dimetilformamida (2,22 ml) a 100°C. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 30 minutos, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (420 mg).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,13-1,24 (3H, m), 1,56 (13H, d, $J = 2,0$ Hz), 2,83-2,97 (2H, m), 7,69-7,88 (3H, m), 10,05 (1H, s).

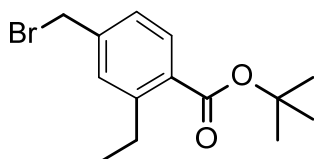
E) 2-etil-4-(hidroximetil)benzoato de tert-butilo



A una mezcla de 2-etil-4-formilbenzoato de tert-butilo (420 mg) y metanol (10 ml) se agregó borohidruro de sodio (102 mg), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó más borohidruro de sodio (33,9 mg), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (191 mg).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,10-1,20 (3H, m), 1,54 (9H, s), 2,86 (2H, q, $J = 7,4$ Hz), 4,51 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,28 (1H, t, $J = 5,7$ Hz), 7,17-7,26 (2H, m), 7,63 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

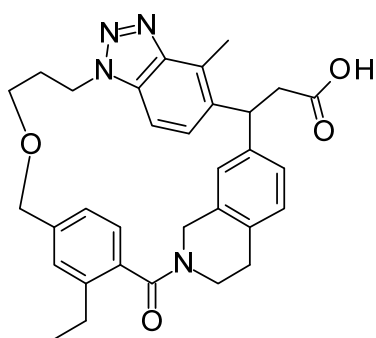
F) 4-(bromometil)-2-etilbenzoato de tert-butilo



A una mezcla de 2-etil-4-(hidroximetil)benzoato de tert-butilo (191 mg), trifenilfosfina (318 mg) y tetrahidrofurano (5 ml) se agregó tetrabromuro de carbono (402 mg), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dos veces para dar el compuesto del título (178 mg).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,15 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,54 (9H, s), 2,84 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 4,70 (2H, s), 7,31-7,41 (2H, m), 7,64 (1H, d, $J = 7,7$ Hz).

G) ácido [18-Etil-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético

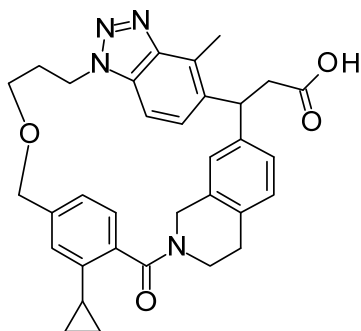


La síntesis se llevó a cabo usando 4-(bromometil)-2-etilbenzoato de tert-butilo de acuerdo con los métodos provistos en el Ejemplo 16 o métodos equivalentes a los mismos.

[0146]

Ejemplo 19

ácido [18-Ciclopropil-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético

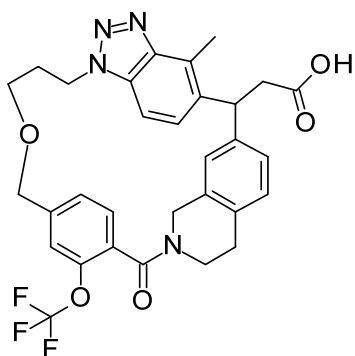


La síntesis se llevó a cabo usando 3-ciclopropil-4-hidroxibenzaldehído de acuerdo con los métodos provistos en el Ejemplo 18 o métodos equivalentes a los mismos.

[0147]

Ejemplo 20

ácido [32-Metil-20-oxo-18-(trifluorometoxi)-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético

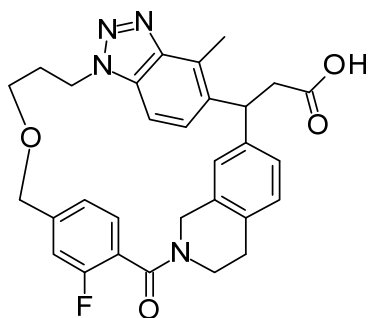


La síntesis se llevó a cabo de acuerdo con los métodos indicados en el Ejemplo 16 o métodos equivalentes a los mismos.

[0148]

Ejemplo 21

ácido [18-Fluoro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético

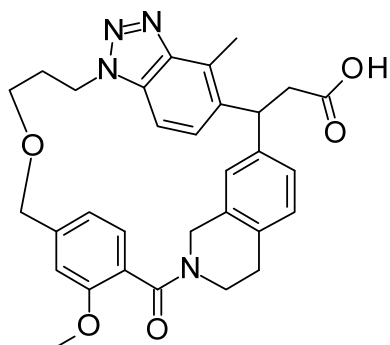


La síntesis se llevó a cabo de acuerdo con los métodos indicados en el Ejemplo 16 o métodos equivalentes a los mismos.

[0149]

Ejemplo 22

ácido [18-Metoxi-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético

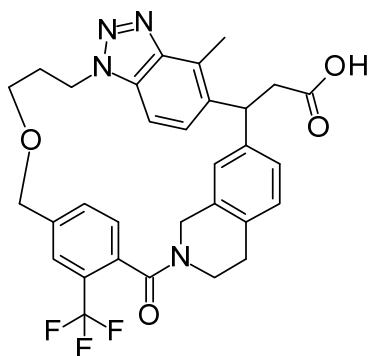


La síntesis se llevó a cabo de acuerdo con los métodos indicados en el Ejemplo 16 o métodos equivalentes a los mismos.

[0150]

Ejemplo 23

ácido [32-Metil-20-oxo-18-(trifluorometil)-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético

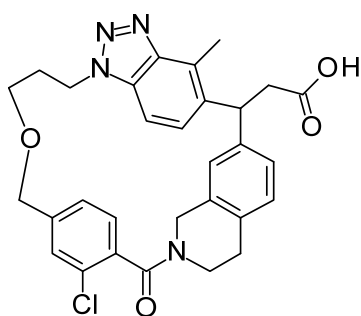


La síntesis se llevó a cabo de acuerdo con los métodos indicados en el Ejemplo 16 o métodos equivalentes a los mismos.

[0151]

Ejemplo 24

ácido [18-Cloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético

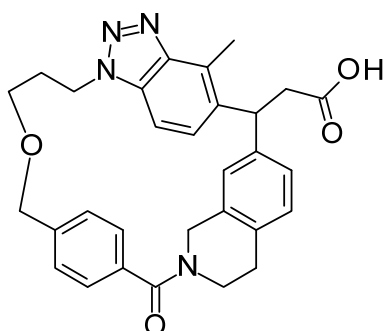


La síntesis se llevó a cabo de acuerdo con los métodos indicados en el Ejemplo 16 o métodos equivalentes a los mismos.

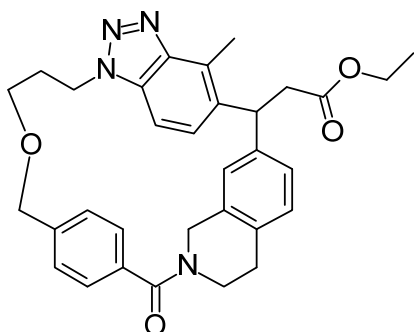
[0152]

Ejemplo 25

ácido [32-Metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético
<Síntesis a partir de [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo quiral (tiempo de retención corto)>



A) [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo (quiral, tiempo de retención largo)

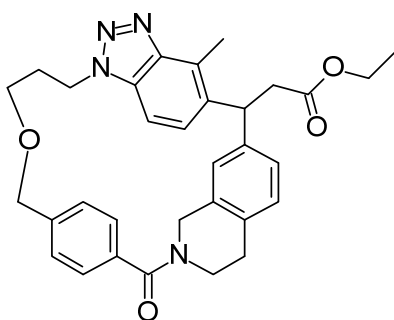


Se fraccionó el racemato de [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo (3,2 g) por medio de un sistema de cromatografía en CO₂ supercrítico (columna: Cellulose-C (5 μm) 250 x 30 mm I.D., fase móvil: dióxido de carbono/metanol = 70/30). La fracción así obtenida

se concentró bajo presión reducida para dar [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo (1,5 g) (quiral, tiempo de retención largo).

Condiciones de análisis tiempo de retención: 5,706 minutos (columna: Alcyon SFC CSP Cellulose-C (5 µm), 250 x 4,6 mm I.D., fase móvil: dióxido de carbono/metanol = 70/30, velocidad de flujo: 3,0 mL/min, temperatura: 35°C, detección: UV 210 nm, concentración de la muestra: 1 mg/mL, volumen de inyección: 0,005 mL).

B) [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo (quiral, tiempo de retención corto)



Se fraccionó el racemato de [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo (3,2 g) por medio de un sistema de cromatografía en CO₂ supercrítico (columna: Cellulose-C (5 µm) 250 x 30 mm I.D., fase móvil: dióxido de carbono/metanol = 70/30). La fracción así obtenida se concentró bajo presión reducida para dar [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-

1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo (1,5 g) (quiral, tiempo de retención corto).

Condiciones de análisis tiempo de retención: 4,465 minutos (columna: Alcyon SFC CSP Cellulose-C (5 µm), 250 x 4,6 mm I.D., fase móvil: dióxido de carbono/metanol = 70/30, velocidad de flujo: 3,0 mL/min, temperatura: 35°C, detección: UV 210 nm, concentración de la muestra: 1 mg/mL, volumen de inyección: 0,005 mL).

[0153]

C) ácido [32-Metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-

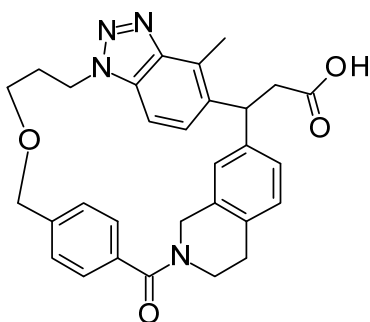
tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-

1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético

<Quiral, síntesis a partir de [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-

tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-

1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo quiral (tiempo de retención corto)>



A una solución de [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-

tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-

1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo (quiral, tiempo de

retención corto) (1,5 g) en tetrahidrofurano (15 ml) y etanol (7,5 ml) se agregó

solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (14 mL), y la mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 6 horas. Bajo presión reducida, se eliminaron los

solventes orgánicos. Luego, la solución de reacción se diluyó con agua, y luego se acidificó con ácido clorhídrico 1N a 0°C. El precipitado se separó mediante filtración, se lavó con agua, y luego se recrystalizó desde una mezcla de etanol (50 ml) y agua (45 ml) para dar el compuesto del título (1,37 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,35 (2H, br s), 2,54 (3H, s), 2,90 (2H, br t, J = 6,5 Hz), 2,96-3,20 (2H, m), 3,35-3,47 (2H, m), 3,72-3,83 (2H, m), 3,84-4,09 (2H, m), 4,19-4,32 (1H, m), 4,36-4,46 (1H, m), 4,66-4,90 (3H, m), 6,07 (1H, s), 6,66-6,85 (4H, m), 7,20 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,33-7,45 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,5 Hz), 11,86-12,62 (1H, m).

Condiciones de análisis tiempo de retención: 22,3 minutos, columna: DAICEL QUIRALPAK IB N-5 (5 μm, 250 x 4,6 mm I.D.), fase móvil: A/B = 82,5/17,5, A = hexano (ácido trifluoroacético 0,1%), B = etanol (ácido trifluoroacético 0,1%), velocidad de flujo: 2,0 mL/min, detección: UV 220 nm y 254 nm, temperatura de medición: temperatura ambiente, concentración de la muestra: 0,5 mg/mL, volumen de inyección: 0,01 mL.

[0154]

Ejemplo 26

ácido [32-Metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-

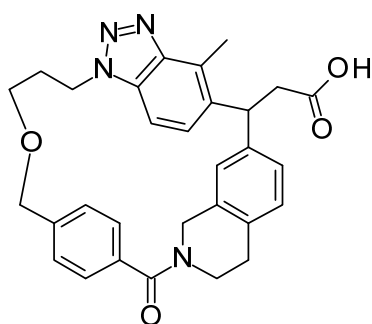
tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-

1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético

<Quiral, síntesis a partir de [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-

tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-

1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo quiral (tiempo de retención largo)>



A una solución de [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo (quiral, tiempo de retención largo) (1,5 g) en tetrahidrofurano (15 ml) y etanol (7,5 ml) se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (13,9 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Bajo presión reducida, se eliminaron los solventes orgánicos. Luego la solución de reacción se diluyó con agua, y luego se acidificó con ácido clorhídrico 1N a 0°C. El precipitado se separó mediante filtración, y se recrystalizó usando etanol (38 ml) y agua (38 ml) para dar el compuesto del título (1,38 g).

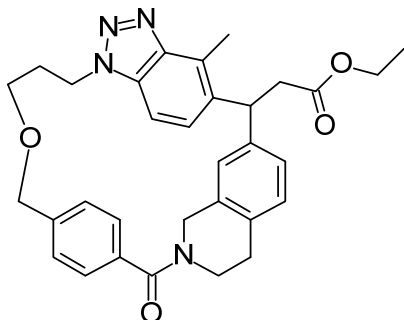
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,35-2,36 (2H, m), 2,54 (3H, s), 2,87-3,18 (4H, m), 3,25-3,51 (2H, m), 3,79 (2H, br t, J = 6,3 Hz), 3,85-4,09 (2H, m), 4,20-4,52 (2H, m), 4,71-4,91 (3H, m), 6,07 (1H, s), 6,66-6,82 (4H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,34-7,44 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,3 Hz), 12,27 (1H, s).

Condiciones de análisis tiempo de retención: 32,4 minutos, columna: DAICEL QUIRALPAK IB N-5 (5 μm, 250 x 4,6 mm I.D.), fase móvil: A/B = 82,5/17,5, A = hexano (ácido trifluoroacético 0,1%), B = etanol (ácido trifluoroacético 0,1%), velocidad de flujo: 2,0 mL/min, detección: UV 220 nm y 254 nm, temperatura de medición: temperatura ambiente, concentración de la muestra: 0,5 mg/mL, volumen de inyección: 0,01 mL.

[0155]

Ejemplo 27

[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo

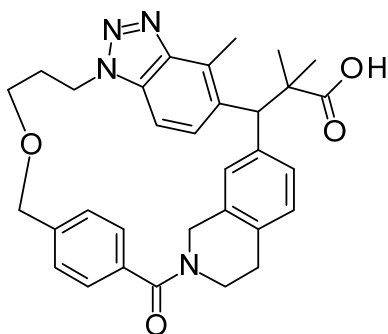


La síntesis se llevó a cabo de acuerdo con los métodos indicados en el Ejemplo 16 o métodos equivalentes a los mismos.

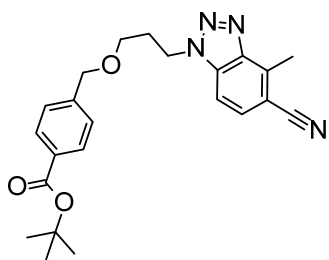
[0156]

Ejemplo 28

ácido 2-Metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]propanoico



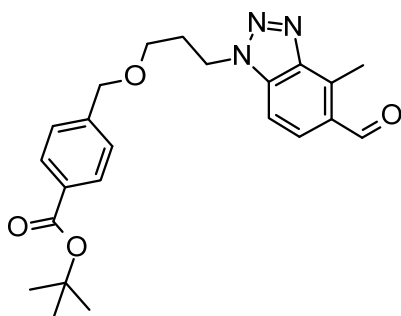
A) 4- {[3-(5-ciano-4-metil-1H-benzotriazol-1-il)propoxi]metil}benzoato de tert-butilo



A una solución de 4-{[3-(5-bromo-4-metil-1H-benzotriazol-1-il)propoxi]metil}benzoato de tert-butilo (1,4 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se agregó tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0) (351 mg) y cianuro de zinc (1,07 g), y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante la noche. A la solución de reacción se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se separó y se lavó con agua y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,16 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,61 (9H, s), 2,32 (2H, quin, J = 6,2 Hz), 3,01 (3H, s), 3,43 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,48 (2H, s), 4,79 (2H, t, J = 6,7 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,89-8,05 (2H, m).

B) 4-{[3-(5-formil-4-metil-1H-benzotriazol-1-il)propoxi]metil}benzoato de tert-butilo

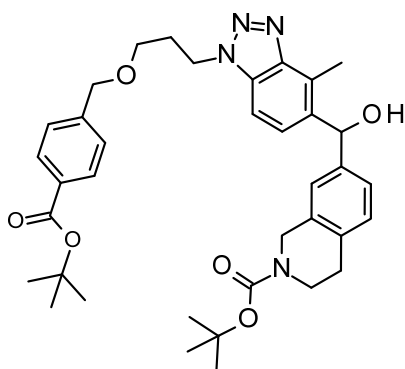


A una mezcla de 4-{[3-(5-ciano-4-metil-1H-benzotriazol-1-il)propoxi]metil}benzoato de tert-butilo (1 g), ácido acético (7 ml), piridina (7 ml) y agua (7 ml) se agregó una suspensión acuosa de níquel Raney (1,5 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche bajo atmósfera de hidrógeno. Después de filtrar el níquel Raney, se agregó agua a la solución de reacción, y la solución se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (450 mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,60 (9H, s), 2,23-2,41 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,44 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,48 (2H, s), 4,79 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 7,30-7,43 (3H, m), 7,96 (3H, dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz), 10,52 (1H, s). MS m/z 410,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0157]

C) 7-{[1-(3-{[4-(tert-butoxicarbonil)fenil]metoxi}propil)-4-metil-1H-benzotriazol-5-il](hidroxi)metil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de tert-butilo

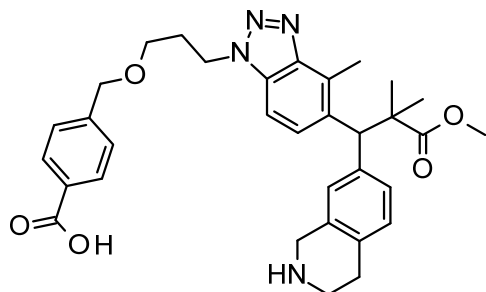


A una mezcla de 4-{[3-(5-formil-4-metil-1H-benzotriazol-1-il)propoxi]metil}benzoato de tert-butilo (330 mg), fosfato de potasio (513 mg), 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de tert-butilo (2 g), CPME (20 ml) y agua (4 ml) se agregó dímero cloro(1,5-ciclooctadien)rodio (I) (80 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 110°C

durante 1 hora bajo atmósfera de argón. A la mezcla así obtenida se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (260 mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,47 (9H, s), 1,57-1,63 (9H, m), 2,20-2,41 (2H, m), 2,60 (1H, br d, $J = 2,0$ Hz), 2,70-2,89 (5H, m), 3,29-3,51 (2H, m), 3,62 (2H, br t, $J = 5,7$ Hz), 4,40-4,57 (4H, m), 4,73 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 6,23 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 7,04-7,18 (3H, m), 7,27-7,37 (3H, m), 7,64 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,89 (2H, d, $J = 8,3$ Hz).

D) ácido 4-[(3-{5-[3-Metoxi-2,2-dimetil-3-oxo-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)propil]-4-metil-1H-benzotriazol-1-il}propoxi)metil]benzoico

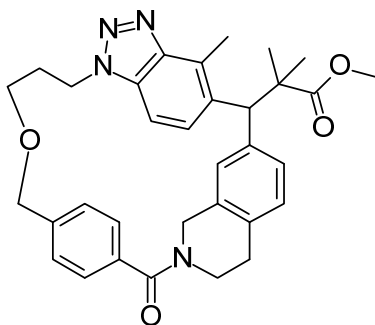


A una solución de 7-{[1-(3-{[4-(tert-butoxicarbonil)fenil]metoxi}propil)-4-metil-1H-benzotriazol-5-il](hidroxi)metil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (50 mg) en acetonitrilo (0,5 ml) se agregó 2,2,2-tricloroacetonitrilo (22,5 mg) a temperatura ambiente. Luego de agitar la mezcla de reacción durante 5 minutos, se agregó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (2,4 mg). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y (1-metoxi-2-metil-prop-1-enoxi)-trimetil-silano (79 μl) y se agregó 1,1,1-trifluoro-N-[(trifluorometil)sulfonyl]metansulfonamida (5 mg). Luego de agitar la solución de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, se agregó solución acuosa saturada

de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con agua y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano, acetato de etilo/metanol) para dar una mezcla. A la mezcla se agregó solución de HCl en CPME 4M (2 ml) para dar el compuesto del título. El residuo así obtenido se usó en la reacción siguiente sin purificación.

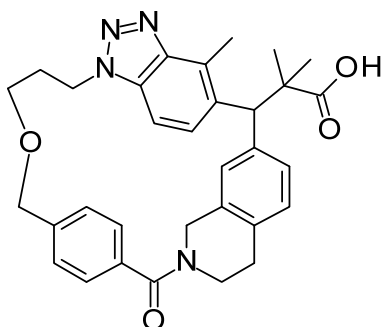
[0158]

E) 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]propanoato de metilo



A una solución del residuo obtenido en el paso previo en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se agregó N,N-diisopropiletilamina (0,062 mL) a 0°C. La solución así obtenida se agregó por goteo a una solución de HATU (40 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con agua y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título. El residuo así obtenido se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional.

