

DERIVADO DE 3-FENILPROPILAMINA

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a un compuesto novedoso que tiene actividad antagonista de SF-1, una molécula polifuncional que contiene un resto que corresponde al compuesto, particularmente un degradador de SF-1, y una composición farmacéutica etc. que contiene los mismos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10

El factor esteroideogénico 1 (también denominado "SF1" o "SF-1") es un receptor nuclear expresado en la corteza suprarrenal, las gónadas, el hipotálamo y la glándula pituitaria, y es una molécula importante para el desarrollo de la glándula suprarrenal y la gónada (Literatura Distinta de la de Patentes 1). Dado que el tumor suprarrenal se desarrolla en ratones que sobreexpresan SF-1 (Literatura Distinta de la de Patentes 2) y ha habido reportes de sobreexpresión de la proteína SF-1 en el tejido adrenocortical del carcinoma (Literatura Distinta de la de Patentes 3), se cree que el SF-1 contribuye al desarrollo y progresión de los tumores suprarrenales. Por otro lado, se ha mostrado que el SF-1 controla la expresión de las sintasas de hormonas esteroideas tal como CYP11A1 y CYP17A1 en la corteza suprarrenal y los testículos, e induce la producción de hormonas esteroideas tal como andrógeno y similares (Literatura Distinta de la de Patentes 4, 5). Los andrógenos son importantes para el desarrollo y crecimiento del cáncer de próstata. Aunque la progresión del cáncer de próstata puede inhibirse mediante terapia hormonal, tal como la castración y similares, en las primeras etapas del tratamiento, este progresa a cáncer de próstata resistente a la castración, que es resistente a la terapia hormonal. Se sabe que el crecimiento del cáncer de próstata resistente a la castración depende de los andrógenos derivados de la glándula suprarrenal (Literatura Distinta de la de Patentes 6).

Por otro lado, en los años recientes, se ha reportado la utilidad de una molécula heterobifuncional, que une una parte que se une a una proteína diana y una parte que recluta una molécula efectora endógena a través de un enlazador. Las moléculas heterobifuncionales acercan físicamente una proteína diana y una molécula efectora endógena, provocando así un cambio en la proteína diana y ejerciendo un efecto deseado (Literatura Distinta de la de Patentes 7).

Como una de las técnicas que utilizan tales moléculas heterobifuncionales, se conoce la Degradación Dirigida de Proteínas (TPD, por sus siglas en inglés). La TPD es una tecnología que induce la degradación de una proteína diana. Utiliza una molécula heterobifuncional en la que una porción de unión que se une a una proteína diana y una porción de unión que se une a una ligasa E3

se unen mediante un enlazador para inducir la formación de un complejo entre la proteína diana y la ligasa E3 en las células, e induce la ubiquitinación y la degradación de la proteína diana, exhibiendo así una fuerte actividad fisiológica. Se han identificado más de 600 tipos de ligasas E3, pero solo un número limitado de ellas se usan en la TPD y, en particular, se pueden mencionar cereblon (CRBN) y Von Hippel-Lindau (VHL, por sus siglas en inglés) (Literatura Distinta de la de Patentes 8). Particularmente, los restos aglutinantes que se unen a CRBN (también llamadas "ligando CRBN") se usan ampliamente en TPD, y se han reportado las diversas estructuras y utilidad de los mismos (Literatura de Patentes 1 a 9, Literatura Distinta de la de Patentes 9). Aunque se han descrito varias proteínas como dianas en TPD, hasta la fecha no se ha reportado un degradador de proteínas dirigido a SF-1.

LISTA DE CITAS

Literatura de Patentes

- 15 Literatura de Patentes 1
 WO 2017/197051
 Literatura de Patentes 2
 WO 2018/237026
 Literatura de Patentes 3
 20 WO 2019/060693
 Literatura de Patentes 4
 WO 2019/060742
 Literatura de Patentes 5
 WO 2019/099868
 25 Literatura de Patentes 6
 WO 2019/199816
 Literatura de Patentes 7
 WO 2020/210630
 Literatura de Patentes 8
 30 WO 2022/081927
 Literatura de Patentes 9
 WO 2022/081928

Literatura Distinta de la de Patentes

Literatura Distinta de la de Patentes 1

Parker KL, Schimmer BP, Steroidogenic factor 1: a key determinant of endocrine development and function. *Endocr Rev.*, 1997; 18: 361-77.

Literatura Distinta de la de Patentes 2

5 Doghman M, Karpova T, Rodrigues GA, y otros, Increased steroidogenic factor-1 dosage triggers adrenocortical cell proliferation and cancer. *Mol Endocrinol.*, 2007; 21: 2968-87.

Literatura Distinta de la de Patentes 3

Sbiera S, Schull S, Assie G, y otros, High Diagnostic and Prognostic Value of Steroidogenic Factor-1 Expression in Adrenal Tumors. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2010; 95: E161-71.

Literatura Distinta de la de Patentes 4

10 Relav L, Doghman-Bouguerra M, Ruggiero C, Muzzi JCD, Figueiredo BC, Lalli E, Steroidogenic Factor 1, a Goldilocks Transcription Factor from Adrenocortical Organogenesis to Malignancy. *Int J Mol Sci.*, 2023; 24: 3585.

Literatura Distinta de la de Patentes 5

15 Lin L, Achermann J, C: Steroidogenic Factor-1 (SF-1, Ad4BP, NR5A1) and Disorders of Testis Development. *Sex Dev.*, 2008; 2: 200-209.

Literatura Distinta de la de Patentes 6

Attard G, Sarker D, Reid A, Molife R, Parker C, de Bono JS, Improving the outcome of patients with castration-resistant prostate cancer through rational drug development. *Br J Cancer.*, 2006 9; 95: 767-74.

20 Literatura Distinta de la de Patentes 7

Liwen Hua, y otros, Beyond Proteolysis-Targeting Chimeric Molecules: Designing Heteromoléculas bifuncionales Based on Functional Effectors. *J. Med. Chem.*, 2022; 65: 8091-8112.

Literatura Distinta de la de Patentes 8

25 Chaoguo Cao, y otros, Chemistries of bifunctional PROTAC degraders. *Chem. Soc. Rev.*, 2022; 51: 7066-7114.

Literatura Distinta de la de Patentes 9

Alexander Kazantsev and Mikhail Krasavin, Ligands for cereblon: 2017-2021 patent overview. *Expert Opinion on Therapeutic Patents.* 2022; 32: 2: 171-190.

30

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

PROBLEMA TÉCNICO

35 Un problema de la presente invención es proporcionar un compuesto novedoso que tiene actividad antagonista de SF-1, y una molécula polifuncional que contiene un resto que

corresponde al compuesto, particularmente degradador de SF-1. Un problema adicional de la presente invención es proporcionar una composición para inhibir SF-1, una composición para inducir degradación de SF-1, o una composición farmacéutica que contiene el compuesto o molécula polifuncional. Otro problema de la presente invención es proporcionar un método para tratar enfermedades (particularmente, cánceres tal como cáncer de próstata resistente a la castración, carcinoma adrenocortical, tumor de células de Leydig, cáncer de próstata sensible a las hormonas, cáncer de mama y similares, síndrome de Cushing o aldosteronismo primario) que incluye administrar el compuesto o molécula polifuncional. Incluso otro problema de la presente invención es proporcionar un intermedio que puede usarse en la producción del compuesto o molécula polifuncional.

SOLUCIÓN AL PROBLEMA

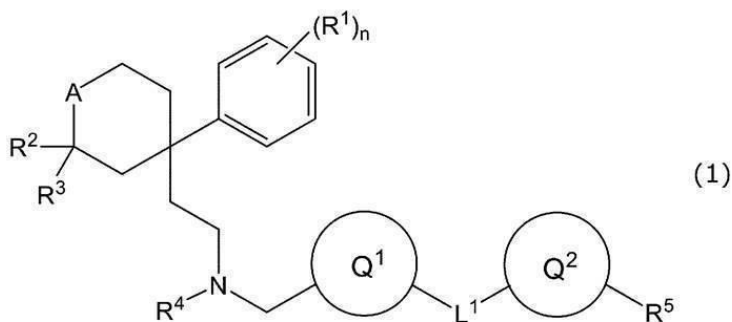
Los presentes inventores han conducido estudios intensivos y encontrado que los compuestos derivados de 3-fenilpropilamina representados por la siguiente fórmula (1) y similares tienen actividad antagonista de SF-1, y que las moléculas polifuncionales que contienen un resto que corresponde al compuesto representado por la fórmula (1) o similares pueden degradar proteína SF-1, y pueden inhibir proliferación de células tumorales, que resultaron en la finalización de la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a lo siguiente.

[1]

Un compuesto representado por la siguiente fórmula (1):

[Química 1]



en donde

A es -O-, -S-, -NR^a-, o -CR^bR^c-,

en donde

R^a es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

R^b y R^c son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

- el alquilo antes mencionado es no sustituido o sustituido por 1 a 3 halógenos,
 cada R^1 en el número de n es independientemente halógeno, hidroxí, -CN, alquilo de
 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de
 carbono, -N(H)-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, -N(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)₂,
 5 cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,
 en donde
 el alquilo y alqueno antes mencionados son cada uno independientemente no
 sustituido o sustituido por 1 a 3 halógenos,
 el cicloalquilo y heterocicloalquilo antes mencionados son cada uno
 10 independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste
 en halógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono no sustituido, y haloalquilo de 1 a 3 átomos de
 carbono, y
 el heterocicloalquilo antes mencionado tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de
 oxígeno, nitrógeno, y azufre como átomos miembros del anillo,
 15 R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6
 átomos de carbono, o alqueno de 2 a 6 átomos de carbono,
 en donde
 el alquilo y alqueno antes mencionados son cada uno independientemente no
 sustituido o sustituido por 1 a 3 halógenos,
 20 R^4 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -C(=O)- R^d (R^d indica alquilo de 1 a 6 átomos
 de carbono, alqueno de 2 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o
 heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo de 6 a 12 átomos de carbono, o heteroarilo de 6 a 10
 miembros,
 en donde
 25 el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono antes mencionado es no sustituido o sustituido
 por 1 a 3 halógenos, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,
 el arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo antes mencionados son cada uno
 independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste
 en halógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono no sustituido, y haloalquilo de 1 a 3 átomos de
 30 carbono, y
 el heteroarilo y heterocicloalquilo antes mencionados tienen 1 o 2 heteroátomos
 seleccionados de oxígeno, nitrógeno, y azufre como átomos miembros del anillo,
 anillo Q^1 es un hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 átomos de
 carbono, un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 miembros, un anillo cicloalcano de
 35 3 a 7 átomos de carbono, un anillo heterocicloalcano de 3 a 7 miembros, un anillo cicloalqueno de 3

a 7 átomos de carbono, o un anillo heterocicloalqueno de 3 a 7 miembros,

en donde

el hidrocarbociclo aromático, heterociclo aromático, el anillo cicloalcano, el anillo heterocicloalcano, el anillo cicloalqueno, y anillo heterocicloalqueno antes mencionados son cada uno

5 independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono no sustituido, y haloalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

10 el heterociclo aromático, el anillo heterocicloalcano, y anillo heterocicloalqueno antes mencionados tienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, y azufre como átomos miembros del anillo,

L^1 es un enlace simple, -O-, -S-, -NH-, alquileo de 1 a 3 átomos de carbono, alquenileno de 2 a 3 átomos de carbono, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)O-, o -OC(=O)-, en donde

15 el alquileo y alquenileno antes mencionados son cada uno independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 halógenos,

20 anillo Q^2 es un hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 átomos de carbono, un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 miembros, un anillo cicloalcano de 3 a 7 átomos de carbono, un anillo heterocicloalcano de 3 a 7 miembros, un anillo cicloalqueno de 3 a 7 átomos de carbono, un anillo heterocicloalqueno de 3 a 7 miembros, un anillo espirocicloalcano de 5 a 12 átomos de carbono, o un anillo espiroheterocicloalcano de 5 a 12 miembros,

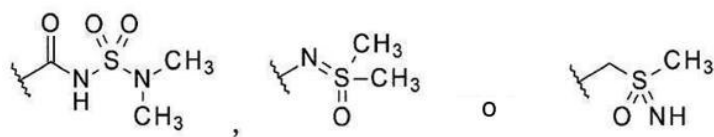
en donde

25 el hidrocarbociclo aromático, heterociclo aromático, el anillo cicloalcano, el anillo heterocicloalcano, el anillo cicloalqueno, el anillo heterocicloalqueno, el anillo espirocicloalcano, y anillo espiroheterocicloalcano antes mencionados son cada uno independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono no sustituido, y haloalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

el heterociclo aromático, el anillo heterocicloalcano, el anillo heterocicloalqueno, y anillo espiroheterocicloalcano antes mencionados tienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, y azufre como átomos miembros del anillo,

30 R^5 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, carboxi, hidroxí, o un grupo representado por la siguiente fórmula:

[Química 2]



en donde

el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono antes mencionado es no sustituido o sustituido por 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, y -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y

5

n es un número entero de 0 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[2]

El compuesto de conformidad con [1] o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde A es -O- o -CR^bR^c-.
10

[3]

El compuesto de conformidad con [1] o [2] o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

cada R¹ en el número de n es independientemente halógeno, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -N(H)-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, -N(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)₂, o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,
15

en donde el heterocicloalquilo antes mencionado tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo.

[4]

El compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [3] o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde
20

R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

[5]

El compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [4] o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde
25

R⁴ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -C(=O)-R^d, o heteroarilo de 6 a 10 miembros,

en donde

el R^d antes mencionado es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
30

el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono antes mencionado es no sustituido o sustituido por 1 a 3 halógenos o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, y

el heteroarilo antes mencionado tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos

miembros del anillo.

[6]

El compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [5] o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

- 5 anillo Q¹ es un hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 átomos de carbono, un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 miembros, un anillo cicloalcano de 3 a 7 átomos de carbono, o un anillo cicloalqueno de 3 a 7 átomos de carbono, y el heterociclo aromático antes mencionado tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo.

[7]

- 10 El compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [6] o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

L¹ es un enlace simple, -O-, alquileo de 1 a 3 átomos de carbono, o -C(=O)-.

[8]

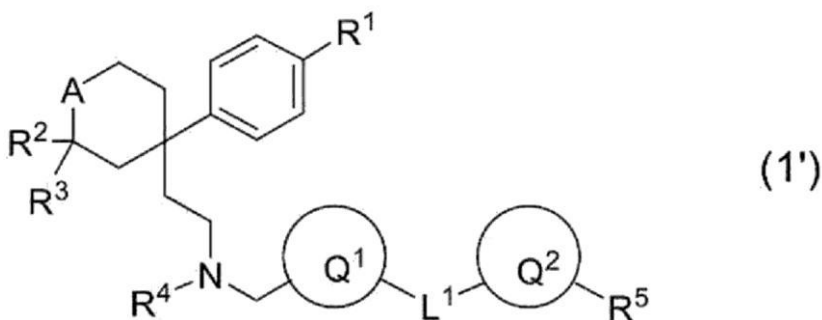
- 15 El compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [7] o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

- anillo Q² es un hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 átomos de carbono, un anillo cicloalcano de 3 a 7 átomos de carbono, un anillo heterocicloalcano de 3 a 7 miembros, un anillo cicloalqueno de 3 a 7 átomos de carbono, o un anillo espiroheterocicloalcano de 5 a 12 miembros, y el anillo heterocicloalcano y anillo espiroheterocicloalcano antes mencionados
20 tienen 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo.

[9]

Un compuesto representado por la siguiente fórmula (1'):

[Química 3]



- 25 en donde

A es -O- o -CF₂-,

R¹ es halógeno, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos, -N(H)-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, -N(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)₂ o heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono que tiene un átomo de nitrógeno como un átomo de

miembro de anillo,

R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

R^4 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos, -C(=O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos, cicloalquilmetilo de 3 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un trifluorometilo o heteroarilo de 6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo (el heteroarilo es opcionalmente sustituido por un halógeno),

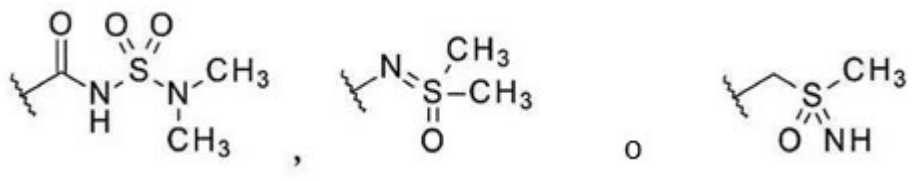
anillo Q^1 es un anillo benceno que opcionalmente tiene 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo, un anillo cicloalcano de 4 a 7 átomos de carbono, o un anillo cicloalqueno de 4 a 7 átomos de carbono,

L^1 es un enlace simple, -O-, -CH₂-, o -C(=O)-,

anillo Q^2 es un anillo benceno opcionalmente sustituido por un halógeno, un anillo cicloalcano de 4 a 7 átomos de carbono, un anillo cicloalqueno de 4 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un halógeno, un anillo piperidina, o un anillo 7-azaspiro[3.5]nonano, y

R^5 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente que tiene 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, y -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, carboxi, hidroxilo, o un grupo representado por la siguiente fórmula:

[Química 4]



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[10]

El compuesto de conformidad con [9] o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

A es -O-,

R^2 es metilo,

R^3 es metilo,

R^4 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos, -C(=O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos, o heteroarilo de 6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo

(el heteroarilo es opcionalmente sustituido por un halógeno),

anillo Q¹ es un anillo benceno que opcionalmente tiene un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o un anillo piridina,

L¹ es un enlace simple, -O-, o -C(=O)-, y

5 anillo Q² es un anillo benceno, un anillo cicloalcano de 4 a 7 átomos de carbono, o un anillo cicloalqueno de 4 a 7 átomos de carbono.

[11]

El compuesto de conformidad con [9] o [10] o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

10 R¹ es metoxi, y

R⁴ es 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropilo.

[12]

Cualquier compuesto seleccionado del siguiente grupo:

15 ácido trans-4-(4-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenoxi)ciclohexanocarboxílico,

ácido 2-[4-(4-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenoxi)fenil]propanoico,

ácido {trans-4-[(5-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}piridin-2-il)oxi]ciclohexil}acético,

20 ácido [trans-4-(4-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenoxi)ciclohexil]acético,

ácido (4R)-2'-fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-carboxílico,

25 [(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metanol, y

4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 [13]

Una molécula polifuncional que comprende un resto que corresponde al compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de conformidad con cualquiera de [1] a [12].

[14]

35 La molécula polifuncional de conformidad con [13], que además comprende otro resto funcional, en donde el resto que corresponde al compuesto mencionado anteriormente o una sal

farmacéuticamente aceptable de los mismos está enlazado al otro resto funcional directamente o está enlazado a través de un enlazador en cualquier posición en R⁵.

[15]

La molécula polifuncional de conformidad con [14], en donde

- 5 el otro resto funcional es un resto de unión a ligasa E3, un resto de reclutamiento de autofagia, un resto de reclutamiento de lisosomas, un resto de reclutamiento de cinasas, un resto de reclutamiento de fosfatasas, un resto de reclutamiento de glicosiltransferasas, un resto de reclutamiento de acetiltransferasas, o ADC.

[16]

- 10 La molécula polifuncional de conformidad con [14], en donde el otro resto funcional es un resto de unión a ligasa E3.

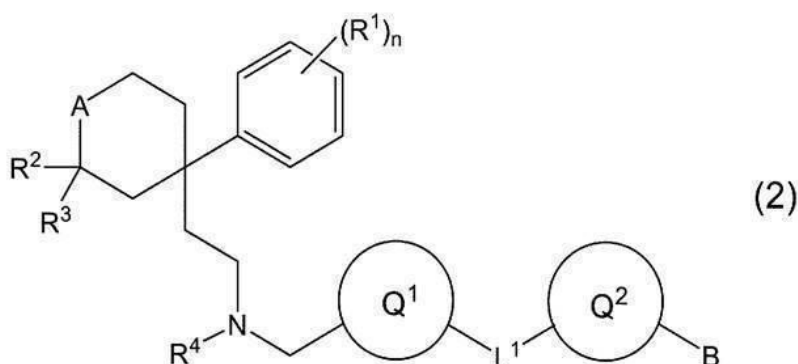
[17]

La molécula polifuncional de conformidad con [16], en donde el resto de unión a ligasa E3 es un resto de unión a cereblon (CRBN).

- 15 [18]

Un compuesto representado por la siguiente fórmula (2):

[Química 5]



en donde

- 20 A es -O-, -S-, -NR^a-, o -CR^bR^c-,

en donde

R^a es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

R^b y R^c son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

- 25 el alquilo antes mencionado es no sustituido o sustituido por 1 a 3 halógenos, cada R¹ en el número de n es independientemente halógeno, hidroxilo, -CN, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -N(H)-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, -N(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)₂,

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde

el alquilo y alquenilo antes mencionados son cada uno independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 halógenos,

5 el cicloalquilo y heterocicloalquilo antes mencionados son cada uno independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono no sustituido, y haloalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

10 el heterocicloalquilo antes mencionado tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, y azufre como átomos miembros del anillo,

R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono,

en donde

15 el alquilo y alquenilo antes mencionados son cada uno independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 halógenos,

R^4 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-C(=O)-R^d$ (R^d indica alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo de 6 a 12 átomos de carbono, o heteroarilo de 6 a 10 miembros,

20 en donde

el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono antes mencionado es no sustituido o sustituido por 1 a 3 halógenos, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

25 el arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo antes mencionados son cada uno independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono no sustituido, y haloalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

el heteroarilo y heterocicloalquilo antes mencionados tienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, y azufre como átomos miembros del anillo,

30 anillo Q^1 es un hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 átomos de carbono, un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 miembros, un anillo cicloalcano de 3 a 7 átomos de carbono, un anillo heterocicloalcano de 3 a 7 miembros, un anillo cicloalqueno de 3 a 7 átomos de carbono, o un anillo heterocicloalqueno de 3 a 7 miembros,

en donde

35 el hidrocarbociclo aromático, heterociclo aromático, el anillo cicloalcano, el anillo heterocicloalcano, el anillo cicloalqueno, y anillo heterocicloalqueno antes mencionados son cada uno

independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono no sustituido, y haloalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

5 el heterociclo aromático, el anillo heterocicloalcano, y anillo heterocicloalqueno antes mencionados tienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, y azufre como átomos miembros del anillo,

L^1 es un enlace simple, -O-, -S-, -NH-, alquilenos de 1 a 3 átomos de carbono, alquenileno de 2 a 3 átomos de carbono, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)O-, o -OC(=O)-, en donde

10 el alquilenos y alquenileno antes mencionados son cada uno independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 halógenos,

anillo Q^2 es un hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 átomos de carbono, un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 miembros, un anillo cicloalcano de 3 a 7 átomos de carbono, un anillo heterocicloalcano de 3 a 7 miembros, un anillo cicloalqueno de 3 a 7 átomos de carbono, un anillo heterocicloalqueno de 3 a 7 miembros, un anillo espirocicloalcano de 5 a 12 átomos de carbono, o un anillo espiroheterocicloalcano de 5 a 12 miembros,

en donde

20 el hidrocarbociclo aromático, heterociclo aromático, el anillo cicloalcano, el anillo heterocicloalcano, el anillo cicloalqueno, el anillo heterocicloalqueno, el anillo espirocicloalcano, y anillo espiroheterocicloalcano antes mencionados son cada uno independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono no sustituido, y haloalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

25 el heterociclo aromático, el anillo heterocicloalcano, el anillo heterocicloalqueno, y anillo espiroheterocicloalcano antes mencionados tienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, y azufre como átomos miembros del anillo,

B es $-L^2-L^3-L^4-R^6$,

L^2 es un enlace simple, alquilenos de 1 a 6 átomos de carbono, -C(=O)-, -C(=O)NH-, - $(CH_2)_k$ -C(=O)NH- (k indica un número entero de 1 a 3), o -NHC(=O)-,

30 L^3 es un enlace simple, alquilenos de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquileno de 3 a 6 átomos de carbono, piperazindiilo, piperazin-2-onadiilo, piperidindiilo, pirrolidindiilo, azetidindiilo, o 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanodiilo,

L^4 es un enlace simple, -NH-, -N(- R^7)- (R^7 indica alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -CH₂-, o -C(=O)-, y

35 R^6 es un resto de unión a ligasa E3, un resto de reclutamiento de autofagia, un resto de reclutamiento de lisosomas, un resto de reclutamiento de cinasas, un resto de reclutamiento de

fosfatasas, un resto de reclutamiento de glicosiltransferasas, un resto de reclutamiento de acetiltransferasas, o ADC, y

n es un número entero de 0 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 [19]

El compuesto de conformidad con [18] o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde A es -O- o -CR^bR^c-.

[20]

10 El compuesto de conformidad con [18] o [19] o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

cada R¹ en el número de n es independientemente halógeno, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -N(H)-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, -N(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)₂, o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, y el heterocicloalquilo antes mencionado tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo.

15 [21]

El compuesto de conformidad con cualquiera de [18] a [20] o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

20 [22]

El compuesto de conformidad con cualquiera de [18] a [21] o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

R⁴ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -C(=O)-R^d, o heteroarilo de 6 a 10 miembros,

25 en donde

el R^d antes mencionado es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono antes mencionado es no sustituido o sustituido por 1 a 3 halógenos o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, y

30 el heteroarilo antes mencionado tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo.

[23]

El compuesto de conformidad con cualquiera de [18] a [22] o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

35 anillo Q¹ es un hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 átomos de carbono, un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 miembros, un anillo cicloalcano de

3 a 7 átomos de carbono, o un anillo cicloalqueno de 3 a 7 átomos de carbono, y el heterociclo aromático antes mencionado tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo.

[24]

El compuesto de conformidad con cualquiera de [18] a [23] o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

L^1 es un enlace simple, -O-, alquileo de 1 a 3 átomos de carbono, o -C(=O)-.

[25]

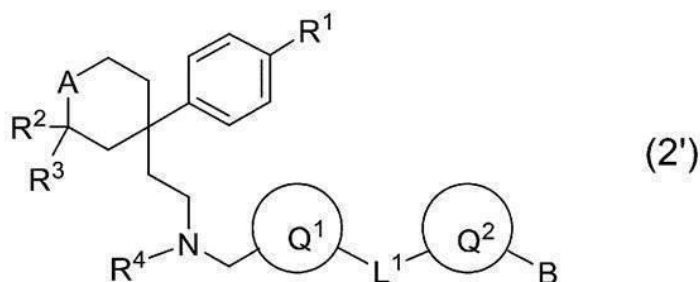
El compuesto de conformidad con cualquiera de [18] a [24] o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

anillo Q^2 es un hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 átomos de carbono, un anillo cicloalcano de 3 a 7 átomos de carbono, un anillo heterocicloalcano de 3 a 7 miembros, un anillo cicloalqueno de 3 a 7 átomos de carbono, o un anillo espiroheterocicloalcano de 5 a 12 miembros, y el anillo heterocicloalcano y anillo espiroheterocicloalcano antes mencionados tienen 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo.

[26]

Un compuesto representado por la siguiente fórmula (2'):

[Química 6]



en donde

A es -O- o -CF₂-,

R^1 es halógeno, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos, -N(H)-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, -N(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)₂ o heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono que tiene un átomo de nitrógeno como un átomo de miembro de anillo,

R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

R^4 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos, -C(=O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos, cicloalquilmetilo de 3 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un trifluorometilo, o heteroarilo de 6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo (el

heteroarilo es opcionalmente sustituido por un halógeno),

anillo Q¹ es un anillo benceno que opcionalmente tiene 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos
5 miembros del anillo, un anillo cicloalcano de 4 a 7 átomos de carbono, o un anillo cicloalqueno de 4 a 7 átomos de carbono,

L¹ es un enlace simple, -O-, -CH₂-, o -C(=O)-,

anillo Q² es un anillo benceno opcionalmente sustituido por un halógeno, un anillo cicloalcano de 4 a 7 átomos de carbono, un anillo cicloalqueno de 4 a 7 átomos de carbono
10 opcionalmente sustituido por un halógeno, un anillo piperidina, o un anillo 7-azaespiro[3.5]nonano,

B es -L²-L³-L⁴-R⁶,

L² es un enlace simple, alquileo de 1 a 6 átomos de carbono, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -
(CH₂)_k-C(=O)NH- (k indica un número entero de 1 a 3), o -NHC(=O)-,

L³ es un enlace simple, alquileo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquileo de 3 a 6
15 átomos de carbono, piperazindiilo, piperazin-2-onadiilo, piperidindiilo, pirrolidindiilo, azetidindiilo, o 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanodiilo,

L⁴ es un enlace simple, -NH-, -N(-R⁷)- (R⁷ indica alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),
-CH₂-, o -C(=O)-, y

R⁶ es un resto de unión a ligasa E3, un resto de reclutamiento de autofagia, un resto
20 de reclutamiento de lisosomas, un resto de reclutamiento de cinasas, un resto de reclutamiento de fosfatasas, un resto de reclutamiento de glicosiltransferasas, un resto de reclutamiento de acetiltransferasas, o ADC, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[27]

El compuesto de conformidad con cualquiera de [18] a [26] o una sal
25 farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R⁶ es un resto de unión a ligasa E3.

[28]

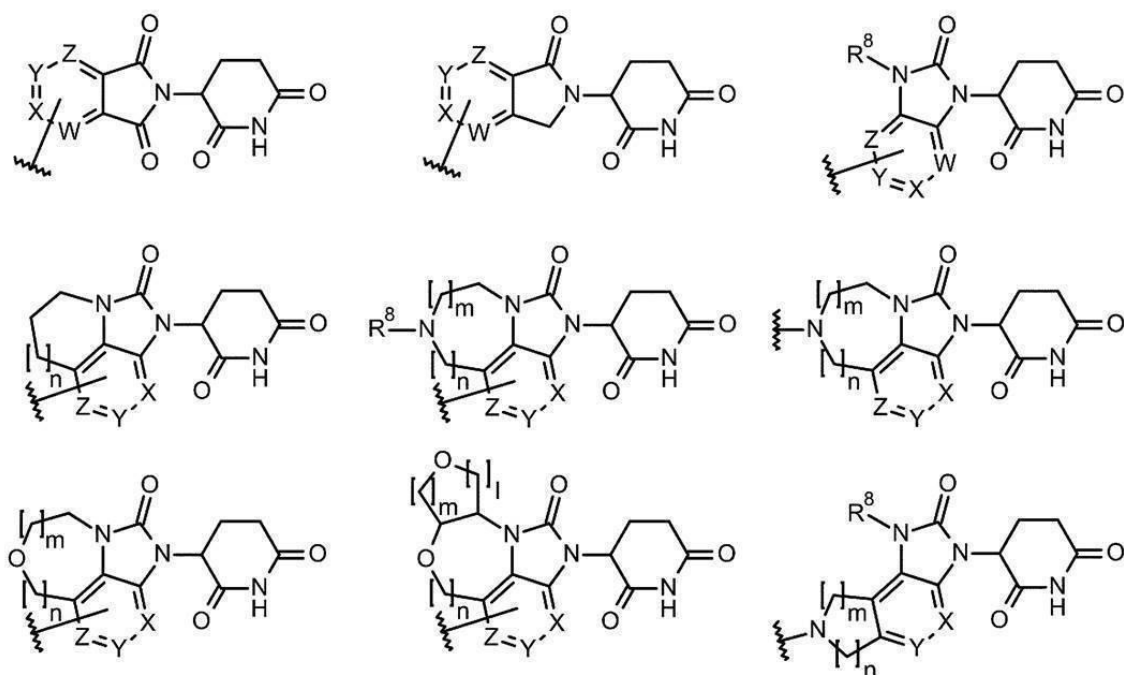
El compuesto de conformidad con [27] o una sal farmacéuticamente aceptable de los
mismos, en donde el resto de unión a ligasa E3 es un resto de unión a cereblon (CRBN).

[29]

El compuesto de conformidad con cualquiera de [18] a [28] o una sal
30 farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

R⁶ es cualquier grupo seleccionado de las siguientes fórmulas:

[Química 7]



en donde,

R⁸ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

- 5 de carbono que opcionalmente tiene un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

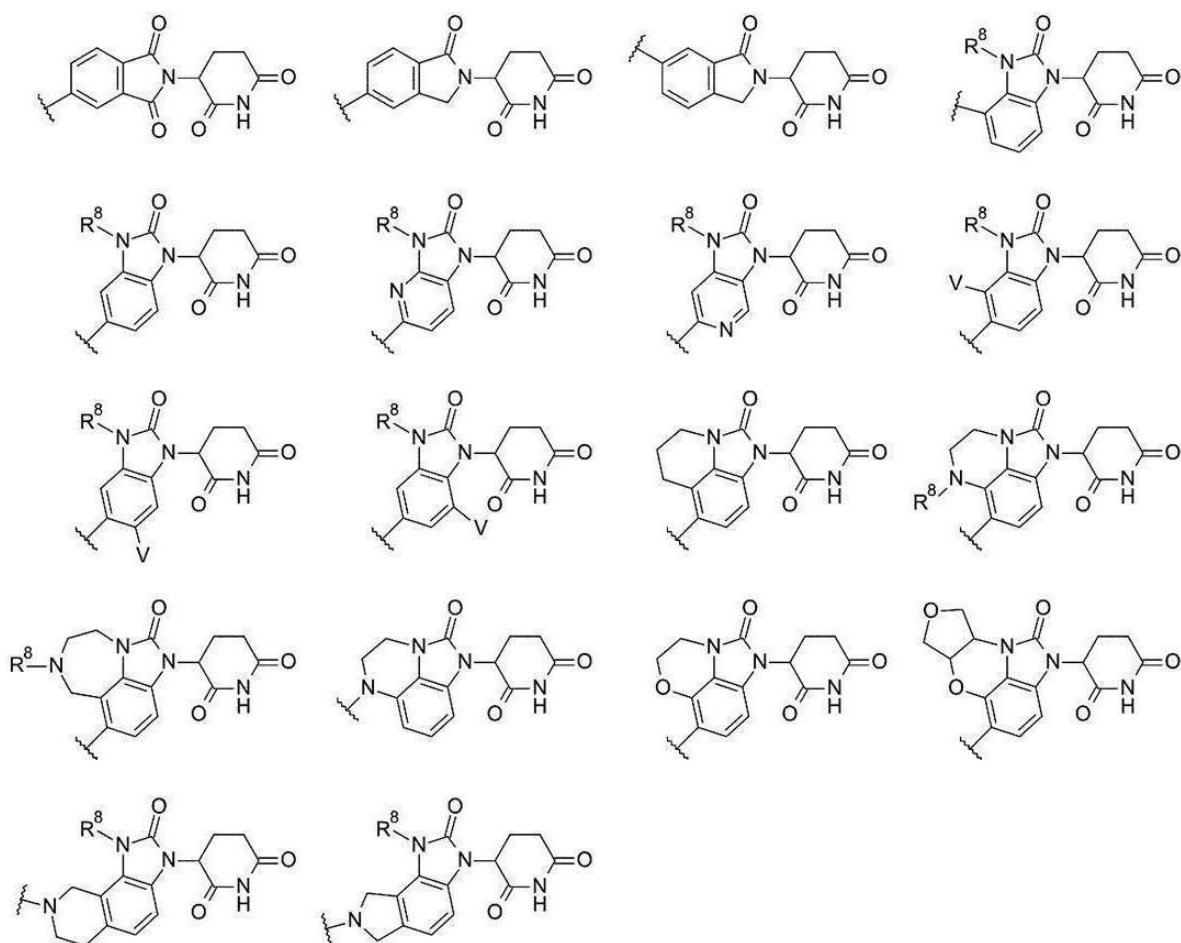
l, m, y n son cada uno independientemente un número entero de 0 a 3, y una línea ondulada indica la posición de unión con L⁴.

[30]

- 10 El compuesto de conformidad con [29] o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

R⁶ es cualquier grupo seleccionado de las siguientes fórmulas:

[Química 8]



en donde

R^8 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

V es halógeno, y

5 una línea ondulada indica la posición de unión con L^4 .

[31]

El compuesto de conformidad con cualquiera de [18] a [30] o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

10 R^1 es -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos,

R^4 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos o cicloalquilmetilo de 3 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un trifluorometilo,

15 anillo Q^1 es un anillo benceno que opcionalmente tiene 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un heterociclo aromático bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo, un anillo cicloalcano de 4 a 7 átomos de carbono, o un anillo cicloalqueno de 4 a 7 átomos de carbono,

y

L¹ es un enlace simple o -O-.

[32]

El compuesto de conformidad con cualquiera de [18] a [31] o una sal
5 farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

A es -O-,

R² es metilo, y

R³ es metilo.

[33]

El compuesto de conformidad con cualquiera de [18] a [32] o una sal
10 farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

R¹ es metoxi, y

R⁴ es 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropilo.

[34]

El compuesto de conformidad con cualquiera de [18] a [33] o una sal
15 farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

anillo Q¹ es un anillo benceno que opcionalmente tiene un halógeno,

L¹ es un enlace simple, y

anillo Q² es un anillo ciclohexeno.

20 [35]

Cualquier compuesto seleccionado del siguiente grupo:

3-{5-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-
il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-
il)carbonil]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il}piperidina-2,6-diona,

25 (3R)-3-{5-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-
4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-
1-il)carbonil]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il}piperidina-2,6-diona,

(3S)-3-{5-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-
4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-
30 1-il)carbonil]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il}piperidina-2,6-diona,

3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-
il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-
il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona,

(3R)-3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-
35 4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-

- 1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona,
 (3S)-3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona,
- 5 3-{7-[(1-{[(4R)-2'-fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}piperidin-4-il)amino]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona,
- (3R)-3-{7-[(1-{[(4R)-2'-fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}piperidin-4-il)amino]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona,
- 10 (3S)-3-{7-[(1-{[(4R)-2'-fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}piperidin-4-il)amino]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona,
- 15 (3S)-3-{7-[(1-{[(4R)-2'-fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}piperidin-4-il)amino]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona,
- 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona,
- 20 (3R)-3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona, y
- (3S)-3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona,
- 25 1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- [35-2]
- Cualquier compuesto seleccionado del siguiente grupo:
- (3RS)-3-[5-(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidina-2,6-diona,
- 30 (3R)-3-[5-(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidina-2,6-diona,
- 35 (3S)-3-[5-(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}(3,3,3-

- trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidina-2,6-diona,
- (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona,
- (3R)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona,
- (3S)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona,
- (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-carbonil]piperidin-4-il}amino)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona,
- (3R)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-carbonil]piperidin-4-il}amino)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona,
- (3S)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-carbonil]piperidin-4-il}amino)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona,
- (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona,
- (3R)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona, y
- (3S)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona,
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- [36]
- Bencenosulfonato de 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-

dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona.

[36-2]

5 Monobencenosulfonato de 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona.

[36-3]

10 Bencenosulfonato de (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona.

[36-4]

15 Monobencenosulfonato de (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona.

[36-5]

20 Un cristal de bencenosulfonato de 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona, el cristal que tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 2.15 ± 0.2 , 8.30 ± 0.2 , 10.29 ± 0.2 , 14.75 ± 0.2 , 17.19 ± 0.2 , 20.00 ± 0.2 , 21.34 ± 0.2 , 22.68 ± 0.2 , 23.77 ± 0.2 , y
25 25.23 ± 0.2 en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con rayo Ka de cobre ($\lambda = 0.154$ nm (1.54 ángstroms)).

[36-6]

30 Un cristal de bencenosulfonato de (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona, el cristal que tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 2.15 ± 0.2 , 8.30 ± 0.2 , 10.29 ± 0.2 , 14.75 ± 0.2 , 17.19 ± 0.2 , 20.00 ± 0.2 , 21.34 ± 0.2 , 22.68 ± 0.2 , 23.77 ± 0.2 , y 25.23 ± 0.2 en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con rayo Ka de cobre ($\lambda = 0.154$ nm (1.54 ángstroms)).

35 [37]

Etanosulfonato de 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona.

5 [37-2]

Monoetanosulfonato de 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona.

10 [37-3]

Etanosulfonato de (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona.

15 [37-4]

Monoetanosulfonato de (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona.

20 [37-5]

Un cristal de etanosulfonato de 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona, el cristal que tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 2.21 ± 0.2 , 12.04 ± 0.2 , 14.87 ± 0.2 , 17.69 ± 0.2 , 18.93 ± 0.2 , 20.41 ± 0.2 , 22.42 ± 0.2 , 23.19 ± 0.2 , 24.13 ± 0.2 , y 27.98 ± 0.2 en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con rayo Ka de cobre ($\lambda = 0.154$ nm (1.54 ángstroms)).

25 [37-6]

Un cristal de etanosulfonato de (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona, el cristal que tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 2.21 ± 0.2 , 12.04 ± 0.2 , 14.87 ± 0.2 , 17.69 ± 0.2 , 18.93 ± 0.2 , 20.41 ± 0.2 , 22.42 ± 0.2 , 23.19 ± 0.2 , 24.13 ± 0.2 , y 27.98 ± 0.2 en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con rayo Ka de cobre ($\lambda = 0.154$ nm (1.54 ángstroms)).

35 (1.54 ángstroms)).

[38]

10-camforsulfonato de 3-{7-[(1-{[(4R)-2'-fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}piperidin-4-il)amino]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona.

[38-2]

Mono-10-camforsulfonato de 3-{7-[(1-{[(4R)-2'-fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}piperidin-4-il)amino]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona.

[38-3]

10-camforsulfonato de (3RS)-3-[7-({1-[(4R)-2'-fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-carbonil}piperidin-4-il)amino)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona.

[38-4]

Mono-10-camforsulfonato de (3RS)-3-[7-({1-[(4R)-2'-Fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-carbonil}piperidin-4-il)amino)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona.

[38-5]

Un cristal de 10-camforsulfonato de 3-{7-[(1-{[(4R)-2'-fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}piperidin-4-il)amino]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona, el cristal que tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 3.89 ± 0.2 , 6.81 ± 0.2 , 7.68 ± 0.2 , 8.20 ± 0.2 , 10.28 ± 0.2 , 13.15 ± 0.2 , 15.97 ± 0.2 , 16.81 ± 0.2 , 18.58 ± 0.2 , y 23.56 ± 0.2 en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con rayo K α de cobre ($\lambda = 0.154$ nm (1.54 ángstroms)).

[38-6]

Un cristal de 10-camforsulfonato de (3RS)-3-[7-({1-[(4R)-2'-fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-carbonil}piperidin-4-il)amino)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona, el cristal que tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 3.89 ± 0.2 , 6.81 ± 0.2 , 7.68 ± 0.2 , 8.20 ± 0.2 , 10.28 ± 0.2 , 13.15 ± 0.2 , 15.97 ± 0.2 , 16.81 ± 0.2 , 18.58 ± 0.2 , y 23.56 ± 0.2 en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con rayo K α de

cobre ($\lambda=0.154$ nm (1.54 ángstroms)).

[39]

Etanosulfonato de 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona.

[39-2]

Monoetanosulfonato de 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona.

[39-3]

Etanosulfonato de (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona.

[39-4]

Monoetanosulfonato de (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona.

[39-5]

Un cristal de etanosulfonato de 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona, el cristal que tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 2.27 ± 0.2 , 8.18 ± 0.2 , 9.88 ± 0.2 , 13.09 ± 0.2 , 14.57 ± 0.2 , 15.80 ± 0.2 , 16.91 ± 0.2 , 17.77 ± 0.2 , 18.87 ± 0.2 , y 20.14 ± 0.2 en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con rayo K α de cobre ($\lambda=0.154$ nm (1.54 ángstroms)).

[39-6]

Un cristal de etanosulfonato de (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona, el cristal que tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 2.27 ± 0.2 , 8.18 ± 0.2 , 9.88 ± 0.2 , 13.09 ± 0.2 , 14.57 ± 0.2 , 15.80 ± 0.2 , 16.91 ± 0.2 , 17.77 ± 0.2 , 18.87 ± 0.2 , y 20.14 ± 0.2 en un

patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con rayo Ka de cobre ($\lambda=0.154$ nm (1.54 ángstroms)).

[40]

Salicilato de 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-
5 piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-
il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il}piperidina-
2,6-diona.

[40-2]

Monosalicilato de 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-
10 dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-
tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-
de]quinoxalin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona.

[40-3]

Salicilato de (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-
15 il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-
il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il]piperidina-
2,6-diona.

[40-4]

Monosalicilato de (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-
20 dimetiloxan-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-
il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il]piperidina-
2,6-diona.

[40-5]

Un cristal de salicilato de 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-
25 dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-
tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-
de]quinoxalin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona, el cristal que tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de
2.20 $\pm$ 0.2, 4.34 $\pm$ 0.2, 9.45 $\pm$ 0.2, 10.97 $\pm$ 0.2, 13.23 $\pm$ 0.2, 16.98 $\pm$ 0.2, 18.09 $\pm$ 0.2, 20.20 $\pm$ 0.2, 21.32 $\pm$ 0.2,
y 25.19 $\pm$ 0.2 en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con rayo Ka de
30 cobre ($\lambda=0.154$ nm (1.54 ángstroms)).

[40-6]

Un cristal de salicilato de (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-
dimetiloxan-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-
il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il]piperidina-
35 2,6-diona, el cristal que tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 2.20 $\pm$ 0.2, 4.34 $\pm$ 0.2, 9.45 $\pm$ 0.2,

10.97±0.2, 13.23±0.2, 16.98±0.2, 18.09±0.2, 20.20±0.2, 21.32±0.2, y 25.19±0.2 en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con rayo Ka de cobre ($\lambda=0.154$ nm (1.54 ángstroms)).

[41]

5 Bencenosulfonato de 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona.

[41-2]

10 Monobencenosulfonato de 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona.

[41-3]

15 Bencenosulfonato de (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}{(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona.

[41-4]

20 Monobencenosulfonato de (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}{(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona.

[41-5]

25 Un cristal de bencenosulfonato de 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona, el cristal que tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 2.19±0.2, 8.87±0.2, 10.86±0.2, 12.55±0.2, 13.05±0.2, 14.99±0.2, 17.84±0.2, 20.62±0.2, 30 21.43±0.2, y 25.27±0.2 en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con rayo Ka de cobre ($\lambda=0.154$ nm (1.54 ángstroms)).

[41-6]

35 Un cristal de bencenosulfonato de (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}{(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-

de]quinoxalin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona, que tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 2.19 ± 0.2 , 8.87 ± 0.2 , 10.86 ± 0.2 , 12.55 ± 0.2 , 13.05 ± 0.2 , 14.99 ± 0.2 , 17.84 ± 0.2 , 20.62 ± 0.2 , 21.43 ± 0.2 , y 25.27 ± 0.2 en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con rayo Ka de cobre ($\lambda=0.154$ nm (1.54 ángstroms)).

5 [42]

10-camforsulfonato de 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona.

10 [42-2]

Mono-10-camforsulfonato de 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona.

15 [42-3]

10-camforsulfonato de (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}{(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[1,1'-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona.

20 [42-4]

Mono-10-camforsulfonato de (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}{(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[1,1'-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona.

25 [42-5]

Un cristal de 10-camforsulfonato de 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona, que tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 2.20 ± 0.2 , 7.82 ± 0.2 , 11.05 ± 0.2 , 12.42 ± 0.2 , 13.34 ± 0.2 , 15.23 ± 0.2 , 16.49 ± 0.2 , 17.86 ± 0.2 , 20.15 ± 0.2 , y 24.36 ± 0.2 en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con cristal de rayos Ka de cobre ($\lambda=0.154$ nm (1.54 ángstroms)).

30 [42-6]

Un cristal de 10-camforsulfonato de (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}{(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-

35

tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona, que tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 2.20 ± 0.2 , 7.82 ± 0.2 , 11.05 ± 0.2 , 12.42 ± 0.2 , 13.34 ± 0.2 , 15.23 ± 0.2 , 16.49 ± 0.2 , 17.86 ± 0.2 , 20.15 ± 0.2 , y 24.36 ± 0.2 en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con cristal de rayos Ka de cobre ($\lambda = 0.154$ nm (1.54 ángstroms)).

[43]

Una composición para inhibir Factor Esteroidogénico 1, que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de conformidad con cualquiera de [1] a [12], la molécula polifuncional de conformidad con cualquiera de [13] a [17], o el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o el cristal del mismo de conformidad con cualquiera de [18] a [42-6].

[44]

Una composición para inducir degradación de Factor Esteroidogénico 1, que comprende la molécula polifuncional de conformidad con cualquiera de [13] a [17] o el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o el cristal del mismo de conformidad con cualquiera de [18] a [42-6].

[45]

Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de conformidad con cualquiera de [1] a [12], la molécula polifuncional de conformidad con cualquiera de [13] a [17], o el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o el cristal del mismo de conformidad con cualquiera de [18] a [42-6].

[46]

La composición farmacéutica de conformidad con [45], que es para el tratamiento de cáncer de próstata resistente a la castración, carcinoma adrenocortical, tumor de células de Leydig, cáncer de próstata sensible a las hormonas, síndrome de Cushing, o aldosteronismo primario.

[46-2]

La composición farmacéutica de conformidad con [45], que es para el tratamiento de cáncer de próstata resistente a la castración, carcinoma adrenocortical, tumor de células de Leydig, cáncer de próstata sensible a las hormonas, síndrome de Cushing, o aldosteronismo primario.

[47]

Un método para tratar cáncer de próstata resistente a la castración, carcinoma adrenocortical, tumor de células de Leydig, cáncer de próstata sensible a las hormonas, cáncer de mama, síndrome de Cushing, o aldosteronismo primario, que comprende administrar una cantidad

efectiva del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de conformidad con cualquiera de [1] a [12], la molécula polifuncional de conformidad con cualquiera de [13] a [17], o el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o el cristal del mismo de conformidad con cualquiera de [18] a [42-6] a un sujeto en necesidad de un tratamiento de cáncer de próstata resistente a la castración, carcinoma adrenocortical, tumor de células de Leydig, cáncer de próstata sensible a las hormonas, cáncer de mama, síndrome de Cushing, o aldosteronismo primario.

[47-2]

Un método para tratar cáncer de próstata resistente a la castración, carcinoma adrenocortical, tumor de células de Leydig, cáncer de próstata sensible a las hormonas, síndrome de Cushing, o aldosteronismo primario, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de conformidad con cualquiera de [1] a [12], la molécula polifuncional de conformidad con cualquiera de [13] a [17], o el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o el cristal del mismo de conformidad con cualquiera de [18] a [42-6] a un sujeto en necesidad de un tratamiento de cáncer de próstata resistente a la castración, carcinoma adrenocortical, tumor de células de Leydig, cáncer de próstata sensible a las hormonas, síndrome de Cushing, o aldosteronismo primario.

[48]

El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de conformidad con cualquiera de [1] a [12], la molécula polifuncional de conformidad con cualquiera de [13] a [17] o el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o el cristal del mismo de conformidad con cualquiera de [18] a [42-6], que es para usarse en el tratamiento de cáncer de próstata resistente a la castración, carcinoma adrenocortical, tumor de células de Leydig, cáncer de próstata sensible a las hormonas, cáncer de mama, síndrome de Cushing, o aldosteronismo primario.

[48-2]

El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de conformidad con cualquiera de [1] a [12], la molécula polifuncional de conformidad con cualquiera de [13] a [17] o el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o el cristal del mismo de conformidad con cualquiera de [18] a [42-6], que es para usarse en el tratamiento de cáncer de próstata resistente a la castración, carcinoma adrenocortical, tumor de células de Leydig, cáncer de próstata sensible a las hormonas, síndrome de Cushing, o aldosteronismo primario.

[49]

Uso del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de conformidad con cualquiera de [1] a [12], la molécula polifuncional de conformidad con cualquiera de [13] a [17], o el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o el cristal del

mismo de conformidad con cualquiera de [18] a [42-6] en la producción de un medicamento para el tratamiento de cáncer de próstata resistente a la castración, carcinoma adrenocortical, tumor de células de Leydig, cáncer de próstata sensible a las hormonas, cáncer de mama, síndrome de Cushing, o aldosteronismo primario.

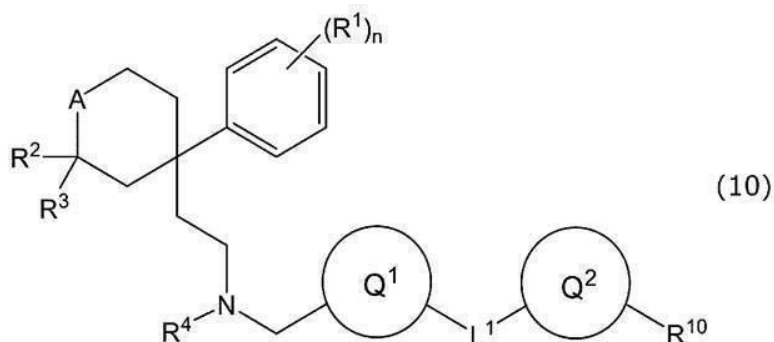
5 [49-2]

Uso del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de conformidad con cualquiera de [1] a [12], la molécula polifuncional de conformidad con cualquiera de [13] a [17], o el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o el cristal del mismo de conformidad con cualquiera de [18] a [42-6] en la producción de un medicamento para el
10 tratamiento de cáncer de próstata resistente a la castración, carcinoma adrenocortical, tumor de células de Leydig, cáncer de próstata sensible a las hormonas, síndrome de Cushing, o aldosteronismo primario.

[50]

Un compuesto representado por la siguiente fórmula (10):

15 [Química 9]



en donde

A es -O-, -S-, -NR^a-, o -CR^bR^c-,

en donde

20 R^a es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

R^b y R^c son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

el alquilo antes mencionado es no sustituido o sustituido por 1 a 3 halógenos,

25 cada R¹ en el número de n es independientemente halógeno, hidroxilo, -CN, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -N(H)-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, -N(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)₂, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde

el alquilo y alquenilo antes mencionados son cada uno independientemente no

sustituido o sustituido por 1 a 3 halógenos,

el cicloalquilo y heterocicloalquilo antes mencionados son cada uno independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono no sustituido, y haloalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

el heterocicloalquilo antes mencionado tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, y azufre como átomos miembros del anillo,

R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alqueno de 2 a 6 átomos de carbono,

10 en donde

el alquilo y alqueno antes mencionados son cada uno independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 halógenos,

R^4 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-C(=O)-R^d$ (R^d indica alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo de 6 a 12 átomos de carbono, o heteroarilo de 6 a 10 miembros,

en donde

el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono antes mencionado es no sustituido o sustituido por 1 a 3 halógenos, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

20 el arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo antes mencionados son cada uno independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono no sustituido, y haloalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

25 el heteroarilo y heterocicloalquilo antes mencionados tienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, y azufre como átomos miembros del anillo,

anillo Q^1 es un hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 átomos de carbono, un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 miembros, un anillo cicloalcano de 3 a 7 átomos de carbono, un anillo heterocicloalcano de 3 a 7 miembros, un anillo cicloalqueno de 3 a 7 átomos de carbono, o un anillo heterocicloalqueno de 3 a 7 miembros,

30 en donde

el hidrocarbociclo aromático, heterociclo aromático, el anillo cicloalcano, el anillo heterocicloalcano, el anillo cicloalqueno, y anillo heterocicloalqueno antes mencionados son cada uno independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono no sustituido, y haloalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

35

el heterociclo aromático, el anillo heterocicloalcano y anillo heterocicloalqueno antes mencionados tienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, y azufre como átomos miembros del anillo,

5 L^1 es un enlace simple, -O-, -S-, -NH-, alquileo de 1 a 3 átomos de carbono, alquilenilo de 2 a 3 átomos de carbono, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)O-, o -OC(=O)-, en donde

el alquileo y alquilenilo antes mencionados son cada uno independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 halógenos,

10 anillo Q^2 es un hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 átomos de carbono, un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 miembros, un anillo cicloalcano de 3 a 7 átomos de carbono, un anillo heterocicloalcano de 3 a 7 miembros, un anillo cicloalqueno de 3 a 7 átomos de carbono, un anillo heterocicloalqueno de 3 a 7 miembros, un anillo espirocicloalcano de 5 a 12 átomos de carbono, o un anillo espiroheterocicloalcano de 5 a 12 miembros,

en donde

15 el hidrocarbociclo aromático, heterociclo aromático, el anillo cicloalcano, el anillo heterocicloalcano, el anillo cicloalqueno, el anillo heterocicloalqueno, el anillo espirocicloalcano, y anillo espiroheterocicloalcano antes mencionados son cada uno independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono no sustituido, y haloalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

20 el heterociclo aromático, el anillo heterocicloalcano, el anillo heterocicloalqueno, y anillo espiroheterocicloalcano antes mencionados tienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, y azufre como átomos miembros del anillo,

R^{10} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

en donde

25 el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono antes mencionado está sustituido por uno o dos heterocicloalquilos de 3 a 7 miembros,

el heterocicloalquilo antes mencionado tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, y azufre como átomos miembros del anillo, y

30 el heterocicloalquilo antes mencionado es no sustituido o sustituido por un grupo protector de amino, y

n es un número entero de 0 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 Por ejemplo, cuando los números de artículo se indican como un intervalo, tal como "[18] a [42-6]", y el intervalo incluye un artículo que incluye un subnúmero tal como [36-3] o [42-4], el artículo que incluye el subnúmero también se incluye en el intervalo.

Efectos Ventajosos de la Invención

Ya que un compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la presente invención tiene actividad antagonista de SF-1, puede usarse como un antagonista de SF-1 o un inhibidor de SF-1. Además, ya que SF-1 es conocido por estar involucrado en el desarrollo o progresión de varias enfermedades tal como carcinoma adrenocortical y cáncer de próstata resistente a la castración, el compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la presente invención puede usarse en el tratamiento de tales enfermedades. Además, ya que el compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la presente invención tiene actividad antagonista de SF-1, puede usarse como una estructura parcial en una molécula más grande (por ejemplo, molécula polifuncional) al combinarse con otros restos funcionales.

Además, ya que el compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la presente invención se une específicamente a SF-1, también puede usarse como un aglutinante de SF-1, y además puede usarse como un resto de unión a SF-1 en una molécula más grande (por ejemplo, molécula polifuncional) al combinar un resto que corresponde al compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la presente invención con otros restos funcionales. Entre estos, una molécula polifuncional que contiene un resto que corresponde al compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la presente invención y un resto de unión a ligasa E3, particularmente, un compuesto representado por la fórmula (2) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o el cristal de la presente invención puede degradar la proteína SF-1 e inhibir la proliferación de células tumorales, y de esa forma puede usarse como un inhibidor de SF-1 y un degradador de SF-1, así como también para el tratamiento de enfermedades relacionadas con SF-1 tal como carcinoma adrenocortical, cáncer de próstata resistente a la castración, y similares.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1

Un patrón de difracción de rayos X en polvo del cristal obtenido en el Ejemplo CI1, en el cual el eje vertical indica la intensidad de difracción en conteos/segundo (cps) y el eje horizontal indica el valor del ángulo de difracción 2θ .

Figura 2

Un patrón de difracción de rayos X en polvo del cristal obtenido en el Ejemplo CJ1, en el cual el eje vertical indica la intensidad de difracción en conteos/segundo (cps) y el eje horizontal

indica el valor del ángulo de difracción 2θ .

Figura 3

Un patrón de difracción de rayos X en polvo del cristal obtenido en el Ejemplo CK1, en el cual el eje vertical indica la intensidad de difracción en conteos/segundo (cps) y el eje horizontal
5 indica el valor del ángulo de difracción 2θ .

Figura 4

Un patrón de difracción de rayos X en polvo del cristal obtenido en el Ejemplo CL1, en el cual el eje vertical indica la intensidad de difracción en conteos/segundo (cps) y el eje horizontal
indica el valor del ángulo de difracción 2θ .

10 Figura 5

Un patrón de difracción de rayos X en polvo del cristal obtenido en el Ejemplo CM1, en el cual el eje vertical indica la intensidad de difracción en conteos/segundo (cps) y el eje horizontal
indica el valor del ángulo de difracción 2θ .

Figura 6

15 Un patrón de difracción de rayos X en polvo del cristal obtenido en el Ejemplo CN1, en el cual el eje vertical indica la intensidad de difracción en conteos/segundo (cps) y el eje horizontal
indica el valor del ángulo de difracción 2θ .

Figura 7

20 Un patrón de difracción de rayos X en polvo del cristal obtenido en el Ejemplo CO1, en el cual el eje vertical indica la intensidad de difracción en conteos/segundo (cps) y el eje horizontal
indica el valor del ángulo de difracción 2θ .

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

25 <1. Definiciones>

A menos que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente especificación tienen el mismo significado que el generalmente entendido por aquellos expertos en la técnica. Si existe cualquier discrepancia entre el significado de un término definido en la presente especificación y el significado generalmente entendido por aquellos expertos
30 en la técnica, prevalecerá el significado definido en la presente especificación. Los métodos y materiales preferidos se describen a continuación; sin embargo, métodos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos en la presente especificación pueden utilizarse para practicar o probar la presente invención. Todas las referencias citadas en la presente especificación (que incluyen literaturas de patente y literaturas que no son de patente) se incorporan aquí en su totalidad por
35 referencia. Los materiales, métodos y ejemplos descritos en la presente especificación son

principalmente ilustrativos y no se pretenden por limitación.

En la presente especificación, el factor Esteroidogénico 1 significa la proteína codificada por el gen NR5A1, y a veces puede abreviarse o denominarse de forma sinónima como SF-1, hSF-1, SF1, Ad4BP, AD4BP, ELP, FTZ1, TZF1, POF7, SPGF8, SRXX4 o SRXY3.

5 En la presente especificación, "antagonista" significa una sustancia que reduce, interfiere con o neutraliza la acción, actividad o efecto de otra sustancia. Por lo tanto, en la presente especificación, "antagonista de SF-1" significa una sustancia que reduce, interfiere con o neutraliza la acción, actividad o efecto de SF-1.

10 En la presente especificación, "halógeno" significa átomo de flúor (F), átomo de cloro (Cl), átomo de bromo (Br) o átomo de yodo (I).

En la presente especificación, "alquilo" significa alquilo lineal o ramificado. En la presente especificación, "alquilo de C₁₋₆" significa alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, y "alquilo C₁₋₃" significa alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos de "alquil" incluyen, pero no se limitan a, metil, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexil, y
15 similares.

En la presente especificación, "alquilenos" significa alquilenos lineal o ramificado. En la presente especificación, "alquilenos C₁₋₆" significa alquilenos que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y "alquilenos C₁₋₃" significa alquilenos que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos del "alquilenos" incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, n-propileno, i-propileno, n-butileno, i-butileno, s-butileno, t-butileno, n-pentileno, n-hexileno, y similares.
20

En la presente especificación, "alquenil" significa alquenil lineal o ramificado. En la presente especificación, "alquenil C₂₋₆" significa alquenil que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y "alquenil C₂₋₅" significa alquenil que tiene de 2 a 5 átomos de carbono. Ejemplos del "alquenil" incluyen, pero no se limitan a, etenil (vinil), 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, buta-2,3-dienilo, pentenilo, hexenilo, y similares.
25

En la presente especificación, "alquenileno" significa alquenileno lineal o ramificado. En la presente especificación, "alquenileno C₂₋₃" significa alquenileno que tiene 2 o 3 átomos de carbono. Ejemplos de "alquenileno" incluyen, pero no se limitan a, etenileno (vinileno), 1-propenileno, 2-propenileno, 1-butenileno, 2-butenileno, 3-butenileno, buta-2,3-dienileno, pentenileno, hexenileno, y similares.
30

En la presente especificación, "haloalquil" significa alquilo sustituido por uno o más halógenos, y "haloalquilo de C₁₋₃" significa alquilo de 1 a 3 átomos de carbono sustituido por uno o más halógenos. Ejemplos de "haloalquil" incluyen, pero no se limitan a, trifluorometil, difluorometil, monofluorometil, pentafluoroetil, tetrafluoroetil, monofluoroetil, trifluoroetil, triclorometil, y similares.
35

En la presente especificación, "hidrocarbociclo aromático" significa un hidrocarbociclo

monocíclico o policíclico donde al menos uno de los anillos es un anillo aromático. En la presente especificación, "arilo" significa un grupo derivado de un hidrocarbociclo aromático. "arilo de C₆₋₁₂" significa arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono como átomos miembros del anillo, "monocíclico o bicíclico hidrocarbociclo aromático de C₆₋₁₂" significa monocíclico o bicíclico hidrocarbociclo aromático que contiene de 6 a 12 átomos de carbono como átomos miembros de anillo. Ejemplos del "hidrocarbociclo aromático" incluyen, pero no se limitan a, benceno, indeno, naftaleno, antraceno, y similares. Ejemplos del "arilo" incluyen, pero no se limitan a, fenilo, indenilo, naftilo, antrilo, y similares.

En la presente especificación, "heterociclo aromático" significa un anillo monocíclico o policíclico en donde al menos uno de los anillos es un anillo aromático, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de átomos distintos de carbono, tal como nitrógeno, oxígeno y azufre, como átomos miembros de anillo. En la presente especificación, "heteroarilo" significa un grupo derivado de un heterociclo aromático. The "heteroarilo de 6 a 10 miembros" significa heteroarilo consistente en 6 a 12 átomos miembros del anillo, y "6- to 12-membered monocyclo o bicyclic heterociclo aromático" significa a monocíclico o heterociclo aromático bicíclico consistente de 6 a 12 átomos de miembros de anillo. Ejemplos del "heterociclo aromático" incluyen, pero no se limitan a, tiofeno, pirrolo, pirazol, triazol, oxazol, oxadiazol, tiazol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, quinolina, quinoxalina, benzotiofeno, bencimidazol, benzotriazol, benzofurano, y similares. Ejemplos del "heteroarilo" incluyen, pero no se limitan a, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazilo, pirazinilo, quinolilo, quinoxalilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzofuranilo, y similares.

En la presente especificación, ejemplos del "heteroarilo de 6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros de anillo" incluyen piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, y similares.

En la presente especificación, ejemplos de "heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros de anillo" incluyen, pero no se limitan a, anillos de 6 miembros tal como piridina, pirazina, pirimidina y piridazina; anillos de 7 miembros tal como azepina, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, y 1,4-diazepina; anillos de 8 miembros tal como azocina; anillos de 9 miembros tal como azonina; anillos fusionados de 6/5 miembros tal como indol, isoindol, indazol, bencimidazol e imidazopiridina (incluyendo imidazo[1,2-a]piridina); y anillos fusionados de 6/6 miembros como quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina y cinnolina. En la presente especificación, ejemplos del "heterociclo aromático bicíclico de 9 o 10 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo" incluyen, pero no se limitan a, anillos fusionados de 6/5 miembros tal como indol, isoindol, indazol, bencimidazol, e imidazopiridina (incluyendo imidazo[1,2-a]piridina); y anillos fusionados de 6/6 miembros como

quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina y cinnolina.

En la presente especificación, "anillo cicloalcano" significa un anillo de hidrocarburo que no contiene un enlace insaturado. En la presente especificación, "cicloalquilo" significa un grupo monovalente derivado de un anillo cicloalcano. El "anillo cicloalcano" puede ser un cicloalcano monocíclico, un cicloalcano bicíclico fusionado, un anillo espiro o un cicloalcano puenteado en el que dos átomos no adyacentes del anillo están conectados por un puente de alquileo de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. En la presente especificación, "anillo cicloalcano de C₃₋₇" y "anillo cicloalcano de C₄₋₇" significan anillos cicloalcanos que tienen de 3 a 7 y 4 a 7 átomos de carbono, respectivamente, "cicloalquilo de C₃₋₇" y "cicloalquilo de C₃₋₆" significan cicloalquilos que tienen de 3 a 7 y 3 a 6 átomos de carbono, respectivamente, y "anillo espirocicloalcano de C₅₋₁₂" significa un anillo espirocicloalcano que tiene de 5 a 12 átomos de carbono. Ejemplos del "anillo cicloalcano" incluyen ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano y similares.

En la presente especificación, "cicloalquileo" significa un grupo divalente derivado de un anillo cicloalcano. En la presente especificación, "cicloalquileo C₃₋₆" significa cicloalquileo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de "cicloalquileo" incluyen, pero no se limitan a, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno, y similares.

En la presente especificación, "anillo cicloalqueno" significa un hidrocarbociclo que contiene al menos un doble enlace de carbono-carbono. En la presente especificación, el "anillo de cicloalqueno" puede ser un cicloalqueno monocíclico, un cicloalqueno bicíclico fusionado, o un cicloalqueno puenteado en el cual dos átomos no adyacentes del anillo están conectados por un puente de alquileo de 1, 2, 3, o 4 átomos de carbono. En la presente especificación, el "anillo cicloalqueno de C₃₋₇" significa un anillo cicloalqueno que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, y el "anillo cicloalqueno de C₄₋₇" significa un anillo cicloalqueno que tiene de 4 a 7 átomos de carbono. Ejemplos del "anillo cicloalqueno" incluyen, pero no se limitan a, ciclobuteno, ciclobutadieno, ciclopenteno, ciclopentadieno, ciclohexeno, 1,3-ciclohexadieno, 1,4-ciclohexadieno, ciclohepteno, 1,3-cicloheptadieno, 1,4-cicloheptadieno, cicloheptatrieno, y similares.

En la presente especificación, "anillo heterocicloalcano" significa un anillo saturado que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de átomos distintos de carbono, tal como nitrógeno, oxígeno y azufre, como átomos miembros del anillo. En la presente especificación, "heterocicloalquil" significa un grupo monovalente derivado de un anillo heterocicloalcano. El "anillo heterocicloalcano" puede ser un heterocicloalcano monocíclico, un heterocicloalcano bicíclico condensado, un anillo espiro, o un heterocicloalcano con puente en el cual dos átomos no adyacentes del anillo están conectados por un puente alquileo de 1, 2, 3, o 4 átomos de carbono. En la presente especificación, "anillo heterocicloalcano de 3 a 7 miembros" significa un anillo heterocicloalcano que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y heteroátomos en total como átomos miembros del anillo, "anillo

espiroheterocicloalcano de 5 a 12 miembros" significa a anillo espiroheterocicloalcano que tiene de 5 a 12 átomos de carbono y heteroátomos en total como átomos miembros del anillo, y "heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros" significa a heterocicloalquilo que tiene 3 to 7 átomos de carbono y heteroátomos en total como átomos miembros del anillo. Ejemplos de "heterocicloalquil" incluyen

5 oxiranilo, tiiranilo, aziridinilo, oxetanilo, tietanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piranilo, tetrahidrotiopiranilo, tiopiranilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, 1,4-oxatianilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,4-ditianilo, piperazinilo, 1,4-azatianilo, oxepanilo, tiepanilo, azepanilo, 1,4-dioxepanilo, 1,4-oxatiepanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,4-ditiepanilo, 1,4-tiazepanilo, 1,4-azafosfinanilo, 1,4-diazepanilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrotiazin-3-ilo,

10 tetrahidrotiadiazinilo, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, tetrahidroazepinilo, cromanilo, cremenilo, isoxazolidinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, 7-oxa-1-aza-espiro[4,4]nonanilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, indolinilo, dihidroindolinilo, octahidro-1H-indolilo, octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazinilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, 1,2,5,6-

15 tetrahidropiridinilo, tetrahidro-1H-benzo[d]azepinilo y similares.

En la presente especificación, "anillo heterocicloalqueno" significa un anillo que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de átomos distintos de carbono, tal como nitrógeno, oxígeno, y azufre, y al menos un doble enlace. El "anillo heterocicloalqueno" puede ser un heterocicloalqueno monocíclico, un heterocicloalqueno bicíclico condensado, un anillo espiro, o un

20 heterocicloalqueno puentado en el que dos átomos no adyacentes del anillo están conectados por un puente alquileno de 1, 2, 3, o 4 átomos de carbono. En la presente especificación, "anillo heterocicloalqueno de 3 a 7 miembros" significa un anillo heterocicloalqueno que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y heteroátomos en total como átomos miembros del anillo. Ejemplos del "anillo heterocicloalqueno" incluyen, pero no se limitan a, imidazolina, tetrahidropiridina, dihidropiridina,

25 pirán, tiopirano, dihidropirano, dihidrofurano, dihidropirazina, octahidroquinolina, octahidroisoquinolina, dihidrotiofeno, dihidropirrolina, y similares.

En la presente especificación, a menos que se especifique lo contrario, como es claro para aquellos expertos en la técnica, el símbolo:

[Química 10]

30



significa que está unido al otro lado del papel (configuración α), y el símbolo:

[Química 11]



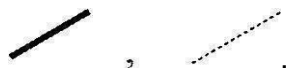
significa que está unido al lado frontal del papel (configuración β).

35

Además, símbolos estereoscópicos con un * (por ejemplo, R*, S*, etc.) indican la

configuración estérica relativa del centro asimétrico. La configuración estérica relativa está representada estructuralmente por el símbolos:

[Química 12]



5 En la presente especificación, "farmacéuticamente aceptable" significa que no tiene toxicidad significativa y puede usarse como una composición farmacéutica. Por lo tanto, en la presente especificación "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal que no tiene toxicidad significativa y puede usarse como una composición farmacéutica.

10 En la presente invención, "(3RS)-3-[5-(4-{{(4R)-4'-{{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidina-2,6-diona" significa el mismo compuesto que "3-{5-[(4-{{(4R)-4'-{{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il}piperidina-2,6-diona".

20 En la presente invención, "(3R)-3-[5-(4-{{(4R)-4'-{{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidina-2,6-diona" significa el mismo compuesto que "(3R)-3-{5-[(4-{{(4R)-4'-{{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il}piperidina-2,6-diona".

25 En la presente invención, "(3S)-3-[5-(4-{{(4R)-4'-{{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidina-2,6-diona" significa el mismo compuesto que "(3S)-3-{5-[(4-{{(4R)-4'-{{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il}piperidina-2,6-diona".

30 En la presente invención, "(3RS)-3-[7-(4-{{(4R)-4'-{{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona" significa el mismo compuesto que "3-{7-[(4-{{(4R)-4'-{{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-

1(2H)-il}piperidina-2,6-diona”.

En la presente invención, “(3R)-3-[7-(4-{[(4R)-4’-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1’-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona” significa el mismo compuesto que “(3R)-3-{7-[(4-{[(4R)-4’-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona”.

En la presente invención, “(3S)-3-[7-(4-{[(4R)-4’-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1’-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona” significa el mismo compuesto que “(3S)-3-{7-[(4-{[(4R)-4’-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona”.

En la presente invención, “(3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-2’-fluoro-4’-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1’-bifenil]-4-carbonil]piperidin-4-il)amino]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona” significa el mismo compuesto que “3-{7-[(1-{[(4R)-2’-fluoro-4’-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}piperidin-4-il)amino]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona”.

En la presente invención, “(3R)-3-[7-(4-{[(4R)-2’-fluoro-4’-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1’-bifenil]-4-carbonil]piperidin-4-il)amino]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona” significa el mismo compuesto que “(3R)-3-{7-[(1-{[(4R)-2’-fluoro-4’-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}piperidin-4-il)amino]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona”.

En la presente invención, “(3S)-3-[7-(4-{[(4R)-2’-fluoro-4’-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1’-bifenil]-4-carbonil]piperidin-4-il)amino]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona” significa el mismo compuesto que “(3S)-3-{7-[(1-{[(4R)-2’-fluoro-4’-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}piperidin-4-il)amino]-2-oxo-5,6-

dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona”.

En la presente invención, “(3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4’-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1’-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona” significa el mismo compuesto que “3-{7-[(4-{[(4R)-4’-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona”.

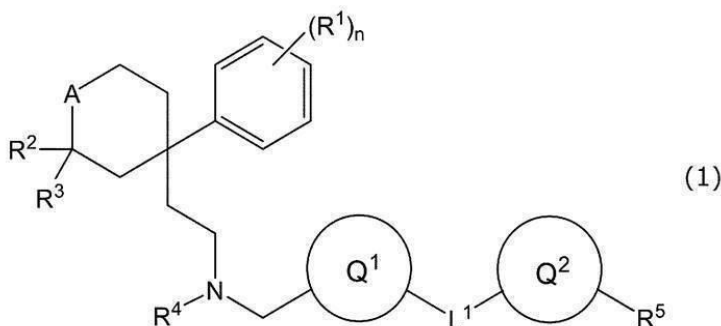
En la presente invención, “(3R)-3-[7-(4-{[(4R)-4’-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1’-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona” significa el mismo compuesto que “(3R)-3-{7-[(4-{[(4R)-4’-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona”.

En la presente invención, “(3S)-3-[7-(4-{[(4R)-4’-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1’-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona” significa el mismo compuesto que “(3S)-3-{7-[(4-{[(4R)-4’-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona”.

<2. Antagonista de SF-1>

En una modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula (1):

[Química 13]



en donde

A es -O-, -S-, -NR^a-, o -CR^bR^c-,

en donde

R^a es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

R^b y R^c son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

5 el alquilo antes mencionado es no sustituido o sustituido por 1 a 3 halógenos, cada R^1 en el número de n es independientemente halógeno, hidroxí, -CN, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquénilo de 2 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -N(H)-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, -N(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)₂, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

10 en donde

el alquilo y alquénilo antes mencionados son cada uno independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 halógenos,

el cicloalquilo y heterocicloalquilo antes mencionados son cada uno independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono no sustituido, y haloalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

el heterocicloalquilo antes mencionado tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, y azufre como átomos miembros del anillo,

20 R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquénilo de 2 a 6 átomos de carbono,

en donde

el alquilo y alquénilo antes mencionados son cada uno independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 halógenos,

25 R^4 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -C(=O)- R^d (R^d indica alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquénilo de 2 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo de 6 a 12 átomos de carbono, o heteroarilo de 6 a 10 miembros,

en donde

30 el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono antes mencionado es no sustituido o sustituido por 1 a 3 halógenos, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

el arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo antes mencionados son cada uno independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono no sustituido, y haloalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

35 el heteroarilo y heterocicloalquilo antes mencionados tienen 1 o 2 heteroátomos

seleccionados de oxígeno, nitrógeno, y azufre como átomos miembros del anillo,

anillo Q¹ es un hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 átomos de carbono, un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 miembros, un anillo cicloalcano de 3 a 7 átomos de carbono, un anillo heterocicloalcano de 3 a 7 miembros, un anillo cicloalqueno de 3 a 7 átomos de carbono, o un anillo heterocicloalqueno de 3 a 7 miembros,

en donde

el hidrocarbociclo aromático, heterociclo aromático, el anillo cicloalcano, el anillo heterocicloalcano, el anillo cicloalqueno, y anillo heterocicloalqueno antes mencionados son cada uno independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono no sustituido, y haloalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

el heterociclo aromático, el anillo heterocicloalcano, y anillo heterocicloalqueno antes mencionado tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, y azufre como átomos miembros del anillo,

L¹ es un enlace simple, -O-, -S-, -NH-, alquileo de 1 a 3 átomos de carbono, alquenileno de 2 a 3 átomos de carbono, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)O-, o -OC(=O)-,

en donde

el alquileo y alquenileno antes mencionados son cada uno independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 halógenos,

anillo Q² es un hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 átomos de carbono, un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 miembros, un anillo cicloalcano de 3 a 7 átomos de carbono, un anillo heterocicloalcano de 3 a 7 miembros, un anillo cicloalqueno de 3 a 7 átomos de carbono, un anillo heterocicloalqueno de 3 a 7 miembros, un anillo espirocicloalcano de 5 a 12 átomos de carbono, o un anillo espiroheterocicloalcano de 5 a 12 miembros,

en donde

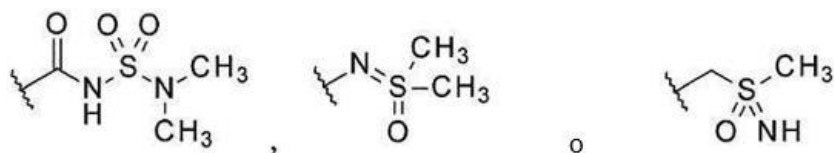
el hidrocarbociclo aromático, heterociclo aromático, el anillo cicloalcano, el anillo heterocicloalcano, el anillo cicloalqueno, el anillo heterocicloalqueno, el anillo espirocicloalcano, y anillo espiroheterocicloalcano antes mencionados son cada uno independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono no sustituido, y haloalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

el heterociclo aromático, el anillo heterocicloalcano, el anillo heterocicloalqueno, y anillo espiroheterocicloalcano antes mencionados tienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, y azufre como átomos miembros del anillo,

R⁵ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, carboxi, hidroxí, o

un grupo representado por la siguiente fórmula:

[Química 14]



en donde

5 el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono antes mencionado es no sustituido o sustituido por 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en carboxi, hidroxi, y -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y

n es un número entero de 0 a 3,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 En una modalidad de la presente invención, A en la fórmula (1) antes mencionada es -O-, -S-, o -CR^bR^c-, preferiblemente -O- o -CR^bR^c-, más preferiblemente -O- o -CF₂-, particularmente preferiblemente -O-.

En una modalidad de la presente invención, R^a en la fórmula (1) antes mencionada es hidrógeno o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, preferiblemente hidrógeno o metilo, más preferiblemente hidrógeno.

15 En una modalidad de la presente invención, R^b y R^c en la fórmula (1) antes mencionada son cada uno independientemente hidrógeno o halógeno, preferiblemente halógeno, más preferiblemente F.

En una modalidad de la presente invención, cada R¹ en el número de n en la fórmula (1) antes mencionada es independientemente halógeno, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -
 20 N(H)-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, -N(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)₂ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros (el heterocicloalquilo antes mencionado tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo). En otra modalidad de la presente invención, cada R¹ en el número de n en la fórmula (1) antes mencionada es independientemente halógeno, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos, -N(H)-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, -
 25 N(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)₂ o heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono que tiene un átomo de nitrógeno como un átomo de miembro de anillo, preferiblemente -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos, -N(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)₂ o heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono que tiene un átomo de nitrógeno como un átomo de miembro de anillo, más preferiblemente -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente
 30 sustituido por 1 a 3 halógenos, además preferiblemente -O-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, muy preferiblemente metoxi.

En una modalidad de la presente invención, R² en la fórmula (1) antes mencionada es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

más preferiblemente metilo o etilo, además preferiblemente metilo.

En una modalidad de la presente invención, R^3 en la fórmula (1) antes mencionada es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, más preferiblemente metilo o etilo, además preferiblemente metilo.

5 En una modalidad de la presente invención, R^4 en la fórmula (1) antes mencionada es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que es no sustituido o sustituido por cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, $-C(=O)$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o heteroarilo de 6 a 10 miembros (el heteroarilo antes mencionado tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo). En otra modalidad de la presente invención, R^4 en la fórmula (1) antes mencionada es alquilo de 1 a 6
10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos, $-C(=O)$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos, cicloalquilmetilo de 3 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un trifluorometilo, o heteroarilo de 6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo (el heteroarilo es opcionalmente sustituido por un halógeno), preferiblemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3
15 halógenos, $-C(=O)$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos, o heteroarilo de 6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo (el heteroarilo es opcionalmente sustituido por un halógeno), más preferiblemente 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropilo, o $-C(=O)$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos, muy preferiblemente 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropilo.

20 En una modalidad de la presente invención, el anillo Q^1 en la fórmula (1) antes mencionada es un hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 átomos de carbono, un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 miembros (el heterociclo aromático tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo), un anillo cicloalcano de 3 a 7 átomos de carbono, o un anillo cicloalqueno de 3 a 7 átomos de carbono. En otra modalidad de la presente
25 invención, el anillo Q^1 en la fórmula (1) antes mencionada es un anillo benceno que opcionalmente tiene 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo, un anillo cicloalcano de 4 a 7 átomos de carbono, o un anillo cicloalqueno de 4 a 7 átomos de carbono, preferiblemente un anillo benceno que
30 opcionalmente tiene un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o un anillo piridina, más preferiblemente un anillo benceno que opcionalmente tiene un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, particularmente preferiblemente un anillo benceno.

En una modalidad de la presente invención, L^1 en la fórmula (1) antes mencionada es
35 preferiblemente un enlace simple, $-O-$, alquilenos de 1 a 3 átomos de carbono, o $-C(=O)-$, más

preferiblemente un enlace simple, -O-, -CH₂- o -C(=O)-, además preferiblemente un enlace simple, -O-, o -C(=O)-, particularmente preferiblemente un enlace simple.

En una modalidad de la presente invención, el anillo Q² en la fórmula (1) antes mencionada es un hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 átomos de carbono, un anillo cicloalcano de 3 a 7 átomos de carbono, un anillo heterocicloalcano de 3 a 7 miembros (el anillo heterocicloalcano antes mencionado tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo), un anillo cicloalqueno de 3 a 7 átomos de carbono, o un anillo espiroheterocicloalcano de 5 a 12 miembros (el anillo espiroheterocicloalcano antes mencionado tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo). En otra modalidad de la presente invención, el anillo Q² en la fórmula (1) antes mencionada es un anillo benceno opcionalmente sustituido por un halógeno, un anillo cicloalcano de 4 a 7 átomos de carbono, un anillo cicloalqueno de 4 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un halógeno, un anillo piperidina, o un anillo 7-azaespiro[3.5]nonano, preferiblemente un anillo benceno, un anillo cicloalcano de 4 a 7 átomos de carbono, o un anillo cicloalqueno de 4 a 7 átomos de carbono, además preferiblemente un anillo cicloalqueno de 4 a 7 átomos de carbono.

En una modalidad de la presente invención, R⁵ en la fórmula (1) antes mencionada es preferiblemente carboxi o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en carboxi, hidroxí y -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente carboxi o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste en carboxi y hidroxí, además preferiblemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste en carboxi y hidroxí.

En una modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (1) antes mencionada o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

A es -O-,

R² es metilo,

R³ es metilo,

R⁴ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos, -C(=O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos o heteroarilo de 6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo (el heteroarilo es opcionalmente sustituido por un halógeno),

anillo Q¹ es un anillo benceno que opcionalmente tiene un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un anillo piridina,

L¹ es un enlace simple, -O- o -C(=O)-, y

anillo Q² es un anillo benceno, un anillo cicloalcano de 4 a 7 átomos de carbono, o un

anillo cicloalqueno de 4 a 7 átomos de carbono.

En otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (1) antes mencionada, en donde

R¹ es metoxi, y

5

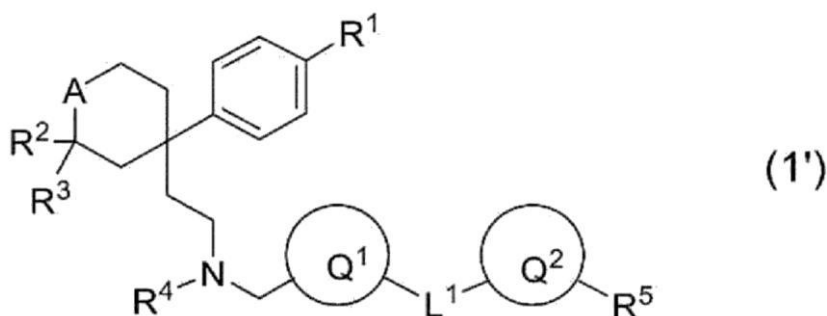
R⁴ es 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra modalidad de la presente invención, un compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos es un compuesto representado por la siguiente fórmula (1') o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Por lo tanto, en una

10 modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la siguiente fórmula (1'):

[Química 15]



en donde

A es -O- o -CF₂-,

15

R¹ es halógeno, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos, -N(H)-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, -N(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)₂ o heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono que tiene un átomo de nitrógeno como un átomo de miembro de anillo,

20 R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

R⁴ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos, -C(=O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos, cicloalquilmetilo de 3 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un trifluorometilo o heteroarilo de 6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo (el heteroarilo es opcionalmente sustituido por un halógeno),

25

anillo Q¹ es un anillo benceno que opcionalmente tiene 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos

miembros del anillo, un anillo cicloalcano de 4 a 7 átomos de carbono, o un anillo cicloalqueno de 4 a 7 átomos de carbono,

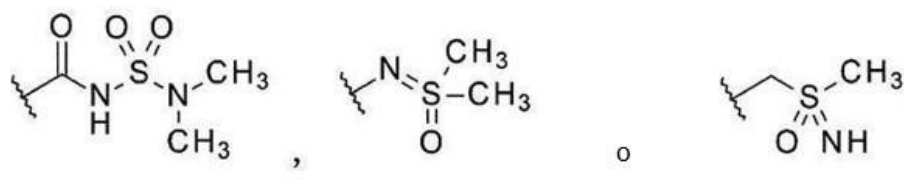
L^1 es un enlace simple, $-O-$, $-CH_2-$, o $-C(=O)-$,

anillo Q^2 es un anillo benceno opcionalmente sustituido por un halógeno, un anillo cicloalcano de 4 a 7 átomos de carbono, un anillo cicloalqueno de 4 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un halógeno, un anillo piperidina, o un anillo 7-azaespiro[3.5]nonano, y

R^5 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente que tiene 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en carboxi, hidroxi y $-O$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, carboxi, hidroxi, o un grupo representado por la siguiente fórmula:

10

[Química 16]



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Ya que la fórmula (1') corresponde a un concepto inferior de la fórmula (1), las definiciones, explicaciones, modalidades preferidas, y similares de cada grupo en la fórmula (1) en lo anterior aplican en su totalidad a cada grupo en la fórmula (1'). También, en la presente especificación cuando "un compuesto representado por la fórmula (1)" se menciona sin ninguna reserva particular, esto significa un concepto que también incluye "un compuesto representado por la fórmula (1')", en otras palabras, "compuestos representados por la fórmula (1) y la fórmula (1')".

En otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la formula (1') antes mencionada o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

A es $-O-$,

R^2 es metilo,

R^3 es metilo,

R^4 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos, $-C(=O)$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos o heteroarilo de 6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo (el heteroarilo es opcionalmente sustituido por un halógeno),

anillo Q^1 es un anillo benceno que opcionalmente tiene un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un anillo piridina,

30

L^1 es un enlace simple, $-O-$ o $-C(=O)-$, y

anillo Q^2 es un anillo benceno, un anillo cicloalcano de 4 a 7 átomos de carbono, o un anillo cicloalqueno de 4 a 7 átomos de carbono.

Incluso en otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la formula (1') antes mencionada o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

R¹ es metoxi, y

R⁴ es 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropilo.

5 Incluso en otra modalidad de la presente invención, se proporciona cualquier compuesto seleccionado del siguiente grupo:

ácido trans-4-(4-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenoxi)ciclohexanocarboxílico,

10 ácido 2-[4-(4-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenoxi)fenil]propanoico,

ácido {trans-4-[(5-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}piridin-2-il)oxi]ciclohexil}acético,

ácido [trans-4-(4-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenoxi)ciclohexil]acético,

15 ácido (4R)-2'-fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-carboxílico,

[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-il]metanol, y

20 4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Todos estos compuestos corresponden a los compuestos representados por la fórmula (1) antes mencionada y la fórmula (1') o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 <3. Molécula polifuncional>

Como se describió anteriormente, ya que el compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la presente invención tiene actividad antagonista de SF-1, puede usarse como una estructura parcial en una molécula más grande (por ejemplo, molécula polifuncional) al combinarse con otros restos funcionales. En particular, ya que el

30 compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la presente invención se une específicamente a SF-1, también puede usarse como un resto de unión a SF-1 en una molécula más grande (por ejemplo, molécula polifuncional) al combinarse con otros restos funcionales.

Por lo tanto, en una modalidad de la presente invención, se proporciona una molécula

35 polifuncional que contiene el resto que corresponde a un compuesto representado por la fórmula (1)

antes mencionada o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Ya que un compuesto representado por la fórmula (1) en sí es una estructura completa, cuando se enlaza a otra estructura parcial, es necesario remover un átomo o grupo atómico específico de cualquier posición en el compuesto. Por ejemplo, cuando un grupo carboxi presente en el extremo del compuesto representado por la fórmula (1) se enlaza a un grupo amino en otra estructura parcial mediante condensación por deshidratación, la "parte correspondiente al compuesto representado por la fórmula (1)" en la molécula después del enlace es estructuralmente diferente del compuesto representado por la fórmula (1) en cuanto a que se ha removido la parte "-OH" del grupo carboxi. En la presente especificación, un compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la cual un átomo o grupo atómico específico ha sido removido debido a la reacción de enlace se denomina como un "resto que corresponde a un compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos".

El punto de enlace cuando enlaza el compuesto representado por la fórmula (1) a otra estructura parcial (por ejemplo, resto de unión a ligasa E3 o una porción enlazadora para enlazar al resto de unión a ligasa E3) particularmente no está limitado siempre y cuando mantenga la función del compuesto representado por la fórmula (1), particularmente actividad inhibidora de SF-1y y Actividad de unión a SF-1, y preferiblemente cualquier posición en R⁵. Por lo tanto, en una modalidad de la presente invención, la molécula polifuncional de la presente invención tiene un resto que corresponde a un compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos enlazada directamente a otro resto funcional en cualquier posición en R⁵ o enlazada a través de un enlazador. Cualquier posición en R⁵ es preferiblemente un resto carboxi o un resto amina en R⁵.

En la presente invención, "molécula polifuncional" significa una molécula que incluye un resto que tiene dos o más funciones (funcionalidades) específicas. Como se describió anteriormente, ya que el resto que corresponde al compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la presente invención tiene actividad antagonista de SF-1 y actividad de unión a SF-1, la molécula polifuncional de la presente invención incluye al menos otro resto funcional que tiene una función específica. Cuando se involucra otro resto funcional, la molécula polifuncional de la presente invención es "una molécula bifuncional", y cuando se involucran 2, 3, o 4 otros restos funcionales, la molécula polifuncional de la presente invención es una "molécula trifuncional", "molécula tetrafuncional", o "molécula pentafuncional", respectivamente. En una modalidad de la presente invención, la molécula polifuncional de la presente invención es una molécula bifuncional, una molécula trifuncional, una molécula tetrafuncional, o una molécula pentafuncional, preferiblemente una molécula bifuncional, una molécula trifuncional, o una molécula tetrafuncional, más preferiblemente una molécula bifuncional o una molécula trifuncional,

particularmente preferiblemente una molécula bifuncional. El otro resto funcional puede ser un resto que tiene la misma función que el resto que corresponde al compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o puede ser un resto que tiene una función diferente. Por lo tanto, en una modalidad de la presente invención, la molécula polifuncional es una molécula homopolifuncional, y en otra modalidad, la molécula polifuncional es una molécula heteropolifuncional. En una modalidad de la presente invención, la molécula polifuncional de la presente invención es preferiblemente una molécula heterobifuncional o una molécula heterotrifuncional, más preferiblemente una molécula heterobifuncional.

El otro resto funcional contenido en la molécula polifuncional de la presente invención particularmente no está limitado, y es preferiblemente uno que se espera razonablemente que tenga un efecto benéfico cuando se enlaza a un resto que tiene actividad inhibidora/de unión a SF-1, tal como mejorar o complementar la actividad del mismo. Ejemplos de tal otro resto funcional incluyen, pero no se limitan a, un resto de unión a ligasa E3 (o resto de reclutamiento de ligasa E3), un resto de reclutamiento de autofagia, un resto de reclutamiento de lisosomas, un resto de reclutamiento de cinasas, un resto de reclutamiento de fosfatasa, un resto de reclutamiento de glicosiltransferasas, resto de reclutamiento de acetiltransferasa, ADC, y similares. Además, tal otro resto funcional puede ser, por ejemplo, una sustancia que es útil exclusivamente en aplicaciones de investigación, tal como marcadores moleculares específicos y etiquetas radiactivas, o un sustituyente funcional para convertir el compuesto de fórmula (1) en un profármaco.

En la presente invención, "resto de unión" (por ejemplo, "resto de unión a ligasa E3") significa un resto que se une a una diana (por ejemplo, "ligasa E3"), y "resto de reclutamiento" (por ejemplo, "resto de reclutamiento de ligasa E3") significa un resto que permite el reclutamiento de una diana (por ejemplo, "ligasa E3"). Dado que un resto que se une a un objetivo puede usarse para reclutar el objetivo, en un aspecto de la presente invención, "resto de unión" y "resto de reclutamiento" se usan indistintamente.

<4. resto de unión a ligasa E3>

En la presente invención, "ligase E3" (o "ligasa de ubiquitina E3") significa una proteína que recluta una enzima de unión a ubiquitina E2 cargada con ubiquitina, reconoce un sustrato proteico y ayuda o cataliza directamente la transferencia de ubiquitina desde la proteína E2 al sustrato. Una molécula polifuncional en la cual un resto que corresponde al compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la presente invención se enlaza a un resto de unión a ligasa E3 puede inducir degradación de SF-1. Por lo tanto, en una modalidad de la presente invención, se proporciona una molécula polifuncional que contiene un resto que corresponde al compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la presente invención, y otro resto funcional, en donde el resto que corresponde al

compuesto mencionado anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se enlaza directamente a otro resto funcional en cualquier posición en R⁵ o se enlaza a través de un enlazador, y el otro resto funcional es un resto de unión a ligasa E3. Sin pretender limitarse a la teoría, se cree que cuando una molécula polifuncional en la cual un resto que corresponde al compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la presente invención se enlaza a un resto de unión a ligasa E3 se administra a un cuerpo vivo, la molécula polifuncional recluta tanto SF-1 como E3 ligasa para formar un complejo ternario que consiste en SF-1, E3 ligasa y la molécula polifuncional, y coloca SF-1 y ligasa E3 muy cerca uno del otro para ubiquitinar SF-1. Dado que el SF-1 ubiquitinado es degradado por el sistema de proteasoma endógeno, se considera que la molécula polifuncional de la presente invención que contiene un resto de unión a ligasa E3 es capaz de inducir una degradación específica de SF-1.

La tecnología de inducir la degradación de una proteína diana mediante una molécula heterobifuncional en la cual una porción de unión que se une a la proteína diana (también llamada Proteína de Interés (POI)) y una porción de unión que se une a una ligasa E3 están unidas mediante un conector apropiado se denomina colectivamente Degradación Dirigida de Proteínas (TPD). Se han publicado muchos informes sobre esta tecnología en cuanto al tipo de ligasa E3 a la que se dirige, varias porciones de unión a la ligasa E3 adecuadas para reclutar la ligasa E3, estructuras de conectores adecuadas para unir la POI y la porción de unión a la ligasa E3, teorías técnicas para el diseño de dichas estructuras de conectores, y similares (por ejemplo, Literatura de Patentes 1 a 9, Literatura de No de Patentes 7 a 9). La presente invención reporta por primera vez que dicha tal plataforma TPD puede dirigirse a SF-1 e inducir su degradación, y en particular presenta una nueva porción de unión a la POI en dicha plataforma TPD.

En la plataforma TPD, el resto de unión a POI y el resto de unión a ligasa E3 desempeñan cada uno un papel casi independiente y separado, y por lo tanto, cuando se combina cada bloque (parte) que ha demostrado funcionar, existe una alta probabilidad de que se obtenga el efecto deseado. Por lo tanto, como el resto de unión a ligasa E3 (o combinación de resto de unión a ligasa y porción conectora) en la molécula polifuncional de la presente invención, cualquier resto de unión a ligasa E3 (o combinación de resto de unión a ligasa y porción conectora) de cualquier degradador de proteína objetivo que se haya confirmado que es útil, por ejemplo, el resto de unión a ligasa E3 (o combinación de resto de unión a ligasa y porción conectora) descrito en Literatura de Patentes 1 a 9, Literatura de No Patentes 7 a 9 se puede aplicar. Además, el resto de unión a ligasa E3 (o combinación de resto de unión a ligasa y porción enlazadora) en una molécula heterobifuncional tal como ARV-471, ARV-110, CFT8634, CFT7455, CFT1946, ARV-766, AR-LDD, GT20029, NX-2127, HSK29116, BGB-16673, También se pueden aplicar DT-2216, FHD-609, LNK01002, KT-474, KT-413, NX-5948, KT-333, CG001419, CFT8919 y similares, que se ha reportado que han sido sometidos a

ensayos clínicos o preclínicos. En otras palabras, cuando un resto que corresponde al compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la presente invención se enlaza a un resto de unión a ligasa E3 (o combinación de resto de unión a ligasa y porción enlazadora) de cualquier degradador de proteína objetivo que hasta ahora se haya confirmado que es útil, por ejemplo, restos de unión a ligasa E3 (o combinaciones de resto de unión a ligasa y porción enlazadora) descritos en la Literatura de Patentes 1 a 8, Literatura de No Patentes 7 a 9 y similares o el resto de unión a ligasa E3 (o combinación de resto de unión a ligasa y porción enlazadora) en una molécula heterobifuncional tal como ARV-471, ARV-110, CFT8634, CFT7455, CFT1946, ARV-766, AR-LDD, GT20029, NX-2127, HSK29116, BGB-16673, DT-2216, FHD-609, LNK01002, KT-474, KT-413, NX-5948, KT-333, CG001419, CFT8919 y similares, se puede esperar razonablemente que se pueda obtener una molécula polifuncional (particularmente molécula heterobifuncional) que tenga la actividad de degradación de SF-1 deseada, aunque el grado de actividad puede diferir.

Hasta la fecha se han identificado más de 600 tipos de ligasas E3, pero solo un número limitado se ha utilizado en plataformas TPD. La ligasa E3 dirigida por la molécula polifuncional de la presente invención particularmente no está limitada. En una modalidad de la presente invención, la ligasa E3 dirigida por la molécula polifuncional de la presente invención incluye cereblon (CRBN), Von Hippel-Lindau (VHL), inhibidor celular de la proteína de apoptosis (cIAP), factor 11 asociado a DDB1 y CUL4 (DCAF11), factor 15 asociado a DDB1 y CUL4 (DCAF15), factor 16 asociado a DDB1 y CUL4 (DCAF16), homólogo de doble minuto 2 de ratón. (MDM2), proteína 1 asociada a ECH similar a Kelch (KEAP1), proteína de RING finger 4 (RNF4), proteína de RING finger 114 (RNF114), receptor de hidrocarburos Aro (AhR), y homólogo B de Fem-1 (FEM1B), preferiblemente CRBN, VHL, o cIAP, más preferiblemente CRBN o VHL, además preferiblemente CRBN. Por lo tanto, en una modalidad de la presente invención, el resto de unión a ligasa E3 es resto de unión a CRBN, resto de unión a VHL, resto de unión a cIAP, resto de unión a DCAF11, resto de unión a DCAF15, resto de unión a DCAF16, resto de unión a MDM2, resto de unión a KEAP1, resto de unión a RNF4, resto de unión a RNF114, resto de unión a AhR, o Resto de enlace FEM1B, preferiblemente resto de enlace CRBN, resto de enlace VHL, o resto de enlace cIAP, más preferiblemente resto de enlace CRBN o resto de enlace VHL, además preferiblemente resto de enlace CRBN.

Como el "resto de unión a CRBN" en la presente invención, cualquier resto compuesto que tenga cualquier estructura puede usarse sin limitación siempre que exhiba la capacidad de unión deseada a CRBN. Por ejemplo, se pueden ejemplificar los restos de unión a CRBN descritos en la Literatura de Patentes 1 a 9 y Literatura de No Patentes 7 a 9. Por ejemplo, se sabe que la talidomida, la lenalidomida y la pomalidomida, que son derivados de las mismas, exhiben capacidad de unión a CRBN. Por lo tanto, en una modalidad de la presente invención, el resto de unión a CRBN se selecciona entre talidomida, lenalidomida, pomalidomida, derivados de talidomida, derivados de lenalidomida y

derivados de pomalidomida. En la presente invención, el "derivado" en el contexto de una molécula de unión al ligando E3 significa una molécula que tiene una diferencia estructural con respecto a la molécula original (molécula de unión al ligando E3), pero mantiene la actividad de unión prevista a la ligasa E3 diana o tiene una mayor actividad de unión a la ligasa E3 diana. Como degradador de proteínas dirigido que contiene una quimera de restablecimiento o proteólisis de unión a CRBN (PROTAC), los compuestos denominados ARV-471, ARV-110, CFT8634, CFT7455, CFT1946, AR-LDD, NX-2127, KT-413, NX-5948, CG001419 y CFT8919 se han sometido a ensayos clínicos. ensayos preclínicos. Por lo tanto, en una modalidad de la presente invención, el resto de unión a CRBN puede ser el resto de unión a CRBN en estos compuestos.

10 En una modalidad de la presente invención, el resto de unión a ligasa E3 (resto de unión a CRBN) en la presente invención puede ser en indicado en Literatura Distinta de la de Patentes 9.

 En una modalidad de la presente invención, el resto de unión a VHL incluye VH032 (J. D. Sander y J. K. Joung, *Nat. Biotechnol.*, 2014, 32, 347-355), VH101 (M. Toure y C. M. Crews, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2016, 55, 1966-1973), VH298 (S. L. Schreiber, *Cell*, 2021, 184, 3-9), y derivados de estos.

 En una modalidad de la presente invención, el resto de unión a cIAP incluye MeBS (J. A. Doudna y E. Charpentier, *Science*, 2014, 346, 1258096), MV1 (Y. Fedorov, y otros, *RNA*, 2006, 12, 1188-1196), LCL161 (A. L. Jackson, y otros, J. Burchard, M. Mao, B. Li, G. Cavet y P. S. Linsley, *Nat. Biotechnol.*, 2003, 21, 635-637), y derivados de estos.

 En una modalidad de la presente invención, el resto de unión a DCAF11 incluye los ligandos descritos en S. Khan, X. y otros, *Nat. Med.*, 2019, 25, 1938-1947, y derivados de los mismos.

 En una modalidad de la presente invención, el resto de unión a DCAF15 incluye E7820 (L. Snyder, *American Association for Cancer Research Annual Meeting*, abril 2021) y un derivado de los mismos.

 En una modalidad de la presente invención, el resto de unión a DCAF16 incluye KB02 (G. Weng, y otros, *Nucleic Acids Res.*, 2021, 49, D1381-D1387) y un derivado de los mismos.

 En una modalidad de la presente invención, el resto de unión a MDM2 incluye Nutlin-3a (J. S. Lazo y E. R. Sharlow, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2016, 56, 23-40), Idasanutlin (L. Jin, W. Wang y G. Fang, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2014, 54, 435-456), y derivados de estos.

 En una modalidad de la presente invención, el resto de unión a KEAP1 incluye CDDO (R. G. Guenette, y otros, *Chem. Soc. Rev.*, 2022, 51, 5740-5756), los ligandos descritos en L. Snyder, *American Association for Cancer Research Annual Meeting*, abril 2021, y derivados de estos.

 En una modalidad de la presente invención, el resto de unión a RNF4 incluye CCW-16 (I. Susic, y otros, *Chem. Soc. Rev.*, 2022, 51, 3487-3534) y un derivado de los mismos.

En una modalidad de la presente invención, el resto de unión a RNF114 incluye Nimbolide (M. Bekes, y otros, *Nat. Rev. Drug Discovery*, 2022, 21, 181-200), EN219 (M. He, y otros, *Signal Transduction Targeted Ther.*, 2022, 7, 181), y derivados de estos.

En una modalidad de la presente invención, el resto de unión a AhR incluye beta-NF
5 (K. Li y C. M. Crews, *Chem. Soc. Rev.*, 2022, 51, 5214-5236), y un derivado de los mismos.

En una modalidad de la presente invención, el resto de unión a FEM1B incluye EN106
(M. He, y otros, *Front. Cell Dev. Biol.*, 2021, 9, 685106), y un derivado de los mismos.

Como el resto de unión a ligasa E3 en la presente invención, puede adoptarse
cualquiera de las estructuras definida como "R⁶" en una fórmula representada por la fórmula formula
10 (2) mencionada a continuación.

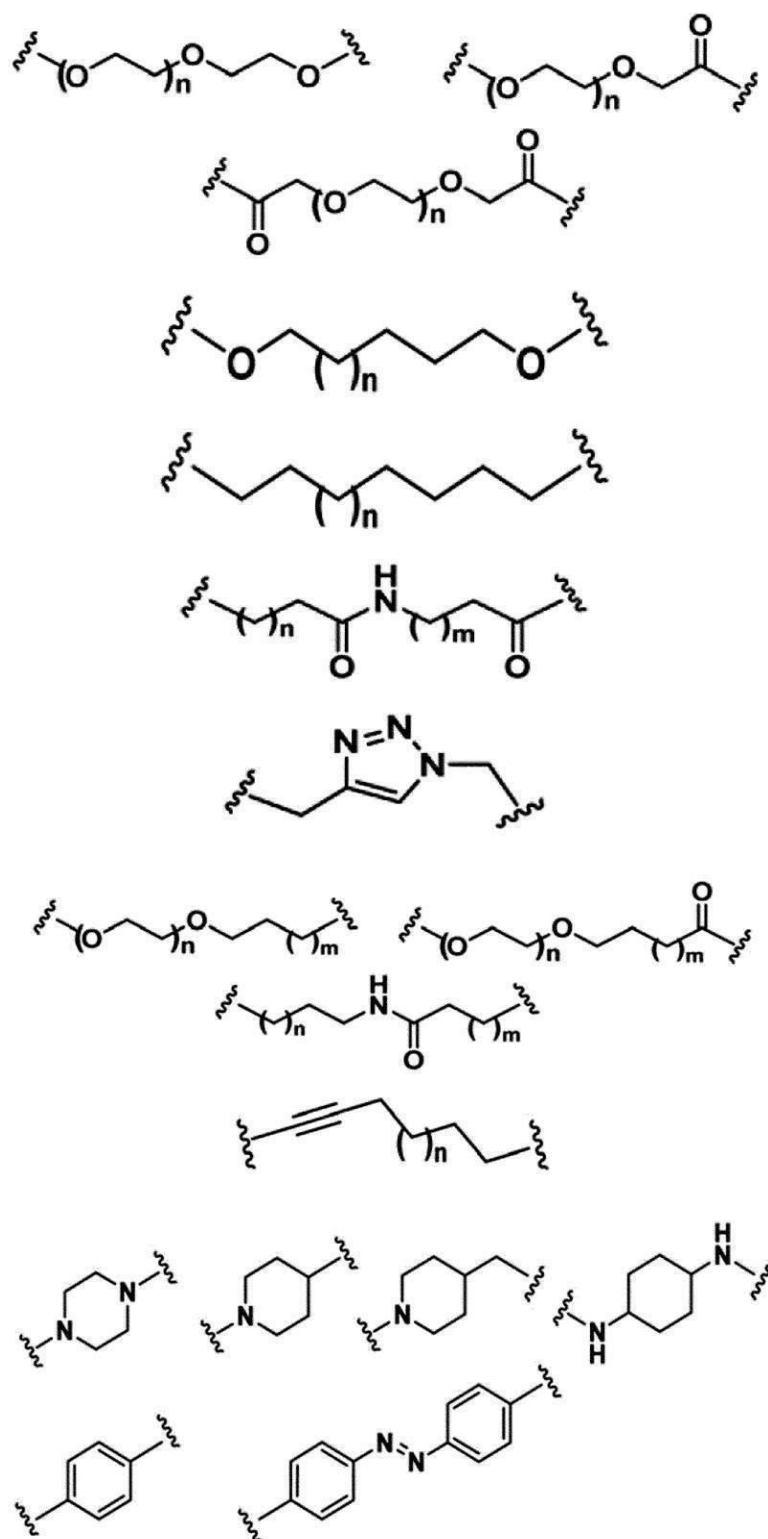
<5. Enlazador>

En la molécula polifuncional de la presente invención, el resto que corresponde a un
compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos
puede enlazarse directamente a otro resto funcional siempre y cuando se enlace la función deseada
15 (por ejemplo, actividad inhibidora de SF-1y o actividad de degradación de SF-1), pero se enlaza
preferiblemente a través de un enlazador. Por lo tanto, en una modalidad de la presente invención,
se proporciona una molécula polifuncional en la cual el resto que corresponde a un compuesto
representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y otro resto
funcional (por ejemplo, resto de unión a ligasa E3) están directamente enlazados o enlazados a través
20 de un enlazador, preferiblemente enlazado a través de un enlazador. El enlazador usado en la molécula
polifuncional de la presente invención particularmente no está limitado siempre y cuando no afecte la
función deseada (por ejemplo, actividad inhibidora de SF-1y o actividad de degradación de SF-1). Por
lo tanto, puede usarse cualquier enlazador que tiene una estructura que se espera razonablemente
que no afecte la función deseada (por ejemplo, actividad inhibidora de SF-1y o actividad de
25 degradación de SF-1).

Como se describió anteriormente, en la plataforma TPD, se sabe que la composición
y longitud del conector puede afectar la formación de un complejo ternario de POI/molécula
heterobifuncional/ligasa de E3, la actividad de inducción de degradación de POI, y la selectividad del
objetivo. Existen muchos reportes sobre estructuras de enlace utilizadas en degradadores de proteínas
30 específicos y teorías técnicas para diseñarlas y optimizarlas (por ejemplo, Literatura de Patentes 1 a
8, Literatura de No Patentes 7 a 9). Como se describió anteriormente, la presente invención presenta
un POI de resto de unión novedoso que puede usarse en dicha plataforma TPD. Por lo tanto, cuando
se adopta un enlazador cuya eficacia ya ha sido probada, existe una alta probabilidad de que se
obtenga el efecto deseado. Por lo tanto, en una modalidad de la presente invención, como la porción
35 enlazadora en la molécula polifuncional de la presente invención, cualquiera de las porciones

enlazadoras de degradadores de proteínas dirigidos que se ha confirmado que son útiles, por ejemplo, las porciones enlazadoras divulgadas en la Literatura de Patentes 1 a 8, Literatura de No Patentes 7 a 9 o las porciones enlazadoras de ARV-471, ARV-110, CFT8634, ARV-766, AR-LDD, GT20029, NX-2127, HSK29116, BGB-16673, DT-2216, FHD-609, LNK01002, KT-474, KT-413, NX-5948, KT-333, CG001419, 5 CFT7455, CFT1946, o CFT8919 que se han reportado pueden estar sometidas a ensayos clínicos o ensayos preclínicos. En una modalidad de la presente invención, por ejemplo, el conector puede seleccionarse de las estructuras de conector mostradas en Literatura de No Patente 8, Cuadro 2, específicamente, aquellas que tienen cualquier motivo estructural representado por la siguiente fórmula:

10 [Química 17]



en donde n y m indican cada uno independientemente un número entero de 1 a 10. Generalmente, se sabe que el uso de un enlazador demasiado corto tiende a disminuir la eficiencia de formación de un complejo ternario (POI/molécula heterobifuncional/ligasa E3), y a su vez, aumentar

la directividad de formación de un complejo binario (POI/molécula heterobifuncional o molécula heterobifuncional/ligasa E3). Por otro lado, se sabe que el uso de un enlazador demasiado largo tiende a aumentar el grado de libertad espacial, disminuir la eficiencia de formación de un complejo ternario, y también disminuir la estabilidad de toda la molécula. Por lo tanto, es preferible adoptar un enlazador de una longitud apropiada en la presente invención. A partir de los aspectos antes mencionados, en una modalidad de la presente invención, n y m en la fórmula antes mencionada son cada uno independientemente un número entero de 1 a 5; en otra modalidad de la presente invención, n y m en la fórmula antes mencionada son cada uno independientemente un número entero de 1 a 4; incluso en otra modalidad de la presente invención, n y m en la fórmula antes mencionada son cada uno independientemente un número entero de 1 a 3; incluso en otra modalidad de la presente invención, n y m en la fórmula antes mencionada son cada uno independientemente un número entero de 1 o 2.

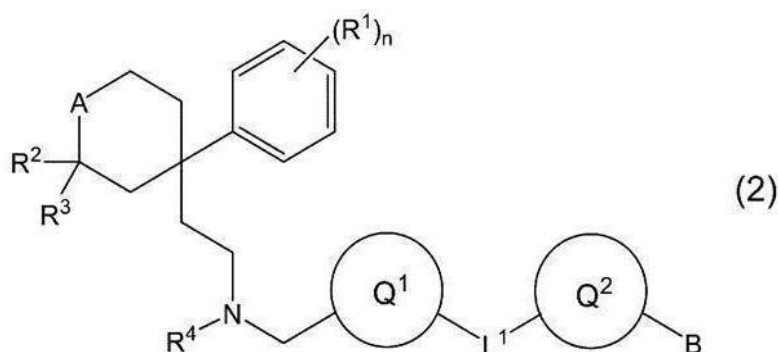
En la plataforma TPD, se sabe que la posición de unión entre el enlazador y el POI, o el enlazador y la ligasa E3 también puede afectar la formación de un complejo ternario de POI/molécula heterobifuncional/ligasa E3, la actividad de inducción de degradación del POI, y la selectividad diana. Con respecto a la posición de unión del enlazador, generalmente se considera esencial que el enlazador no esté enlazado al sitio activo principal en el resto de unión a POI y el resto de unión a ligasa E3, y que el enlazador se enlaza a un sitio expuesto al solvente en el resto de unión a POI y el resto de unión a ligasa E3. A partir de tales aspectos, en la molécula polifuncional de la presente invención, el resto que corresponde a un compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se enlaza preferiblemente al enlazador en cualquier posición en R⁵, y se enlaza, en particular, preferiblemente al enlazador en el resto carboxi o amina en R⁵. Además, el resto de unión del enlazador y el resto de unión a ligasa E3 se selecciona preferiblemente como sea apropiado a partir de los aspectos antes mencionados, con referencia a reportes conocidos.

En una modalidad de la presente invención, el enlazador de la presente invención puede ser "-L²-L³-L⁴-" definido en la fórmula (2) mencionada a continuación.

<6. Degradador de SF-1>

En una modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula (2):

[Química 18]



en donde

A es -O-, -S-, -NR^a- o -CR^bR^c-,

en donde

5 R^a es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

R^b y R^c son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

el alquilo antes mencionado es no sustituido o sustituido por 1 a 3 halógenos,

10 cada R¹ en el número de n es independientemente halógeno, hidroxi, -CN, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -N(H)-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, -N(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)₂, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde

15 el alquilo y alquenilo antes mencionados son cada uno independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 halógenos,

el cicloalquilo y heterocicloalquilo antes mencionados son cada uno independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono no sustituido, y haloalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

20 el heterocicloalquilo antes mencionado tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, y azufre como átomos miembros del anillo,

R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono,

en donde

25 el alquilo y alquenilo antes mencionados son cada uno independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 halógenos,

R⁴ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -C(=O)-R^d (R^d indica alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o

heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo de 6 a 12 átomos de carbono, o heteroarilo de 6 a 10 miembros,

en donde

5 el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono antes mencionado es no sustituido o sustituido por 1 a 3 halógenos, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

el arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo antes mencionados son cada uno independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono no sustituido, y haloalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

10 el heteroarilo y heterocicloalquilo antes mencionados tienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, y azufre como átomos miembros del anillo,

anillo Q¹ es un hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 átomos de carbono, un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 miembros, un anillo cicloalcano de 3 a 7 átomos de carbono, un anillo heterocicloalcano de 3 a 7 miembros, un anillo cicloalqueno de 3 a 7 átomos de carbono, o un anillo heterocicloalqueno de 3 a 7 miembros,

en donde

20 el hidrociclo aromático, heterociclo aromático, el anillo cicloalcano, el anillo heterocicloalcano, el anillo cicloalqueno, y anillo heterocicloalqueno antes mencionados son cada uno independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono no sustituido, y haloalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

el heterociclo aromático, el anillo heterocicloalcano y anillo heterocicloalqueno antes mencionados tienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, y azufre como átomos miembros del anillo,

25 L¹ es un enlace simple, -O-, -S-, -NH-, alquileo de 1 a 3 átomos de carbono, alquilenilo de 2 a 3 átomos de carbono, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)O-, o -OC(=O)-,

en donde

el alquileo y alquilenilo antes mencionados son cada uno independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 halógenos,

30 anillo Q² es un hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 átomos de carbono, un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 miembros, un anillo cicloalcano de 3 a 7 átomos de carbono, un anillo heterocicloalcano de 3 a 7 miembros, un anillo cicloalqueno de 3 a 7 átomos de carbono, un anillo heterocicloalqueno de 3 a 7 miembros, un anillo espirocicloalcano de 5 a 12 átomos de carbono, o un anillo espiroheterocicloalcano de 5 a 12 miembros,

35 en donde

el hidrocarbociclo aromático, heterociclo aromático, el anillo cicloalcano, el anillo heterocicloalcano, el anillo cicloalqueno, el anillo heterocicloalqueno, el anillo espirocicloalcano, y anillo espiroheterocicloalcano antes mencionados son cada uno independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono no sustituido, y haloalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

el heterociclo aromático, el anillo heterocicloalcano, el anillo heterocicloalqueno, y anillo espiroheterocicloalcano antes mencionados tienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, y azufre como átomos miembros del anillo,

B es $-L^2-L^3-L^4-R^6$,

L^2 es un enlace simple, alquileo de 1 a 6 átomos de carbono, $-C(=O)-$, $-C(=O)NH-$, $-(CH_2)_k-C(=O)NH-$ (k indica un número entero de 1 a 3), o $-NHC(=O)-$,

L^3 es un enlace simple, alquileo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquileo de 3 a 6 átomos de carbono, piperazindiilo, piperazin-2-onadiilo, piperidindiilo, pirrolidindiilo, azetidindiilo, o 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanodiilo,

L^4 es un enlace simple, $-NH-$, $-N(-R^7)-$ (R^7 indica alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-CH_2-$, o $-C(=O)-$,

R^6 es un resto de unión a ligasa E3, un resto de reclutamiento de autofagia, un resto de reclutamiento de lisosomas, un resto de reclutamiento de cinasas, un resto de reclutamiento de fosfatasas, un resto de reclutamiento de glicosiltransferasas, un resto de reclutamiento de acetiltransferasas, o ADC, y

n es un número entero de 0 a 3,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una modalidad de la presente invención, A en la fórmula antes mencionada (2) es $-O-$, $-S-$, o $-CR^bR^c-$, preferiblemente $-O-$ o $-CR^bR^c-$, más preferiblemente $-O-$ o $-CF_2-$, particularmente preferiblemente $-O-$.

En una modalidad de la presente invención, R^a en la fórmula antes mencionada (2) es hidrógeno o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, preferiblemente hidrógeno o metilo, más preferiblemente hidrógeno.

En una modalidad de la presente invención, R^b y R^c en la fórmula antes mencionada (2) son cada uno independientemente hidrógeno o halógeno, preferiblemente halógeno, más preferiblemente F.

En una modalidad de la presente invención, cada R^1 en el número de n en la fórmula antes mencionada (2) es independientemente halógeno, $-O$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-N(H)$ -alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, $-N(\text{alquilo de 1 a 3 átomos de carbono})_2$, o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros (el heterocicloalquilo antes mencionado tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como

átomos miembros del anillo). En otra modalidad de la presente invención, cada R^1 en el número de n en la fórmula (1) antes mencionada es independientemente halógeno, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos, -N(H)-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, -N(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)₂ o heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono que tiene un átomo de nitrógeno como un átomo de miembro de anillo, preferiblemente -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos, -N(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)₂ o heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono que tiene un átomo de nitrógeno como un átomo de miembro de anillo, más preferiblemente -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos, además preferiblemente -O-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, muy preferiblemente metoxi.

En una modalidad de la presente invención, R^2 en la fórmula antes mencionada (2) es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, más preferiblemente metilo o etilo, además preferiblemente metilo.

En una modalidad de la presente invención, R^3 en la fórmula antes mencionada (2) es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, más preferiblemente metilo o etilo, además preferiblemente metilo.

En una modalidad de la presente invención, cada R^4 en la fórmula antes mencionada (2) es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -C(=O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o heteroarilo de 6 a 10 miembros (el heteroarilo antes mencionado tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo), cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono. En otra modalidad de la presente invención, R^4 en la fórmula antes mencionada (2) es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos, -C(=O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos, cicloalquilmetilo de 3 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un trifluorometilo o heteroarilo de 6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo (el heteroarilo es opcionalmente sustituido por un halógeno), preferiblemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos, -C(=O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos o heteroarilo de 6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo (el heteroarilo es opcionalmente sustituido por un halógeno), más preferiblemente 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropilo o -C(=O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos, muy preferiblemente 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropilo.

En una modalidad de la presente invención, el anillo Q^1 en la fórmula antes mencionada (2) es hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 átomos de carbono, un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 miembros (el heterociclo aromático tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo), un anillo cicloalcano de 3 a 7 átomos de

carbono, o un anillo cicloalqueno de 3 a 7 átomos de carbono. En otra modalidad de la presente invención, el anillo Q¹ en la fórmula (1) antes mencionada es un anillo benceno que opcionalmente tiene 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo, un anillo cicloalcano de 4 a 7 átomos de carbono, o un anillo cicloalqueno de 4 a 7 átomos de carbono, preferiblemente un anillo benceno que opcionalmente tiene un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o un anillo piridina, más preferiblemente un anillo benceno que opcionalmente tiene un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, particularmente preferiblemente un anillo benceno.

En una modalidad de la presente invención, L¹ en la fórmula antes mencionada (2) es preferiblemente un enlace simple, -O-, alquileo de 1 a 3 átomos de carbono, o -C(=O)-, más preferiblemente un enlace simple, -O-, -CH₂-, o -C(=O)-, además preferiblemente un enlace simple, -O-, o -C(=O)-, particularmente preferiblemente un enlace simple.

En una modalidad de la presente invención, el anillo Q² en la fórmula antes mencionada (2) es un hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 átomos de carbono, un anillo cicloalcano de 3 a 7 átomos de carbono, un anillo heterocicloalcano de 3 a 7 miembros (el anillo heterocicloalcano antes mencionado tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo), un anillo cicloalqueno de 3 a 7 átomos de carbono, o un anillo espiroheterocicloalcano de 5 a 12 miembros (el anillo espiroheterocicloalcano antes mencionado tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo). En otra modalidad de la presente invención, el anillo Q² en la fórmula (1) antes mencionada es un anillo benceno opcionalmente sustituido por un halógeno, un anillo cicloalcano de 4 a 7 átomos de carbono, un anillo cicloalqueno de 4 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un halógeno, un anillo piperidina, o un anillo 7-azaspiro[3.5]nonano, preferiblemente un anillo benceno, un anillo cicloalcano de 4 a 7 átomos de carbono, o un anillo cicloalqueno de 4 a 7 átomos de carbono, además preferiblemente un anillo cicloalqueno de 4 a 7 átomos de carbono.

En una modalidad de la presente invención, L² en la fórmula antes mencionada (2) es preferiblemente alquileo de 1 a 6 átomos de carbono, -C(=O)-, o -C(=O)NH-, más preferiblemente alquileo de 1 a 6 átomos de carbono o -C(=O)-, además preferiblemente alquileo de 1 a 6 átomos de carbono.

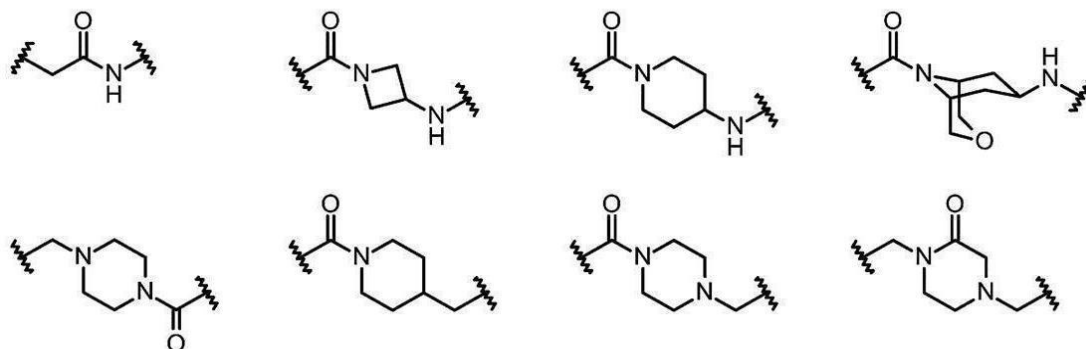
En una modalidad de la presente invención, L³ en la fórmula antes mencionada (2) es preferiblemente piperazindiilo, piperazin-2-onadiilo, piperidindiilo, pirrolidindiilo, azetidindiilo, o 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanodiilo, más preferiblemente piperazindiilo, piperazin-2-onadiilo, piperidindiilo, o 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanodiilo, además preferiblemente piperazindiilo o piperidindiilo,

particularmente preferiblemente piperazindiilo.

En una modalidad de la presente invención, L^4 en la fórmula antes mencionada (2) es preferiblemente $-NH-$, $-CH_2-$, o $-C(=O)-$, más preferiblemente $-NH-$ o $-C(=O)-$, además preferiblemente $-C(=O)-$.

- 5 En una modalidad de la presente invención, “ $-L^2-L^3-L^4-$ ” en la fórmula antes mencionada (2) indica cualquier estructura seleccionada de los grupos representados por las siguientes fórmulas:

[Química 19]



- 10 en donde una línea ondulada indica la posición de unión con Q^2 y R^6 .

En una modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula antes mencionada (2), en donde

A es $-O-$,

R^2 es metilo,

- 15 R^3 es metilo,

R^4 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos, $-C(=O)-$ alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos, o heteroarilo de 6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo (el heteroarilo es opcionalmente sustituido por un halógeno),

- 20 anillo Q^1 es un anillo benceno que opcionalmente tiene un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o un anillo piridina,

L^1 es un enlace simple, $-O-$, o $-C(=O)-$, y

anillo Q^2 es un anillo benceno, un anillo cicloalcano de 4 a 7 átomos de carbono, o un anillo cicloalqueno de 4 a 7 átomos de carbono,

- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

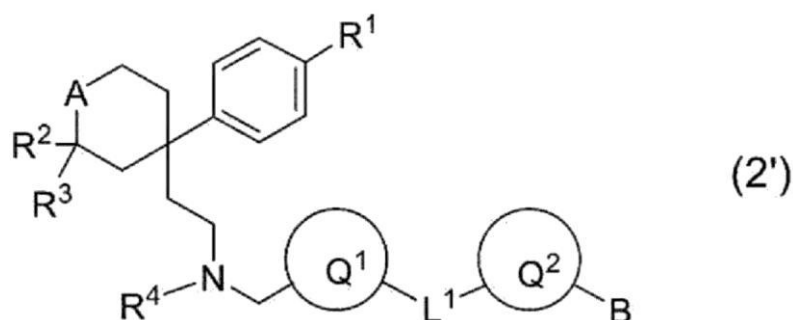
En otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula antes mencionada (2), en donde

cada R^1 en el número de n es metoxi, y

R⁴ es 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropilo,
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra modalidad de la presente invención, un compuesto representado por la fórmula (2) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos es un compuesto representado por la siguiente fórmula (2') o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Por lo tanto, en una modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula (2'):

[Química 20]



en donde

A es -O- o -CF₂-,

R¹ es halógeno, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos, -N(H)-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, -N(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)₂ o heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono que tiene un átomo de nitrógeno como un átomo de miembro de anillo,

R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

R⁴ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos, -C(=O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos, cicloalquilmetilo de 3 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un trifluorometilo, o heteroarilo de 6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo (el heteroarilo es opcionalmente sustituido por un halógeno),

anillo Q¹ es un anillo benceno que opcionalmente tiene 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo, un anillo cicloalcano de 4 a 7 átomos de carbono, o un anillo cicloalqueno de 4 a 7 átomos de carbono,

L¹ es un enlace simple, -O-, -CH₂-, o -C(=O)-,

anillo Q² es un anillo benceno opcionalmente sustituido por un halógeno, un anillo

cicloalcano de 4 a 7 átomos de carbono, un anillo cicloalqueno de 4 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un halógeno, un anillo piperidina, o un anillo 7-azaespiro[3.5]nonano,

B es $-L^2-L^3-L^4-R^6$,

5 L^2 es un enlace simple, alquileo de 1 a 6 átomos de carbono, $-C(=O)-$, $-C(=O)NH-$, $-(CH_2)_k-C(=O)NH-$ (k indica un número entero de 1 a 3), o $-NHC(=O)-$,

L^3 es un enlace simple, alquileo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquileo de 3 a 6 átomos de carbono, piperazindiilo, piperazin-2-onadiilo, piperidindiilo, pirrolidindiilo, azetidindiilo, o 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanodiilo,

10 L^4 es un enlace simple, $-NH-$, $-N(-R^7)-$ (R^7 indica alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $-CH_2-$, o $-C(=O)-$, y

R^6 es un resto de unión a ligasa E3, un resto de reclutamiento de autofagia, un resto de reclutamiento de lisosomas, un resto de reclutamiento de cinasas, un resto de reclutamiento de fosfatasas, un resto de reclutamiento de glicosiltransferasas, un resto de reclutamiento de acetiltransferasas, o ADC,

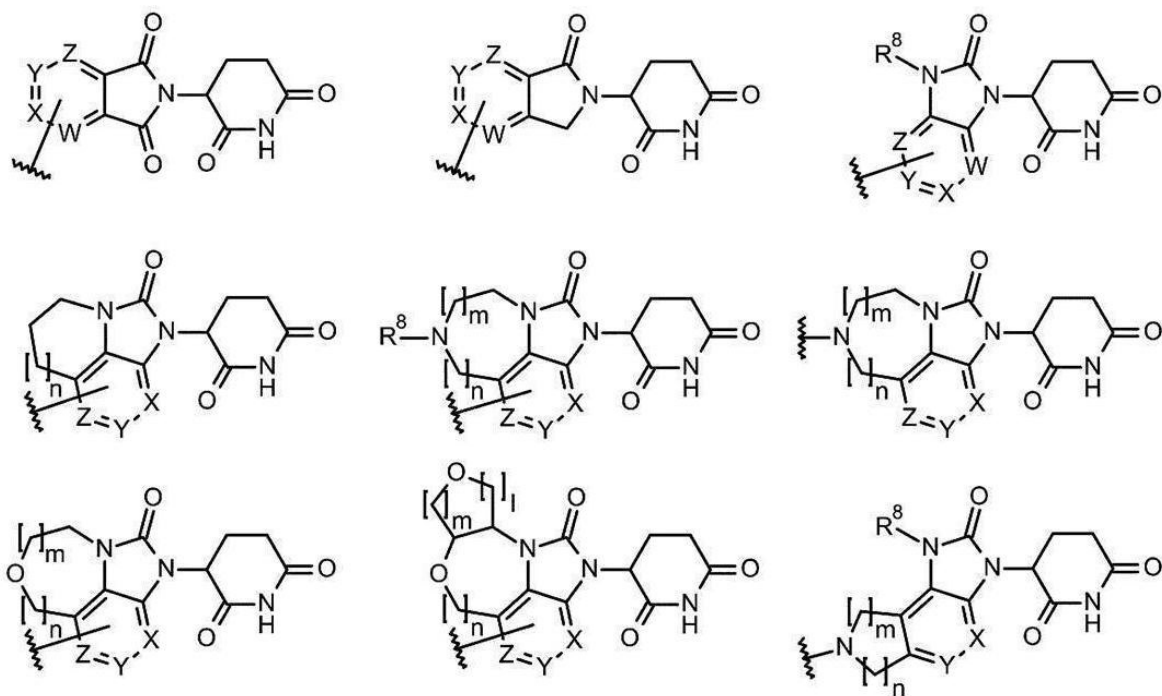
15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Ya que la fórmula (2') corresponde a un concepto inferior de la fórmula (2), las definiciones, explicaciones, modalidades preferidas, y similares de cada grupo en la fórmula (2) en lo anterior aplican en su totalidad a cada grupo en la fórmula (2'). También, en la presente especificación cuando "un compuesto representado por la fórmula (2)" se menciona sin ninguna reserva particular, esto significa un concepto que también incluye "un compuesto representado por la fórmula (2')", en otras palabras, "compuestos representados por la fórmula (2) y la fórmula (2')".

20 En una modalidad de la presente invención, R^6 en la fórmula antes mencionada (2) y la fórmula (2') es un resto de unión a ligasa E3. En otra modalidad de la presente invención, R^6 en la fórmula antes mencionada (2) y la fórmula (2') es un resto de unión a CRBN. Para el resto de unión a ligasa E3 o resto de unión a CRBN que puede utilizarse como R^6 , las mismas referencias que en el <3 mencionado anteriormente. Se puede aplicar directamente el resto de unión a ligasa E3>.

En otra modalidad de la presente invención, R^6 en la fórmula antes mencionada (2) y la fórmula (2') es cualquier grupo seleccionado de las siguientes fórmulas:

[Química 21]



en donde

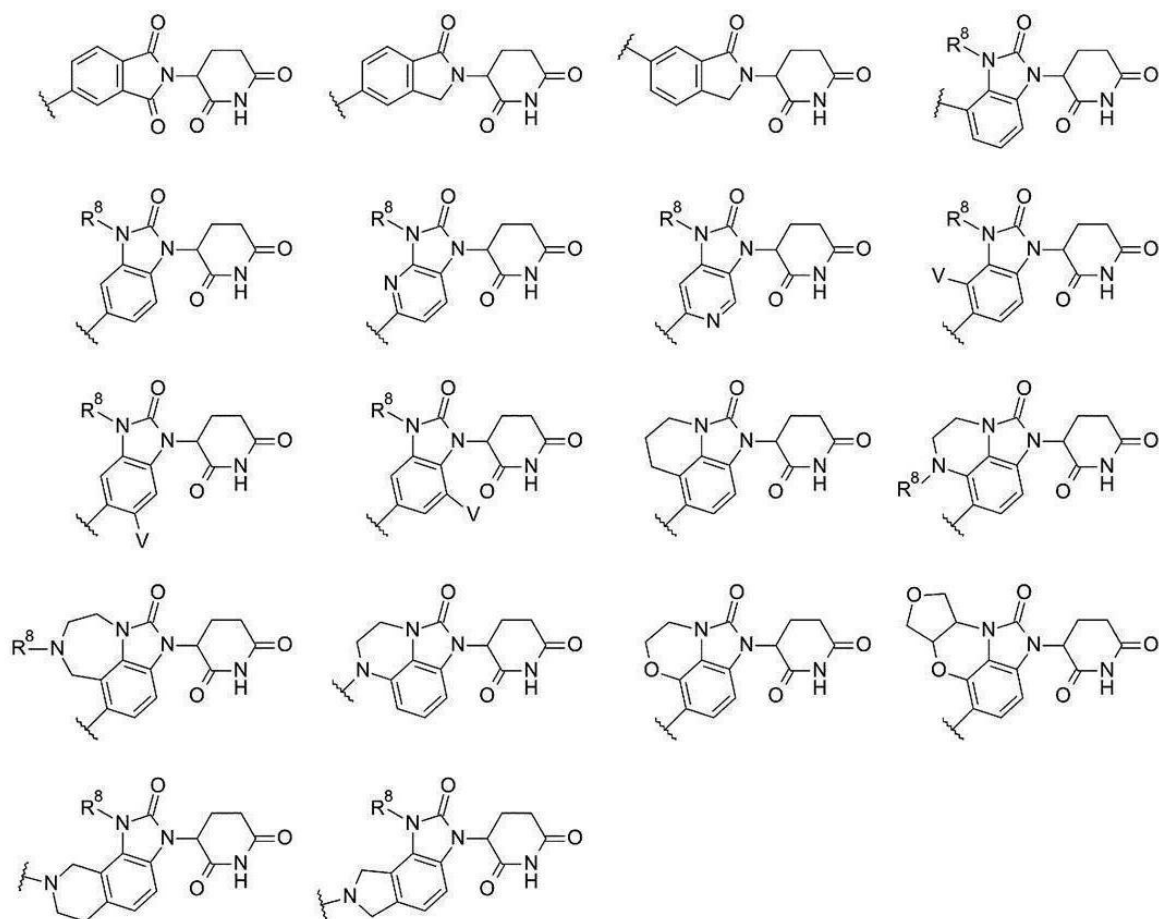
R^8 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

- 5 W, X, Y, y Z son cada uno independientemente a átomo de nitrógeno o un átomo de carbono que opcionalmente tiene un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

l, m, y n indican cada uno independientemente un número entero de 0 a 3, y una línea ondulada indica la posición de unión con L^4 .

- Incluso en otra modalidad de la presente invención, R^6 en la fórmula antes
10 mencionada (2) y la fórmula (2') es cualquier grupo seleccionado de las siguientes fórmulas:

[Química 22]



en donde

R^8 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

V es halógeno, y

5 una línea ondulada indica la posición de unión con L^4 .

En una modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula antes mencionada (2) o la fórmula (2'), en donde

R^1 es -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos,

10 R^4 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 halógenos, o cicloalquilmetilo de 3 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un trifluorometilo,

anillo Q^1 es un anillo benceno que opcionalmente tiene 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un heterociclo aromático
 15 bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo, un anillo cicloalcano de 4 a 7 átomos de carbono, o un anillo cicloalqueno de 4 a 7 átomos de carbono,
 y

L¹ es un enlace simple o -O-,
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula antes mencionada (2) o la fórmula (2'), en donde

5 A es -O-,

R² es metilo, y

R³ es metilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula antes mencionada (2) o la fórmula (2'), en donde

R¹ es metoxi, y

R⁴ es 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula antes mencionada (2) o la fórmula (2'), en donde

anillo Q¹ es un anillo benceno que opcionalmente tiene un halógeno,

L¹ es un enlace simple, y

anillo Q² es un anillo ciclohexeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra modalidad de la presente invención, se proporciona cualquier compuesto seleccionado del siguiente grupo:

3-{5-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il}piperidina-2,6-diona,

25 (3R)-3-{5-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il}piperidina-2,6-diona,

(3S)-3-{5-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il}piperidina-2,6-diona,

30 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona,

35 (3R)-3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-

- 1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona,
 (3S)-3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona,
- 5 3-{7-[(1-{[(4R)-2'-fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}piperidin-4-il)amino]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona,
- (3R)-3-{7-[(1-{[(4R)-2'-fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}piperidin-4-il)amino]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona,
- 10 (3S)-3-{7-[(1-{[(4R)-2'-fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}piperidin-4-il)amino]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona,
- 15 (3S)-3-{7-[(1-{[(4R)-2'-fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}piperidin-4-il)amino]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona,
- 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona,
- 20 (3R)-3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona, y
- (3S)-3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona
- 25

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Todos estos compuestos corresponden a un compuesto representado por la fórmula (2) antes mencionada o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- En otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto representado por la fórmula (2) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos puede ser un cristal del mismo. Por lo tanto, en una modalidad de la presente invención, un cristal de un compuesto representado por la fórmula (2) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. El cristal puede producirse por un método conocido per se, o el método descrito en el Ejemplo mencionado a continuación, o un método análogo a este.
- 30

- La medición del difractómetro de rayos X de polvo de cristales se puede realizar
- 35

mediante un método generalmente usado en el campo pertinente, por ejemplo, mediante el método descrito en los Ejemplos mencionados a continuación. Generalmente, el ángulo de difracción (2θ) en difractómetro de rayos X de polvo puede variar dentro de un rango de aproximadamente $\pm 0,2^\circ$ 2θ . Por ejemplo, la constante de red de un hidrato o deshidratado puede cambiar debido a la unión y desprendimiento del agua de cristalización, lo cual puede provocar un cambio en el ángulo de difracción (2θ) en difractómetro de rayos X de polvo. La intensidad del pico de difracción puede variar dependiendo de la diferencia en el plano de crecimiento cristalino (hábito cristalino), y similares. Por lo tanto, cuando el cristal de la presente invención se expresa en base a los datos del difractómetro de rayos X de polvo, los cristales que tienen los mismos ángulos de difracción de picos y patrones de difracción de rayos X en el difractómetro de rayos X de polvo, así como los hidratos y deshidratados obtenidos de los mismos se incluyen en el alcance de la presente invención.