F) ácido 2-Metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]propanoico



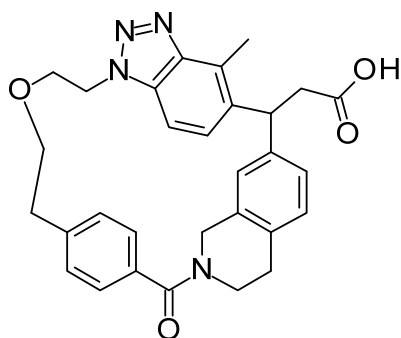
A una solución del residuo obtenido en el paso previo en sulfóxido de dimetilo (0,25 ml) se agregó trimetilsilanolato de potasio (16,2 mg) a temperatura ambiente. Luego de agitar la mezcla a 50°C durante 8 horas, se agregó más trimetilsilanolato de potasio (8 mg) a temperatura ambiente. Luego de agitar la mezcla a 50°C durante la noche, se agregó agua a la mezcla, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con agua y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol). Al residuo así obtenido se agregó agua, y el precipitado se separó mediante filtración para dar el compuesto del título (7 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,18 (3H, s), 1,32 (3H, s), 2,31-2,42 (3H, m), 2,85-2,95 (2H, m), 3,36-3,44 (3H, m), 3,57-3,76 (1H, m), 3,83-4,15 (3H, m), 4,23-4,45 (2H, m), 4,73-4,82 (3H, m), 6,13 (1H, s), 6,63-6,80 (4H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,33-7,42 (1H, m), 7,44-7,53 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 9,0Hz), 12,36 (1H, s).

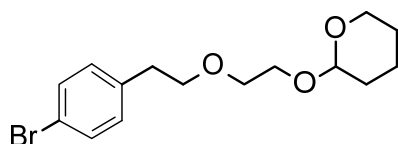
[0159]

Ejemplo 29

ácido [32-Metil-20-oxo-13-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriacont-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético



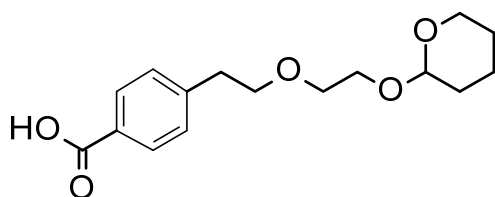
A) 2-{2-[2-(4-Bromofenil)etoxi]etoxi} oxano



A una solución de 2-(4-bromofenil)etanol (1 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se agregó hidruro de sodio (50%, 597 mg) a 0°C. Luego de agitar la mezcla de reacción a 0°C durante 1 hora, se agregó 2-(2-bromoetoxi)tetrahidropirano (2,08 g) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (907 mg).

MS m/z 353,2 [M+Na]⁺.

B) ácido 4-(2-{2-[(Oxan-2-il)oxi]etoxi}etil)benzoico

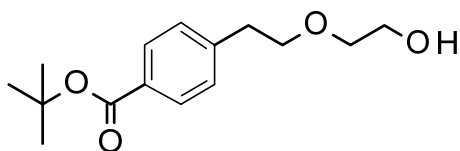


A una solución de 2-{2-[2-(4-bromofenil)etoxi]etoxi}oxano (2,81 g) en tetrahidrofurano (30 ml) se agregó n-butilitio (1,6M solución en hexano, 8,01 ml) a -78°C, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se pasó dióxido de carbono generado a partir de hielo seco a través de la solución de reacción a -78°C, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se agregó ácido clorhídrico 1M para neutralizar, y la mezcla luego se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,76 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,30-1,78 (6H, m), 2,88 (2H, br t, J = 6,6 Hz), 3,24-3,60 (4H, m), 3,61-3,76 (4H, m), 4,53 (1H, br s), 7,37 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,0 Hz), 12,59-12,88 (1H, m).

[0160]

C) 4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]benzoato de tert-butilo

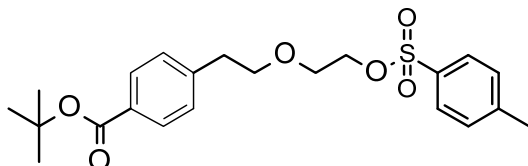


A una solución de ácido 4-(2-{2-[(oxan-2-il)oxi]etoxi}etil)benzoico (1,76 g) en tolueno (20 ml), se agregó 1,1-di-tert-butoxi-N,N-dimetil-metanamina (6,08 g) a 100°C, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Luego se agregó 1,1-di-tert-butoxi-N,N-dimetil-metanamina (6,08 g) a 100°C, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La solución de

reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,47 g). El residuo así obtenido se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional. A una mezcla del residuo así obtenido (1,47 g) en etanol (15 ml) se agregó p-toluensulfonato de piridinio (105 mg) a 50°C, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la solución de reacción se agregó trietilamina a temperatura ambiente, y la solución se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,1 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,54 (9H, s), 2,88 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,37-3,52 (4H, m), 3,62 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 4,57 (1H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,37 (2H, br d, $J = 7,9$ Hz), 7,81 (2H, d, $J = 8,0$ Hz).

D) 4-(2-{2-[(4-metilbencen-1-sulfonil)oxi]etoxi}etil)benzoato de tert-butilo

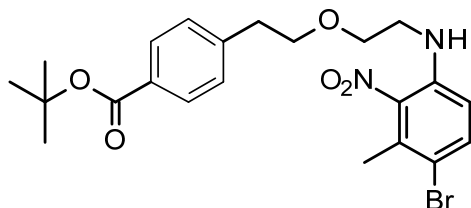


Una mezcla de 4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]benzoato de tert-butilo (1,14 g), cloruro de p-toluensulfonilo (1,63 g), 4-dimetilaminopiridina (52,3 mg), trietilamina (2,39 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la solución de reacción se agregó trietilamina (1,2 ml) y cloruro de p-toluensulfonilo (815 mg), y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se agregó agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,62 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,54 (9H, s), 2,42 (3H, s), 2,80 (2H, br t, $J = 6,5$ Hz), 3,50-3,59 (4H, m), 4,05-4,13 (2H, m), 7,30 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,47 (2H, br d, $J = 8,1$ Hz), 7,72-7,83 (4H, m). MS m/z 443,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0161]

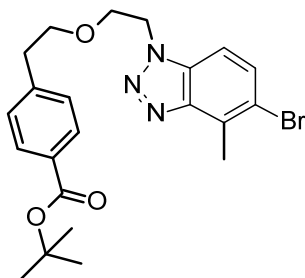
E) 4-{2-[2-(4-bromo-3-metil-2-nitroanilino)etoxi]etil}benzoato de tert-butilo



Una solución de 4-(2-{2-[(4-metilbencen-1-sulfonil)oxi]etoxi}etil)benzoato de tert-butilo (1,32 g), 4-bromo-3-metil-2-nitro-anilina (869 mg) y carbonato de cesio (2,04 g) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se agitó a 80°C durante la noche. Se agregó agua a la mezcla, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (761 mg).

MS m/z 501,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

F) 4-{2-[2-(5-bromo-4-metil-1H-benzotriazol-1-il)etoxi]etil}benzoato de tert-butilo



Una mezcla de 4-{2-[2-(4-bromo-3-metil-2-nitroanilino)etoxi]etil}benzoato de tert-butilo (761 mg), cloruro de amonio (849 mg), hierro (443 mg), etanol (10 ml) y agua (2 ml) se agitó a 80°C durante 3 horas. A la mezcla así obtenida se agregó

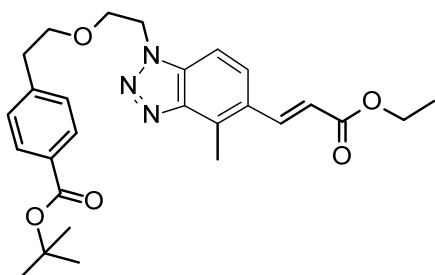
agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (299 mg). El residuo así obtenido se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional.

A una mezcla del residuo así obtenido en ácido acético (3 ml) y agua (0,5 ml) se agregó una solución de nitrito de sodio (91,8 mg) en agua (1 ml) a 0°C. Luego de agitar la mezcla a 0°C durante 30 minutos, se agregó agua a la mezcla, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con agua, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (223 mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,60 (9H, s), 2,74-2,82 (2H, m), 2,84 (3H, s), 3,59 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 3,89 (2H, t, $J = 5,0$ Hz), 4,74 (2H, t, $J = 5,0$ Hz), 7,07 (2H, br d, $J = 7,9$ Hz), 7,21 (1H, br d, $J = 8,5$ Hz), 7,51 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,82 (2H, br d, $J = 7,8$ Hz).; MS m/z 460,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0162]

G) 4-[2-(2-{5-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-4-metil-1H-benzotriazol-1-il}etoxi)etil]benzoato de tert-butilo

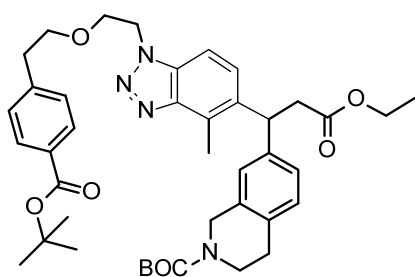


A una solución de 4-{2-[2-(5-bromo-4-metil-1H-benzotriazol-1-il)etoxi]etil} benzoato de tert-butilo (148 mg), acrilato de etilo (0,211 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,225 ml) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) se agregó tri(o-tolil)fosfina (29,4 mg) y acetato de paladio (11 mg), y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 4 horas bajo irradiación de microondas. A la mezcla así obtenida se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (163 mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,36 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,58 (9H, s), 2,74-2,83 (2H, m), 2,92 (3H, s), 3,60 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 3,90 (2H, br t, $J = 4,9$ Hz), 4,30 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,75 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 6,42 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 7,07 (2H, br d, $J = 8,0$ Hz), 7,34 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,81 (2H, br d, $J = 8,0$ Hz), 8,15 (1H, d, $J = 16,0$ Hz).

MS m/z 480,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

H) 7-{1-[1-(2-{2-[4-(tert-butoxicarbonil)fenil]etoxi}etil)-4-metil-1H-benzotriazol-5-il]-3-etoxi-3-oxopropil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de tert-butilo



A una mezcla de 4-[2-(2-{5-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-4-metil-1H-benzotriazol-1-il}etoxi)etil]benzoato de tert-butilo (163 mg), 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de tert-butilo (147 mg), dodecilsulfato de sodio (49,1 mg), trietilamina (0,14 ml), CPME (2 ml) y agua

(1 ml) se agregó dímero cloro(1,5-ciclooctadien)rodio (I) (16,8 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100°C durante la noche. Se agregó agua a la mezcla así obtenida, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (126 mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,10 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,46 (9H, s), 1,59 (9H, s), 2,70-2,83 (4H, m), 2,86 (3H, s), 2,98-3,19 (2H, m), 3,59 (4H, br t, $J = 6,2$ Hz), 3,89 (2H, br t, $J = 5,0$ Hz), 4,02 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,42-4,52 (2H, m), 4,72 (2H, t, $J = 5,0$ Hz), 4,96 (1H, br t, $J = 7,8$ Hz), 6,91-6,97 (1H, m), 7,00-7,06 (2H, m), 7,11 (2H, br d, $J = 8,0$ Hz), 7,30-7,36 (2H, m), 7,84 (2H, d, $J = 8,1$ Hz).

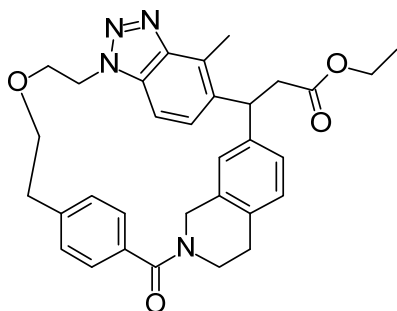
MS m/z 713,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0163]

I) [32-metil-20-oxo-13-oxa-8,9,10,21-

tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-

1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo



A una solución de 7-{1-[1-(2-{2-[4-(tert-butoxicarbonil)fenil]etoxi}etil)-4-metil-1H-benzotriazol-5-il]-3-etoxi-3-oxopropil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (139 mg) en CPME (1,5 ml) se agregó solución de HCl en CPME 4N (1,27 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura

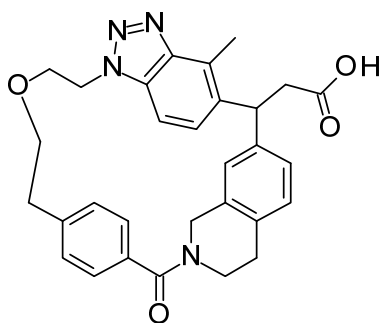
ambiente durante 2 horas, y luego se concentró. El residuo así obtenido se usó en la reacción siguiente sin purificación.

Una solución del residuo así obtenido y N,N-diisopropiletilamina (0,17 ml) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agregó por goteo a una solución de HATU (111 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente a lo largo de 30 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se agregó agua a la mezcla, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano, metanol/acetato de etilo) y cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (80 mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,13 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,68-2,91 (5H, m), 2,94-3,11 (3H, m), 3,17-3,29 (1H, m), 3,52-3,63 (1H, m), 3,66-3,76 (1H, m), 3,77-3,90 (1H, m), 3,91-4,19 (7H, m), 4,63-4,78 (1H, m), 4,91-5,05 (2H, m), 6,29 (1H, s), 6,76-6,85 (4H, m), 7,19 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,30-7,40 (2H, m), 7,49 (1H, d, $J = 8,7$ Hz).

MS m/z 539,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

J) ácido [32-Metil-20-oxo-13-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriacont-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético



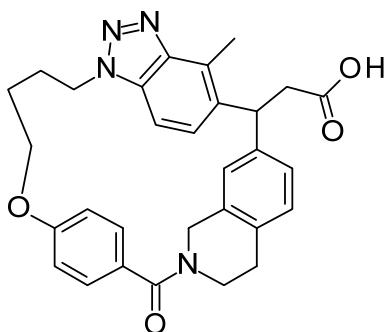
A una solución de [32-metil-20-oxo-13-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo (105 mg) en tetrahydrofurano (1,5 ml) y etanol (1,5 ml) se agregó solución acuosa de hidróxido de litio 4M (0,5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción también se agregó solución acuosa de hidróxido de litio 4M (0,5 ml), y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró, se agregó agua (3 ml) al residuo, y la solución se neutralizó a 0°C con ácido clorhídrico 2N. El precipitado se filtró para dar el compuesto del título (72,5 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,58 (3H, s), 2,68-2,79 (2H, m), 2,87-2,96 (2H, m), 2,96-3,08 (1H, m), 3,08-3,20 (1H, m), 3,50-3,68 (2H, m), 3,69-3,81 (2H, m), 3,94-4,10 (4H, m), 4,74-4,84 (1H, m), 4,87-4,96 (2H, m), 6,30 (1H, s), 6,59-6,66 (2H, m), 6,69-6,77 (2H, m), 7,21 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,38-7,50 (2H, m), 7,70 (1H, d, J = 8,5 Hz), 12,19-12,34 (1H, m).

[0164]

Ejemplo 30

ácido [32-Metil-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético

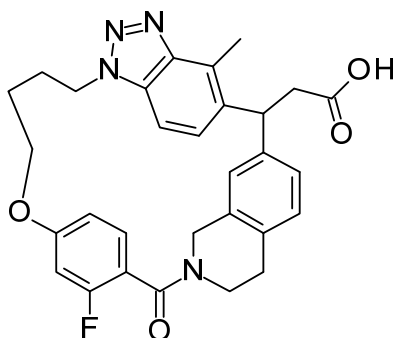


La síntesis se llevó a cabo de acuerdo con los métodos indicados en el Ejemplo 9 o métodos equivalentes a los mismos.

[0165]

Ejemplo 31

ácido [18-Fluoro-32-metil-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético

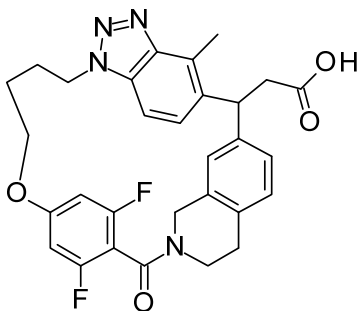


La síntesis se llevó a cabo de acuerdo con los métodos indicados en el Ejemplo 9 o métodos equivalentes a los mismos.

[0166]

Ejemplo 32

ácido [18,30-Difluoro-32-metil-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético

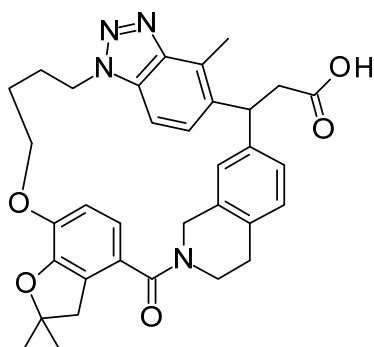


La síntesis se llevó a cabo de acuerdo con los métodos indicados en el Ejemplo 9 o métodos equivalentes a los mismos.

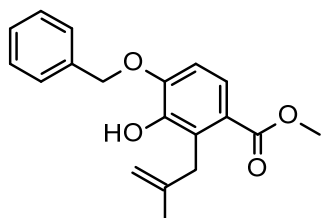
[0167]

Ejemplo 33

ácido [6,6,33-Trimetil-2-oxo-7,10-dioxa-1,15,16,17-tetraazaheptaciclo[22,5,3,2^{3,9},1^{18,22},0^{4,8},0^{15,19},0^{27,31}]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-il]acético



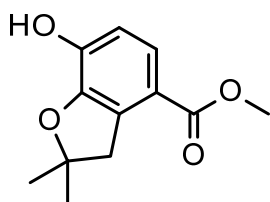
A) 4-(benciloxi)-3-hidroxi-2-(2-metilprop-2-en-1-il)benzoato de metilo



El compuesto del título se obtuvo usando 3-hidroxi-4-fenilmetoxibenzoato de metilo de acuerdo con los métodos provistos en el Ejemplo 8A) hasta Ejemplo 8B) o métodos equivalentes a los mismos.

MS m/z 313,2 [M+H]⁺.

B) 7-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-carboxilato de metilo



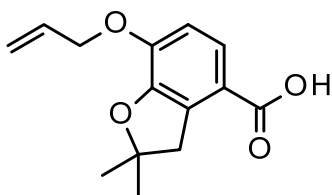
Una mezcla de 4-(benciloxi)-3-hidroxi-2-(2-metilprop-2-en-1-il)benzoato de metilo (390 mg), ácido fórmico (5 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se

purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (125 mg).

MS m/z 223,2 [M+H]⁺.

[0168]

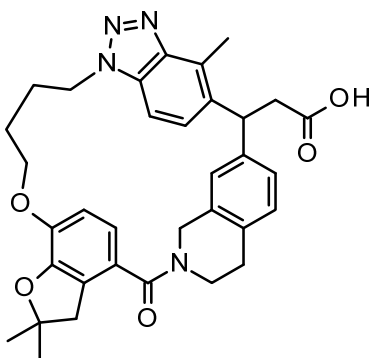
C) ácido 2,2-Dimetil-7-[(prop-2-en-1-il)oxi]-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-carboxílico



El compuesto del título se obtuvo usando 7-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-carboxilato de metilo de acuerdo con los métodos provistos en el Ejemplo 30 A) hasta Ejemplo 30 B) o métodos equivalentes a los mismos.

MS m/z 249,1 [M+H]⁺.

D) ácido [6,6,33-Trimetil-2-oxo-7,10-dioxa-1,15,16,17-tetraazaheptaciclo[22,5,3,2^{3,9},1^{18,22},0^{4,8},0^{15,19},0^{27,31}]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-il]acético



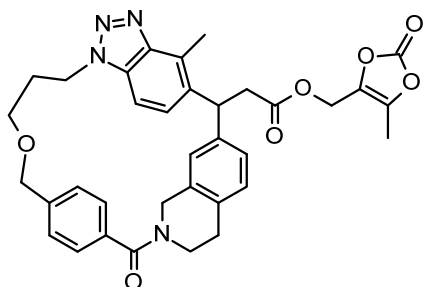
El compuesto del título se obtuvo usando ácido 2,2-dimetil-7-[(prop-2-en-1-il)oxi]-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-carboxílico de acuerdo con los métodos provistos en el Ejemplo 9 L) hasta Ejemplo 9 N) o métodos equivalentes a los mismos.

[0169]

Ejemplo 34

[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de (5-Metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-il)metilo

<Quiral, síntesis a partir de [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo quiral (tiempo de retención corto)>



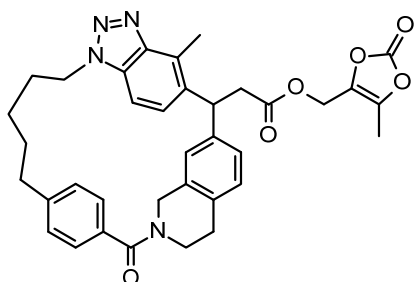
A una solución de ácido [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético <52,6 mg, quiral, síntesis a partir de [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo quiral (tiempo de retención corto)> en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) se agregó carbonato de potasio (28,5 mg) y 4-(clorometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (0,011 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera saturada. La mezcla luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (25 mg).

[0170]

Ejemplo 35

[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de (5-Metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-il)metilo

<Síntesis a partir de [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo quiral (tiempo de retención largo)>

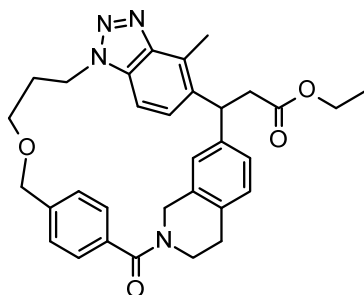


La síntesis se llevó a cabo de acuerdo con los métodos indicados en el Ejemplo 34 o métodos equivalentes a los mismos.

[0171]

Ejemplo 36

[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo (quiral, tiempo de retención corto)

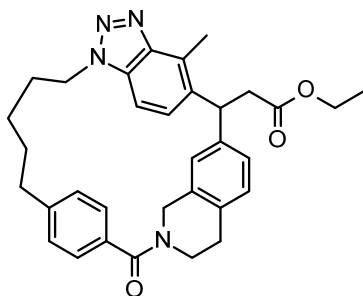


La síntesis se llevó a cabo usando iodoetano de acuerdo con los métodos provistos en el Ejemplo 34 o métodos equivalentes a los mismos.