En una modalidad de la presente invención, el cristal es un cristal de bencenosulfonato de (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona, el cristal que tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 2.15 ± 0.2 , 8.30 ± 0.2 , 10.29 ± 0.2 , 14.75 ± 0.2 , 17.19 ± 0.2 , 20.00 ± 0.2 , 21.34 ± 0.2 , 22.68 ± 0.2 , 23.77 ± 0.2 , y 25.23 ± 0.2 en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con rayo Ka de cobre ($\lambda = 0.154$ nm (1.54 ángstroms)).

En una modalidad de la presente invención, el cristal es un cristal de etanosulfonato de (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona, el cristal que tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 2.21 ± 0.2 , 12.04 ± 0.2 , 14.87 ± 0.2 , 17.69 ± 0.2 , 18.93 ± 0.2 , 20.41 ± 0.2 , 22.42 ± 0.2 , 23.19 ± 0.2 , 24.13 ± 0.2 , y 27.98 ± 0.2 en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con rayo Ka de cobre ($\lambda = 0.154$ nm (1.54 ángstroms)).

En una modalidad de la presente invención, el cristal es un cristal de 10-camforsulfonato de (3RS)-3-[7-(4-{[1-[(4R)-2'-fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-carbonil]piperidin-4-il}amino)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona, el cristal que tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 3.89 ± 0.2 , 6.81 ± 0.2 , 7.68 ± 0.2 , 8.20 ± 0.2 , 10.28 ± 0.2 , 13.15 ± 0.2 , 15.97 ± 0.2 , 16.81 ± 0.2 , 18.58 ± 0.2 , y 23.56 ± 0.2 en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con rayo Ka de cobre ($\lambda = 0.154$ nm (1.54 ángstroms)).

En una modalidad de la presente invención, el cristal es un cristal de etanosulfonato de (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-

dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona, el cristal que tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 2.27 ± 0.2 , 8.18 ± 0.2 , 9.88 ± 0.2 , 13.09 ± 0.2 , 14.57 ± 0.2 , 15.80 ± 0.2 , 16.91 ± 0.2 , 17.77 ± 0.2 , 18.87 ± 0.2 , y 20.14 ± 0.2 en un patrón de difracción de rayos X en polvo
5 obtenido por irradiación con rayo Ka de cobre ($\lambda=0.154$ nm (1.54 ángstroms)).

En una modalidad de la presente invención, el cristal es un cristal de (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona salicilato de, el cristal que tiene
10 picos en ángulos de difracción (2θ) de 2.20 ± 0.2 , 4.34 ± 0.2 , 9.45 ± 0.2 , 10.97 ± 0.2 , 13.23 ± 0.2 , 16.98 ± 0.2 , 18.09 ± 0.2 , 20.20 ± 0.2 , 21.32 ± 0.2 , y 25.19 ± 0.2 en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con rayo Ka de cobre ($\lambda=0.154$ nm (1.54 ángstroms)).

En una modalidad de la presente invención, el cristal es un cristal de bencenosulfonato de (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona, el cristal que tiene picos en
15 ángulos de difracción (2θ) de 2.19 ± 0.2 , 8.87 ± 0.2 , 10.86 ± 0.2 , 12.55 ± 0.2 , 13.05 ± 0.2 , 14.99 ± 0.2 , 17.84 ± 0.2 , 20.62 ± 0.2 , 21.43 ± 0.2 , y 25.27 ± 0.2 en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con rayo Ka de cobre ($\lambda=0.154$ nm (1.54 ángstroms)).

En una modalidad de la presente invención, el cristal es un cristal de 10-camforsulfonato de (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiloxan-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[1,1'-bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carbonil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona, el cristal que tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 2.20 ± 0.2 , 7.82 ± 0.2 , 11.05 ± 0.2 ,
20 12.42 ± 0.2 , 13.34 ± 0.2 , 15.23 ± 0.2 , 16.49 ± 0.2 , 17.86 ± 0.2 , 20.15 ± 0.2 , y 24.36 ± 0.2 en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con rayo Ka de cobre ($\lambda=0.154$ nm (1.54 ángstroms)).

<7. Sal, isómero, profármaco y similares>

La "sal farmacéuticamente aceptable" en la presente invención significa una sal que
30 puede usarse como un medicamento. Cuando el compuesto o molécula polifuncional de la presente invención tiene un grupo ácido, se puede hacer reaccionar con una base para formar una sal básica (también denominada como una "sal de adición base"), y cuando tiene un grupo básico, se puede hacer reaccionar con un ácido para formar una sal ácida (también denominada como una "sal de adición de ácido"). Por lo tanto, en una modalidad de la presente invención, a sal farmacéuticamente
35 aceptable de un compuesto representado por la fórmula (1) o un compuesto representado por la

fórmula (2) es una sal básica, y en otra modalidad de la presente invención, a sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto representado por la fórmula (1) o un compuesto representado por la fórmula (2) es una sal ácida.

Los ejemplos preferidos de la "sal básica" en la presente invención incluyen sales de
5 metales alcalinos como sal de sodio, sal de potasio y sal de litio; sales de metales alcalinotérreos tal como sal de magnesio y sal de calcio; sales de bases orgánicas tales como sal de N-metilmorfolina, sal de trietilamina, sal de tributilamina, sal de diisopropiletilamina, sal de dicitclohexilamina, sal de N-metilpiperidina, sal de piridina, sal de 4-pirrolidinopiridina y sal de picolina; y sales de aminoácidos tal como sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, sal de ácido glutámico, y sal de ácido
10 aspártico.

Los ejemplos preferidos de la "sal ácida" en la presente invención incluyen sales de ácidos inorgánicos como hidroháluro (por ejemplo, hidrófluoruro, hidrócloruro, hidrobromuro, hidroyoduro), nitrato, perclorato, sulfato y fosfato; alcanosulfonato inferior (por ejemplo, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, etanosulfonato), arilsulfonato (por ejemplo,
15 bencenosulfonato, p-toluenosulfonato), sales de ácidos orgánicos tal como acetato, malato, fumarato, succinato, citrato, ascorbato, tartrato, oxalato, y maleato; y sales de aminoácidos tal como glicinato, lisinato, argininato, ornitinato, glutamato, y aspartato.

El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la presente invención puede convertirse en un hidrato incorporando moléculas de agua cuando se deja en el aire
20 o cuando se recristaliza, y dichos hidratos también se incluyen en la presente invención. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la presente invención puede absorber un cierto tipo de disolvente cuando se deja en un disolvente o se recristaliza, y se convierte en un solvato, y dichos solvatos también se incluyen en la presente invención. Además, el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos también puede existir en forma
25 amorfa o cristalina.

El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la presente invención puede marcarse con uno o más isótopos radiactivos o no radiactivos. Ejemplos de los isótopos que pueden incorporarse en el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen, pero no se limitan a, isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, y flúor, por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , y ^{18}F ,
30 respectivamente. El compuesto marcado radiactivo o no radiactivo puede ser útil para ayudar a determinar o medir la eficacia del compuesto de la presente invención, por ejemplo, caracterizando el sitio de acción o modo de acción, o la afinidad de unión a un sitio de acción farmacológicamente importante. Dichos compuestos marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente mediante
35 técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica.

En el compuesto, sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o solvato del mismo de la presente invención, pueden estar presentes diversos isómeros tal como isómeros geométricos tal como formas cis y trans-formas, tautómeros, rotámeros, isómeros ópticos tal como forma d y forma l (incluyendo enantiómeros y diastereómeros) y similares dependiendo del tipo y combinación de
 5 sustituyentes. El compuesto de la presente invención incluye todos estos isómeros y estereoisómeros, y mezclas de estos isómeros y estereoisómeros en cualquier proporción, a menos que se especifique de otra forma.

La presente invención también incluye profármacos de los compuestos representados por la fórmula (1) o la fórmula (2). Un profármaco es un compuesto que tiene un grupo que puede
 10 convertirse en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxi, o similar de un compuesto por hidrólisis o en condiciones fisiológicas. Ejemplos de grupos que forman tales profármacos incluyen los grupos descritos en Prog. Med., Vol. 5, páginas 2157 a 2161, 1985, y similares. Más específicamente, los ejemplos del profármaco incluyen:

(1) compuestos en los que, cuando un grupo amino está presente en el compuesto,
 15 el grupo amino está acilado, alquilado, o fosforilado (por ejemplo, compuestos en los que el grupo amino está eicosanoilado, alanilado, pentilaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxycarbonilado, tetrahidrofuranilado, pirrolidilmetilado, pivaloiloximetilado, o terc-butilado, etc.),

(2) compuestos en los que, cuando un grupo hidroxilo está presente en el compuesto, el grupo hidroxilo está acilado, alquilado, fosforilado, o borado (por ejemplo, compuestos en los que el
 20 grupo hidroxilo está acetilado, palmitoilado, propanoilado, pivaloilado, succinilado, fumarilado, alanilado, o dimetilaminometilcarbonilado, etc.),

(3) compuestos en los que, cuando un grupo carboxi está presente en el compuesto, el grupo carboxi está esterificado o amidado (por ejemplo, compuestos en los que el grupo carboxi está etilo esterificado, fenil esterificado, carboximetilo esterificado, dimetilaminometilo esterificado,
 25 pivaloiloximetilo esterificado, etoxycarboniloxietilo esterificado, amidado, o metilamidado, etc.), y similares.

<8. Composición y uso farmacéutico>

En una modalidad de la presente invención, se proporciona una composición para inhibir SF-1, una composición para inducir degradación de SF-1, o una composición farmacéutica que
 30 contiene un compuesto representado por la fórmula (1) antes mencionada o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, una molécula polifuncional que contiene el resto que corresponde al compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un compuesto representado por la fórmula (2) antes mencionada o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un cristal de los mismos. En otra modalidad de la presente invención, un método para tratar
 35 una enfermedad, que incluye administrar una cantidad efectiva de un compuesto representado por la

fórmula (1) antes mencionada o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, una molécula polifuncional que contiene el resto que corresponde al compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un compuesto representado por la fórmula (2) antes mencionada o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un cristal de los mismos a un sujeto en necesidad de un tratamiento de la enfermedad. Incluso en otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto representado por la fórmula (1) antes mencionada o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, una molécula polifuncional que contiene el resto que corresponde al compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un compuesto representado por la fórmula (2) antes mencionada o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un cristal de los mismos para usarse en el tratamiento de una enfermedad. Además, incluso en otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto representado por la fórmula (1) antes mencionada o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, una molécula polifuncional que contiene el resto que corresponde al compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un compuesto representado por la fórmula (2) antes mencionada o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un cristal de los mismos para usarse en la producción de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad.

En la presente invención, la "composición para inhibir SF-1" se refiere a una composición que pretende inhibir SF-1. La inhibición de SF-1 generalmente significa inhibir la actividad fisiológica de SF-1, particularmente bloquear o atenuar la expresión de un gen transcripcionalmente controlado por SF-1. La inhibición de SF-1 incluye una forma en la que la actividad de inducción de la transcripción de genes posteriores por SF-1 se bloquea o atenúa mediante la unión directa a SF-1, pero también incluye una forma en la que la actividad fisiológica de SF-1 se bloquea o atenúa, en consecuencia, al actuar sobre una proteína anterior a SF-1 sin unirse directamente a SF-1. La «composición para inhibir SF-1» incluye no solo una composición destinada exclusivamente a la inhibición de SF-1, sino también una que tiene la inhibición de SF-1 como uno de sus propósitos. La "composición para inhibir SF-1" típicamente incluye una composición que indica la inhibición de SF-1 como uno de sus usos previstos en el prospecto, paquete, materiales promocionales, etc., pero también incluye una composición que incluye sustancialmente la inhibición de SF-1 como uno de sus usos previstos incluso si no existe tal indicación explícita.

En la presente invención, "composición para inducir degradación de SF-1" significa una composición destinada a inducir degradación de SF-1. La "composición para inducir degradación de SF-1" incluye no sólo una composición destinada únicamente a inducir la degradación de SF-1, sino también una que tenga la inducción de la degradación de SF-1 como uno de sus propósitos. La "composición para inducir degradación de SF-1" típicamente incluye una composición que indica la inducción de la degradación de SF-1 como uno de sus usos previstos en el prospecto, paquete,

materiales promocionales, etc., pero también incluye una composición que incluye sustancialmente la inducción de la degradación de SF-1 como uno de sus usos previstos incluso si no existe tal indicación explícita.

En la presente invención, la "composición farmacéutica" significa una composición
5 usada para el tratamiento/prevención de cualquier enfermedad. Ya que el compuesto o molécula polifuncional de la presente invención tiene actividad antagonista de SF-1, puede usarse como una composición para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad en la cual SF-1 está involucrado en el desarrollo o progresión. Tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a, cáncer tal como
10 cáncer de próstata resistente a la castración, carcinoma adrenocortical, tumor de células de Leydig, cáncer de próstata sensible a las hormonas, cáncer de mama y similares, síndrome de Cushing, y aldosteronismo primario. De esa forma, en una modalidad de la presente invención, la composición farmacéutica de la presente invención es para tratar cáncer tal como cáncer de próstata resistente a la castración, carcinoma adrenocortical, tumor de células de Leydig, cáncer de próstata sensible a las hormonas, cáncer de mama y similares, síndrome de Cushing o aldosteronismo primario. En una
15 modalidad adicional de la presente invención, la composición farmacéutica de la presente invención es para tratar cáncer de próstata resistente a la castración o carcinoma adrenocortical, en otra modalidad de la presente invención, la composición farmacéutica de la presente invención es para tratar cáncer de próstata resistente a la castración, e incluso en otra modalidad de la presente invención, la composición farmacéutica de la presente invención es para tratar carcinoma
20 adrenocortical.

La ruta de administración de dichas composiciones en humanos u otros animales puede ser oral mediante tabletas, píldoras, cápsulas, gránulos, polvo, líquidos y similares, o parenteral mediante inyección intraarticular, intravenosa o intramuscular, supositorios, gotas oftálmicas, pomadas oftálmicas, líquidos transdérmicos, ungüentos, adhesivos transdérmicos, líquidos
25 transmucosos, adhesivos transmucosos, inhalantes y similares. Dado que el peso molecular del compuesto o molécula polifuncional de la presente invención no es extremadamente elevado, se prefiere la administración oral para reducir la cantidad de medicamentos que se toman.

Las composiciones sólidas para administración oral incluyen tabletas, polvo, gránulos y similares. Dichas composiciones sólidas contienen al menos un excipiente inactivo, como lactosa,
30 manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona, aluminometasilicato de magnesio, etc., además del compuesto o molécula polifuncional de la presente invención. Dichas composiciones sólidas pueden contener aditivos inactivos, como lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio), desintegrantes (por ejemplo, carboximetilalmidón sódico), estabilizantes, agentes solubilizantes y similares, de conformidad con los métodos convencionales. Los
35 comprimidos o píldoras pueden recubrirse con azúcares o películas de sustancias solubles gástricas o

entéricas, según sea necesario.

Las composiciones líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires y similares farmacéuticamente aceptables. A dichas composiciones líquidas se les pueden añadir diluyentes inertes de uso común, como agua purificada o etanol. Además
 5 de los diluyentes inertes, estas composiciones líquidas pueden contener agentes auxiliares, como solubilizantes y humectantes, edulcorantes, aromatizantes, fragancias, conservantes y similares.

Ejemplos de inyecciones para administración parenteral incluyen soluciones acuosas o no acuosas estériles, suspensiones, emulsiones y similares. Los disolventes acuosos incluyen, por ejemplo, agua destilada para inyección, solución salina fisiológica y similares. Los disolventes no
 10 acuosos incluyen, por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales como el de oliva, alcoholes como el etanol, polisorbato 80 y similares. Estas composiciones inyectables pueden contener además agente isotónico, conservante, agente humectante, emulsionante, dispersante, estabilizador, agente solubilizante y similares. Estas composiciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención bacteriana, mediante mezcla con un bactericida
 15 o mediante irradiación. Además, estas composiciones inyectables pueden prepararse como composiciones sólidas estériles, que pueden disolverse o suspenderse en agua estéril o en un disolvente estéril para inyección antes de su uso.

Ejemplos de preparaciones externas incluyen ungüento, apósito, crema, gel, cataplasma, aerosol, loción, colirio, pomada oftálmica y similares. Estas preparaciones externas
 20 pueden contener base de ungüento, base de loción, líquido acuoso o no acuoso, suspensión, emulsión y similares. Por ejemplo, la base de ungüento o loción incluye polietilenglicol, propilenglicol, vaselina blanca, cera de abejas blanca, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno, monoestearato de glicerina, alcohol estearilo, alcohol cetílico, lauromacrogol, sesquioleato de sorbitán y similares.

Los agentes transmucosos tal como inhalantes y agentes nasales pueden ser sólidos,
 25 líquidos o semisólidos, y pueden producirse de conformidad con un método convencional conocido. Por ejemplo, se pueden añadir apropiadamente excipientes conocidos y otros ajustadores de pH, conservantes, tensioactivos, lubricantes, estabilizadores, espesantes y similares. Para estos agentes transmucosos, se puede utilizar como método de administración un dispositivo adecuado para inhalación o insuflación. Por ejemplo, el compuesto o molécula polifuncional se puede administrar
 30 como un polvo, ya sea solo o en una mezcla formulada en polvo, o en una solución o suspensión en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, usando dispositivos y nebulizadores conocidos, tal como dispositivo de inhalación de dosis medidas y similares. Los inhaladores de polvo seco y similares pueden administrarse en dosis única o múltiple, y se puede utilizar polvo seco o cápsulas que contengan polvo. Alternativamente, también se puede utilizar un propelente adecuado.
 35 Las composiciones pueden presentarse en forma de aerosol presurizado utilizando, por ejemplo, un

gas adecuado como clorofluoroalcano, hidrofluoroalcano, dióxido de carbono o similares.

La composición de la presente invención puede contener otros principios activos o utilizarse en combinación con otra composición que contenga otros principios activos. El uso combinado puede ser la administración simultánea, la administración consecutiva separada o la
5 administración a un intervalo de tiempo deseado. La preparación para administración simultánea puede ser un medicamento combinado o formulaciones separadas.

La cantidad del compuesto o molécula polifuncional de la presente invención cargada en una composición o la cantidad administrada a un sujeto particularmente no está limitada siempre y cuando es una cantidad eficaz para lograr el propósito, y puede seleccionarse apropiadamente
10 dependiendo del propósito de uso, y la edad, peso, síntomas, estado de salud, progresión de la enfermedad y similares del sujeto. La frecuencia de administración particularmente no está limitada, y puede seleccionarse adecuadamente en función del propósito. Por ejemplo, la dosis diaria se puede administrar una vez al día o se puede administrar en dosis múltiples.

En la presente invención, la "cantidad efectiva" o "terapéuticamente cantidad efectiva"
15 significa una cantidad efectiva para tratar, previniendo la progresión de, o aliviando los síntomas existentes en el sujeto que está siendo tratado. La cantidad efectiva puede determinarse adecuadamente de conformidad con métodos convencionales, teniendo en cuenta el efecto terapéutico y los efectos secundarios deseados.

<9. Uso combinado>

20 El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo, molécula polifuncional, composición para inhibir SF-1, composición para inducir degradación de SF-1, o composición farmacéutica de la presente invención se puede usar en combinación con otros agentes antitumorales. Ejemplos de otros agentes antitumorales incluyen agentes de alquilación, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, inhibidores de microtúbulos, inhibidores de topoisómeroasa, BRM (modificadores de
25 respuesta biológica), agentes hormonales, vitaminas, anticuerpos antitumorales, fármacos de diana molecular, otros agentes antitumorales y similares.

Más específicamente, ejemplos de los agentes de alquilación incluyen agentes de alquilación tal como mostaza de nitrógeno, mostaza-N-óxido de nitrógeno, clorambucilo y similares; agentes de alquilación tal como carboquona, tiotepa y similares; agentes de alquilación a base de
30 aziridina tal como dibromomanitol, dibromodulcitol y similares a base de epoxi; agentes de alquilación a base de nitrosourea tal como carmustina, lomustina, semustina, clorhidrato de nimustina, estreptozocina, clorozotocina, ranimustina y similares; busulfán; tosilato de improsulfán; dacarbazina y similares.

Ejemplos de varios antimetabolitos incluyen antimetabolitos de purina tal como 6-
35 mercaptopurina, 6-tioguanina, tioinosina y similares; antimetabolitos de pirimidina tales como

fluorouracilo, tegafur, tegafur-uracilo, carmofur, doxifluridina, broxuridina, citarabina, enocitabina, capecitabina y similares; antimetabolitos del ácido fólico tal como metotrexato, trimetrexato, pemetrexed y similares; agentes de ácido fólico activados tal como levofolinato; y similares.

Ejemplos de antibióticos antitumorales incluyen agentes antitumorales antibióticos
 5 antraciclina como daunorrubicina, aclarbicina, doxorrubicina, pirarubicina, THP-adriamicina, 4'-epidoxorrubicina, epirubicina, amrubicina y similares; mitomicina C; bleomicina; peplomicina; cromomicina A3, actinomicina D y similares.

Ejemplos de inhibidores de microtúbulos incluyen alcaloides de la vinca como
 10 vindesina, vincristina, vinblastina, vinorelbina y similares; taxanos tales como paclitaxel, docetaxel, cabazitaxel y similares; eribulina, y similares.

Ejemplos de inhibidores de la topoisómeroasa incluyen epipodofilotoxinas como etopósido, tenipósido y similares; derivados de camptotecina tal como irinotecán y similares, y similares.

Ejemplos de BRM incluyen factor de necrosis tumoral, indometacina y similares.
 15 Ejemplos de agentes hormonales incluyen hidrocortisona, acetato de cortisona, fludrocortisona, acetato de fludrocortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, prasterona, betametasona, triamcinolona, oximetolona, nandrolona, metenolona, fosfestrol, etinilestradiol, clormadinona, glucocorticoides, medroxiprogesterona, bicalutamida, enzalutamida, apalutamida, grolutamida, flutamida, anastrozol, exemestano, letrozol, abiraterona, goserelina,
 20 leuprorelina, toremifeno, degarelix, mitotano, tamoxifeno y similares.

Ejemplos de las vitaminas incluyen vitamina C, vitamina A y similares. Ejemplos de anticuerpos antitumorales, fármacos de diana molecular incluyen anticuerpos antitumorales como trastuzumab, rituximab, cetuximab, pertuzumab, nimotuzumab, pembrolizumab, camrelizumab, denosumab, bevacizumab, infliximab, ramucirumab y similares (incluyendo sus formas modificadas);
 25 inhibidores de quinasa tales como imatinib, gefitinib, erlotinib, sunitinib, lapatinib, eganelisib, sorafenib, dasatinib, nilotinib, vemurafenib, osimertinib, apatinib, cabozantinib y similares; inhibidores de PARP tales como olaparib, rucaparib, velparib, niraparib y similares; y fármacos de diana molecular tal como OR-449 y similares.

Ejemplos de otros agentes antitumorales incluyen compuestos de platino como
 30 cisplatino, carboplatino, oxaliplatino y similares, ifosfamida, ciclofosfamida, melfalán, L-asparaginasa, aceglatona, sizofirán, picibanil, procarbazona, pipobromán, neocarzinostatina, hidroxiaurea, ubenimex, crestin, y similares.

El compuesto de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, molécula polifuncional, composición para inhibir SF-1, composición para inducir degradación de SF-1, o
 35 composición farmacéutica de la presente invención se puede usar en combinación con un conjugado

anticuerpo-fármaco (ADC) que contiene el otro agente antitumoral mencionado anteriormente como carga útil, o un degradador de proteínas dirigido que tiene el otro agente antitumoral mencionado anteriormente como ligando de POI.

5 El compuesto de o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, molécula polifuncional, composición para inhibir SF-1, composición para inducir degradación de SF-1, o composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar simultáneamente o por separado al mismo tiempo o en diferentes momentos con los fármacos mencionados anteriormente para usarse en combinación, y se puede preparar como un fármaco combinado o una formulación de kit.

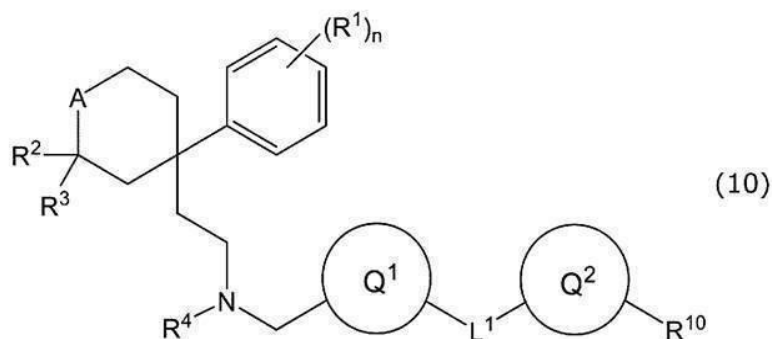
10 En el tratamiento de carcinoma adrenocortical, los agentes antitumorales que se usan preferiblemente en combinación con el compuesto de o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, molécula polifuncional, composición para inhibir SF-1, composición para inducir la degradación de SF-1, o composición farmacéutica de la presente invención incluyen, por ejemplo, uno o más seleccionados de compuestos de antraciclina tal como doxorrubicina; compuestos de platino tal
15 como cisplatino y carboplatino; anticuerpos antitumorales tal como nivolumab, pembrolizumab, y camrelizumab; fármacos de diana molecular como eganelisib, apatinib, cabozantinib, y OR-449; mitotano; y etopósido.

En el tratamiento de cáncer de próstata resistente a la castración, los agentes antitumorales que se usan preferiblemente en combinación con el compuesto de o una sal
20 farmacéuticamente aceptable de los mismos, molécula polifuncional, composición para inhibir SF-1, composición para inducir la degradación de SF-1, o composición farmacéutica de la presente invención incluyen, por ejemplo, uno o más seleccionados de agentes hormonales tales como abiraterona, enzalutamida, grolutamida, apalutamida, y similares; inhibidores de microtúbulos tales como docetaxel, cabazitaxel, y similares; inhibidores de PARP tales como olaparib, rucaparib, y similares;
25 degradadores de receptores de andrógenos tales como ARV-110, ARV-766, CC-94676, y similares; inhibidores de la enzima CYP11A1 tal como ODM-208, y similares; y anticuerpos antitumorales tal como nivolumab, pembrolizumab, camrelizumab, y similares.

<10. Intermedio novedoso>

En una modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto
30 representado por la siguiente fórmula (10):

[Química 23]



en donde

A es -O-, -S-, -NR^a-, o -CR^bR^c-,

en donde

5 R^a es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

R^b y R^c son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

el alquilo antes mencionado es no sustituido o sustituido por 1 a 3 halógenos,

10 cada R¹ en el número de n es independientemente halógeno, hidroxi, -CN, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, -O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -N(H)-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, -N(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)₂, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

en donde

15 el alquilo y alquenilo antes mencionados son cada uno independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 halógenos,

el cicloalquilo y heterocicloalquilo antes mencionados son cada uno independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono no sustituido, y haloalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

20 el heterocicloalquilo antes mencionado tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, y azufre como átomos miembros del anillo,

R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono,

en donde

25 el alquilo y alquenilo antes mencionados son cada uno independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 halógenos,

R⁴ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -C(=O)-R^d (R^d indica alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o

heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), arilo de 6 a 12 átomos de carbono, o heteroarilo de 6 a 10 miembros,

en donde

5 el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono antes mencionado es no sustituido o sustituido por 1 a 3 halógenos, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros,

el arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo antes mencionados son cada uno independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono no sustituido, y haloalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

10 el heteroarilo y heterocicloalquilo antes mencionados tienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, y azufre como átomos miembros del anillo,

anillo Q¹ es un hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 átomos de carbono, un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 miembros, un anillo cicloalcano de 3 a 7 átomos de carbono, un anillo heterocicloalcano de 3 a 7 miembros, un anillo cicloalqueno de 3 a 7 átomos de carbono, o un anillo heterocicloalqueno de 3 a 7 miembros,

en donde

20 el hidrocarbociclo aromático, heterociclo aromático, el anillo cicloalcano, el anillo heterocicloalcano, el anillo cicloalqueno, y anillo heterocicloalqueno antes mencionados son cada uno independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono no sustituido, y haloalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

el heterociclo aromático, el anillo heterocicloalcano y anillo heterocicloalqueno antes mencionados tienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, y azufre como átomos miembros del anillo,

25 L¹ es un enlace simple, -O-, -S-, -NH-, alquilenos de 1 a 3 átomos de carbono, alquenileno de 2 a 3 átomos de carbono, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)O-, o -OC(=O)-,

en donde

el alquilenos y alquenileno antes mencionados son cada uno independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 halógenos,

30 anillo Q² es un hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 átomos de carbono, un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 12 miembros, un anillo cicloalcano de 3 a 7 átomos de carbono, un anillo heterocicloalcano de 3 a 7 miembros, un anillo cicloalqueno de 3 a 7 átomos de carbono, un anillo heterocicloalqueno de 3 a 7 miembros, un anillo espirocicloalcano de 5 a 12 átomos de carbono, o un anillo espiroheterocicloalcano de 5 a 12 miembros,

35 en donde

el hidrocarbociclo aromático, heterociclo aromático, el anillo cicloalcano, el anillo heterocicloalcano, el anillo cicloalqueno, el anillo heterocicloalqueno, el anillo espirocicloalcano, y anillo espiroheterocicloalcano antes mencionados son cada uno independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono no sustituido, y haloalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

el heterociclo aromático, el anillo heterocicloalcano, el anillo heterocicloalqueno, y anillo espiroheterocicloalcano antes mencionado tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, y azufre como átomos miembros del anillo,

R^{10} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

en donde

el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono antes mencionado está sustituido por uno o dos heterocicloalquilos de 3 a 7 miembros,

el heterocicloalquilo antes mencionado tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, y azufre como átomos miembros del anillo, y

el heterocicloalquilo antes mencionado es no sustituido, o sustituido por un grupo protector de amino, y

n es un número entero de 0 a 3,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El compuesto de la fórmula (10) de la presente invención puede usarse como un intermedio de producción para el compuesto de la fórmula (2) o la fórmula (2') de la presente invención, o es útil como un intermedio de producción, como se describe en detalle en el siguiente método y ejemplos de producción generales. El compuesto de la fórmula (10) de la presente invención es el mismo que el compuesto de la fórmula (1), excepto que la definición de R^{10} es diferente de aquel del compuesto de la fórmula (1). Por lo tanto, las definiciones, explicaciones, modalidades preferidas, y similares de cada grupo en la fórmula (1) antes mencionada, excepto por aquellas relacionadas con R^5 , también aplican a cada grupo en la fórmula (10).

En una modalidad de la presente invención, R^{10} en la fórmula antes mencionada (10) es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por un heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros (el heterocicloalquilo antes mencionado es no sustituido o sustituido por un grupo protector de amino), preferiblemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por un heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono (el heterocicloalquilo antes mencionado es no sustituido o sustituido por un grupo protector de amino), además preferiblemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por un heterocicloalquilo de 6 miembros (el heterocicloalquilo antes mencionado es no sustituido o sustituido por un grupo protector de amino), particularmente preferiblemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por piperazina (el heterocicloalquilo antes mencionado es no sustituido o sustituido por un

grupo protector de amino).

En una modalidad de la presente invención, el "grupo protector de amino" significa un grupo protector usado como un grupo protector para un grupo amino en la síntesis de un compuesto orgánico, y ejemplos del mismo incluyen grupos alcoxycarbonilo tal como grupo terc-butoxicarbonilo, grupo metoxycarbonilo, grupo etoxycarbonilo, grupo 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, grupo 2-trimetilsililetoxycarbonilo y similares; grupo aliloxycarbonilo; grupos arilmetoxycarbonilo tal como grupo benciloxycarbonilo, grupo 4-metoxibenciloxycarbonilo, grupo 4-nitrobenciloxycarbonilo, grupo 2-nitrobenciloxycarbonilo y similares; grupo 9-fluorenilmetiloxycarbonilo; grupos arilmetilo tal como grupo bencilo, 4-metoxigrupo bencilo, 2,3-dimetoxigrupo bencilo, 3,4-dimetoxigrupo bencilo, difenilmetilo grupo, trifenilmetilo grupo y similares; grupos alcanoil tal como grupo formil, grupo acetilo, grupo trimetilacetilo, grupo tricloroacetilo, grupo trifluoroacetilo y similares; grupos aroil tal como grupo benzoil y similares; grupos arilsulfonilo tal como grupo bencenosulfonilo, grupo p-toluenosulfonilo, grupo 2-nitrobenenosulfonilo, grupo 4-nitrobenenosulfonilo, grupo 2,4-dinitrobenenosulfonilo y similares, y similares. Estos grupos protectores de amino se pueden seleccionar dependiendo de las propiedades del compuesto que protege el grupo amino, y la eliminación de los grupos protectores se puede realizar seleccionando reactivos y condiciones de conformidad con el grupo protector.

<11. Método de producción general>

A continuación se describen métodos representativos para producir el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El compuesto de la presente invención puede producirse mediante varios métodos de producción, y los métodos de producción que se muestran a continuación y los Ejemplos de referencia y Los ejemplos descritos a continuación son solo ejemplos, y la presente invención no debe interpretarse como limitada a estos.

Cada compuesto de materia prima puede formar una sal siempre y cuando no inhibe la reacción, y ejemplos de tales sales incluyen las mismas que las sal farmacéuticamente aceptables del compuesto descritas anteriormente.

Cuando no se describe ningún método de producción específico, los compuestos de materia prima pueden obtenerse fácilmente de fuentes comerciales y usarse, o pueden producirse de conformidad con un método conocido per se o un método equivalente al mismo. Además, los intermedios de producción generados en los siguientes métodos de producción pueden aislarse y purificarse mediante un método tal como cromatografía en columna (incluyendo fase normal y fase inversa) usando gel de sílice o alúmina, recristalización, reprecipitación, destilación, y similares, o pueden usarse directamente en la siguiente reacción sin aislamiento y purificación.

En la presente especificación, toda la literatura de patentes, la literatura de no

patentes y las referencias expresamente citadas en la misma pueden citarse como parte de la misma.

El compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un intermedio de producción por lo tanto, pueden producirse utilizando las características basadas en el tipo de esqueleto básico o sustituyente, y aplicando diversos métodos de producción conocidos. Ejemplos de los métodos conocidos incluyen los métodos descritos en "ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS", 2.^a edición, ACADEMIC PRESS, INC., 1989, "Comprehensive Organic Transformations", 2.^a edición, VCH Publishers Inc., 1999, y similares.

En tales casos, dependiendo del tipo de grupo funcional presente en el compuesto, puede ser eficaz, en términos de tecnología de fabricación, proteger el grupo funcional con un protector de grupo apropiado en la materia prima o etapa intermedia, o reemplazar el grupo funcional con un grupo que pueda convertirse fácilmente en el grupo funcional en cuestión. Ejemplos del grupo funcional incluyen grupo amino, grupo hidroxilo, grupo formil, grupo carbonilo, grupo carboxi, y similares, y ejemplos del grupo protector del mismo incluyen los grupos protectores descritos en P. G. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 5th edition, Wiley, 2014.

El grupo protector o el grupo que puede convertirse fácilmente en el grupo funcional puede seleccionarse apropiadamente dependiendo de las condiciones de reacción del método de producción para producir el compuesto.

De conformidad con tal método, se puede obtener un compuesto deseado introduciendo el grupo y realizando una reacción, y luego eliminando el grupo protector según sea necesario o convirtiéndolo en un grupo deseado.

Un profármaco del compuesto puede producirse, de manera similar a los grupos protectores antes mencionados, introduciendo un grupo particular en la etapa de un material de partida o intermedio, o mediante una reacción usando el compuesto obtenido. La reacción para producir un profármaco puede ser realizada por aquellos expertos en la técnica, aplicando un método conocido tal como esterificación general, amidación, deshidratación, hidrogenación y similares.

Además, la conversión de grupos funcionales y el uso de grupos protectores en la producción de intermedios usados en cada paso de los siguientes métodos se pueden realizar mediante métodos conocidos o métodos análogos a los mismos, o los métodos descritos en los ejemplos mencionados a continuación o métodos análogos a los mismos.

En la siguiente descripción de los métodos generales de producción, los símbolos utilizados en las fórmulas sin definición tienen el mismo significado que se define anteriormente.

A continuación se describe un método de producción general del compuesto de la fórmula (1) de la presente invención. En la siguiente descripción se podrán utilizar las abreviaturas aquí mostradas.

THF: tetrahidrofurano

DMF: N,N-dimetilformamida

DMA: N,N-dimetilacetamida

HATU: 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio

5 DIPEA: N,N-diisopropiletilamina

RuPhos Pd G3: metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropiloxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (Número de Registro de CAS: 1445085-77-7)

10 BrettPhos Pd G3: metanosulfonato de [(2-diciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (Número de Registro de CAS: 1470372-59-8)

Tf: grupo trifluorometanosulfonyl

SEM: grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo

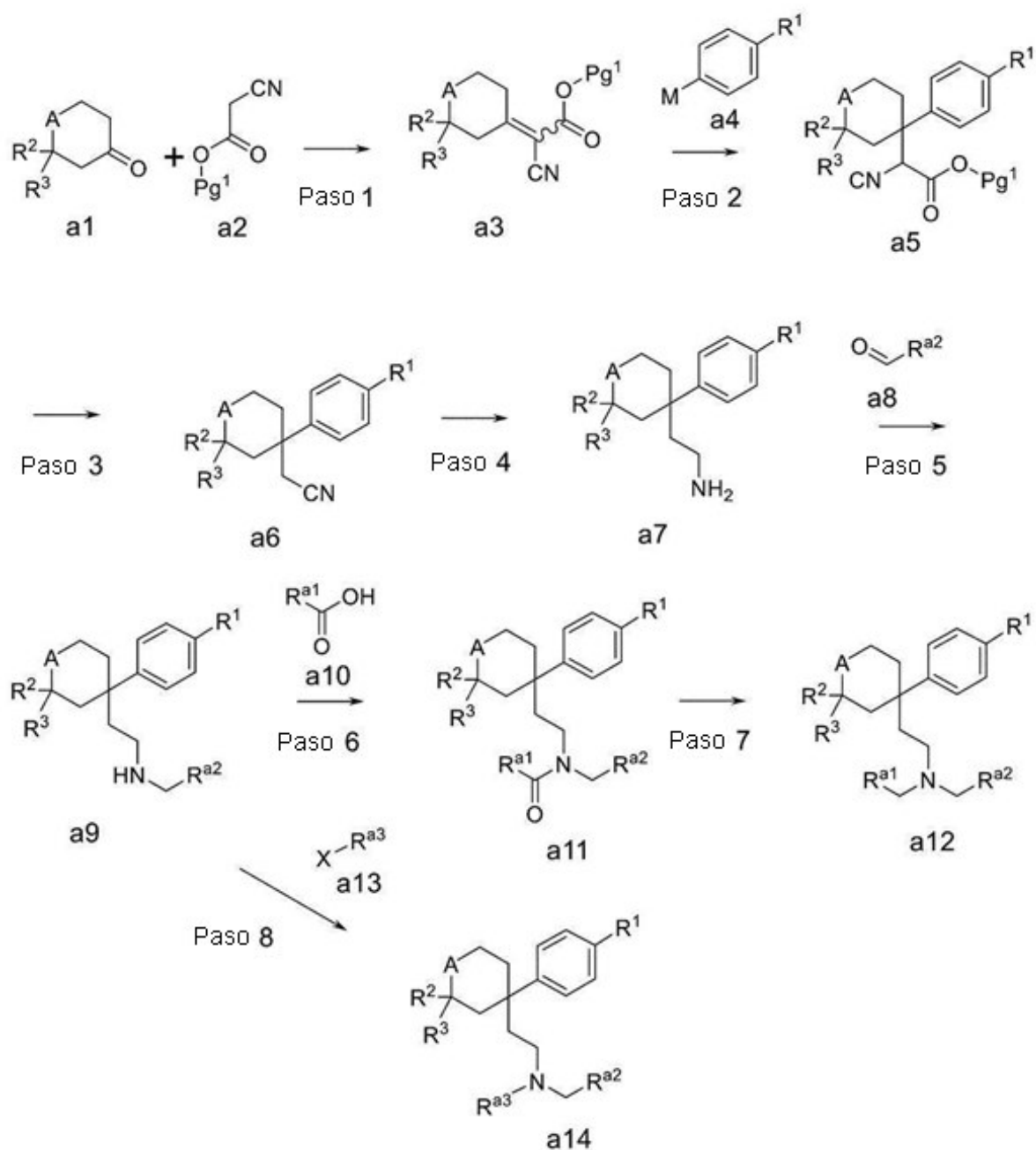
XantPhos: 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Número de Registro de CAS: 161265-03-8)

15 tBuXPhos: 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil (Número de Registro de CAS: 564483-19-8)

(Método A)

Entre los compuestos representados por la fórmula (1), compuesto a12 en donde R⁴ es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, o un grupo cicloalquilmetilo de 3 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un grupo trifluorometilo, compuesto a11 en donde R⁴ es un grupo alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, y compuesto a14 en donde R⁴ es heteroarilo de 6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo (el grupo heteroarilo es opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno) puede producirse de conformidad con el siguiente método. Un método de producción general para cada sitio de reacción se muestra en orden, pero no es necesario realizar cada paso en el orden mostrado a continuación siempre y cuando no afecte el sustrato de reacción y el producto de reacción.

[Química 24]



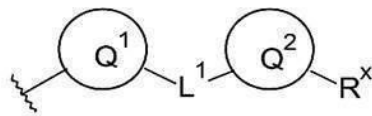
en donde Pg^1 es un grupo protector carboxi (por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo bencilo, o grupo terc-butilo, etc.),

M es metal o metal halogenado (por ejemplo, haluro de magnesio, haluro de litio o zinc, etc.),

$\text{R}^{\text{a}1}$ es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, o grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un grupo trifluorometilo,

R^{a2} es un sustituyente representado por la siguiente fórmula:

[Química 25]



R^X es R^5 o un grupo que puede convertirse a R^5 ,

- 5 R^{a3} es un grupo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo (el grupo heteroarilo es opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno).

10 En el primer paso, el compuesto a3 se obtiene por reacción de condensación aldólica del compuesto a1 y el compuesto a2. La reacción de condensación aldólica en este paso se puede realizar al hacer reaccionar el compuesto a1 con el compuesto a2 usando, por ejemplo, ácido acético y piperidina como catalizadores.

15 En el segundo paso, el compuesto a5 se obtiene por adición 1,4-nucleófila del compuesto a4 al éster α,β -insaturado del compuesto a3. La reacción de adición 1,4-nucleófila en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto a3 con el compuesto a4 en un solvente tal como THF y similares en la presencia de un reactivo de cobre tal como cobre(II) bromuro y similares. La temperatura de reacción es preferiblemente de -78°C a temperatura ambiente.

20 En el tercer paso, el compuesto a6 se obtiene por hidrólisis del éster del compuesto a5 y descarboxilación del grupo carboxi resultante. La reacción de hidrólisis y descarboxilación en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto a5 con una base tal como hidróxido de sodio y similares bajo calentamiento en un solvente tal como etilenglicol y similares.

En el cuarto paso, el compuesto a7 se obtiene al reducir el grupo ciano del compuesto a6. La reacción de reducción en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto a6 con un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio y similares bajo calentamiento en un solvente tal como THF y similares.

25 En el quinto paso, el compuesto a9 se obtiene a partir del compuesto a7 y el compuesto a8 por reacción de aminación reductora. La reacción de aminación reductora en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto a7 y el compuesto a8 con un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y similares en un solvente tal como diclorometano, metanol y similares. En esta reacción, puede ser preferible añadir
30 un ácido tal como ácido acético y similares. La reacción de aminación reductora en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar un agente reductor tal como borohidruro de sodio en un solvente tal como metanol con la imina obtenida al hacer reaccionar el compuesto a7 con el compuesto a8 en un solvente tal como tolueno y entonces calentar el mismo, usando un aparato

Dean-Stark.

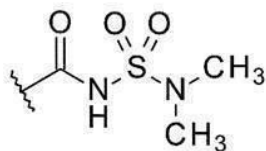
En el sexto paso, el compuesto a11 se obtiene al condensar el compuesto a9 y el compuesto a10. La reacción de condensación en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto a9 y el compuesto a10 con un agente condensante tal como HATU y similares en un solvente tal como DMF y similares. La reacción de condensación en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar cloruro de ácido obtenido al hacer reaccionar cloruro de oxalilo y similares con el compuesto a10 en un solvente tal como diclorometano y similares, con el compuesto a9 en un solvente tal como diclorometano y similares, en la presencia de una base tal como DIPEA y similares.

En el séptimo paso, el compuesto a12 se obtiene al reducir grupo carbonilo del compuesto a11. La reacción de reducción en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto a11 con un agente reductor tal como complejo de borano-THF y similares bajo calentamiento en un solvente tal como THF y similares.

En el octavo paso, el compuesto a14 se obtiene a partir del compuesto a9 y el compuesto a13 por reacción de aminación de Buchwald o reacción de sustitución nucleófila aromática. La reacción de aminación de Buchwald en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto a9 con el compuesto a13 bajo calentamiento en un solvente tal como 1,4-dioxano y similares, en la presencia de una base tal como carbonato de cesio y similares y un catalizador metálico tal como RuPhos Pd G3 o BrettPhos Pd G3 y similares. La reacción de sustitución nucleófila aromática en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto a9 con el compuesto a13 bajo calentamiento en un solvente tal como 2-butanol, N,N-dimetilacetamida y similares, en la presencia de una base tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, carbonato de potasio y similares.

Cuando R⁵ es un grupo representado por la siguiente fórmula:

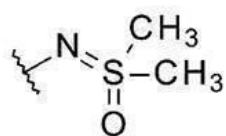
[Química 26]



el resto R⁵ puede introducirse de conformidad con un método conocido. Ejemplos de literatura en el método conocido incluyen, pero no se limitan a, WO 2013088315 A1, WO 2020192588 A1 y similares.

Cuando R⁵ es un grupo representado por la siguiente fórmula:

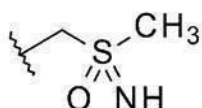
[Química 27]



el resto R⁵ puede introducirse de conformidad con un método conocido. Ejemplos de literatura en el método conocido incluyen, pero no se limitan a, J. Org. Chem., 2000, 65, 1, 169-175, Tetrahedron Lett., 1998, 39, 5731-5734 y similares.

5 Cuando R⁵ es un grupo representado por la siguiente fórmula:

[Química 28]

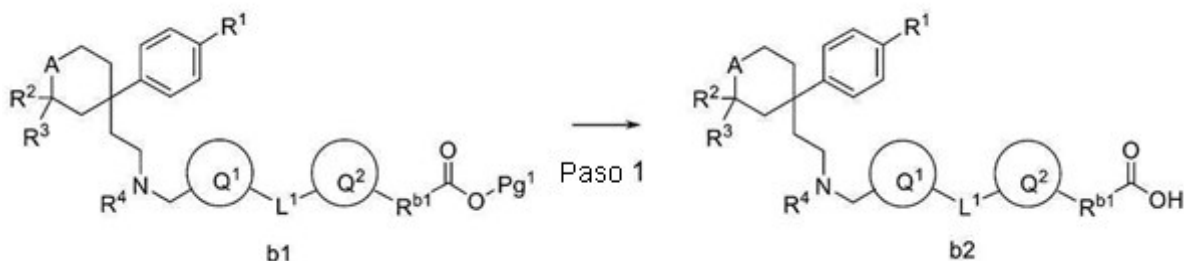


10 el resto R⁵ puede introducirse de conformidad con un método conocido. Ejemplos de literatura en el método conocido incluyen, pero no se limitan a, J. Org. Chem., 2015, 80, 6391-6399, WO 2019148132 A1 y similares.

(Método B)

Entre los compuestos representados por la fórmula (1), un compuesto representado por la siguiente fórmula b2 puede producirse de conformidad con el siguiente método.

[Química 29]



15

en donde R^{b1} es un enlace simple o un grupo alquileo de 1 a 6 átomos de carbono que opcionalmente tiene un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo piperazinilo y un grupo terc-butoxi carbonilpiperazinilo, y Pg¹ es un grupo protector carboxi.

20

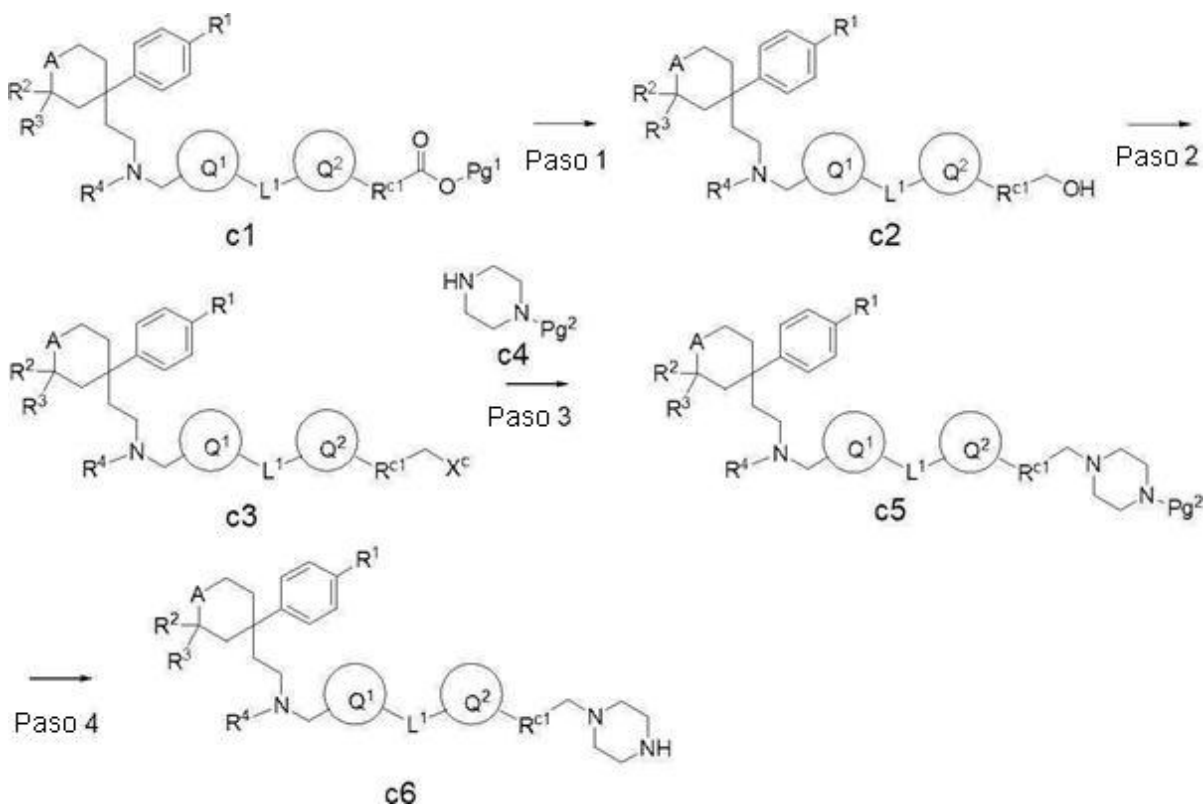
En el primer paso, el compuesto b2 se obtiene a partir del compuesto b1 por una reacción de desprotección del grupo protector carboxi Pg¹. La reacción de desprotección en esta reacción puede realizarse por un método generalmente usado para desproteger un grupo protector carboxi. Por ejemplo, cuando Pg¹ es un grupo metilo o un grupo etilo, la reacción de desprotección se puede realizar al hacer reaccionar el compuesto b¹ con una base tal como una solución acuosa de hidróxido de sodio en un solvente tal como metanol.

25

(Método C)

Entre los compuestos representados por la fórmula (1), compuestos representados por las siguientes fórmulas c2 y c5 pueden producirse de conformidad con el siguiente métodos.

[Química 30]



5

en donde R^{c1} es un enlace simple o un grupo alquileo de 1 a 6 átomos de carbono que opcionalmente tiene sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un grupo carboxi, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, Pg^1 es un grupo protector carboxi, Pg^2 es un grupo protector de amino, y X^{c} es un grupo saliente.

10

En el primer paso, el compuesto **c2** se obtiene al reducir el éster del compuesto **c1**. La reacción de reducción en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto **c1** con un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio y similares en un solvente tal como THF y similares.

15

En el segundo paso, el compuesto **c3** se obtiene al convertir el grupo hidroxilo del compuesto **c2** en un grupo saliente. Ejemplos del grupo saliente en este paso incluyen un grupo metanosulfonilo, un grupo para-toluenosulfonilo, y similares y el grupo puede convertirse por un método generalmente usado (reactivo, solvente, condiciones de reacción, etc.).

20

En el tercer paso, el compuesto **c5** se obtiene a partir del compuesto **c3** y el compuesto **c4** por reacción de sustitución nucleófila. La reacción de sustitución nucleófila en este paso se puede realizar al hacer reaccionar el compuesto **c3** con el compuesto **c4** bajo calentamiento en un solvente

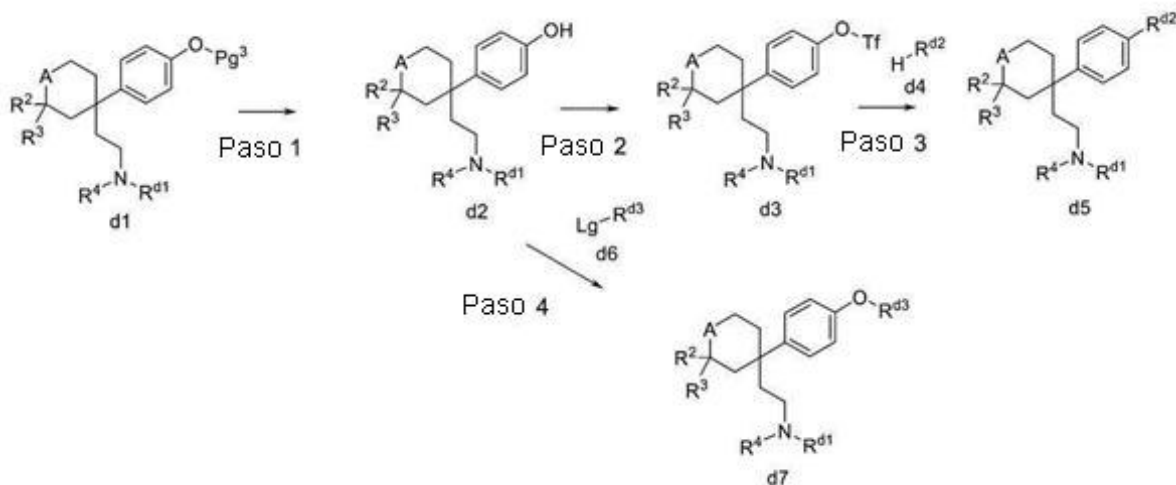
tal como DMF, acetonitrilo y similares, y/o también puede realizarse en la presencia de una base tal como N,N-diisopropiletilamina y similares.

- En el cuarto paso, el compuesto c6 se obtiene al desproteger el grupo protector de amino Pg^2 del compuesto c5. La reacción de desprotección en este paso puede realizarse por un método generalmente usado para desproteger un grupo protector de amino. Por ejemplo, cuando Pg^2 es un grupo carbonilo terc-butoxi, la reacción de desprotección se puede realizar al hacer reaccionar el compuesto c5 con un ácido tal como cloruro de hidrógeno, ácido trifluoroacético y similares en un solvente tal como diclorometano.

(Método D)

- Entre los compuestos representados por la fórmula (1), un compuesto representado por la siguiente fórmula d5 o d7 puede producirse de conformidad con el siguiente método de producción.

[Química 31]

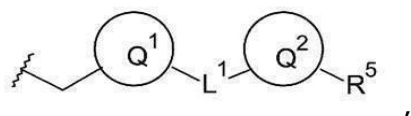


- en donde Pg^3 es un grupo protector hidroxilo (por ejemplo, grupo metilo, grupo bencilo, grupo metoximetilo, etc.),

Lg es un grupo saliente,

R^{d1} es un grupo representado por la siguiente fórmula:

[Química 32]



20

o un grupo que puede convertirse al grupo,

R^{d2} es un grupo alquilamino de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo dialquilamino de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno como un átomo de miembro de anillo, y

R^{d3} es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno.

En el primer paso, el compuesto d2 se obtiene a partir del compuesto d1 por una reacción de desprotección de un grupo protector hidroxilo Pg^3 . La reacción de desprotección en este paso puede realizarse por un método generalmente usado para desprotección de un grupo protector hidroxilo. Por ejemplo, cuando Pg^3 es un grupo metilo, la reacción de desprotección se puede realizar al hacer reaccionar el compuesto d1 con tiometóxido de sodio bajo calentamiento en un solvente tal como DMF y similares. Esta reacción también se puede realizar bajo irradiación de microondas. La temperatura de reacción es preferiblemente 80°C a 160°C.

En el segundo paso, el compuesto d3 se obtiene a partir del compuesto d2 por triflación de un grupo hidroxilo. La reacción de triflación en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar un agente de triflación tal como anhídrido trifluorometanosulfónico y similares y el compuesto d2 en un solvente tal como diclorometano y similares, en la presencia de una base tal como piridina y similares.

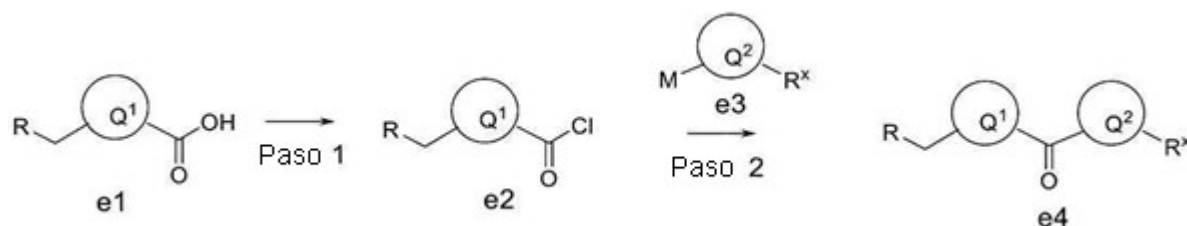
En el tercer paso, el compuesto d5 se obtiene a partir del compuesto d3 y amina d4 por reacción de aminación de Buchwald. La reacción de aminación de Buchwald en este paso se puede realizar al hacer reaccionar el compuesto d3 y amina d4 bajo calentamiento en un solvente tal como 1,4-dioxano y similares, en la presencia de un ligando tal como 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo y similares, y un catalizador metálico tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) y similares.

En el cuarto paso, el compuesto d7 se obtiene por reacción de alquilación del compuesto d2 con un agente de alquilación d6. La reacción de alquilación en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el agente de alquilación d6 y el compuesto d2 bajo calentamiento en un solvente tal como DMF y similares, en la presencia de una base tal como carbonato de potasio y similares. La temperatura de reacción es preferiblemente de temperatura ambiente a 150°C.

(Método E)

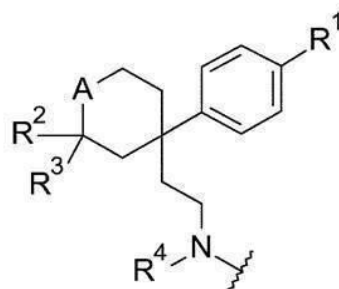
El compuesto e4, el cual es un compuesto representado por la fórmula (1) en donde L^1 es $-C(=O)-$, puede producirse de conformidad con el siguiente método.

[Química 33]



en donde R es un grupo representado por la siguiente fórmula:

[Química 34]



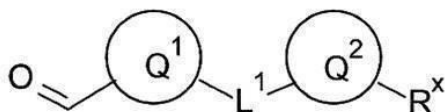
M es un grupo dihidroxiborilo, un grupo pinacolatoborilo y similares,
 R^x es R^5 o un grupo que puede convertirse a R^5 .

5 En el primer paso, ácido carboxílico e1 se convierte a cloruro de ácido e2. Reacción de cloración en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto e1 y un agente de cloración tal como cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo y similares en un solvente tal como diclorometano y similares, en la presencia de una cantidad catalítica de DMF.

10 En el segundo paso, el compuesto e4 se obtiene mediante la reacción de acoplamiento del compuesto e2 y el compuesto e3. La reacción de acoplamiento en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto e2 y el compuesto e3 bajo calentamiento en un solvente tal como tolueno y similares en la presencia de una base tal como carbonato de cesio y similares y un catalizador metálico tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y similares. Ejemplos de literatura sobre la reacción de acoplamiento de este paso incluyen Catalysts, 2019, 9(1), 53.

15 Un método de producción de un compuesto de partida representado por la fórmula (3):

[Química 35]

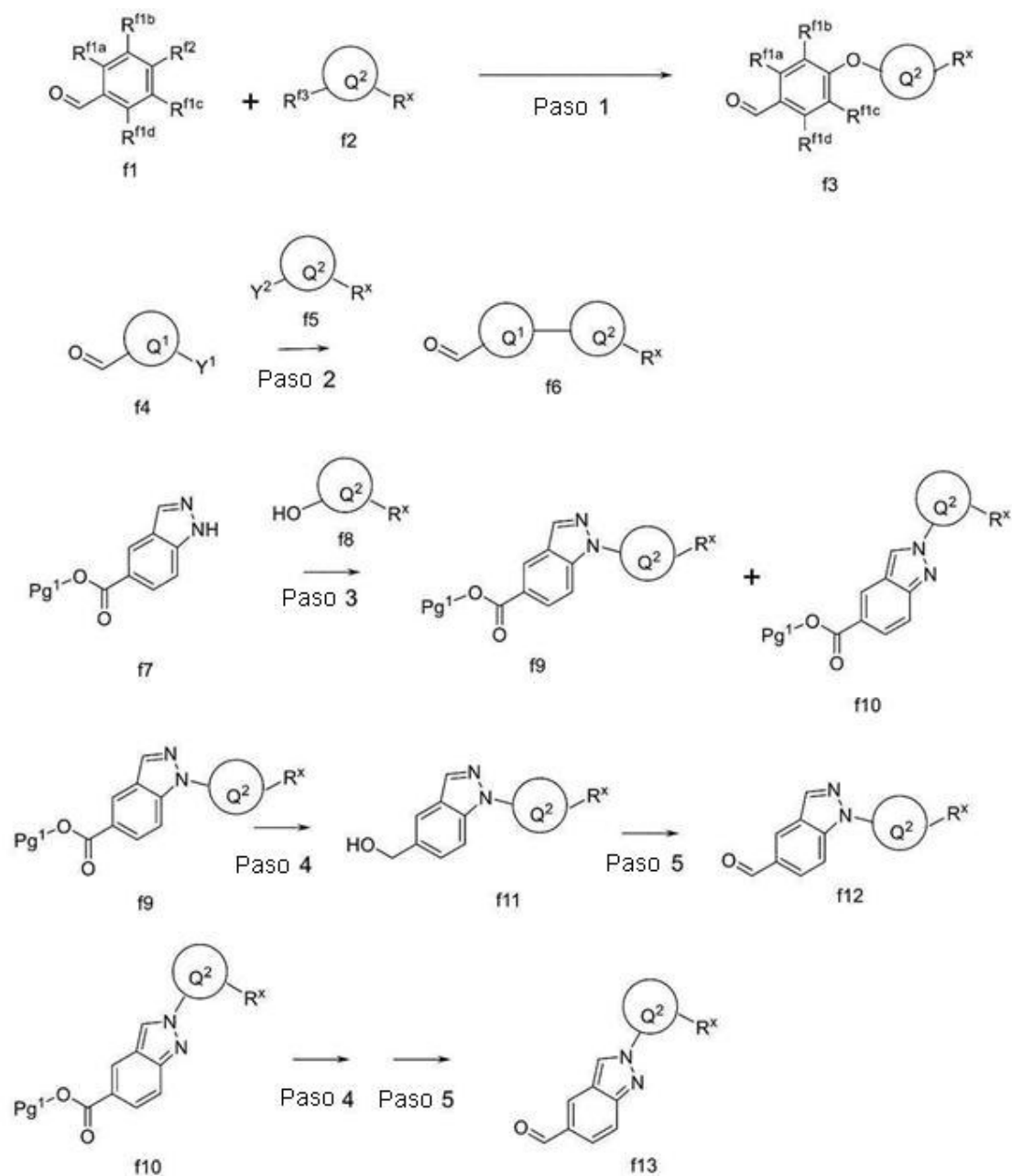


(3)

en donde R^x es R^5 o un grupo que puede convertirse a R^5 se muestra a continuación.
 (Método F)

20 Entre los compuestos de partida (3), el compuesto f3 en donde L^1 es átomo de oxígeno, el compuesto f6 en donde L^1 es un enlace simple, y los compuestos f12 y f13 en donde Q^1 es un anillo 7-azaespiro[3.5]nonano puede producirse de conformidad con el siguiente métodos.

[Química 36]



en donde R^{f1a} , R^{f1b} , R^{f1c} , y R^{f1d} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

R^{f2} es OH o un grupo saliente, en donde cuando R^{f2} es OH, entonces R^3 es OH o un grupo saliente y cuando R^{f2} es un grupo saliente, entonces R^3 es OH,

Y^1 es un átomo de halógeno, un grupo trifluorometanosulfonyloxi, un grupo pinacolatoborilo, o un grupo dihidroxiborilo, en donde cuando Y^1 es un átomo de halógeno o un grupo trifluorometanosulfonyloxi, entonces Y^2 es un grupo pinacolatoborilo o un grupo dihidroxiborilo o cuando Y^1 es un grupo pinacolatoborilo o un grupo dihidroxiborilo, entonces Y^2 es un átomo de

halógeno o un grupo trifluorometanosulfoniloxi,

Pg^1 es un grupo protector carboxi, y

R^X es R^5 o un grupo que puede convertirse a R^5 .

En el primer paso, el compuesto f3 se obtiene a partir del compuesto f1 y el compuesto

- 5 f2. Cuando R^{f2} es OH y R^{f3} es OH, esta reacción puede formarse por reacción de Mitsunobu. La reacción de Mitsunobu en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto f1 y el compuesto f2 con fosfina tal como trifenilfosfina y similares y éster de ácido azodicarboxílico tal como azodicarboxilato de diisopropilo y similares en un solvente tal como THF y similares. Cuando R^{f2} o R^{f3} es un grupo saliente, esta reacción puede formarse por una reacción de sustitución nucleófila.
- 10 La reacción de sustitución nucleófila en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto f1 y el compuesto f2 con una base tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares bajo calentamiento en un solvente tal como DMF, N,N-dimetilacetamida y similares.

- En el segundo paso, el compuesto f6 se obtiene mediante la reacción de acoplamiento
- 15 del compuesto f4 y el compuesto f5. La reacción de acoplamiento en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al calentar el compuesto f4 y el compuesto f5 en un solvente tal como 1,4-dioxano acuoso y similares, en la presencia de una base tal como carbonato de potasio y similares y un catalizador metálico tal como aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y diclorometano y similares.

- 20 En el tercer paso, el compuesto f9 y el compuesto f10 se obtienen por la reacción de Mitsunobu del compuesto f7 y el compuesto f8. La reacción de Mitsunobu en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto f7 y el compuesto f8 con un reactivo de fosforano tal como cianometiltributilfosforano y similares bajo calentamiento en un solvente tal como tolueno y similares.

- 25 En el cuarto paso, el compuesto f11 se obtiene por reacción de reducción del compuesto f9. La reacción de reducción en este paso puede realizarse bajo las mismas condiciones que en el primer paso del Método C.

- En el quinto paso, el compuesto f12 se obtiene a partir del compuesto f11 por reacción de oxidación. La reacción de oxidación en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer
- 30 reaccionar el compuesto f11 con un agente oxidante tal como 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzoyodoxol-3-(1H)-ona, óxido de manganeso (IV) y similares en un solvente tal como diclorometano y similares.

El compuesto f13 puede obtenerse al someter el compuesto f10 a los mismos pasos que el cuarto paso y el quinto paso de este método.

- 35 En lo siguiente, se describe un método de producción general de un compuesto de la

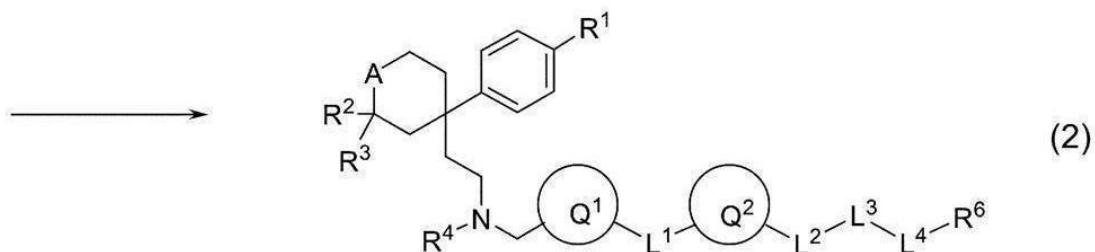
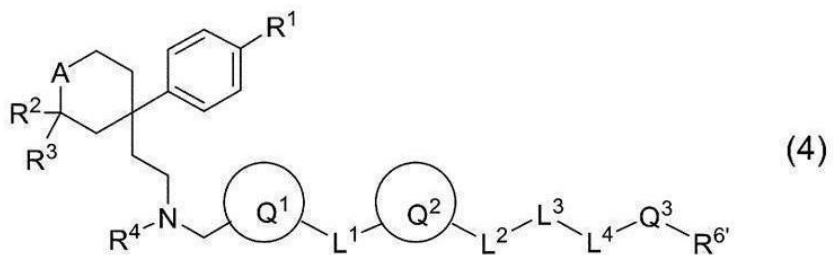
fórmula (2) de la presente invención.

(Método G)

El método G es un método de producción de un compuesto representado por la fórmula (2).