[0172]

Ejemplo 37

[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo
(quiral, tiempo de retención corto)

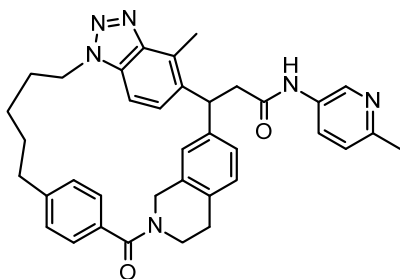


La síntesis se llevó a cabo usando iodoetano de acuerdo con los métodos provistos en el Ejemplo 34 o métodos equivalentes a los mismos.

[0173]

Ejemplo 38

2-[32-Metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-N-(6-metilpiridin-3-il)acetamida
<Quiral, síntesis a partir de [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo quiral (tiempo de retención corto)>



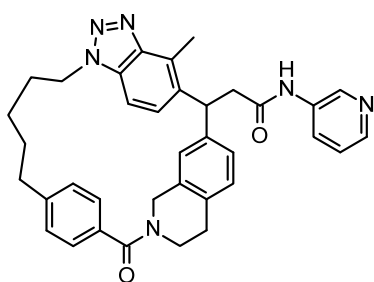
A una mezcla de ácido [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-

1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético <25 mg, quiral, síntesis a partir de [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo quiral (tiempo de retención corto)> y N,N-dimetilformamida (0,25 ml) se agregó trietilamina (0,0138 ml), HOBt (8 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (11,3 mg) y 6-metilpiridin-3-amina (6 mg), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y el precipitado se separó mediante filtración. El sólido se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (20 mg).

[0174]

Ejemplo 39

2-[32-Metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-N-(piridin-3-il)acetamida <Quiral, síntesis a partir de [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo quiral (tiempo de retención corto)>

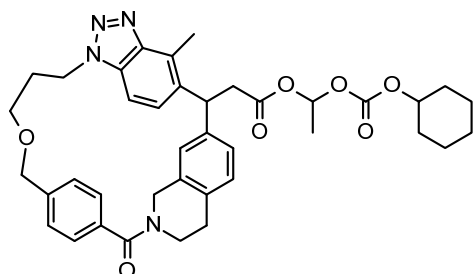


La síntesis se llevó a cabo de acuerdo con los métodos indicados en el Ejemplo 38 o métodos equivalentes a los mismos.

[0175]

Ejemplo 40

[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de 1-[[[(Ciclohexiloxi)carbonil]oxi]etilo
<Síntesis a partir de [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo quiral (tiempo de retención corto)>

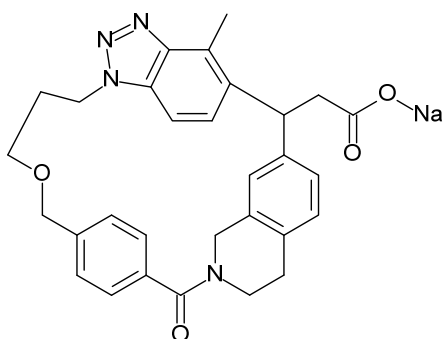


A una solución de ácido [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético <53,3 mg, quiral, síntesis a partir de [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo quiral (tiempo de retención corto)> en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) se agregó carbonato de cesio (51 mg) y ciclohexilcarbonato de 1-cloroetilo (34,5 mg), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera saturada. La mezcla luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano). Después de suspender el residuo así obtenido con agua, la suspensión se concentró para dar el compuesto del título (49 mg).

[0176]

Ejemplo 41

[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de sodio
<Síntesis a partir de [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo quirál (tiempo de retención corto)>



A una mezcla de ácido [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético <síntesis a partir de [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo quirál (tiempo de retención corto)> (42,7 mg) en metanol (0,5 ml), hidróxido de sodio 2N (0,0418 ml) se agregó a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró para dar el compuesto del título (40 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,25-2,41 (2H, m), 2,53-2,68 (2H, m), 2,88 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,35-3,47 (2H, m), 3,77 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,82-4,08 (2H, m), 4,20-4,30 (1H, m), 4,34-4,46 (1H, m), 4,67-4,91 (3H, m), 5,96 (1H, s), 6,67-6,74 (2H, m), 6,74-6,87 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,43 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,6 Hz).

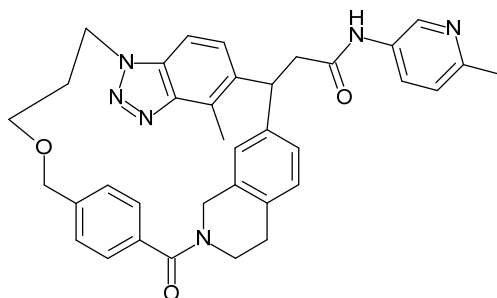
[0177]

Ejemplo 42

2-[32-Metil-20-oxo-8,9,10,21-

tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-

1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-N-(6-metilpiridin-3-il)acetamida



La síntesis se llevó a cabo de acuerdo con los métodos indicados en el Ejemplo 38 o métodos equivalentes a los mismos.

[0178]

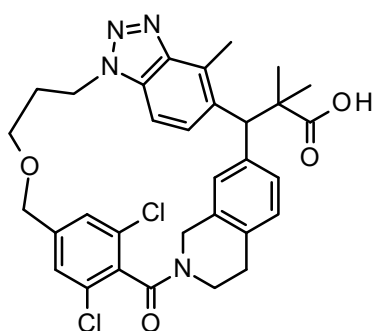
Los compuestos de los Ejemplos 43 a 54 pueden producirse de acuerdo con los métodos provistos en el Ejemplo 28 descrito precedentemente o métodos equivalentes a los mismos.

Ejemplo 43

ácido 2-[18,30-Dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-

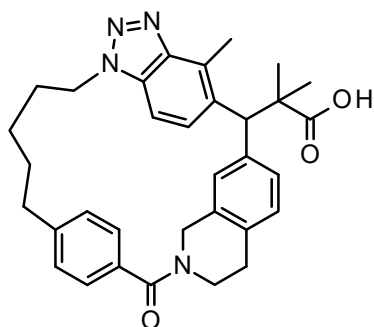
tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-

1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico



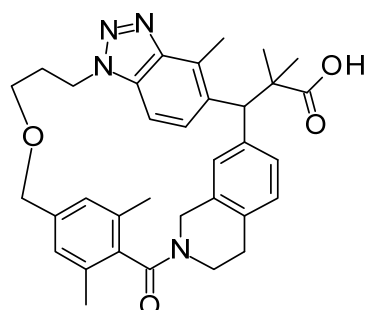
Ejemplo 44

ácido 2-Metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]propanoico



Ejemplo 45

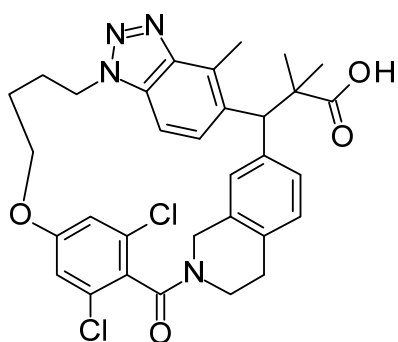
ácido 2-Metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]propanoico



[0179]

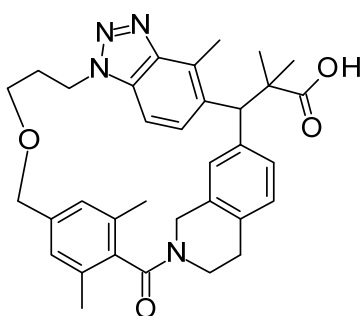
Ejemplo 46

ácido 2-[18,30-Dicloro-32-metil-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico



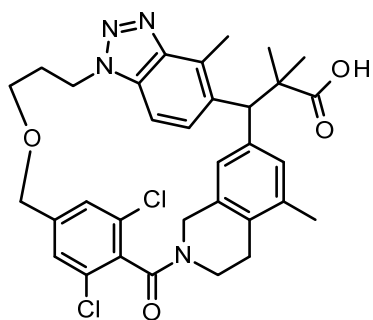
Ejemplo 47

ácido 2-Metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]propanoico



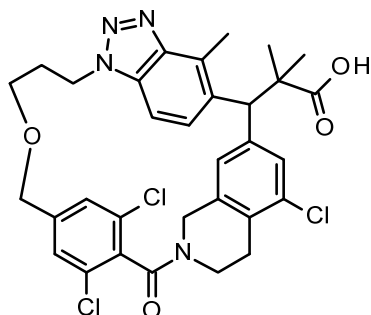
Ejemplo 48

ácido 2-[18,30-Dicloro-25,32-dimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico



Ejemplo 49

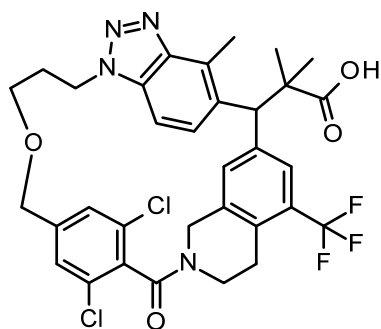
ácido 2-Metil-2-[18,25,30-tricloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]propanoico



[0180]

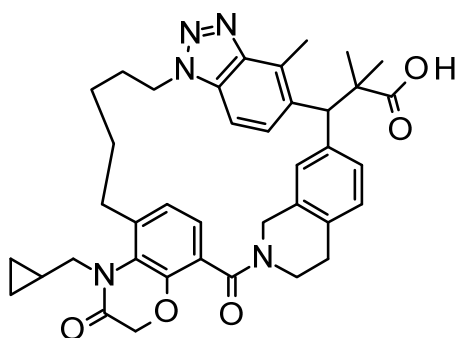
Ejemplo 50

ácido 2-[18,30-Dicloro-32-metil-20-oxo-25-(trifluorometil)-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico



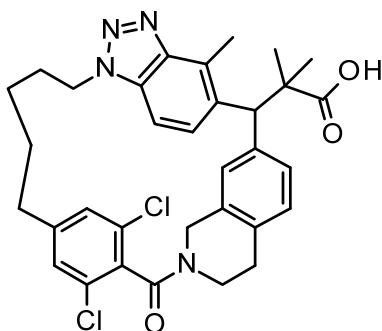
Ejemplo 51

ácido 2-[8-(Ciclopropilmetil)-34-metil-2,7-dioxo-5-oxa-1,8,16,17,18-pentaazaheptaciclo[23,5,3,2^{3,10},1^{19,23},0^{4,9},0^{16,20},0^{28,32}]hexatriaconta-3,9,17,19(34),20,22,25,27,32,35-decaen-24-il]-2-metilpropanoico



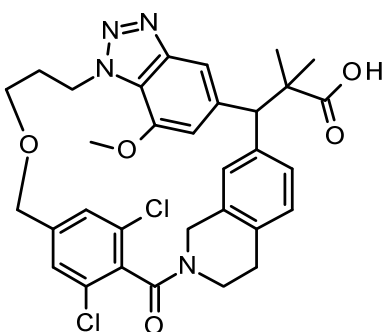
Ejemplo 52

ácido 2-[18,30-Dicloro-32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico



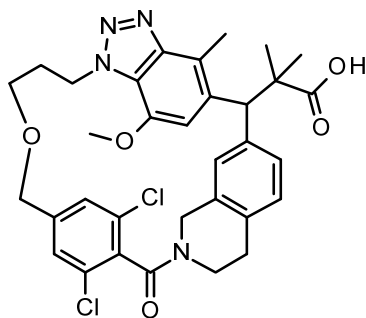
Ejemplo 53

ácido 2-[18,30-Dicloro-5-metoxi-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico



Ejemplo 54

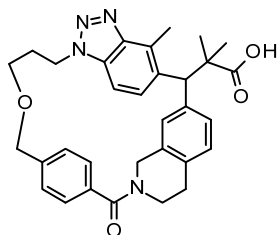
ácido 2-[18,30-Dicloro-5-metoxi-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico



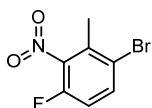
[0181]

Ejemplo 55

ácido 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]propanoico
<Quiral, síntesis a partir de 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]propanoato de metilo quiral (tiempo de retención corto)>



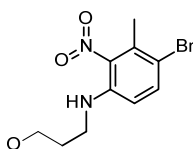
A) 1-bromo-4-fluoro-2-metil-3-nitro-benceno



A una solución de 1-fluoro-3-metil-2-nitro-benceno (10 g) en TFA (23 mL) y H₂SO₄ (10 mL) se agregó NBS (14 g) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se volcó sobre hielo. El precipitado se filtró y se lavó con agua para obtener el compuesto del título (14 g) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,34 (3H, s), 7,46 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,93-7,97 (1H, m)

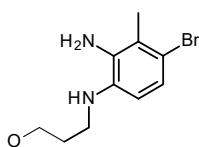
B) 3-[(4-Bromo-3-metil-2-nitrofenil)amino]propan-1-ol



A una solución de 1-bromo-4-fluoro-2-metil-3-nitro-benceno (14 g) en DMF (150 mL) se agregó K₂CO₃ (16,655 g) y 3-amino propanol (6 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80°C durante la noche. Una vez finalizada la reacción, se agregó hielo-agua fría a la masa de reacción a 0°C. El precipitado se filtró y se lavó con agua. El residuo se evaporó y se lavó con n-pentano para dar el compuesto del título (14 g) como un sólido anaranjado.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,68 (2H, q, J = 5,9 Hz), 2,24 (3H, s), 3,17 (2H, q, J = 6,0 Hz), 3,44 (2H, q, J = 5,1 Hz), 4,58-4,60 (1H, m), 6,22 (1H, brs), 6,73 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,54 (1H, d, J = 9,0 Hz). MS m/z 289,2 [M+H]⁺.

C) 3-[(2-Amino-4-bromo-3-metilfenil)amino]propan-1-ol

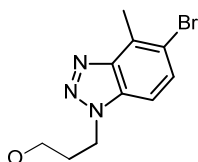


A una solución agitada de 3-[(4-bromo-3-metil-2-nitrofenil)amino]propan-1-ol (14,6 g) en etanol (150 mL) y agua (80 mL) se agregó hierro (14,1 g) y NH₄Cl (27 g) a 25°C y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4h. La mezcla de reacción

se filtró a través de un lecho de celite y el solvente se evaporó. El residuo se detuvo con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50mlx3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (11,8 g) como un sólido marrón.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,69-1,76 (2H, quin, *J* = 6,6 Hz), 2,15 (3H, s), 3,18 (2H, q, *J* = 6,5 Hz), 3,49 (2H, q, *J* = 5,7 Hz), 4,45-4,48 (1H, m), 4,53-4,64 (3H, m), 6,25 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 6,70 (1H, d, *J* = 8,4 Hz). MS *m/z* 258,9 [M+H]⁺.

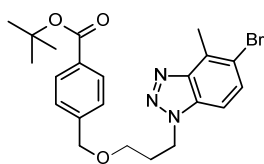
D) 3-(5-Bromo-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il)propan-1-ol



A una solución de 3-[(2-Amino-4-bromo-3-metilfenil)amino]propan-1-ol (12 g) en HCl 6N (122 mL) se agregó lentamente una solución de NaNO₂ (6,4 g) en agua (36 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 4N a 0°C. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante columna de gel de sílice (120 g, EtOAc/Hexano 60%) para dar el compuesto del título (11 g) como un sólido marrón.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,03 (2H, quin, *J* = 6,4 Hz), 2,71 (3H, s), 3,39 (2H, q, *J* = 5,5 Hz), 4,66 (1H, br t, *J* = 4,7 Hz), 4,74 (2H, t, *J* = 6,7 Hz), 7,68 (2H, s). MS *m/z* 270,1 [M+H]⁺.

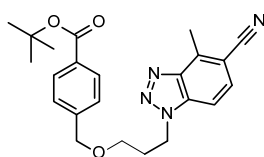
E) 4-{[3-(5-Bromo-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il)propoxi]metil}benzoato de *tert*-butilo



A una solución agitada de 3-(5-bromo-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il)propan-1-ol (11,4 g) en THF (250 ml) se agregó NaH (60% en aceite, 10,12 g) a 0°C y se agitó a 25°C durante 1h. A esto se agregó TBAI (31 g) y 4-(bromometil)benzoato de *tert*-butilo (22,8 g) a 0°C y se agitó a 25°C durante 4h. La mezcla de reacción se detuvo con hielo. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera; se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂; EtOAc/Hexanos 10%) para dar el compuesto del título (16 g) como un líquido amarillo claro.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,54 (9H, s), 2,17-2,23 (2H, m), 2,67 (3H, s), 3,42 (2H, t, *J* = 5,7 Hz), 4,43 (2H, s), 4,78 (2H, t, *J* = 6,5 Hz), 7,25 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,65 (2H, m), 7,80 (2H, d, *J* = 8,1 Hz). MS *m/z* 460,1 [M+H]⁺.

F) 4-{[3-(5-ciano-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il)propoxi]metil}benzoato de *tert*-butilo

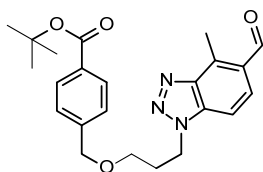


En un tubo sellado secado al horno, a una solución agitada de 4-{[3-(5-bromo-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il)propoxi]metil}benzoato de *tert*-butilo (15 g) en DMA (125 mL) se agregó Zn(CN)₂ (2,3 g), polvo de Zn (0,637 g) a 25°C y la mezcla de reacción se desgasificó con atmósfera de argón durante 10 min. A esto se agregó Pd2(*dba*)₃ (1,495 g) seguido por dppf (1,8 g) a 25°C y la mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 6h. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C, se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc. El material filtrado se diluyó con agua (10 veces) y se

agitó durante 30min. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, los materiales orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂, EtOAc/Hexano 20-25%) para dar el compuesto del título (10 g) como un aceite pegajoso incoloro.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,54 (9H, s), 2,22 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,83-2,85 (3H, m), 3,44 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,40 (2H, s), 4,84 (2H, t, J = 6,5 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,77-7,80 (4H, m). MS m/z 407,0 [M+H]⁺.

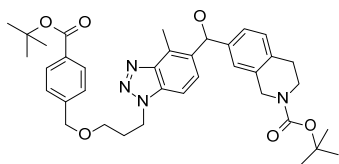
G) 4- {[3-(5-formil-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il)propoxi]metil} benzoato de *tert*-butilo



A una solución agitada de 4- {[3-(5-ciano-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il)propoxi]metil} benzoato de *tert*-butilo (4,7 g) en piridina (85 mL) se agregó AcOH (85 mL), agua (85 mL), seguidos por Ni Raney (en agua, 47 mL) a 25°C. La mezcla de reacción se agitó bajo presión positiva de balón de hidrógeno durante 24h a 25°C. El progreso de la reacción se determinó por LC/MS solamente. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por LC/MS), la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido cítrico 0,5M, NaHCO₃ acuoso saturado, los materiales orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂, EtOAc/Hexano 30-35%) para dar el compuesto del título (2,3 g) como un aceite marrón.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,54 (9H, s), 2,21-2,26 (2H, m), 3,04 (3H, s), 3,43 (2H, t, $J = 5,8$ Hz), 4,43 (2H, s), 4,82 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 7,28 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,77-7,80 (3H, m), 7,92 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 10,43 (1H, s). MS m/z 410,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

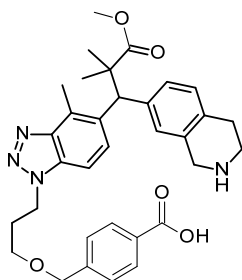
H) 7-({1-[3-({4-[(*tert*-butoxi)carbonil]fenil}metoxi)propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-il}(hidroxi)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución desgasificada de 4-{[3-(5-formil-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il)propoxi]metil}benzoato de *tert*-butilo (2,6 g) en una mezcla de CPME (60 ml) y agua (12 ml) se agregó 7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (6,8 g), K_3PO_4 (4,04 g) a 25°C . A esto se agregó $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ (627 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 2h. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se detuvo con NH_4Cl acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, los materiales orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO_2 , EtOAc/Hexano 25%) para dar el compuesto del título (2 g) como un sólido pegajoso amarillo claro.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,39 (9H, s), 1,53 (9H, s), 2,19-2,16 (2H, m), 2,68-2,72 (5H, m), 3,41 (2H, t, $J = 5,88$ Hz), 3,48-3,51 (2H, m), 4,42-4,46 (4H, m), 4,74 (2H, t, $J = 6,68$ Hz), 5,87-5,88 (1H, m), 6,03-6,04 (1H, m), 7,04-7,12 (3H, m), 7,34 (2H, d, $J = 8,04$ Hz), 7,58 (2H, s), 7,83 (2H, d, $J = 8,12$ Hz). MS m/z 643,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I) ácido 4-[(3-{5-[3-Metoxi-2,2-dimetil-3-oxo-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il}propoxi)metil]benzoico



A una solución agitada de 7-({1-[3-({4-[(*tert*-butoxi)carbonil]fenil} metoxi)propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-il}(hidroxi)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (700 mg) en DCM (30 mL) se agregó [(1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-il)oxi]trimetilsilano (1,2 mL) y TiCl_4 (1M en DCM, 2,4 mL) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 min. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por LCMS y TLC), la mezcla de reacción se detuvo con agua. La fase acuosa se basificó con solución saturada de NaHCO_3 (pH ~8) y se filtró a través de un lecho de celite. Luego de la filtración, la fase acuosa se extrajo con MeOH/DCM 10% (3x 50 mL), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó para dar una mezcla, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

A una mezcla en dioxano (6 mL) se agregó solución de HCl dioxano 4M (6 mL) por goteo a 25°C y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 2h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por LC/MS), los materiales volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el producto crudo así obtenido se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa para dar el compuesto del título (250 mg) como un sólido blancuzco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,24-1,29 (6H, m), 2,18 (2H, t, $J = 5,8$ Hz), 2,67-2,71 (5H, m), 3,07-3,08 (2H, m), 3,33-3,42 (2H, m), 3,42 (3H, s), 3,95 (2H, s), 4,28-

4,38 (2H, m), 4,70-4,73 (3H, m), 6,95 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,01-7,09 (4H, m), 7,47-7,54 (2H, m), 7,61 (2H, d, J = 7,9 Hz).