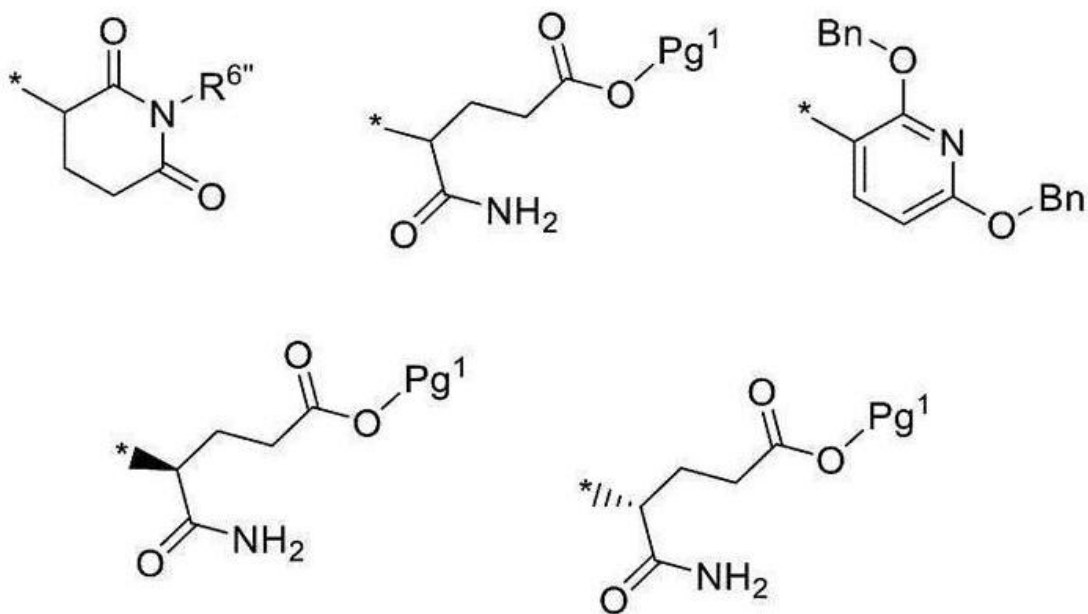
5

[Química 37]



en donde $R^{6'}$ es cualquier grupo seleccionado de los grupos representados por las siguientes fórmulas:

[Química 38]

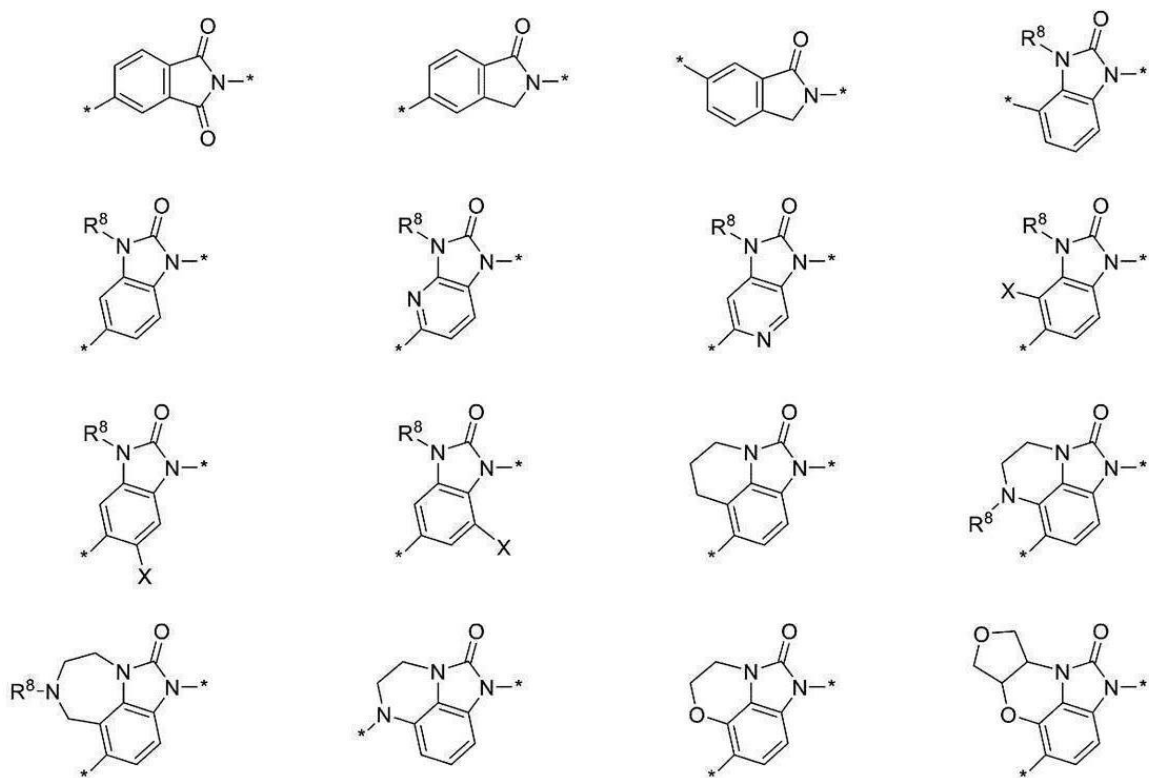


R^{6''} es un grupo protector de imida (por ejemplo, grupo (2-trimetilsililetoxi)metilo, grupo terc-butoxicarbonilo, grupo benciloximetilo, etc.),

R³ es cualquier grupo seleccionado de las siguientes fórmulas:

5

[Química 39]

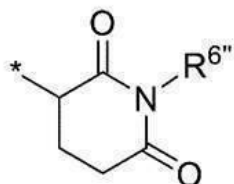


y

Pg¹ es un grupo protector carboxi (por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo terc-butilo, etc.).

Cuando R^{6'} es un grupo representado por la siguiente fórmula:

[Química 40]



5

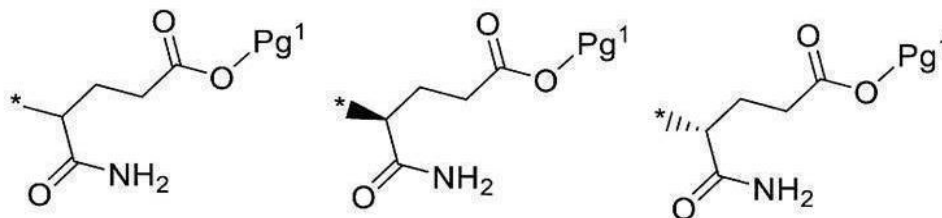
este paso puede realizarse al desproteger el grupo protector del compuesto (4).

La reacción de desprotección en este paso puede realizarse por un método generalmente usado para desproteger un grupo protector para el átomo de nitrógeno de imida. Por ejemplo, cuando el grupo protector es un grupo SEM, la reacción de desprotección en este paso se puede realizar al hacer reaccionar el compuesto (4) con un ácido tal como ácido trifluoroacético y similares en un solvente de diclorometano para remover grupo trimetilsilil etilo, seguido por la reacción con una base tal como N,N'-dimetiletilendiamina y similares en un solvente tal como acetato de etilo y similares.

15

Cuando R^{6'} es cualquier grupo seleccionado de las siguientes fórmulas:

[Química 41]



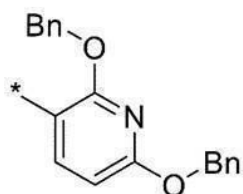
este paso puede realizarse por una reacción de ciclización.

Cuando Pg¹ es un grupo terc-butilo, la reacción de ciclización en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto (4) y un ácido tal como ácido bencenosulfónico y similares bajo calentamiento en un solvente tal como acetonitrilo y similares. Cuando Pg¹ es un grupo metilo o un grupo etilo, la reacción de ciclización en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto (4) con una base tal como terc-butoxido de potasio y similares en un solvente tal como THF y similares.

25

Cuando R^{6'} es un grupo representado por la siguiente fórmula:

[Química 42]

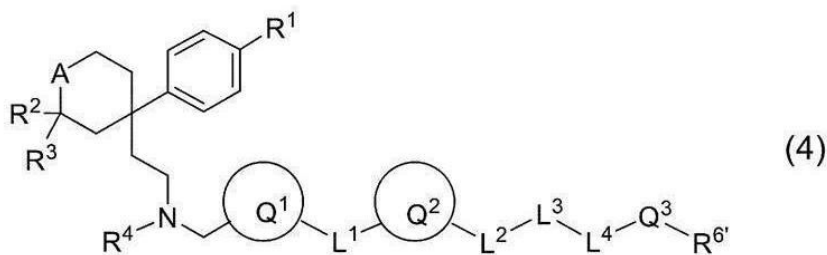


este paso puede realizarse por una reacción de hidrogenación catalítica.

La reacción de hidrogenación catalítica en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto (4) con un catalizador metálico tal como paladio carbono y similares bajo una atmósfera de hidrógeno en un solvente tal como acetato de etilo, etanol y similares.

Un método de producción de un compuesto de partida representado por la fórmula (4):

[Química 43]

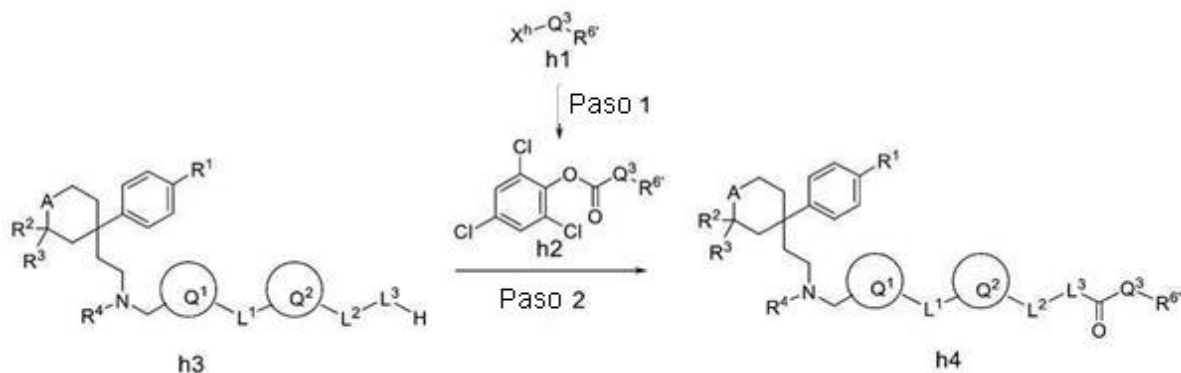


se muestra a continuación.

(Método H)

El compuesto h4, que es un compuesto de partida (4) en donde L^4 es $-C(=O)-$ puede producirse de conformidad con el siguiente método.

[Química 44]



15

en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , el anillo Q^1 , el anillo Q^2 , el anillo Q^3 , L^1 , y L^2 son como se definieron anteriormente, L^3 es un grupo piperazindiilo, un grupo piperazin-2-onadiilo, un grupo piperidindiilo, un grupo pirrolidindiilo, un grupo azetidindiilo, o un grupo 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonandiilo, y X^h es un átomo de halógeno.

En el primer paso, el compuesto h1 se convierte un compuesto h2 mediante una reacción de carbonilación. La reacción de carbonilación en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto h1 y formato de 2,4,6-triclorofenilo (Número de Registro de CAS: 4525-65-9) bajo calentamiento en un solvente tal como tolueno y similares, en la presencia

5 de una base tal como trietilamina y similares, un ligando tal como XantPhos y similares, y un catalizador metálico tal como acetato de paladio (II) y similares en una atmósfera de monóxido de carbono.

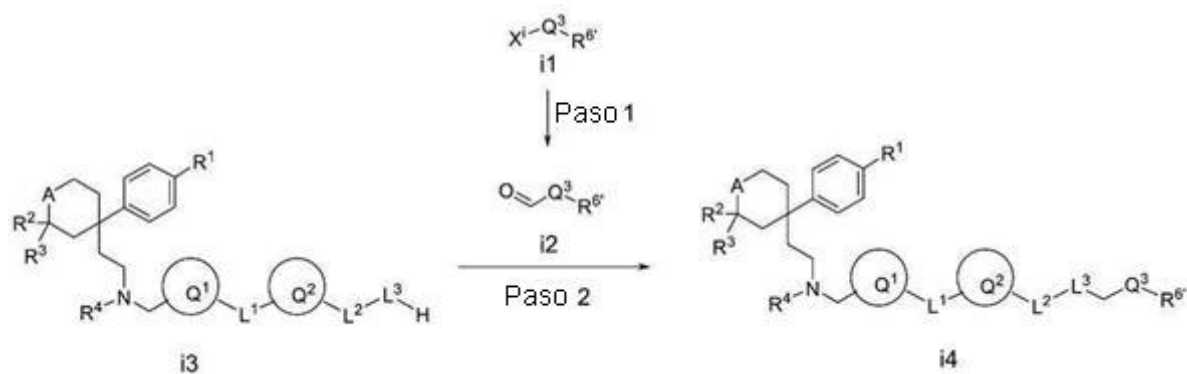
En el segundo paso, el compuesto h4 se obtiene a partir del compuesto h2 y el compuesto h3 mediante una reacción de amidación. La reacción de amidación en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto h2 y el compuesto h3 bajo

10 calentamiento en un solvente tal como acetonitrilo y similares, en la presencia de una base tal como DIPEA y similares, y un catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina y similares.

(Método I)

El compuesto i4, que es un compuesto de partida (4) en donde L^4 es $-CH_2-$, puede producirse de conformidad con el siguiente método.

15 [Química 45]



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , el anillo Q^1 , el anillo Q^2 , el anillo Q^3 , L^1 , y L^2 son como se definieron anteriormente, L^3 es un grupo piperazindiilo, un grupo piperazin-2-onadiilo, un grupo piperidinadiilo, un grupo pirrolidindiilo, un grupo azetidindiilo, o un grupo 3-oxa-9-

20 azabicyclo[3.3.1]nonanodiilo, y X^1 es un átomo de halógeno.

En el primer paso, el compuesto i1 se convierte un compuesto i2 mediante una reacción de formilación. La reacción de formilación en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto i1 con un agente reductor tal como trietilsilano y similares bajo calentamiento en un solvente tal como tolueno y similares, en la presencia de una base tal como trietilamina y similares, un ligando tal como XantPhos y similares, y un catalizador metálico tal como acetato de paladio (II) y similares en una atmósfera de monóxido de carbono. En esta reacción, puede

25 ser preferible añadir sacarina.

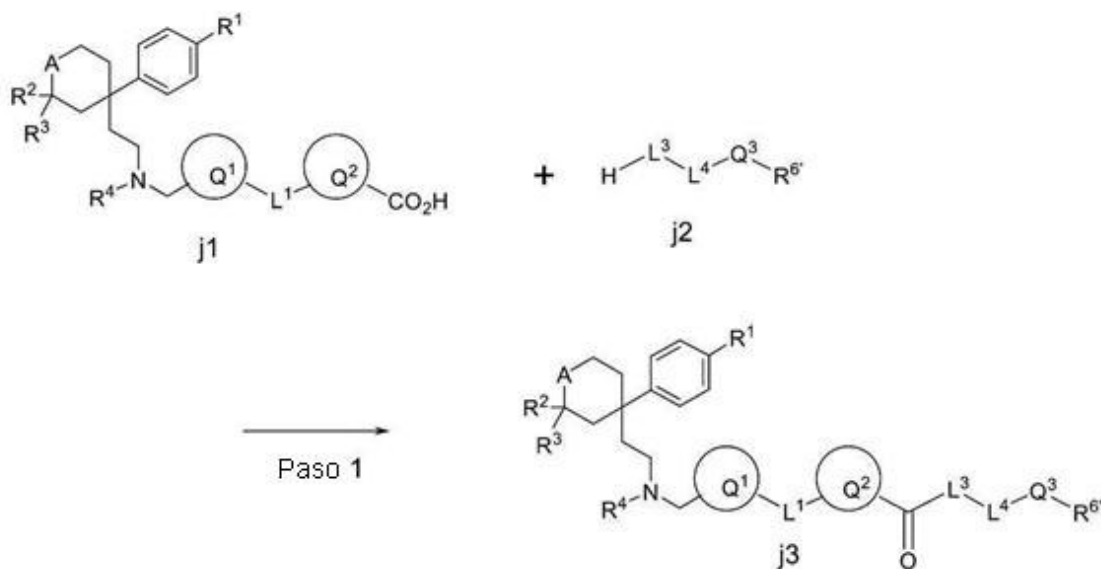
En el segundo paso, el compuesto i4 se obtiene a partir del compuesto i2 y el

compuesto i3 mediante una reacción de aminación reductora. La reacción de aminación reductora en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto i2 y el compuesto i3 con un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y similares en un solvente tal como diclorometano, metanol y similares. En esta reacción, puede ser preferible añadir un ácido tal como ácido acético y similares. La reacción de aminación reductora en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar un agente reductor tal como borohidruro de sodio en un solvente tal como metanol con la imina obtenida al hacer reaccionar el compuesto i3 con el compuesto i2 bajo calentamiento en un solvente tal como tolueno, usando un aparato Dean-Stark.

10 (Método J)

El compuesto j3, que es un compuesto de partida (4) en donde L^2 es $C=O$, puede producirse de conformidad con el siguiente método.

[Química 46]



15 en donde R¹, R², R³, R⁴, R^{6'}, el anillo Q¹, el anillo Q², el anillo Q³, L¹, y L⁴ son como se definieron anteriormente, L³ es un grupo piperazindiilo, un grupo piperazin-2-onadiilo, un grupo piperidinadiilo, un grupo pirrolidindiilo, un grupo azetidindiilo, o un grupo 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanodiilo.

20 En el primer paso, el compuesto j3 se obtiene al condensar el compuesto j1 y el compuesto j2. La reacción de condensación en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto j1 y el compuesto j2 con un agente condensante tal como HATU y similares en un solvente tal como DMF y similares. La reacción de condensación en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar cloruro de ácido obtenido al hacer reaccionar un agente de cloración tal como cloruro de oxalilo y similares con el compuesto j1 en un solvente tal

como diclorometano y similares, en la presencia de una cantidad catalítica de DMF, con el compuesto j1 en un solvente tal como diclorometano y similares, en la presencia de una base tal como DIPEA y similares.

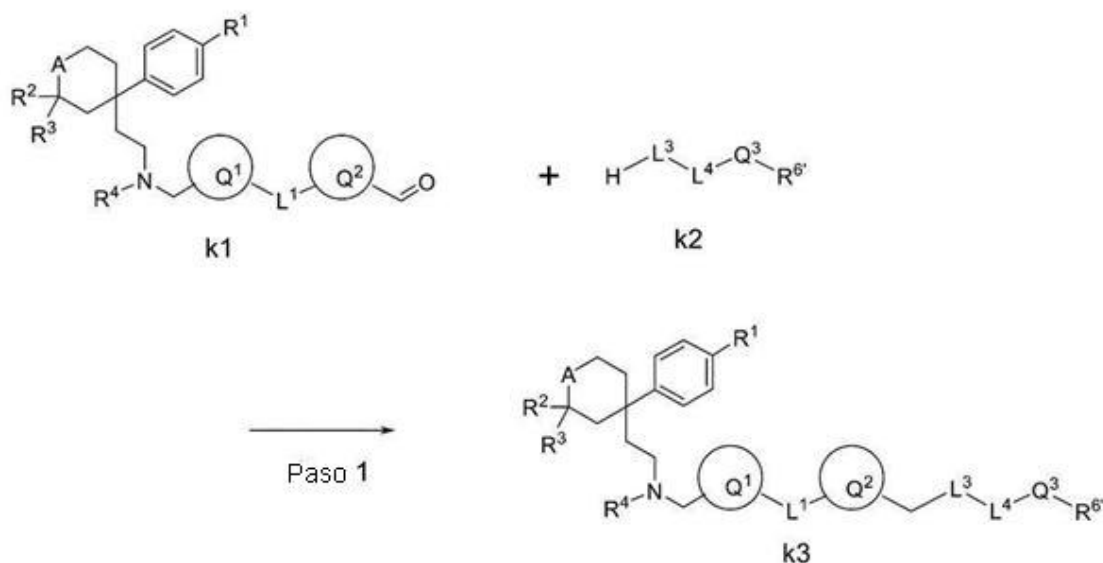
Un compuesto en donde L^2 es CONH o $(CH_2)_n$ CONH (n indica un número entero de 1 a 3) puede obtenerse bajo condiciones similares al cambiar el compuesto j1 y el compuesto j2 al ácido carboxílico y amina correspondientes, respectivamente.

Un compuesto en donde L^2 es NHCO puede obtenerse bajo condiciones similares al cambiar el compuesto j1 y el compuesto j2 a la amina y ácido carboxílico correspondientes, respectivamente.

10 (Método K)

El compuesto k3, que es un compuesto de partida (4) en donde L^2 es $-CH_2-$, puede producirse de conformidad con el siguiente método.

[Química 47]



15 en donde R¹, R², R³, R⁴, R^{6'}, el anillo Q¹, el anillo Q², el anillo Q³, L¹, y L⁴ son como se definieron anteriormente, L³ es un grupo piperazindiilo, un grupo piperazin-2-onadiilo, un grupo piperidinadiilo, un grupo pirrolidindiilo, un grupo azetidindiilo, o un grupo 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanodiilo.

En el primer paso, el compuesto k3 se obtiene a partir del compuesto k1 y el compuesto k2 mediante una reacción de aminación reductora. La reacción de aminación reductora en este paso puede realizarse como en el segundo paso del Método I.

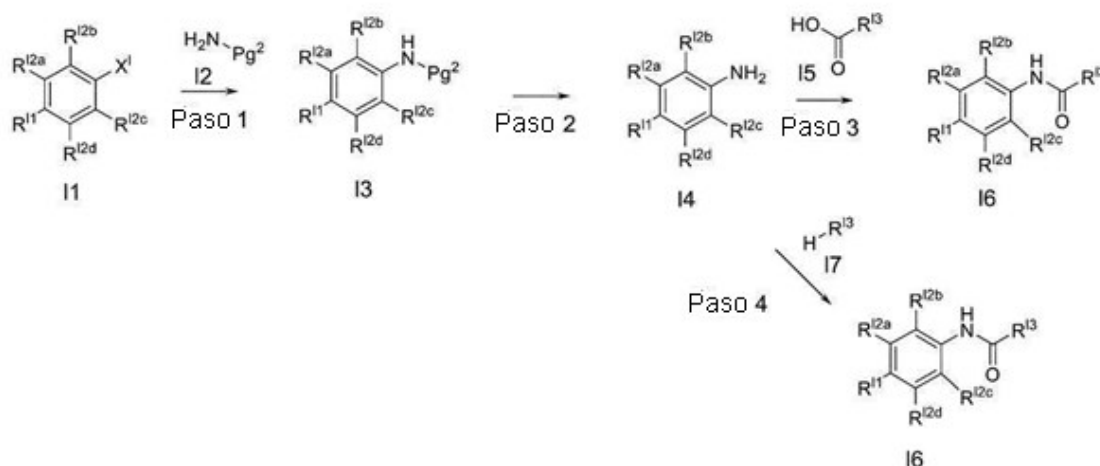
Un compuesto en donde L^2 es un grupo alquileo de 2 a 6 átomos de carbono también puede obtenerse bajo las mismas condiciones al cambiar el compuesto k1 a el aldehído correspondiente

(Método L)

El compuesto I6, que es un compuesto de partida (4) en donde Q^2 es un anillo benceno opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno y L^2 es $-NHCO-$ puede producirse de conformidad con el siguiente método.

5

[Química 48]



en donde X^1 es un átomo de halógeno,

Pg^2 es un grupo protector de amino,

R^{11} es un grupo representado por la siguiente fórmula:

10

[Química 49]

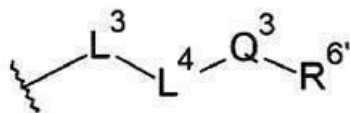


R^{12a} , R^{12b} , R^{12c} , y R^{12d} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y

R^{13} es un grupo representado por la siguiente fórmula:

15

[Química 50]



o un grupo que puede convertirse al grupo.

En el primer paso, el compuesto I3 se obtiene a partir del compuesto I1 y el compuesto

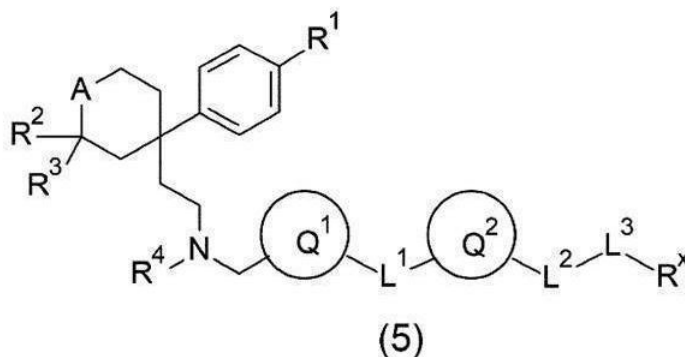
I2 mediante una reacción de aminación de Buchwald. La reacción de aminación en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto I1 y el compuesto I2 bajo calentamiento en un solvente tal como alcohol terc-butílico, DMSO y similares, en la presencia de un ligando tal como 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-terc-butilfosfino)ferroceno, tBuXPhos y similares; un catalizador metálico tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) y similares; y una base tal como carbonato de cesio, 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno y similares.

En el segundo paso, el compuesto I3 se convierte un compuesto I4 por una reacción de desprotección de un grupo protector de amino Pg². La reacción de desprotección en este paso puede realizarse por un método generalmente usado para la desprotección de un grupo protector de amino. Por ejemplo, cuando Pg² es un grupo carbonilo terc-butoxi, se puede realizar al hacer reaccionar el compuesto I3 con un ácido tal como ácido clorhídrico y similares en un solvente tal como diclorometano y similares.

En el tercer paso, el compuesto I6 se obtiene mediante una reacción de condensación del compuesto I4 y el compuesto I5. La reacción de condensación en este paso puede realizarse bajo las mismas condiciones que en el primer paso del Método J.

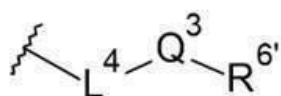
En el cuarto paso, el compuesto I6 se obtiene a partir del compuesto I4 y el compuesto I7 mediante una reacción de ureación. La reacción de ureación en este paso se puede realizar al hacer reaccionar cloruro de carbamoilo obtenido al hacer reaccionar el compuesto I4 con trifosgeno en un solvente tal como diclorometano y similares, en la presencia de una base tal como trietilamina, piridina y similares, con el compuesto I7 en un solvente tal como diclorometano y similares, en la presencia de una base tal como trietilamina y similares.

Un método de producción del compuesto de partida representado por la fórmula (5):
[Química 51]



en donde R^x es un grupo que puede convertirse a un grupo representado por la siguiente fórmula:

[Química 52]



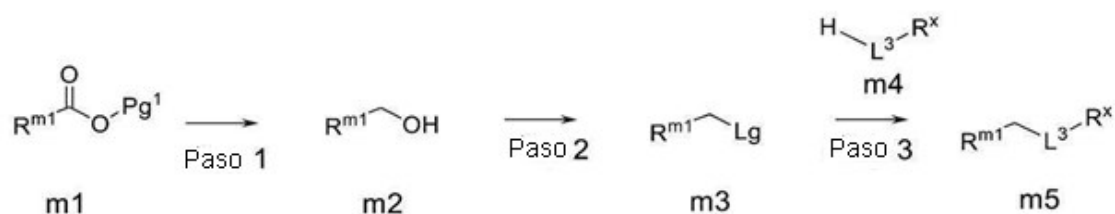
se muestra.

- Entre los compuestos de partida (5), un compuesto en donde L^2 es $C=O$, $CONH$, $(CH_2)_nCONH$ (n indica un número entero de 1 a 3), o $NHCO$ puede producirse de conformidad con un método similar a aquel del Método J. Entre los compuestos de partida (5), un compuesto en donde L^2 es un grupo alquileo de 1 a 6 átomos de carbono puede producirse de conformidad con un método similar a aquel del Método K.

(Método M)

- El compuesto m5, que es un compuesto de partida (5) en donde L^2 es un grupo alquileo de 1 a 6 átomos de carbono, puede producirse de conformidad con el siguiente método.

[Química 53]

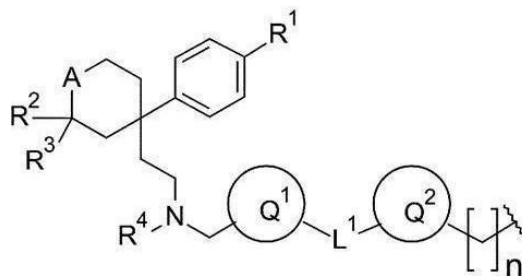


- en donde L^3 es un grupo piperazindiilo, un grupo piperazin-2-onadiilo, un grupo piperidinadiilo, un grupo pirrolidindiilo, un grupo azetidindiilo, o un grupo 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanodiilo,

Lg es un grupo saliente (por ejemplo, átomo de bromo, átomo de yodo, átomo de cloro, grupo metanosulfonilo, grupo para-toluenosulfonilo, grupo trifluorometanosulfonilo, etc.),

R^{m1} es un grupo representado por la siguiente fórmula:

[Química 54]



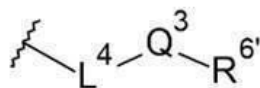
20

en donde n es un número entero de 0 a 5,

Pg^1 es un grupo protector carboxi,

R^x es un grupo que puede convertirse a un grupo representado por la siguiente fórmula:

[Química 55]



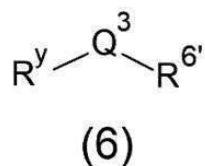
En el primer paso, el compuesto m2 se obtiene al reducir el grupo éster del compuesto m1. La reacción de reducción en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto m1 con un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio y similares en un solvente tal como tetrahidrofurano y similares.

En el segundo paso, el compuesto m3 se obtiene al convertir el grupo hidroxilo del compuesto m2 a un grupo saliente. Ejemplos del grupo saliente en este paso incluyen átomo de bromo, átomo de yodo, átomo de cloro, grupo metanosulfonilo, grupo para-toluenosulfonilo, grupo trifluorometanosulfonilo y similares, y conversión a un grupo saliente puede realizarse mediante un método usado generalmente (reactivo, solvente, condiciones de reacción, etc.).

En el tercer paso, el compuesto m5 se obtiene a partir del compuesto m3 y el compuesto m4 mediante una reacción de sustitución nucleófila. La reacción de sustitución nucleófila en este paso se puede realizar al hacer reaccionar el compuesto m3 y el compuesto m4 bajo calentamiento, en un solvente tal como DMF, acetonitrilo y similares. En esta reacción, puede ser preferible añadir una base tal como N,N-diisopropiletilamina y similares.

Un método de producción de un compuesto de partida representado por la fórmula (6):

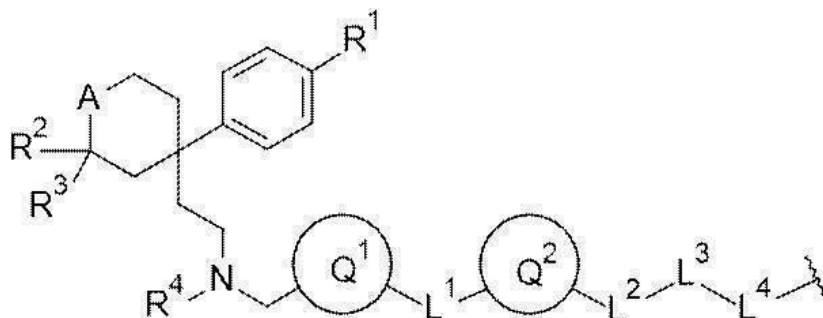
[Química 56]



20

en donde R^y es un grupo que puede convertirse a un grupo representado por la siguiente fórmula:

[Química 57]



se muestra a continuación.

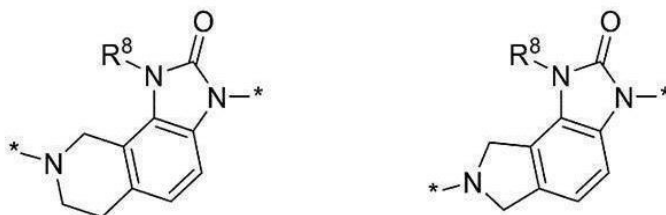
El compuesto de partida (6) es conocido o se produce de conformidad con un método conocido o similar usando un compuesto conocido como un material de partida. Los compuestos conocidos pueden adquirirse de proveedores comerciales o pueden sintetizarse fácilmente mediante métodos descritos en las literaturas o métodos similares a estas. Ejemplos de las literaturas conocidas incluyen, pero no se limitan a, WO2022081928 A1, WO2022081927 A1, WO2019060693 A1, WO2019038717 A1, ACS Med. Chem. Lett., 2021, 12, 1733, WO2021170109 A1 y similares.

Como ejemplos de los métodos de producción del compuesto de partida (6), a continuación se describe el Método N a Método P, pero el método sintético del compuesto de partida (6) no se limita a estos.

(Método N)

El compuesto n8, que es un compuesto de partida (6) en donde Q^3 es un grupo seleccionado de las siguientes fórmulas:

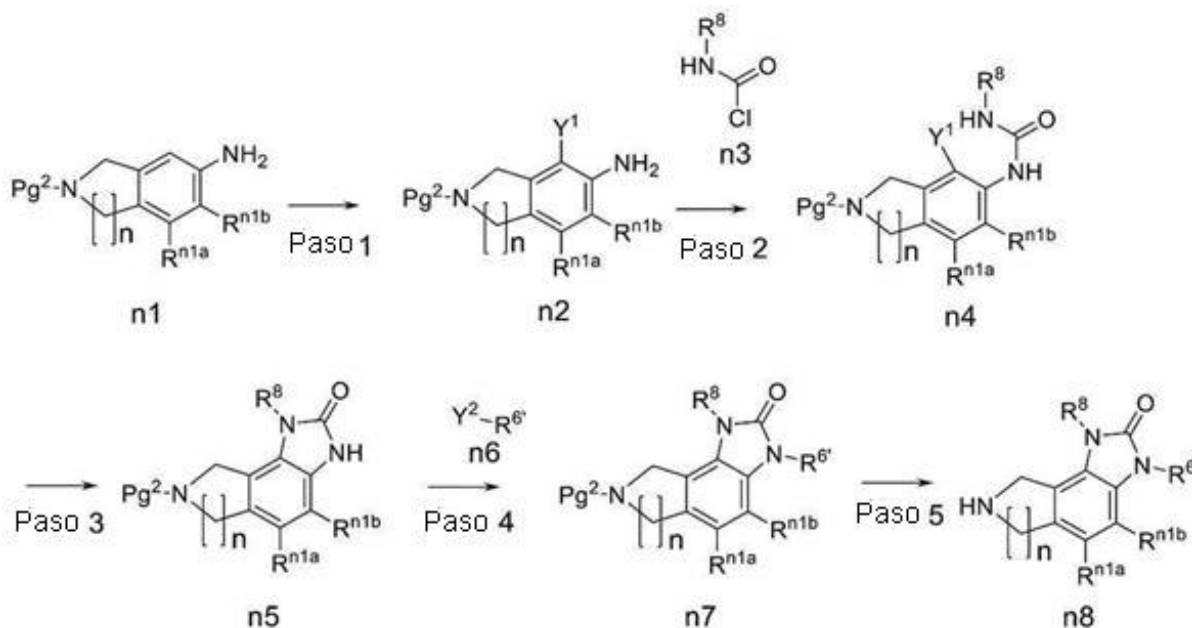
[Química 58]



15

puede producirse de conformidad con el siguiente método.

[Química 59]



en donde Y^1 es un átomo de halógeno,

Y^2 es un átomo de halógeno, un grupo dihidroxiborilo o un grupo pinacolatoborilo y similares,

R^{n1a} y R^{n1b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

5 Pg^2 es un grupo protector de amino, y
 n es un número entero de 1 o 2.

En el primer paso, el compuesto $n1$ se convierte un compuesto $n2$ mediante una reacción de halogenación. La halogenación en este paso también puede realizarse, por ejemplo, en un solvente tal como DMF y similares, al hacer reaccionar el compuesto $n1$ con un agente halogenante
 10 tal como N-bromosuccinimida, tribromuro de benciltrimetilamonio, N-yodosuccinimida y similares.

En el segundo paso, el compuesto $n4$ se obtiene por ureación del compuesto $n2$ usando el compuesto $n3$. La reacción de ureación en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto $n2$ con el compuesto $n3$ en un solvente tal como diclorometano y similares, en la presencia de una base tal como DIPEA y similares.

15 En el tercer paso, el compuesto $n5$ se obtiene por una reacción de ciclización del compuesto $n4$. La reacción de ciclización en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto $n4$ con un catalizador de cobre tal como yoduro de cobre (I) y similares bajo calentamiento en un solvente tal como DMSO y similares, en la presencia de un ligando de cobre tal como trans-4-hidroxi-L-prolina y similares y una base tal como fosfato tripotásico y similares. La
 20 temperatura de reacción es preferiblemente 80°C a 160°C.

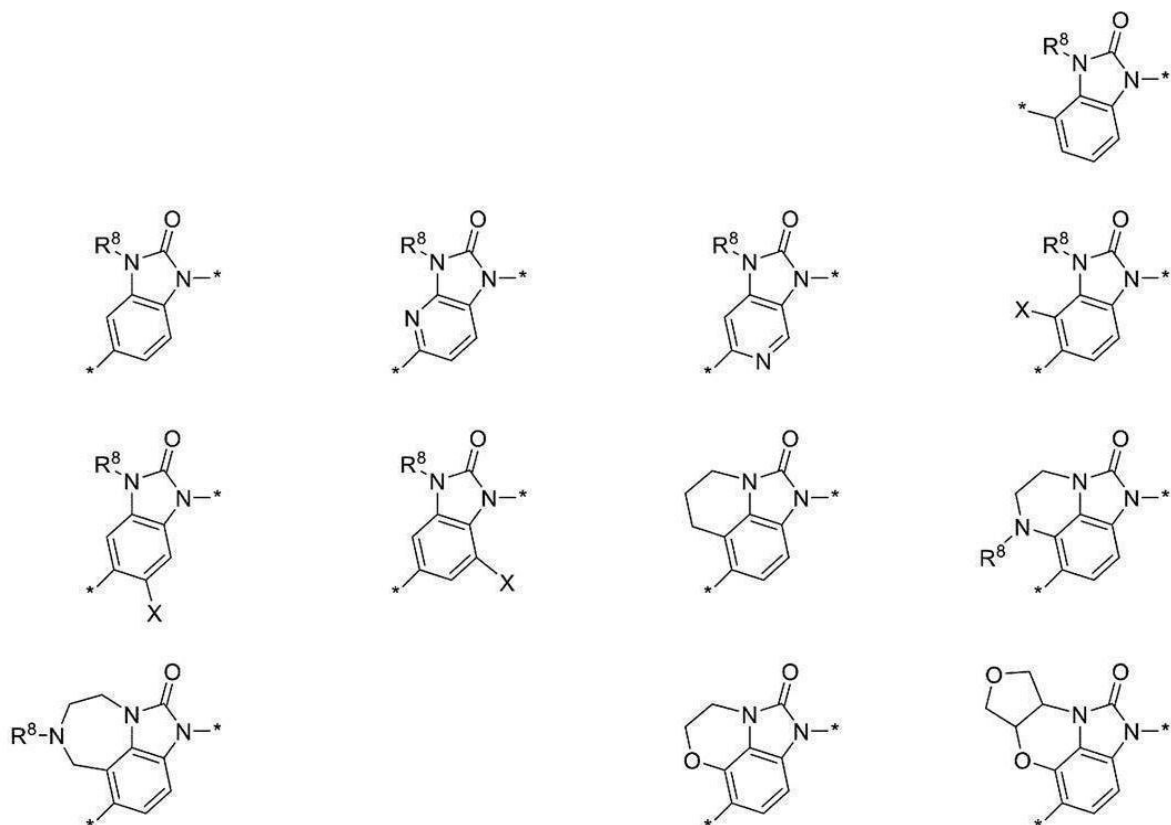
En el cuarto paso, el compuesto $n7$ se obtiene a partir del compuesto $n5$ y el compuesto $n6$. Cuando Y^2 es un átomo de halógeno, este paso puede realizarse mediante una reacción de alquilación. La reacción de alquilación en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto $n5$ con el compuesto $n6$ en un solvente tal como DMF y similares, en la
 25 presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares. Cuando Y^2 es un grupo pinacolatoborilo, este paso puede realizarse mediante una reacción de acoplamiento Chan-Lam-Evans. La reacción de acoplamiento Chan-Lam-Evans en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto $n5$ con el compuesto $n6$ bajo calentamiento en un solvente orgánico tal como acetonitrilo y similares, en la presencia de una base tal como trietilamina y similares
 30 y un catalizador metálico tal como acetato de cobre (II) y similares.

En el quinto paso, el compuesto $n7$ se convierte un compuesto $n8$ por una reacción de desprotección de un grupo protector de amino Pg^2 . La reacción de desprotección en este paso puede realizarse por un método generalmente usado para la desprotección de un grupo protector de amino.

35 (Método O)

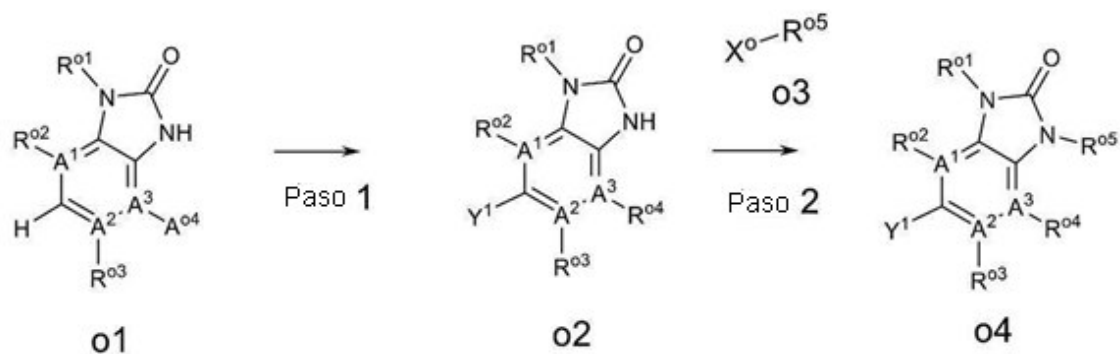
El compuesto o4, que es un compuesto de partida (6) en donde Q³ es cualquier grupo seleccionado de las siguientes fórmulas:

[Química 60]



5 puede producirse de conformidad con el siguiente método.

[Química 61]



en donde A¹, A², y A³ son cada uno independientemente un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno,

10 X^o es un átomo de halógeno o un grupo pinacolatoborilo y similares,

Y¹ es un grupo nitro o un átomo de halógeno,

R^{01} es R^8 o $R^{6'}$,

R^{04} es R^8 o $R^{6'}$,

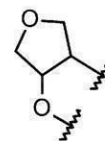
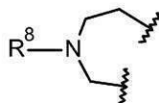
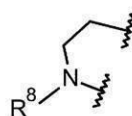
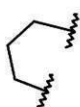
cuando A^1 es un átomo de nitrógeno, R^{02} está ausente,

cuando A^1 es un átomo de carbono, R^{02} es un átomo de hidrógeno o un átomo de

5 halógeno, o

R^{01} y R^{02} están unidos entre sí para formar opcionalmente cualquier estructura parcial seleccionada del grupo representado por las siguientes fórmulas:

[Química 62]



10 en donde el extremo inferior de la estructura parcial es una unión de R^{02} , y el extremo superior de la estructura parcial es una unión de R^{01} ,

cuando A^2 es un átomo de nitrógeno, R^{03} está ausente,

cuando A^2 es un átomo de carbono, R^{03} es un átomo de hidrógeno o un átomo de
15 halógeno,

cuando A^3 es un átomo de nitrógeno, R^{04} está ausente, y

cuando A^3 es un átomo de carbono, R^{04} es un átomo de hidrógeno o un átomo de
halógeno.

El compuesto o1 y el compuesto o2 son ya sea conocidos o pueden producirse de conformidad con un método conocido o al combinar apropiadamente métodos similares usando un
20 compuesto conocido como un material de partida. Ejemplos de literaturas en el método conocido antes mencionado incluyen, pero no se limitan a, Bioorg. Med. Chem., 2013, 21, 125, J. Med. Chem., 1995, 38, 5, 771-793, WO2011163355 A1, WO2005044793 A2, WO2007015877 A2, WO2021213929 A1, WO2018039384 A1, WO2016097749 A1 y similares.

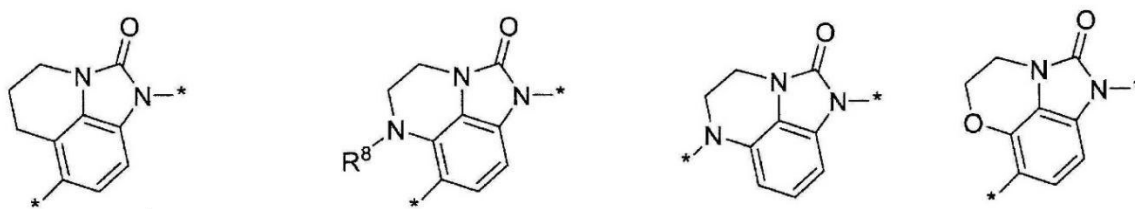
En el primer paso, el compuesto o2 se obtiene por nitración o halogenación del
25 compuesto o1. La reacción de nitración en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto o1 con un agente nitrante tal como nitrito de potasio y similares en un solvente ácido tal como ácido trifluoroacético y similares. La halogenación en este paso puede realizarse bajo las mismas condiciones que en el primer paso del Método N.

En el segundo paso, el compuesto o4 se obtiene a partir del compuesto o2 y el compuesto o3 mediante una reacción de alquilación o reacción de acoplamiento Chan-Lam-Evans. La reacción de alquilación o de acoplamiento Chan-Lam-Evans en este paso puede realizarse bajo las mismas condiciones que en el cuarto paso del Método N.

5 (Método P)

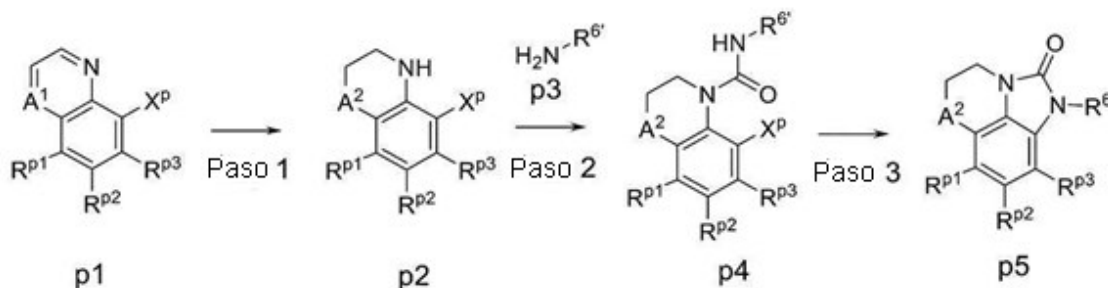
El compuesto p5, que es un compuesto de partida (6) en donde Q³ es cualquier grupo seleccionado de las siguientes fórmulas:

[Química 63]



10 puede producirse de conformidad con el siguiente método.

[Química 64]



en donde A¹ es CH o un átomo de nitrógeno,

A² es CH₂ o NH,

15 X^p es un átomo de halógeno,

R^{p1}, R^{p2}, y R^{p3} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

En el primer paso, el compuesto p2 se obtiene por una hidrogenación nuclear del compuesto p1. La reacción de hidrogenación nuclear en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto p1 con un agente reductor tal como dietilo 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridinadicarboxilato y similares bajo calentamiento en un solvente tal como dicloroetano y similares, en la presencia de un ácido tal como ácido borónico, ácido para-toluenosulfónico y similares.

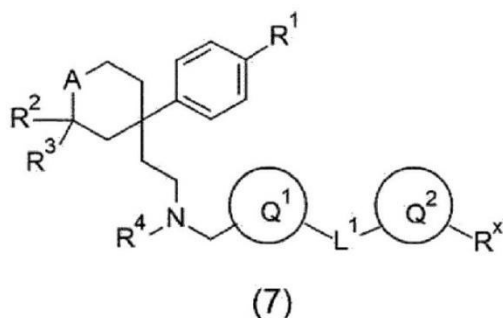
En el segundo paso, el compuesto p4 se obtiene a partir del compuesto p2 y el compuesto p3 mediante ureación. La reacción de ureación en este paso puede realizarse bajo las

mismas condiciones que en el cuarto paso del Método L.

En el tercer paso, el compuesto p5 se obtiene por reacción de ciclización del compuesto p4. La reacción de ciclización en este paso puede realizarse bajo las mismas condiciones que en el tercer paso del Método N. La temperatura de reacción es preferiblemente de temperatura ambiente a 100°C.

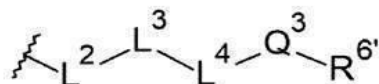
Un método de producción de un compuesto de partida representado por la fórmula (7):

[Química 65]



en donde R' es un grupo que puede convertirse a un grupo representado por la siguiente fórmula:

[Química 66]

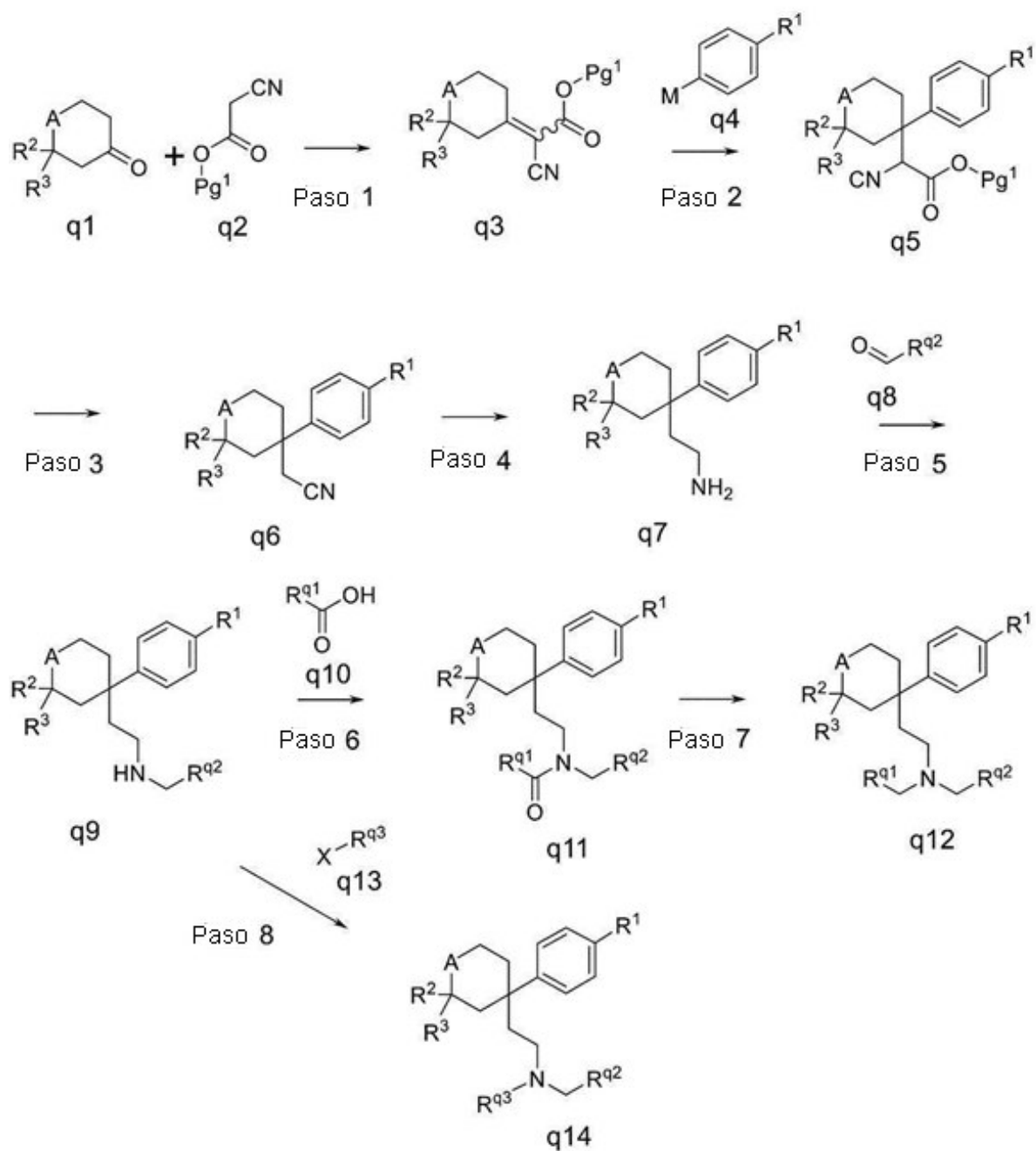


se muestra a continuación.

(Método Q)

Entre los compuestos de partida (7), el compuesto q12 en donde R⁴ es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno o un grupo cicloalquilmetilo de 3 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un grupo trifluorometilo, el compuesto q11 en donde R⁴ es un grupo alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, y el compuesto q14 en donde R⁴ es un grupo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo (el grupo heteroarilo es opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno) puede producirse de conformidad con el siguiente método. Un método de producción general para cada sitio de reacción se muestra en orden, pero no es necesario realizar cada paso en el orden mostrado a continuación siempre y cuando no afecte el sustrato de reacción y producto de reacción.

[Química 67]



en donde Pg^1 es un grupo protector carboxi,

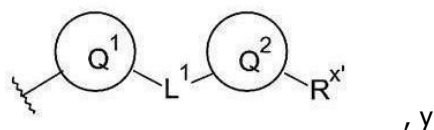
M es un metal o un haluro metálico (por ejemplo, haluro de magnesio, litio, haluro de zinc, etc.),

5

R^{q1} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, o un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un grupo trifluorometilo,

R^{q2} es un grupo representado por la siguiente fórmula:

[Química 68]



5 R^{q3} es un grupo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como átomos miembros del anillo (el grupo heteroarilo es opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno).

En el primer paso, el compuesto q3 se obtiene por reacción de condensación aldólica del compuesto q1 y el compuesto q2. La reacción de condensación aldólica en este paso se puede realizar al hacer reaccionar el compuesto q1 con el compuesto q2 usando, por ejemplo, ácido acético y piperidina como catalizadores.

10 En el segundo paso, el compuesto q5 se obtiene por adición 1,4-nucleófila del compuesto q4 al éster α,β -insaturado del compuesto q3. La reacción de adición 1,4-nucleófila en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto q3 con el compuesto q4 en un solvente tal como THF y similares en la presencia de un reactivo de cobre tal como cobre(II) bromuro y similares. La temperatura de reacción es preferiblemente de -78°C a temperatura ambiente.

15 En el tercer paso, el compuesto q6 se obtiene por hidrólisis del grupo éster del compuesto q5 y descarboxilación del grupo carboxi resultante. La reacción de hidrólisis y descarboxilación en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto q5 con una base tal como hidróxido de sodio y similares bajo calentamiento en un solvente tal como etilenglicol y similares.

20 En el cuarto paso, el compuesto q7 se obtiene al reducir el grupo ciano del compuesto q6. La reacción de reducción en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto q7 con un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio y similares bajo calentamiento en un solvente tal como THF y similares.

25 En el quinto paso, el compuesto q9 se obtiene a partir del compuesto q7 y el compuesto q8 por reacción de aminación reductora. La reacción de aminación reductora en este paso puede realizarse bajo las mismas condiciones que en el segundo paso del Método I.

En el sexto paso, el compuesto q11 se obtiene al condensar el compuesto q9 y el compuesto q10. La reacción de condensación en este paso puede realizarse bajo las mismas condiciones que en el primer paso del Método J.

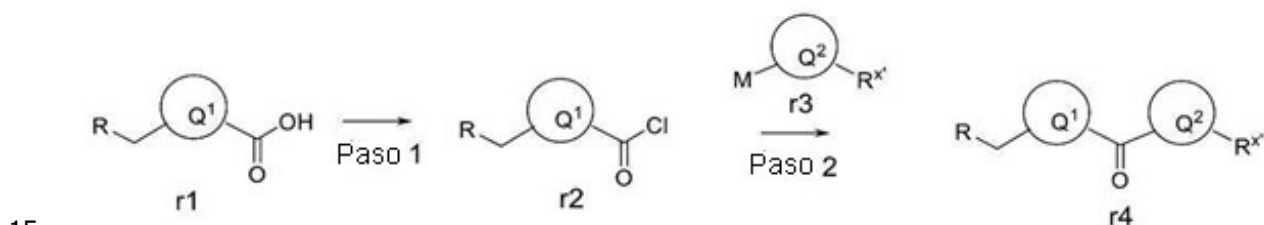
30 En el séptimo paso, el compuesto q12 se obtiene al reducir grupo carbonilo del compuesto q11. La reacción de reducción en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto q11 con un agente reductor tal como complejo de borano-THF y similares bajo calentamiento en un solvente tal como THF y similares.

En el octavo paso, el compuesto q14 se obtiene a partir del compuesto q9 y el compuesto q13 por reacción de aminación de Buchwald o reacción de sustitución nucleófila aromática. La reacción de aminación de Buchwald en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto q9 con el compuesto q13 bajo calentamiento en un solvente tal como 1,4-dioxano y similares, en la presencia de una base tal como carbonato de cesio y similares y un catalizador metálico tal como RuPhos Pd G3, BrettPhos Pd G3 y similares. La reacción de sustitución nucleófila aromática en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto q9 con el compuesto q13 bajo calentamiento en un solvente tal como 2-butanol, N,N-dimetilacetamida y similares, en la presencia de una base tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, carbonato de potasio y similares.

(Método R)

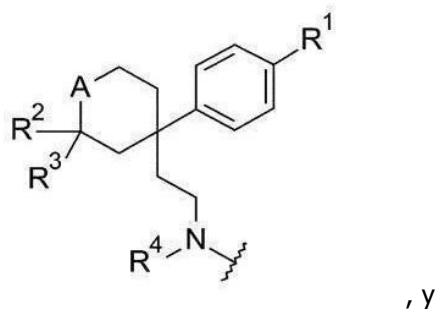
El compuesto r4, el cual es un compuesto representado por la fórmula (7) en donde L^1 es $-C(=O)-$, puede producirse de conformidad con el siguiente método.

[Química 69]



en donde R es un grupo representado por la siguiente fórmula:

[Química 70]



, y

M es un grupo dihidroxiborilo, un grupo pinacolatoborilo, o similares.

20 En el primer paso, ácido carboxílico r1 se convierte a cloruro de ácido r2. La reacción de cloración en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto r1 con un agente de cloración tal como cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo y similares en un solvente tal como diclorometano y similares, en la presencia de DMF.

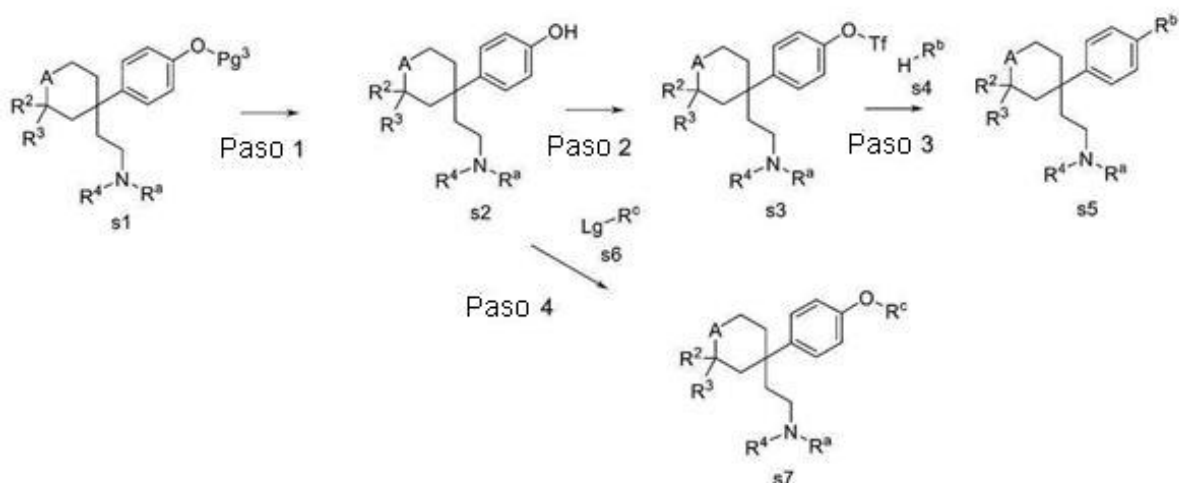
25 En el segundo paso, el compuesto r4 se obtiene mediante la reacción de acoplamiento del compuesto r2 y el compuesto r3. La reacción de acoplamiento en este paso también puede

realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto r2 con el compuesto r3 bajo calentamiento en un solvente tal como tolueno y similares, en la presencia de una base tal como carbonato de cesio y similares y un catalizador metálico tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y similares. Ejemplos de literatura sobre este paso incluyen Catalysts 2019, 9(1), 53.

5 (Método S)

El resto R¹ en un compuesto representado por la fórmula (7) puede producirse de conformidad con el siguiente método de producción.

[Química 71]

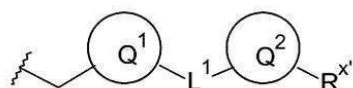


10 en donde Pg³ es un grupo protector hidroxí (por ejemplo, grupo metilo, grupo bencilo, grupo metoximetilo, etc.),

Lg es un grupo saliente,

R^a es un grupo representado por la siguiente fórmula:

[Química 72]



15

o un grupo que puede convertirse a un grupo representado por la fórmula,

R^b es un grupo alquilamino de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo dialquilamino de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno como un átomo de miembro de anillo, y

20 R^c es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno.

En el primer paso, el compuesto s2 se obtiene a partir del compuesto s1 por una reacción de desprotección de un grupo protector hidroxí Pg³. La reacción de desprotección en este paso puede realizarse por un método generalmente usado para desprotección de un grupo protector

hidroxi. Por ejemplo, cuando Pg^3 es un grupo metilo, la desprotección se puede realizar al hacer reaccionar el compuesto s1 con tiometóxido de sodio bajo calentamiento en un solvente tal como DMF y similares. Esta reacción también se puede realizar bajo irradiación de microondas. La temperatura de reacción es preferiblemente 80°C a 160°C.

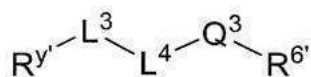
5 En el segundo paso, el compuesto s3 se obtiene por triflación de un grupo hidroxi del compuesto s2. La reacción de triflación en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto s2 con un agente de triflación tal como anhídrido trifluorometanosulfónico y similares en un solvente tal como diclorometano y similares, en la presencia de una base tal como piridina y similares.

10 En el tercer paso, el compuesto s5 se obtiene a partir del compuesto s3 y amina s4 por reacción de aminación de Buchwald. La reacción de aminación de Buchwald en este paso se puede realizar al hacer reaccionar el compuesto s3 y amina s4 bajo calentamiento en un solvente tal como 1,4-dioxano y similares, en la presencia de un ligando tal como 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo y similares y un catalizador metálico tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) y similares.

15 En el cuarto paso, el compuesto s7 se obtiene a partir del compuesto s2 mediante reacción de alquilación usando un agente de alquilación s6. La reacción de alquilación en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto s2 con un agente de alquilación s6 tal como haluro de alquilo y similares bajo calentamiento en un solvente tal como DMF y similares, en la presencia de una base tal como carbonato de potasio y similares. La temperatura de
20 reacción es preferiblemente de temperatura ambiente a 150°C.

Un método de producción de un compuesto de partida representado por la fórmula (8):

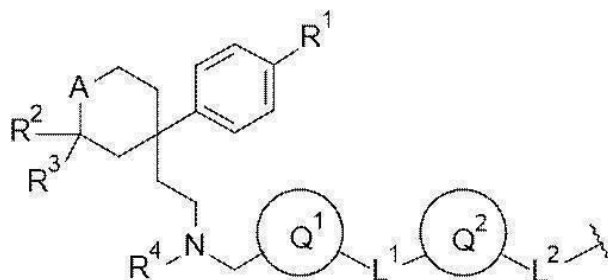
[Química 73]



(8)

25 en donde $R^{y'}$ es un grupo que puede convertirse a un grupo representado por la siguiente fórmula:

[Química 74]

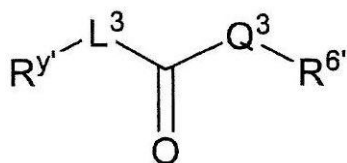


se muestra a continuación.

Entre los compuestos de partida (8), un compuesto en donde L⁴ es -C(=O)- como se muestra en la siguiente fórmula:

5

[Química 75]

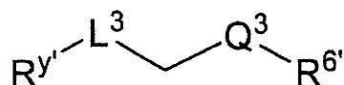


puede producirse de conformidad con un método similar a aquel del Método H.

Entre los compuestos de partida (8), un compuesto en donde L⁴ es CH₂ como se muestra en la siguiente fórmula:

10

[Química 76]

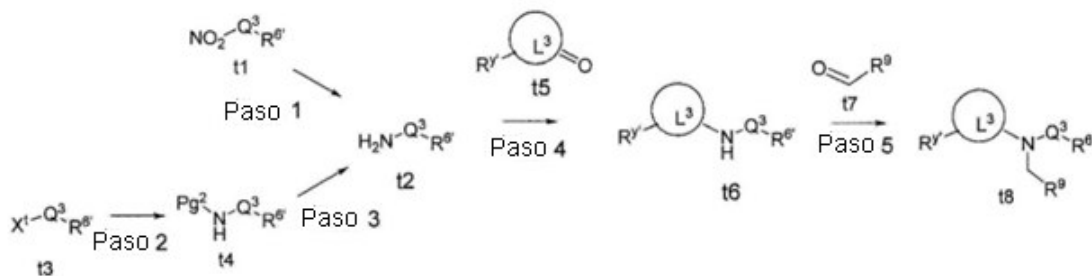


puede producirse de conformidad con un método similar a aquel del Método I.
(Método T)

Entre los compuestos de partida (8), el compuesto t6 en donde L⁴ es NH, y el compuesto t8 en donde L⁴ es N-R⁹ (R⁹ indica un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) puede producirse de conformidad con el siguiente método.

15

[Química 77]



en donde X^t es un átomo de halógeno y Pg² es un grupo protector de amino.

En el primer paso, el compuesto t2 se obtiene a partir del compuesto t1 mediante reacción de reducción de grupo nitro. La reacción de reducción en este paso se puede realizar al hacer reaccionar el compuesto t1 con un catalizador metálico tal como paladio carbono y similares en un solvente tal como etanol, THF y similares bajo una atmósfera de hidrógeno.

5 En el segundo paso, el compuesto t4 se obtiene a partir del compuesto t3 por reacción de aminación de Buchwald. La reacción de aminación en este paso puede realizarse bajo las mismas condiciones que en el primer paso del Método L.

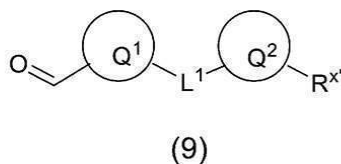
En el tercer paso, el compuesto t2 se obtiene mediante reacción de desprotección del grupo protector de amino Pg² del compuesto t4. La reacción de desprotección en este paso puede realizarse por un método generalmente usado para desproteger un grupo protector de amino. Por ejemplo, cuando Pg² es un grupo terc-butoxicarbonilo, la reacción de desprotección se puede realizar al hacer reaccionar el compuesto t4 con un ácido tal como ácido clorhídrico y similares en un solvente tal como diclorometano y similares.

15 En el cuarto paso en este paso, el compuesto t6 se obtiene a partir del compuesto t2 y el compuesto t5 por reacción de aminación reductora. La reacción de aminación reductora en este paso puede realizarse bajo las mismas condiciones que en el segundo paso del Método I. La reacción de aminación reductora en este paso también puede realizarse al hacer reaccionar el compuesto t2 y el compuesto t5 con un agente reductor tal como complejo de borano-THF y similares en un solvente tal como THF y similares.

20 En el quinto paso, el compuesto t8 se obtiene a partir del compuesto t6 y el compuesto t7 por reacción de aminación reductora. La reacción de aminación reductora en este paso puede realizarse bajo las mismas condiciones que en el cuarto paso de este método.

Un método de producción de un compuesto de partida representado por la fórmula (9):

25 [Química 78]

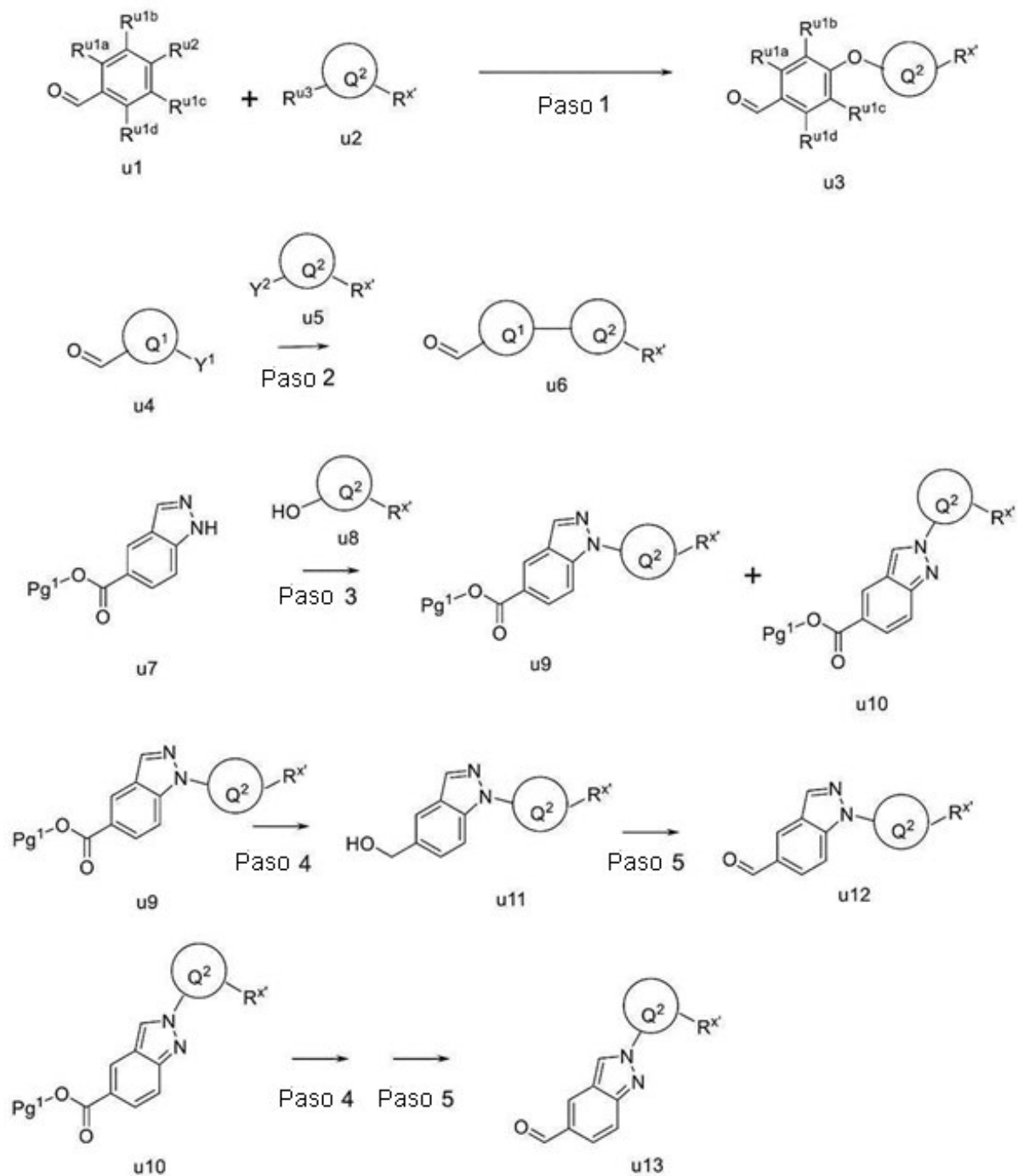


se muestra a continuación.

(Método U)

30 Entre los compuestos de partida (9), el compuesto u3 en donde L¹ es átomo de oxígeno, el compuesto u6 en donde L¹ es un enlace simple, y los compuestos u12 y u13 en donde Q¹ es un anillo 7-azaespiro[3.5]nonano, pueden producirse respectivamente de conformidad con los siguientes métodos.

[Química 79]



en donde R^{u1a} , R^{u1b} , R^{u1c} , y R^{u1d} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

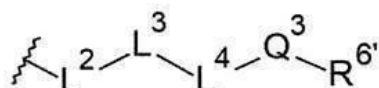
5 R^{u2} es un grupo hidroxil o un grupo saliente (cuando R^{u2} es un grupo hidroxil, R^{u3} es un grupo hidroxil o un grupo saliente, o cuando R^{u2} es un grupo saliente, R^{u3} es un grupo hidroxil),

Y^1 es un átomo de halógeno, un grupo trifluorometanosulfoniloxil, un grupo

pinacolatoborilo, o un grupo dihidroxiborilo (cuando Y^1 es un átomo de halógeno o un grupo trifluorometanosulfonilo, Y^2 es un grupo pinacolatoborilo o un grupo dihidroxiborilo, o cuando Y^1 es un grupo pinacolatoborilo o un grupo dihidroxiborilo, Y^2 es un átomo de halógeno o un grupo trifluorometanosulfonilo),

- 5 $R^{x'}$ es un grupo que puede convertirse a un grupo representado por la siguiente fórmula:

[Química 80]



, y

Pg^1 es un grupo protector carboxi.

- 10 En el primer paso, el compuesto u_3 se obtiene a partir del compuesto u_1 y el compuesto u_2 . Cuando R^{u2} es un grupo hidroxilo y R^{u3} es un grupo hidroxilo, esta reacción puede formarse por reacción de Mitsunobu. La reacción de Mitsunobu en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto u_1 y el compuesto u_2 con fosfina tal como trifenilfosfina y similares y éster de ácido azodicarboxílico tal como azodicarboxilato de diisopropilo y similares en un
- 15 solvente tal como tetrahidrofurano y similares. Cuando cualquiera de R^{u2} o R^{u3} es un grupo saliente, esta reacción puede formarse por una reacción de sustitución nucleófila. La reacción de sustitución nucleófila en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto u_1 y el compuesto u_2 con una base tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares bajo calentamiento en un solvente tal como DMF, DMA y similares.

- 20 En el segundo paso, el compuesto u_6 se obtiene mediante la reacción de acoplamiento del compuesto u_4 y el compuesto u_5 . La reacción de acoplamiento en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al calentar el compuesto u_4 y el compuesto u_5 en un solvente tal como 1,4-dioxano acuoso y similares, en la presencia de una base tal como carbonato de potasio y similares y un catalizador metálico tal como aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y
- 25 diclorometano y similares.

- En el tercer paso, el compuesto u_9 y el compuesto u_{10} se obtienen a partir del compuesto u_7 y el compuesto u_8 mediante reacción de Mitsunobu. La reacción de Mitsunobu en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto u_7 y el compuesto u_8 con un reactivo de fosforano tal como cianometiltributylfosforano y similares bajo calentamiento en un solvente tal como tolueno y similares.
- 30

En el cuarto paso, el compuesto u_{11} se obtiene por reacción de reducción del compuesto u_9 . La reacción de reducción en este paso puede realizarse bajo las mismas condiciones que en el primer paso del Método M.

En el quinto paso, el compuesto u12 se obtiene por reacción de oxidación del compuesto u11. La reacción de oxidación en este paso también puede realizarse, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto u11 con un agente oxidante tal como 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzoyodoxol-3-(1H)-ona, óxido de manganeso (IV) y similares en un solvente tal como diclorometano y similares.

El compuesto u13 puede obtenerse al someter el compuesto u10 a los mismos pasos que el cuarto paso y el quinto paso de este método.

<12. Actividad>

En una modalidad de la presente invención, el compuesto o molécula polifuncional de la presente invención se une específicamente a SF-1. La actividad de unión a SF-1 se puede medir usando cualquier método conocido, por ejemplo, al hacer reaccionar una sustancia de prueba, una molécula (por ejemplo, péptido DAX1) que se sabe que se une específicamente a SF-1 (particularmente, dominio de unión al ligando (LBD) de SF-1), y SF-1 (particularmente SF-1-LBD), y cuantificando una disminución en la tasa de unión a SF-1 por la molécula que se sabe que se une específicamente a SF-1 (por ejemplo, calculando el valor IC₅₀). En general, en un sistema de prueba de este tipo, se considera que una sustancia de prueba con un valor IC₅₀ de 100 μM o menos se une específicamente al SF-1. De esa forma, en una modalidad de la presente invención, el compuesto o molécula polifuncional de la presente invención tiene un valor de IC₅₀ de 100 μM o menos, preferiblemente un valor de IC₅₀ de 10 μM o menos, particularmente preferiblemente un valor de IC₅₀ de 1 μM o menos, en relación con la disminución de la tasa de unión a SF-1 por una molécula que se sabe que se une específicamente a SF-1 (por ejemplo, el péptido DAX1). En otra modalidad de la presente invención, el compuesto o molécula polifuncional de la presente invención tiene un valor de IC₅₀ de 100 μM o menos, preferiblemente un valor de IC₅₀ de 10 μM o menos, particularmente preferiblemente un valor de IC₅₀ de 1 μM o menos, en relación con la disminución de la tasa de unión a SF-1-LBD por un péptido DAX1, en el sistema de prueba y las condiciones de prueba divulgadas en el Ejemplo Experimental 1 de la presente especificación.

En una modalidad de la presente invención, el compuesto o molécula polifuncional de la presente invención tiene actividad antagonista de SF-1. La actividad antagonista de SF-1 se puede medir usando cualquier método conocido. Por ejemplo, la actividad se puede medir al agregar una sustancia de prueba a células que expresan SF-1, cultivando las células durante un cierto periodo de tiempo, y cuantificando una disminución en el nivel de expresión de un gen diana de SF-1 (por ejemplo, CYP11A1, CYP17A1, CYP21A2, STAR, etc.) (por ejemplo, calculando valores de IC₅₀). En general, en dicho sistema de prueba, se considera que una sustancia de prueba que tiene un valor de IC₅₀ de 100 μM o menos para un gen diana de SF-1 tiene actividad antagonista contra SF-1. Por lo tanto, en una modalidad de la presente invención, el compuesto o molécula polifuncional de la presente invención

tiene un valor de IC_{50} de 100 μM o menos, preferiblemente un valor de IC_{50} de 10 μM o menos, particularmente preferiblemente un valor de IC_{50} de 1 μM o menos para un gen diana de SF-1 (por ejemplo, CYP11A1, CYP17A1, CYP21A2, y/o STAR). En otra modalidad de la presente invención, el compuesto o molécula polifuncional de la presente invención tiene un valor IC_{50} de 100 μM o menos, preferiblemente un valor IC_{50} de 10 μM o menos, particularmente preferiblemente un valor IC_{50} de 1 μM o menos, contra CYP11A1, CYP17A1, CYP21A2 y/o STAR en el sistema de prueba y condiciones de prueba divulgadas en el Ejemplo Experimental 2 de la presente especificación.

En una modalidad de la presente invención, el compuesto o molécula polifuncional de la misma posee actividad inductora de la degradación de SF-1. Dicha actividad puede medirse mediante cualquier método conocido, por ejemplo, agregando una sustancia de prueba a células que expresan SF-1, cultivándolas durante un periodo determinado y cuantificando el nivel de expresión de SF-1. También puede medirse, por ejemplo, insertando una etiqueta peptídica fácilmente detectable (como la etiqueta HiBiT) en el locus del gen SF-1 endógeno en células que expresan SF-1, añadiendo una sustancia de prueba a las células, cultivándolas durante un periodo determinado y observando el nivel de expresión de la etiqueta peptídica. En general, en este sistema de ensayo, una sustancia de prueba con una concentración (valor DC_{50}) de SF-1 de 100 μM o inferior que induce una degradación del 50 % se considera que posee actividad inductora de la degradación de SF-1. Por consiguiente, en una modalidad de la presente invención, el compuesto o molécula polifuncional de la presente invención tiene un valor DC_{50} de 100 μM o menos, preferiblemente un valor DC_{50} de 10 μM o menos, particularmente preferiblemente un valor DC_{50} de 1 μM o menos, frente a SF-1. En otra modalidad de la presente invención, el compuesto o molécula polifuncional de la presente invención tiene un valor de DC_{50} de 100 μM o menos, preferiblemente un valor de DC_{50} de 10 μM o menos, particularmente preferiblemente un valor de DC_{50} de 1 μM o menos, contra SF-1 en el sistema de prueba y condiciones de prueba divulgadas en el Ejemplo Experimental 3 de la presente especificación.

En una modalidad de la presente invención, el compuesto o molécula polifuncional de la presente invención tiene actividad inhibidora del crecimiento contra tumores en los que SF-1 está implicado en el desarrollo o progresión del tumor. En otra modalidad de la presente invención, el compuesto o molécula polifuncional de la presente invención tiene actividad inhibidora del crecimiento contra el carcinoma adrenocortical. Incluso en otra modalidad de la presente invención, el compuesto o molécula polifuncional de la presente invención tiene actividad inhibidora del crecimiento contra células NCI-H295R, una línea celular de carcinoma adrenocortical. La actividad inhibidora del crecimiento contra células tumorales se puede medir usando cualquier método conocido, y típicamente se puede medir al agregar una sustancia de prueba a una célula modelo del tumor diana, cultivando la célula durante un cierto período de tiempo, y luego cuantificando la tasa de crecimiento de las células tumorales. En general, en dicho sistema de prueba, se considera que una sustancia de prueba

con una concentración (valor GI_{50}) de 100 μM o menos que inhiba el 50% del crecimiento de las células tumorales tiene actividad inhibidora del crecimiento. Por lo tanto, en una modalidad de la presente invención, el compuesto o molécula polifuncional de la presente invención tiene un valor de GI_{50} de 100 μM o menos, preferiblemente un valor de GI_{50} de 10 μM o menos, particularmente
 5 preferiblemente un valor de GI_{50} de 1 μM o menos, contra células tumorales (por ejemplo, células NCI-H295R). En otra modalidad de la presente invención, el compuesto o molécula polifuncional de la presente invención tiene un valor de GI_{50} de 100 μM o menos, preferiblemente un valor de GI_{50} de 10 μM o menos, particularmente preferiblemente un valor de GI_{50} de 1 μM o menos, contra células tumorales (por ejemplo, células NCI-H295R) en el sistema de prueba y condiciones de prueba
 10 divulgadas en el Ejemplo Experimental 4 de la presente especificación.

En una modalidad de la presente invención, el compuesto o molécula polifuncional de la presente invención tiene actividad antitumoral contra un modelo animal (por ejemplo, ratones) en el que se ha trasplantado por vía subcutánea una célula tumoral en la que SF-1 está implicado en el desarrollo o progresión, tal como una célula NCI-H295R (línea celular de carcinoma adrenocortical),
 15 una célula VCaP (línea celular de cáncer de próstata), o un tumor derivado de un paciente con cáncer de próstata. La actividad antitumoral en el modelo de trasplante se puede medir usando cualquier método conocido, por ejemplo, usando los protocolos descritos en el Ejemplo Experimental 5 y el Ejemplo Experimental 6 de la presente especificación. Además, el efecto terapéutico del compuesto o molécula polifuncional de la presente invención contra el cáncer de mama se puede medir usando el
 20 protocolo descrito en el Ejemplo Experimental 7 de la presente especificación.

[Ejemplo]

La presente invención se describe en detalle mediante los siguientes ejemplos, que son simplemente una implementación y no limitan la presente invención, y pueden variarse en la medida que no se aparten del alcance de la presente invención. En los siguientes ejemplos, “%” indica
 25 % mol/mol para el rendimiento, % volumen para los disolventes utilizados en cromatografía y % peso para los demás.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN-1H, frecuencia de resonancia 400 MHz o 500 MHz) se presentan como valores δ (ppm) con tetrametilsilano como estándar o con el valor de desplazamiento químico del disolvente deuterado utilizado como valor de referencia. Otras
 30 abreviaturas utilizadas en el texto tienen los siguientes significados.

s: singlete

d: doblete

dd: doblete de dobletes

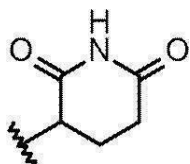
t: triplete

35 dt: doblete de tripletes

- q: cuarteto
m: multiplete
br: ancho
J: constante de acoplamiento
- 5 Hz: hercios
CDCl₃: cloroformo deuterado
DMSO-d₆: sulfóxido de dimetilo deuterado
CD₃OD: metanol deuterado
¹H-RMN: resonancia magnética nuclear de protón
- 10 HPLC: cromatografía líquida de alta resolución
SFC: cromatografía de fluidos supercríticos
sCO₂: dióxido de carbono supercrítico
APCI: ionización química a presión atmosférica
ESI: ionización por electrospray
- 15 THF: tetrahidrofurano
DMF: N,N-dimetilformamida
HATU: 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
DIPEA: N,N-diisopropiletilamina
- 20 RuPhos Pd G3: metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropiloxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)
BrettPhos Pd G3: metanosulfonato de [(2-diciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II)
(S)-(-)-Tol-BINAP: (S)-(-)-2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo
- 25 XantPhos: 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Número de Registro de CAS: 161265-03-8)
IPA: alcohol isopropílico
DCM: diclorometano
DMSO: sulfóxido de dimetilo
- 30 TLC: cromatografía de capa delgada

En los siguientes Ejemplos, la estructura representada por la fórmula:

[Química 81]



indica que el carbono asimétrico en la estructura tiene una mezcla de configuración α y configuración β .

Los reactivos, solventes, dispositivos y similares usados en los siguientes Ejemplos están disponibles comercialmente a menos que se especifique lo contrario. Además, los compuestos de materia prima usados son compuestos conocidos y disponibles comercialmente, o compuestos sintetizados e identificados de conformidad con un método conocido per se o un método análogo a los mismos, a menos que se especifique lo contrario.

<Ejemplo A1> Acetato de ciano(2,2-dimetiltetrahydro-4H-piran-4-iliden)etilo

Bajo enfriamiento por hielo, a 2,2-dimetiltetrahydro-4H-piran-4-ona (Número de Registro de CAS: 1194-16-7) (200 g, 1.56 mol) se agregó gota a gota cianoacetato de etilo (175 mL, 1.65 mol) durante 10 minutos, ácido acético (18 mL, 0.32 mol) se agregó gota a gota durante 5 minutos, y entonces piperidina (31 mL, 0.31 mol) se agregó gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 41 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (2 L), y se lavó sucesivamente con 1 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (1.5 L), agua (1.5 L), y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida y además se secó bajo presión reducida para dar el compuesto de título (324 g, 1.45 mol, 93% de rendimiento).

<Ejemplo A2> [4-(4-clorofenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il](ciano)acetato de etilo

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo A1> y bromuro de 4-clorofenilmagnesio (Número de Registro de CAS: 873-77-8), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo C3>.

<Ejemplo A3> 2-[4-(4-clorofenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etanamina

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo A2>, el compuesto de título se obtuvo al realizar secuencialmente las mismas operaciones que en el <Ejemplo C4> y <Ejemplo C5>.

<Ejemplo A4> trans-4-(4-formilfenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo

A una solución de 4-hidroxibenzaldehído (Número de Registro de CAS: 123-08-0) (10.0 g, 81.9 mmol), cis-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo (WO 2011143645 A1) (14.8 g, 86.0 mmol), y tri-n-butilfosfina (24.5 mL, 98.3 mmol) en tolueno (400 mL) se agregó a temperatura ambiente 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (24.8 g, 98.3 mmol) por porciones pequeñas, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y a 95°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (600 mL), y se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con un solvente mezclado de hexano/acetato de etilo (1/1). El filtrado se concentró bajo presión

reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (5.94 g, 21.5 mmol, 26% de rendimiento).

<Ejemplo A5> Trans-4-{4-[(2-{4-(4-clorofenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il}etil)amino)metil]fenoxi}ciclohexanocarboxilato de etilo

5 Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo A4> y <Ejemplo A3>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo D1>.

<Ejemplo A6> Ácido trans-4-(4-{[(2-{4-(4-clorofenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il}etil){2,2-dimetilpropanoil}amino]metil}fenoxi)ciclohexanocarboxílico

10 Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo A5>, el compuesto de título se obtuvo al realizar secuencialmente las mismas operaciones que en el <Ejemplo D2> y <Ejemplo S4>.

<Ejemplo B1> Ciano{2,2-dimetil-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]tetrahydro-2H-piran-4-il}acetato de etilo

15 Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo A1> y bromuro de 4-(trifluorometoxi)fenilmagnesio (Número de Registro de CAS: 169222-42-8, 0.50 mol/L de solución de THF), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo C3>.

<Ejemplo B2> 2-{2,2-Dimetil-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]tetrahydro-2H-piran-4-il}etanamina

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo B1>, el compuesto de título se obtuvo al realizar secuencialmente las mismas operaciones que en el <Ejemplo C4> y <Ejemplo C5>.

20 <Ejemplo B3> Trans-4-(4-{[(2-{2,2-dimetil-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]tetrahydro-2H-piran-4-il}etil)amino]metil}fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo A4> y <Ejemplo B2>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo D1>.

25 <Ejemplo B4> Trans-4-(4-{[(2,2-dimetilpropanoil)(2-{2,2-dimetil-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]tetrahydro-2H-piran-4-il}etil)amino]metil}fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo B3>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo D2>.

<Ejemplo B5> Ácido trans-4-(4-{[(2,2-dimetilpropanoil)(2-{2,2-dimetil-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]tetrahydro-2H-piran-4-il}etil)amino]metil}fenoxi)ciclohexanocarboxílico

30 Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo B4>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo S4>.

<Ejemplo C1> Acetato de etilo (cis-4-hidroxiciclohexilo)

35 A una solución de ácido cis-2-(4-hidroxiciclohexil)acético (Número de Registro de CAS: 68592-22-3) (2.53 g, 16.0 mmol) en etanol (46 mL) se agregó ácido sulfúrico (0.086 mL, 1.60 mmol), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura

ambiente, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, y se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto de título (2.66 g, 14.3 mmol, 89% de rendimiento).

5 <Ejemplo C2> [trans-4-(2-cloro-4-formilfenoxi)ciclohexil]acetato de etilo

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo C1> y 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído (Número de Registro de CAS: 2420-16-8), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo A4>.

10 <Ejemplo C3> Ciano[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]acetato de etilo

A una solución de acetato de ciano(2,2-dimetiltetrahydro-4H-piran-4-iliden)etilo (8.92 g, 40.0 mmol) en THF (131 mL) se agregó a -78°C complejo de bromuro de cobre (I)-sulfuro de dimetilo (0.805 g, 3.92 mmol) y, después de agitar a dicha temperatura durante 2 horas, bromuro de 4-metoxifenilmagnesio (Número de Registro de CAS: 13139-86-1) (0.50 mol/L de solución de THF, 15 100 mL, 50 mmol) se agregó gota a gota durante 20 minutos a dicha temperatura. La mezcla de reacción se agitó durante 1.5 horas mientras se eleva la temperatura a temperatura ambiente y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agregó a -78°C complejo de bromuro de cobre (I)-sulfuro de dimetilo (0.805 g, 3.92 mmol), y la mezcla se agitó a dicha temperatura durante 5 minutos. Entonces, bromuro de 4-metoxifenilmagnesio (0.50 mol/L de 20 solución de THF, 47 mL, 23.5 mmol) se agregó gota a gota a esto durante 5 minutos a dicha temperatura, y la mezcla se agitó durante 6 horas mientras se eleva la temperatura a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó 1 mol/L de ácido clorhídrico (80 mL) bajo enfriamiento por hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo 25 obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (6.72 g, 20.3 mmol, 51% de rendimiento).

<Ejemplo C4> [4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]acetonitrilo

A una solución de ciano[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]acetato de etilo (10.8 g, 32.6 mmol) en etilenglicol (109 mL) se agregó hidróxido de sodio (3.26 g, 81.5 mmol) 30 a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 150°C durante 7 horas y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agregó, bajo enfriamiento por hielo, hielo, agua y 1 mol/L de ácido clorhídrico y, después de ajustar el pH a 1 a 2, la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se 35 purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el

compuesto de título (5.91 g, 22.8 mmol, 70% de rendimiento).

<Ejemplo C5> 2-[4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etanamina

A una solución de [4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]acetonitrilo (8.72 g, 33.6 mmol) en THF (224 mL) se agregó hidruro de litio y aluminio (3.19 g, 84.1 mmol) bajo enfriamiento por hielo durante 10 minutos, y la mezcla se agitó durante 1.5 horas mientras se eleva la temperatura a temperatura ambiente, a 35°C durante 4 horas, y a 50°C durante 2 horas. Después de enfriamiento, el agua (3.2 mL) se agregó a la mezcla de reacción bajo enfriamiento por hielo, se agregaron 1 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (3.2 mL) y agua (9.0 mL), el precipitado resultante se recolectó mediante filtración a través de celita y se lavó con THF. El filtrado se concentró bajo presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice modificada con amina (hexano/acetato de etilo y acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto de título (1.74 g, 6.61 mmol, 20% de rendimiento).

<Ejemplo C6> (trans-4-{2-cloro-4-[(2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil)amino]metil}fenoxi)ciclohexil)acetato de etilo

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo C2> y <Ejemplo C5>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo D1>.

<Ejemplo C7> [trans-4-(2-cloro-4-[(2,2-dimetilpropanoil){2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}amino]metil}fenoxi)ciclohexil]acetato de etilo

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo C6>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo D2>.

<Ejemplo C8> Ácido [trans-4-(2-cloro-4-[(2,2-dimetilpropanoil){2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}amino]metil}fenoxi)ciclohexil]acético

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo C7>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo S4>.

<Ejemplo D1> Trans-4-{4-[(2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil)amino]metil}fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo

A una solución de 2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etanamina (3.89 g, 14.8 mmol) en tolueno (72.4 mL) se agregó trans-4-(4-formilfenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (4.00 g, 14.5 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó bajo reflujo bajo un aparato Dean-Stark. La mezcla se agitó durante 7 horas mientras se remueve gradualmente el solvente y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo bajo un aparato Dean-Stark. La mezcla se agitó durante 1 hora mientras se remueve gradualmente el solvente y, después de enfriamiento, el solvente orgánico se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en metanol (145 mL), borohidruro de sodio (0.714 g, 17.4 mmol) se agregó a este, bajo enfriamiento por hielo, y la mezcla se agitó a dicha temperatura durante

5 minutos, y se agitó durante 1.5 horas mientras se eleva la temperatura a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua bajo enfriamiento por hielo, y la mezcla se dejó reposar durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con DCM, y la capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/metanol) para dar el compuesto de título (5.13 g, 9.79 mmol, 68% de rendimiento).

<Ejemplo D2> Trans-4-(4-((2,2-dimetilpropanoil){2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}amino)metil}fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo

10 A una solución de trans-4-(4-((2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}amino)metil}fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (1.11 g, 2.12 mmol) en DCM (21 mL) se agregaron, bajo enfriamiento por hielo, trietilamina (0.588 mL, 4.24 mmol) y cloruro de pivaloilo (421 mg, 3.49 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. A la mezcla de reacción se agregó, bajo enfriamiento por hielo, agua, y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (1.19 g, 1.96 mmol, 92% de rendimiento).

<Ejemplo D3> Ácido trans-4-(4-((2,2-dimetilpropanoil){2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}amino)metil}fenoxi)ciclohexanocarboxílico

20 A una solución de trans-4-(4-((2,2-dimetilpropanoil){2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}amino)metil}fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (1.18 g, 1.94 mmol) en metanol (19.4 mL) se agregó a temperatura ambiente 1 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (9.71 mL, 9.71 mmol), y la mezcla se agitó a dicha temperatura durante 30 minutos y se dejó reposar durante la noche. A la mezcla de reacción se neutralizó, bajo enfriamiento por hielo, con 1 mol/L de ácido clorhídrico (9.71 mL, 9.71 mmol), y el solvente orgánico se evaporó bajo presión reducida. La mezcla se extrajo con DCM, y la capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/metanol) para dar el compuesto de título (943 mg, 1.63 mmol, 84% de rendimiento).

30 <Ejemplo E1> Trans-4-(4-((2,2-dimetilpropanoil){2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}amino)metil}fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo

El trans-4-(4-((2,2-dimetilpropanoil){2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}amino)metil}fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo racémico se resolvió ópticamente mediante HPLC quiral [columna: CHIRALPAK IC (marca registrada, Daicel Corporation), fase móvil: hexano/etanol = 50/50 (V/V)] para obtener el compuesto de título como el componente eluido

primero.

<Ejemplo E2> Ácido trans-4-(4-{[(2,2-dimetilpropanoil){2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}amino]metil}fenoxi)ciclohexanocarboxílico

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo E1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo S4>.

<Ejemplo F1> Ácido trans-4-(4-{[(2,2-dimetilpropanoil){2-[4-(4-hidroxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}amino]metil}fenoxi)ciclohexanocarboxílico

A una solución de ácido trans-4-(4-{[(2,2-dimetilpropanoil){2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}amino]metil}fenoxi)ciclohexanocarboxílico (200 mg, 0.345 mmol) en DMF (3.45 mL) se agregó tiometóxido de sodio (0.484 g, 6.90 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100°C durante 8 horas y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y DCM. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/metanol) para dar el compuesto de título (117 mg, 0.207 mmol, 60% de rendimiento).

<Ejemplo F2> Trans-4-(4-{[(2,2-dimetilpropanoil){2-[4-(4-hidroxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}amino]metil}fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo

A una solución de ácido trans-4-(4-{[(2,2-dimetilpropanoil){2-[4-(4-hidroxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}amino]metil}fenoxi)ciclohexanocarboxílico (1.33 g, 2.35 mmol) en DMF (23.5 mL) se agregaron DIPEA (2.05 mL, 11.8 mmol) y yodoetano (0.940 mL, 11.8 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agregaron DIPEA (0.819 mL, 4.70 mmol) y yodoetano (0.376 mL, 4.70 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a dicha temperatura durante 10 horas y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 días. A la mezcla de reacción se agregó agua a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (1.43 g, 2.41 mmol, rendimiento: cuantitativo).

<Ejemplo F3> Trans-4-(4-{[(2,2-dimetilpropanoil){2-{2,2-dimetil-4-[4-(propan-2-iloxi)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-il]etil}amino]metil}fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo

A una solución de trans-4-(4-{[(2,2-dimetilpropanoil){2-[4-(4-hidroxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}amino]metil}fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (80.0 mg, 0.135 mmol) en DMF (1.32 mL) se agregaron carbonato de potasio (146 mg, 1.06 mmol) y 2-bromopropano

(0.0991 mL, 1.06 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 130°C durante 4.5 horas y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 4 días. A la mezcla de reacción se agregó agua a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (78.7 mg, 0.124 mmol, 92% de rendimiento).

<Ejemplo F4> Ácido trans-4-(4-([(2,2-dimetilpropanoil)(2-{2,2-dimetil-4-[4-(propan-2-iloxi)fenil]tetrahydro-2H-piran-4-il}etil)amino]metil}fenoxi)ciclohexanocarboxílico

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo F3>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo S4>.

<Ejemplo G1> Trans-4-(4-([(2,2-dimetilpropanoil){2-[2,2-dimetil-4-(4-([(trifluorometil)sulfonil]oxi}fenil)tetrahydro-2H-piran-4-il]etil}amino]metil}fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo

A una solución de trans-4-(4-([(2,2-dimetilpropanoil){2-[4-(4-hidroxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}amino]metil}fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (800 mg, 1.32 mmol) en DCM (6.59 mL) se agregó, bajo enfriamiento por hielo, piridina (1.32 mL, 16.3 mmol), entonces, anhídrido trifluorometanosulfónico (0.333 mL, 1.98 mmol) se agregó a este por porciones pequeñas, y la mezcla se agitó a dicha temperatura durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó, bajo enfriamiento por hielo, agua, y la mezcla se extrajo con solvente mezclado de hexano/acetato de etilo (ratio 2/1). La capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (915 mg, 1.26 mmol, 96% de rendimiento).

<Ejemplo G2> Trans-4-(4-([(2,2-dimetilpropanoil)(2-{2,2-dimetil-4-[4-(pirrolidin-1-il)fenil]tetrahydro-2H-piran-4-il}etil)amino]metil}fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo

A una solución de trans-4-(4-([(2,2-dimetilpropanoil){2-[2,2-dimetil-4-(4-([(trifluorometil)sulfonil]oxi}fenil)tetrahydro-2H-piran-4-il]etil}amino]metil}fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (50.0 mg, 0.0689 mmol) en 1,4-dioxano (1.38 mL) se agregaron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (6.3 mg, 0.0069 mmol), 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (4.1 mg, 0.0138 mmol), pirrolidina (Número de Registro de CAS: 123-75-1) (0.0085 mL, 0.103 mmol) y fosfato tripotásico (20.5 mg, 0.0964 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 95°C durante 9 horas y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se agregó agua a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con acetato de

etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (36.2 mg, 0.0560 mmol, 81% de rendimiento).

5 <Ejemplo G3> Ácido trans-4-(4-{[(2,2-dimetilpropanoil)(2-{2,2-dimetil-4-[4-(pirrolidin-1-il) fenil]tetrahydro-2H-piran-4-il}etil)amino]metil}fenoxi)ciclohexanocarboxílico

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo G2>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo S4>.

10 <Ejemplo H1> Trans-4-(4-{[(2,2-dimetilpropanoil){2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}amino]metil}fenoxi)-N-(dimetilsulfamoil)ciclohexanocarboxamida

A una solución de ácido trans-4-(4-{[(2,2-dimetilpropanoil){2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}amino]metil}fenoxi)ciclohexanocarboxílico (85 mg, 0.15 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (Número de Registro de CAS: 25952-53-8) (56 mg, 0.29 mmol), y 4-dimetilaminopiridina (54 mg, 0.44 mmol) en DCM (2 mL) se agregó N,N-dimetilsulfamida (Número de Registro de CAS: 3984-14-3) (36 mg, 0.29 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, y se lavó sucesivamente con 1 mol/L de ácido clorhídrico, agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/metanol) para dar el compuesto de título (64 mg, 0.093 mmol, 62% de rendimiento).

20

<Ejemplo I1> Trans-4-(4-{[2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}(piridin-2-il)amino]metil}fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo

A una mezcla de trans-4-{4-{[2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}amino]metil}fenoxi}ciclohexanocarboxilato de etilo (60 mg, 0.11 mmol) y 1,4-dioxano (1 mL) se añadieron sucesivamente 2-bromopiridina (Número de Registro de CAS: 109-04-6) (0.030 mL, 0.31 mmol), carbonato de cesio (120 mg, 0.368 mmol), y RuPhos Pd G3 (4 mg, 0.005 mmol), y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se agregaron fosfato tripotásico (100 mg, 0.471 mmol), 2-bromopiridina (0.030 mL, 0.31 mmol), y RuPhos Pd G3 (4 mg, 0.005 mmol), y la mezcla se agitó a 100°C durante 8 horas. A la mezcla de reacción se agregó RuPhos Pd G3 (4 mg, 0.005 mmol), y la mezcla se agitó a 100°C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se agregaron BrettPhos Pd G3 (4 mg, 0.004 mmol) y carbonato de cesio (120 mg, 0.368 mmol), y la mezcla se agitó a 100°C durante 4 horas. A la mezcla de reacción se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron todas las capas orgánicas obtenidas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante

35

cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (29.6 mg, 0.0493 mmol, 43% de rendimiento).

<Ejemplo I2> ácido trans-4-(4-{{2-[4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}(piridin-2-il)amino]metil}fenoxi)ciclohexanocarboxílico

5 Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo I1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo S4>.

<Ejemplo J1> 3-[4-(4-formilfenoxi)fenil]-2,2-dimetilpropanoato de metilo

Al usar 3-(4-hidroxifenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (WO2008130514 A1) y 4-fluorobenzaldehído (Número de Registro de CAS: 459-57-4), el compuesto de título se obtuvo
10 mediante el mismo método que en el <Ejemplo P1>.

<Ejemplo J2> 3-(4-{4-[(2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}amino)metil]fenoxi}fenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo

2-[4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etanamina (309 mg, 1.17 mmol) y 3-[4-(4-formilfenoxi)fenil]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (367 mg, 1.17 mmol) se
15 disolvieron en 1,2-dicloroetano (6.0 mL), se agregó ácido acético (0.60 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A esto se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (324 mg, 1.53 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A la mezcla de reacción se agregaron agua y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró bajo
20 presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto de título (462 mg, 0.825 mmol, 70% de rendimiento).

<Ejemplo J3> 3-[4-(4-{[(2,2-dimetilpropanoil){2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}amino]metil}fenoxi)fenil]-2,2-dimetilpropanoato de metilo

3-(4-{4-[(2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}amino)metil]fenoxi}fenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (241 mg, 0.431 mmol) y ácido píválico (52.8 mg, 0.517 mmol) se disolvieron en DMF (6.0 mL), se agregaron HATU (205 mg, 0.538 mmol) y DIPEA (0.187 mL, 1.08 mmol), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 días. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo
30 con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (247 mg, 0.384 mmol, 89% de rendimiento).

<Ejemplo J4> ácido 3-[4-(4-{[(2,2-Dimetilpropanoil){2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}amino]metil}fenoxi)fenil]-2,2-dimetilpropanoico
35

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo J3>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en <Ejemplos 4>.

<Ejemplo K1> (Cis-4-hidroxiciclohexil)acetato de bencilo

A una solución de ácido 4-hidroxifenilacético (Número de Registro de CAS: 156-38-7) (10.0 g, 65.7 mmol) en etanol (200 mL) se agregó rodio-alúmina (10.0 g), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 8 horas. Se filtraron materiales insolubles a través de celita y se lavó con etanol. La solución obtenida se concentró a aproximadamente 200 mL, rodio-alúmina (10.0 g) se agregó a este, y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 4 horas. Se filtraron materiales insolubles a través de celita y se lavó con etanol. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (130 mL) y carbonato de potasio (18.2 g, 131 mmol) se agregó a temperatura ambiente. Bajo enfriamiento con agua, bromuro de bencilo (11.7 mL, 98.6 mmol) se agregó gota a gota a éste, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con éter de dietilo, se lavó sucesivamente con agua, 1 mol/L de ácido clorhídrico, y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (7.65 g, 30.8 mmol, 47% de rendimiento).

<Ejemplo K2> [trans-4-(4-formilfenoxi)ciclohexil]acetato de bencilo

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo K1> y 4-hidroxibenzaldehído (Número de Registro de CAS: 123-08-0), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo A4>.

<Ejemplo K3> (Trans-4-{4-[[{2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}amino]metil]fenoxi}ciclohexil)acetato de bencilo

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo K2> y <Ejemplo C5>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo D1>.

<Ejemplo K4> [Trans-4-(4-{[[{2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoropropil}amino]metil]fenoxi}ciclohexil)acetato de bencilo

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo K3> y 3,3,3-trifluoropropionaldehído (Número de Registro de CAS: 460-40-2), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo T1>.

<Ejemplo K5> Ácido [trans-4-(4-{[[{2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoropropil}amino]metil]fenoxi}ciclohexil)acético

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo K4>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo S4>.

<Ejemplo L1> Trans-4-(4-{[[{2-{2,2-dimetil-4-[4-(metilamino)fenil]tetrahydro-2H-

piran-4-il}etil)(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo G1> y metilamina (2.0 mol/L de solución de THF), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo G2>.

5 <Ejemplo L2> Ácido trans-4-(4-{[(2-{2,2-dimetil-4-[4-(metilamino)fenil]tetrahydro-2H-piran-4-il}etil)(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}fenoxi)ciclohexanocarboxílico

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo L1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo S4>.

10 <Ejemplo M1> 2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etanamina

La 2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etanamina racémica se resolvió ópticamente mediante HPLC quiral [columna: CHIRALCEL OZ-H (marca registrada, Daicel Corporation), fase móvil: hexano/IPA=60/40(V/V)] para obtener el compuesto de título a medida que el componente se eluye más tarde.

15 Columna de condiciones de análisis: CHIRALCEL OJ-H (marca registrada, Daicel Corporation), tamaño: 0.46 cm×25 cm, caudal: 1.0 mL/min, temperatura: 30°C, fase móvil: hexano/alcohol isopropílico/dietilamina=70/30/0.2 (V/V/V), tiempo de retención: forma R <Ejemplo M1> 5.1 minutos, forma S 6.7 min

20 <Ejemplo M2> 3,3,3-Trifluoro-N-{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}-2,2-dimetilpropanamida

A una solución de ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoico (Número de Registro de CAS: 889940-13-0) (18.0 g, 115 mmol) en DMF (150 mL) se agregó HATU (43.8 g, 115 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y se agitó durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron sucesivamente gota a gota una solución de 2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etanamina (25.2 g, 95.7 mmol) en DMF (150 mL) y DIPEA (50 mL, 287 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa de bicarbonato de sodio, agua, y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante 25 cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto de título (36.2 g, 90.2 mmol, 94% de rendimiento).

30 <Ejemplo M3> 3,3,3-Trifluoro-N-{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}-2,2-dimetilpropan-1-amina

35 A una solución de 3,3,3-trifluoro-N-{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}-2,2-dimetilpropanamida (24.7 g, 61.5 mmol) en THF (60 mL) se agregó complejo

de borano-THF (0.89 mol/L de solución de THF, 240 mL, 210 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 9 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó metanol (60 mL), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregó acetato de etilo, y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/metanol) y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto de título (22.1 g, 57.0 mmol, 93% de rendimiento).

5 <Ejemplo M4> Trans-4-(4-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo M3> y <Ejemplo A4>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo T1>.

10 <Ejemplo M5> Ácido trans-4-(4-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenoxi)ciclohexanocarboxílico

15 Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo M4>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo S4>.

<Ejemplo N1> N-[4-(4-Bromofenoxi)bencil]-N-{2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}-2,2-dimetilpropanamida

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo C5> y 4-(4-bromofenoxi)benzaldehído (Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 14, 4179-4183.), el compuesto de título se obtuvo al realizar secuencialmente las mismas operaciones que en el <Ejemplo D1> y <Ejemplo D2>.

20 <Ejemplo N2> N-{4-[(4-{[Dimetil(óxido)-λ⁶-sulfanilideno]amino}ciclohexil)oxi]bencil}-N-{2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}-2,2-dimetilpropanamida

25 A una solución de N-[4-(4-bromofenoxi)bencil]-N-{2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}-2,2-dimetilpropanamida (150 mg, 0.246 mmol) en tolueno (5 mL) se agregaron dimetilsulfoximina (Número de Registro de CAS: 1520-31-6) (35 mg, 0.38 mmol), (S)-(-)-Tol-BINAP (26 mg, 0.038 mmol), carbonato de cesio (161 mg, 0.494 mmol), y acetato de paladio (II) (6 mg, 0.03 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 9 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se agregaron dimetilsulfoximina (40 mg, 0.429 mmol), carbonato de cesio (170 mg, 0.522 mmol), (S)-(-)-Tol-BINAP (28 mg, 0.041 mmol), y acetato de paladio (II) (7 mg, 0.03 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 8 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción además se agregaron (S)-(-)-Tol-BINAP (27 mg, 0.040 mmol) y acetato de paladio (II) (8 mg, 0.04 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento

30

35 bajo reflujo durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró, y el

filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/metanol) para dar el compuesto de título (7 mg, 0.01 mmol, 4% de rendimiento).

<Ejemplo O1> Trans-4-(4-{{[(5-fluoropirimidin-2-il){2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}amino]metil}fenoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo

5 A una mezcla de trans-4-(4-{{[(2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}amino)metil]fenoxi}ciclohexanocarboxilato de etilo (65.5 mg, 0.125 mmol) y 2-butanol (1.5 mL, 16 mmol) se añadieron sucesivamente 2-cloro-5-fluoropirimidina (Número de Registro de CAS: 62802-42-0) (0.030 mL, 0.24 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (0.040 mL, 0.27 mmol), y fluoruro de cesio (1 mg, 0.007 mmol), y la mezcla se agitó a 150°C durante 1.5 horas bajo irradiación de
10 microondas. A la mezcla de reacción se agregaron agua y salmuera saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas obtenidas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (47.4 mg, 0.0765 mmol, 61% de rendimiento).

15 <Ejemplo O2> Ácido trans-4-(4-{{[(5-fluoropirimidin-2-il){2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}amino]metil}fenoxi)ciclohexanocarboxílico

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo O1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo S4>.

<Ejemplo P1> 2-[4-(4-formilfenoxi)fenil]propanoato de metilo
20 4-Fluorobenzaldehído (Número de Registro de CAS: 459-57-4) (0.637 mL, 5.94 mmol) y 2-(4-hidroxifenil)propanoato de metilo (J. Med. Chem., 2007, 50, 3984-4002.) (1.07 g, 5.94 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilacetamida (10 mL), se agregó carbonato de potasio (2.46 g, 17.8 mmol), y la mezcla se agitó a 130°C durante 8 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se dejó reposar durante la noche. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo.
25 La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (878 mg, 3.09 mmol, 52% de rendimiento).

<Ejemplo P2> 2-[4-(4-{{[(2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil}amino]metil}fenoxi)fenil]propanoato de metilo
30

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo M3> y <Ejemplo P1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo T1>.

<Ejemplo P3> ácido 2-[4-(4-{{[(2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil}amino]metil}fenoxi)fenil]propanoico

35 Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo P2>, el compuesto de título se obtuvo

mediante el mismo método que en el <Ejemplo S4>.

<Ejemplo Q1> 4-[(2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil)amino)metil]-2-metilbenzoato de metilo

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo C5> y 4-formil-2-metilbenzoato de metilo de (Número de Registro de CAS: 74733-23-6), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo J2>.

<Ejemplo Q2> 4-{[(2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil)(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-2-metilbenzoato de metilo

Ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoico (Número de Registro de CAS: 889940-13-0) (1.25 g, 8.04 mmol) se disolvió en DCM (10 mL), se agregó DMF (0.05 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Cloruro de oxalilo (0.748 mL, 8.84 mmol) se agregó a este, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se agregó a una solución de 4-[(2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil)amino)metil]-2-metilbenzoato de metilo (1.14 g, 2.68 mmol) y trietilamina (2.23 mL, 16.1 mmol) en DCM (15 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A la mezcla de reacción se agregaron agua y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (1.12 g, 1.99 mmol, 74% de rendimiento).

<Ejemplo Q3> Ácido 4-{[(2-[4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil)(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-2-metilbenzoico

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo Q2>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo S4>.

<Ejemplo Q4> Ácido 3-[4-(4-{[(2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil)(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-2-metilbenzoil)fenil]propanoico

Ácido 4-{[(2-[4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil)(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-2-metilbenzoico (1.06 g, 1.93 mmol) se disolvió en DCM (10 mL), se agregó DMF (0.05 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Cloruro de oxalilo (0.539 mL, 6.36 mmol) se agregó a este, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. El solvente se evaporó para dar el cloruro de ácido correspondiente (1.06 g, 1.87 mmol, 97% de rendimiento). Al cloruro de ácido obtenido (191 mg, 0.336 mmol) se agregaron ácido [4-(2-etoxycarboniletil)fenil] borónico (Número de Registro de CAS: 660440-57-3) (60.0 mg, 0.270 mmol), tolueno (8.0 mL), carbonato de cesio (225 mg, 0.692 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (40.6 mg, 0.0351 mmol), y la mezcla se agitó a 80°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica

se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). El producto crudamente purificado obtenido se disolvió en etanol (4.0 mL), se agregó 1 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (0.754 mL, 0.754 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se neutralizó al agregar agua y 2 mol/L de ácido clorhídrico, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (15.0 mg, 0.0220 mmol, 15% de rendimiento).

<Ejemplo R1> (2S)-2-etoxi-3-[4-(4-formilfenoxi)fenil]propanoato de etilo

Al usar 4-fluorobenzaldehído (Número de Registro de CAS: 459-57-4) y (2S)-2-etoxi-3-(4-hidroxifenil)propanoato de etilo (Número de Registro de CAS: 222555-06-8), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo P1>.

<Ejemplo R2> (2S)-2-Etoxi-3-[4-(4-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenoxi)fenil]propanoato de etilo

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo M3> y <Ejemplo R1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo T1>.

<Ejemplo R3> Ácido (2S)-2-Etoxi-3-[4-(4-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenoxi)fenil]propanoico

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo R2>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo S4>.

<Ejemplo S1> Acetato de etilo (cis-4-hidroxiciclohexilo)

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de 2-(4-oxociclohexil)acetato de etilo (Número de Registro de CAS: 58012-34-3) (7.75 g, 42.1 mmol) en THF (170 mL) se agregó gota a gota a -78°C tri(sec-butyl)borohidruro de litio (1.07 mol/L de solución de THF, 39.3 mL, 42.1 mmol) durante 30 minutos. Después de adición gota a gota, la mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua, la mezcla se regresó a temperatura ambiente, THF se evaporó bajo presión reducida, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (6.13 g, 32.9 mmol, 78% de rendimiento).

<Ejemplo S2> {Trans-4-[(5-formilpiridin-2-il)oxi]ciclohexil}acetato de etilo

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo S1> y 6-hidroxinicotinaldehído (Número de Registro de CAS: 106984-91-2), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo A4>.

5 <Ejemplo S3> {Trans-4-[(5-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil}amino]metil}piridin-2-il)oxi]ciclohexil}acetato de etilo

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo S2> y <Ejemplo M3>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo T1>.

10 <Ejemplo S4> Ácido {trans-4-[(5-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil}amino]metil}piridin-2-il)oxi]ciclohexil}acético

A una solución de {trans-4-[(5-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil}amino]metil}piridin-2-il)oxi]ciclohexil}acetato de etilo (390 mg, 0.588 mmol) en metanol (11.8 mL) se agregó 1 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (2.94 mL, 2.94 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 50°C durante 30 minutos y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agregó 1 mol/L de ácido clorhídrico (2.94 mL, 2.94 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (265 mg, 0.418 mmol, 71% de rendimiento).

20 <Ejemplo T1> [Trans-4-(4-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil}amino]metil}fenoxi)ciclohexil]acetato de bencilo

A una solución de 3,3,3-trifluoro-N-{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}-2,2-dimetilpropan-1-amina (450 mg, 1.16 mmol) en metanol (11.6 mL) se agregaron [trans-4-(4-formilfenoxi)ciclohexil]acetato de bencilo (450 mg, 1.28 mmol) y ácido acético (0.199 mL, 3.48 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. Después de enfriamiento, a la mezcla de reacción se agregó cianoborohidruro de sodio (137 mg, 2.18 mmol) bajo enfriamiento por hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 3 horas y se dejó reposar durante 2 días. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1.5 horas. Después de enfriamiento la mezcla de reacción, hielo, agua y bicarbonato de sodio se agregaron bajo enfriamiento por hielo, y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (569 mg, 0.785 mmol, 68% de rendimiento).

35 <Ejemplo T2> ácido [trans-4-(4-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil}amino]metil}fenoxi)ciclohexil]acético

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo T1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en <Ejemplos 4>.

<Ejemplo U1> N-[4-(Benciloxi)bencil]-2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etanamina

5 Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo M1> y 4-benciloxibenzaldehído (Número de Registro de CAS: 4397-53-9), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo D1>.

<Ejemplo U2> N-[4-(Benciloxi)bencil]-3,3-difluoro-N-{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}-2,2-dimetilpropanamida

10 Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo U1> y ácido 3,3-difluoro-2,2-dimetilpropanoico (Número de Registro de CAS: 1022154-50-2), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo Q2>.

<Ejemplo U3> 3,3-Difluoro-N-(4-hidroxibencil)-N-{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}-2,2-dimetilpropanamida

15 A una solución de N-[4-(benciloxi)bencil]-3,3-difluoro-N-{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}-2,2-dimetilpropanamida (920 mg, 1.59 mmol) en etanol (30 mL) se agregó 10% de paladio carbono (400 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtraron materiales insolubles a través de celita. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/metanol) para dar el compuesto de título (714 mg, 1.46 mmol, 92% de rendimiento).

20

<Ejemplo U4> 4-metilbencenosulfonato de (cis-4-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}ciclohexil)metilo

A una solución de (cis-4-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}ciclohexil)metanol (WO2007126041 A1) (8.20 g, 22.2 mmol) en DCM (200 mL) se agregaron trietilamina (4.63 mL, 33.4 mmol) y cloruro de para-toluensulfonilo (4.67 g, 24.5 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó etanol (2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. Agua y salmuera saturada se agregaron a esto, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (8.89 g, 17.0 mmol, 76% de rendimiento).

25

30

<Ejemplo U5> terc-Butil({cis-4-[(metilsulfanil)metil]ciclohexil}oxi)difenilsilano

35 A una solución de 4-metilbencenosulfonato de (cis-4-{[terc-

Butil(difenil)silil]oxi}ciclohexil)metilo (8.89 g, 17.0 mmol) en THF (400 mL) se agregó tiometóxido de sodio (9.54 g, 136 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregaron agua y salmuera saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (6.28 g, 15.8 mmol, 93% de rendimiento).

<Ejemplo U6> terc-Butil({cis-4-[(metilsulfonil)metil]ciclohexil}oxi)difenilsilano

A una solución de terc-butyl({cis-4-[(metilsulfonil)metil]ciclohexil}oxi)difenilsilano (6.28 g, 15.8 mmol) en metanol (100 mL) y agua (25 mL) se agregó periodato de sodio (4.04 g, 18.9 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción se agregaron salmuera saturada y agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/metanol) para dar el compuesto de título (6.41 g, 15.5 mmol, 98% de rendimiento).

<Ejemplo U7> {[Cis-4-{[terc-butyl(difenil)silil]oxi}ciclohexil]metil}(metil)óxido-λ⁶-sulfanilidene}carbamato de bencilo

A una solución de terc-butyl({cis-4-[(metilsulfonil)metil]ciclohexil}oxi)difenilsilano (6.41 g, 15.5 mmol) y carbamato de bencilo (Número de Registro de CAS: 621-84-1) (7.01 g, 46.4 mmol) en DCM (250 mL) se agregaron, bajo una atmósfera de nitrógeno, óxido de magnesio (4.98 g, 124 mmol), diacetato de yodobenceno (14.9 g, 46.4 mmol), y dímero de acetato de rodio (II) (1.37 g, 3.09 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 7 horas. Se filtraron materiales insolubles, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (3.97 g, 7.04 mmol, yield 46%).

<Ejemplo U8> {[Cis-4-hidroxyciclohexil]metil}(metil)óxido-λ⁶-sulfanilidene}carbamato de bencilo

A una solución de {[Cis-4-{[terc-butyl(difenil)silil]oxi}ciclohexil]metil}(metil)óxido-λ⁶-sulfanilidene}carbamato de bencilo (3.97 g, 7.04 mmol) en THF (30 mL) se agregó fluoruro de tetrabutylamonio (1.0 mol/L de solución de THF, 30 mL, 30 mmol), y la mezcla se agitó a 65°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregaron agua y salmuera saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de

sílice (DCM/metanol) para dar el compuesto de título (1.70 g, 5.22 mmol, 74% de rendimiento).

<Ejemplo U9> {(R) o (S)-[(cis-4-hidrox ciclohexil)metil](metil)óxido-λ⁶-sulfanilideno}carbamato de bencilo

El {[cis-4-hidrox ciclohexil)metil](metil)óxido-λ⁶-sulfanilideno}carbamato de bencilo
 5 racémico se resolvió ópticamente mediante HPLC quiral [columna: CHIRALPAK IC (marca registrada, Daicel Corporation), fase móvil: hexano/etanol = 40/60 (V/V)] para obtener el compuesto de título como el componente eluido primero.

<Ejemplo U10> [(R) o (S)-{[trans-4-(4-{[(3,3-difluoro-2,2-dimetilpropanoil){2-[(4R)-
 10 il]etil}amino]metil}fenoxi)ciclohexil]metil}{(metil)óxido-λ⁶-sulfanilideno}carbamato de bencilo

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo U9> y <Ejemplo U3>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo A4>.

<Ejemplo U11> 3,3-Difluoro-N-{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-
 15 piran-4-il]etil}-2,2-dimetil-N-{4-[(trans-4-{[(R) o (S)-S-metilsulfonimidoil]metil}ciclohexil)oxi]bencil}propanamida

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo U10>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo U3>.

<Ejemplo V1> 2'-Fluoro-4'-formil-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-carboxilato de terc-
 butilo

20 4-Bromo-3-fluorobenzaldehído (Número de Registro de CAS: 133059-43-5) (4.00 g, 19.7 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-ciclohexeno-1-carboxilato de terc-butilo (Número de Registro de CAS: 1562375-30-7) (6.38 g, 20.7 mmol), aducto de DCM de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0.804 g, 0.985 mmol), y carbonato de sodio (6.27 g, 59.2 mmol) se disolvieron en un solvente mezclado de 1,4-dioxano (45 mL) y agua (5 mL), y la mezcla se
 25 agitó con calentamiento bajo una atmósfera de nitrógeno a 85°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el
 30 compuesto de título (6.03 g, 19.8 mmol, rendimiento: cuantitativo).

<Ejemplo V2> (4R)-2'-fluoro-4'-formil-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-carboxilato de terc-butilo

<Ejemplo V3> (4S)-2'-fluoro-4'-formil-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-carboxilato de terc-butilo

35 El 2'-fluoro-4'-formil-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-carboxilato de terc-butilo racémico

se purificó mediante HPLC quiral [columna: CHIRALPAK IG (marca registrada, Daicel Corporation), fase móvil: acetonitrilo] para obtener forma R <Ejemplo V2> como el componente eluido primero y forma S <Ejemplo V3> a medida que el componente se eluye más tarde.

5 Columna de condiciones de análisis: CHIRALPAK IG (marca registrada, Daicel Corporation), tamaño: 0.46 cm×25 cm, caudal: 1.0 mL/min, temperatura: 40°C, fase móvil: acetonitrilo, tiempo de retención: forma R <Ejemplo V2> 4.8 minutos, forma S <Ejemplo V3> 5.6 minutos

<Ejemplo V4> (4R)-2'-fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil]}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-carboxilato de terc-butilo

(4R)-2'-fluoro-4'-formil-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-carboxilato de terc-butilo (0.115 g, 0.378 mmol) y 3,3,3-trifluoro-N-{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}-2,2-dimetilpropan-1-amina (0.147 g, 0.379 mmol) se disolvieron en DCM (4 mL), se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0.157 g, 0.741 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (0.196 g, 0.290 mmol, 77% de rendimiento).

20 <Ejemplo V5> Monoclorhidrato de ácido (4R)-2'-fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil]}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-carboxílico

(4R)-2'-fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil]}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-carboxilato de terc-butilo (0.196 g, 0.290 mmol) se disolvió en DCM (2 mL), se agregó solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (1.2 mL, 4.8 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto de título (0.237 g, 0.361 mmol, rendimiento: cuantitativo).

<Ejemplo W1> 4'-formil-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-carboxilato de terc-butilo

30 Una suspensión de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-ciclohexeno-1-carboxilato de terc-butilo (Número de Registro de CAS: 1562375-30-7) (WO2017051355) (1.14 g, 3.70 mmol), 4-bromobenzaldehído (Número de Registro de CAS: 1122-91-4) (694 mg, 3.75 mmol), aducto de DCM de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (306 mg, 0.375 mmol), y carbonato de potasio (2.0 mol/L de solución acuosa, 3.5 mL, 7.0 mmol) en 1,4-dioxano (7.5 mL) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura

ambiente, se agregaron acetato de etilo y agua, se filtraron materiales insolubles a través de celita, y se separaron dos capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (836 mg, 2.92 mmol, 79% de rendimiento).

<Ejemplo W2> (4R)-4'-formil-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-carboxilato de terc-butilo

<Ejemplo W3> (4S)-4'-formil-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-carboxilato de terc-butilo

El 4'-formil-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-carboxilato de terc-butilo racémico se purificó mediante SFC quiral [columna: CHIRALPAK IG (marca registrada, Daicel Corporation), fase móvil: sCO₂/acetonitrilo = 60/40(V/V)] para obtener forma R <Ejemplo W2> como el componente eluido primero y forma S <Ejemplo W3> a medida que el componente se eluye más tarde.

Columna de condiciones de análisis: CHIRALPAK IG-3 (marca registrada, Daicel Corporation), tamaño: 0.46 cm×5 cm, caudal: 3.0 mL/min, temperatura: 35°C, fase móvil: sCO₂/acetonitrilo (0.05% dietilamina)=60/40(V/V), tiempo de retención: forma R <Ejemplo W2> 0.9 minutos, forma S <Ejemplo W3> 1.4 minutos

<Ejemplo W4> (4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-carboxilato de terc-butilo

Una solución de 3,3,3-trifluoro-N-{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}-2,2-dimetilpropan-1-amina (16.7 g, 43.1 mmol) y (4R)-4'-formil-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-carboxilato de terc-butilo (12.8 g, 44.7 mmol) en DCM (200 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (18.6 g, 87.8 mmol), y la mezcla se agitó durante 5 horas. A la mezcla de reacción se agregaron solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (26.2 g, 39.8 mmol, 92% de rendimiento).

<Ejemplo W5> [(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metanol

Bajo enfriamiento por hielo, a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (3.01 g, 79.3 mmol) en THF (170 mL) se agregó gota a gota una solución de (4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-carboxilato de terc-butilo (26.2 g, 39.8 mmol) en THF (200 mL), y la mezcla se agitó a dicha temperatura durante 2.5 horas. A la mezcla de reacción se agregaron decahidrato de sulfato de sodio y acetato de etilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se

filtraron materiales insolubles, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto de título (23.8 g, 40.5 mmol, rendimiento: cuantitativo).

<Ejemplo X1> Metanosulfonato de [(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metilo

[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metanol (0.783 g, 1.33 mmol) y trietilamina (0.56 mL, 4.0 mmol) se disolvieron en THF (13 mL), anhídrido metanosulfónico (0.473 g, 2.71 mmol) se agregó a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto de título (0.878 g, 1.32 mmol, 99% de rendimiento).

<Ejemplo X2> 4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Metanosulfonato de [(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metilo (0.878 g, 1.32 mmol) y 1-(terc-butoxicarbonil)piperazina (Número de Registro de CAS: 57260-71-6) (1.37 g, 7.37 mmol) se disolvieron en DMF (6 mL), se agregó yoduro de sodio (0.0425 g, 0.284 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 110°C durante 4 horas. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (0.877 g, 1.16 mmol, 88% de rendimiento).

<Ejemplo Y1> (2-{[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il]amino}etil)carbamato de terc-butilo

A una suspensión de 3-(5-amino-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (WO2021170109 A1) (391 mg, 1.43 mmol) y N-Boc-2-aminoacetaldehído (Número de Registro de CAS: 89711-08-0) (364 mg, 2.29 mmol) en metanol (7 mL) y N,N-dimetilacetamida (7 mL) se agregó ácido acético (0.245 mL, 4.28 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó cianoborohidruro de sodio (365 mg, 5.81 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción se agregaron solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, y la mezcla

se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/metanol) para dar el compuesto de título (375 mg, 0.898 mmol, 63% de rendimiento).

5 <Ejemplo Y2> Diclorhidrato de 3-{5-[(2-Aminoetil)amino]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il}piperidina-2,6-diona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo Y1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo AO5>.

<Ejemplo Y3> (4'-Formil-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il)acetato de metilo

10 Al usar 4-bromobenzaldehído (Número de Registro de CAS: 1122-91-4) y [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-ciclohexen-1-il]acetato de metilo (Número de Registro de CAS: 1109277-66-8), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo W1>.

15 <Ejemplo Y4> (4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il)acetato de metilo

20 A una solución de (4'-formil-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il)acetato de metilo (283 mg, 1.0956 mmol) y 3,3,3-trifluoro-N-{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}-2,2-dimetilpropan-1-amina (300 mg, 0.774 mmol) en metanol (4 mL) se agregó ácido acético (0.133 mL, 2.32 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos. A la mezcla de reacción se agregó cianoborohidruro de sodio (158 mg, 2.51 mmol), y la mezcla se agitó durante 19 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó cianoborohidruro de sodio (210 mg, 3.34 mmol), y la mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (233 mg, 0.370 mmol, 48% de rendimiento).

25 <Ejemplo Y5> Ácido (4'-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il)acético

30 A una solución de (4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il)acetato de metilo (233 mg, 0.370 mmol) en THF (2 mL) y metanol (3 mL) se agregó 1 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (1 mL, 1 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A la mezcla de reacción se agregaron 1 mol/L de ácido clorhídrico (1 mL, 1 mmol), y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se secó bajo presión reducida para dar el compuesto de título (219 mg,

35

0.357 mmol, 96% de rendimiento).

<Ejemplo Y6> N-(2-{[1-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il]amino}etil)-2-(4'-{[{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}](3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il)acetamida

5 Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo Y5> y <Ejemplo Y2>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BM9>.

<Ejemplo Z1> [4-(4-formilfenoxi)piperidin-1-il]acetato de terc-butilo

Al usar 4-(4-formilfenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (WO2015069110 A1), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo AK7>.

10 <Ejemplo Z2> [4-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}](3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenoxi)piperidin-1-il]acetato de terc-butilo

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo M3> y <Ejemplo Z1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo Y4>.

15 <Ejemplo Z3> Diclorhidrato de ácido [4-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}](3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenoxi)piperidin-1-il]acético

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo Z2>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo V5>.

<Ejemplo Z4> 3-Bromo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

20 A una suspensión de 3-bromopiperidina-2,6-diona (Número de Registro de CAS: 62595-74-8) (25.5 g, 133 mmol) en DCM (250 mL) se añadieron sucesivamente, bajo enfriamiento por hielo, DIPEA (45 mL, 258 mmol) y [2-(clorometoxi)etil]trimetilsilano (29 mL, 170 mmol), y la mezcla se agitó a dicha temperatura durante 40 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (36.5 g, 113 mmol, 85% de rendimiento).

<Ejemplo Z5> 3-(3-Metil-4-nitro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

30 Una suspensión de 1-metil-7-nitro-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (WO2020200291 A1) (3.29 g, 17.0 mmol), 3-bromo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona (11.38 g, 35.31 mmol), y carbonato de cesio (16.7 g, 51.3 mmol) en DMF (80 mL) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 26 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó

mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (6.76 g, 15.6 mmol, 91% de rendimiento).

<Ejemplo Z6> 3-(4-Amino-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-1-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}piperidina-2,6-diona

5 Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo Z5>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BK5>.

<Ejemplo Z7> N-[1-(2,6-Dioxo-1-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}piperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-il]-2-[4-(4-{{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil}amino}metil}fenoxi)piperidin-1-il]acetamida

10 Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo Z6> y <Ejemplo Z3>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BM9>.

<Ejemplo Z8> N-[1-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-il]-2-[4-(4-{{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil}amino}metil}fenoxi)piperidin-1-il]acetamida

15 Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo Z7>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BK9>.

<Ejemplo AA1> (4'-Formil[bifenil]-3-il)acetato de etilo

20 Al usar 4-bromobenzaldehído (Número de Registro de CAS: 1122-91-4) y ácido [3-(2-etoxi-2-oxoetil)fenil]borónico (Número de Registro de CAS: 1256345-69-3), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo W1>.

<Ejemplo AA2> (4'-{{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil}amino}metil}[bifenil]-3-il)acetato de etilo

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo AA1> y <Ejemplo M3>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo Y4>.

25 <Ejemplo AA3> Ácido (4'-{{2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil}amino}metil}[bifenil]-3-il)acético

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AA2>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo Y5>.

30 <Ejemplo AA4> N-(2-{{1-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il}amino}etil)-2-(4'-{{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil}amino}metil}[bifenil]-3-il)acetamida

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo AA3> y <Ejemplo Y2>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BM9>.

<Ejemplo AB1> Ciano(4,4-difluorociclohexilideno)acetato de etilo

35 Al usar 4,4-difluorociclohexanona (Número de Registro de CAS: 22515-18-0), el

compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo A1>.

<Ejemplo AB2> N-{2-[4,4-Difluoro-1-(4-metoxifenil)ciclohexil]etil}-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropan-1-amina

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AB1>, el compuesto de título se obtuvo al realizar secuencialmente las mismas operaciones que en el <Ejemplo C3>, <Ejemplo C4>, <Ejemplo C5>, <Ejemplo M2> y <Ejemplo M3>.

<Ejemplo AB3> [4-(4-formilfenoxi)piperidin-1-il]acetato de metilo

Al usar 4-(4-formilfenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (WO2015069110 A1) y bromoacetato de metilo (Número de Registro de CAS: 96-32-2), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo AK7>.

<Ejemplo AB4> [4-(4-{[2-[4,4-difluoro-1-(4-metoxifenil)ciclohexil]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenoxi)piperidin-1-il]acetato de metilo

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo AB3> y <Ejemplo AB2>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo Y4>.

<Ejemplo AB5> Ácido [4-(4-{[2-[4,4-Difluoro-1-(4-metoxifenil)ciclohexil]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenoxi)piperidin-1-il]acético

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AB4>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo Y5>.

<Ejemplo AB6> 2-[4-(4-{[2-[4,4-Difluoro-1-(4-metoxifenil)ciclohexil]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenoxi)piperidin-1-il]-N-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-il]acetamida

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AB5> y 3-(4-amino-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (WO2021170109 A1), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BM9>.

<Ejemplo AC1> Ciano(tetrahidro-4H-piran-4-iliden)acetato de etilo

Al usar tetrahidro-4H-piran-4-ona (Número de Registro de CAS: 29943-42-8), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo A1>.

<Ejemplo AC2> 3,3,3-Trifluoro-N-{2-[4-(4-metoxifenil)tetrahidro-2H-piran-4-il]etil}-2,2-dimetilpropan-1-amina

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AC1>, el compuesto de título se obtuvo al realizar secuencialmente las mismas operaciones que en el <Ejemplo C3>, <Ejemplo C4>, <Ejemplo C5>, <Ejemplo M2> y <Ejemplo M3>.

<Ejemplo AC3> [4-(4-{[2-[4-(4-metoxifenil)tetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenoxi)piperidin-1-il]acetato de metilo

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo AB3> y <Ejemplo AC2>, el

compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo Y4>.

<Ejemplo AC4> Ácido [4-(4-{[2-[4-(4-metoxifenil)tetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenoxi)piperidin-1-il]acético

5 Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AC3>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo Y5>.

<Ejemplo AC5> N-[1-(2,6-Dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-il]-2-[4-(4-{[2-[4-(4-metoxifenil)tetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenoxi)piperidin-1-il]acetamida

10 Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo AC4> y <Ejemplo Z6>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BM9>.

<Ejemplo AC6> N-[1-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-il]-2-[4-(4-{[2-[4-(4-metoxifenil)tetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenoxi)piperidin-1-il]acetamida

15 Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AC5>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BK9>.

<Ejemplo AD1> N-[1-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-il]-2-[2-(4-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenoxi)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-il]acetamida

20 Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AK9> y 3-(4-amino-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (WO2021170109 A1), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BM9>.

<Ejemplo AE1> N-[1-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il]-2-[2-(4-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenoxi)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-il]acetamida

25 Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AK9> y 3-(5-amino-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (WO2021170109 A1), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BM9>.

30 <Ejemplo AF1> N-[2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2-[2-(4-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenoxi)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-il]acetamida

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AK9> y 3-(5-amino-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona (ACS Med. Chem. Lett., 2021, 12, 1733.), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BM9>.

<Ejemplo AG1> 4'-Formil-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-carboxilato de etilo

35 Al usar 4-bromobenzaldehído (Número de Registro de CAS: 1122-91-4) y 4-(4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo (Número de Registro de CAS: 1049004-32-1), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo W1>.

5 <Ejemplo AG2> 4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil](3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-carboxilato de etilo

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo M3> y <Ejemplo AG1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo W4>.

10 <Ejemplo AG3> (4'-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil](3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il)metanol

A una solución de 4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil](3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-carboxilato de etilo de (439 mg, 0.697 mmol) en tolueno (3.5 mL) se agregó, bajo enfriamiento por hielo, hidruro de diisobutilaluminio (solución de 1 mol/L tolueno, 1.7 mL, 1.7 mmol), y la mezcla se agitó a dicha temperatura durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se agregaron solución de sal Rochelle saturada, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (388 mg, 0.660 mmol, 94% de rendimiento).

20 <Ejemplo AG4> Metanosulfonato de (4'-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil](3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il)metilo

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AG3>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo X1>.

25 <Ejemplo AG5> diclorhidrato de 3,3,3-Trifluoro-N-{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}-2,2-dimetil-N-{[4'-(piperazin-1-ilmetil)-2',3',4',5'-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}propan-1-amina

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AG4>, el compuesto de título se obtuvo al realizar secuencialmente las mismas operaciones que en el <Ejemplo X2> y <Ejemplo AO5>.

30 <Ejemplo AG6> 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxilato de 2,4,6-triclorofenilo

Al usar 3-(5-bromo-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,6-piperidinadiona (WO2019038717 A1), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BY5>.

35 <Ejemplo AG7> 3-[5-({4-[(4'-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-

piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il)metil]piperazin-1-il}carbonil)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]piperidina-2,6-diona

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo AG6> y <Ejemplo AG5>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BI1>.

5 <Ejemplo AH1> 3-(4-Bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

Al usar 7-bromo-1-metil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (Número de Registro de CAS: 913297-44-6), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo Z5>.

10 <Ejemplo AH2> 1-(2,6-dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de 2,4,6-triclorofenilo

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AH1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BY5>.

15 <Ejemplo AH3> 3-[4-({4-({4'-{[2-((4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il)metil]piperazin-1-il}carbonil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo AH2> y <Ejemplo AG5>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BI1>.

20 <Ejemplo AH4> 3-[4-({4-({4'-{[2-((4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il)metil]piperazin-1-il}carbonil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidina-2,6-diona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AH3>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BK9>.

25 <Ejemplo AI1> Cis-4-(4-formilfenil)ciclohexanocarboxilato de etilo

<Ejemplo AI2> Trans-4-(4-formilfenil)ciclohexanocarboxilato de etilo

Bajo una atmósfera de hidrógeno, una suspensión de 4'-formil-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-carboxilato de etilo (1.1 g, 4.30 mmol) y 7.5% de paladio carbono (350 mg) en etanol (30 mL) se agitó durante 1.5 horas. El catalizador se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en cloroformo (30 mL), se agregó óxido de manganeso (IV) (1.9 g) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 1 hora. Se filtraron materiales insolubles de la mezcla de reacción a través de celita, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se separó y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el título de cis isómero (730 mg, 2.80 mmol, 66% de rendimiento) y trans isómero (320 mg, 1.22 mmol, 29% de rendimiento).

35

<Ejemplo AI3> Cis-4-(4-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenil)ciclohexanocarboxilato de etilo

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo M3> y <Ejemplo AI1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo W4>.

5 <Ejemplo AI4> [Cis-4-(4-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenil)ciclohexil]metanol

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AI3>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo W5>.

10 <Ejemplo AI5> Cis-4-(4-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenil)ciclohexanocarbaldehído

Bajo enfriamiento por hielo, a una solución de [cis-4-(4-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenil)ciclohexil]metanol (520 mg, 0.88 mmol) en DCM (10 mL) se agregó 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzoyodioxol-3-(1H)-ona (Número de Registro de CAS: 87413-09-0) (490 mg, 1.15 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa de bicarbonato de sodio, y la mezcla se agitó y entonces se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (346 mg, 0.58 mmol, 66% de rendimiento).

20

<Ejemplo AI6> 4-{[cis-4-(4-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenil)ciclohexil]metil}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AI5> y 1-(terc-butoxicarbonil)piperazina (Número de Registro de CAS: 57260-71-6), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo W4>.

25

<Ejemplo AI7> 3,3,3-Trifluoro-N-{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}-2,2-dimetil-N-{4-[cis-4-(piperazin-1-ilmetil)ciclohexil]bencil}propan-1-amina

A temperatura ambiente, a una solución de 4-{[cis-4-(4-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenil)ciclohexil]metil}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (390 mg, 0.51 mmol) en DCM (5 mL) se agregó solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (3 mL, 12 mmol). Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se basificó al agregar solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se

35

filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto de título (320 mg, 0.49 mmol, 94% de rendimiento).

<Ejemplo AI8> 3-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carboxilato de terc-butilo

5 Al usar 4-amino-3-(metilamino)benzoato de terc-butilo (Bioorg. Med. Chem. Lett., 2002, 12, 3129.), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo AN2>.

<Ejemplo AI9> 1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carboxilato de terc-butilo

10 Bajo enfriamiento por hielo, a una solución de 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carboxilato de terc-butilo (260 mg, 0.46 mmol) en THF (5 mL) se agregó hidruro de sodio (55% de aceite, 50 mg, 1.15 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Entonces, se agregó 3-bromopiperidina-2,6-diona (Número de Registro de CAS: 62595-74-8) (200 mg, 1.04 mmol) a este, y la mezcla se agitó a 60°C durante 1.5 horas. Después de enfriamiento, a la mezcla de reacción
15 se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (165 mg, 0.46 mmol, 44% de rendimiento).