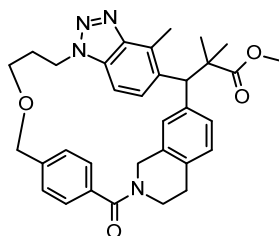
MS m/z 571,2 [M+H]⁺.

J) 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa- 8, 9, 10, 21-

tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta- 1(27), 3(32),4, 6,8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2-il]propanoato de metilo (tiempo de retención corto) y 2-

metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa- 8, 9, 10, 21-

tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta- 1(27), 3(32),4, 6,8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2-il]propanoato de metilo (tiempo de retención largo)



A una solución de HATU (406 mg) en DMF (15 ml) se agregó una mezcla de ácido 4-[[3-[5-[3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]benzoico (500 mg) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,74 mL) en DMF (32 ml) a 25°C mediante bomba de jeringa durante 1 h y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 3 h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por LC/MS), la mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante HPLC quiral en fase normal (método C) para dar 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa- 8, 9, 10, 21- tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta- 1(27), 3(32),4, 6,8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2- il]propanoato de metilo (tiempo de retención corto) (55 mg) y 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa- 8, 9, 10, 21-

tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta- 1(27), 3(32),4, 6,8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2- il]propanoato de metilo (tiempo de retención largo) (45 mg) como un sólido blanco.

2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa- 8, 9, 10, 21-

tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta- 1(27), 3(32),4, 6,8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2- il]propanoato de metilo (tiempo de retención corto)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,22-1,34 (6H, m), 2,32-2,36 (2H, m), 2,90 (2H, brs), 3,35-3,38 (4H, m), 3,48 (3H, s), 3,50-3,65 (1H, m), 3,86-3,90 (1H, m), 4,00-4,03 (2H, m), 4,10-4,14 (1H, m), 4,25-4,29 (1H, m), 4,37-4,40 (1H, m), 4,76-4,78 (3H, m), 6,17 (1H, s), 6,66 (2H, d, J = 7,8 Hz), 6,76 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 6,5 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,9 Hz). MS m/z 553,0 [M+H]⁺.

2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa- 8, 9, 10, 21-

tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta- 1(27), 3(32),4, 6,8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2- il]propanoato de metilo (tiempo de retención largo)

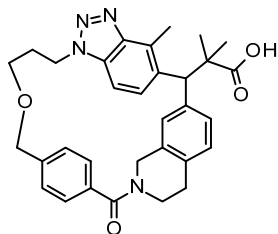
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,22-1,34 (6H, m), 2,32-2,36 (1H, m), 2,90-2,95 (2H, m), 3,35-3,38 (4H, m), 3,48 (3H, s), 3,62-3,63 (1H, m), 3,86-3,90 (1H, m), 4,00-4,03 (2H, m), 4,10-4,14 (1H, m), 4,26-4,29 (1H, m), 4,37-4,40 (1H, m), 4,78 (3H, s), 6,17 (1H, s), 6,66 (2H, d, J = 7,5 Hz), 6,76 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,8 Hz). MS m/z 553,2 [M+H]⁺.

K) ácido 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-

tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-

1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]propanoico

<Quiral, síntesis a partir de 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa- 8, 9, 10, 21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta- 1(27), 3(32),4, 6,8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2- il]propanoato de metilo quiral (tiempo de retención corto)>



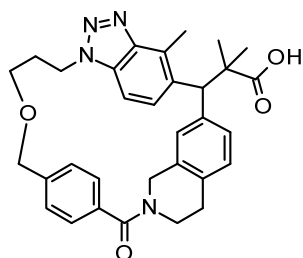
A una solución agitada de 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa- 8, 9, 10, 21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta- 1(27), 3(32),4, 6,8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2- il]propanoato de metilo quiral (tiempo de retención corto) (80 mg) en DMSO (1,5 ml) se agregó TMSOK (92 mg) a 25°C y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 3h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por TLC & LC/MS), la mezcla de reacción se enfrió a 25°C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se neutralizó con HCl 1N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó bajo presión reducida El producto crudo así obtenido se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa (método A) para dar el compuesto del título (21,15 mg) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,22-1,32 (6H, m), 2,36 (2H, brs), 2,90 (2H, brs), 3,35-3,38 (4H, m), 3,65-3,67 (1H, m), 3,86-3,96 (3H, m), 4,08-4,12 (1H, m), 4,25-4,28 (1H, m), 4,37-4,40 (1H, m), 4,76-4,79 (3H, m), 6,13 (1H, s), 6,67 (2H, d, J = 7,4 Hz), 6,76 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,18 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,37 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,5 Hz), 12,35 (1H, bs). MS m/z 539,4 [M+H]⁺. [0182]

Ejemplo 56

ácido 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta- 1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]propanoico

<Quiral, síntesis a partir de 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa- 8, 9, 10, 21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta- 1(27), 3(32),4, 6,8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2- il]propanoato de metilo quiral (tiempo de retención largo)>



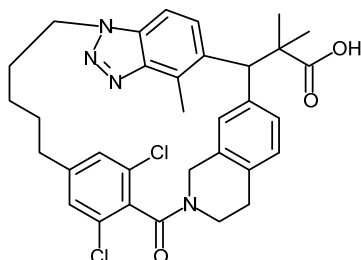
A una solución agitada de 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa- 8, 9, 10, 21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta- 1(27), 3(32),4, 6,8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2- il]propanoato de metilo quiral (tiempo de retención largo) (73 mg) en DMSO (1,5 ml) se agregó TMSOK (84 mg) a 25°C, y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 3h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por TLC y LC/MS), la mezcla de reacción se enfrió a 25°C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se neutralizó con HCl 1N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó bajo presión reducida El producto crudo así obtenido se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa (método A) para dar el compuesto del título (16,42 mg) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,18-1,32 (6H, m), 2,36 (2H, brs), 2,90 (2H, brs), 3,35-3,38 (4H, m), 3,64 (1H, brs), 3,86-3,99 (3H, m), 4,09-4,12 (1H, m), 4,25-4,28 (1H, m), 4,37-4,40 (1H, m), 4,76-4,79 (3H, m), 6,13 (1H, s), 6,67 (2H, d, J = 7,6 Hz), 6,76 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,18 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,7 Hz), 12,35 (1H, bs). MS m/z 539,4 [M+H]⁺.

[0183]

Ejemplo 57

ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-8,9,10,21-
tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-
1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico



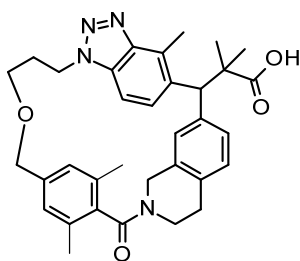
El compuesto del Ejemplo 57 se puede producir de acuerdo con los métodos de producción descritos en la presente memoria descriptiva, un método descrito en los Ejemplos, o un método análogo a éstos.

[0184]

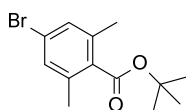
Ejemplo 58

ácido 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-
tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-
1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoico

<Quiral, síntesis a partir de 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo- 14-oxa-8, 9, 10, 21-
tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta- 1(27), 3(32), 4, 6, 8,16, 18,
24(28), 25, 30-decaen-2- il]propanoato de metilo quiral (tiempo de retención corto)>



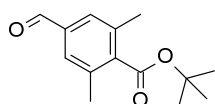
A) 4-bromo-2,6-dimetilbenzoato de *tert*-butilo



Una solución de ácido 4-bromo-2,6-dimetil-benzoico (1 g) en tolueno (10 ml) se calentó a 100°C durante 1h. A esto se agregó di-*tert*-butilacetal de *N,N*-dimetilformamida (6,2 ml) en tolueno (5 ml) por goteo bajo condiciones de calentamiento, y la mezcla de reacción se agitó durante otra hora a esa temperatura. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por TLC), los materiales volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂, 40 g, EtOAc/Hexano 12%) para dar el compuesto del título (840 mg) como un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,53 (9H, s), 2,24 (6H, s), 7,32 (2H, s).

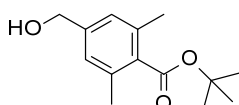
B) 4-formil-2,6-dimetilbenzoato de *tert*-butilo



A una solución agitada de 4-bromo-2,6-dimetilbenzoato de *tert*-butilo (2 g) en THF (20 ml) se agregó n-BuLi (1,6M en hexano) (4,4 ml) a -78°C y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 15 min. A esto se agregó DMF (1,1 ml) a -78°C y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 15 min. La mezcla de reacción se detuvo mediante NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,5 g) como un sólido marrón que se usó en el siguiente paso sin purificación.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,56 (9H, s), 2,33 (6H, s), 7,62 (2H, s), 9,95 (1H, s).

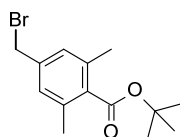
C) 4-[hidroximetil]-2,6-dimetilbenzoato de *tert*-butilo



A una solución agitada de 4-formil-2,6-dimetilbenzoato de *tert*-butilo (3,8 g) en metanol (35 ml) se agregó NaBH₄ (676 mg) lentamente en porciones a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 20 min. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por TLC), los materiales volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua helada. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂, 40 g, EtOAc/Hexano 15%) para dar el compuesto del título (2,7 g) como un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,54 (9H, s), 2,23 (6H, s), 4,42 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,16 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,90 (2H, s).

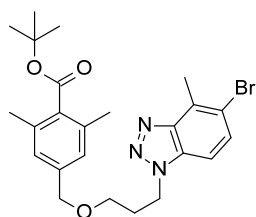
D) 4-[bromometil]-2,6-dimetilbenzoato de *tert*-butilo



A una solución agitada de 4-[hidroximetil]-2,6-dimetilbenzoato de *tert*-butilo (2,8 g) en THF (60 ml) se agregó PPh₃ (3,734 g) seguida por CBr₄ (5,9 g) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por TLC), los materiales volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂, 40 g, EtOAc/Hexano 12%) para dar el compuesto del título (3 g) como un sólido blanco.

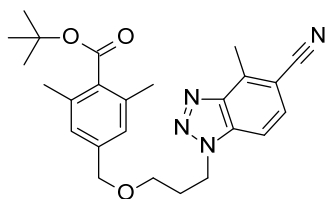
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,54 (9H, s), 2,23 (6H, s), 4,62 (2H, s), 7,15 (2H, s).

E) 4-[[3-[5-bromo-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]-2,6-dimetilbenzoato de *tert*-butilo



A una solución agitada de 3-(5-bromo-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il)propan-1-ol (7,2 g) en DMF (50 ml) se agregó NaH (1,28 g) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a esa temperatura. A esto se agregó 4-(bromometil)-2,6-dimetilbenzoato de *tert*-butilo (8 g) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 2,5 h a la misma temperatura. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por TLC y LC/MS), la mezcla de reacción se detuvo con hielo-agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂; 120 g; EtOAc/Hexano 30%) para dar el compuesto del título (11 g) como un aceite marrón. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,54 (9H, s), 2,16-2,21 (8H, m), 2,70 (3H, s), 3,38 (2H, t, *J* = 5,8 Hz), 4,31 (2H, s), 4,77 (2H, t, *J* = 6,6 Hz), 6,89 (2H, s), 7,79-7,87 (2H, m). MS *m/z* 489,3 [M+H]⁺.

F) 4-[[3-[5-ciano-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]-2,6-dimetilbenzoato de *tert*-butilo

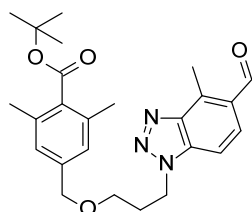


A una solución agitada de 4-[[3-[5-bromo-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]-2,6-dimetilbenzoato de *tert*-butilo (6 g) en DMA (30 mL) se agregó Zn(CN)₂ (866 mg) y polvo de Zn (240 mg) a 25°C, y la mezcla de reacción se desgasificó con atmósfera de argón durante 10 min. A esto se agregó Pd₂(dba)₃ (563

mg) seguido por dppf (681 mg) a 25°C y la mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 6h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por TLC y LC/MS), la mezcla de reacción se enfrió a 25°C, se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc. El material filtrado se diluyó con agua (10 veces) y se agitó durante 30 min. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂, 40g, EtOAc/Hexano 20-25%) para dar el compuesto del título (3g) como un aceite pegajoso incoloro.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,54 (9H, s), 2,16-2,21 (8H, m), 2,85 (3H, s), 3,41 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,26 (2H, s), 4,83 (2H, t, J = 6,6 Hz), 6,84 (2H, s), 7,78 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,7 Hz). MS m/z 435,0 [M+H]⁺.

G) 4-[[3-[5-formil-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]-2,6-dimetilbenzoato de *tert*-butilo

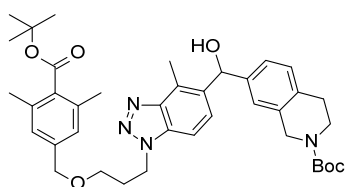


A una solución agitada de 4-[[3-[5-ciano-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]-2,6-dimetilbenzoato de *tert*-butilo (3 g) en una mezcla de piridina (120 ml), AcOH (60 ml) y agua (60 ml) se agregó NaPO₂H₂ (6 g) seguido por Ni Raney (en agua) (15 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por TLC y LC/MS), la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido cítrico acuoso 0,5M, NaHCO₃ acuoso saturado, agua, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante

cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂, 40g, EtOAc/Hexano 30-35%) para dar el compuesto del título (2,1 g) como un aceite marrón.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,54 (9H, s), 2,17-2,20 (8H, m), 3,05 (3H, s), 3,40 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,30 (2H, s), 4,81 (2H, t, J = 6,6 Hz), 6,88 (2H, s), 7,78 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,6 Hz), 10,44 (1H, s). MS m/z 438,1 [M+H]⁺.

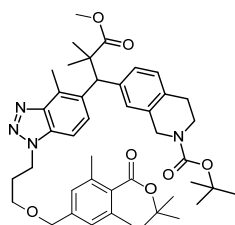
H) 7-[[1-[3-[[4-[[*tert*-butoxi]carbonil]-3,5-dimetilfenil]metoxi]propil]-4-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il][hidroxi]metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución desgasificada de 4-[[3-[5-formil-4-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]-2,6-dimetilbenzoato de *tert*-butilo (700 mg) en una mezcla de CPME (45 ml) y agua (9 ml) se agregó 7-[tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (1,725 g), seguido por K₃PO₄ (1,02 g) y [RhCl(COD)]₂ (158 mg) a 25°C. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 2h. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se detuvo con NH₄Cl saturado. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂, 12g, EtOAc/Hexano 25%) para dar el compuesto del título (500mg) como un sólido pegajoso amarillo claro.

MS m/z 671,1 [M+H]⁺.

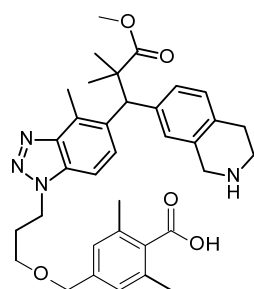
I) 7-[1-[1-[3-[[4-[(*tert*-butoxi)carbonil]-3,5-dimetilfenil]metoxi]propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-il]-3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución agitada de 7-[[1-[3-[[4-[(*tert*-butoxi)carbonil]-3,5-dimetilfenil]metoxi]propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-il][hidroxi] metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (550 mg) en DCM (30 ml) se agregó [[1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-il]oxi]trimetilsilano (0,9 ml) seguido por TiCl_4 (1M en DCM, 1,8 ml) a -10°C y la mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 5 min. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por LC/MS y TLC), la mezcla de reacción se detuvo con agua. La fase acuosa se basificó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (pH ~ 8) y se filtró a través de un lecho de celite. La fase acuosa se extrajo con MeOH/DCM 10% (3x 10ml), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (600 mg) como un sólido gris claro, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

MS m/z 755,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

J) ácido 4-[[3-[5-[3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]-2,6-dimetilbenzoico

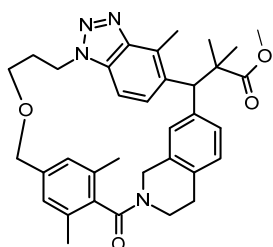


A una solución agitada de 7-[1-[1-[3-[[4-[[*tert*-butoxi]carbonil]-3,5-dimetilfenil]metoxi]propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-il]-3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (1,4 g) en dioxano (14 ml) se agregó HCl (4M en dioxano, 14 ml) por goteo a 25°C y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 2 h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por LC/MS), los materiales volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el producto crudo así obtenido se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa (método A) para dar el compuesto del título (600 mg) como un sólido blancuzco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,24-1,30 (6H, m), 1,61 (6H, s), 2,23-2,25 (2H, m), 2,74 (3H, s), 2,90 (2H, brs), 3,13-3,33 (5H, m), 3,42 (5H, s), 3,82-3,86 (1H, m), 4,02-4,05 (1H, m), 4,31-4,34 (1H, m), 4,69-4,73 (3H, m), 6,18 (2H, s), 6,73 (1H, s), 7,07 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,34 (1H, d, *J* = 7,0 Hz), 7,54 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,62 (1H, d, *J* = 8,7 Hz). MS *m/z* 599,1 [M+H]⁺.

K) 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo- 14-oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta- 1(27), 3(32), 4, 6, 8,16, 18, 24(28), 25, 30-decaen-2- il]propanoato de metilo (tiempo de retención corto)

L) 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo- 14-oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta- 1(27), 3(32), 4, 6, 8,16, 18, 24(28), 25, 30-decaen-2- il]propanoato de metilo (tiempo de retención largo)



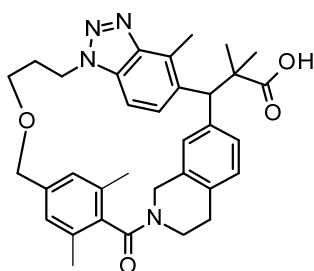
A una solución agitada de HATU (330,643 mg) en DMF (10 ml) se agregó una mezcla de ácido 4-[[3-[5-[3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxo-1-[1,2,3,4-

tetrahidroisoquinolin-7-il]propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]benzoico (400 mg, 0,669 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,437 mL, 2,508 mmol) en DMF (12 ml) mediante bomba de jeringa durante 1 h a 25°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por LC/MS); la mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante HPLC quiral en fase normal preparativa (método C) para dar 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8, 9, 10, 21- tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta- 1(27), 3(32), 4, 6, 8,16, 18, 24(28), 25, 30-decaen-2- il]propanoato de metilo (tiempo de retención corto) (55 mg) y 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo- 14-oxa-8, 9, 10, 21- tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta- 1(27), 3(32), 4, 6, 8,16, 18, 24(28), 25, 30-decaen-2- il]propanoato de metilo (tiempo de retención largo) (60 mg).

2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo- 14-oxa-8, 9, 10, 21- tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta- 1(27), 3(32), 4, 6, 8,16, 18, 24(28), 25, 30-decaen-2- il]propanoato de metilo (tiempo de retención corto)
MS m/z 581,0 [M+H]⁺.

2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo- 14-oxa-8, 9, 10, 21- tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta- 1(27), 3(32), 4, 6, 8,16, 18, 24(28), 25, 30-decaen-2- il]propanoato de metilo (tiempo de retención largo)
MS m/z 580,9 [M+H]⁺.

M) ácido 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoico
<Quiral, síntesis a partir de 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]propanoato de metilo quiral (tiempo de retención corto)>



A una solución agitada de 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]propanoato de metilo (tiempo de retención corto) (121 mg) en DMSO (2,3 ml) se agregó TMSOK (133,82 mg) a 25°C y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 3h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por TLC y LC/MS), la mezcla de reacción se enfrió a 25°C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se neutralizó con HCl 1N. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa (método A) para dar el compuesto del título (40 mg) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,15 (3H, s), 1,31 (3H, s), 1,34 (3H, s), 1,92 (3H, s), 2,39 (5H, brs), 2,90 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,34-3,35 (2H, m), 3,52-3,63 (2H, m), 3,98-4,25 (4H, m), 4,68-4,73 (2H, m), 4,80-4,85 (1H, m), 5,84 (1H, s), 5,94 (1H, s), 6,78 (1H, s), 7,15 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,32-7,38 (2H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,7 Hz), 12,30 (1H, brs). MS m/z 567,5 [M+H]⁺.

[0185]

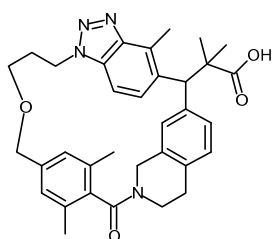
Ejemplo 59

ácido 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-

tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-

1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoico

<Quiral, síntesis a partir de 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo- 14-oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta- 1(27), 3(32), 4, 6, 8,16, 18, 24(28), 25, 30-decaen-2- il]propanoato de metilo quiral (tiempo de retención largo)>



A una solución agitada de 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo- 14-oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta- 1(27), 3(32), 4, 6, 8,16, 18, 24(28), 25, 30-decaen-2- il]propanoato de metilo (tiempo de retención largo) (100 mg) en DMSO (1,8 ml) se agregó TMSOK (110,59 mg) a 25°C y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 3h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por TLC y LC/MS), la mezcla de reacción se enfrió a 25°C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se neutralizó con HCl 1N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa (método A) para dar el compuesto del título (40 mg) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,15 (3H, s), 1,31 (3H, s), 1,34 (3H, s), 1,92 (3H, s), 2,39 (5H, brs), 2,90 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,33-3,34 (2H, m), 3,52-3,65 (2H, m), 3,98-4,02 (1H, m), 4,09-4,25 (3H, m), 4,66-4,71 (2H, m) 4,80-4,85 (1H, m), 5,83 (1H, s), 5,94 (1H, s), 6,78 (1H, s), 7,15 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,0 Hz),

7,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,8 Hz), 12,22 (1H, brs). MS m/z 567,5 [M+H]⁺.

[0186]

Ejemplo 60

ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-

tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-

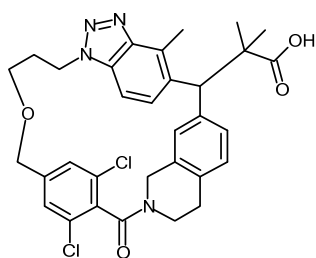
1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico

<Quiral, síntesis a partir de 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-

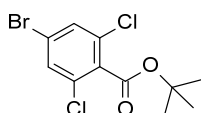
tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta- 1(27), 3(32), 4, 6, 8, 16,18,

24(28), 25, 30-decaen-2-il]-2- metilpropanoato de metilo quiral (tiempo de retención

corto)>



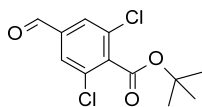
A) 4-bromo-2,6-diclorobenzoato de *tert*-butilo



Una solución de ácido 4-bromo-2,6-diclorobenzoico (5 g) en tolueno (50 mL) se calentó a 100°C durante 1h. A esto se agregó di-*tert*-butilacetal de *N,N*-dimetilformamida (27 mL) en tolueno (20 mL) por goteo bajo condiciones de calentamiento y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora adicional. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por TLC), los materiales volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂, 40 g, EtOAc/Hexano 10%) para dar el compuesto del título (5,6 g) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,54 (9H, s), 7,90 (2H, s).

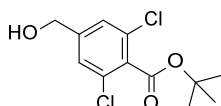
B) 2,6-dicloro-4-formilbenzoato de *tert*-butilo



A una solución agitada de 4-bromo-2,6-diclorobenzoato de *tert*-butilo (5,6 g) en THF (100 ml) se agregó *i*PrMgBr (2M en THF) (17 ml) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante otros 15 min. A esto se agregó DMF (0,6 ml) a 0°C y se agitó la mezcla de reacción a esa temperatura for another 15min. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por TLC), la mezcla de reacción se detuvo con NH₄Cl acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera; se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (4,6 g) como un aceite incoloro, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,55 (9H, s), 8,04 (2H, s), 9,97 (1H, s).

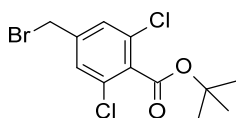
C) 2,6-dicloro-4-[hidroximetil]benzoato de *tert*-butilo



A una solución agitada de 2,6-dicloro-4-formilbenzoato de *tert*-butilo (4,6 g) en metanol (35 ml) se agregó NaBH₄ (700 mg) lentamente en porciones a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 20 min. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por TLC), los materiales volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se vertió en agua helada. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera; se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂, 40 g, EtOAc/Hexano 10%) para dar el compuesto del título (3,3 g) como líquido incoloro.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,54 (9H, s), 4,51 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,51 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,44 (2H, s).

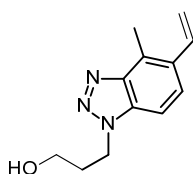
D) 4-(bromometil)-2,6-diclorobenzoato de *tert*-butilo



A una solución agitada de 2,6-dicloro-4-[hidroximetil]benzoato de *tert*-butilo (3,7g) en THF (45 ml) se agregó PPh₃ (8,7 g) seguido por NBS (5,24 g) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 0°C por 2h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por TLC), los materiales volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂, 40 g, EtOAc/Hexano 10%) para dar el compuesto del título (3,8 g) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,55 (9H, s), 4,69 (2H, s), 7,67 (2H, s).

E) 3-[5-etenil-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propan-1-ol

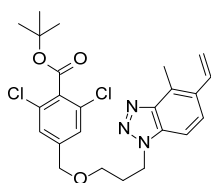


A una solución desgasificada de 3-[5-bromo-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propan-1-ol (5 g) en una mezcla de THF (50 ml) y *n*-propanol (100 ml) se agregó viniltrifluoroborato de potasio (10 g) seguido por TEA (10 ml) a 25°C y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. A esto se agregó PdCl₂(dppf), DCM (1,5 g) a 25°C y la mezcla de reacción se calentó a 100°C por 2h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por TLC y LC/MS), la mezcla de reacción se enfrió a 25°C. Los materiales volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el producto crudo así obtenido se disolvió con agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera; se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido

se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂, 40 g, EtOAc/Hexano 60%) para dar el compuesto del título (3,5 g) como un líquido marrón.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,04 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,70 (3H, s), 3,38 (2H, q, J = 5,6 Hz), 4,71 (3H, t, J = 7,0 Hz), 5,38 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,75-5,83 (1H, m), 7,08-7,15 (1H, m), 7,60-7,69 (1H, m), 7,75 (1H, d, J = 8,7 Hz). MS m/z 218,0 [M+H]⁺.

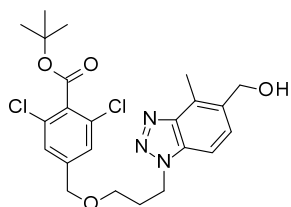
F) 2,6-dicloro-4-[[3-[5-etenil-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]benzoato de *tert*-butilo



A una solución agitada de 3-[5-etenil-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propan-1-ol (4,5 g) en THF (100 ml) se agregó NaH (60% en aceite, 2,5 g) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 30 min. A esto se agregó 4-[bromometil]-2,6-diclorobenzoato de *tert*-butilo (7 g) a 0°C y se agitó la mezcla de reacción a 25°C por 4h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por TLC y LC/MS), la mezcla de reacción se detuvo con hielo-agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera; se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (SiO₂; 120 g; 10%EtOAc/Hexano) para dar el compuesto del título (6 g) como un líquido marrón.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,55 (9H, s), 2,15-2,21 (2H, m), 2,68 (3H, s), 3,42 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,39 (2H, s), 4,77 (2H, t, J = 6,6 Hz), 5,36-5,39 (1H, m), 5,77-5,80 (1H, m), 7,07-7,11 (1H, m), 7,34 (2H, s), 7,62 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,7 Hz). MS m/z 475,8 [M+H]⁺.

G) 2,6-dicloro-4-[[3-[5-(hidroximetil]-4-metil-1*H*-1, 2, 3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]benzoato de *tert*-butilo

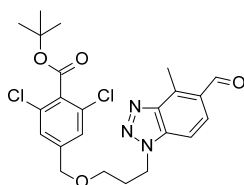


A una solución agitada de 2,6-dicloro-4-[[3-[5-etenil-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]benzoato de *tert*-butilo (4,1 g) en DCM (80 ml) se agregó piridina (2,08 ml) y se enfrió a -78°C. A esto se le inyectó gas ozono durante 10 min a -78°C. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por TLC), la mezcla de reacción se calentó a 25°C. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se detuvo con ácido cítrico 0,5 N. La fase acuosa se extrajo con DCM, los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera; se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar en una mezcla separable de ácido 1-[3-[{4-[[*tert*-butoxi] carbonil]-3,5-diclorofenil} metoxi] propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-carboxílico y 2,6-dicloro-4-[[3-[5-formil-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi] metil] benzoato de *tert*-butilo (4 g, crudo) como líquido incoloro, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

A una solución de ácido 1-[3-[{4-[[*tert*-butoxi] carbonil]-3,5-diclorofenil} metoxi] propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-carboxílico y 2,6-dicloro-4-[[3-[5-formil-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi] metil] benzoato de *tert*-butilo (4,6 g) en THF (50 ml) se agregó en forma sucesiva NMM (1,5 ml) seguido por cloroformato de isobutilo (2,4 ml) a -15°C y la mezcla de reacción se agitó durante 10min a esa temperatura. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por TLC), la mezcla de reacción se filtró y el precipitado se lavó con THF (2X50 ml). A esto se agregó NaBH₄ (1,4 g) en agua (10 ml) a -15°C en una porción y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 5 min. Una vez finalizado el inicio (según se

determinó por TLC), se agregó agua (125 ml) . La fase acuosa se extrajo con DCM, los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera; se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂; 40 g; EtOAc/Hexano 40%) para dar el compuesto del título (1,9 g) como líquido incoloro. MS m/z 479,7 [M+H]⁺.

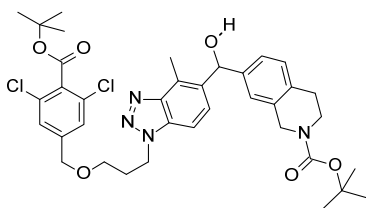
H) 2,6-dicloro-4-[[3-[5-formil-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]benzoato de *tert*-butilo



A una solución agitada de 2,6-dicloro-4-[[3-[5-[hidroximetil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]benzoato de *tert*-butilo (1,9 g) en DCM (50 ml) se agregó MnO₂ activo (6 g) a 25°C y la mezcla de reacción se agitó a 25°C por 4h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por TLC), el material insoluble se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,7 g) como un líquido marrón, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,55 (9H, s), 2,19-2,25 (2H, m), 3,02 (3H, s), 3,47 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,33 (2H, s), 4,83 (2H, t, J = 6,4 Hz), 7,24 (2H, s), 7,80 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,6 Hz), 10,42 (1H, s). MS m/z 477,9 [M+H]⁺.

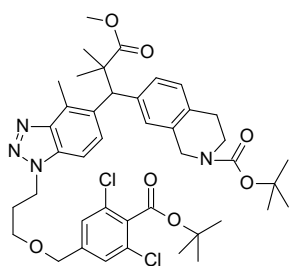
I) 7-[[1-(3-[[3,5-dicloro-4-[metoxicarbonil] fenil] metoxi]propil)-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-il] [hidroxi]metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución desgasificada de 2,6-dicloro-4-[[3-[5-formil-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]benzoato de *tert*-butilo (1,2 g) en una mezcla de CPME (50 ml) y agua (10 ml) se agregó 7-[tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (2,7 g) seguido por K₃PO₄ (1,6 g) a 25°C. A esto se agregó [RhCl(COD)]₂ (627 mg) a 25°C y la mezcla de reacción se calentó a 50°C por 2h. La TLC y LC/MS de la mezcla de reacción mostraron la formación de producto deseado junto con material de partida sin reaccionar. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se detuvo con NH₄Cl acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, los materiales orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂, 12g, EtOAc/Hexano 25%) para dar el compuesto del título (800 mg) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,40 (9H, s), 1,55 (9H, s), 2,18 (2H, t, J = 5,8 Hz), 2,69-2,74 (5H, m), 3,42-3,50 (4H, m), 4,36-4,42 (4H, m), 4,74 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,86 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,03 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,04-7,13 (3H, m), 7,41 (2H, s), 7,59 (2H, s). MS *m/z* 711,2 [M+H]⁺.

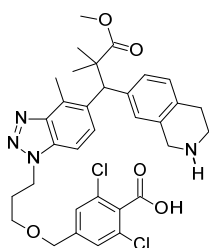
J) 2,6-dicloro-4-[[3-[5-[3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]benzoato de *tert*-butilo



A una solución agitada de 7-[[1-(3-[[3,5-dicloro-4-[metoxycarbonil] fenil] metoxi]propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-il)][hidroxi]metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (970 mg)) en DCM (30 mL) se agregó [(1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-il)oxi]trimetilsilano (1,5 ml) seguido por TiCl_4 (1M en DCM, 3 ml) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 5 min. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por LC/MS y TLC), la mezcla de reacción se detuvo con agua. La fase acuosa se basificó con solución saturada de NaHCO_3 (pH ~ 8) y se filtró a través de un lecho de celite. Luego de la filtración, la fase acuosa se extrajo con MeOH/DCM 10% (3x 50mL), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó para dar el compuesto del título (1g, crudo) como líquido incoloro, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

MS m/z 795,3[M+H]⁺.

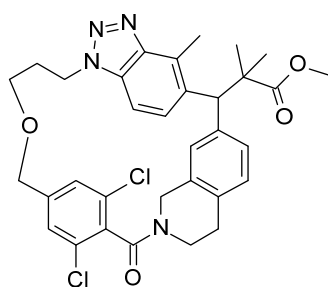
K) ácido 2,6-dicloro-4-[[3-[5-[3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]benzoico



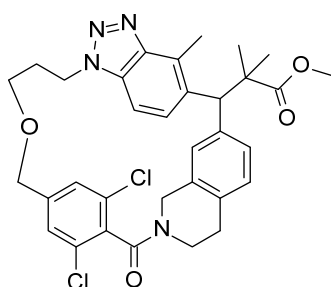
A una solución agitada de 2,6-dicloro-4-[[3-[5-[3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil] benzoato de *tert*-butilo (970 mg) en dioxano (10 mL) se agregó HCl (4M en dioxano, 10 mL) por goteo a 25°C y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 2h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por LC/MS), los materiales volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el producto crudo así obtenido se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa (método A) para dar el compuesto del título (250 mg) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,26-1,30 (6H, m), 2,25-2,29 (2H, m), 2,78 (3H, s), 2,90-2,92 (2H, m), 3,13-3,28 (4H, m), 3,39-3,41 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,82-3,87 (1H, m), 4,04-4,13 (2H, m), 4,34-4,38 (1H, m), 4,63-4,68 (1H, m), 4,74-4,79 (2H, m), 6,71 (2H, s), 6,98 (1H, s), 7,03 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,32 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,6 Hz), 10,10 (1H, brs). MS m/z 638,6 [M+H]⁺.

L) 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27), 3(32), 4, 6, 8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2-il]-2-metilpropanoato de metilo (tiempo de retención corto)



M) 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27), 3(32), 4, 6, 8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2-il]-2-metilpropanoato de metilo (tiempo de retención largo)



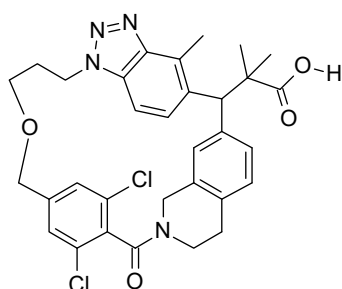
A una solución de HATU (293 mg) en DMF (15 ml) se agregó una mezcla de ácido 2,6-dicloro-4-[[3-[5-[3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]benzoico (380 mg) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,5 ml) en DMF (20 ml) a 25°C mediante bomba de jeringa durante 1 h y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 3 h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por LC/MS); la mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó bajo presión reducida para dar 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27), 3(32), 4, 6, 8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2-il]-2-metilpropanoato de metilo (racemato, 250 mg, crudo) como un sólido blanco.

El producto crudo así obtenido se purificó mediante HPLC quirál en fase normal (método C) para dar 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27), 3(32), 4, 6, 8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2-il]-2-metilpropanoato de metilo (tiempo de retención corto) (55 mg) y 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27), 3(32), 4, 6, 8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2-il]-2-metilpropanoato de metilo (tiempo de retención largo) (45 mg) como un sólido blanco.

2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27), 3(32), 4, 6, 8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2-il]-2-metilpropanoato de metilo (tiempo de retención corto)
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,23-1,27 (6H, m), 1,32 (3H, s), 2,19-2,52 (5H, m), 2,89-2,92 (2H, m), 3,39-3,40 (2H, m), 3,61-3,70 (2H, m), 4,01-4,09 (2H, m), 4,22-4,34 (2H, m), 4,72-4,80 (3H, m), 5,98 (1H, s), 6,31 (1H, s), 7,12 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,24-7,29 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,7 Hz). MS m/z 621,0 [M+H]⁺.

2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27), 3(32), 4, 6, 8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2-il]-2-metilpropanoato de metilo (tiempo de retención largo)
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,17-1,30 (6H, m), 1,32 (3H, s), 2,19-2,52 (5H, m), 2,90-2,92 (2H, m), 3,39-3,40 (2H, m), 3,57-3,68 (2H, m), 4,01-4,09 (2H, m), 4,22-4,34 (2H, m), 4,72-4,80 (3H, m), 5,98 (1H, s), 6,31 (1H, s), 7,12 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,24-7,29 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 9,0 Hz). MS m/z 621,0 [M+H]⁺.

Ácido N) 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico
 <Quiral, síntesis a partir de 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27), 3(32), 4, 6, 8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2-il]-2-metilpropanoato de metilo quiral (tiempo de retención corto)>



A una solución agitada de 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27), 3(32), 4, 6, 8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2-il]-2-metilpropanoato de metilo (tiempo de retención corto) (100 mg) en una mezcla de DMSO (2 ml) y MeOH (2 ml) se agregó KOH acuoso (8N, 1 ml) a 25°C y la mezcla de reacción se calentó a 100°C por 3h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por LC/MS), la mezcla de reacción se enfrió a 25°C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se neutralizó con HCl 1N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa (método A) para dar el compuesto del título (32,65 mg) como un sólido pegajoso blancuzco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,15-1,30 (6H, m), 2,38-2,50 (5H, m), 2,91 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,29-3,42 (2H, m), 3,58-3,62 (1H, m), 3,69-3,72 (1H, m), 3,99-4,07 (2H, m), 4,22-4,35 (2H, m), 4,71-4,82 (3H, m), 5,95 (1H, s), 6,34 (1H, s), 7,12 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,28-7,36 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,7 Hz), 12,30 (1H, brs). MS m/z 607,5 [M+H]⁺.

[0187]

Ejemplo 61

Ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-

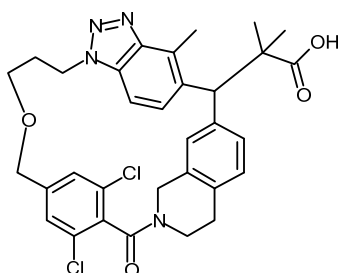
tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-

1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico

<Quiral, síntesis a partir de 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8, 9, 10, 21-

tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27), 3(32), 4, 6, 8, 16,18,

24(28), 25, 30-decaen-2-il]-2-metilpropanoato de metilo quiral (tiempo de retención largo) >



A una solución agitada de 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8, 9, 10, 21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27), 3(32), 4, 6, 8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2-il]-2-metilpropanoato de metilo (tiempo de retención largo) (100 mg) en una mezcla de DMSO (2 ml) y MeOH (2 ml) se agregó KOH (8N, 1 ml) a 25°C. y la mezcla de reacción se calentó a 100°C por 3h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por LC/MS), la mezcla de reacción se enfrió a 25°C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se neutralizó con HCl 1N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa (método A) para dar el compuesto del título (22,16 mg) como un sólido pegajoso blancuzco.

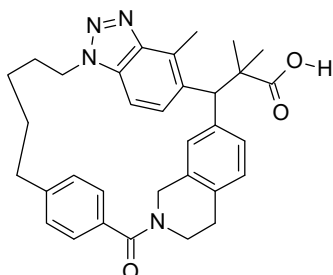
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,14-1,33 (6H, m), 2,32-2,42 (5H, m), 2,90 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,31-3,41 (2H, m), 3,58-3,62 (1H, m), 3,67-3,63 (1H, m), 3,98-4,06 (2H, m), 4,22-4,34 (2H, m), 4,70-4,81 (3H, m), 5,95 (1H, s), 6,34 (1H, s), 7,12 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,28-7,36 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,7 Hz), 12,27 (1H, brs). MS m/z 607,5 [M+H]⁺.

[0188]

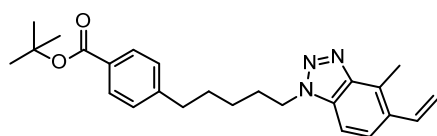
Ejemplo 62

Ácido 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoico
<Quiral, síntesis a partir de 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-

1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoato de metilo quiral (tiempo de retención corto) >

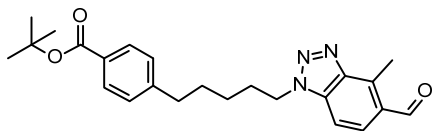


A) 4-[5-[4-metil-5-vinil-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il]pentil]benzoato de *tert*-butilo



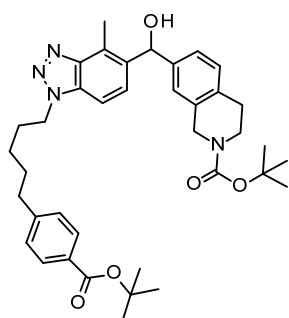
Una solución de viniltrifluoroborato de potasio (1,50 g.), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,28 g), 4-[5-(5-bromo-4-metil-1*H*-benzotriazol-1-il)pentil]benzoato de *tert*-butilo (3,50 g) y K₂CO₃ (3,10 g) en DMSO (35 mL) se calentó a 80 °C por 16 h. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se filtró mediante una almohadilla de celite. El material filtrado se lavó con agua seguido por salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El Na₂SO₄ se retiró por filtración y el material filtrado se concentró al vacío. El producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía flash, usando un cartucho de gel de sílice Reisep de 40 g, en un instrumento de cromatografía en gel de sílice, eluido con un gradiente de 20-50% de acetato de etilo en hexanos, para obtener compuesto del título (2,50 g) como un aceite marrón. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,34-1,42 (2H, m), 1,58 (9H, m), 1,62-1,70 (2H, m), 1,86-2,04 (2H, m), 2,61 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,82 (3H, s), 4,59 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,40 (1H, t, J = 11,2 Hz), 5,71 (1H, t, J = 17,6 Hz), 7,07-7,11 (1H, m), 7,16 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,26-7,29 (1H, m), 7,66 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,87 (2H, t, J = 8,0 Hz). MS m/z 406,15 [M+H]⁺.