<Ejemplo AI10> Ácido 1-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carboxílico

20 A temperatura ambiente, a una solución de 1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carboxilato de terc-butilo (165 mg, 0.46 mmol) en DCM (3 mL) se agregó ácido trifluoroacético (3 mL), y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un cristal crudo, y el cristal se lavó con una pequeña cantidad de cloroformo/acetato de etilo para dar el compuesto de título (74 mg, 0.24 mmol, 53% de rendimiento).

<Ejemplo AI11> 3-{5-[(4-{[Cis-4-(4-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil})-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenil)ciclohexil]metil}piperazin-1-il)carbonil]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il}piperidina-2,6-diona

30 A temperatura ambiente, a una solución de 3,3,3-trifluoro-N-{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}-2,2-dimetil-N-{4-[cis-4-(piperazin-1-ilmetil)ciclohexil]bencil}propan-1-amina (45 mg, 0.066 mmol) y ácido 1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carboxílico (20 mg, 0.066 mmol) en DMF (2 mL) se agregó 3H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (Número de Registro de CAS: 39968-33-7) (10 mg, 0.066 mmol), y se
35

disolvió. Entonces, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (Número de Registro de CAS: 25952-53-8) (25 mg, 0.099 mmol) se agregó a este, y la mezcla se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, y se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar el compuesto de título (55 mg, 0.058 mmol, 88% de rendimiento).

<Ejemplo AJ1> Trans-4-(4-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenil)ciclohexanocarboxilato de etilo

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo M3> y <Ejemplo AI2>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo W4>.

<Ejemplo AJ2> [Trans-4-(4-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenil)ciclohexil]metanol

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AJ1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo W5>.

<Ejemplo AJ3> Trans-4-(4-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenil)ciclohexanocarbaldehído

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AJ2>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo AI5>.

<Ejemplo AJ4> 4-{[trans-4-(4-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenil)ciclohexil]metil}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AJ3> y 1-(terc-butoxicarbonil)piperazina (Número de Registro de CAS: 57260-71-6), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo W4>.

<Ejemplo AJ5> 3,3,3-Trifluoro-N-{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}-2,2-dimetil-N-{4-[trans-4-(piperazin-1-ilmetil)ciclohexil]bencil}propan-1-amina

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AJ4>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo AI7>.

<Ejemplo AJ6> 3-{5-[(4-{[Trans-4-(4-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenil)ciclohexil]metil}piperazin-1-il)carbonil]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il}piperidina-2,6-diona

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo AJ5> y <Ejemplo AI10>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo AI11>.

<Ejemplo AK1> 7-amino-8-bromo-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-

butilo

Una solución de 7-amino-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (Número de Registro de CAS: 171049-41-5) (1.13 g, 4.55 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se enfrió a 0°C, se agregó N-bromosuccinimida (0.83 g, 4.66 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (1.43 g, 4.37 mmol, 96% de rendimiento).

<Ejemplo AK2> 8-bromo-7-[(metilcarbamoil)amino]-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 7-amino-8-bromo-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (1.8 g, 5.5 mmol) en DCM (28 mL) se agregó DIPEA (3.8 mL, 22 mmol), N-metilcloruro de carbamoilo (Número de Registro de CAS: 6452-47-7) (1.5 g, 17 mmol) se agregó a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. A la mezcla de reacción se agregaron N-metilcloruro de carbamoilo (1.0 g, 11 mmol) y DIPEA (1.9 mL, 11 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto de título (1.86 g, 4.84 mmol, 88% de rendimiento).

<Ejemplo AK3> 1-metil-2-oxo-1,2,3,6,7,9-hexahidro-8H-imidazo[4,5-h]isoquinolina-8-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 8-bromo-7-[(metilcarbamoil)amino]-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (1.57 g, 4.09 mmol) en DMSO (41 mL) se agregaron yoduro de cobre (I) (160 mg, 0.817 mmol), trans-4-hidroxi-L-prolina (230 mg, 1.75 mmol), y fosfato tripotásico (1.73 g, 8.17 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 160°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (540 mg, 1.78 mmol, 44% de rendimiento).

<Ejemplo AK4> 3-[2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il]-1-metil-2-oxo-1,2,3,6,7,9-hexahidro-8H-imidazo[4,5-h]isoquinolina-8-carboxilato de terc-butilo

A una suspensión de 1-metil-2-oxo-1,2,3,6,7,9-hexahidro-8H-imidazo[4,5-h]isoquinolina-8-carboxilato de terc-butilo (540 mg, 1.78 mmol), 2,6-bis(benciloxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (WO2021262812 A1) (1.11 g, 2.66 mmol), y acetato de cobre (II) (644 mg, 3.56 mmol) en acetonitrilo (3.6 mL) se agregó trietilamina (0.74 mL, 5.34 mmol), y la mezcla se agitó a 80°C durante 10 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía

en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (1.0 g, 1.7 mmol, 95% de rendimiento).

<Ejemplo AK5> 3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-2-oxo-1,2,3,6,7,9-hexahidro-8H-imidazo[4,5-h]isoquinolina-8-carboxilato de terc-butilo

5 A una solución de 3-[2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il]-1-metil-2-oxo-1,2,3,6,7,9-hexahidro-8H-imidazo[4,5-h]isoquinolina-8-carboxilato de terc-butilo (1.0 g, 1.7 mmol) en acetato de etilo (16 mL)-etanol (16 mL) se agregó ASCA-2 (fabricado por N.E. Chemcat Corporation) (670 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El
10 residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto de título (380 mg, 0.92 mmol, 54% de rendimiento).

<Ejemplo AK6> 2-(4-formilfenoxi)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo

Una suspensión de 2-[(metilsulfonil)oxi]-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de
15 terc-butilo (J. Med. Chem., 2014, 57, 3, 733.) (7.02 g, 22.0 mmol), 4-hidroxibenzaldehído (CAS: 123-08-0) (2.66 g, 21.8 mmol), y carbonato de cesio (13.8 g, 42.4 mmol) en DMF (45 mL) se agitó a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (150 mL). La mezcla se lavó sucesivamente con agua (150 mL) y salmuera saturada (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo
20 se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (6.63 g, 19.2 mmol, 87% de rendimiento).

<Ejemplo AK7> [2-(4-formilfenoxi)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-il]acetato de terc-butilo

A una solución de 2-(4-formilfenoxi)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-
25 butilo (6.63 g, 19.2 mmol) en DCM (50 mL) se agregó solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (50 mL, 200 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Después de secado, a una suspensión de el residuo y carbonato de potasio (12.4 g, 89.7 mmol) en DMF (40 mL) se agregó bromoacetato de terc-butilo (3.22 mL, 22.0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de
30 reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL), y se lavó sucesivamente con agua (100 mL) y salmuera saturada (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (6.57 g, 18.3 mmol, 92% de rendimiento).

35 <Ejemplo AK8> [2-(4-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-

il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenoxi)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-il]acetato de terc-butilo

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo M3> y <Ejemplo AK7>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo W4>.

5 <Ejemplo AK9> Diclorhidrato de ácido [2-(4-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenoxi)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-il]acético

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AK8>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo V5>.

10 <Ejemplo AK10> 3-(8-{[2-(4-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenoxi)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-il]acetil}-1-metil-2-oxo-1,2,6,7,8,9-hexahidro-3H-imidazo[4,5-h]isoquinolin-3-il)piperidina-2,6-diona

A una solución de 3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-2-oxo-1,2,3,6,7,9-hexahidro-8H-imidazo[4,5-h]isoquinolina-8-carboxilato de terc-butilo (21.4 mg, 0.0516 mmol) en DCM (1 mL) se
15 agregó ácido trifluoroacético (0.5 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se diluyó con etanol (2 mL) y THF (2 mL). Entonces, diclorhidrato de ácido [2-(4-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenoxi)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-il]acético (36.0 mg, 0.0483 mmol),
20 DIPEA (0.100 mL, 0.584 mmol), y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (Número de Registro de CAS: 3945-69-5) (30.0 mg, 0.0794 mmol) se agregaron a éste, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se
25 purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice modificada con amina (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto de título (27.9 mg, 0.0287 mmol, 60% de rendimiento).

<Ejemplo AL1> 5-amino-4,6-dibromo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo

5-Amino-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo (Número de Registro de
30 CAS: 264916-06-5) (200 mg, 0.85 mmol) se disolvió en un solvente mezclado de DCM (12 mL)-metanol (6 mL), carbonato de calcio (230 mg, 2.30 mmol) y tribromuro de benciltrimetilamonio (700 mg, 1.80 mmol) se agregaron a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título
35 (340 mg, 0.87 mmol, rendimiento: cuantitativo).

<Ejemplo AL2> 5-amino-4-bromo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de 5-amino-4,6-dibromo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo (33 mg, 0.084 mmol), acetato de paladio (II) (2.1 mg, 0.0094 mmol), y (+/-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (5.1 mg, 0.084 mmol) se agregó THF (1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se agregó N,N'-dimetiletilendiamina (0.020 mL, 0.019 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Entonces, borohidruro de sodio (4.0 mg, 0.11 mmol) se agregó a este, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. A la mezcla de reacción se agregó una pequeña cantidad de metanol, y la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (0.022 g, 0.070 mmol, 83% de rendimiento).

<Ejemplo AL3> 3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-2-oxo-2,3,6,8-tetrahidroimidazo[4,5-e]isoindol-7(1H)-carboxilato de terc-butilo

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AL2>, el compuesto de título se obtuvo al realizar secuencialmente las mismas operaciones que en el <Ejemplo AK2>, <Ejemplo AK3>, <Ejemplo AK4> y <Ejemplo AK5>.

<Ejemplo AL4> 3-[7-{[2-(4-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenoxi)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-il]acetil}-1-metil-2-oxo-1,6,7,8-tetrahidroimidazo[4,5-e]isoindol-3(2H)-il]piperidina-2,6-diona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AL3>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo AK10>.

<Ejemplo AM1> 4-[(4R)-2,2-Dimetil-4-{2-[(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]etil}tetrahidro-2H-piran-4-il]fenol

Una suspensión de 3,3,3-trifluoro-N-{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}-2,2-dimetilpropan-1-amina (2.00 g, 5.16 mmol) y tiometóxido de sodio (1.16 g, 16.6 mmol) en DMF (10 mL) se agitó bajo irradiación de microondas a 150°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/metanol) para dar el compuesto de título (1.97 g, 5.27 mmol, rendimiento: cuantitativo).

<Ejemplo AM2> {2-[(4R)-4-(4-hidroxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil}carbamato de terc-butilo

A una solución de 4-[(4R)-2,2-dimetil-4-{2-[(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]etil}tetrahidro-2H-piran-4-il]fenol (1.97 g, 5.27 mmol) y trietilamina (2 mL, 14 mmol) en THF (25 mL) se agregó dicarbonato de di-terc-butilo (1.79 g, 8.20 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión

reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (1.92 g, 4.05 mmol, 77% de rendimiento).

<Ejemplo AM3> (2-((4R)-4-[4-(difluorometoxi)fenil]-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)etil)(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)carbamato de terc-butilo

5 A una solución de {2-[(4R)-4-(4-hidroxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)carbamato de terc-butilo (443 mg, 0.935 mmol) en acetonitrilo (5 mL)-agua (1 mL) se añadieron sucesivamente, bajo enfriamiento por hielo, solución acuosa de hidróxido de potasio al 50% (0.348 mL, 4.68 mmol) y fosfonato de dietilo (bromodifluorometilo) (Número de Registro de CAS: 65094-22-6) (0.250 mL, 1.40 mmol), y la mezcla se agitó a dicha
10 temperatura durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (356 mg, 0.680 mmol, 73% de rendimiento).

15 <Ejemplo AM4> N-(2-((4R)-4-[4-(Difluorometoxi)fenil]-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropan-1-amina

A una solución de (2-((4R)-4-[4-(difluorometoxi)fenil]-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)etil)(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)carbamato de terc-butilo (426 mg, 0.812 mmol) en DCM (0.5 mL) se agregó ácido trifluoroacético (0.5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1
20 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/metanol) para dar el compuesto de título (297 mg, 0.701 mmol, 86% de rendimiento).

<Ejemplo AM5> 4'-{[(2-((4R)-4-[4-(difluorometoxi)fenil]-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)etil)(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-carboxilato
25 de etilo

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo AG1> y <Ejemplo AM4>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo W4>.

<Ejemplo AM6> 4-[(4'-{[(2-((4R)-4-[4-(difluorometoxi)fenil]-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)etil)(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il)metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo
30

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AM5>, el compuesto de título se obtuvo al realizar secuencialmente las mismas operaciones que en el <Ejemplo AG3>, <Ejemplo X1> y <Ejemplo X2>.

35 <Ejemplo AM7> 3-(5-Bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-1-[(2-

(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

Una solución de 6-bromo-1-metil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (Número de Registro de CAS: 305790-48-1) (23.8 g, 105 mmol), 3-bromo-1-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}piperidina-2,6-diona (68.3 g, 212 mmol), y carbonato de cesio (102 g, 313 mmol) en DMF (300 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 45 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (600 mL), y se lavó con agua (600 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y se combinaron las capas orgánicas y se lavaron sucesivamente con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), y el sólido obtenido se lavó con hexano para dar el compuesto de título (32.7 g, 69.8 mmol, 67% de rendimiento).

<Ejemplo AM8> 1-(2,6-dioxo-1-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}piperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carboxilato de 2,4,6-triclorofenilo

A una mezcla de 3-(5-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-1-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}piperidina-2,6-diona (1.13 g, 2.41 mmol), formato de 2,4,6-triclorofenilo (Número de Registro de CAS: 4525-65-9) (816 mg, 3.62 mmol), acetato de paladio (II) (27.1 mg, 0.121 mmol), y XantPhos (140 mg, 0.241 mmol) se agregaron tolueno (24.0 mL) y trietilamina (0.592 mL, 4.27 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de monóxido de carbono a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (1.48 g, 2.27 mmol, 94% de rendimiento).

<Ejemplo AM9> 3-[5-({4-{{2-{{(4R)-4-[4-(difluorometoxi)fenil]-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il}etil)}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino}metil)}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il)metil]piperazin-1-il}carbonil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-1-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}piperidina-2,6-diona

A una solución de 4-{{4-{{2-{{(4R)-4-[4-(difluorometoxi)fenil]-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il}etil)}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino}metil)}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il)metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (51.3 mg, 0.0648 mmol) en DCM (0.5 mL) se agregó solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (0.5 mL, 2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregaron 1-(2,6-dioxo-1-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}piperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carboxilato de 2,4,6-triclorofenilo (45.8 mg, 0.0747 mmol), 4-dimetilaminopiridina (2.1 mg, 0.017 mmol), acetonitrilo (1 mL), y DIPEA (0.0564 mL, 0.324 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en

columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto de título (68.0 mg, 0.0614 mmol, 95% de rendimiento).

<Ejemplo AM10> 3-[5-({4-[(4'-{(2-{(4R)-4-[4-(Difluorometoxi)fenil]-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il}etil)(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il)metil]piperazin-1-il}carbonil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidina-2,6-diona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AM9>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BK9>.

<Ejemplo AN1> 1,2,3,4-Tetrahidroquinoxalin-5-amina

A una solución de 5-aminoquinoxalina (Número de Registro de CAS: 16566-20-4) (450 mg, 3.10 mmol) en THF (15 mL) se agregó complejo de borano-THF (1 mol/L de solución de THF, 7.5 mL, 7.5 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se agregó metanol (15 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto de título (414 mg, 2.77 mmol, 90% de rendimiento).

<Ejemplo AN2> 5,6-Dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-2(1H)-ona

Una solución de 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-5-amina (414 mg, 2.77 mmol) en THF (10 mL) se enfrió a 0°C, 1,1'-carbonildiimidazol (550 mg, 3.39 mmol) se agregó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto de título (403 mg, 2.30 mmol, 83% de rendimiento).

<Ejemplo AN3> 6-{[2-(4-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenoxi)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-il]acetil}-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalina-2(1H)-ona

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo AK9> y <Ejemplo AN2>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BM9>.

<Ejemplo AN4> 3-[6-{[2-(4-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenoxi)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-il]acetil}-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AN3>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo Z5>.

<Ejemplo AN5> 3-[6-{[2-(4-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenoxi)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-

il]acetil}-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AN4>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BK9>.

<Ejemplo AO1> 4-{[(2R)-1-amino-5-terc-butoxi-1,5-dioxopentan-2-il]amino}-3-nitrobenzoato de bencilo

Una suspensión de monoclóridrato de D- α -glutaminato de terc-butilo (Número de Registro de CAS: 66575-26-6) (460 mg, 1.93 mmol), 4-fluoro-3-nitrobenzoato de bencilo (Org. Lett., 2016, 18, 3706.) (633 mg, 2.30 mmol), y carbonato de potasio (814 mg, 5.89 mmol) en DMF (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (368 mg, 0.804 mmol, 42% de rendimiento).

<Ejemplo AO2> 1-[(2R)-1-amino-5-terc-butoxi-1,5-dioxopentan-2-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carboxilato de bencilo

A una solución de 4-{[(2R)-1-amino-5-terc-butoxi-1,5-dioxopentan-2-il]amino}-3-nitrobenzoato de bencilo (317 mg, 0.693 mmol) en acetona (5 mL)-agua (1 mL) se agregaron cloruro de amonio (369 mg, 6.90 mmol) y polvo de zinc (426 mg, 6.52 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtraron materiales insolubles a través de celita, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en THF (7 mL), se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (186 mg, 1.15 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (117 mg, 0.722 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (66.5 mg, 0.410 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/metanol) para dar el compuesto de título (226 mg, 0.498 mmol, 72% de rendimiento).

<Ejemplo AO3> 1-[(2R)-1-amino-5-terc-butoxi-1,5-dioxopentan-2-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carboxilato de bencilo

A una suspensión de 1-[(2R)-1-amino-5-terc-butoxi-1,5-dioxopentan-2-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carboxilato de bencilo (226 mg, 0.498 mmol) y carbonato de potasio (205 mg, 1.48 mmol) en DMF (1 mL) se agregó yodometano (0.062 mL, 1.0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se

filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida y además se secó bajo presión reducida para dar el compuesto de título (207 mg, 0.443 mmol, 89% de rendimiento).

<Ejemplo AO4> Ácido 1-[(2R)-1-amino-5-terc-butoxi-1,5-dioxopentan-2-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carboxílico

5 Una suspensión de 1-[(2R)-1-amino-5-terc-butoxi-1,5-dioxopentan-2-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carboxilato de bencilo (195 mg, 0.417 mmol), y 10% de paladio carbono (223 mg) en acetato de etilo (2 mL)-etanol (2 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, se filtraron materiales insolubles a través de celita, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el
10 compuesto de título (150 mg, 0.397 mmol, 95% de rendimiento).

<Ejemplo AO5> Diclorhidrato de 3,3,3-Trifluoro-N-{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}-2,2-dimetil-N-{[(4'R)-4'-(piperazin-1-ilmetil)-2',3',4',5'-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}propan-1-amina

A una solución de 4-{[(4R)-4'-{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (13.8 g, 18.3 mmol) en DCM (50 mL) se agregó solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (50 mL, 200 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el sólido precipitado se lavó con éter de dietilo, y se secó bajo presión reducida a 60°C para dar el compuesto
15 de título (13.8 g, 18.9 mmol, rendimiento: cuantitativo).

<Ejemplo AO6> (4R)-5-amino-4-{5-[(4-{[(4R)-4'-{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il}-5-oxopentanoato de terc-butilo

25 diclorhidrato de 3,3,3-Trifluoro-N-{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}-2,2-dimetil-N-{[(4'R)-4'-(piperazin-1-ilmetil)-2',3',4',5'-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}propan-1-amina (0.15 g, 0.21 mmol), ácido 1-[(2R)-1-Amino-5-terc-butoxi-1,5-dioxopentan-2-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carboxílico (0.075 g, 0.20 mmol), y DIPEA (0.17 mL, 1.0 mmol) se disolvieron en DMF (1.0 mL), se agregó HATU (0.11 g, 0.29 mmol), y la mezcla se agitó
30 a temperatura ambiente durante 20 horas. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/metanol) para dar el compuesto de título (0.17 g, 0.16 mmol, 83% de rendimiento).

35 <Ejemplo AO7> (3R)-3-{5-[(4-{[(4R)-4'-{2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-

dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il}piperidina-2,6-diona

Ácido (4R)-5-amino-4-{5-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il}-5-oxopentanoico de terc-butilo (0.167 g, 0.164 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (2.0 mL), se agregó ácido bencenosulfónico (0.0552 g, 0.349 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 90°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/metanol) para dar el compuesto de título (0.104 g, 0.110 mmol, 67% de rendimiento).

<Ejemplo AP1> 4-{[(2S)-1-Amino-5-terc-butoxi-1,5-dioxopentan-2-il]amino}-3-nitrobenzoato de bencilo

Una suspensión de monoclóhidrato de L-α-glutaminato de terc-butilo (Número de Registro de CAS: 108607-02-9) (280 mg, 1.17 mmol), 4-fluoro-3-nitrobenzoato de bencilo (Org. Lett., 2016, 18, 3706.) (433 mg, 1.57 mmol), y carbonato de potasio (482 mg, 3.49 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (299 mg, 0.654 mmol, 56% de rendimiento).

<Ejemplo AP2> 1-[(2S)-1-Amino-5-terc-butoxi-1,5-dioxopentan-2-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carboxilato de bencilo

A una solución de 4-{[(2S)-1-amino-5-terc-butoxi-1,5-dioxopentan-2-il]amino}-3-nitrobenzoato de bencilo (1.09 g, 2.38 mmol) en acetona (15 mL)-agua (3 mL) se agregaron cloruro de amonio (1.10 g, 20.6 mmol) y polvo de zinc (1.36 g, 20.8 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtraron materiales insolubles a través de celita, y el filtrado se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en THF (24 mL), se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (580 mg, 3.58 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (366 mg, 2.26 mmol), y la mezcla se agitó durante 1.5 horas. A la mezcla de reacción se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (222 mg, 1.37 mmol), y la mezcla se agitó durante 1.5

horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/metanol) para dar el compuesto de título (839 mg, 1.85 mmol, 78% de rendimiento).

5 <Ejemplo AP3> 1-[(2S)-1-amino-5-terc-butoxi-1,5-dioxopentan-2-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carboxilato de bencilo

A una suspensión de 1-[(2S)-1-amino-5-terc-butoxi-1,5-dioxopentan-2-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carboxilato de bencilo (839 mg, 1.85 mmol) y carbonato de potasio (757 mg, 5.48 mmol) en DMF (4 mL) se agregó yodometano (0.230 mL, 3.69 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida y sucesivamente se secó bajo presión reducida para dar el compuesto de título (783 mg, 1.67 mmol, 91% de rendimiento).

10 <Ejemplo AP4> Ácido 1-[(2S)-1-Amino-5-terc-butoxi-1,5-dioxopentan-2-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carboxílico

A una suspensión de 1-[(2S)-1-amino-5-terc-butoxi-1,5-dioxopentan-2-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carboxilato de bencilo (780 mg, 1.67 mmol) en acetato de etilo (8 mL)-etanol (8 mL) se agregó 10% de paladio carbono (859 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, y se filtraron materiales insolubles a través de celita. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y sucesivamente se secó bajo presión reducida para dar el compuesto de título (647 mg, 1.71 mmol, rendimiento: cuantitativo).

20 <Ejemplo AP5> (4S)-5-amino-4-{5-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il}-5-oxopentanoato de terc-butilo

25 diclorhidrato de 3,3,3-Trifluoro-N-{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}-2,2-dimetil-N-{[(4'R)-4'-(piperazin-1-ilmetil)-2',3',4',5'-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}propan-1-amina (0.155 g, 0.213 mmol), ácido 1-[(2S)-1-amino-5-terc-butoxi-1,5-dioxopentan-2-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carboxílico (0.0761 g, 0.202 mmol), y DIPEA (0.173 mL, 1.01 mmol) se disolvieron en DMF (1.0 mL), se agregó HATU (0.116 g, 0.304 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con hexano/acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/metanol) para dar el compuesto de título (0.164 g, 0.161 mmol, 80% de

rendimiento).

<Ejemplo AP6> (3S)-3-{5-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il}piperidina-2,6-diona

(4S)-5-amino-4-{5-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il}-5-oxopentanoato de terc-butilo (0.164 g, 0.161 mmol) se disolvió en acetonitrilo (2.0 mL), se agregó ácido bencenosulfónico (0.0536 g, 0.339 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 90°C durante 24 horas. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/metanol) para dar el compuesto de título (0.105 g, 0.112 mmol, 69% de rendimiento).

<Ejemplo AQ1> N-[2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2-[2-(4-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenoxi)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-il]acetamida

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AK9> y 5-amino-2-(2,6-dioxo-3-piperidinil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Número de Registro de CAS: 191732-76-0), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BM9>.

<Ejemplo AR1> N-{2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}-1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxamida

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo M1> y ácido 1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxílico (Número de Registro de CAS: 277756-45-3), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo M2>.

<Ejemplo AR2> 2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]-N-{[1-(trifluorometil)ciclobutil]metil}etanamina

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AR1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo M3>.

<Ejemplo AR3> 4'-[(2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil){[1-(trifluorometil)ciclobutil]metil}amino]metil]-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-carboxilato de etilo

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo AR2> y <Ejemplo AG1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo W4>.

<Ejemplo AR4> 4-{4'-[(2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-

il]etil){[1-(trifluorometil)ciclobutil]metil}amino)metil]-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il}metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AR3>, el compuesto de título se obtuvo al realizar secuencialmente las mismas operaciones que en el <Ejemplo AG3>, <Ejemplo X1> y <Ejemplo X2>.

<Ejemplo AR5> Diclorhidrato de 2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]-N-[[4'-(piperazin-1-ilmetil)-2',3',4',5'-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil]-N-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]metil]etanamina

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AR4>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo AO5>.

<Ejemplo AR6> 3-(5-{[4-({4'-[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil){[1-(trifluorometil)ciclobutil]metil}amino)metil]-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il}metil)piperazin-1-il]carbonil}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo AR5> y <Ejemplo AM8>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BI1>.

<Ejemplo AR7> 3-(5-{[4-({4'-[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil){[1-(trifluorometil)ciclobutil]metil}amino)metil]-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il}metil)piperazin-1-il]carbonil}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidina-2,6-diona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AR6>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BK9>.

<Ejemplo AS1> 1-(2,6-Dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carbaldehído

Una suspensión de 3-(5-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona (5.71 g, 12.2 mmol), trietilsilano (4.0 mL, 25 mmol), trietilamina (5.0 mL, 36 mmol), y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (1.37 g, 1.87 mmol) en DMF (60 mL) se agitó bajo una atmósfera de monóxido de carbono a 95°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (2.12 g, 5.08 mmol, 42% de rendimiento).

<Ejemplo AS2> 4-{[1-(2,6-dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il]metil}piperazina-1-carboxilato de bencilo

A una solución de 1-(2,6-dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carbaldehído (1.36 g, 3.26 mmol), 1-carbobenzoxipiperazina

(Número de Registro de CAS: 31166-44-6) (0.811 mL, 4.23 mmol), y ácido acético (0.559 mL, 9.76 mmol) en DCM (15 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (1.48 g, 6.98 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto de título (1.64 g, 2.64 mmol, 81% de rendimiento).

<Ejemplo AS3> 4-{[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il]metil}piperazina-1-carboxilato de bencilo

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AS2>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BK9>.

<Ejemplo AS4> 3-[3-Metil-2-oxo-5-(piperazin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidina-2,6-diona

A una solución de 4-{[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il]metil}piperazina-1-carboxilato de bencilo (917 mg, 1.87 mmol) en acetato de etilo (20 mL) se agregó 10% de paladio carbono (2.33 g), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se diluyó con 10% de IPA/cloroformo (30 mL) e IPA (4 mL), y se filtraron materiales insolubles a través de celita, y se lavó con 33% de IPA/cloroformo. El filtrado y el lavado se combinaron, y se concentró bajo presión reducida. El sólido precipitado se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto de título (317 mg, 0.887 mmol, 48% de rendimiento).

<Ejemplo AS5> 4'-Formil-2'-metil-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-carboxilato de etilo

Al usar 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo (Número de Registro de CAS: 1049004-32-1) y 4-bromo-3-metilbenzaldehído (Número de Registro de CAS: 78775-11-8), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo W1>.

<Ejemplo AS6> 4'-{[{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2'-metil-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-carboxilato de etilo

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo M3> y <Ejemplo AS5>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo W4>.

<Ejemplo AS7> 3-[5-({4-[(4'-{[{2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2'-metil-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il)carbonil]piperazin-1-il}metil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidina-2,6-diona

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo AS6> y <Ejemplo AS4>, el

compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo AU2>.

<Ejemplo AT1> 3'-Fluoro-4'-formil-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-carboxilato de etilo

Al usar 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo (Número de Registro de CAS: 1049004-32-1) y 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (Número de Registro de CAS: 57848-46-1), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo W1>.

<Ejemplo AT2> 3'-Fluoro-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-carboxilato de etilo

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo M3> y <Ejemplo AT1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo W4>.

<Ejemplo AT3> 3-[5-({4-[(3'-Fluoro-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il)carbonil]piperazin-1-il}metil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidina-2,6-diona

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo AT2> y <Ejemplo AS4>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo AU2>.

<Ejemplo AU1> 2',6'-Difluoro-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-carboxilato de etilo

Al usar 4-bromo-3,5-difluorobenzaldehído (Número de Registro de CAS: 135564-22-6) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo (Número de Registro de CAS: 1049004-32-1), el compuesto de título se obtuvo al realizar secuencialmente las mismas operaciones que en el <Ejemplo W1> y <Ejemplo W4>.

<Ejemplo AU2> 4-[(2',6'-difluoro-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il)carbonil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

2',6'-Difluoro-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-carboxilato de etilo (0.124 g, 0.186 mmol) se disolvió en un solvente mezclado de THF (0.60 mL)-etanol (0.60 mL), se agregó 1 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (0.60 mL, 0.60 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22.5 horas. A la mezcla de reacción se agregaron 1 mol/L de ácido clorhídrico (0.60 mL, 0.60 mmol) y agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (2 mL), se agregaron DIPEA (0.109 mL, 0.637 mmol), HATU (0.113 g, 0.298 mmol),

y 1-(terc-butoxicarbonil)piperazina (Número de Registro de CAS: 57260-71-6) (0.060 g, 0.322 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (0.149 g, 0.185 mmol, 99% de rendimiento).

<Ejemplo AU3> 3-[5-({4-[(2',6'-Difluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-il)carbonil]piperazin-1-il}metil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

4-[(2',6'-difluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-il)carbonil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0.149 g, 0.185 mmol) se disolvió en DCM (1 mL), se agregó ácido trifluoroacético (0.5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregaron 1-(2,6-dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carbaldehído (0.091 g, 0.218 mmol), DCM (1 mL), ácido acético (0.032 mL, 0.56 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (0.092 g, 0.43 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. A la mezcla de reacción se agregó 1-(2,6-dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carbaldehído (0.020 g, 0.048 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto de título (0.146 g, 0.132 mmol, 71% de rendimiento).

<Ejemplo AU4> 3-[5-({4-[(2',6'-Difluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-il)carbonil]piperazin-1-il}metil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidina-2,6-diona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AU3>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BK9>.

<Ejemplo AV1> 2',3'-difluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-carboxilato de etilo

Al usar 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo (Número de Registro de CAS: 1049004-32-1) y 4-bromo-2,3-difluorobenzaldehído (Número de

Registro de CAS: 644985-24-0), el compuesto de título se obtuvo al realizar secuencialmente las mismas operaciones que en el <Ejemplo W1> y <Ejemplo W4>.

<Ejemplo AV2> 3-[5-({4-[(2',3'-Difluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il)carbonil]piperazin-1-il}metil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidina-2,6-diona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AV1>, el compuesto de título se obtuvo al realizar secuencialmente las mismas operaciones que en el <Ejemplo AU2>, <Ejemplo AU3> y <Ejemplo BK9>.

10 <Ejemplo AW1> 7-Yodo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-ona

Bajo enfriamiento por hielo, a una solución de 5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-ona (Número de Registro de CAS: 4024-28-6) (3.80 g, 22.1 mmol) en DMF (150 mL) se agregó N-yodosuccinimida (5.5 g, 24 mmol), y la mezcla se agitó a 40°C durante 10 horas. Se agregó N-yodosuccinimida (2.5 g, 11 mmol), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 5 horas. La mezcla de reacción se agregó al agua, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua, y se secó para dar el compuesto de título (5.49 g, 18.3 mmol, 82% de rendimiento).

15 <Ejemplo AW2> 3-(7-Yodo-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

A temperatura ambiente, a una solución de 7-yodo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-ona (5.0 g, 17 mmol) y 3-bromo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona (11 g, 34 mmol) en DMF (80 mL) se agregó carbonato de cesio (11 g, 34 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 50°C durante 6 horas. Después de enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con una solución acuosa de ácido cítrico y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice modificada con amina (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (5.1 g, 9.4 mmol, 57% de rendimiento).

25 <Ejemplo AW3> 1-(2,6-dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-7-carboxilato de 2,4,6-triclorofenilo

30 A temperatura ambiente, a una solución de 3-(7-yodo-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona (2.2 g, 4.1 mmol) en tolueno (30 mL) se agregaron formato de 2,4,6-triclorofenilo (Número de Registro de CAS: 4525-65-9) (1.4 g, 6.1 mmol) y XantPhos (250 mg, 0.41 mmol), y entonces se agregaron acetato de paladio (II) (50 mg, 0.20 mmol) y trietilamina (1.0 mL, 7.2 mmol), y la mezcla se agitó bajo calentamiento bajo una atmósfera de monóxido de carbono a 100°C durante 3 horas. Después de

enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtraron materiales insolubles a través de celita, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (1.9 g, 3.1 mmol, 75% de rendimiento).

5 <Ejemplo AW4> 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

10 A temperatura ambiente, a una suspensión de 1-(2,6-dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-7-carboxilato de 2,4,6-triclorofenilo (407 mg, 0.637 mmol) y diclorhidrato de 3,3,3-Trifluoro-N-{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}-2,2-dimetil-N-{[(4'R)-4'-(piperazin-1-ilmetil)-2',3',4',5'-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}propan-1-amina (527 mg, 0.724 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agregaron 4-dimetilaminopiridina (25 mg, 0.19 mmol) y DIPEA (0.8 mL, 3.8 mmol), y la
15 mezcla se agitó durante 18 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar el compuesto de título (654 mg, 0.596 mmol, 94% de rendimiento).

20 <Ejemplo AW5> 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona

25 A temperatura ambiente, a una solución de 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona (651 mg, 0.594 mmol) en DCM (2 mL) se agregó ácido trifluoroacético (0.5 mL), y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de
30 reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se neutralizó al agregar solución acuosa de bicarbonato de sodio, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (2 mL), se agregó N,N'-dimetiletildiamina (0.13 mL, 1.2 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio
35 y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante

cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar el compuesto de título (547 mg, 0.566 mmol, 95% de rendimiento).

5 <Ejemplo AX1> N-{[4'-(Bromometil)-2',3',4',5'-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}-3,3,3-trifluoro-N-{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}-2,2-dimetilpropan-1-amina

10 A una solución de metanosulfonato de (4'-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il)metilo (53.0 mg, 0.0796 mmol) en acetona (1 mL) se agregó litio bromuro (20.0 mg, 0.230 mmol), y la mezcla se agitó a 70°C durante 4 horas. A la mezcla de reacción se agregó acetona (1 mL), y la mezcla se agitó de nuevo a 70°C durante 4 horas, y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida, y sucesivamente se secó bajo presión reducida para dar el compuesto de título (42.1 mg, 0.0647 mmol, 81% de rendimiento).

15 <Ejemplo AX2> 4-{[4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il)metil]-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

20 A una solución de N-{[4'-(bromometil)-2',3',4',5'-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}-3,3,3-trifluoro-N-{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}-2,2-dimetilpropan-1-amina (42.1 mg, 0.0647 mmol) y 1-Boc-3-oxopiperazina (Número de Registro de CAS: 76003-29-7) (26.5 mg, 0.132 mmol) en DMF (1 mL) se agregó hidruro de sodio (55% de aceite, 9.0 mg, 0.21 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas obtenidas, se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (34.8 mg, 0.0452 mmol, 70% de rendimiento).

30 <Ejemplo AX3> 3-[5-{[4-{[4'-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il)metil]-3-oxopiperazin-1-il}metil]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidina-2,6-diona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AX2>, el compuesto de título se obtuvo al realizar secuencialmente las mismas operaciones que en el <Ejemplo AU3> y <Ejemplo BK9>.

<Ejemplo AY1> 3-(3-Metil-5-nitro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

35 Al usar 1-metil-6-nitro-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (WO2019060693 A1), el

compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo Z5>.

<Ejemplo AY2> 3-(5-Amino-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-1-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}piperidina-2,6-diona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AY1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BK5>.

<Ejemplo AY3> N-[1-(2,6-Dioxo-1-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}piperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il]-2-nitrobenzenosulfonamida

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AY2>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo CC1>.

<Ejemplo AY4> (trans-3-{{1-(2,6-dioxo-1-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}piperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il}}[(2-nitrofenil)sulfonyl]amino}cyclobutyl)carbamate de terc-butilo

N-[1-(2,6-dioxo-1-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}piperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il]-2-nitrobenzenosulfonamida (0.367 g, 0.622 mmol), 3-hydroxycyclobutylcarbamate de cis-terc-butilo (Número de Registro de CAS: 389890-43-1) (0.175 g, 0.934 mmol), y triphenylphosphine (0.245 g, 0.934 mmol) se disolvieron en THF (2 mL), azodicarboxylate de diisopropilo (0.20 mL, 0.93 mmol) se agregó a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 51 horas. A la mezcla de reacción se agregaron 3-hydroxycyclobutylcarbamate de cis-terc-butilo (0.175 g, 0.934 mmol), triphenylphosphine (0.245 g, 0.934 mmol), y azodicarboxylate de diisopropilo (0.20 mL, 0.93 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 43 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (0.366 g, 0.482 mmol, 78% de rendimiento).

<Ejemplo AY5> (trans-3-{{1-(2,6-dioxo-1-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}piperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il}}amino}cyclobutyl)carbamate de terc-butilo

(trans-3-{{1-(2,6-dioxo-1-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}piperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il}}[(2-nitrofenil)sulfonyl]amino}cyclobutyl)carbamate de terc-butilo (0.366 g, 0.482 mmol) se disolvió en DMF (2 mL), se agregaron 4-bromobenzenethiol (0.182 g, 9.65 mmol) y carbonato de potasio (0.200 g, 1.45 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (0.164 g, 0.286 mmol, 59% de rendimiento).

<Ejemplo AY6> Diclórhidrato de 3-{5-[(Trans-3-aminocyclobutyl)amino]-3-metil-2-

oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il}-1-(hidroximetil)piperidina-2,6-diona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AY5>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo AO5>.

<Ejemplo AY7> Ácido 4'-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil](3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-carboxílico

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AG2>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo Y5>.

<Ejemplo AY8> N-(Trans-3-{[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il]amino}ciclobutil)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil](3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-carboxamida

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo AY6> y <Ejemplo AY7>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BM9>.

<Ejemplo AZ1> 1-[7-(terc-butoxicarbonil)-7-azaespiro[3.5]nonano-2-il]-1H-indazol-5-carboxilato de metilo

<Ejemplo AZ2> 2-[7-(terc-butoxicarbonil)-7-azaespiro[3.5]nonano-2-il]-2H-indazol-5-carboxilato de metilo

A una suspensión de indazol-5-carboxilato de metilo (Número de Registro de CAS: 473416-12-5) (327 mg, 1.86 mmol), y terc-butilo 2-hidroxi-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (Número de Registro de CAS: 240401-28-9) (470 mg, 1.95 mmol) en tolueno (9 mL) se agregó cianometiltributylfosforano (Número de Registro de CAS: 157141-27-0) (1.0 mL, 3.8 mmol), y la mezcla se agitó a 90°C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar <Ejemplo AZ1> (500 mg, 1.25 mmol, 67% de rendimiento), y <Ejemplo AZ2> (235 mg, 0.588 mmol, 32% de rendimiento).

<Ejemplo AZ3> 2-[5-(hidroximetil)-2H-indazol-2-il]-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AZ2>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo W5>.

<Ejemplo AZ4> 2-(5-formil-2H-indazol-2-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 2-[5-(hidroximetil)-2H-indazol-2-il]-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (233 mg, 0.627 mmol) en cloroformo (6 mL) se agregó óxido de manganeso (IV) (291 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. A la mezcla de reacción se agregó óxido de manganeso (IV) (345 mg), y la mezcla se agitó durante 5.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtraron materiales insolubles a través de celita, y el filtrado

se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (120 mg, 0.325 mmol, 52% de rendimiento).

5 <Ejemplo AZ5> 2-(5-{{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2H-indazol-2-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo M3> y <Ejemplo AZ4>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo W4>.

10 <Ejemplo AZ6> [2-(5-{{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2H-indazol-2-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-il]acetato de terc-butilo

A una solución de 2-(5-{{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2H-indazol-2-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (115 mg, 0.155 mmol) en DCM (1 mL) se agregó solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (1 mL, 4 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (1 mL), se agregaron carbonato de potasio (103 mg, 0.745 mmol) y bromoacetato de terc-butilo (Número de Registro de CAS: 5292-43-3) (0.0341 mL, 0.233 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A la mezcla de reacción se agregó DMF (1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto de título (110 mg, 0.146 mmol, 94% de rendimiento).

25 <Ejemplo AZ7> diclorhidrato de ácido [2-(5-{{2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2H-indazol-2-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-il]acético

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AZ6>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo V5>.

30 <Ejemplo AZ8> N-[1-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il]-2-[2-(5-{{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2H-indazol-2-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-il]acetamida

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AZ7> y 3-(5-amino-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (WO2021170109 A1), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BM9>.

<Ejemplo BA1> 2-[5-(hidroximetil)-1H-indazol-1-il]-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AZ1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo W5>.

5 <Ejemplo BA2> 2-(5-formil-1H-indazol-1-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BA1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo AZ4>.

10 <Ejemplo BA3> 2-(5-{{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino)metil}-1H-indazol-1-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo M3> y <Ejemplo BA2>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo W4>.

15 <Ejemplo BA4> [2-(5-{{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino)metil}-1H-indazol-1-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-il]acetato de terc-butilo

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BA3>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo AZ6>.

20 <Ejemplo BA5 diclorhidrato de ácido > [2-(5-{{2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino)metil}-1H-indazol-1-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-il]acético

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BA4>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo V5>.

25 <Ejemplo BA6> N-[1-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il]-2-[2-(5-{{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino)metil}-1H-indazol-1-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-il]acetamida

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BA5> y 3-(5-amino-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (WO2021170109 A1), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BM9>.

30 <Ejemplo BB1> 3-fluoro-4-oxociclohexanocarboxilato de terc-butilo

4-Oxociclohexanocarboxilato de terc-butilo (Número de Registro de CAS: 38446-95-6) (1.01 g, 5.09 mmol) y trietilamina (1.4 mL, 10 mmol) se disolvieron en DCM (17 mL), trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (1.1 mL, 6.1 mmol) se agregó a 0°C, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de

35

bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (17 mL), bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (Número de Registro de CAS: 140681-55-6) (2.17 g, 6.11 mmol) se agregó a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (0.849 g, 3.93 mmol, 77% de rendimiento).

10 <Ejemplo BB2> 6-fluoro-4'-formil-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-carboxilato de terc-butilo

3-fluoro-4-oxociclohexanocarboxilato de terc-butilo (0.436 g, 2.02 mmol) se disolvió en THF (4 mL), bis(trimetilsilil)amida de litio (1.12 mol/L de solución de THF, 2.0 mL, 2.2 mmol) se agregó bajo una atmósfera de nitrógeno a -78°C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó una solución de N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0.792 g, 2.22 mmol) en THF (4 mL) a -78°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con 1 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio, solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo y ácido (4-formilfenil)borónico (Número de Registro de CAS: 87199-17-5) (0.363 g, 2.42 mmol) se disolvieron en un solvente mezclado de 1,4-dioxano (10 mL)-agua (1 mL), se agregaron carbonato de sodio (0.641 g, 6.05 mmol) y aducto de DCM de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0.165 g, 0.202 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo una atmósfera de nitrógeno a 85°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (0.212 g, 0.697 mmol, 35% de rendimiento).

30 <Ejemplo BB3> 6-fluoro-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-carboxilato de terc-butilo

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo M3> y <Ejemplo BB2>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo W4>.

35 <Ejemplo BB4> monoclóhidrato de ácido 6-Fluoro-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-

2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-carboxílico

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BB3>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo V5>.

5 <Ejemplo BB5> 4-{[1-(2,6-dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-7-il]metil}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo AW2>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BQ1>.

10 <Ejemplo BB6> diclorhidrato de 1-(Hidroximetil)-3-[2-oxo-7-(piperazin-1-ilmetil)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BB5>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo AO5>.

15 <Ejemplo BB7> 3-[7-({4-[(6-Fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il)carbonil]piperazin-1-il]metil)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo BB4> y <Ejemplo BB6>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BW3>.

20 <Ejemplo BC1> 6-Bromo-N²-metilpiridina-2,3-diamina
A una solución de 6-bromo-N-metil-3-nitropiridin-2-amina (Número de Registro de CAS: 924293-34-5) (300 mg, 1.29 mmol) en THF (9 mL) se agregó una solución de cloruro de amonio (280 mg, 5.17 mmol) en agua (4.5 mL). Después de enfriamiento con hielo, se agregó gradualmente polvo de zinc (850 mg, 12.9 mmol) y, después de agitar durante 30 minutos, se filtraron materiales insolubles a través de celita. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con
25 salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto de título (225 mg, 1.11 mmol, 86% de rendimiento).

<Ejemplo BC2> 5-Bromo-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona
Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BC1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo AN2>.

30 <Ejemplo BC3> 3-(5-Bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BC2>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo Z5>.

35 <Ejemplo BC4> 1-(2,6-dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carboxilato de 2,4,6-triclorofenilo

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BC3>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BY5>.

<Ejemplo BC5> 3-[5-({4-[(4'-[{2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil}amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-il)metil]piperazin-1-il}carbonil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]piperidina-2,6-diona

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo AG5> y <Ejemplo BC4>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BI1>.

<Ejemplo BC6> 3-[5-({4-[(4'-[{2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil}amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-il)metil]piperazin-1-il}carbonil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]piperidina-2,6-diona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BC5>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BK9>.

<Ejemplo BD1> N-[[Trans-4-(4-clorofenil)ciclohexil]metil]-3,3,3-trifluoro-N-{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}-2,2-dimetilpropan-1-amina

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo M3> y trans-4-(4-clorofenil)ciclohexanocarbaldehído (Org. Process Res. Dev., 2012, 16, 10, 1607-1617.), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo W4>.

<Ejemplo BD2> [4-(trans-4-{{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil}amino]metil}ciclohexil)fenil]carbamato de terc-butilo

A N-[[trans-4-(4-clorofenil)ciclohexil]metil]-3,3,3-trifluoro-N-{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}-2,2-dimetilpropano-1-amina (300 mg, 0.505 mmol), carbamato de terc-butilo (Número de Registro de CAS: 4248-19-5) (95 mg, 0.81 mmol), 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-terc-butilfosfino)ferroceno (80 mg, 0.112 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (60 mg, 0.066 mmol), y carbonato de cesio (310 mg, 0.95 mmol) se agregó alcohol terc-butílico (4 mL), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (200 mg, 0.30 mmol, 59% de rendimiento).

<Ejemplo BD3> Diclorhidrato de 4-(Trans-4-{{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil}amino]metil}ciclohexil)anilina

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BD2>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo AO5>.

<Ejemplo BD4> 3-{[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il]amino}ciclobutanocarboxilato de terc-butilo

Al usar 3-(5-amino-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (WO2021170109 A1) y 3-oxociclobutanocarboxilato de terc-butilo (Número de Registro de CAS: 145549-76-4), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BM7>.

<Ejemplo BD5> Ácido 3-{[1-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il]amino}ciclobutanocarboxílico

A temperatura ambiente, a una solución de 3-{[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il]amino}ciclobutanocarboxilato de terc-butilo (245 mg, 0.57 mmol) en DCM (2 mL) se agregó ácido trifluoroacético (2 mL). Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se destiló azeotrópicamente con cloroformo, y el sólido obtenido se secó bajo presión reducida para dar el compuesto de título (210 mg, 0.56 mmol, 98% de rendimiento).

<Ejemplo BD6> 3-{[1-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il]amino}-N-[4-(trans-4-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}ciclohexil)fenil]ciclobutanocarboxamida

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo BD5> y <Ejemplo BD3>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BM9>.

<Ejemplo BE1> 4'-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3'-fluoro-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-carboxilato de etilo

Al usar (4-bromo-2-fluorofenil)carbamato de terc-butilo (Número de Registro de CAS: 209958-42-9) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo (Número de Registro de CAS: 1049004-32-1), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo W1>.

<Ejemplo BE2> [3-fluoro-4'-(hidroximetil)-2',3',4',5'-tetrahydro[bifenil]-4-il]carbamato de terc-butilo

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BE1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo AG3>.

<Ejemplo BE3> (3-fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2',3',4',5'-tetrahydro[bifenil]-4-il)carbamato de terc-butilo

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BE2>, el compuesto de título se obtuvo al realizar secuencialmente las mismas operaciones que en el <Ejemplo AI5> y <Ejemplo W4>.

<Ejemplo BE4> Diclorhidrato de 3-Fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2',3',4',5'-

tetrahidro[bifenil]-4-amina

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BE3>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo AO5>.

5 <Ejemplo BE5> 3-{[1-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il]amino}-N-(3-fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2',3',4',5'-tetrahidro[bifenil]-4-il)ciclobutanocarboxamida

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo BE4> y <Ejemplo BD5>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BM9>.

10 <Ejemplo BF1> 5,8-Dibromo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Una suspensión de 5,8-dibromoquinolina (Número de Registro de CAS: 81045-39-8) (3.49 g, 12.2 mmol), 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridinadicarboxilato de dietilo (Número de Registro de CAS: 1149-23-1) (7.69 g, 30.4 mmol), y ácido bórico (121 mg, 1.96 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 mL) se agitó a 60°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se
15 agregaron etanol (40 mL) y 10 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (10 mL, 100 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregó éter de dietilo, se filtraron materiales insolubles, y el filtrado se
20 concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/DCM) para dar el compuesto de título (2.28 g, 7.84 mmol, 64% de rendimiento).

 <Ejemplo BF2> N2-[(5,8-dibromo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)carbonil]-L-α-glutaminato de terc-butilo

Bajo enfriamiento por hielo, a una solución de trifosgeno (1.39 g, 4.68 mmol) en DCM
25 (15 mL) se agregó gota a gota una solución de 5,8-dibromo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2.28 g, 7.84 mmol) en DCM (6 mL) durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se agregó piridina (1 mL, 12 mmol), y la mezcla se agitó a dicha temperatura durante 40 minutos. A la mezcla de reacción se agregó 1 mol/L de ácido clorhídrico, y la mezcla se extrajo con DCM. Se combinaron las capas orgánicas obtenidas y se lavó con 1 mol/L de ácido clorhídrico, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el
30 filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (20 mL), se agregaron clorhidrato de L-α-glutamato de terc-butilo (Número de Registro de CAS: 108607-02-9) (1.93 g, 8.09 mmol) y trietilamina (3 mL, 21.5 mmol), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregaron solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de
35 sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante

cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (2.25 g, 4.33 mmol, 55% de rendimiento).

<Ejemplo BF3> (4S)-5-amino-4-(7-bromo-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo

- 5 Una suspensión de N2-[(5,8-dibromo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)carbonil]-L- α -glutaminato de terc-butilo (2.25 g, 4.33 mmol), trans-4-hidroxi-L-prolina (229 mg, 1.75 mmol), fosfato tripotásico (2.66 g, 12.5 mmol), y yoduro de cobre (I) (155 mg, 0.814 mmol) en DMSO (15 mL) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 50°C durante 80 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (1.81 g, 4.13 mmol, 95% de rendimiento).
- 10

<Ejemplo BF4> 1-[(2S)-1-amino-5-terc-butoxi-1,5-dioxopentan-2-il]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-7-carboxilato de 2,4,6-triclorofenilo

- 15 A una suspensión de (4S)-5-amino-4-(7-bromo-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (387 mg, 0.883 mmol), formato de 2,4,6-triclorofenilo (Número de Registro de CAS: 4525-65-9) (304 mg, 1.35 mmol), acetato de paladio (II) (23.8 mg, 0.106 mmol), y XantPhos (101 mg, 0.175 mmol) en tolueno (4 mL) se agregó trietilamina (0.246 mL, 1.76 mmol), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de monóxido de carbono a 80°C durante 2 horas, y a 90°C durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (480 mg, 0.824 mmol, 93% de rendimiento).
- 20

- <Ejemplo BF5> (4S)-5-amino-4-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il]-5-oxopentanoato de terc-butilo
- 25

- A una solución de 1-[(2S)-1-amino-5-terc-butoxi-1,5-dioxopentan-2-il]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-7-carboxilato de 2,4,6-triclorofenilo (70.5 mg, 0.0967 mmol), diclorhidrato de 3,3,3-Trifluoro-N-{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}-2,2-dimetil-N-{[(4'R)-4'-(piperazin-1-ilmetil)-2',3',4',5'-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}propan-1-amina (75.4 mg, 0.104 mmol), y DIPEA (0.0842 mL, 0.483 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se agregó 4-dimetilaminopiridina (cantidad catalítica), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 horas. La mezcla de reacción se calentó a 60°C, y se agitó durante 4.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida.
- 30
- 35

El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto de título (58.4 mg, 0.0561 mmol, 58% de rendimiento).

<Ejemplo BF6> (3S)-3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona

A una solución de (4S)-5-amino-4-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}-5-oxopentanoato de terc-butilo (58.4 mg, 0.0561 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se agregó ácido bencenosulfónico (23.1 mg, 0.146 mmol), y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas. A la mezcla de reacción se agregó ácido bencenosulfónico (23.1 mg, 0.146 mmol), y la mezcla se agitó a 80°C durante 3.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/metanol), y el sólido obtenido se lavó con hexano/acetato de etilo y se secó bajo presión reducida a 50°C para dar el compuesto de título (36.7 mg, 0.0379 mmol, 68% de rendimiento).

<Ejemplo BG1> N²-[(5,8-dibromo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)carbonil]-D-α-glutaminato de terc-butilo

A una solución de trifosgeno (984 mg, 3.32 mmol) en DCM (15 mL) se agregó gota a gota, bajo enfriamiento por hielo, una solución de 5,8-dibromo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (1.66 g, 5.70 mmol) en DCM (4 mL) durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se agregó gota a gota piridina (0.65 mL, 8.1 mmol) durante 10 minutos, y la mezcla se agitó a dicha temperatura durante 40 minutos. A la mezcla de reacción se agregó 1 mol/L de ácido clorhídrico, y la mezcla se extrajo con DCM. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con 1 mol/L de ácido clorhídrico, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (14 mL), se agregaron monoclóhidrato de D-α-glutaminato de terc-butilo (Número de Registro de CAS: 66575-26-6) (1.37 g, 5.74 mmol) y trietilamina (2.5 mL, 18 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (2.45 g, 4.72 mmol, 83% de rendimiento).

<Ejemplo BG2> (4R)-5-amino-4-(7-bromo-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-

ij]quinolin-1(2H)-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo

Una suspensión de N²-[(5,8-dibromo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)carbonil]-D-α-glutaminato de terc-butilo (2.45 g, 4.72 mmol), trans-4-hidroxi-L-prolina (244 mg, 1.86 mmol), fosfato tripotásico (3.12 g, 14.7 mmol), y yoduro de cobre (I) (171 mg, 0.898 mmol) en DMSO (15 mL) se agitó a 60°C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, DCM/metanol) para dar el compuesto de título (1.02 g, 2.33 mmol, 49% de rendimiento).

10 <Ejemplo BG3> 1-[(2R)-1-amino-5-terc-butoxi-1,5-dioxopentan-2-il]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-7-carboxilato de 2,4,6-triclorofenilo

A una solución de (4R)-5-amino-4-(7-bromo-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (312 mg, 0.712 mmol), formato de 2,4,6-triclorofenilo (Número de Registro de CAS: 4525-65-9) (199 mg, 0.883 mmol), acetato de paladio (II) (16.2 mg, 0.0722 mmol), y XantPhos (73.3 mg, 0.127 mmol) en tolueno (3 mL) se agregó trietilamina (0.198 mL, 1.42 mmol), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de monóxido de carbono a 90°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (363 mg, 0.623 mmol, 87% de rendimiento).

20 <Ejemplo BG4> (4R)-5-amino-4-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil}amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo

A una solución de diclorhidrato de 3,3,3-Trifluoro-N-{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}-2,2-dimetil-N-{[(4'R)-4'-(piperazin-1-ilmetil)-2',3',4',5'-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}propan-1-amina (89.8 mg, 0.123 mmol), 1-[(2R)-1-amino-5-terc-butoxi-1,5-dioxopentan-2-il]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-7-carboxilato de 2,4,6-triclorofenilo (92.5 mg, 0.159 mmol), y DIPEA (0.107 mL, 0.614 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se agregó 4-dimetilaminopiridina (cantidad catalítica), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 27 horas. La mezcla de reacción se calentó a 60°C, y se agitó durante 4.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto de título (84.7 mg, 0.0813 mmol, 66% de rendimiento).

<Ejemplo BG5> (3R)-3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona

- 5 A una solución de (4R)-5-amino-4-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}-5-oxopentanoato de terc-butilo (84.7 mg, 0.0813 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se agregó ácido bencenosulfónico (36.8 mg, 0.233 mmol), y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. A la
10 mezcla de reacción se agregó ácido bencenosulfónico (20.5 mg, 0.130 mmol), y la mezcla se agitó durante 3.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla sucesivamente se extrajo con DCM y acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio, y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de
15 sílice (DCM/metanol), y el sólido obtenido se lavó con hexano/acetato de etilo, y se secó bajo presión reducida a 50°C para dar el compuesto de título (57.2 mg, 0.0591 mmol, 73% de rendimiento).

<Ejemplo BH1> 2'-Fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-carboxilato de terc-butilo

- 20 Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo M3> y <Ejemplo V1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo W4>.

<Ejemplo BH2> Monoclorhidrato de ácido 2'-Fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-carboxílico

- 25 Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BH1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo V5>.

<Ejemplo BH3> 3-{7-[Metil(piperidin-4-il)amino]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

- 4-{[1-(2,6-dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-7-il]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.160 g, 0.261 mmol) se disolvió en DCM (4 mL), se agregaron paraformaldehído (0.078 g), ácido acético (0.045 mL, 0.79 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (0.276 g, 1.30 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa de formaldehído al 37% (0.097 mL, 1.3 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30
35 minutos. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la

mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 mL), se agregó monohidrato de ácido para-toluenosulfónico (0.198 g, 1.04 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto de título (0.120 g, 0.227 mmol, 87% de rendimiento).

5 <Ejemplo BH4> 3-{7-[[1-[(2'-Fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil]piperidin-4-il}{(metil)amino]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo BH3> y <Ejemplo BH2>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BM9>.

15 <Ejemplo BH5> 3-{7-[[1-[(2'-Fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil]piperidin-4-il}{(metil)amino]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BH4>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BK9>.

20 <Ejemplo BI1> 3-{5-[[4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il]carbonil]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

25 A una solución de diclorhidrato de 3,3,3-Trifluoro-N-{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}-2,2-dimetil-N-{[(4'R)-4'-(piperazin-1-ilmetil)-2',3',4',5'-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}propan-1-amina (210 mg, 0.289 mmol), 1-(2,6-dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carboxilato de 2,4,6-triclorofenilo (194 mg, 0.317 mmol), y DIPEA (0.250 mL, 1.44 mmol) en acetonitrilo (1.5 mL) se agregó 4-dimetilaminopiridina (cantidad catalítica), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto de título (197 mg, 0.184 mmol, 64% de rendimiento).

35 <Ejemplo BI2> 3-{5-[[4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-

2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il}piperidina-2,6-diona

A una solución de 3-{5-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il}-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona (197 mg, 0.184 mmol) en DCM (0.5 mL) se agregó ácido trifluoroacético (0.5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (2 mL), se agregó N,N'-dimetiletilendiamina (0.0217 mL, 0.202 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/metanol), y el sólido obtenido se lavó con hexano/acetato de etilo, y se secó bajo presión reducida a 50°C para dar el compuesto de título (93.8 mg, 0.0997 mmol, 54% de rendimiento).

<Ejemplo BJ1> 6-Bromo-N-metilpiridina-3,4-diamina

A temperatura ambiente, a una solución de 2-bromo-N-metil-5-nitropiridin-4-amina (Número de Registro de CAS: 1234014-33-5) (300 mg, 1.29 mmol) en ácido acético (10 mL) se agregó polvo de hierro (290 mg, 5.17 mmol). Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtraron materiales insolubles a través de celita, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se neutralizó con solución acuosa de bicarbonato de sodio. Se recolectaron materiales insolubles de nuevo mediante filtración a través de celita, y el filtrado se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto de título (240 mg, 1.18 mmol, 91% de rendimiento).

<Ejemplo BJ2> 6-Bromo-1-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BJ1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo AN2>.

<Ejemplo BJ3> 3-(6-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BJ2>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo Z5>.

<Ejemplo BJ4> 3-(2,6-dioxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxilato de 2,4,6-triclorofenilo

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BJ3>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BY5>.

<Ejemplo BJ5> 3-[6-({4-[(4'-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil})(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-il)metil]piperazin-1-il}carbonil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo AG5> y <Ejemplo BJ4>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BI1>.

<Ejemplo BJ6> 3-[6-({4-[(4'-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil})(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-il)metil]piperazin-1-il}carbonil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il]piperidina-2,6-diona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BJ5>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BK9>.

<Ejemplo BK1> 8-Bromo-5-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

Una suspensión de 8-bromo-5-nitroquinolina (Número de Registro de CAS: 139366-35-1) (5.02 g, 19.8 mmol), 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridinadicarboxilato de dietilo (Número de Registro de CAS: 1149-23-1) (11.1 g, 43.8 mmol), y monohidrato de ácido para-toluenosulfónico (701 mg, 3.69 mmol) en 1,2-dicloroetano (80 mL) se agitó a 60°C durante 80 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregaron etanol (40 mL), y 5 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (20 mL, 100 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Etanol (40 mL) se añadió adicionalmente a ésta, y la mezcla se agitó durante 3 horas. A la mezcla de reacción se agregaron agua y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/DCM) para dar el compuesto de título (2.83 g, 11.0 mmol, 56% de rendimiento).

<Ejemplo BK2> 8-Bromo-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-nitro-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxamida

Bajo enfriamiento por hielo, a una solución de trifosgeno (1.90 g, 6.40 mmol) en DCM (20 mL) se añadieron sucesivamente gota a gota una solución de 8-bromo-5-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2.64 g, 10.3 mmol) en DCM (20 mL), y piridina (2.0 mL, 25 mmol), y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos, y se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se agregó 1 mol/L de ácido clorhídrico, y la mezcla se extrajo con DCM. Se combinaron las capas orgánicas, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregaron monoclóhidrato de 3-aminopiperidina-2,6-diona

(Número de Registro de CAS: 24666-56-6) (1.74 g, 10.6 mmol), acetonitrilo (35 mL), y trietilamina (7 mL, 50 mmol), y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agregaron agua y acetato de etilo, se filtraron materiales insolubles a través de celita, se separaron dos capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo.

- 5 La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (3.75 g, 9.12 mmol, 89% de rendimiento).

<Ejemplo BK3> 8-Bromo-N-(2,6-dioxo-1-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}piperidin-3-il)-5-nitro-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxamida

- 10 A una solución de 8-bromo-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-nitro-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxamida (311 mg, 0.756 mmol) y DIPEA (0.254 mL, 1.46 mmol) en DCM (2.5 mL) se agregó cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0.142 mL, 0.802 mmol) bajo enfriamiento por hielo, y la mezcla se agitó a dicha temperatura durante 15 minutos, y entonces se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1.5 horas. A la mezcla de reacción se agregó cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0.0402 mL, 0.227 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó DIPEA (0.134 mL, 0.769 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (327 mg, 0.604 mmol, 80% de rendimiento).
- 15

- <Ejemplo BK4> 3-(7-Nitro-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il)-1-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}piperidina-2,6-diona
- 20

- Una suspensión de 8-bromo-N-(2,6-dioxo-1-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}piperidin-3-il)-5-nitro-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxamida (4.22 g, 7.79 mmol), trans-4-hidroxi-L-prolina (370 mg, 2.82 mmol), yoduro de cobre (I) (269 mg, 1.41 mmol), y trifosfato de potasio (5.00 g, 23.6 mmol) en DMSO (25 mL) se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se dejó reposar durante 13 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (2.67 g, 5.80 mmol, 74% de rendimiento).
- 25

- <Ejemplo BK5> 3-(7-Amino-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il)-1-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}piperidina-2,6-diona
- 30

- A una solución de 3-(7-nitro-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il)-1-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}piperidina-2,6-diona (2.67 g, 5.80 mmol) en acetato de etilo (60 mL) se agregó 10% de paladio carbono (2.43 g), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtraron materiales insolubles a través de celita, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el
- 35

compuesto de título (2.26 g, 5.25 mmol, 91% de rendimiento).

<Ejemplo BK6> 4-{[1-(2,6-dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-7-il]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Bajo enfriamiento por hielo, a una solución de 3-(7-amino-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona (1.65 g, 3.83 mmol) y 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de terc-butilo (Número de Registro de CAS: 79099-07-3) (840 mg, 4.22 mmol) en DCM (20 mL) se agregó gradualmente triacetoxiborohidruro de sodio (1.62 g, 7.66 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, además se agitó durante 2 horas, y la reacción se discontinuó al agregar agua. La mezcla se neutralizó al agregar solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar el compuesto de título (2.28 g, 3.71 mmol, 96% de rendimiento).

<Ejemplo BK7> 3-[2-Oxo-7-(piperidin-4-ilamino)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

4-{[1-(2,6-dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-7-il]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.505 g, 0.823 mmol) se disolvió en acetonitrilo (6 mL), se agregó monohidrato de ácido para-toluenosulfónico (0.621 g, 3.26 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto de título (0.427 g, 0.831 mmol, rendimiento: cuantitativo).

<Ejemplo BK8> 3-{7-[(1-{[(4R)-2'-Fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}piperidin-4-il)amino]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

A una solución de monoclóridrato de ácido (4R)-2'-fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-carboxílico (17.9 g, 27.3 mmol), 3-[2-oxo-7-(piperidin-4-ilamino)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona (14.2 g, 27.6 mmol), y DIPEA (24 mL, 138 mmol) en DMF (135 mL) se agregó HATU (12.4 g, 32.6 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se

concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto de título (27.0 g, 24.2 mmol, 89% de rendimiento).

<Ejemplo BK9> 3-{7-[(1-{[(4R)-2'-Fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-il]carbonil}piperidin-4-il)amino]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona

A una solución de 3-{7-[(1-{[(4R)-2'-fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-il]carbonil}piperidin-4-il)amino]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona (27.0 g, 24.2 mmol) en DCM (30 mL) se agregó ácido trifluoroacético (30 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se neutralizó al agregar DCM, agua, y bicarbonato de sodio. Se separaron dos capas y sucesivamente se extrajo con DCM y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se suspendió en acetato de etilo (240 mL), se agregó N,N'-dimetiletilendiamina (3 mL, 28 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregaron solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/metanol) y el sólido obtenido se lavó con éter de dietilo, y se secó bajo presión reducida a 50°C para dar el compuesto de título (18.0 g, 18.3 mmol, 76% de rendimiento).

<Ejemplo BL1> (4S)-2'-fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-carboxilato de terc-butilo

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo M3> y <Ejemplo V3>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo W4>.

<Ejemplo BL2> Monoclorhidrato de ácido (4S)-2'-Fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-carboxílico

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BL1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo V5>.

<Ejemplo BL3> 3-{7-[(1-{[(4S)-2'-Fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-il]carbonil}piperidin-4-il)amino]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-

1(2H)-il)-1-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}piperidina-2,6-diona

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo BK7> y <Ejemplo BL2>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BM9>.

<Ejemplo BL4> 3-{7-[(1-{[(4S)-2'-Fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil}amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}piperidin-4-il)amino]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BL3>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BK9>.

<Ejemplo BM1> 6-Cloro-8-nitro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina

A temperatura ambiente, a una suspensión de 6-cloro-8-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (Número de Registro de CAS: 870064-73-6) (5.6 g, 24 mmol) en THF (20 mL) se agregó gota a gota complejo de borano-THF (0.89 mol/L de solución de THF, 55 mL, 49 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 3 horas. Después de confirmar la reacción mediante TLC, la mezcla de reacción se enfrió con hielo, solución de etanol acuosa al 80% (30 mL) se agregó gradualmente. Después de la finalización de espumado, se agregó trietilamina (3 mL), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 1 hora. Después de enfriamiento, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a aproximadamente 1/3. Al residuo se agregó agua, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto de título (4.8 g, 22 mmol, 91% de rendimiento).

<Ejemplo BM2> 5,7-Dibromo-6-cloro-8-nitro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina

6-Cloro-8-nitro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina (4.8 g, 22 mmol) se disolvió en DMF (75 mL), y se agregaron N-bromosuccinimida (8.2 g, 45 mmol) y ácido acético (4 mL, 67 mmol). Después de confirmar la finalización de la reacción mediante TLC, se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto de título (7.1 g, 19 mmol, 85% de rendimiento).

<Ejemplo BM3> 5,7-Dibromo-6-cloro-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-8-nitro-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazina-4-carboxamida

Bajo enfriamiento por hielo, a una solución de trifosgeno (4.50 g, 15.0 mmol) en DCM (150 mL) se agregó gota a gota una solución de 5,7-dibromo-6-cloro-8-nitro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina (11.2 g, 30.1 mmol) en DCM (150 mL), y entonces se agregó piridina (7.5 mL, 90 mmol). Después de confirmar la reacción mediante TLC, la mezcla de reacción se agregó a 1 mol/L de ácido clorhídrico (95 mL) enfriado con hielo, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (150 mL), se agregaron monoclóhidrato de 3-

aminopiperidina-2,6-diona (Número de Registro de CAS: 24666-56-6) (5.5 g, 33 mmol) y trietilamina (21 mL, 150 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se concentró bajo presión reducida a la mitad. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto de título (11.7 g, 22.2 mmol, 73% de rendimiento).

<Ejemplo BM4> 5,7-Dibromo-6-cloro-N-(2,6-dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-8-nitro-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazina-4-carboxamida

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BM3>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BY3>.

<Ejemplo BM5> 3-(8-Bromo-9-cloro-7-nitro-2-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-1(2H)-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

A una solución de 5,7-dibromo-6-cloro-N-(2,6-dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-8-nitro-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazina-4-carboxamida (10.5 g, 16.0 mmol) en DMSO (80 mL) se agregaron trans-4-hidroxi-L-prolina (760 mg, 5.76 mmol) y fosfato tripotásico (10.5 g, 48.0 mmol), se agregó yoduro de cobre (I) (610 mg, 3.20 mmol), y la mezcla se calentó bajo una atmósfera de nitrógeno a 60°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se filtraron materiales insolubles a través de celita. El filtrado se acidificó al agregar solución acuosa de ácido cítrico al 10% y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (0.83 g, 11.4 mmol, 71% de rendimiento).