B) 4-[5-[5-formil-4-metil-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)pentil]benzoato de *tert*-butilo



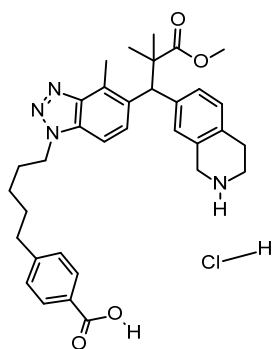
A una solución de 4-[5-[4-metil-5-vinil-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il]pentil]benzoato de *tert*-butilo (3,40 g) en 1,4-dioxano (100 mL) se agregó 2,6-lutidina (1,50 g, 14,70 mmol) y OsO₄ (0,21 g, 0,84 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A esa mezcla, se agregó una solución de NaIO₄ (6,30 g, 29,40 mmol) en agua (25 mL) y se continuó agitando a temperatura ambiente por 2h. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el material filtrado se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el solvente se evaporó del material filtrado bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía flash, usando un cartucho de gel de sílice Reisep de 40 g, en un instrumento de cromatografía en gel de sílice, eluido con un gradiente de 20-50% de acetato de etilo en hexanos, para obtener compuesto del título (3,00 g) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17-1,23 (2H, m), 1,52 (9H, s), 1,56-1,61 (2H, m), 1,90-1,97 (2H, m), 2,57 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06 (3H, s), 4,72 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,7 Hz), 10,44 (1H, s). MS: pureza m/z 408,24 [M+H]⁺.

C) 7-[[1-[5-[4-[*tert*-butoxicarbonil]fenil]pentil]-4-metil-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il][hidroxi]metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución de 4-[5-[5-formil-4-metil-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il]pentil]benzoato de *tert*-butilo (0,50 g) y fosfato tripotásico (0,78 g) en CPME (30 mL) y agua (6 ml), se agregó 7-[4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato (1,30 g) y dímero de cloro[1,5-ciclooctadien]rodio(I) (0,21 g), bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 h. Una vez finalizada la reacción, la mezcla se diluyó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y los solventes se evaporaron del material filtrado bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía flash, usando un cartucho de gel de sílice Redisep de 12 g, en un instrumento de cromatografía en gel de sílice, eluido con un gradiente de 20-70% de acetato de etilo en hexanos, para obtener compuesto del título (0,25 g) como un sólido blanco opaco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,04-1,13 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,58-1,74 (11H, m), 1,74-1,84 (2H, m), 2,00-2,04 (2H, m), 2,59-2,62 (2H, m), 2,80 (3H, s), 2,46-2,53 (2H, m), 2,80 (2H, brs), 3,62-3,66 (2H, m), 4,52 (1H, s), 4,59-4,61 (1H, m), 6,25 (1H, s), 7,04-7,12 (4H, m), 7,26 (1H, s), 7,65 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,81 (2H, d, *J* = 7,9 Hz). MS *m/z* 641,46 [M+H⁺].

D) clorhidrato de ácido 4-[5-[5-[3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]propil]-4-metil-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il]pentil]benzoico

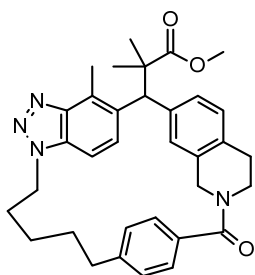


A una solución agitada de 7-[[1-[5-[4-[*tert*-butoxicarbonil]fenil]pentil]-4-metil-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il][hidroxi]metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (0,35 g) en DCM (14 mL), se agregó [[1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-il]oxi]trimetilsilano (0,57 g) y TiCl_4 (1M en DCM, 0,54 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por LCMS y TLC), la mezcla de reacción se detuvo con agua. La fase acuosa se basificó con solución saturada de NaHCO_3 (pH ~ 8) y se filtró a través de una almohadilla de celite. Luego de la filtración la fase acuosa se extrajo con 10% metanol en diclorometano. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el solvente se evaporó del material filtrado para obtener una mezcla (0,43 g) como un sólido gris claro, que se usó como tal en el paso siguiente .

A una mezcla en 1,4-dioxano (5 mL) se agregó HCl 4M en 1,4-dioxano (6 mL) por goteo a 25 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 6 h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por LCMS), los materiales volátiles se eliminaron como un sólido gris bajo presión reducida para obtener compuesto del título (0,40 g, crudo), que se usó como tal en el paso siguiente .

MS m/z 569,43 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

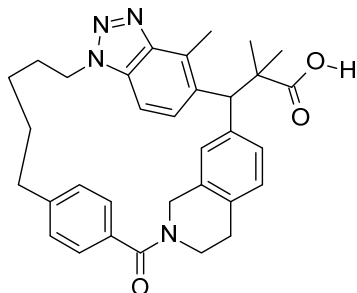
E) 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoato de metilo



A una solución de HATU (0,66 g, 1,75 mmol) en DMF (10 ml) se agregó una mezcla de ácido 4-[5-[5-[3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]propil]-4-metil-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il]pentil]benzoico (0,4 g, crudo) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,3 g, 17,6 mmol) en DMF (30 ml) mediante bomba de jeringa durante 3 h a 30 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por LCMS); la mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y los solventes se evaporaron del material filtrado bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía flash, usando un cartucho de gel de sílice Redisep de 12 g, en un instrumento de cromatografía en gel de sílice, eluído con gradiente de 20-60% de acetato de etilo en hexano, para obtener compuesto del título (0,048 g) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,03-1,06 (2H, m), 1,28-1,36 (5H, m), 1,45 (3H, s), 2,07 (2H, brs), 2,56-2,59 (2H, m), 2,65 (3H, m), 2,90-2,99 (2H, m), 3,56 (3H, s), 3,74-3,79 (1H, m), 4,03-4,07 (1H, m), 4,14-4,18 (2H, m), 4,38-4,42 (1H, m), 4,87 (1H, s), 4,90-4,95 (1H, m), 6,01 (1H, s), 6,80 (2H, d, J = 7,7 Hz), 6,95 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,08-7,09 (1H, m), 7,18 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,7 Hz). MS m/z 551,31 [M+H⁺].

F) ácido 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoico <Síntesis a

partir de 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoato de metilo quiral (tiempo de retención corto) >



2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoato de metilo (racemato) se sometió a purificación por HPLC quiral (método D) para obtener 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoato de metilo quiral (tiempo de retención corto) y 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoato de metilo quiral (tiempo de retención largo), que se tomaron individualmente para el paso siguiente.

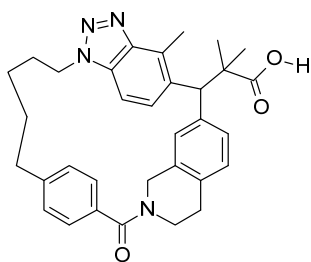
A una solución de 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoato de metilo quiral (tiempo de retención corto, 0,080 g) en THF (8 ml), TMSOK (0,37 g) se agregó a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60°C por 16 h. La mezcla luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se neutralizó con HCl 1N, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se lavó

con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el solvente se evaporó del material filtrado bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante usando TLC preparativa para obtener compuesto del título (0,028 g) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,05-1,12 (2H, m), 1,29 (3H, s), 1,48 (3H, s), 1,64 (1H, brs), 2,07 (2H, brs), 2,51-2,58 (2H, m), 2,65 (3H, s), 2,89-2,99 (2H, m), 3,74-3,78 (2H, m), 4,03-4,18 (3H, m), 4,38-4,42 (1H, m), 4,88-4,95 (2H, m), 6,01 (1H, s), 6,80 (2H, d, J = 7,6 Hz), 6,95 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,18-7,26 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,6 Hz). MS m/z 537,30 [M+H⁺].

[0189]

Ejemplo 63

ácido 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoico
<Quiral, síntesis a partir de 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoato de metilo quiral (tiempo de retención largo)>



A una solución de 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoato de metilo quiral (tiempo de retención largo) (0,070 g) en THF (8 ml) TMSOK (0,32 g, 2,50 mmol) se agregó a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60°C por 16 h. La mezcla luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se

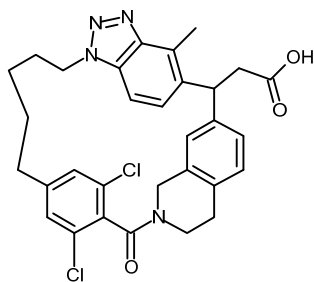
neutralizó con HCl 1N, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el solvente se evaporó del material filtrado bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante usando TLC preparativa para obtener compuesto del título (0,020 g) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,05-1,12 (2H, m), 1,29 (3H, s), 1,48 (3H, s), 1,64 (1H, brs), 2,07 (2H, brs), 2,51-2,58 (2H, m), 2,65 (3H, s), 2,88-2,98 (2H, m), 3,73-3,77 (2H, m), 4,03-4,18 (3H, m), 4,38-4,42 (1H, m), 4,88-4,94 (2H, m), 6,01 (1H, s), 6,80 (2H, d, J = 7,6 Hz), 6,95 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,18-7,26 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,6 Hz). MS m/z 537,37 [M+H⁺].

[0190]

Ejemplo 64

[2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.216,19.1^{3,7}.0^{6,10}.024,28]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]acetil]oxisodio

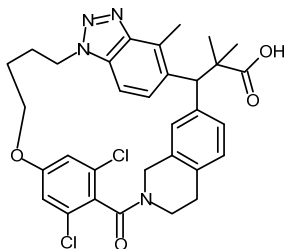


Los compuestos de Ejemplos 64 se pueden producir de acuerdo con los métodos de producción descritos en la presente memoria descriptiva , un método descrito en los Ejemplos, o un método análogo a éstos.

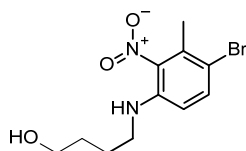
[0191]

Ejemplo 65

Ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]-2-metilpropanoico
(Quiral, tiempo de retención corto)



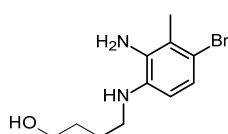
A) 4-[[4-bromo-3-metil-2-nitrofenil]amino]butan-1-ol



A una solución de 1-bromo-4-fluoro-2-metil-3-nitrobenceno (33 g) en DMF (450 mL) se agregó K₂CO₃ (39,259 g) seguido por 4-amino butanol (17,162 ml) a 25°C y la mezcla se agitó a 80°C por 16h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por TLC y LC/MS), la mezcla de reacción se detuvo con hielo-agua fría. El precipitado así formado se filtró y se lavó con agua y finalmente se secó bajo alto vacío para dar el compuesto del título (40 g) como un sólido anaranjado, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,43-1,53 (4H, m), 2,24 (3H, s), 3,12 (2H, d, J = 5,7 Hz), 3,39 (2H, s), 4,40 (1H, s), 6,13 (1H, s), 6,72 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,9 Hz).

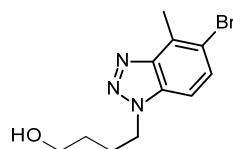
B) 4-[[2-amino-4-bromo-3-metilfenil]amino]butan-1-ol



A una solución agitada de 4-[[4-bromo-3-metil-2-nitrofenil]amino]butan-1-ol (23 g) en una mezcla de etanol (230 ml) y agua (115 ml) se agregó limadura de hierro (21,197 g) seguida por NH₄Cl (40,299 g) a 25°C y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por TLC), el material insoluble se filtró a través de un lecho de celite y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50mlx3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (11,8 g) como un sólido marrón, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,48-1,63 (4H, m), 2,16 (3H, s), 2,96 (2H, q, J = 6,4 Hz), 3,40 (2H, q, J = 6,0 Hz), 4,40 (1H, t, J = 5,0 Hz), 4,53 (1H, t, J = 4,9 Hz), 4,59 (2H, s), 6,24 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,4 Hz). MS m/z 275,1 [M+H]⁺.

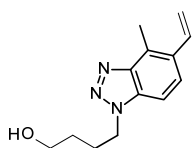
C) 4-[5-bromo-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]butan-1-ol



A una solución agitada de 4-[[2-amino-4-bromo-3-metilfenil]amino]butan-1-ol (20 g) en HCl 6N (265 mL) se agregó lentamente una solución de NaNO₂ (10,11 g) en agua (87 mL) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 25°C por 2h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por TLC y LC/MS), la mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 4N a 0°C. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera; se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante columna de gel de sílice (SiO₂, 120g, EtOAc/Hexano 60%) para dar el compuesto del título (14 g) como un sólido marrón.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,32-1,40 (2H, m), 1,88-1,96 (2H, m), 2,71 (3H, s), 3,38 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,70 (2H, t, J = 7,0 Hz), 7,69 (2H, t, J = 8,9 Hz). MS m/z 286,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

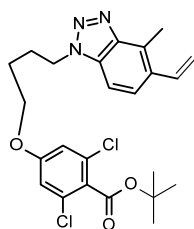
D) 4-(5-etenil-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il)butan-1-ol



A una solución desgasificada de 4-[5-bromo-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]butan-1-ol (5 g) en una mezcla de THF (50 ml) y *n*-propanol (100 ml) se agregó viniltrifluoroborato de potasio (9 g) seguido por TEA (10 ml, 70,423 mmol) a 25°C y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 min. A esto se agregó $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (1,5 g) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C por 2h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por LC/MS), los materiales volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se disolvió con agua, la fase acuosa se extrajo con EtOAc, los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO_2 , 40 g, EtOAc/Hexano 60%) para dar el compuesto del título (3 g) como un líquido marrón.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,33-1,40 (2H, m), 1,88-1,96 (2H, m), 2,70 (3H, s), 3,36 (2H, q, J = 5,9 Hz), 4,43 (1H, t, J = 4,9 Hz), 4,68 (2H, t, J = 6,9 Hz), 5,38 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,81 (1H, d, J = 17,4 Hz), 7,08 (1H, q, J = 11,1 Hz), 7,68 (1H, t, J = 8,7 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,6 Hz). MS m/z 232,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

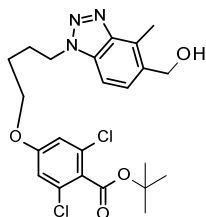
E) 2,6-dicloro-4-[4-(5-etenil-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il)butoxi]benzoato de *tert*-butilo



A una solución agitada de 4-[5-etenil-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]butan-1-ol (3 g) en THF (40 ml) se agregó 2,6-dicloro-4-hidroxibenzoato de *tert*-butilo (3,4 g) y PPh₃ (8,5 g) a 25°C. A esto se agregó DEAD (4 ml) en THF (10 ml) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 25°C por 3h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por TLC y LC/MS), los materiales volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂, 40 g, EtOAc/Hexano 20%) para dar el compuesto del título (4,9 g) como líquido incoloro.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,53 (9H, s), 1,65-1,70 (2H, m), 2,05-2,03 (2H, m), 2,70 (3H, s), 4,04 (2H, t, *J* = 6,2 Hz), 4,75 (2H, t, *J* = 6,8 Hz), 5,38 (1H, d, *J* = 11,9 Hz), 5,76-5,83 (2H, m), 7,06-7,08 (1H, m), 7,10-7,15 (1H, m), 7,69 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,76 (1H, d, *J* = 9,4 Hz). MS *m/z* 276,0 [M+H]⁺.

F) 2,6-dicloro-4-[4-[5-(hidroximetil)-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]butoxi]benzoato de *tert*-butilo

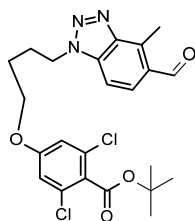


A una solución agitada de 2,6-dicloro-4-[4-[5-etenil-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]butoxi]benzoato de *tert*-butilo (5 g) en una mezcla de MeOH (50 ml) y DCM (50 ml) se agregó NaHCO₃ (1,1 g) a 25°C. Se inyectó gas ozono a -78°C durante 2 h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por TLC), la mezcla de reacción se calentó a 0°C. A esto se agregó NaBH₄ (0,796 g) a 0°C y la mezcla de reacción se

agitó a esa temperatura durante 1h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por TLC), los materiales volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua helada. La fase acuosa se extrajo con DCM, los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera; se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante columna de gel de sílice (SiO₂, 12 g, EtOAc/Hexano 30%) para dar el compuesto del título (3,5 g) como un líquido pegajoso incoloro.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,53 (9H, s), 1,66-1,69 (2H, m), 2,03 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,64 (3H, s), 4,03 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,63 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,74 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,13 (1H, t, J = 5,3 Hz), 7,06 (2H, s), 7,55 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,4 Hz). MS m/z 480,1 [M+H]⁺.

G) 2,6-dicloro-4-[4-(5-formil-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il)butoxi]benzoato de *tert*-butilo

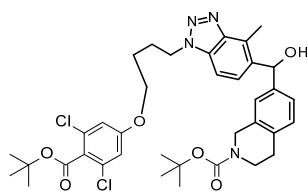


A una solución agitada de 2,6-dicloro-4-[4-[5-(hidroximetil)-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]butoxi]benzoato de *tert*-butilo (3,3 g) en DCM (50 ml) se agregó MnO₂ activado (10 g) a 25°C y la mezcla de reacción se agitó a 25°C por 4h. Una vez finalizado el inicio (según se determinó por TLC), el material insoluble se filtró a través de un lecho de celite y el residuo se disolvió con DCM. El filtrado se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3 g) como un sólido blancuzco, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,53 (9H, s), 1,71 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,07 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,06 (3H, s), 4,03 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,81 (2H, t, J = 6,7 Hz), 7,02 (2H, s),

7,86 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,6 Hz), 10,45 (1H, s). MS m/z 478,4 [M+H]⁺.

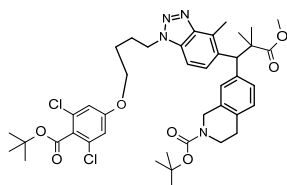
H) 7-[[1-[4-[4-[[*tert*-butoxi]carbonil]-3,5-diclorofenoxi]butil]-4-metil-1*H*-1, 2, 3-benzotriazol-5-il][hidroxi]metil]-1, 2, 3, 4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución desgasificada de 2,6-dicloro-4-[4-(5-formil-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il)butoxi]benzoato de *tert*-butilo (360 mg) en una mezcla de CPME (10 ml) y agua (5 ml) se agregó ácido [2-[[*tert*-butoxi]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]borónico (627 mg) seguido por K₃PO₄ (480 mg) a 25°C. A esto se agregó [RhCl(COD)]₂ (74 mg) a 25°C y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 4 h bajo una luz de LED azul. La mezcla de reacción se detuvo con NH₄Cl saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, los materiales orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂, 12g, EtOAc/Hexano 25%) para dar el compuesto del título (300 mg) como un sólido amarillo claro.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,40 (9H, s), 1,52 (9H, s), 1,67 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,01 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,65-2,71 (5H, m), 3,50 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,06 (2H, t, J = 8,0 Hz), 4,43 (2H, s), 4,72 (2H, t, J = 6,7 Hz), 5,86 (1H, d, J = 4,0 Hz), 6,03 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,06-7,13 (5H, m), 7,59 (2H, q, J = 8,6 Hz). MS m/z 711,6 [M+H]⁺.

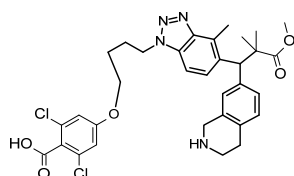
I) 7-[1-[1-[4-[4-[[*tert*-butoxi]carbonil]-3,5-diclorofenoxi]butil]-4-metil-1*H*-1, 2, 3-benzotriazol-5-il]-3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil]-1, 2, 3, 4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución agitada de 7-[[1-[4-[4-[[*tert*-butoxi]carbonil]-3,5-diclorofenoxi]butil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-il][hidroxi] metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (1,2 g) en DCM (100 ml) se agregó [[1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-il]oxi]trimetilsilano (1,8 ml) seguido por TiCl₄ (1M en DCM, 3,7 ml) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 min. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por LCMS y TLC), la mezcla de reacción se detuvo con agua. La fase acuosa se basificó con solución saturada de NaHCO₃ (pH ~ 8) y se filtró a través de un lecho de celite. La fase acuosa se extrajo con MeOH/DCM 10% (3x 50mL), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó bajo presión reducida para dar un compuesto (1g, crudo) como un sólido gris claro, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

MS m/z 795,8 [M+H]⁺.

J) Ácido 2,6-dicloro-4-(4-[5-[3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]butoxi)benzoico

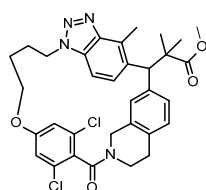


A una solución agitada de 7-[1-[1-[4-[4-[[*tert*-butoxi]carbonil]-3,5-diclorofenoxi]butil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-il]-3-metoxi-2,2-dimetil-3-

oxopropil]-1, 2, 3, 4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (1,3 g, crudo) en dioxano (13 ml) se agregó HCl (4M en dioxano, 13 ml) por goteo a 25°C y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 2h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por LC/MS), los materiales volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el producto crudo así obtenido se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa (método A) para dar el compuesto del título (320 mg) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,03 (3H, d, J = 5,9 Hz), 1,27 (6H, d, J = 21,0 Hz), 1,50-1,60 (2H, m), 2,03 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,73 (3H, s), 3,22-3,25 (2H, m), 3,43 (3H, s), 3,83-3,93 (3H, m), 4,70-4,75 (3H, m), 6,62 (2H, s), 6,98 (1H, s), 7,07 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,27 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,58 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,7 Hz), 9,70-9,80 (1H, m). MS m/z 639,4 [M+H]⁺.

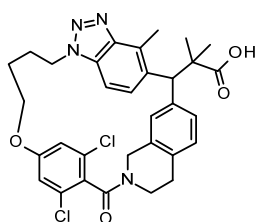
K) 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-15-oxa- 8,9,10,21-tetraazahexaciclo [19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}] dotriacontal(27), (32), 4, 6, 8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2-il]-2- metilo propanoato de metilo



A una solución de HATU (301 mg) en DMF (10 ml) se agregó una mezcla de ácido 2,6-dicloro-4-[4-[5-[3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]butoxi]benzoico (390 mg) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,5 ml) en DMF (30 ml) mediante bomba de jeringa dentro de 1 h a 25°C y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 3h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por LC/MS); la mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se

evaporó bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante trituración para dar el compuesto del título (180 mg) como un sólido blancuzco que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS m/z 621,1 [M+H]⁺.

L) ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]-2-metilpropanoico (Quiral, tiempo de retención corto)



A una solución agitada de 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-15-oxa- 8,9,10,21-tetraazahexaciclo [19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}] dotriaconta1(27), (32), 4, 6, 8, 16,18, 24(28), 25, 30-decaen-2-il]-2- metil propanoato de metilo (180 mg) en una mezcla de DMSO (4 ml) y MeOH (4 ml) se agregó KOH (8N, 2ml) a 25°C y la mezcla de reacción se calentó a 100°C por 16h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por LC/MS), la masa de la reacción se enfrió a 25°C y la mezcla se diluyó con EtOAc. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1N (pH ~ 4-5). La fase acuosa se extrajo con EtOAc, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante HPLC preparativa quiral en fase reversa (método B) para dar ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-15-oxa- 8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}] dotriaconta- 1(27), 3(32), 4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2- metilpropanoico (quiral, tiempo de retención corto, 27,06 mg) como un sólido pegajoso blancuzco y ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-15-oxa- 8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}] dotriaconta- 1(27), 3(32),

4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2- metilpropanoico (quiral, tiempo de retención largo, 57,59 mg) como un sólido pegajoso blancuzco.

Ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-15-oxa- 8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}] dotriaconta- 1(27), 3(32), 4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2- metilpropanoico (quiral, tiempo de retención corto)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 (3H, s), 1,33 (3H, s), 1,51-1,60 (2H, m), 2,07 (2H, q, J = 6,2 Hz), 2,56 (3H, s), 2,88-2,90 (2H, m), 3,57-3,76 (3H, m), 3,96-4,64 (3H, m), 4,65-4,70 (1H, m), 4,84-5,10 (2H, m), 6,16 (1H, s), 6,20 (1H, s), 6,90 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,29 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,6 Hz), 11,50-11,60 (1H, m). MS m/z 607,5 [M+H]⁺.

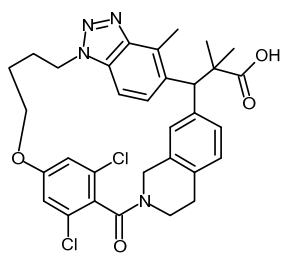
ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-15-oxa- 8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}] dotriaconta- 1(27), 3(32), 4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2- metilpropanoico (quiral, tiempo de retención largo)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 (3H, s), 1,33 (3H, s), 1,51-1,60 (2H, m), 2,09 (2H, q, J = 5,0 Hz), 2,56 (3H, s), 2,90 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,55-3,76 (3H, m), 3,96-4,64 (3H, m), 4,65-4,70 (1H, m), 4,79-4,83 (2H, m), 6,15-6,20 (2H, m), 6,91 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,50-7,58 (2H, m). MS m/z 605,3 [M-H]⁺.

[0192]

Ejemplo 66

Ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta- 1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]-2-metilpropanoico (Quiral, tiempo de retención largo)

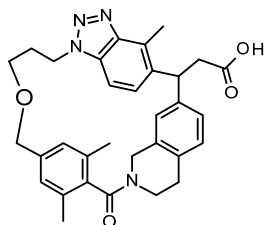


Los compuestos de los Ejemplos 66 se pueden producir de acuerdo con los métodos de producción descritos en la presente memoria descriptiva , un método descrito en los Ejemplos, o un método análogo a éstos.

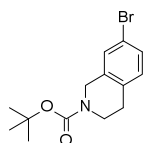
[0193]

Ejemplo 67

Ácido [18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]acético
(Quiral, tiempo de retención corto)



A) 7-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo

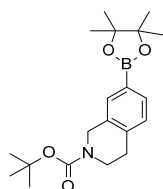


A una solución agitada de sal clorhidrato de 7-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (25 g) en THF (400 ml) y H₂O (150ml) se agregó Na₂CO₃ (24 g) y Boc₂O (39 ml) a 25°C y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura por otras 16h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por TLC), la mezcla de reacción se detuvo con hielo. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera; se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión

reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂, 5% EtOAc/Hexano) para dar el compuesto del título (30 g) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,42 (9H, s), 2,72 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,52 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,49 (2H, s), 7,12 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,42 (1H, s).

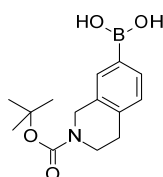
B) 7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución desgasificada de 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (20 g) en DME (90 ml) se agregó bis(pinacolato)diboro (19 g) y acetato de potasio (19 g) a 25°C y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. A esto se agregó Pd(dppf)₂Cl₂.DCM (2,6 g) a 25°C y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 4 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 10 - EtOAc al 20% en Hexano) para dar el compuesto del título (16 g) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28 (12H, s), 1,42 (9H, s), 2,78 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,53 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,50 (2H, s), 7,16 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,45 (2H, m).

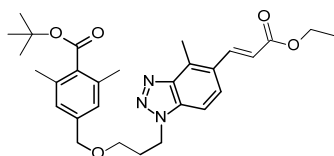
C) Ácido {2-[(*tert*-butoxi)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}borónico



A una solución agitada de 7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (2,00 g) en acetona (40 mL) se agregó NaIO₄ (3,57 g) seguido por acetato de amonio (1,0 M en agua, 27,8 mL) a 25°C y la mezcla de reacción se agitó a 25°C por 16 h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por TLC), el solvente se evaporó. El residuo se diluyó con agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera; se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂, 12 g, EtOAc/Hexano 50%) para dar el compuesto del título (760 mg) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,42 (9H, s), 2,75-2,78 (2H, m), 3,52-3,55 (2H, m), 4,48-4,54 (2H, m), 7,10-7,16 (1H, m), 7,54-7,67 (2H, m), 7,94 (2H, s).

D) 4-[[3-[5-[(1*E*)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-4-metil-1*H*-1, 2, 3-benzotriazol-1-il]propoxi] metil]-2, 6-dimetilbenzoato de *tert*-butilo

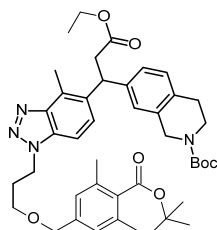


A una solución desgasificada de 4-[3-[5-bromo-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]-2,6-dimetilbenzoato de *tert*-butilo (3,7 g) en DMF (25 ml) se agregó acrilato de etilo (8,0 ml; 75,82 mmol) seguido por DIPEA (7 ml, 37,9 mmol) a 25°C y la mezcla de reacción se desgasificó con argón por 10min. A esto se agregó tri-*o*-tolilfosfina (700 mg) y Pd(OAc)₂ (255 mg) a 25°C y la mezcla de reacción se calentó a 120°C por 4h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por TLC y LC/MS), la mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se detuvo con hielo-agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera; se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel

de sílice (SiO₂; 40 g; EtOAc/Hexano 30%) para dar el compuesto del título (3 g) como un líquido marrón pegajoso.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,53 (9H, s), 2,17-2,20 (8H, m), 2,78 (3H, s), 3,39 (2H, t, J = 5,5 Hz), 4,19 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,30 (2H, s), 4,78 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,63 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,89 (2H, s), 7,65 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,00 (1H, d, J = 12,0 Hz). MS m/z 508,2 [M+H]⁺.

E) 7-[1-[1-[3-[[4-[[*tert*-butoxi]carbonil]-3,5-dimetilfenil]metoxi]propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-il]-3-etoxi-3-oxopropil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo

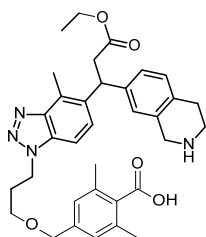


A una solución desgasificada de 4-[(3-[5-[(1*E*)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]-2,6-dimetilbenzoato de *tert*-butilo (500 mg) en una mezcla de dioxano (12 ml) y agua (1,2 ml) se agregó ácido [2-[[*tert*-butoxi]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]borónico (821,5 mg) seguido por K₃PO₄ (626,45 mg) a 25°C. A esto se agregó [RhCl(COD)]₂ (48,56 mg) a 25°C y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 4 h bajo una luz de LED azul. La mezcla de reacción se detuvo con solución acuosa saturada de NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, los materiales orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂, 12 g, EtOAc/Hexano 40%) para dar el compuesto del título (450 mg) como un sólido marrón pegajoso.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,99 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,40 (9H, s), 1,53 (9H, s), 2,14 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,20 (6H, s), 2,65-2,70 (2H, m), 2,77 (3H, s), 3,12-3,14 (2H,

m), 3,37 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,45-3,49 (2H, m), 3,89 (2H, q, J = 6,5 Hz), 4,33 (2H, s), 4,41 (2H, s), 4,70 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,81 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,94 (2H, s), 7,03 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,10-7,14 (2H, m), 7,49 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,7 Hz).
MS m/z 741,0 [M+H]⁺.

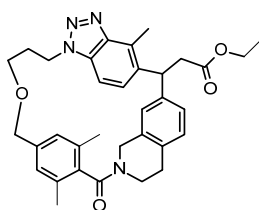
F) Ácido 4-[[3-[5-[3-etoxi-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi]metil]-2,6-dimetilbenzoico



A una solución agitada de 7-[1-[1-[3-[[4-[[*tert*-butoxi]carbonil]-3,5-dimetilfenil]metoxi]propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-il]-3-etoxi-3-oxopropil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (1,2 g) en DCM (40ml) se agregó TFA (1,2 ml) a 25°C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por LC/MS), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa (método A) para dar el compuesto del título (320 mg) como un sólido blancuzco.

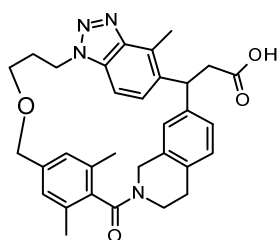
MS m/z 585,4 [M+H]⁺.

G) 2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetra azahexaciclo [19.5.3.2^{16,19}. 1^{3,7},0^{6,10},0^{24,28}] dotriaconta-1(27), 3(32), 4, 6, 8, 16, 18, 24(28), 25, 30-decaen-2-il] acetato de etilo



A una solución de TBTU (100,069 mg) en DMF (10 ml) se agregó una mezcla de ácido 4-[[[3-[5-[3-etoxi-3-oxo-1-[1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]propil]-4-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il]propoxi] metil]-2, 6-dimetilbenzoico (140 mg) en DMF (10 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,215 ml) mediante bomba de jeringa durante 1 h a 25°C y la mezcla de reacción se agitó a 25°C por 3h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por LC/MS), la mezcla de reacción se diluyó con Solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (120 mg, crudo) que se usó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional. MS *m/z* 567,4 [M+H]⁺.

H) Ácido [18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]acético (tiempo de retención corto) y ácido [18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]acético (tiempo de retención largo)



A una solución agitada de 2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo [19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]acetato de etilo (150 mg) en una mezcla de THF (3 ml) y MeOH (1,5 ml) se agregó NaOH 1N (1,2 ml) a 25°C y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 h. Una vez finalizada la reacción (según se determinó por TLC y LC/MS), los materiales volátiles se eliminaron bajo

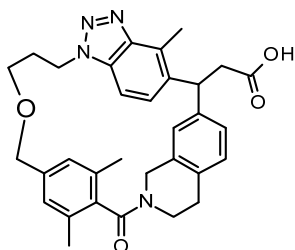
presión reducida. El producto crudo se disolvió en H₂O y la fase acuosa se acidificó con HCl 1N. El sólido así formado se filtró y finalmente se purificó mediante HPLC preparativa quiral en fase reversa (método B) para dar ácido [18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]acético (tiempo de retención corto, 30 mg) como un sólido gris pegajoso y ácido [18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]acético (tiempo de retención largo, 30 mg) como un sólido gris pegajoso

Ácido [18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]acético (tiempo de retención corto)
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,42 (3H, s), 1,85 (3H, s), 2,38 (2H, q, J = 8,0 Hz), 2,93-3,08 (5H, m), 3,34 (2H, q, J = 8,0 Hz), 3,64-3,68 (1H, m), 3,77-3,92 (5H, m), 4,17 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,30 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,68-4,85 (3H, m), 5,81 (1H, s), 6,15 (1H, s), 6,73 (1H, s), 7,17 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,0 Hz), 11,54 (brs, 1H). MS m/z 539,4 [M+H]⁺.

Ácido [18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]acético (tiempo de retención largo)
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,42 (3H, s), 1,85 (3H, s), 2,38 (2H, q, J = 8,0 Hz), 2,93-3,08 (5H, m), 3,34 (2H, q, J = 8,0 Hz), 3,64-3,68 (1H, m), 3,77-3,92 (5H, m), 4,17 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,30 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,68-4,85 (3H, m), 5,81 (1H, s), 6,15 (1H, s), 6,73 (1H, s), 7,17 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,0 Hz), 11,49 (bs, 1H). MS m/z 539,4 [M+H]⁺.
 [0194]

Ejemplo 68

Ácido [18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]acético
(Quiral, tiempo de retención largo)

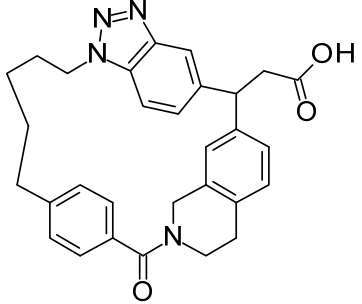
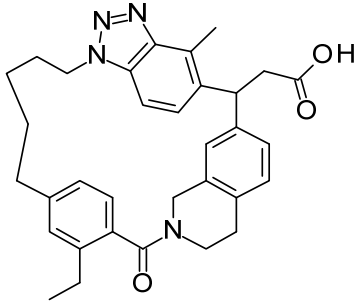
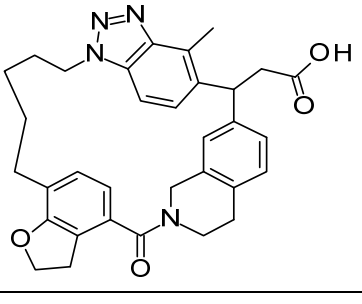
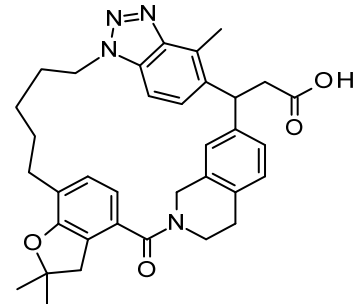


Los compuestos de Ejemplos 68 se pueden producir de acuerdo con los métodos de producción descritos en la presente memoria descriptiva , un método descrito en los Ejemplos, o un método análogo a éstos.

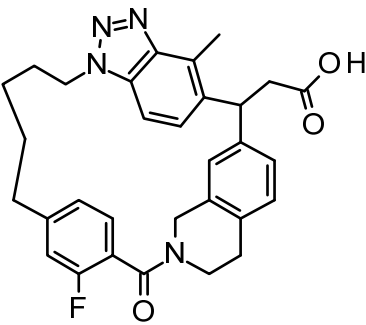
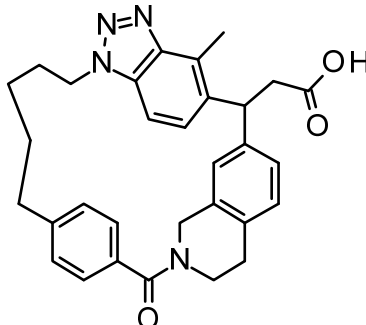
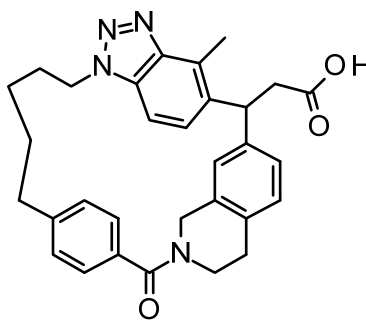
[0195]

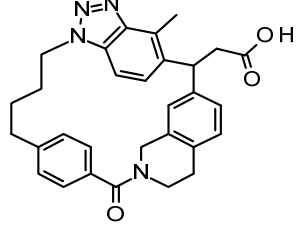
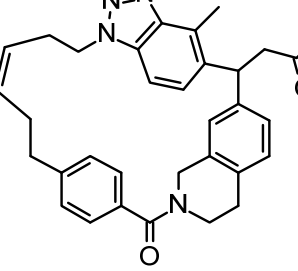
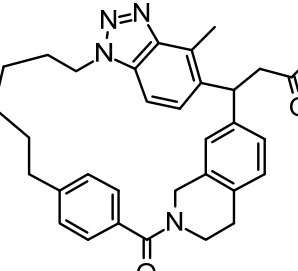
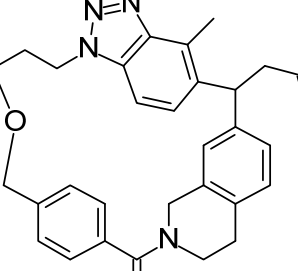
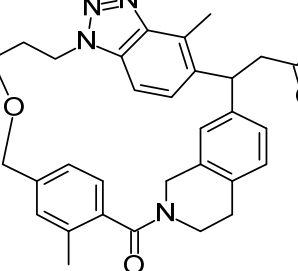
Las estructuras de los Ejemplos 1 a 68 se muestran en la Tabla 2.

EXP	Nombre	Estructura química	Estereoquímica	MS
1	ácido [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2 ^{16,19} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético		Racemato	509,3

2	ácido [20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2 ^{16,19} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético		Racemato	495,4
3	ácido 2-(18-etil-32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2 ^{16,19} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il) acético		Racemato	537,4
4	ácido [33-metil-2-oxo-7-oxa-1,15,16,17-tetrazahexaciclo[22,5,3,2 ^{3,9} .1 ^{18,22} .0 ^{4,8} .0 ^{15,19} .0 ^{27,31}]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-il]acético		Racemato	551,4
5	ácido [6,6,33-trimetil-2-oxo-5-oxa-1,15,16,17-[22,5,3,2 ^{3,9} .1 ^{18,22} .0 ^{4,8} .0 ^{15,19} .0 ^{27,31}]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-il]acético		Racemato	579,4

6	ácido [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2 ^{16,19} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]propanoico		Mezcla de deastereómeros	523,3
7	ácido [33-metil-2-oxo-5-oxa-1,15,16,17-tetrazaheptaciclo[22,5,3,2 ^{3,9} .1 ^{18,22} .0 ^{4,8} .0 ^{15,19} .0 ^{27,31}]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-il]acético		Racemato	551,4
8	ácido [6,6,33-trimetil-2-oxo-5-oxa-1,15,16,17-tetrazaheptaciclo[22,5,3,2 ^{3,9} .1 ^{18,22} .0 ^{4,8} .0 ^{15,19} .0 ^{27,31}]pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-il]acético		Racemato	579,4
9	ácido [18-cloro-32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2 ^{16,19} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético		Racemato	543,3

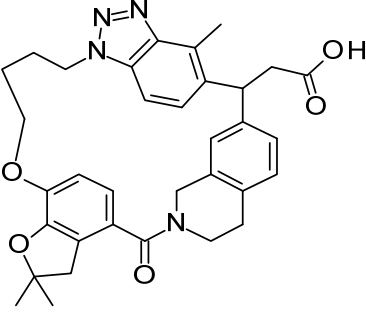
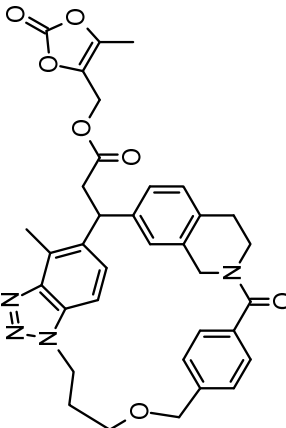
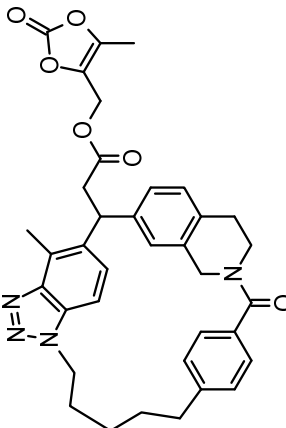
10	ácido [18-fluoro-32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2 ^{16,19} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30,25-decaen-2-il]acético		Racemato	527,3
11	ácido [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2 ^{16,19} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético <Síntesis a partir de [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2 ^{16,19} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo quiral (Quiral, tiempo de retención corto)>		Quiral	509,4
12	ácido [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2 ^{16,19} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético <Síntesis a partir de [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2 ^{16,19} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo (Quiral, tiempo de retención largo)>		Quiral	509,3