<Ejemplo BM6> 3-(7-Amino-2-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-1(2H)-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

A una solución de 3-(8-bromo-9-cloro-7-nitro-2-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-1(2H)-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona (22.3 g, 38.7 mmol) en acetato de etilo (300 mL) se agregaron trietilamina (20 mL, 155 mmol) y 10% de paladio carbono (8.0 g) y, después de purgarse con hidrógeno, la mezcla se agitó durante 2 horas. Se filtraron materiales insolubles a través de celita, se lavó con acetato de etilo, y el filtrado se concentró bajo presión reducida a la mitad. Al residuo se agregó de nuevo 10% de paladio carbono (8.0 g) y trietilamina (20 mL, 155 mmol) y, después de purgarse con hidrógeno, la mezcla se agitó durante 2 horas. El catalizador se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregó solución acuosa de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregó IPA, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración

para dar el compuesto de título (12.7 g, 29.4 mmol, 75% de rendimiento).

<Ejemplo BM7> 4-{[1-(2,6-dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-7-il]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-(7-amino-2-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-1(2H)-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona (12.7 g, 29.4 mmol) en DCM (75 mL) se agregó 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de terc-butilo (Número de Registro de CAS: 79099-07-3) (5.90 g, 29.4 mmol). Después de agitar durante aproximadamente 5 minutos, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregó cloroformo, y la mezcla se destiló azeotrópicamente, se disolvió de nuevo en DCM (150 mL), y se enfrió con hielo. Triacetoxiborohidruro de sodio (12.5 g, 58.7 mmol) se agregó gradualmente a éste, y la mezcla se agitó a dicha temperatura durante 1 hora, se removió el baño de hielo y la temperatura se elevó a temperatura ambiente. Después de confirmar la finalización de la reacción mediante TLC, se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó, se basificó al agregar solución acuosa de bicarbonato de sodio, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (17.5 g, 28.4 mmol, 96% de rendimiento).

<Ejemplo BM8> 3-[2-Oxo-7-(piperidin-4-ilamino)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-1(2H)-il]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

A temperatura ambiente, a una solución de 4-{[1-(2,6-dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-7-il]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (17.5 g, 28.4 mmol) en acetonitrilo (300 mL) se agregó monohidrato de ácido para-toluenosulfónico (11.0 g, 56.8 mmol), y la mezcla se calentó a 50°C durante 2 horas. Después de enfriamiento, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a la mitad. El residuo se basificó al agregar solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice modificada con amina (cloroformo/metanol) para dar el compuesto de título (13.1 g, 25.4 mmol, 89% de rendimiento).

<Ejemplo BM9> 3-{7-[(1-{[(4R)-2'-Fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}piperidin-4-il)amino]-2-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-1(2H)-il]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

A temperatura ambiente, a una solución de monoclóridrato de ácido (4R)-2'-fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{(3,3,3-trifluoro-2,2-

dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-carboxílico (18.0 g, 27.4 mmol) y 3-[2-oxo-7-(piperidin-4-ilamino)-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-1(2H)-il]-1-{2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona (14.2 g, 27.4 mmol) en DMF (150 mL) se agregó HATU (12.6 g, 32.9 mmol), y se agregó DIPEA (24 mL, 137 mmol). Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar el compuesto de título (30.0 g, 26.8 mmol, 97% de rendimiento).

<Ejemplo BM10> 3-{7-[(1-{[(4R)-2'-Fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}piperidin-4-il)amino]-2-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BM9>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BK9>.

<Ejemplo BN1> 3-{7-[(1-{[(4S)-2'-Fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}piperidin-4-il)amino]-2-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-1(2H)-il]-1-{2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo BM8> y <Ejemplo BL2>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BM9>.

<Ejemplo BN2> 3-{7-[(1-{[(4S)-2'-Fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}piperidin-4-il)amino]-2-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BN1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BK9>.

<Ejemplo BO1> ácido (4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-carboxílico

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo W4>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo V5>.

<Ejemplo BO2> 4-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Al usar 3-(5-amino-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona (ACS Med. Chem. Lett., 2021, 12, 1733.), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BR1>.

<Ejemplo BO3> Diclorhidrato de 3-[1-Oxo-5-(piperidin-4-ilamino)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]piperidina-2,6-diona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BO2>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo AO5>.

5 <Ejemplo BO4> 3-{5-[(1-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}piperidin-4-il)amino]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il}piperidina-2,6-diona

10 Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo BO3> y <Ejemplo BO1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BM9>.

<Ejemplo BP1> 6-Bromo-4-fluoro-1-metil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

Al usar 5-bromo-3-fluoro-N-metil-2-nitroanilina (WO2018039384 A1), el compuesto de título se obtuvo al realizar secuencialmente las mismas operaciones que en el <Ejemplo BJ1> y <Ejemplo AN2>.

15 <Ejemplo BP2> 3-(5-Bromo-7-fluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BP1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo Z5>.

20 <Ejemplo BP3> 4-{[1-(2,6-dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-7-fluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il]metil}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BP2>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BQ1>.

25 <Ejemplo BP4> 3-[7-Fluoro-3-metil-2-oxo-5-(piperazin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BP3>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BM8>.

30 <Ejemplo BP5> 3-{7-Fluoro-5-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}piperazin-1-il)metil]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il}-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo BO1> y <Ejemplo BP4>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BM9>.

35 <Ejemplo BP6> 3-{7-Fluoro-5-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}piperazin-1-il)metil]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-

il}piperidina-2,6-diona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BP5>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BK9>.

<Ejemplo BQ1> 4-{[1-(2,6-dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-3-
5 metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il]metil}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

3-(5-Bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona (0.201 g, 0.429 mmol), (4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)metiltrifluoroborato de potasio (Número de Registro de CAS: 936329-97-4)(0.261 g, 0.852 mmol), carbonato de cesio (0.433 g, 1.33 mmol), y (SP-4-3)-[díciclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]fosfina](metanosulfonato-κO)[2'-(metilamino-κN)[1,1'-bifenil]-2-il-κC]paladio(II) (Número de Registro de CAS: 1599466-81-5) (0.018 g, 0.021 mmol) se disolvieron en un solvente mezclado de 1,4-dioxano (4 mL) y agua (0.4 mL), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo una atmósfera de nitrógeno a 85°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y
10 se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto de título (0.219 g, 3.73 mmol, 87% de rendimiento).

<Ejemplo BQ2> 3-[3-Metil-2-oxo-5-(piperazin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

20 Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BQ1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BM8>.

<Ejemplo BQ3> 3-{5-[(4-{[(4R)-2'-Fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}piperazin-1-il)metil]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il}-
25 1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo V5> y <Ejemplo BQ2>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BM9>.

<Ejemplo BQ4> 3-{5-[(4-{[(4R)-2'-Fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}piperazin-1-il)metil]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il}piperidina-2,6-diona
30

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BQ3>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BK9>.

<Ejemplo BR1> 4-{[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
35

A una suspensión de 3-(5-amino-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (WO2021170109 A1) (0.606 g, 2.21 mmol), 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de terc-butilo (Número de Registro de CAS: 79099-07-3) (0.880 g, 4.42 mmol) en DCM (18 mL)-ácido acético (6 mL) se agregó gota a gota complejo de borano-THF (0.89 mol/L de solución de THF, 5.0 mL, 4.5 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a dicha temperatura durante 3 horas. A la mezcla de reacción se agregaron ice y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto de título (0.951 g, 2.08 mmol, 94% de rendimiento).

10 <Ejemplo BR2> Diclorhidrato de 3-[3-Metil-2-oxo-5-(piperidin-4-ilamino)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidina-2,6-diona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BR1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo AO5>.

15 <Ejemplo BR3> 3-{5-[(1-{[(4R)-2'-Fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil}amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}piperidin-4-il)amino]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il}piperidina-2,6-diona

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo V5> y <Ejemplo BR2>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BM9>.

20 <Ejemplo BS1> 4-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-(6-nitro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (WO2017197056 A1)(0.103 g, 0.356 mmol) y 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de terc-butilo (Número de Registro de CAS: 79099-07-3)(0.108 g, 0.542 mmol) en DMF (3 mL)-ácido acético (1 mL) se agregó 10% de paladio carbono (0.100 g), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2.5 hora, y se agitó con calentamiento a 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, el filtrado se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con éter de dietilo para dar el compuesto de título (0.096 g, 0.22 mmol, 61% de rendimiento).

30 <Ejemplo BS2> Diclorhidrato de 3-[1-Oxo-6-(piperidin-4-ilamino)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]piperidina-2,6-diona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BS1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo AO5>.

35 <Ejemplo BS3> 3-{6-[(1-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-

2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}piperidin-4-il)amino]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il}piperidina-2,6-diona

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo BO1> y <Ejemplo BS2>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BM9>.

5 <Ejemplo BT1> 5-Fluoro-6-yodo-1-metil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

5-Fluoro-1-metil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (ACS Med. Chem. Lett., 2014, 5, 11, 1190.) (1.2 g, 7.2 mmol) se disolvió en ácido acético (15 mL), N-yodosuccinimida (1.8 g, 7.9 mmol) se agregó a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 18 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto de título (1.5 g, 5.1 mmol, 71% de rendimiento).

10 <Ejemplo BT2> 3-(6-Fluoro-5-yodo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]piperidina-2,6-diona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BT1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo Z5>.

15 <Ejemplo BT3> [1-(2,6-dioxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]piperidin-3-il)-6-fluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il]carbamato de terc-butilo

A 3-(6-fluoro-5-yodo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]piperidina-2,6-diona (50 mg, 0.094 mmol) se agregaron carbamato de terc-butilo (Número de Registro de CAS: 4248-19-5) (22 mg, 0.187 mmol), 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (Número de Registro de CAS: 84030-20-6) (43 mg, 0.28 mmol), metanosulfonato de [(2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (Número de Registro de CAS: 1447963-75-8) (7.5 mg, 0.0094 mmol), y DMSO (0.7 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 6 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (20 mg, 0.038 mmol, 41% de rendimiento).

25 <Ejemplo BT4> 3-(5-Amino-6-fluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-1-(hidroximetil)piperidina-2,6-diona

30 A una solución de [1-(2,6-dioxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]piperidin-3-il)-6-fluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il]carbamato de terc-butilo (20 mg, 0.038 mmol) en DCM (1 mL) se agregó ácido trifluoroacético (0.5 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto de título

35 (5.5 mg, 0.038 mmol, 50% de rendimiento).

<Ejemplo BT5> 4-{[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BT4>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BR1>.

5 <Ejemplo BT6> 3-{6-Fluoro-5-[(1-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil}amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}piperidin-4-il)amino]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il}piperidina-2,6-diona

10 Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo BT5> y <Ejemplo BO1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo CD2>.

<Ejemplo BU1> 4,5-Dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-ona

15 Bajo enfriamiento por hielo, a una solución de 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-5-amina (Número de Registro de CAS: 137469-91-1) (2.3 g, 15 mmol) en DCM (50 mL) se agregó gota a gota una solución de trifosgeno (2.3 g, 7.7 mmol) en DCM (5 mL), y piridina (3.7 mL, 46 mmol) se agregó gradualmente. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregó agua, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 1 mol/L de ácido clorhídrico y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto de título (2.1 g, 12 mmol, 78% de rendimiento).

20 <Ejemplo BU2> 7-Yodo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-ona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BU1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo AW1>.

<Ejemplo BU3> 3-(7-yodo-2-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-1(2H)-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

25 Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BU2>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo Z5>.

<Ejemplo BU4> 1-(2,6-dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-7-carboxilato de 2,4,6-triclorofenilo

30 Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BU3>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BY5>.

<Ejemplo BU5> 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil}amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-1(2H)-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

35 Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo BU4> y <Ejemplo AO5>, el

compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BI1>.

<Ejemplo BU6> 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil})(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BU5>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BK9>.

<Ejemplo BV1> [(3S*,4S*)-4-(2-fluoro-3-nitrofenoxi)THF-3-il]carbamato de terc-butilo

Al usar [(3R*,4S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il]carbamato de terc-butilo (WO2020012334 A1) y 2-fluoro-3-nitrofenol (Número de Registro de CAS: 179816-26-3), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo AY4>.

<Ejemplo BV2> monoclóhidrato de (3S*,4S*)-4-(2-Fluoro-3-nitrofenoxi)tetrahidrofuran-3-amina

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BV1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo AO5>.

<Ejemplo BV3> (3aS*,9aS*)-8-Nitro-3,3a,9,9a-tetrahidro-1H-furo[3,4-b][1,4]benzoxazina

A temperatura ambiente, a una solución de monoclóhidrato de (3S*,4S*)-4-(2-Fluoro-3-nitrofenoxi)tetrahidrofuran-3-amina (554 mg, 1.99 mmol) en DMF (15 mL) se agregó carbonato de potasio (550 mg, 3.98 mmol), y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto de título (460 mg, 2.07 mmol, rendimiento: cuantitativo).

<Ejemplo BV4> (3aS*,9aS*)-3,3a,9,9a-Tetrahidro-1H-furo[3,4-b][1,4]benzoxazin-8-amina

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BV3>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BK5>.

<Ejemplo BV5> (6aS*,9aS*)-6a,7,9,9a-Tetrahidrofuro[3,4-b]imidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-1(2H)-ona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BV4>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BU1>.

<Ejemplo BV6> (6aS*,9aS*)-5-yodo-6a,7,9,9a-tetrahidrofuro[3,4-b]imidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-1(2H)-ona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BV5>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo AW1>.

<Ejemplo BV7> 3-[(6aS*,9aS*)-5-yodo-1-oxo-6a,7,9,9a-tetrahidrofuro[3,4-b]imidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-il]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

5 Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BV6>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo Z5>.

<Ejemplo BV8> (6aS*,9aS*)-2-(2,6-dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-1-oxo-1,2,6a,7,9,9a-hexahidrofuro[3,4-b]imidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazina-5-carboxilato de 2,4,6-triclorofenilo

10 Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BV7>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BY5>.

<Ejemplo BV9> 3-[(6aS*,9aS*)-5-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil}amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-1-oxo-6a,7,9,9a-tetrahidrofuro[3,4-b]imidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-il]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

15 Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo BV8> y <Ejemplo AO5>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BI1>.

<Ejemplo BV10> 3-[(6aS*,9aS*)-5-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil}amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-1-oxo-6a,7,9,9a-tetrahidrofuro[3,4-b]imidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-il]piperidina-2,6-diona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BV9>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BK9>.

<Ejemplo BW1> 3-{[1-(2,6-dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-7-il]amino}azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BK5> y 3-oxoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (Número de Registro de CAS: 398489-26-4), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo AS2>.

<Ejemplo BW2> Diclorhidrato de 3-[7-(Azetidin-3-ilamino)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il]-1-(hidroximetil)piperidina-2,6-diona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BW1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo AO5>.

<Ejemplo BW3> 3-{7-[(1-{[(4R)-2'-Fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil}amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}azetidin-3-il)amino]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-

35

1(2H)-il}piperidina-2,6-diona

Diclorhidrato de 3-[7-(Azetidin-3-ilamino)-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il]-1-(hidroximetil)piperidina-2,6-diona (0.138 g, 0.301 mmol), monoclóhidrato de ácido (4R)-2'-fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-carboxílico (0.110 g, 0.168 mmol), y HATU (0.083 g, 0.22 mmol) se disolvieron en DMF (2 mL), se agregó DIPEA (0.142 mL, 0.830 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (1 mL), y se agregó N,N'-dimetiletilendiamina (0.020 mL, 0.19 mmol). La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto de título (0.061 g, 0.064 mmol, 38% de rendimiento).

<Ejemplo BX1> 7-Fluoro-6-yodo-1-metil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
7-Fluoro-1-metil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (WO2016097749 A1) (0.40 g, 2.4 mmol) se disolvió en ácido acético (10 mL), N-yodosuccinimida (0.61 g, 2.7 mmol) se agregó a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 18 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto de título (0.66 g, 2.3 mmol, 96% de rendimiento).

<Ejemplo BX2> 3-(4-Fluoro-5-yodo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BX1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo Z5>.

<Ejemplo BX3> [1-(2,6-dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-4-fluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il]carbamato de terc-butilo

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BX2>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BT3>.

<Ejemplo BX4> 4-{[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de [1-(2,6-dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-4-fluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il]carbamato de terc-butilo (62 mg, 0.12 mmol) en DCM (1 mL) se agregó ácido trifluoroacético (1 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora y se concentró bajo presión reducida. Una solución de el residuo y 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de terc-butilo (Número de Registro de CAS: 79099-07-3) en DCM (0.8 mL)-ácido acético (0.3 mL) se enfrió a 0°C, complejo de borano-THF (0.89 mol/mL de solución de THF, 0.27 mL, 0.24 mmol) se

agregó gota a gota, y la mezcla se agitó a dicha temperatura durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se agregaron ice y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (2 mL), N,N'-dimetiletilendiamina (0.014 mL, 0.13 mmol) se agregó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto de título (51 mg, 0.11 mmol, 89% de rendimiento).

<Ejemplo BX5> Diclorhidrato de 3-[4-Fluoro-3-metil-2-oxo-5-(piperidin-4-ilamino)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidina-2,6-diona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BX4>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo AO5>.

<Ejemplo BX6> 3-{4-Fluoro-5-[(1-{[(4R)-2'-fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-il]carbonil}piperidin-4-il)amino]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il}piperidina-2,6-diona

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo BX5> y <Ejemplo V5>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BM9>.

<Ejemplo BY1> 5,8-dibromo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina

A una suspensión de 5,8-dibromoquinoxalina (Número de Registro de CAS: 148231-12-3) (4.47 g, 15.5 mmol) en etanol (75 mL) se agregó borohidruro de sodio (4.67 g, 123 mmol), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó agua, y la mezcla se concentró bajo presión reducida, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregó IPA, y la mezcla se disolvió a 60°C y se agitó a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con hexano, y se secó bajo presión reducida a 60°C para dar el compuesto de título (2.64 g, 9.04 mmol, 58% de rendimiento).

<Ejemplo BY2> 5,8-Dibromo-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Una solución de 5,8-dibromo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina (6.31 g, 21.6 mmol) en DCM (40 mL) se enfrió con hielo, y una solución de trifosgeno (2.69 g, 9.08 mmol) en DCM (40 mL) se agregó gota a gota. Después de agitación a dicha temperatura durante 5 minutos, trietilamina (6.00 mL, 43.3 mmol) se agregó gota a gota, y la mezcla se agitó a dicha temperatura durante 45 minutos. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. A una solución

de el residuo en acetonitrilo (110 mL) se agregaron monoclóridato de 3-aminopiperidina-2,6-diona (Número de Registro de CAS: 24666-56-6) (3.91 g, 23.8 mmol) y trietilamina (15 mL, 108 mmol), y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo era lechada lavada con IPA/éter de dietilo para dar el compuesto de título (6.77 g, 15.2 mmol, 70% de rendimiento).

<Ejemplo BY3> 5,8-Dibromo-N-(2,6-dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

A una solución de 5,8-dibromo-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (6.77 g, 15.2 mmol) en DMF (60 mL) se agregaron, bajo enfriamiento por hielo, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (4.53 mL, 30.4 mmol) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (4.0 mL, 23 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se calentó a 40°C y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0.53 mL, 3.0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto de título (7.54 g, 13.1 mmol, 86% de rendimiento).

<Ejemplo BY4> 3-(7-Bromo-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

Una suspensión de 5,8-dibromo-N-(2,6-dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (7.54 g, 13.1 mmol), yoduro de cobre (I) (250 mg, 1.31 mmol), trans-4-hidroxi-L-prolina (345 mg, 2.63 mmol), y fosfato tripotásico (5.55 g, 26.2 mmol) en DMSO (52 mL) se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celita, y se filtró material insoluble. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (4.51 g, 9.10 mmol, 70% de rendimiento).

<Ejemplo BY5> 1-(2,6-dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalina-7-carboxilato de 2,4,6-triclorofenilo

Una solución de 3-(7-bromo-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona (1.00 g, 2.02 mmol), acetato de paladio (II) (22 mg, 0.098 mmol), XantPhos (117 mg, 0.202 mmol), y formato de 2,4,6-triclorofenilo (Número de Registro de CAS: 4525-65-9) (680 mg, 3.02 mmol) en tolueno (10 mL) fue desaireado, y se purgó

con nitrógeno. Entonces, se agregó trietilamina (0.560 mL, 4.04 mmol), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de monóxido de carbono a 110°C durante 4 horas. A la mezcla de reacción se agregaron acetato de paladio (II) (22 mg, 0.098 mmol) y XantPhos (117 mg, 0.202 mmol), y la mezcla se agitó de nuevo a 110°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celita, se lavó con acetato de etilo, y se filtró material insoluble. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (814 mg, 1.27 mmol, 63% de rendimiento).

<Ejemplo BY6> 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il}-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

A una suspensión de 1-(2,6-dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahydro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalina-7-carboxilato de 2,4,6-triclorofenilo (14.0 g, 21.9 mmol) y diclorhidrato de 3,3,3-Trifluoro-N-{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}-2,2-dimetil-N-{[(4'R)-4'-(piperazin-1-ilmetil)-2',3',4',5'-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}propan-1-amina (15.5 g, 21.3 mmol) en acetonitrilo (150 mL) se agregaron DIPEA (19 mL, 109 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (800 mg, 6.55 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto de título (19.1 g, 17.4 mmol, 80% de rendimiento).

<Ejemplo BY7> 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona

A una solución de 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il}-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona (23.1 g, 21.0 mmol) en DCM (42 mL) se agregó ácido trifluoroacético (42 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con acetato de etilo, se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se agitó. Se separaron dos capas, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. A una

solución de el residuo en acetato de etilo (105 mL) se agregó N,N'-dimetiletilendiamina (2.49 mL, 23.2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol). El sólido obtenido era lechada lavada con hexano/acetato de etilo, y se secó bajo presión reducida a 60°C para dar el compuesto de título (14.0 g, 14.5 mmol, 69% de rendimiento).

5 <Ejemplo BZ1> (4S)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-carboxilato de terc-butilo

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo M3> y <Ejemplo W3>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo W4>.

10 <Ejemplo BZ2> [(4S)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-il]metanol

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BZ1>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo W5>.

20 <Ejemplo BZ3> Metanosulfonato de [(4S)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-il]metilo

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BZ2>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo X1>.

25 <Ejemplo BZ4> 4-{[(4S)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-il]metil}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BZ3>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo X2>.

30 <Ejemplo BZ5> diclorhidrato de 3,3,3-Trifluoro-N-{2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}-2,2-dimetil-N-{[(4'S)-4'-(piperazin-1-ilmetil)-2',3',4',5'-tetrahydro[bifenil]-4-il]metil}propan-1-amina

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BZ4>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo AO5>.

35 <Ejemplo BZ6> 3-{7-[(4-{[(4S)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahydro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il)-1-{[2-

(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidina-2,6-diona

Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo BZ5> y <Ejemplo BY5>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BI1>.

<Ejemplo BZ7> 3-{7-[(4-{[(4S)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-
 5 2H-piran-4-il]etil}{(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo BZ6>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BK9>.

10 <Ejemplo CA1> 4-{[1-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il]amino}-N-[4-(trans-4-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}ciclohexil)fenil]piperidina-1-carboxamida

A una solución de trifosgeno (14.2 mg, 0.0479 mmol) en DCM (1 mL) se añadieron sucesivamente, bajo enfriamiento por hielo, diclorhidrato de 4-(Trans-4-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-
 15 2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}ciclohexil)anilina (50.5 mg, 0.0826 mmol) y trietilamina (0.0576 mL, 0.413 mmol), y la mezcla se agitó a dicha temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregaron diclorhidrato de 3-[3-Metil-2-oxo-5-(piperidin-4-ilamino)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidina-2,6-diona (35.9 mg, 0.0834 mmol) y
 20 trietilamina (0.0576 mL, 0.413 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se agregó diclorhidrato de 3-[3-Metil-2-oxo-5-(piperidin-4-ilamino)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]piperidina-2,6-diona (33.4 mg, 0.0776 mmol), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 45 minutos. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se
 25 concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/metanol). El sólido obtenido se lavó con hexano/acetato de etilo y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto de título (26.1 mg, 0.0272 mmol, 33% de rendimiento).

<Ejemplo CB1> 9-Nitro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1,4-benzodiazepina-5-ona

2-Fluoro-3-nitrobenzoato de metilo (Número de Registro de CAS: 946126-94-9) (5.00
 30 g, 25.1 mmol) se disolvió en DMF (50 mL), se agregaron carbonato de potasio (4.86 g, 35.2 mmol) y N-(terc-butoxicarbonil)-1,2-diaminoetano (Número de Registro de CAS: 57260-73-8) (4.0 mL, 25 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se agregó N-(terc-butoxicarbonil)-1,2-diaminoetano (1.0 mL, 6.3 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se
 35 extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de

amonio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (40 mL), se agregó solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (65 mL, 260 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se suspendió en etanol (100 mL), se agregó carbonato de sodio (27.1 g, 256 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 90°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se agregó agua y la mezcla se agitó. El sólido resultante se recolectó mediante filtración mientras se lava con agua y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto de título (5.42 g, 26.2 mmol, rendimiento: cuantitativo).

<Ejemplo CB2> 9-nitro-1,2,3,5-tetrahidro-4H-1,4-benzodiazepina-4-carboxilato de terc-butilo

9-Nitro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1,4-benzodiazepina-5-ona (5.20 g, 25.1 mmol) se suspendió en DCM (50 mL), se agregaron DIPEA (9.0 mL, 53 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (7.57 g, 34.7 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregaron DCM (200 mL) y 4-dimetilaminopiridina (0.68 g, 5.6 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 40°C durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en THF (100 mL), complejo de borano-THF (0.89 mol/L de solución de THF, 56 mL, 50 mmol) se agregó gota a gota a éste, y la mezcla se agitó con calentamiento a 60°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (5.58 g, 19.0 mmol, 76% de rendimiento).

<Ejemplo CB3> 2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepina-6(7H)-carboxilato de terc-butilo

9-nitro-1,2,3,5-tetrahidro-4H-1,4-benzodiazepina-4-carboxilato de terc-butilo (5.58 g, 19.0 mmol) se disolvió en THF (100 mL), se agregó 10% de paladio carbono (5.28 g), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora, y entonces se agitó con calentamiento a 40°C durante 1.5 horas. A la mezcla de reacción se agregó etanol (50 mL), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en THF (100 mL), se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (4.63 g, 28.6 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a 60°C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó 1 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio,

y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto de título (4.57 g, 15.8 mmol, 83% de rendimiento).

5 <Ejemplo CB4> 8-yodo-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepina-6(7H)-carboxilato de terc-butilo

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo CB3>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo AW1>.

10 <Ejemplo CB5> 1-(2,6-dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-8-yodo-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepina-6(7H)-carboxilato de terc-butilo

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo CB4>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo Z5>.

15 <Ejemplo CB6> 1-(2,6-dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-8-formil-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepina-6(7H)-carboxilato de terc-butilo

1-(2,6-dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-8-yodo-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepina-6(7H)-carboxilato de terc-butilo de (0.502 g, 0.765 mmol), sacarina (Número de Registro de CAS: 81-07-2) (0.209 g, 1.14 mmol), aducto de DCM de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0.062 g, 0.076 mmol), carbonato de sodio (0.121 g, 1.14 mmol), y trietilsilano (0.182 mL, 1.14 mmol) se disolvieron en DMF (6 mL), y la mezcla se agitó con calentamiento a 85°C durante 3 horas bajo una atmósfera de monóxido de carbono. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (0.432 g, 0.773 mmol, rendimiento: cuantitativo).

25 <Ejemplo CB7> 8-({4-[(benciloxi)carbonil]piperazin-1-il}metil)-1-(2,6-dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepina-6(7H)-carboxilato de terc-butilo

30 Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo CB6>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo AS2>.

<Ejemplo CB8> 1-(2,6-dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-2-oxo-8-(piperazin-1-ilmetil)-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepina-6(7H)-carboxilato de terc-butilo

35 Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo CB7>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo AS4>.

<Ejemplo CB9> 1-(2,6-dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-8-[(4-{[(4R)-2'-fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}piperazin-1-il)metil]-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepina-6(7H)-carboxilato de terc-butilo

5 Al usar los compuestos obtenidos en el <Ejemplo CB8> y <Ejemplo V5>, el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BM9>.

<Ejemplo CB10> 3-{8-[(4-{[(4R)-2'-Fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}piperazin-1-il)metil]-6-metil-2-oxo-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepina-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona

10 1-(2,6-Dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-8-[(4-{[(4R)-2'-fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}piperazin-1-il)metil]-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepina-6(7H)-carboxilato de terc-butilo (0.256 g, 0.208 mmol) se disolvió en acetonitrilo (2 mL), se agregó monohidrato de ácido para-toluenosulfónico (0.258 g, 1.36 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se agregó monohidrato de ácido para-toluenosulfónico (0.045 g, 0.24 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla de reacción se agregó monohidrato de ácido para-toluenosulfónico (0.083 g, 0.44 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (2 mL), se agregaron ácido acético (0.120 mL, 2.10 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (0.240 g, 1.13 mmol), y solución acuosa de formaldehído al 37% (0.100 mL, 1.34 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 3.5 horas. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (1 mL), se agregó ácido trifluoroacético (1.0 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. 30 La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (1 mL), se agregó N,N'-dimetiletilendiamina (0.023 mL, 0.21 mmol), y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/metanol) para dar el compuesto de título (0.106 g, 0.105 mmol, 50% de rendimiento).

35 <Ejemplo CC1> N-[1-(2,6-Dioxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}piperidin-3-il)-2-oxo-

1,2,5,6-tetrahidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-7-il]-2-nitrobenzenosulfonamida

3-(7-Amino-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]piperidina-2,6-diona (0.200 g, 0.464 mmol) se disolvió en piridina (2 mL), se agregó cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (Número de Registro de CAS: 1694-92-4) (0.134 g, 0.605 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se agregó 20% solución acuosa de ácido cítrico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (0.301 g, 0.489 mmol, rendimiento: 10 cuantitativo).

<Ejemplo CC2> (7-exo)-7-[[1-(2,6-dioxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]piperidin-3-il)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-7-il]amino]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de terc-butilo

Al usar el compuesto obtenido en el <Ejemplo CC1> y (7-endo)-7-hidroxi-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de terc-butilo (Número de Registro de CAS: 1148006-31-8), el compuesto de título se obtuvo al realizar secuencialmente las mismas operaciones que en el <Ejemplo AY4> y <Ejemplo AY5>.

<Ejemplo CC3> 3-[7-[[[7-Exo)-9-[[[(4R)-2'-fluoro-4'-[[[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil](3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil]-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-7-il]amino]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il]piperidina-2,6-diona

(7-exo)-7-[[1-(2,6-dioxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]piperidin-3-il)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-7-il]amino]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de terc-butilo (0.103 g, 0.157 mmol) se disolvió en DCM (1 mL), se agregó ácido trifluoroacético (1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, monoclóhidrato de ácido (4R)-2'-fluoro-4'-[[[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil](3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil]-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-carboxílico (0.085 g, 0.13 mmol), HATU (0.073 g, 0.19 mmol), DMF (2 mL), y DIPEA (0.22 mL, 1.3 mmol) se agregaron al residuo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se agregó DIPEA (0.22 mL, 1.3 mmol), y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (1 mL), se agregó N,N'-dimetiletilendiamina (0.015 mL, 0.14 mmol), y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente

durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto de título (0.081 g, 0.079 mmol, 61% de rendimiento).

5 <Ejemplo CD1> 4-{[1-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-il]amino}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Al usar 3-(4-amino-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (WO2021170109 A1), el compuesto de título se obtuvo mediante el mismo método que en el <Ejemplo BR1>.

10 <Ejemplo CD2> 3-{4-[(1-{[(4R)-2'-Fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil}amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}piperidin-4-il)amino]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il}piperidina-2,6-diona

A una solución de terc-butilo 4-{[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-il]amino}piperidina-1-carboxilato de (143 mg, 0.312 mmol) en DCM (1 mL) se
15 agregó ácido trifluoroacético (1 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con DMF (3 mL). DIPEA (0.55 mL, 3.21 mmol), monoclóhidrato de ácido (4R)-2'-fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil}amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-carboxílico (200 mg, 0.312 mmol), y HATU (145 mg, 0.381 mmol) se agregaron
20 a éste, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas obtenidas, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto
25 de título (242 mg, 0.252 mmol, 81% de rendimiento).

 <Ejemplo CE1> (3S)-3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil}amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona

30 <Ejemplo CF1> (3R)-3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil}amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona

La mezcla diastereomérica de 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil}amino]metil}-2,3,4,5-

35

tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona (1.04 g, 1.07 mmol) se resolvió ópticamente mediante HPLC quiral [columna: CHIRALPAK IF (marca registrada, Daicel Corporation), fase móvil: acetato de etilo/THF = 90/10 (V/V)] para obtener forma S como el componente eluido primero y forma R a medida que el componente se eluye más tarde. Los sólidos obtenidos se lavaron respectivamente con hexano/acetato de etilo y se secaron bajo presión reducida a 60°C para obtener forma S <Ejemplo CE1> (306 mg, 0.316 mmol, 29% de rendimiento) y forma R <Ejemplo CF1> (304 mg, 0.314 mmol, 29% de rendimiento).

Columna de condiciones de análisis: CHIRALPAK IF (marca registrada, Daicel Corporation), tamaño: 0.46 cm×15 cm, caudal: 1.0 mL/min, temperatura: 40°C, fase móvil: acetato de etilo/THF=90/10 (V/V), tiempo de retención: forma S <Ejemplo CE1> 6.2 minutos, forma R <Ejemplo CF1> 8.5 min

<Ejemplo CG1> <Ejemplo CH1> (3S) o (3R)-{7-[(1-[(4R)-2'-Fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}piperidin-4-il)amino]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona

La mezcla diastereomérica de 3-{7-[(1-[(4R)-2'-fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}piperidin-4-il)amino]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona (0.103 g, 0.105 mmol) se resolvió ópticamente mediante HPLC quiral [columna: CHIRALPAK IF (marca registrada, Daicel Corporation), fase móvil: acetato de etilo/THF = 90/10 (V/V)] para obtener <Ejemplo CG1> (0.0400 g, 0.0406 mmol, rendimiento: 39%) como el componente eluido primero y <Ejemplo CH1> (0.0407 g, 0.0413 mmol, rendimiento: 40%) a medida que el componente se eluye más tarde.

Columna de condiciones de análisis: CHIRALPAK IF (marca registrada, Daicel Corporation), tamaño: 0.46 cm×15 cm, caudal: 1.0 mL/min, temperatura: 40°C, fase móvil: acetato de etilo/THF=90/10 (V/V), tiempo de retención: <Ejemplo CG1> 6.7 minutos, <Ejemplo CH1> 10 minutos

<Ejemplo CI1> Monobenzenosulfonato de 3-{7-[(4-[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona

El compuesto (300 mg) obtenido en el Ejemplo AW5 se disolvió en acetonitrilo (3.0 mL), monohidrato de ácido benzenosulfónico (54.7 mg) se agregó a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 27 horas. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, y se secó a

temperatura ambiente durante 15 horas para dar el compuesto de título (278 mg) como cristales (análisis elemental encontrado; C: 63.54%, H: 6.90%, N: 7.25%, F: 4.83%, S: 2.68%).

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.12 (1H, s), 9.32 (1H, br s), 7.61-7.57 (2H, m), 7.34-7.26 (5H, m), 7.19 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.12 (1H, s), 5.40-5.35 (1H, m), 4.89-4.82 (0.4H, m), 4.57 (1H, br s), 3.84-3.75 (2H, m), 3.73-3.60 (5H, m), 3.59-3.52 (2.5H, m), 3.48-3.41 (3.5H, m), 3.21-2.97 (5H, m), 2.96-2.87 (1.5H, m), 2.81-2.60 (5.5H, m), 2.47-2.30 (7H, m), 2.27-2.19 (2H, m), 2.14-2.00 (7H, m), 2.00-1.92 (4H, m), 1.86-1.78 (2H, m), 1.77-1.70 (1.7H, m), 1.59-1.49 (3H, m), 1.47-1.34 (3.5H, m), 1.17 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.15 (0.4H, s), 1.06 (3.7H, s), 0.86 (7H, s), 0.56 (4.3H, s);

MS (m/z): 968 (M+H)⁺.

Los cristales obtenidos se midieron usando un difractómetro de rayos X de polvo (MiniFlex600-C, fabricado por Rigaku Corporation), y los resultados se mostraron en la Figura 1. En la Figura 1 que muestra el patrón de difracción de difractómetro de rayos X de polvo (CuKα, λ=0.154 nm (1.54 ángstroms), velocidad de escaneo=10°/minutos), los picos característicos de los presentes cristales se muestran en el Cuadro 1.

CUADRO 1

Pico No.	2θ	valor d	intensidad relativa	Pico No.	2θ	valor d	intensidad relativa
1	2.15	41.00	100	6	20.00	4.44	27
2	8.30	10.64	15	7	21.34	4.16	32
3	10.29	8.59	17	8	22.68	3.92	26
4	14.75	6.00	35	9	23.77	3.74	25
5	17.19	5.15	36	10	25.23	3.53	16

<Ejemplo CJ1> Monoetanosulfonato de 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona

El compuesto (300 mg) obtenido en el Ejemplo AW5 se disolvió en acetonitrilo (1.5 mL), ácido etanosulfónico (25.5 µL) se agregó a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Sucesivamente, acetato de isopropilo (0.60 mL) se agregó 5 veces cada 10 minutos a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 24 horas. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se secó a temperatura ambiente durante 15 horas para dar el compuesto de título (264 mg) como cristales (análisis elemental encontrado; C: 61.93%, H: 7.29%, N: 7.43%, F: 4.98%, S: 2.75%).

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.12 (1H, s), 9.35 (1H, br s), 7.28 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.19

(2H, d, J = 8.8 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.12 (1H, s), 5.41-5.35 (1H, m), 4.90-4.82 (0.4H, m), 4.57 (1H, br s), 3.84-3.75 (2.2H, m), 3.73-3.60 (5H, m), 3.59-3.52 (2.2H, m), 3.48-3.40 (3H, m), 3.20-3.11 (3H, m), 2.97-2.88 (1.5H, m), 2.78 (2H, s), 2.75-2.66 (1.5H, m), 2.66-2.63 (0.6H, m), 2.63-2.60 (1H, m), 2.47-2.44 (1.6H, m), 2.44-2.30 (9H, m), 2.26-2.20 (2H, m), 2.14-2.00 (8H, m), 2.00-1.93 (4H, m), 1.86-1.78 (2H, m), 1.77-1.70 (2H, m), 1.58-1.50 (3H, m), 1.47-1.33 (4H, m), 1.17 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.15-1.13 (0.6H, m), 1.08-1.03 (7H, m), 0.86 (7H, s), 0.56 (4H, s);

MS (m/z): 968 (M+H)⁺.

Los cristales obtenidos se midieron usando un difractor de rayos X de polvo (MiniFlex600-C, fabricado por Rigaku Corporation), y los resultados se mostraron en la Figura 2. En la Figura 2 que muestra el patrón de difracción de difractor de rayos X de polvo (CuK α , λ =0.154 nm (1.54 ángstroms), velocidad de escaneo=10°/minutos), los picos característicos de los presentes cristales se muestran en el Cuadro 2.

CUADRO 2

Pico No.	2 θ	valor d	intensidad relativa	Pico No.	2 θ	valor d	intensidad relativa
1	2.21	39.88	100	6	20.41	4.35	31
2	12.04	7.35	26	7	22.42	3.96	28
3	14.87	5.95	40	8	23.19	3.83	30
4	17.69	5.01	35	9	24.13	3.69	21
5	18.93	4.68	32	10	27.98	3.19	13

<Ejemplo CK1> Mono-10-camforsulfonato de 3-{7-[(1-{[(4R)-2'-Fluoro-4'-{[2-[(4R)-4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}](3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]carbonil}piperidin-4-il)amino]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona

El compuesto (300 mg) obtenido en el Ejemplo BK9 se disolvió en acetonitrilo (6.0 mL), solución de ácido 10-canforsulfónico (72.1 mg) se agregó a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 27 horas. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, y se secó a temperatura ambiente durante 15 horas para dar el compuesto de título (352 mg) como cristales (análisis elemental encontrado; C: 62.46%, H: 7.15%, N: 7.15%, F: 6.19%, S: 2.68%).

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 11.09 (1H, s), 10.51 (1H, br s), 7.35-7.26 (0.3H, m), 7.21-7.13 (3H, m), 6.93-6.87 (2.2H, m), 6.80 (2H, d, J = 8.8 Hz), 5.94 (1H, s), 5.33 (1H, br s), 4.46 (1H, br s), 4.07 (1H, br s), 3.80-3.72 (1.5H, m), 3.70 (3H, s), 3.59-3.52 (2.5H, m), 3.46 (2H, s), 3.11 (1H, s), 2.97-2.87 (2.5H, m), 2.86 (0.6H, s), 2.84 (0.7H, s), 2.75-2.58 (4.7H, m), 2.41-2.28 (6H, m), 2.27-2.18 (3.2H, m), 2.13-2.03 (4.4H, m), 2.03-1.96 (2.3H, m), 1.95-1.90 (1.8H, m), 1.89-1.82 (2.3H, m),

1.82-1.80 (1H, m), 1.80-1.77 (1H, m), 1.77-1.70 (1H, m), 1.70-1.59 (1.2H, m), 1.57-1.49 (2.3H, m), 1.42-1.35 (1.5H, m), 1.30-1.22 (2.3H, m), 1.16-1.14 (0.4H, m), 1.05 (5.8H, d, J = 6.5 Hz), 0.92-0.87 (5.4H, m), 0.74 (3H, s), 0.56 (3H, s);

MS (m/z): 986 (M+H)⁺.

- 5 Los cristales obtenidos se midieron usando un difractómetro de rayos X de polvo (MiniFlex600-C, fabricado por Rigaku Corporation), y los resultados se mostraron en la Figura 3. En la Figura 3 que muestra el patrón de difracción de difractómetro de rayos X de polvo (CuK α , λ =0.154 nm (1.54 ángstroms), velocidad de escaneo=10°/minutos), los picos característicos de los presentes cristales se muestran en el Cuadro 3.

10

CUADRO 3

Pico No.	2 θ	valor d	intensidad relativa	Pico No.	2 θ	valor d	intensidad relativa
1	3.89	22.69	100	6	13.15	6.73	24
2	6.81	12.96	16	7	15.97	5.55	46
3	7.68	11.51	47	8	16.81	5.27	45
4	8.20	10.78	25	9	18.58	4.77	46
5	10.28	8.60	18	10	23.56	3.77	24

<Ejemplo CL1> Monoetanosulfonato de 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona

- 15 El compuesto (3.0 g) obtenido en el Ejemplo BY7 se disolvió en acetonitrilo (45.0 mL), una solución de ácido etanosulfónico en acetonitrilo (0.21 mol/L; 15.0 mL) se agregó a 40°C durante 3 horas, y la mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora. Sucesivamente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se secó a 40°C durante 18 horas para dar el compuesto de título (3.0 g) como cristales (análisis elemental encontrado;
- 20 C: 61.97%, H: 7.00%, N: 9.02%, F: 5.34%, S: 2.89%).

- ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 11.10 (1H, br s), 9.33 (1H, br s), 7.28 (2.5H, d, J = 8.2 Hz), 7.19 (2.5H, d, J = 8.8 Hz), 7.07 (2.5H, d, J = 8.2 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.82 (2.5H, d, J = 8.9 Hz), 6.52 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.12 (1.1H, s), 6.05 (1H, s), 5.33-5.30 (1.1H, m), 4.15 (1.6H, br s), 3.90-3.79 (1.7H, m), 3.71 (3.1H, s), 3.62-3.49 (4H, m), 3.45 (4.1H, s), 3.41-3.36 (1.5H, m), 3.17-3.10 (4.1H, m), 2.94-2.88 (1.1H, m), 2.71-2.59 (2.3H, m), 2.48-2.44 (0.7H, m), 2.44-2.40 (1H, m), 2.40-2.30 (5H, m), 2.26-2.19 (0.5H, m), 2.15-2.07 (2.1H, m), 2.05-1.93 (2H, m), 1.86-1.78 (0.5H, m), 1.77-1.70 (0.5H, m), 1.57-1.50 (2H, m), 1.47-1.33 (2H, m), 1.15-1.14 (0.5H, m), 1.08-1.03 (6.5H, m), 0.86 (6.5H, s), 0.56 (6.5H, s);
- 25

MS (m/z): 969 (M+H)⁺.

Los cristales obtenidos se midieron usando un difractómetro de rayos X de polvo (MiniFlex600-C, fabricado por Rigaku Corporation), y los resultados se mostraron en la Figura 4. En la Figura 4 que muestra el patrón de difracción de difractómetro de rayos X de polvo (CuK α , λ =0.154 nm (1.54 ángstroms), velocidad de escaneo=10°/minutos), los picos característicos de los presentes cristales se muestran en el Cuadro 4.

CUADRO 4

Pico No.	2 θ	valor d	intensidad relativa	Pico No.	2 θ	valor d	intensidad relativa
1	2.27	38.85	44	6	15.80	5.60	74
2	8.18	10.80	70	7	16.91	5.24	94
3	9.88	8.94	74	8	17.77	4.99	72
4	13.09	6.76	59	9	18.87	4.70	73
5	14.57	6.08	100	10	20.14	4.41	80

<Ejemplo CM1> Monosalicilato de 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona

El compuesto (50 mg) obtenido en el Ejemplo BY7 se disolvió en acetonitrilo (1.5 mL), y se agregó una solución de ácido salicílico en acetonitrilo (0.10 mol/L; 0.050 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Sucesivamente, se agregó una solución de ácido salicílico en acetonitrilo (0.10 mol/L; 0.45 mL) durante 8 horas, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se secó a 40°C para dar el compuesto de título (55 mg) como cristales (análisis elemental encontrado; C: 65.12%, H: 6.92%, N: 8.80%, F: 5.18%, S: 0.00%).

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 11.09 (1H, s), 7.76-7.44 (1H, m), 7.44-7.37 (1H, m), 7.26 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.89-6.79 (5H, m), 6.48 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.11 (1H, br s), 5.94 (1H, br s), 5.33-5.28 (1H, m), 3.86-3.79 (2.4H, m), 3.70 (3.3H, s), 3.62-3.50 (5H, m), 3.46-3.40 (5H, m), 2.95-2.86 (1.3H, m), 2.71-2.59 (4.2H, m), 2.45-2.29 (7.4H, m), 2.26-2.19 (1.4H, m), 2.13-2.07 (2.2H, m), 2.06-1.99 (1.3H, m), 1.96-1.78 (4.5H, m), 1.77-1.70 (1.2H, m), 1.58-1.50 (2.2H, m), 1.41-1.30 (2.2H, m), 1.15 (0.4H, s), 1.06 (3H, s), 0.86 (6H, s), 0.56 (3H, s);

MS (m/z): 969 (M+H)⁺.

Los cristales obtenidos se midieron usando un difractómetro de rayos X de polvo (MiniFlex600-C, fabricado por Rigaku Corporation), y los resultados se mostraron en la Figura 5. En la Figura 5 que muestra el patrón de difracción de difractómetro de rayos X de polvo (CuK α , λ =0.154

nm (1.54 ángstroms), velocidad de escaneo=10°/minutos), los picos característicos de los presentes cristales se muestran en el Cuadro 5.

CUADRO 5

Pico No.	2θ	valor d	intensidad relativa	Pico No.	2θ	valor d	intensidad relativa
1	2.20	40.15	100	6	16.98	5.22	79
2	4.34	20.37	53	7	18.09	4.90	75
3	9.45	9.35	45	8	20.20	4.39	70
4	10.97	8.06	45	9	21.32	4.16	67
5	13.23	6.69	39	10	25.19	3.53	44

<Ejemplo CN1> Monobencenosulfonato de 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]etil}{(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona

El compuesto (50 mg) obtenido en el Ejemplo BY7 se disolvió en acetonitrilo (1.5 mL), y se agregó una solución de monohidrato de ácido bencenosulfónico en acetonitrilo (0.10 mol/L; 0.10 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Sucesivamente, una solución de monohidrato de ácido bencenosulfónico en acetonitrilo (0.10 mol/L; 0.15 mL) se agregó durante 4 horas, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Además, una solución de monohidrato de ácido bencenosulfónico en acetonitrilo (0.10 mol/L; 0.25 mL) se agregó a 40°C durante 2 horas, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se secó a 40°C para dar el compuesto de título (51 mg) como cristales (análisis elemental encontrado; C: 62.46%, H: 6.75%, N: 8.53%, F: 4.99%, S: 2.74%).

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.10 (1H, s), 9.31 (1H, br s), 7.62-7.57 (2H, m), 7.34-7.25 (5H, m), 7.19 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.52 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.12 (1H, s), 6.05 (1H, s), 5.35-5.28 (1H, m), 4.15 (2H, br s), 3.89-3.80 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.60-3.50 (4H, m), 3.49-3.41 (4H, m), 3.19-3.06 (4H, m), 2.96-2.86 (1H, m), 2.71-2.58 (3H, m), 2.46 (1H, s), 2.44-2.29 (6H, m), 2.27-2.19 (1H, m), 2.15-2.07 (3H, m), 2.06-1.93 (3H, m), 1.86-1.78 (1H, m), 1.77-1.70 (1H, m), 1.58-1.50 (2H, m), 1.47-1.34 (2H, m), 1.06 (3H, s), 0.86 (6H, s), 0.56 (3H, s);

MS (m/z): 969 (M+H)⁺.

Los cristales obtenidos se midieron usando un difractómetro de rayos X de polvo (MiniFlex600-C, fabricado por Rigaku Corporation), y los resultados se mostraron en la Figura 6. En la Figura 6 que muestra el patrón de difracción de difractómetro de rayos X de polvo (CuKα, λ=0.154 nm (1.54 ángstroms), velocidad de escaneo=10°/minutos), los picos característicos de los presentes

cristales se muestran en el Cuadro 6.

CUADRO 6

Pico No.	2 θ	valor d	intensidad relativa	Pico No.	2 θ	valor d	intensidad relativa
1	2.19	40.35	100	6	14.99	5.91	13
2	8.87	9.97	10	7	17.84	4.97	21
3	10.86	8.14	17	8	20.62	4.30	12
4	12.55	7.05	13	9	21.43	4.14	13
5	13.05	6.78	13	10	25.27	3.52	10

<Ejemplo CO1> Mono-10-camforsulfonato de 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[2-[(4R)-4-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]etil}{(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-2,3,4,5-tetrahidro[bifenil]-4-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]-2-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-1(2H)-il}piperidina-2,6-diona

El compuesto (50 mg) obtenido en el Ejemplo BY7 se disolvió en acetonitrilo (1.5 mL), y se agregó una solución de ácido 10-canforsulfónico en acetonitrilo (0.10 mol/L; 0.10 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Sucesivamente, una solución de ácido 10-canforsulfónico en acetonitrilo (0.10 mol/L; 0.40 mL) se agregó a 40°C durante 8 horas, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, y se secó a 40°C para dar el compuesto de título (59 mg) como cristales (análisis elemental encontrado; C: 63.38%, H: 7.06%, N: 8.09%, F: 4.78%, S: 2.62%).

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 11.10 (1H, s), 9.31 (1H, br s), 7.28 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.52 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.12 (1H, s), 6.05 (0.5H, s), 5.35-5.30 (1H, m), 4.15 (2H, br s), 3.88-3.80 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.61-3.51 (4H, m), 3.48-3.41 (4H, m), 3.18-3.07 (4.7H, m), 2.95-2.87 (1.5H, m), 2.86 (0.5H, s), 2.83 (0.5H, s), 2.74-2.59 (4.5H, m), 2.44-2.30 (9H, m), 2.26-2.20 (3H, m), 2.14-2.08 (4H, m), 2.05-2.00 (2H, m), 2.00-1.94 (3H, m), 1.93 (1.5H, d, J = 4.6 Hz), 1.88-1.78 (4.5H, m), 1.77 (0.8H, s), 1.77-1.70 (2.3H, m), 1.58-1.50 (3.7H, m), 1.47-1.34 (5H, m), 1.29-1.23 (3.6H, m), 1.16-1.13 (1H, m), 1.06 (7H, d, J = 7.4 Hz), 0.86 (7H, s), 0.74 (4H, s), 0.56 (3H, s);

MS (m/z): 969 (M+H)⁺.

Los cristales obtenidos se midieron usando un difractómetro de rayos X de polvo (MiniFlex600-C, fabricado por Rigaku Corporation), y los resultados se mostraron en la Figura 7. En la Figura 7 que muestra el patrón de difracción de difractómetro de rayos X de polvo (CuK α , λ =0.154 nm (1.54 ángstroms), velocidad de escaneo=10°/minutos), los picos característicos de los presentes cristales se muestran en el Cuadro 7.

CUADRO 7

Pico No.	2θ	valor d	intensidad relativa	Pico No.	2θ	valor d	intensidad relativa
1	2.20	40.08	71	6	15.23	5.81	77
2	7.82	11.29	43	7	16.49	5.37	100
3	11.05	8.00	45	8	17.86	4.96	55
4	12.42	7.12	89	9	20.15	4.40	57
5	13.34	6.63	61	10	24.36	3.65	44

Los datos fisicoquímicos de los compuestos descritos en los Ejemplos se muestran a continuación en el Cuadro 8 al Cuadro 57.

En los Cuadros, Ej. indica el número de ejemplo, y Datos indica los datos fisicoquímicos.

5 Otras abreviaturas usadas en el texto tienen los siguientes significados:

Boc: grupo terc-butoxicarbonilo

tBu: grupo terc-butilo

CUADRO 8

Ej.	Datos
A1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.32–1.38 (3H, m), 2.66 (1H, s), 2.72 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.05 (1H, s), 3.12 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.83 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.91 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.24–4.32 (2H, m). MS m/z : 224 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
A2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (1.5H, s), 0.71 (1.5H, s), 1.00–1.05 (3H, m), 1.25 (1.5H, s), 1.27 (1.5H, s), 1.87 (0.5H, d, $J = 14.0$ Hz), 1.92–2.00 (0.5H, m), 2.03–2.12 (1H, m), 2.38–2.43 (0.5H, m), 2.54–2.60 (0.5H, m), 2.61–2.73 (1H, m), 3.51 (0.5H, s), 3.52 (0.5H, s), 3.64–3.74 (1H, m), 3.76–3.86 (1H, m), 3.89–4.00 (2H, m), 7.26–7.32 (1H, m), 7.34–7.41 (3H, m). MS m/z : 336 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
A3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.67 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.53–1.76 (4H, m), 2.10–2.18 (2H, m), 2.25–2.32 (1H, m), 2.45–2.54 (1H, m), 3.74–3.79 (2H, m), 7.21–7.25 (2H, m), 7.28–7.32 (2H, m). MS m/z : 268 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
A4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.47–1.70 (4H, m), 2.06–2.15 (2H, m), 2.16–2.24 (2H, m), 2.33–2.42 (1H, m), 4.12–4.19 (2H, m), 4.30–4.38 (1H, m), 6.95–7.01 (2H, m), 7.80–7.85 (2H, m), 9.87 (1H, s).
A5	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.39–1.71 (7H, m), 1.74–1.84 (1H, m), 2.02–2.21 (6H, m), 2.24–2.47 (3H, m), 3.50 (2H, s), 3.73–3.77 (2H, m), 4.10–4.21 (3H, m), 6.79 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 528 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
A6	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 1.17–1.21 (9H, m), 1.17 (3H, s), 1.43–1.78 (8H, m), 2.04–2.24 (6H, m), 2.38–2.47 (1H, m), 2.47–2.60 (1H, m), 3.02–3.17 (1H, m), 3.64–3.73 (2H, m), 4.15–4.26 (2H, m), 4.45 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 6.77 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.82 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 584 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
B1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65–0.73 (3H, m), 0.93–1.00 (3H, m), 1.26–1.29 (3H, m), 1.93–2.18 (2H, m), 2.39–2.75 (2H, m), 3.51–3.55 (1H, m), 3.65–3.96 (4H, m), 7.21–7.27 (2H, m), 7.39 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).
B2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.67 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.47–1.79 (4H, m), 2.08–2.18 (2H, m), 2.27–2.34 (1H, m), 2.46–2.55 (1H, m), 3.75–3.80 (2H, m), 7.15–7.20 (2H, m), 7.31 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 318 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
B3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.40–1.73 (7H, m), 1.75–1.84 (1H, m), 2.03–2.21 (6H, m), 2.26–2.47 (3H, m), 3.51 (2H, s), 3.74–3.78 (2H, m), 4.10–4.20 (3H, m), 6.79 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 578 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .

CUADRO 9

Ej.	Datos
B4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.63 (3H, s), 1.12–1.19 (9H, m), 1.17 (3H, s), 1.27 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.40–1.81 (8H, m), 2.02–2.22 (6H, m), 2.30–2.40 (1H, m), 2.47–2.65 (1H, m), 3.02–3.13 (1H, m), 3.67–3.73 (2H, m), 4.09–4.21 (3H, m), 4.29 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.40 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.76 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.11–7.15 (2H, m), 7.21–7.25 (2H, m). MS m/z : 662 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
B5	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 1.12–1.20 (9H, m), 1.17 (3H, s), 1.43–1.83 (8H, m), 2.03–2.23 (6H, m), 2.38–2.47 (1H, m), 2.48–2.64 (1H, m), 3.02–3.15 (1H, m), 3.66–3.75 (2H, m), 4.13–4.22 (1H, m), 4.29 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.40 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.76 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.11–7.16 (2H, m), 7.21–7.26 (2H, m). MS m/z : 634 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
C1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23–1.30 (4H, m), 1.37–1.65 (5H, m), 1.67–1.77 (2H, m), 1.82–1.94 (1H, m), 2.24 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.95–4.02 (1H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz).
C2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10–1.23 (2H, m), 1.27 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.53–1.69 (2H, m), 1.85–1.98 (3H, m), 2.14–2.22 (2H, m), 2.25 (2H, d, J = 6.7 Hz), 4.15 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.28–4.38 (1H, m), 7.03 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.84 (1H, s). MS m/z : 325 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
C3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65–0.72 (3H, m), 1.02 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.24–1.27 (3H, m), 1.80–2.10 (2H, m), 2.37–2.74 (2H, m), 3.48–3.52 (1H, m), 3.67–3.85 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.89–3.98 (2H, m), 6.87–6.92 (2H, m), 7.24 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z : 332 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
C4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.72 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.73–1.84 (2H, m), 2.27–2.32 (1H, m), 2.38–2.53 (3H, m), 3.76–3.84 (5H, m), 6.89–6.94 (2H, m), 7.27–7.31 (2H, m). MS m/z : 260 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
C5	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.67 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.49–1.76 (4H, m), 2.10–2.22 (2H, m), 2.27–2.34 (1H, m), 2.46–2.55 (1H, m), 3.72–3.84 (2H, m), 3.81 (3H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z : 264 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
C6	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.67 (3H, s), 1.01–1.22 (5H, m), 1.26 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.40–2.50 (17H, m), 3.46 (2H, s), 3.74–3.80 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.03–4.18 (3H, m), 6.82–6.88 (3H, m), 6.92–6.98 (1H, m), 7.15–7.21 (3H, m). MS m/z : 572 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
C7	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.05–1.21 (14H, m), 1.27 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.48–2.25 (14H, m), 2.54–2.70 (1H, m), 3.11–3.22 (1H, m), 3.67–3.77 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.05–4.21 (4H, m), 4.36–4.43 (1H, m), 4.58–4.62 (1H, m), 6.74–6.86 (4H, m), 6.91–6.96 (1H, m), 7.09–7.20 (2H, m). MS m/z : 656 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .

CUADRO 10

Ej.	Datos
C8	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.07–1.22 (14H, m), 1.42–2.23 (13H, m), 2.29 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.56–2.69 (1H, m), 3.11–3.21 (1H, m), 3.70–3.77 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.06–4.13 (1H, m), 4.17 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 4.39 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.76–6.86 (4H, m), 6.92–6.94 (1H, m), 7.10–7.16 (2H, m). MS m/z : 628 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
D1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.67 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.40–1.68 (7H, m), 1.74–1.83 (1H, m), 2.02–2.20 (6H, m), 2.27–2.37 (2H, m), 2.41–2.49 (1H, m), 3.49 (2H, s), 3.71–3.80 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.09–4.19 (3H, m), 6.79 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 524 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
D2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.12–1.18 (12H, m), 1.23–1.30 (3H, m), 1.41–1.80 (12H, m), 2.02–2.23 (5H, m), 2.29–2.39 (1H, m), 2.53–2.71 (1H, m), 3.03–3.17 (1H, m), 3.67–3.78 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.27 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 4.40 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.75 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.80–6.88 (4H, m), 7.12 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 608 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
D3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.10–1.19 (12H, m), 1.42–1.80 (8H, m), 2.04–2.23 (6H, m), 2.37–2.47 (1H, m), 2.52–2.74 (1H, m), 3.03–3.16 (1H, m), 3.67–3.78 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.13–4.22 (1H, m), 4.27 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.40 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.75 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.80–6.88 (4H, m), 7.12 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 580 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
E1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.15 (9H, br s), 1.16 (3H, s), 1.27 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.41–1.80 (8H, m), 2.02–2.23 (6H, m), 2.34 (1H, tt, $J = 11.3, 3.8$ Hz), 2.53–2.74 (1H, m), 3.03–3.16 (1H, m), 3.65–3.78 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.11–4.20 (1H, m), 4.14 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.27 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.40 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.75 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.82 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 608 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
E2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.08–1.20 (12H, m), 1.40–1.79 (8H, m), 2.03–2.24 (6H, m), 2.38–2.47 (1H, m), 2.56–2.69 (1H, m), 3.05–3.15 (1H, m), 3.68–3.77 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.11–4.21 (1H, m), 4.27 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.40 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.75 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.80–6.88 (4H, m), 7.12 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 580 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
F1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 1.06–1.27 (12H, m), 1.42–2.23 (14H, m), 2.37–2.48 (1H, m), 2.58–2.73 (1H, m), 3.02–3.15 (1H, m), 3.66–3.77 (2H, m), 4.13–4.22 (1H, m), 4.30 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.42 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.73–6.80 (4H, m), 6.87 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.07 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 566 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

CUADRO 11

Ej.	Datos
F2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.13–1.18 (12H, m), 1.27 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.40–1.68 (7H, m), 1.69–1.80 (1H, m), 2.02–2.21 (6H, m), 2.30–2.39 (1H, m), 2.58–2.73 (1H, m), 3.01–3.14 (1H, m), 3.67–3.77 (2H, m), 4.09–4.21 (3H, m), 4.30 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.41 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 5.08 (1H, s), 6.73–6.79 (4H, m), 6.87 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.07 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 594 (M+H) $^+$.
F3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 1.07–1.18 (9H, m), 1.16 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.32–1.36 (6H, m), 1.40–1.79 (8H, m), 2.04–2.22 (6H, m), 2.29–2.40 (1H, m), 2.57–2.75 (1H, m), 3.03–3.16 (1H, m), 3.66–3.79 (2H, m), 4.10–4.20 (3H, m), 4.28 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.38 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.48–4.58 (1H, m), 6.75 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.81 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 636 (M+H) $^+$.
F4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 1.07–1.18 (9H, m), 1.16 (3H, s), 1.34 (6H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.42–1.82 (8H, m), 2.04–2.23 (6H, m), 2.37–2.46 (1H, m), 2.58–2.76 (1H, m), 3.05–3.16 (1H, m), 3.67–3.78 (2H, m), 4.12–4.21 (1H, m), 4.28 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.39 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.47–4.58 (1H, m), 6.76 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.81 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 608 (M+H) $^+$.
G1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.62 (3H, s), 1.13–1.20 (12H, m), 1.27 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.41–1.80 (8H, m), 2.00–2.21 (6H, m), 2.30–2.40 (1H, m), 2.49–2.61 (1H, m), 3.00–3.12 (1H, m), 3.63–3.77 (2H, m), 4.09–4.22 (3H, m), 4.36 (2H, s), 6.78 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 726 (M+H) $^+$.
G2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.70 (3H, s), 1.11–1.20 (12H, m), 1.27 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.40–1.80 (8H, m), 1.99–2.21 (10H, m), 2.30–2.39 (1H, m), 2.64–2.78 (1H, m), 3.07–3.19 (1H, m), 3.24–3.31 (4H, m), 3.65–3.81 (2H, m), 4.09–4.18 (3H, m), 4.21 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.41 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.49 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.72 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 647 (M+H) $^+$.
G3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.70 (3H, s), 1.10–1.20 (12H, m), 1.42–1.81 (8H, m), 1.99–2.22 (10H, m), 2.36–2.45 (1H, m), 2.62–2.80 (1H, m), 3.06–3.20 (1H, m), 3.25–3.32 (4H, m), 3.65–3.81 (2H, m), 4.11–4.26 (2H, m), 4.41 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.49 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.72 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 619 (M+H) $^+$.

CUADRO 12

Ej.	Datos
H1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.08–1.26 (12H, m), 1.42–1.80 (8H, m), 2.00–2.28 (7H, m), 2.57–2.69 (1H, m), 2.96 (6H, s), 3.05–3.16 (1H, m), 3.68–3.75 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.13–4.20 (1H, m), 4.23–4.30 (1H, m), 4.37–4.44 (1H, m), 6.72–6.76 (2H, m), 6.80–6.89 (4H, m), 7.10–7.15 (2H, m), 7.98–8.03 (1H, m). MS m/z : 686 (M+H) ⁺ .
I1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.69 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.39–1.81 (8H, m), 2.00–2.11 (3H, m), 2.12–2.20 (2H, m), 2.24–2.37 (2H, m), 2.71–2.81 (1H, m), 3.20–3.31 (1H, m), 3.70–3.85 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.09–4.18 (1H, m), 4.13 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.48 (2H, s), 5.98 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.46 (1H, dd, $J = 6.7, 4.9$ Hz), 6.75 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.89 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.24–7.29 (1H, m), 8.08 (1H, dd, $J = 4.9, 1.8$ Hz). MS m/z : 601 (M+H) ⁺ .
I2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.69 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.39–1.81 (8H, m), 2.02–2.22 (5H, m), 2.22–2.33 (1H, m), 2.34–2.44 (1H, m), 2.70–2.82 (1H, m), 3.19–3.30 (1H, m), 3.72–3.87 (5H, m), 4.10–4.20 (1H, m), 4.49 (2H, s), 5.98 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.42–6.50 (1H, m), 6.75 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.89 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.18–7.31 (3H, m), 8.07–8.11 (1H, m). MS m/z : 573 (M+H) ⁺ .
J1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, s), 2.87 (2H, s), 3.68 (3H, s), 6.98 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.84 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 9.92 (1H, s).
J2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.68 (3H, s), 1.18 (9H, s), 1.58–1.67 (3H, m), 1.78–1.81 (1H, m), 2.13–2.16 (2H, m), 2.29–2.32 (1H, m), 2.45–2.47 (1H, m), 2.82 (2H, s), 3.54 (2H, s), 3.66 (3H, s), 3.73–3.83 (5H, m), 6.84–6.91 (6H, m), 7.04 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).
J3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 1.11–1.21 (18H, m), 1.53–1.79 (4H, m), 2.07–2.23 (2H, m), 2.57–2.70 (1H, m), 2.84 (2H, s), 3.09–3.22 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.69–3.76 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.28 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.46 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.80–6.92 (8H, m), 7.06 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).
J4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.10–1.33 (18H, m), 1.51–1.67 (3H, m), 1.71–1.80 (1H, m), 2.06–2.21 (2H, m), 2.58–2.72 (1H, m), 2.87 (2H, s), 3.06–3.15 (1H, m), 3.70–3.75 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.27 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.48 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.79–6.94 (8H, m), 7.11–7.15 (4H, m). MS m/z : 630 (M+H) ⁺ .
K1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20–1.25 (1H, m), 1.37–1.63 (5H, m), 1.66–1.75 (2H, m), 1.83–1.97 (1H, m), 2.31 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.94–4.02 (1H, m), 5.12 (2H, s), 7.29–7.41 (5H, m).

CUADRO 13

Ej.	Datos
K2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09–1.23 (2H, m), 1.44–1.57 (2H, m), 1.82–1.97 (3H, m), 2.10–2.20 (2H, m), 2.31 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 4.22–4.32 (1H, m), 5.13 (2H, s), 6.93–6.99 (2H, m), 7.31–7.41 (5H, m), 7.78–7.84 (2H, m), 9.87 (1H, s). MS m/z : 353 (M+H) ⁺ .
K3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.67 (3H, s), 1.04–1.20 (5H, m), 1.36–1.91 (9H, m), 2.07–2.17 (4H, m), 2.25–2.33 (3H, m), 2.39–2.49 (1H, m), 3.48 (2H, s), 3.70–3.83 (5H, m), 4.03–4.14 (1H, m), 5.12 (2H, s), 6.75–6.80 (2H, m), 6.82–6.87 (2H, m), 7.02–7.07 (2H, m), 7.16–7.21 (2H, m), 7.31–7.40 (5H, m). MS m/z : 600 (M+H) ⁺ .
K4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 1.06–1.18 (5H, m), 1.39–1.66 (5H, m), 1.68–1.77 (1H, m), 1.82–2.02 (6H, m), 2.06–2.31 (7H, m), 2.45–2.54 (2H, m), 3.29 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.36 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.68–3.78 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.05–4.14 (1H, m), 5.12 (2H, s), 6.76 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.29–7.40 (5H, m). MS m/z : 696 (M+H) ⁺ .
K5	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.67 (3H, s), 1.07–1.26 (5H, m), 1.42–2.31 (19H, m), 2.47–2.56 (2H, m), 3.28–3.41 (2H, m), 3.69–3.79 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.07–4.17 (1H, m), 6.74–6.80 (2H, m), 6.81–6.87 (2H, m), 6.99–7.05 (2H, m), 7.11–7.16 (2H, m). MS m/z : 606 (M+H) ⁺ .
L1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.69 (3H, s), 1.10–1.18 (12H, m), 1.26 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.40–1.79 (8H, m), 2.02–2.22 (6H, m), 2.30–2.39 (1H, m), 2.64–2.77 (1H, m), 2.84 (3H, s), 3.04–3.18 (1H, m), 3.62–3.79 (3H, m), 4.09–4.20 (3H, m), 4.25 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.40 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.55 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.75 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 607 (M+H) ⁺ .
L2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.69 (3H, s), 1.09–1.20 (12H, m), 1.43–1.79 (8H, m), 2.05–2.23 (6H, m), 2.37–2.46 (1H, m), 2.64–2.79 (1H, m), 2.84 (3H, s), 3.04–3.18 (1H, m), 3.65–3.80 (2H, m), 4.12–4.22 (1H, m), 4.26 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.40 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.56 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.75 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 579 (M+H) ⁺ .
M1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.67 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.49–1.76 (4H, m), 2.10–2.22 (2H, m), 2.27–2.34 (1H, m), 2.46–2.55 (1H, m), 3.72–3.84 (2H, m), 3.81 (3H, s), 6.86 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).
M2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.67 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.57–1.70 (3H, m), 1.72–1.81 (1H, m), 2.16 (1H, dd, $J = 14.0, 2.4$ Hz), 2.35 (1H, dd, $J = 14.0, 2.4$ Hz), 2.71–2.82 (1H, m), 3.17–3.27 (1H, m), 3.75–3.83 (5H, m), 5.39 (1H, br s), 6.89 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 402 (M+H) ⁺ .