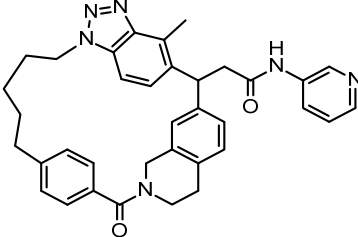
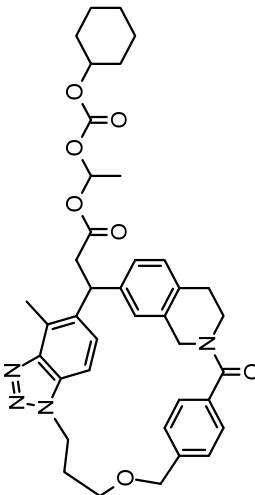
13	ácido [31-metil-19-oxo-8,9,10,20-tetrazahexaciclo[18,5,3,2 ^{15,18} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{23,27}]hentríaconta-1(25),3(31),4,6,8,15,17,23,26,29-decaen-2-il)acético		Racemato	495,3
14	ácido [(13Z)-33-metil-21-oxo-8,9,10,22-tetrazahexaciclo[20,5,3,2 ^{17,20} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{25,29}]tritriaconta-1(27),3(33),4,6,8,13,17,19,25,28,31-undecaen-2-il]acético		Racemato	521,3
15	ácido [33-metil-21-oxo-8,9,10,22-tetrazahexaciclo[20,5,3,2 ^{17,20} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{25,29}]tritriaconta-1(27),3(33),4,6,8,17,19,25,28,31-decaen-2-il)acético		Racemato	523,3
16	ácido [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2 ^{16,19} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético		Racemato	511,4
17	ácido [18,32-dimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2 ^{16,19} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético		Racemato	525,3

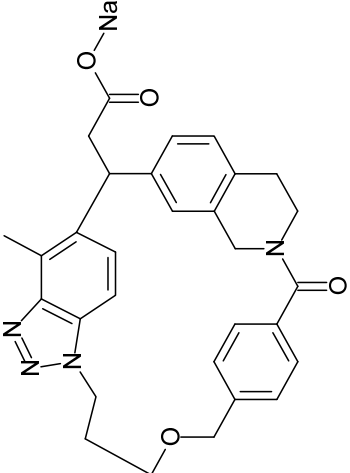
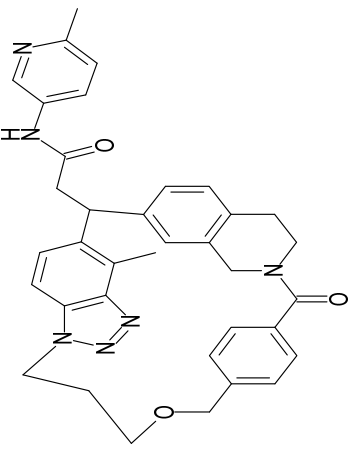
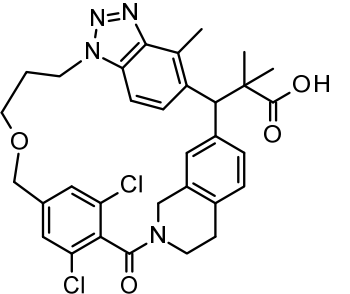
18	ácido [18-etil-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2 ^{16,19} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético		Racemato	539,3
19	ácido [18-ciclopropil-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2 ^{16,19} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il)acético		Racemato	551,3
20	ácido [32-metil-20-oxo-18-(trifluorometoxi)-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2 ^{16,19} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético		Racemato	595,3
21	ácido [18-fluoro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2 ^{16,19} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético		Racemato	529,3

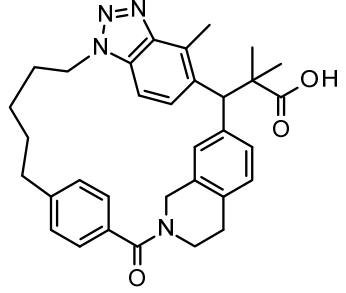
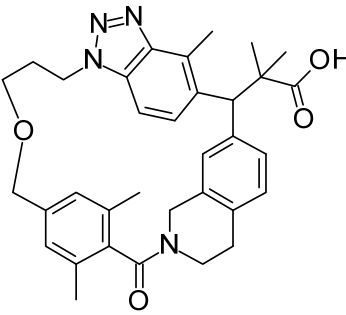
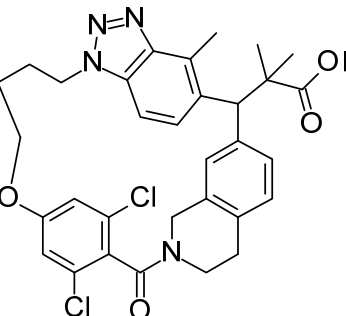
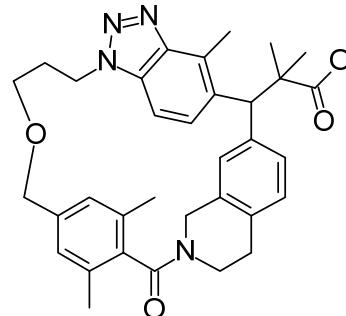
25	ácido [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético <Síntesis a partir de [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo (Quiral, tiempo de retención corto)>		Quiral	511,3
26	ácido [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético <Síntesis a partir de [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo (Quiral, tiempo de retención largo)>		Quiral	511,3
27	2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo		Racemato	539,3

28	ácido 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2 ^{16,19} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]propanoico		Racemato	539,3
29	ácido [32-metil-20-oxo-13-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2 ^{16,19} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético		Racemato	511,3
30	ácido [32-metil-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2 ^{16,19} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético		Racemato	511,3
31	ácido [18-fluoro-32-metil-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2 ^{16,19} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético		Racemato	529,4
32	ácido [18,30-difluoro-32-metil-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2 ^{16,19} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acético		Racemato	547,4

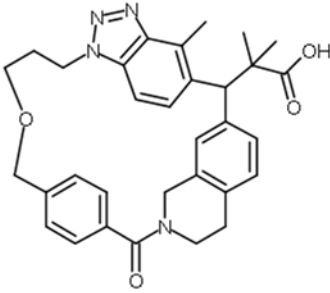
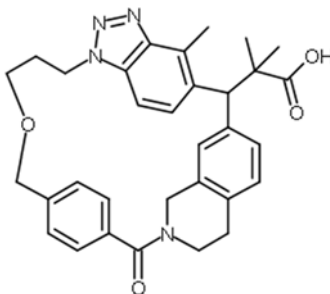
33	ácido [6,6,33-trimetil-2-oxo-7,10-dioxa-1,15,16,17-tetrazahexaciclo[22,5,3,2^{3,9},1^{18,22},0^{4,8},0^{15,19},0^{27,31}]] pentatriaconta-3,8,16,18(33),19,21,24,26,31,34-decaen-23-il]acético		Racemato	581,4
34	[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]]dotri aconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de [5-metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-il]metilo <Síntesis a partir de [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]]dotri aconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo (Quiral, tiempo de retención corto)>		Quiral	623,3
35	[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]]dotri aconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de [5-metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-il]metilo <Síntesis a partir de [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]]dotri aconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo (Quiral, tiempo de retención largo)>		Quiral	621,4

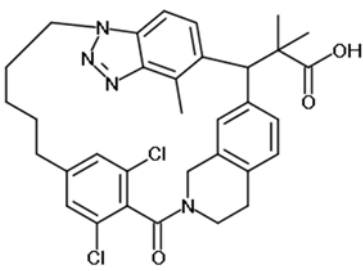
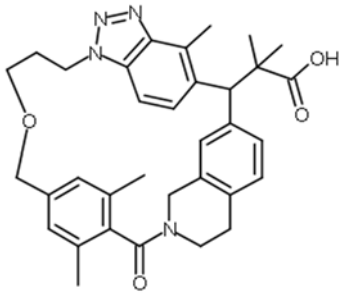
39	2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-N-[piridin-3-il]acetamida <Síntesis a partir de [32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo (Quiral, tiempo de retención corto)>		Quiral	585,4
40	[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de 1-[[[ciclohexiloxi]carbonil]oxi]etilo <Síntesis a partir de [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo (Quiral, tiempo de retención corto)>		Quiral	681,4

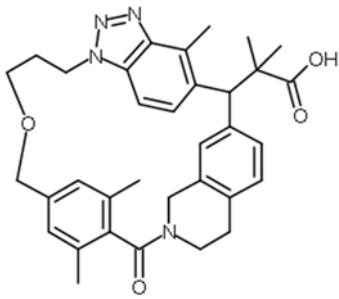
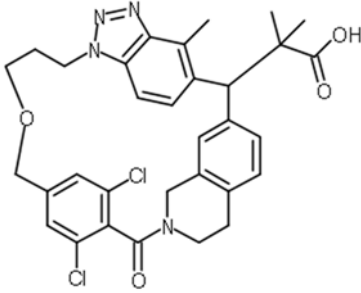
41	[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de sodio <Síntesis a partir de [32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]acetato de etilo (Quiral, tiempo de retención corto)>		Quiral	511,3
42	2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-N-[6-metilpiridin-3-il]acetamida		Quiral	601,4
43	ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico		Racemato	

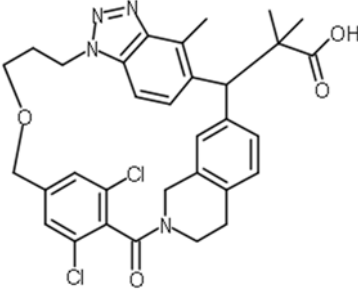
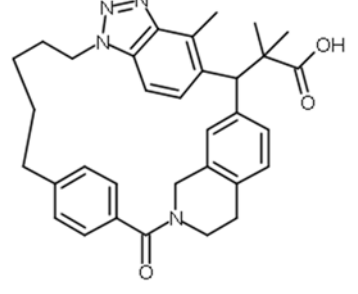
44	ácido 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2 ^{16,19} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]propanoico		Racemato	
45	ácido 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2 ^{16,19} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]propanoico		Racemato	
46	ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2 ^{16,19} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico		Racemato	
47	ácido 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2 ^{16,19} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]propanoico		Racemato	

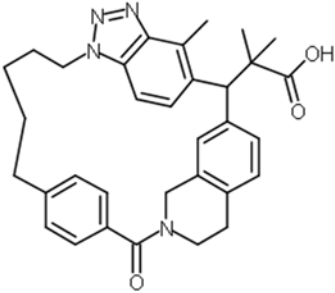
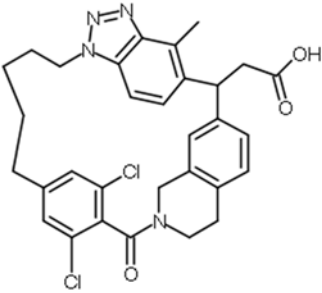
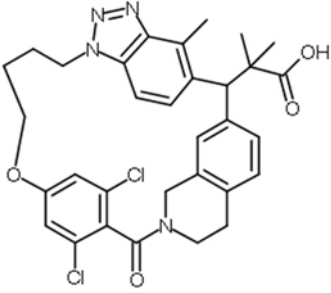
48	ácido 2-[18,30-dicloro-25,32-dimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2 ^{16,19} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico		Racemato	
49	ácido 2-metil-2-[18,25,30-tricloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2 ^{16,19} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]propanoico		Racemato	
50	ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-25-[trifluorometil]-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2 ^{16,19} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico		Racemato	
51	ácido 2-[8-[ciclopropilmetil]-34-metil-2,7-dioxo-5-oxa-1,8,16,17,18-pentazaheptaciclo[23,5,3,2 ^{3,10} ,1 ^{19,23} ,0 ^{4,9} ,0 ^{16,20} ,0 ^{28,32}]hexatriaconta-3,9,17,19(34),20,22,25,27,32,35-decaen-24-il]-2-metilpropanoico		Racemato	

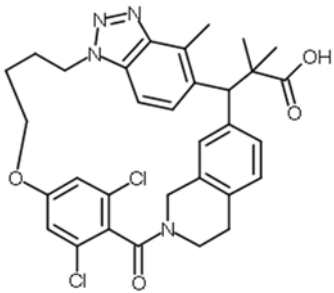
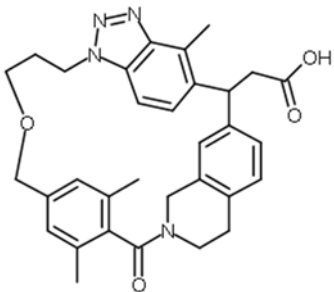
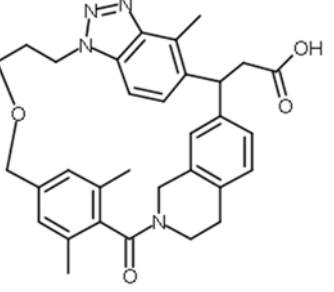
55	ácido 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]propanoico <Quiral, síntesis a partir de 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]propanoato de metilo quiral (tiempo de retención corto)>		Quiral	539,4
56	ácido 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]propanoico <Quiral, síntesis a partir de 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]propanoato de metilo quiral (tiempo de retención largo)>		Quiral	539,4

57	ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(26),3(32),4,6,8,16,18,24,27,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico		Racemato	605,4
58	ácido 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoico <Quiral, síntesis a partir de 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]propanoato de metilo quiral (tiempo de retención corto)>		Quiral	567,5

59	ácido 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoico <Quiral, síntesis a partir de 2-metil-2-[18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]propanoato de metilo quiral (tiempo de retención largo)>		Quiral	567,5
60	ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico <Quiral, síntesis a partir de 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoato de metilo quiral (tiempo de retención corto)>		Quiral	607,5

61	ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoico <Quiral, síntesis a partir de 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetraazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]-2-metilpropanoato de metilo quiral (tiempo de retención largo) >		Quiral	607,5
62	ácido 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoico <Quiral, síntesis a partir de 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoato de metilo quiral (tiempo de retención corto) >		Quiral	537,3

63	ácido 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta- 1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoico <Quiral, síntesis a partir de 2-metil-2-[32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta- 1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]propanoato de metilo quiral (tiempo de retención largo) >		Quiral	537,4
64	[2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta- 1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]acetil]oxisodio		Racemato	577,4
65	ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2^{16,19}.1^{3,7}.0^{6,10}.0^{24,28}]dotriaconta- 1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]-2-metilpropanoico (Quiral, tiempo de retención corto)		Quiral	607,5

66	ácido 2-[18,30-dicloro-32-metil-20-oxo-15-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2 ^{16,19} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16(31),17,19(30),24(28),25-decaen-2-il]-2-metilpropanoico (Quiral, tiempo de retención largo)		Quiral	605,3
67	ácido [18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2 ^{16,19} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]acético (Quiral, tiempo de retención corto)		Quiral	539,4
68	ácido [18,30,32-trimetil-20-oxo-14-oxa-8,9,10,21-tetrazahexaciclo[19.5.3.2 ^{16,19} .1 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{24,28}]dotriaconta-1(27),3(32),4,6,8,16,18,24(28),25,30-decaen-2-il]acético (Quiral, tiempo de retención largo)		Quiral	539,4

[0196]

Ejemplo de prueba 1. Determinación de la actividad de inhibición de la unión de NRF2

La actividad inhibitoria de los compuestos de prueba sobre la unión entre NRF2 y KEAP1 se determinó según un método de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia con resolución temporal (TR-FRET). En una placa de 384 cavidades, se colocaron 2 µl de un compuesto, 2 µl de una solución 2 nM de una proteína KEAP1

humana biotinilada (dominio de Kelch), 2 µl de una solución 14 nM de un péptido NRF2 marcado con TAMRA (TAMRA-Abu(4)-VWYTDIRMRDWM-OH) y 2 µl de una solución 2 nM de estreptavidina marcada con Tb, todos diluidos con el amortiguador del estudio (HEPES 25 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, 0,01% de Tween 20). No se colocó la proteína KEAP1 en algunas cavidades para usarlas como control. Se incubó la placa a temperatura ambiente durante 60 minutos y se midió la fluorescencia en el tiempo con un lector para placas Envision (PerkinElmer). La actividad de inhibición de cada compuesto en una concentración de 100 nM se calculó como un valor de actividad relativa, donde la intensidad de la fluorescencia en las cavidades control sin la proteína KEAP1 se definió como 100% de inhibición y la intensidad de la fluorescencia en las cavidades sin el compuesto se definió como 0%.

Los resultados de la determinación según este método (tasa de inhibición del valor de la señal con el compuesto de prueba 100 nM con relación al control) se proveen en la tabla 3.

[0197]

Tabla 3

Ejemplo	Actividad de inhibición de la unión a NRF2 (100 nM)
1	100%
2	100%
3	100%
4	100%
5	100%
6	100%
7	100%
8	100%
9	100%
10	100%
11	100%
12	100%
13	99%
14	79%
15	100%
16	100%
17	100%
18	100%

19	100%
20	100%
21	100%
22	100%
23	100%
24	100%
25	100%
26	99%
27	6%
28	100%
29	100%
30	100%
31	100%
32	100%
33	100%
34	99%
35	99%
36	15%
37	29%
38	79%
39	97%
40	82%
41	100%
42	60%
55	100%
56	99%
57	100%
58	100%
59	100%
60	100%
61	99%
62	100%
63	46%
64	100%
65	100%
66	94%
67	99%
68	93%

[0198]

Ejemplo de prueba 2. Actividad de compuestos sobre la expresión de un gen posterior a NRF2 en riñón e hígado de rata

Como gen posterior a NRF2, se examinó el nivel de expresión del ARNm de Nqo1 en el riñón. Los compuestos se prepararon en suspensiones de metilcelulosa al

0,5% (MC, Metolose, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) y se administraron por vía oral en ratas SD macho (CLEA Japan, Inc.), en una dosis de 5 ml/kg. Aproximadamente 17 horas después de la administración, se sacrificaron las ratas bajo anestesia y se recolectaron los riñones y los hígados. El ARN total se extrajo usando el kit de extracción de ARN QIAasympphony (Qiagen, número de catálogo 931636) o RNeasy 96 (Qiagen, número de catálogo 74182). A partir del ARN total obtenido, se produjo ADNc usando el kit para sintetizar ADNc SuperScript IV Vilo Master Mix (Thermo Fisher Scientific, número de catálogo 11754-250). Se realizó una PCR cuantitativa en tiempo real usando el ADNc obtenido con un medio Taqman Fast Advanced Master Mix (Thermo Fisher Scientific, número de catálogo 4444557) o Platinum Quantitative PCR SuperMix (Thermo Fisher Scientific, número de catálogo 11743-500), los cebadores y las sondas con las secuencias detalladas en la tabla 4 y un sistema de PCR en tiempo real 7900HT o ViiA7 (Applied Biosystems). El nivel de expresión del ARNm de Nqo1 en los órganos de las ratas tratadas con el vehículo, 0,5% de solución con MC, se definió como 1, y la variación se detalla en la tabla 5.

Tabla 4. Secuencias de las sondas y los cebadores para Nqo1 de rata

Sonda	TCTGCGCTTCTGTGGCTTCCAGGTCT
Cebador _F	GGGGACATGAACGTCATTCTCTG
Cebador _R	GCCAATGCTGTACACCAGTTG

Tabla 5

Ejemplo	Dosis (mg/kg)	Tejido	Expresión del ARNm de Nqo1 (cambio con relación al vehículo, expresado en veces)
3	3	Riñón	4,7
4	3	Riñón	6,8
5	3	Riñón	3,3
7	3	Riñón	4,3
9	3	Riñón	5,5
10	3	Riñón	5,9

11	3	Riñón	8
21	3	Riñón	5
25	3	Riñón	6,5
		Hígado	22,2
29	3	Riñón	5,9
55	3	Riñón	6,3
58	3	Riñón	4,8
60	3	Riñón	2,9
62	3	Riñón	6,9
65	3	Riñón	3,6

[0199]

Ejemplos de formulación

Puede producirse un medicamento que contiene el compuesto de la invención como ingrediente activo, por ejemplo, según las siguientes formulaciones.

1. Cápsula

- (1) Compuesto obtenido en el ejemplo 1: 10 mg
- (2) Lactosa: 90 mg
- (3) Celulosa microcristalina: 70 mg
- (4) Estearato de magnesio: 10 mg

1 cápsula: 180 mg

Se mezcla la cantidad total de (1), (2) y (3) y 5 mg de (4) y se granula. Se agregan los otros 5 mg de (4) y se encapsula la mezcla en una cápsula de gelatina.

[0200]

2. Tableta

- (1) Compuesto obtenido en el ejemplo 1: 10 mg
- (2) Lactosa: 35 mg
- (3) Almidón de maíz: 150 mg
- (4) Celulosa microcristalina: 30 mg
- (5) Estearato de magnesio: 5 mg

1 tableta: 230 mg

Se mezcla la cantidad total de (1), (2) y (3), 20 mg de (4) y 2,5 mg de (5) y se granula. Se agregan los otros 10 mg de (4) y 2,5 mg de (5) y se comprimen los gránulos para obtener tabletas.

[0201]

En la presente se provee un compuesto que presenta una actividad de activación excelente sobre NRF2, del cual se espera que resulte útil como agente preventivo o terapéutico para enfermedades asociadas al estrés oxidativo, particularmente enfermedades hepáticas (por ejemplo, esteatohepatitis no alcohólica (ENA)), enfermedades en el conducto biliar (por ejemplo, colangitis esclerosante primaria (CEP)), enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, insuficiencia cardíaca o hipertensión arterial pulmonar), enfermedades pulmonares (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)), enfermedades renales (por ejemplo, enfermedad renal crónica (ERC) o lesión renal aguda (LRA)), enfermedades en el sistema nervioso central (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer o accidente cerebrovascular), enfermedades mitocondriales (por ejemplo, ataxia motora de Friedreich o miopatía mitocondrial), enfermedades inflamatorias (por ejemplo, esclerosis múltiple o enfermedad inflamatoria intestinal (EII)), enfermedades en las células falciformes, cánceres o similares.