CUADRO 14

Ej.	Datos
M3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.67 (3H, s), 1.01 (3H, s), 1.02 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.51–1.79 (4H, m), 2.04–2.18 (2H, m), 2.29–2.43 (4H, m), 3.72–3.84 (5H, m), 6.86 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 9.2$ Hz). MS m/z : 388 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
M4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.40–1.65 (7H, m), 1.67–1.77 (1H, m), 1.81–1.91 (1H, m), 2.02–2.39 (10H, m), 3.39 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 3.43 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 3.65–3.80 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.09–4.21 (1H, m), 4.14 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.76 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.81 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 9.2$ Hz). MS m/z : 648 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
M5	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.41–1.78 (8H, m), 1.82–1.93 (1H, m), 2.04–2.37 (9H, m), 2.43 (1H, tt, $J = 11.3, 3.6$ Hz), 3.39 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 3.43 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 3.65–3.82 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.13–4.22 (1H, m), 6.77 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.81 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.6$ Hz). MS m/z : 620 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
N1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 1.07–1.34 (12H, m), 1.53–1.80 (4H, m), 2.07–2.23 (2H, m), 2.58–2.70 (1H, m), 3.11–3.22 (1H, m), 3.69–3.80 (5H, m), 4.26 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 4.48 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.78–6.95 (8H, m), 7.14 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.44 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 608 [$\text{M}(79\text{Br})+\text{H}$] ⁺ , 610 [$\text{M}(81\text{Br})+\text{H}$] ⁺ .
N2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.06–1.34 (13H, m), 1.51–1.80 (3H, m), 1.98–2.24 (2H, m), 2.53–2.75 (1H, m), 3.08–3.20 (7H, m), 3.68–3.82 (5H, m), 4.27 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 4.44 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 6.79–6.93 (8H, m), 7.04–7.08 (2H, m), 7.10–7.16 (2H, m). MS m/z : 621 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
O1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.69 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.37–1.81 (8H, m), 2.02–2.11 (3H, m), 2.12–2.21 (2H, m), 2.23–2.38 (2H, m), 2.73–2.85 (1H, m), 3.37–3.49 (1H, m), 3.71–3.86 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.09–4.19 (1H, m), 4.14 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.32 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.58 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.72 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.12 (2H, s). MS m/z : 620 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
O2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.69 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.38–1.82 (8H, m), 2.01–2.21 (5H, m), 2.23–2.31 (1H, m), 2.41 (1H, tt, $J = 11.0, 3.7$ Hz), 2.73–2.85 (1H, m), 3.37–3.48 (1H, m), 3.71–3.86 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.10–4.20 (1H, m), 4.32 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 4.58 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 6.72 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.83–6.91 (4H, m), 7.18 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.12 (2H, s). MS m/z : 592 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
P1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (3H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.70 (3H, s), 3.76 (1H, q, $J = 7.4$ Hz), 7.05–7.07 (4H, m), 7.35 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.85 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 9.93 (1H, s).

CUADRO 15

Ej.	Datos
P2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.47-1.65 (6H, m), 1.69-1.77 (1H, m), 1.84-1.93 (1H, m), 2.05-2.16 (2H, m), 2.25-2.34 (1H, m), 2.35-2.41 (2H, m), 3.46 (2H, s), 3.67-3.79 (9H, m), 6.81 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.08-7.13 (4H, m), 7.26 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).
P3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.47-1.64 (6H, m), 1.71-1.74 (1H, m), 1.87-1.90 (1H, m), 2.08-2.13 (2H, m), 2.28-2.31 (1H, m), 2.37 (2H, s), 3.44-3.48 (2H, m), 3.68-3.79 (6H, m), 6.80 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.93 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.10-7.12 (4H, m), 7.28 (2H, d, $J = 8.6$ Hz). MS m/z : 642 (M+H) $^+$.
Q1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.67 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.57-1.68 (3H, m), 1.75-1.84 (1H, m), 2.10-2.19 (2H, m), 2.25-2.32 (1H, m), 2.40-2.48 (1H, m), 2.55 (3H, s), 3.57 (2H, s), 3.72-3.83 (5H, m), 3.87 (3H, s), 6.85 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.00-7.05 (2H, m), 7.19 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).
Q2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.33-1.36 (6H, m), 1.54-1.80 (4H, m), 2.10-2.21 (2H, m), 2.54 (3H, s), 2.70 (1H, br s), 3.18-3.23 (1H, m), 3.74-3.79 (5H, m), 3.89 (3H, s), 4.30 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 4.48 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.81-6.83 (4H, m), 7.11-7.13 (2H, m), 7.80 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).
Q3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.34 (6H, br s), 1.54-1.80 (4H, m), 2.13-2.19 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.70 (1H, br s), 3.22-3.26 (1H, m), 3.70-3.77 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.31 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 4.51 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.83-6.86 (4H, m), 7.12-7.14 (2H, m), 7.94 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).
Q4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.35 (6H, br s), 1.56-1.82 (4H, m), 2.14-2.21 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.72-2.74 (3H, m), 3.04 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.20-3.25 (1H, m), 3.73-3.79 (5H, m), 4.34 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 4.53 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.83-6.85 (4H, m), 7.15-7.19 (3H, m), 7.31 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.71 (2H, d, $J = 8.0$ Hz). MS m/z : 682 (M+H) $^+$.
R1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.99-3.07 (2H, m), 3.36-3.40 (1H, m), 3.63-3.67 (1H, m), 4.02-4.04 (1H, m), 4.18-4.21 (2H, m), 7.01-7.04 (4H, m), 7.29 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.84 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 9.92 (1H, s).

CUADRO 16

Ej.	Datos
R2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (6H, s), 1.17–1.19 (6H, m), 1.25 (3H, q, $J = 7.2$ Hz), 1.47–1.64 (3H, m), 1.71–1.75 (1H, m), 1.87–1.90 (1H, m), 2.07–2.13 (2H, m), 2.28–2.31 (1H, m), 2.37 (2H, s), 2.99–3.00 (2H, m), 3.35–3.39 (1H, m), 3.43–3.47 (2H, m), 3.61–3.64 (1H, m), 3.71–3.74 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.99–4.01 (1H, m), 4.19 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.81 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.09–7.11 (4H, m), 7.21 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).
R3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.92 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.21 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.44–1.57 (2H, m), 1.60–1.63 (1H, m), 1.70–1.73 (1H, m), 1.85–1.88 (1H, m), 2.07–2.10 (2H, m), 2.27–2.30 (1H, m), 2.37 (2H, s), 2.99–3.02 (1H, m), 3.11–3.15 (1H, m), 3.47–3.51 (3H, m), 3.60–3.63 (1H, m), 3.69–3.75 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.08–4.10 (1H, m), 6.81 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.09–7.12 (4H, m), 7.20 (2H, d, $J = 8.6$ Hz). MS m/z : 686 (M+H) ⁺ .
S1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22–1.31 (4H, m), 1.37–1.65 (5H, m), 1.66–1.76 (2H, m), 1.81–1.94 (1H, m), 2.24 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.95–4.02 (1H, m), 4.13 (2H, q, $J = 7.1$ Hz).
S2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13–1.31 (5H, m), 1.45–1.58 (2H, m), 1.78–1.92 (3H, m), 2.13–2.21 (2H, m), 2.24 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 4.14 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.04–5.15 (1H, m), 6.77 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 8.59 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 9.93 (1H, s). MS m/z : 292 (M+H) ⁺ .
S3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.15–1.28 (2H, m), 1.16 (3H, s), 1.27 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.39–2.39 (19H, m), 3.34–3.44 (2H, m), 3.66–3.78 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.14 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.87–4.97 (1H, m), 6.56 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.80 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS m/z : 663 (M+H) ⁺ .
S4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.17–2.39 (21H, m), 3.34–3.44 (2H, m), 3.67–3.77 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.87–4.97 (1H, m), 6.56 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.78–6.82 (2H, m), 7.10 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS m/z : 635 (M+H) ⁺ .
T1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.88 (6H, s), 1.06–1.19 (2H, m), 1.16 (3H, s), 1.38–2.36 (19H, m), 3.35–3.46 (2H, m), 3.66–3.78 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.04–4.14 (1H, m), 5.13 (2H, s), 6.75 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.80 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.31–7.40 (5H, m). MS m/z : 724 (M+H) ⁺ .
T2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.08–1.22 (2H, m), 1.16 (3H, s), 1.40–2.39 (19H, m), 3.35–3.46 (2H, m), 3.66–3.77 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.07–4.16 (1H, m), 6.76 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.81 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 634 (M+H) ⁺ .

CUADRO 17

Ej.	Datos
U1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.67 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.55–1.68 (3H, m), 1.73–1.83 (1H, m), 2.08–2.16 (2H, m), 2.26–2.32 (1H, m), 2.40–2.48 (1H, m), 3.50 (2H, s), 3.71–3.84 (5H, m), 5.03 (2H, s), 6.83–6.89 (4H, m), 7.07 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.25–7.45 (5H, m). MS m/z : 460 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
U2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 0.96–1.37 (6H, m), 1.50–1.81 (7H, m), 2.01–2.24 (2H, m), 2.49–2.81 (1H, m), 3.00–3.15 (1H, m), 3.64–3.77 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.21–4.44 (2H, m), 5.04 (2H, s), 6.11 (1H, t, $J = 56.7$ Hz), 6.77–6.94 (6H, m), 7.04–7.18 (2H, m), 7.30–7.47 (5H, m). MS m/z : 580 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
U3	MS m/z : 490 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
U4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05 (9H, s), 1.18–1.33 (2H, m), 1.40–1.76 (7H, m), 2.46 (3H, s), 3.90 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.98 (1H, brs), 7.99–7.47 (8H, m), 7.63 (4H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 7.9$ Hz).
U5	NMR (CDCl_3) δ : 1.05 (9H, s), 1.21–1.41 (2H, m), 1.48–1.74 (7H, m), 2.12 (3H, s), 2.49 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 4.01 (1H, brs), 7.34–7.47 (6H, m), 7.68 (4H, d, $J = 6.3$ Hz).
U6	NMR (CDCl_3) δ : 1.09 (9H, s), 1.34–1.47 (2H, m), 1.52–1.85 (6H, m), 1.96 (1H, m), 2.55 (1H, dd, $J = 12.7, 9.6$ Hz), 2.61 (3H, s), 2.79 (1H, dd, $J = 12.7, 4.7$ Hz), 4.04 (1H, brs), 7.34–7.49 (6H, m), 7.67 (4H, d, $J = 6.3$ Hz).
U7	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09 (9H, s), 1.34–1.46 (2H, m), 1.62–1.81 (6H, m), 2.12 (1H, m), 3.22 (1H, dd, $J = 14.1, 6.3$ Hz), 3.28 (3H, s), 3.45 (1H, dd, $J = 14.1, 6.3$ Hz), 4.00 (1H, brs), 5.15 (2H, s), 7.30–7.53 (11H, m), 7.62–7.69 (4H, m).
U8	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57–1.82 (8H, m), 2.21 (1H, m), 3.20 (1H, dd, $J = 14.3, 6.5$ Hz), 3.28 (3H, s), 3.43 (1H, dd, $J = 14.1, 5.9$ Hz), 4.02 (1H, brs), 5.15 (2H, s), 7.30–7.44 (5H, m).
U9	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33–1.36 (1H, m), 1.55–1.78 (8H, m), 2.14–2.24 (1H, m), 3.18 (1H, dd, $J = 14.3, 6.5$ Hz), 3.25 (3H, s), 3.41 (1H, dd, $J = 14.3, 6.5$ Hz), 3.97–4.02 (1H, m), 5.13 (2H, s), 7.27–7.42 (5H, m).
U10	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 0.93–1.36 (11H, m), 1.39–1.82 (6H, m), 2.02–2.25 (7H, m), 2.65 (1H, brs), 3.07 (1H, m), 3.16 (1H, dd, $J = 14.1, 6.3$ Hz), 3.26 (3H, s), 3.43 (1H, dd, $J = 14.1, 5.9$ Hz), 3.63–3.78 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.10 (1H, m), 4.21–4.40 (2H, m), 5.13 (2H, s), 6.10 (1H, t, $J = 56.5$ Hz), 6.74 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.79–6.90 (4H, m), 7.13 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.27–7.43 (5H, m). MS m/z : 819 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

CUADRO 18

Ej.	Datos
U11	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 0.93–1.37 (11H, m), 1.44–1.81 (6H, m), 1.99–2.25 (7H, m), 2.49–2.78 (2H, m), 2.93–3.14 (6H, m), 3.61–3.78 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.12 (1H, m), 4.22–4.42 (2H, m), 6.10 (1H, t, J = 56.5 Hz), 6.76 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.79–6.91 (4H, m), 7.06–7.19 (2H, m). MS m/z : 663 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
V1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.73–1.90 (1H, m), 2.06–2.17 (1H, m), 2.46–2.61 (5H, m), 6.02–6.11 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J = 7.7 Hz, 7.9 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 1.5 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 9.95 (1H, d, J = 1.8 Hz).
V2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.73–1.90 (1H, m), 2.06–2.17 (1H, m), 2.46–2.61 (5H, m), 6.02–6.11 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J = 7.7 Hz, 7.9 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 1.5 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 9.95 (1H, d, J = 1.8 Hz).
V3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.73–1.90 (1H, m), 2.06–2.17 (1H, m), 2.46–2.61 (5H, m), 6.02–6.11 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J = 7.7 Hz, 7.9 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 1.5 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 9.95 (1H, d, J = 1.8 Hz).
V4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.94 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.44–1.66 (3H, m), 1.48 (9H, s), 1.66–1.93 (3H, m), 2.02–2.16 (3H, m), 2.23–2.34 (1H, m), 2.34–2.50 (6H, m), 2.50–2.60 (1H, m), 3.46 (2H, dd, J = 16.4, 14.6 Hz), 3.64–3.80 (2H, m), 3.78 (3H, s), 5.88–5.94 (1H, m), 6.75–6.87 (4H, m), 7.03–7.13 (3H, m).
V5	MS m/z : 620 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
W1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.77–1.88 (1H, m), 2.13–2.21 (1H, m), 2.43–2.59 (5H, m), 6.27–6.31 (1H, m), 7.53 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.5 Hz), 9.98 (1H, s). MS m/z : 287 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
W2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.77–1.88 (1H, m), 2.13–2.21 (1H, m), 2.43–2.59 (5H, m), 6.27–6.31 (1H, m), 7.53 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.5 Hz), 9.98 (1H, s).
W3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.77–1.88 (1H, m), 2.13–2.21 (1H, m), 2.43–2.59 (5H, m), 6.27–6.31 (1H, m), 7.53 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.5 Hz), 9.98 (1H, s).
W4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.92 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.44–1.64 (11H, m), 1.69–1.92 (3H, m), 2.04–2.18 (3H, m), 2.24–2.56 (9H, m), 3.43–3.51 (2H, m), 3.65–3.75 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.08–6.11 (1H, m), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.06–7.11 (4H, m), 7.24 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z : 658 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
W5	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.35 (1H, t, J = 5.5 Hz), 1.40–1.64 (3H, m), 1.69–1.77 (1H, m), 1.83–1.93 (3H, m), 1.94–2.14 (4H, m), 2.25–2.40 (4H, m), 2.45–2.51 (2H, m), 3.42–3.52 (2H, m), 3.57–3.79 (7H, m), 6.09–6.13 (1H, m), 6.80 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.07–7.12 (4H, m), 7.26 (2H, d, J = 8.0 Hz). MS m/z : 588 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

CUADRO 19

Ej.	Datos
X1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.44–1.66 (4H, m), 1.67–1.79 (1H, m), 1.81–1.93 (1H, m), 1.94–2.22 (5H, m), 2.22–2.57 (6H, m), 3.04 (3H, s), 3.45 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.50 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.64–3.80 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.19 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 6.04–6.11 (1H, m), 6.80 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.06–7.13 (4H, m), 7.25 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 666 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
X2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.32–1.66 (4H, m), 1.56 (9H, s), 1.66–1.79 (1H, m), 1.79–1.93 (3H, m), 1.93–2.03 (1H, m), 2.03–2.14 (2H, m), 2.21–2.51 (12H, m), 3.38–3.54 (6H, m), 3.64–3.80 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.07–6.12 (1H, m), 6.80 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 7.9$ Hz). MS m/z : 756 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
Y1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.19–2.26 (1H, m), 2.62–2.74 (1H, m), 2.76–2.86 (1H, m), 2.89–2.97 (1H, m), 3.25 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.35–3.43 (5H, m), 3.98 (1H, br s), 4.81 (1H, br s), 5.17 (1H, dd, $J = 12.8, 5.5$ Hz), 6.32–6.36 (2H, m), 6.60 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.04 (1H, s). MS m/z : 362 ($\text{M}-\text{tBu}+\text{H}$) ⁺ .
Y2	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.92–2.02 (1H, m), 2.54–2.73 (2H, m), 2.83–3.05 (3H, m), 3.26–3.37 (5H, m), 5.28 (1H, dd, $J = 12.8, 5.5$ Hz), 6.40–6.46 (1H, m), 6.55–6.59 (1H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.87–8.03 (3H, m), 11.08 (1H, s). MS m/z : 318 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
Y3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44–1.54 (1H, m), 1.91–2.02 (2H, m), 2.13–2.24 (1H, m), 2.36 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.39–2.48 (1H, m), 2.48–2.56 (2H, m), 3.71 (3H, s), 6.24–6.27 (1H, m), 7.53 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 9.98 (1H, s). MS m/z : 259 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
Y4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.92 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.42–1.65 (5H, m), 1.68–1.78 (1H, m), 1.82–1.99 (3H, m), 2.04–2.23 (3H, m), 2.25–2.42 (6H, m), 2.45–2.50 (2H, m), 3.43–3.52 (2H, m), 3.67–3.76 (4H, m), 3.78 (3H, s), 6.04–6.08 (1H, m), 6.80 (2H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 9.7$ Hz). MS m/z : 630 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
Y5	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.92 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.43–1.77 (3H, m), 1.82–2.24 (4H, m), 2.25–2.51 (7H, m), 3.43–3.51 (2H, m), 3.64–3.76 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.05–6.09 (1H, m), 6.80 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.25 (7H, d, $J = 9.1$ Hz). MS m/z : 616 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .

CUADRO 20

Ej.	Datos
Y6	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.39–1.80 (4H, m), 1.80–1.99 (4H, m), 2.04–2.14 (3H, m), 2.14–2.49 (10H, m), 2.63–2.74 (1H, m), 2.75–2.86 (1H, m), 2.88–2.98 (1H, m), 3.26–3.32 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.40–3.62 (4H, m), 3.64–3.76 (2H, m), 3.78 (3H, s), 5.16 (1H, dd, $J = 12.5, 5.2$ Hz), 5.82–5.87 (1H, m), 6.03–6.07 (1H, m), 6.32–6.38 (2H, m), 6.61 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.80 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.07–7.14 (4H, m), 7.24 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.14 (1H, s). MS m/z : 915 (M+H) $^+$.
Z1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 1.87–1.96 (2H, m), 2.03–2.10 (2H, m), 2.52–2.59 (2H, m), 2.78–2.85 (2H, m), 3.16 (2H, s), 4.44–4.52 (1H, m), 6.99 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 9.87 (1H, s). MS m/z : 320 (M+H) $^+$.
Z2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.45–1.65 (12H, m), 1.67–1.77 (1H, m), 1.81–1.90 (3H, m), 1.97–2.15 (4H, m), 2.23–2.37 (3H, m), 2.46–2.55 (2H, m), 2.78–2.85 (2H, m), 3.15 (2H, s), 3.36–3.45 (2H, m), 3.66–3.82 (5H, m), 4.26–4.33 (1H, m), 6.77 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.80 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 691 (M+H) $^+$.
Z3	MS m/z : 635 (M+H) $^+$.
Z4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.91–0.97 (2H, m), 2.23–2.31 (1H, m), 2.37–2.48 (1H, m), 2.72–2.82 (1H, m), 3.03–3.13 (1H, m), 3.59–3.64 (2H, m), 4.63–4.75 (1H, m), 5.20–5.29 (2H, m).
Z5	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.92–0.98 (2H, m), 2.20–2.29 (1H, m), 2.67–2.80 (1H, m), 2.85–2.94 (1H, m), 3.05–3.12 (1H, m), 3.55 (3H, s), 3.60–3.69 (2H, m), 5.21–5.32 (3H, m), 6.99 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.12 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 407 (M-C ₂ H ₄ +H) $^+$.
Z6	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.93–0.99 (2H, m), 2.15–2.22 (1H, m), 2.67–2.79 (1H, m), 2.80–2.91 (1H, m), 3.00–3.07 (1H, m), 3.61–3.68 (2H, m), 3.71–3.76 (5H, m), 5.18 (1H, dd, $J = 12.8, 5.5$ Hz), 5.27 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 5.31 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.29 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.46 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.85 (1H, t, $J = 8.2$ Hz). MS m/z : 427 (M+Na) $^+$.
Z7	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.66 (3H, s), 0.89 (6H, s), 0.96 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 1.16 (3H, s), 1.47–1.64 (3H, m), 1.68–1.78 (1H, m), 1.82–1.95 (3H, m), 2.00–2.15 (4H, m), 2.18–2.36 (4H, m), 2.58–2.80 (3H, m), 2.82–2.99 (3H, m), 3.02–3.10 (1H, m), 3.26 (2H, s), 3.37–3.47 (2H, m), 3.62–3.77 (7H, m), 3.80 (3H, s), 4.35–4.41 (1H, m), 5.21 (1H, dd, $J = 13.1, 5.2$ Hz), 5.27 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 5.31 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.79 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 6.81 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.01–7.13 (5H, m), 7.30 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 9.29 (1H, s).

CUADRO 21

Ej.	Datos
Z8	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.43–1.66 (3H, m), 1.68–1.78 (1H, m), 1.82–1.96 (3H, m), 1.99–2.16 (4H, m), 2.19–2.38 (4H, m), 2.56–3.00 (7H, m), 3.26 (2H, s), 3.37–3.47 (2H, m), 3.62–3.84 (8H, m), 4.34–4.43 (1H, m), 5.20 (1H, dd, J = 12.5, 5.2 Hz), 6.70 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.79 (2H, d, J = 6.7 Hz), 6.81 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.03–7.14 (5H, m), 7.31 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.12 (1H, s), 9.29 (1H, s). MS m/z : 891 (M+H) ⁺ .
AA1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.70 (2H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.33–7.37 (1H, m), 7.42–7.47 (1H, m), 7.52–7.58 (2H, m), 7.73–7.78 (2H, m), 7.94–7.98 (2H, m), 10.06 (1H, s). MS m/z : 269 (M+H) ⁺ .
AA2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.93–0.96 (6H, m), 1.16 (3H, s), 1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.48–1.66 (3H, m), 1.71–1.79 (1H, m), 1.86–1.95 (1H, m), 2.06–2.15 (2H, m), 2.28–2.44 (3H, m), 3.54 (2H, dd, J = 17.3, 13.7 Hz), 3.67–3.77 (7H, m), 4.18 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.77–6.81 (2H, m), 7.09–7.12 (2H, m), 7.19–7.23 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.38–7.42 (1H, m), 7.45–7.52 (4H, m). MS m/z : 640 (M+H) ⁺ .
AA3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.93–0.96 (6H, m), 1.17 (3H, s), 1.48–1.66 (3H, m), 1.71–1.79 (1H, m), 1.86–1.94 (1H, m), 2.06–2.14 (2H, m), 2.28–2.43 (3H, m), 3.53 (2H, dd, J = 17.0, 14.6 Hz), 3.68–3.77 (7H, m), 6.79 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.10 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.27 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.38–7.47 (3H, m), 7.49–7.52 (2H, m). MS m/z : 612 (M+H) ⁺ .
AA4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.95 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.46–1.93 (6H, m), 2.07–2.44 (6H, m), 2.60–2.93 (3H, m), 3.20–3.35 (5H, m), 3.47–3.59 (4H, m), 3.65–3.77 (7H, m), 5.12–5.18 (1H, m), 5.87–5.93 (1H, m), 6.25–6.30 (2H, m), 6.57 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.78 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.08–7.23 (5H, m), 7.39–7.54 (5H, m), 8.31 (1H, s). MS m/z : 911 (M+H) ⁺ .
AB1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.05–2.24 (4H, m), 2.89 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.22 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.30 (2H, q, J = 7.5 Hz). MS m/z : 228 (M+H) ⁺ .
AB2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (6H, s), 1.65–1.82 (6H, m), 1.89–2.00 (2H, m), 2.25–2.33 (4H, m), 2.43 (2H, s), 3.81 (3H, s), 6.89 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.22 (2H, d, J = 9.1 Hz). MS m/z : 394 (M+H) ⁺ .
AB3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.95 (2H, tt, J = 12.5, 4.2 Hz), 2.10 (2H, tt, J = 10.0, 3.0 Hz), 2.56–2.61 (2H, m), 2.81–2.86 (2H, m), 3.30 (2H, s), 3.77 (3H, s), 4.49–4.54 (1H, m), 7.02 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.5 Hz), 9.90 (1H, s). MS m/z : 278 (M+H) ⁺ .

CUADRO 22

Ej.	Datos
AB4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (6H, s), 1.62–1.72 (6H, m), 1.82–1.92 (4H, m), 1.99–2.07 (2H, m), 2.10–2.17 (4H, m), 2.36 (2H, s), 2.48–2.55 (2H, m), 2.78–2.84 (2H, m), 3.27 (2H, s), 3.42 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.28–4.34 (1H, m), 6.78 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 655 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
AB5	MS m/z : 641 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
AB6	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (6H, s), 1.60–1.82 (6H, m), 1.82–1.98 (4H, m), 1.98–2.39 (9H, m), 2.55–3.04 (7H, m), 3.26 (2H, s), 3.43 (2H, s), 3.66 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.34–4.44 (1H, m), 5.19 (1H, dd, $J = 12.5, 5.2$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.80 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.84 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.03–7.09 (3H, m), 7.13 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.02 (1H, s), 9.29 (1H, s). MS m/z : 897 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
AC1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.80 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.19 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.80 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.88 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.29 (2H, q, $J = 7.1$ Hz).
AC2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (6H, s), 1.73–1.87 (4H, m), 2.09–2.16 (2H, m), 2.25–2.31 (2H, m), 2.43 (2H, s), 3.51–3.59 (2H, m), 3.74–3.83 (5H, m), 6.89 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 360 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
AC3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (6H, s), 1.68–1.79 (4H, m), 1.82–1.94 (2H, m), 1.96–2.14 (6H, m), 2.37 (2H, s), 2.48–2.54 (2H, m), 2.77–2.84 (2H, m), 3.27 (2H, s), 3.43 (2H, s), 3.48–3.56 (2H, m), 3.67–3.76 (5H, m), 3.80 (3H, s), 4.28–4.34 (1H, m), 6.78 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 621 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
AC4	MS m/z : 607 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
AC5	MS m/z : 993 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
AC6	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (6H, s), 1.68–1.80 (4H, m), 1.84–1.95 (2H, m), 1.96–2.15 (6H, m), 2.20–2.28 (1H, m), 2.38 (2H, s), 2.56–2.66 (2H, m), 2.69–2.89 (2H, m), 2.89–3.01 (3H, m), 3.26 (2H, s), 3.45 (2H, s), 3.47–3.57 (2H, m), 3.64–3.74 (5H, m), 3.80 (3H, s), 4.35–4.43 (1H, m), 5.19 (1H, dd, $J = 12.8, 5.5$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.80 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.04–7.12 (5H, m), 7.31 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.04 (1H, s), 9.29 (1H, s). MS m/z : 863 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .

CUADRO 23

Ej.	Datos
AD1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.46–1.65 (2H, m), 1.67–1.78 (5H, m), 1.81–1.91 (1H, m), 1.93–2.01 (2H, m), 2.05–2.14 (2H, m), 2.20–2.35 (4H, m), 2.37–2.46 (2H, m), 2.52–2.69 (4H, m), 2.72–2.88 (2H, m), 2.93–3.00 (1H, m), 3.18 (2H, s), 3.36–3.46 (2H, m), 3.64–3.83 (9H, m), 4.63–4.68 (1H, m), 5.19 (1H, dd, $J = 12.1, 5.5$ Hz), 6.64–6.71 (3H, m), 6.81 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.02–7.13 (5H, m), 7.33 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.01 (1H, s), 9.32 (1H, s). MS m/z : 931 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
AE1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.45–1.66 (3H, m), 1.67–2.01 (7H, m), 2.03–2.15 (2H, m), 2.20–2.64 (10H, m), 2.66–2.90 (2H, m), 2.91–3.01 (1H, m), 3.08–3.15 (2H, m), 3.37–3.48 (5H, m), 3.65–3.82 (6H, m), 4.61–4.70 (1H, m), 5.20 (1H, dd, $J = 13.1, 5.2$ Hz), 6.67 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.81 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.90–6.98 (1H, m), 7.04 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.71 (1H, s), 8.02 (1H, s), 9.22 (1H, s). MS m/z : 931 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
AF1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.43–1.65 (2H, m), 1.66–1.92 (5H, m), 1.92–2.03 (2H, m), 2.03–2.17 (2H, m), 2.18–2.67 (11H, m), 2.76–2.99 (2H, m), 3.07–3.17 (2H, m), 3.35–3.46 (3H, m), 3.63–3.81 (6H, m), 4.34 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 4.48 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 4.60–4.70 (1H, m), 5.21 (1H, dd, $J = 13.1, 5.2$ Hz), 6.67 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.81 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.24–7.35 (1H, m), 7.84 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.90 (1H, s), 8.18 (1H, s), 9.52 (1H, s). MS m/z : 916 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
AG1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.83–1.93 (1H, m), 2.18–2.25 (1H, m), 2.46–2.68 (5H, m), 4.18 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 6.28–6.32 (1H, m), 7.53 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 9.99 (1H, s). MS m/z : 259 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
AG2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.28 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.46–1.65 (3H, m), 1.68–1.78 (1H, m), 1.80–1.91 (2H, m), 2.05–2.14 (2H, m), 2.16–2.23 (1H, m), 2.25–2.35 (1H, m), 2.36 (2H, s), 2.43–2.54 (4H, m), 2.56–2.65 (1H, m), 3.45 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.50 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.66–3.75 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.18 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.08–6.12 (1H, m), 6.80 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 9.1$ Hz). MS m/z : 630 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
AG3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.35 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 1.39–1.65 (3H, m), 1.68–1.78 (1H, m), 1.82–2.14 (6H, m), 2.25–2.41 (4H, m), 2.43–2.53 (2H, m), 3.45 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.50 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.57–3.81 (8H, m), 6.09–6.13 (1H, m), 6.80 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 588 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

CUADRO 24

Ej.	Datos
AG4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.46–1.64 (3H, m), 1.69–1.78 (1H, m), 1.83–1.93 (1H, m), 1.97–2.19 (6H, m), 2.24–2.45 (4H, m), 2.46–2.54 (2H, m), 3.04 (3H, s), 3.45 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.50 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.65–3.75 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.19 (2H, d, J = 6.7 Hz), 6.05–6.09 (1H, m), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z : 666 (M+H) ⁺ .
AG5	MS m/z : 656 (M+H) ⁺ .
AG6	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1.97–2.10 (1H, m), 2.36–2.50 (1H, m), 2.57–2.69 (1H, m), 2.86–2.99 (1H, m), 4.50 (1H, d, J = 18.0 Hz), 4.62 (1H, d, J = 18.0 Hz), 5.18 (1H, dd, J = 13.4, 5.5 Hz), 7.97 (2H, s), 7.99 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.32 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 8.48 (1H, d, J = 1.2 Hz), 11.06 (1H, s). MS m/z : 467 (M+H) ⁺ .
AG7	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.88–0.93 (6H, m), 1.16 (3H, s), 1.36–1.67 (3H, m), 1.68–2.15 (7H, m), 2.20–2.61 (14H, m), 2.81–3.00 (2H, m), 3.36–3.52 (4H, m), 3.64–3.93 (8H, m), 4.39 (1H, d, J = 16.4 Hz), 4.54 (1H, d, J = 16.4 Hz), 5.24 (1H, dd, J = 13.4, 4.9 Hz), 6.08–6.12 (1H, m), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.07–7.12 (4H, m), 7.24–7.29 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.54 (1H, s), 7.91–7.96 (2H, m). MS m/z : 926 (M+H) ⁺ .
AH1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : -0.03 (9H, s), 0.93 (2H, t, J = 8.3 Hz), 2.13–2.21 (1H, m), 2.63–2.75 (1H, m), 2.81–2.88 (1H, m), 2.99–3.06 (1H, m), 3.58–3.66 (2H, m), 3.76 (3H, s), 5.18 (1H, dd, J = 12.7, 5.4 Hz), 5.25 (2H, q, J = 9.8 Hz), 6.68 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.87 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.3 Hz). MS m/z : 440 $[\text{M}(^{79}\text{Br})-\text{C}_2\text{H}_4+\text{H}]^+$, 442 $[\text{M}(^{81}\text{Br})-\text{C}_2\text{H}_4+\text{H}]^+$.
AH2	MS m/z : 634 (M+Na) ⁺ .
AH3	MS m/z : 1071 (M+H) ⁺ .
AH4	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 0.55 (3H, s), 0.86 (6H, s), 1.06 (3H, s), 1.24–1.44 (2H, m), 1.46–1.61 (2H, m), 1.67–1.97 (5H, m), 2.00–2.16 (3H, m), 2.17–2.57 (12H, m), 2.58–2.80 (2H, m), 2.82–3.00 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.30–3.37 (2H, m), 3.44 (2H, s), 3.50–3.61 (2H, m), 3.65–3.84 (2H, m), 3.70 (3H, s), 5.43 (1H, dd, J = 12.2, 4.9 Hz), 6.08–6.14 (1H, m), 6.81 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.95 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.07–7.13 (1H, m), 7.16–7.22 (1H, m), 7.19 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.5 Hz), 11.15 (1H, s). MS m/z : 941 (M+H) ⁺ .
AI1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.58–1.84 (6H, m), 2.23–2.33 (2H, m), 2.58–2.67 (1H, m), 2.69–2.75 (1H, m), 4.20 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.36 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.81 (2H, d, J = 7.9 Hz), 9.97 (1H, s). MS m/z : 261 (M+H) ⁺ .

CUADRO 25

Ej.	Datos
AI2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.43–1.69 (4H, m), 1.95–2.03 (2H, m), 2.09–2.18 (2H, m), 2.31–2.42 (1H, m), 2.57–2.68 (1H, m), 4.15 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.37 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.82 (2H, t, $J = 3.9$ Hz), 9.98 (1H, s). MS m/z : 261 (M+H) $^+$.
AI3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.15 (3H, s), 1.29 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.44–1.80 (10H, m), 1.87 (1H, td, $J = 12.5, 3.6$ Hz), 2.03–2.14 (2H, m), 2.20–2.39 (5H, m), 2.47–2.55 (1H, m), 2.67–2.72 (1H, m), 3.43 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.48 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.65–3.81 (5H, m), 4.19 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.80 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.05–7.14 (6H, m). MS m/z : 632 (M+H) $^+$.
AI4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.90 (6H, s), 1.15 (3H, s), 1.24–1.33 (1H, m), 1.42–1.93 (13H, m), 2.03–2.15 (2H, m), 2.23–2.39 (3H, m), 2.54–2.66 (1H, m), 3.43 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.49 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.65–3.81 (8H, m), 6.80 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.05–7.13 (6H, m). MS m/z : 590 (M+H) $^+$.
AI5	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.15 (3H, s), 1.36–1.94 (11H, m), 2.02–2.14 (2H, m), 2.23–2.59 (7H, m), 3.42 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.47 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.65–3.83 (5H, m), 6.80 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.99–7.12 (6H, m), 9.79 (1H, s). MS m/z : 588 (M+H) $^+$.
AI6	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.90 (6H, s), 1.15 (3H, s), 1.48–1.78 (21H, m), 1.83–1.98 (2H, m), 2.02–2.13 (2H, m), 2.23–2.45 (9H, m), 2.50–2.60 (1H, m), 3.38–3.51 (6H, m), 3.65–3.82 (5H, m), 6.80 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.05–7.13 (6H, m). MS m/z : 758 (M+H) $^+$.
AI7	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.90 (6H, s), 1.15 (3H, s), 1.42–1.79 (14H, m), 1.82–1.99 (2H, m), 2.03–2.14 (2H, m), 2.24–2.60 (10H, m), 2.84–2.94 (4H, m), 3.43 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.48 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.66–3.80 (4H, m), 6.80 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.04–7.14 (6H, m). MS m/z : 658 (M+H) $^+$.
AI8	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65 (9H, s), 3.51 (3H, s), 7.14 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.67 (1H, s), 7.83 (1H, dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz), 10.00 (1H, br s). MS m/z : 249 (M+H) $^+$.
AI9	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65 (9H, s), 3.51 (3H, s), 7.14 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.67 (1H, s), 7.83 (1H, dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz), 10.00 (1H, br s). MS m/z : 360 (M+H) $^+$.

CUADRO 26

Ej.	Datos
AI10	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 2.00–2.04 (1H, m), 2.59–2.75 (2H, m), 2.85–2.90 (1H, m), 3.37 (3H, s), 5.42 (1H, dd, J = 12.5, 5.2 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.67–7.72 (2H, m), 11.14 (1H, s), 12.77 (1H, br s). MS m/z : 304 (M+H) ⁺ .
AI11	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.15 (3H, s), 1.41–1.78 (13H, m), 1.82–1.98 (2H, m), 2.03–2.14 (2H, m), 2.19–2.60 (11H, m), 2.66–2.90 (2H, m), 2.93–3.02 (1H, m), 3.40–3.55 (6H, m), 3.64–3.84 (7H, m), 5.24 (1H, dd, J = 12.8, 5.5 Hz), 6.76–6.85 (3H, m), 7.05–7.18 (8H, m), 8.11 (1H, s). MS m/z : 943 (M+H) ⁺ .
AJ1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.90 (6H, s), 1.15 (3H, s), 1.27 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.40–1.66 (7H, m), 1.67–1.78 (1H, m), 1.82–1.191 (1H, m), 1.92–2.00 (2H, m), 2.03–2.15 (4H, m), 2.24–2.40 (4H, m), 2.44–2.53 (1H, m), 3.44 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.49 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.64–3.82 (5H, m), 4.15 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.80 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.04–7.12 (6H, m). MS m/z : 632 (M+H) ⁺ .
AJ2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.32 (1H, t, J = 5.5 Hz), 1.41–1.78 (8H, m), 1.82–1.98 (6H, m), 2.03–2.14 (2H, m), 2.24–2.51 (4H, m), 3.42–3.55 (4H, m), 3.66–3.81 (5H, m), 6.81 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.08 (4H, s), 7.10 (2H, d, J = 9.1 Hz). MS m/z : 590 (M+H) ⁺ .
AJ3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.90 (6H, s), 1.15 (3H, s), 1.37–1.93 (10H, m), 1.99–2.20 (6H, m), 2.24–2.38 (4H, m), 3.44 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.49 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.64–3.84 (5H, m), 6.80 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.00–7.14 (6H, m), 9.69 (1H, s). MS m/z : 588 (M+H) ⁺ .
AJ4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.90 (6H, s), 0.97–1.11 (2H, m), 1.15 (3H, s), 1.37–1.78 (17H, m), 1.82–1.98 (5H, m), 2.03–2.13 (2H, m), 2.15–2.21 (2H, m), 2.25–2.53 (7H, m), 3.38–3.52 (6H, m), 3.65–3.83 (5H, m), 6.80 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.04–7.15 (6H, m). MS m/z : 758 (M+H) ⁺ .
AJ5	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.90 (6H, s), 0.98–1.11 (2H, m), 1.15 (3H, s), 1.36–1.78 (10H, m), 1.83–1.98 (4H, m), 2.03–2.13 (2H, m), 2.14–2.20 (2H, m), 2.24–2.54 (7H, m), 2.83–2.99 (4H, m), 3.43 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.48 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.65–3.82 (5H, m), 6.80 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.03–7.13 (6H, m). MS m/z : 658 (M+H) ⁺ .
AJ6	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.90 (6H, s), 0.99–1.12 (2H, m), 1.15 (3H, s), 1.37–1.77 (10H, m), 1.82–1.98 (4H, m), 2.03–2.13 (2H, m), 2.17–2.61 (11H, m), 2.66–2.90 (2H, m), 2.93–3.02 (1H, m), 3.38–3.59 (6H, m), 3.64–3.88 (6H, m), 5.24 (1H, dd, J = 12.8, 5.5 Hz), 6.77–6.83 (3H, m), 7.06–7.18 (8H, m), 8.08 (1H, s). MS m/z : 943 (M+H) ⁺ .

CUADRO 27

Ej.	Datos
AK1	MS m/z: 271 (M-tBu+H) ⁺ .
AK2	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.53 (9H, s), 2.79–2.87 (2H, m), 2.91 (3H, d, J = 5.1 Hz), 3.59–3.69 (2H, m), 4.50–4.60 (2H, m), 4.70–4.80 (1H, m), 6.61–6.72 (1H, m), 7.06–7.16 (1H, m), 7.80–7.91 (1H, m). MS m/z: 328 (M-tBu+H) ⁺ .
AK3	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.53 (9H, s), 2.86–2.97 (2H, m), 3.62–3.76 (2H, m), 3.71 (3H, s), 5.02–5.05 (2H, m), 6.83–6.96 (2H, m), 8.22–8.36 (1H, m). MS m/z: 304 (M+H) ⁺ .
AK4	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.54 (9H, s), 2.88–2.97 (2H, m), 3.63–3.73 (2H, m), 3.73–3.82 (3H, m), 5.08 (2H, s), 5.29–5.52 (4H, m), 6.51–6.57 (2H, m), 6.77–6.85 (1H, m), 7.24–7.31 (6H, m), 7.36–7.46 (4H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.2 Hz). MS m/z: 593 (M+H) ⁺ .
AK5	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.53 (9H, s), 2.21–2.30 (1H, m), 2.69–3.02 (5H, m), 3.60–3.79 (5H, m), 4.99–5.07 (2H, m), 5.18–5.27 (1H, m), 6.67 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.03 (1H, s). MS m/z: 359 (M-tBu+H) ⁺ .
AK6	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.46 (9H, s), 1.58–1.64 (4H, m), 1.96–2.01 (2H, m), 2.42–2.49 (2H, m), 3.30–3.35 (2H, m), 3.37–3.41 (2H, m), 4.73–4.81 (1H, m), 6.89 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.5 Hz), 9.88 (1H, s). MS m/z: 290 (M-tBu+H) ⁺ .
AK7	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.46 (9H, s), 1.69–1.74 (4H, m), 1.92–1.99 (2H, m), 2.39–2.57 (6H, m), 3.10 (2H, s), 4.70–4.78 (1H, m), 6.89 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.5 Hz), 9.87 (1H, s). MS m/z: 360 (M+H) ⁺ .
AK8	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.66 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.42–1.64 (12H, m), 1.66–1.76 (5H, m), 1.80–1.95 (3H, m), 2.04–2.14 (2H, m), 2.22–2.57 (9H, m), 3.09 (2H, s), 3.38 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.43 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.66–3.82 (5H, m), 4.58–4.66 (1H, m), 6.66 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 731 (M+H) ⁺ .
AK9	MS m/z: 675 (M+H) ⁺ .
AK10	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.67 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.43–1.77 (12H, m), 1.77–1.97 (3H, m), 2.04–2.16 (2H, m), 2.18–2.51 (7H, m), 2.69–3.00 (5H, m), 3.23–3.29 (2H, m), 3.41 (2H, d, J = 4.3 Hz), 3.68–3.85 (9H, m), 4.58–4.67 (1H, m), 5.07–5.26 (2H, m), 5.37–5.41 (1H, m), 6.63–6.69 (3H, m), 6.81 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.87 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.01 (1H, s). MS m/z: 971 (M+H) ⁺ .
AL1	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.51 (4.5H, s), 1.53 (4.5H, s), 4.52–4.68 (6H, m), 7.26 (1H, d, J = 26.6 Hz). MS m/z: 291 [M(⁷⁹ Br ⁷⁹ Br)-Boc+H] ⁺ , 293 [M(⁷⁹ Br ⁸¹ Br)-Boc+H] ⁺ , 295 [M(⁸¹ Br ⁸¹ Br)-Boc+H] ⁺ .

CUADRO 28

Ej.	Datos
AL2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (4.5H, s), 1.53 (4.5H, s), 4.07 (2H, s), 4.54-4.70 (4H, m), 6.69 (1H, dd, J = 8.2, 5.5 Hz), 6.94 (0.5H, d, J = 8.2 Hz), 6.99 (0.5H, d, J = 7.8 Hz). MS m/z : 257 $[\text{M}(^{79}\text{Br})-\text{tBu}+\text{H}]^+$, 259 $[\text{M}(^{81}\text{Br})-\text{tBu}+\text{H}]^+$.
AL3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51-1.58 (9H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.69-3.02 (3H, m), 3.53-3.59 (3H, m), 4.63-4.72 (2H, m), 4.92-5.05 (2H, m), 5.19-5.24 (1H, m), 6.73 (1H, dd, J = 11.7, 4.7 Hz), 6.90-7.02 (1H, m), 7.98-8.08 (1H, m). MS m/z : 401 (M+H) $^+$.
AL4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.67 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.44-1.98 (12H, m), 2.03-2.60 (12H, m), 2.69-3.02 (2H, m), 3.20-3.28 (2H, m), 3.41 (2H, d, J = 3.9 Hz), 3.58 (3H, s), 3.58-3.77 (3H, m), 3.80 (3H, s), 4.59-5.32 (5H, m), 6.67 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.73-6.79 (1H, m), 6.81 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.94-7.01 (1H, m), 7.04 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.11 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.00 (1H, s). MS m/z : 957 (M+H) $^+$.
AM1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.68 (3H, s), 1.04 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.53-1.67 (4H, m), 1.72-1.81 (1H, m), 2.10-2.18 (2H, m), 2.26-2.33 (1H, m), 2.36-2.44 (1H, m), 2.46 (2H, s), 3.72-3.82 (2H, m), 6.69 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z : 374 (M+H) $^+$.
AM2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.69 (3H, s), 0.93 (3H, s), 0.98 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.40 (9H, s), 1.54-1.75 (3H, m), 2.06-2.12 (1H, m), 2.22-2.29 (1H, m), 2.41-2.51 (1H, m), 2.80-2.97 (1H, m), 2.98-3.09 (1H, m), 3.16-3.25 (2H, m), 3.74-3.82 (2H, m), 4.71 (1H, s), 6.81 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.11-7.17 (2H, m). MS m/z : 374 (M-Boc+H) $^+$.
AM3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.69 (3H, s), 0.93 (3H, s), 0.98 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.37-1.44 (9H, m), 1.57-1.77 (4H, m), 2.09-2.14 (1H, m), 2.24-2.31 (1H, m), 2.38-2.48 (1H, m), 2.76-3.25 (3H, m), 3.76-3.81 (2H, m), 6.49 (1H, t, J = 73.8 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.26-7.31 (2H, m). MS m/z : 424 (M-Boc+H) $^+$.
AM4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 1.02 (6H, s), 1.20 (3H, s), 1.54-1.79 (4H, m), 2.03-2.11 (1H, m), 2.12-2.18 (1H, m), 2.30-2.44 (4H, m), 3.74-3.79 (2H, m), 6.52 (1H, t, J = 74.1 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z : 424 (M+H) $^+$.
AM5	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 0.92 (6H, s), 1.17 (3H, s), 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.51-1.69 (3H, m), 1.69-1.90 (3H, m), 2.04-2.16 (2H, m), 2.16-2.33 (2H, m), 2.33-2.41 (2H, m), 2.42-2.55 (4H, m), 2.56-2.65 (1H, m), 3.48 (2H, s), 3.70-3.73 (2H, m), 4.18 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.09-6.12 (1H, m), 6.44 (1H, t, J = 74.1 Hz), 7.00 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.08 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.18 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.25 (2H, d, J = 9.1 Hz).

CUADRO 29

Ej.	Datos
AM6	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 0.93 (6H, s), 1.17 (3H, s), 1.34–1.60 (3H, m), 1.47 (9H, s), 1.60–1.93 (5H, m), 1.95–2.02 (1H, m), 2.04–2.14 (2H, m), 2.22–2.50 (12H, m), 3.41–3.49 (6H, m), 3.69–3.73 (2H, m), 6.09–6.12 (1H, m), 6.44 (1H, t, $J = 74.1$ Hz), 7.00 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 792 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
AM7	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.92–0.98 (2H, m), 2.18–2.26 (1H, m), 2.62–2.75 (1H, m), 2.82–2.92 (1H, m), 3.02–3.09 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.61–3.67 (2H, m), 5.19 (1H, dd, $J = 12.8, 5.5$ Hz), 5.25 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 5.30 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.16–7.20 (2H, m). MS m/z : 490 [$\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{Na}$] $^+$, 492 [$\text{M}(^{81}\text{Br})+\text{Na}$] $^+$.
AM8	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.91–1.00 (2H, m), 2.22–2.32 (1H, m), 2.68–2.83 (1H, m), 2.85–2.97 (1H, m), 3.05–3.14 (1H, m), 3.53 (3H, s), 3.60–3.71 (2H, m), 5.23–5.35 (3H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.44 (2H, s), 7.89 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 8.5, 1.2$ Hz). MS m/z : 634 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.
AM9	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.64 (3H, s), 0.86–1.00 (8H, m), 1.17 (3H, s), 1.37–1.68 (6H, m), 1.68–1.95 (2H, m), 1.95–2.15 (4H, m), 2.18–2.59 (14H, m), 2.62–3.11 (3H, m), 3.45–3.49 (6H, m), 3.62–3.74 (5H, m), 5.20–5.34 (3H, m), 6.09–6.13 (1H, m), 6.43 (1H, t, $J = 74.4$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.05–7.19 (5H, m), 7.21–7.31 (3H, m). MS m/z : 1107 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
AM10	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 0.92 (6H, s), 1.17 (3H, s), 1.35–1.49 (1H, m), 1.49–1.93 (8H, m), 1.96–2.16 (3H, m), 2.20–2.57 (13H, m), 2.65–3.04 (3H, m), 3.32–3.91 (10H, m), 5.20–5.27 (1H, m), 6.08–6.13 (1H, m), 6.43 (1H, t, $J = 74.4$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.07 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.10–7.19 (4H, m), 7.25 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.05 (1H, s). MS m/z : 977 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
AN1	MS m/z : 150 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
AN2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.52–3.55 (2H, m), 3.96 (1H, s), 4.00 (2H, dd, $J = 5.7, 4.5$ Hz), 6.41 (1H, t, $J = 4.1$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.86 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 8.24 (1H, s). MS m/z : 176 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
AN3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.67 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.46–1.77 (9H, m), 1.83–2.00 (3H, m), 2.03–2.15 (2H, m), 2.23–2.62 (9H, m), 3.35–3.57 (4H, m), 3.65–3.78 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.93–4.05 (2H, m), 4.11–4.19 (2H, m), 4.60–4.68 (1H, m), 6.39–6.54 (1H, m), 6.66 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.81 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.83–6.89 (1H, m), 7.00–7.06 (3H, m), 7.11 (2H, d, $J = 9.0$ Hz). MS m/z : 832 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
AN4	MS m/z : 1073 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

CUADRO 30

Ej.	Datos
AN5	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.67 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.45–2.15 (19H, m), 2.18–2.59 (5H, m), 2.66–3.03 (2H, m), 3.35–3.46 (4H, m), 3.66–3.78 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.99–4.23 (4H, m), 4.58–4.69 (1H, m), 5.16–5.25 (1H, m), 6.60–6.69 (3H, m), 6.81 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.00–7.07 (3H, m), 7.11 (2H, dd, $J = 6.7, 2.0$ Hz), 7.23–7.31 (1H, m), 8.00–8.08 (1H, m). MS m/z : 943 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
A01	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.15–2.35 (2H, m), 2.49 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.16–4.22 (1H, m), 5.36 (2H, s), 5.46 (1H, br s), 6.19 (1H, br s), 6.80 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.34–7.46 (5H, m), 8.11 (1H, dd, $J = 9.1, 2.1$ Hz), 8.63 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.93 (1H, d, $J = 2.1$ Hz). MS m/z : 402 ($\text{M}-\text{tBu}+\text{H}$) $^+$.
A02	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (9H, s), 2.22 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.34–2.45 (1H, m), 2.54–2.64 (1H, m), 5.10 (1H, dd, $J = 9.7, 5.5$ Hz), 5.35 (2H, s), 5.65 (1H, br s), 6.46 (1H, br s), 7.19 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.33–7.46 (5H, m), 7.75 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 9.24 (1H, s). MS m/z : 476 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.
A03	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (9H, s), 2.14–2.28 (2H, m), 2.35–2.45 (1H, m), 2.53–2.63 (1H, m), 3.47 (3H, s), 5.06 (1H, dd, $J = 9.7, 6.1$ Hz), 5.38 (2H, s), 5.48 (1H, br s), 6.42 (1H, br s), 7.19 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.32–7.48 (5H, m), 7.72 (1H, s), 7.90 (1H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 490 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.
A04	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (9H, s), 2.19–2.28 (2H, m), 2.37–2.47 (1H, m), 2.54–2.66 (1H, m), 3.50 (3H, s), 5.07–5.12 (1H, m), 5.61 (1H, br s), 6.45 (1H, br s), 7.24 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.74 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J = 7.9$ Hz). MS m/z : 400 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.
A05	MS m/z : 656 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
A06	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.90 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.21–1.76 (8H, m), 1.41 (9H, s), 1.79–1.95 (3H, m), 1.95–2.67 (20H, m), 3.39–3.55 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.66–3.82 (2H, m), 3.78 (3H, s), 5.07 (1H, dd, $J = 9.7, 6.1$ Hz), 5.36 (1H, br s), 6.08–6.13 (1H, m), 6.39 (1H, br s), 6.80 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.04–7.20 (7H, m), 7.26 (2H, d, $J = 5.5$ Hz). MS m/z : 1015 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
A07	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.35–1.67 (6H, m), 1.67–1.80 (1H, m), 1.80–1.95 (3H, m), 1.95–2.03 (1H, m), 2.03–2.16 (3H, m), 2.20–2.59 (13H, m), 2.65–2.79 (1H, m), 2.79–2.91 (1H, m), 2.92–3.02 (1H, m), 3.40–3.54 (5H, m), 3.63–3.85 (6H, m), 5.24 (1H, dd, $J = 12.5, 5.2$ Hz), 6.07–6.12 (1H, m), 6.77–6.83 (3H, m), 7.05–7.18 (6H, m), 7.23–7.29 (2H, m), 8.02–8.10 (1H, m). MS m/z : 941 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
AP1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.15–2.35 (2H, m), 2.49 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.16–4.22 (1H, m), 5.36 (2H, s), 5.46 (1H, br s), 6.19 (1H, br s), 6.80 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.34–7.46 (5H, m), 8.11 (1H, dd, $J = 9.1, 2.1$ Hz), 8.63 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.93 (1H, d, $J = 2.1$ Hz). MS m/z : 402 ($\text{M}-\text{tBu}+\text{H}$) $^+$.

CUADRO 31

Ej.	Datos
AP2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (9H, s), 2.22 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.34–2.45 (1H, m), 2.54–2.64 (1H, m), 5.10 (1H, dd, $J = 9.7, 5.5$ Hz), 5.35 (2H, s), 5.69 (1H, br s), 6.49 (1H, br s), 7.19 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.33–7.46 (5H, m), 7.75 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 9.37 (1H, s). MS m/z : 476 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.
AP3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (9H, s), 2.14–2.28 (2H, m), 2.35–2.45 (1H, m), 2.53–2.63 (1H, m), 3.47 (3H, s), 5.06 (1H, dd, $J = 9.7, 6.1$ Hz), 5.38 (2H, s), 6.38 (1H, br s), 7.19 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.32–7.48 (5H, m), 7.72 (1H, s), 7.90 (1H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 490 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.
AP4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (9H, s), 2.19–2.28 (2H, m), 2.37–2.47 (1H, m), 2.54–2.66 (1H, m), 3.50 (3H, s), 5.07–5.12 (1H, m), 5.91 (1H, br s), 6.56 (1H, br s), 7.24 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.74 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J = 7.9$ Hz). MS m/z : 400 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.
AP5	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.15 (3H, s), 1.35–1.80 (8H, m), 1.41 (9H, s), 1.80–1.94 (3H, m), 1.94–2.64 (20H, m), 3.41–3.54 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.63–3.83 (2H, m), 3.78 (3H, s), 5.06 (1H, dd, $J = 9.4, 5.8$ Hz), 5.37 (1H, br s), 6.07–6.14 (1H, m), 6.39 (1H, br s), 6.80 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.05–7.19 (7H, m), 7.25 (2H, d, $J = 5.5$ Hz). MS m/z : 1015 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
AP6	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.33–1.66 (6H, m), 1.66–1.79 (1H, m), 1.78–1.95 (3H, m), 1.95–2.03 (1H, m), 2.05–2.16 (2H, m), 2.20–2.62 (13H, m), 2.66–2.79 (1H, m), 2.85 (1H, dt, $J = 22.3, 7.6$ Hz), 2.93–3.02 (1H, m), 3.39–3.57 (6H, m), 3.62–3.86 (6H, m), 5.24 (1H, dd, $J = 12.5, 5.2$ Hz), 6.07–6.13 (1H, m), 6.78–6.83 (3H, m), 7.05–7.18 (6H, m), 7.23–7.29 (2H, m), 8.07 (1H, br s). MS m/z : 941 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
AQ1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.46–1.66 (5H, m), 1.69–1.91 (5H, m), 1.94–2.02 (2H, m), 2.02–2.21 (3H, m), 2.21–2.39 (3H, m), 2.39–2.48 (1H, m), 2.48–2.65 (3H, m), 2.69–2.96 (3H, m), 3.15 (2H, s), 3.36–3.46 (2H, m), 3.65–3.81 (6H, m), 4.61–4.70 (1H, m), 4.94–5.02 (1H, m), 6.67 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.81 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.98 (1H, s), 8.03–8.07 (2H, m), 9.72 (1H, s). MS m/z : 930 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
AR1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.67 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.57–1.71 (3H, m), 1.73–2.04 (3H, m), 2.16 (1H, dd, $J = 14.0, 2.4$ Hz), 2.25–2.44 (5H, m), 2.74–2.84 (1H, m), 3.22–3.32 (1H, m), 3.74–3.85 (5H, m), 5.11 (1H, br s), 6.89 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 414 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

CUADRO 32

Ej.	Datos
AR2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.67 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.53–1.69 (3H, m), 1.73–1.96 (5H, m), 2.09–2.22 (4H, m), 2.30–2.37 (1H, m), 2.39–2.47 (1H, m), 2.61 (2H, s), 3.72–3.85 (5H, m), 6.86 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 400 (M+H) ⁺ .
AR3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.28 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.47–1.68 (3H, m), 1.68–1.95 (7H, m), 2.00–2.30 (6H, m), 2.40–2.54 (6H, m), 2.55–2.67 (1H, m), 3.38–3.49 (2H, m), 3.66–3.76 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.17 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.08–6.12 (1H, m), 6.80 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 642 (M+H) ⁺ .
AR4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.44–1.66 (13H, m), 1.68–1.94 (8H, m), 1.95–2.17 (5H, m), 2.22–2.48 (12H, m), 3.39–3.49 (6H, m), 3.66–3.75 (2H, m), 3.79 (3H, s), 6.08–6.12 (1H, m), 6.80 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 7.9$ Hz). MS m/z : 768 (M+H) ⁺ .
AR5	MS m/z : 668 (M+H) ⁺ .
AR6	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.65 (3H, s), 0.93–0.99 (2H, m), 1.16 (3H, s), 1.36–1.66 (8H, m), 1.67–1.95 (6H, m), 1.95–2.55 (17H, m), 2.64–2.76 (1H, m), 2.83–2.96 (1H, m), 3.02–3.10 (1H, m), 3.39–3.49 (6H, m), 3.61–3.81 (9H, m), 5.20–5.33 (3H, m), 6.08–6.12 (1H, m), 6.76–6.82 (3H, m), 7.07–7.17 (6H, m), 7.24–7.29 (2H, m). MS m/z : 1083 (M+H) ⁺ .
AR7	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.42–1.69 (4H, m), 1.69–2.19 (12H, m), 2.19–2.56 (13H, m), 2.64–3.03 (3H, m), 3.39–3.88 (15H, m), 5.24 (1H, dd, $J = 12.5, 5.2$ Hz), 6.08–6.14 (1H, m), 6.77–6.85 (3H, m), 7.06–7.19 (6H, m), 7.23–7.30 (2H, m), 8.07 (1H, s). MS m/z : 953 (M+H) ⁺ .
AS1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.92–0.99 (2H, m), 2.22–2.29 (1H, m), 2.69–2.80 (1H, m), 2.85–2.95 (1H, m), 3.05–3.12 (1H, m), 3.50 (3H, s), 3.61–3.69 (2H, m), 5.22–5.34 (3H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.58–7.62 (2H, m), 9.95 (1H, s). MS m/z : 390 (M-C ₂ H ₄ +H) ⁺ .
AS2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.93–0.98 (2H, m), 2.18–2.25 (1H, m), 2.36–2.45 (4H, m), 2.64–2.77 (1H, m), 2.82–2.92 (1H, m), 3.01–3.10 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.49–3.54 (6H, m), 3.61–3.68 (2H, m), 5.13 (2H, s), 5.20–5.33 (3H, m), 6.70 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.03 (1H, s), 7.29–7.38 (5H, m). MS m/z : 622 (M+H) ⁺ .
AS3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.22–2.27 (1H, m), 2.41 (4H, s), 2.67–2.98 (3H, m), 3.44 (3H, s), 3.48–3.55 (6H, m), 5.13 (2H, s), 5.21 (1H, dd, $J = 12.5, 5.2$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.03 (1H, s), 7.29–7.39 (5H, m), 8.04 (1H, s). MS m/z : 492 (M+H) ⁺ .

CUADRO 33

Ej.	Datos
AS4	MS m/z: 358 (M+H) ⁺ .
AS5	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.82–1.96 (1H, m), 2.09–2.19 (1H, m), 2.22–2.36 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.40–2.49 (2H, m), 2.67 (1H, tt, J = 11.5, 3.8 Hz), 4.19 (2H, q, J = 7.3 Hz), 5.58–5.64 (1H, m), 7.22 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.65 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.68 (1H, s), 9.96 (1H, s).
AS6	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.45–1.66 (3H, m), 1.68–1.79 (1H, m), 1.80–1.93 (2H, m), 2.02–2.18 (3H, m), 2.21 (3H, s), 2.23–2.38 (5H, m), 2.39–2.46 (2H, m), 2.59–2.70 (1H, m), 3.45 (2H, dd, J = 19.4, 14.0 Hz), 3.65–3.81 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.50–5.56 (1H, m), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.92 (1H, s), 6.93 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.5 Hz).
AS7	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.92 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.43–1.68 (5H, m), 1.68–1.82 (1H, m), 1.82–2.00 (3H, m), 2.00–2.16 (2H, m), 2.17–2.41 (10H, m), 2.41–2.63 (5H, m), 2.63–3.08 (4H, m), 3.34–3.52 (5H, m), 3.52–3.63 (3H, m), 3.63–3.87 (6H, m), 5.16–5.31 (1H, m), 5.50–5.62 (1H, m), 6.69–6.88 (3H, m), 6.88–7.17 (7H, m), 8.02–8.14 (1H, m). MS m/z: 955 (M+H) ⁺ .
AT1	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.79–1.93 (1H, m), 2.15–2.26 (1H, m), 2.43–2.57 (4H, m), 2.58–2.69 (1H, m), 4.18 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.30–6.36 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 12.1 Hz), 7.29 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.81 (1H, t, J = 7.6 Hz), 10.31 (1H, s).
AT2	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.66 (3H, s), 0.87 (3H, s), 0.88 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.49–1.69 (4H, m), 1.70–1.95 (3H, m), 2.06–2.25 (3H, m), 2.25–2.36 (1H, m), 2.36–2.40 (2H, m), 2.40–2.55 (4H, m), 2.55–2.66 (1H, m), 3.52 (2H, dd, J = 24.0, 14.3 Hz), 3.66–3.81 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.18 (1H, q, J = 7.1 Hz), 6.10–6.17 (1H, m), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.98 (1H, d, J = 12.1 Hz), 7.03 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.12 (2H, d, J = 9.1 Hz).
AT3	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.66 (3H, s), 0.86 (3H, s), 0.87 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.44–2.65 (20H, m), 2.65–3.04 (4H, m), 3.39–3.62 (10H, m), 3.62–3.83 (7H, m), 5.10–5.31 (1H, m), 6.10–6.20 (1H, m), 6.68–6.88 (3H, m), 6.88–7.18 (7H, m), 7.99–8.11 (1H, m). MS m/z: 959 (M+H) ⁺ .
AU1	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.65 (3H, s), 0.97 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.40–1.65 (3H, m), 1.71 (1H, td, J = 12.1, 3.6 Hz), 1.79–1.94 (2H, m), 2.03–2.19 (3H, m), 2.21–2.51 (7H, m), 2.67 (1H, tt, J = 11.8, 3.9 Hz), 3.44 (2H, s), 3.63–3.80 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.3 Hz), 5.74–5.82 (1H, m), 6.66 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.79 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 666 (M+H) ⁺ .

CUADRO 34

Ej.	Datos
AU2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 0.97 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.44–1.66 (3H, m), 1.48 (9H, s), 1.66–1.79 (1H, m), 1.79–2.00 (3H, m), 2.05–2.17 (2H, m), 2.17–2.35 (3H, m), 2.35–2.51 (3H, m), 2.51–2.64 (1H, m), 2.79–2.94 (1H, m), 3.33–3.77 (12H, m), 3.78 (3H, s), 5.78–5.85 (1H, m), 6.67 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.79 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 806 (M+H) $^+$.
AU3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.65 (3H, s), 0.92–1.00 (2H, m), 0.97 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.36–1.99 (6H, m), 2.02–2.35 (8H, m), 2.34–2.64 (8H, m), 2.64–2.79 (1H, m), 2.79–2.95 (2H, m), 3.00–3.11 (1H, m), 3.40–3.48 (5H, m), 3.52–3.81 (9H, m), 3.77 (3H, s), 5.23 (1H, dd, $J = 13.7, 5.8$ Hz), 5.29 (2H, q, $J = 8.9$ Hz), 5.78–5.85 (1H, m), 6.67 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.79 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.02–7.12 (3H, m). MS m/z : 1107 (M+H) $^+$.
AU4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 0.97 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.40–1.79 (5H, m), 1.79–2.02 (3H, m), 2.02–2.19 (2H, m), 2.19–2.65 (12H, m), 2.65–2.91 (3H, m), 2.91–3.04 (1H, m), 3.37–3.83 (15H, m), 5.13–5.28 (1H, m), 5.77–5.86 (1H, m), 6.61–6.73 (2H, m), 6.73–6.84 (3H, m), 6.97–7.14 (4H, m), 8.07 (1H, br s). MS m/z : 977 (M+H) $^+$.
AV1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.29 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.47–1.67 (3H, m), 1.75 (1H, td, $J = 12.1, 3.6$ Hz), 1.80–1.92 (2H, m), 2.06–2.20 (3H, m), 2.29 (1H, td, $J = 12.5, 4.9$ Hz), 2.35–2.57 (6H, m), 2.58–2.70 (1H, m), 3.53 (2H, s), 3.67–3.81 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.18 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 5.94–5.99 (1H, m), 6.80 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.83 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 9.1$ Hz). MS m/z : 666 (M+H) $^+$.
AV2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.90 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.45–2.01 (10H, m), 2.03–2.18 (2H, m), 2.18–2.35 (3H, m), 2.35–2.63 (9H, m), 2.63–2.92 (3H, m), 2.92–3.03 (1H, m), 3.40–3.85 (13H, m), 5.13–5.28 (1H, m), 5.92–6.04 (1H, m), 6.69–6.92 (5H, m), 6.97–7.07 (2H, m), 7.07–7.15 (2H, m), 8.08 (1H, br s). MS m/z : 977 (M+H) $^+$.
AW1	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.00–2.06 (2H, m), 2.59–2.67 (2H, m), 3.63–3.69 (2H, m), 6.66 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 10.79 (1H, s). MS m/z : 301 (M+H) $^+$.
AW2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.92–0.98 (2H, m), 2.13–2.26 (2H, m), 2.59–2.71 (1H, m), 2.74–2.81 (1H, m), 2.84–2.93 (1H, m), 3.01–3.09 (1H, m), 3.60–3.67 (2H, m), 3.81–3.88 (1H, m), 5.18–5.31 (3H, m), 6.43 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 7.9$ Hz). MS m/z : 564 (M+Na) $^+$.

CUADRO 35

Ej.	Datos
AW3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.93–1.00 (2H, m), 2.14–2.33 (3H, m), 2.63–2.78 (1H, m), 2.87–2.96 (1H, m), 3.04–3.13 (1H, m), 3.30–3.39 (2H, m), 3.59–3.70 (2H, m), 3.85–3.97 (2H, m), 5.15–5.37 (3H, m), 6.75 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.43 (2H, s), 8.05 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).
AW4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.65 (3H, s), 0.87–1.00 (8H, m), 1.16 (3H, s), 1.36–1.64 (6H, m), 1.67–1.79 (1H, m), 1.82–1.92 (3H, m), 1.95–2.01 (1H, m), 2.04–2.99 (20H, m), 3.02–3.12 (1H, m), 3.30–3.39 (2H, m), 3.41–3.53 (2H, m), 3.60–3.97 (10H, m), 5.12–5.43 (3H, m), 6.09 (1H, br s), 6.63 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.80 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.08–7.10 (4H, m), 7.25 (2H, d, $J = 6.1$ Hz). MS m/z : 1097 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
AW5	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 0.90 (6H, s), 1.15 (3H, s), 1.35–1.65 (7H, m), 1.68–1.78 (1H, m), 1.80–2.02 (4H, m), 2.04–2.19 (4H, m), 2.22–3.05 (16H, m), 3.30–3.40 (2H, m), 3.41–3.53 (2H, m), 3.63–3.98 (9H, m), 5.19–5.25 (1H, br m), 6.09 (1H, br s), 6.66 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.80 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.06–7.13 (4H, m), 7.25 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.16 (1H, s). MS m/z : 967 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
AX1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.45–1.64 (3H, m), 1.68–1.77 (1H, m), 1.82–1.91 (1H, m), 1.99–2.14 (6H, m), 2.24–2.38 (3H, m), 2.39–2.54 (3H, m), 3.42–3.49 (4H, m), 3.68–3.75 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.05–6.09 (1H, m), 6.80 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.07–7.11 (4H, m), 7.25 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 650 [$\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{H}$] $^+$, 652 [$\text{M}(^{81}\text{Br})+\text{H}$] $^+$.
AX2	MS m/z : 770 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
AX3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.39–1.78 (4H, m), 1.81–2.13 (6H, m), 2.20–2.56 (8H, m), 2.64–3.01 (5H, m), 3.20 (2H, s), 3.32–3.53 (9H, m), 3.60 (2H, s), 3.65–3.81 (5H, m), 5.23 (1H, dd, $J = 13.1, 5.2$ Hz), 6.05–6.09 (1H, m), 6.75 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.80 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.99–7.13 (6H, m), 7.24 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.20 (1H, s). MS m/z : 941 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
AY1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.91–0.98 (2H, m), 2.23–2.30 (1H, m), 2.67–2.79 (1H, m), 2.85–2.95 (1H, m), 3.05–3.13 (1H, m), 3.52 (3H, s), 3.61–3.68 (2H, m), 5.21–5.32 (3H, m), 6.86 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.07 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz). MS m/z : 407 ($\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4+\text{H}$) $^+$.
AY2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.92–0.99 (2H, m), 2.16–2.23 (1H, m), 2.61–2.73 (1H, m), 2.81–2.91 (1H, m), 2.99–3.07 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.54–3.68 (4H, m), 5.17 (1H, dd, $J = 13.1, 5.2$ Hz), 5.25–5.31 (2H, m), 6.37–6.41 (2H, m), 6.55 (1H, d, $J = 9.1$ Hz).

CUADRO 36

Ej.	Datos
AY3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : -0.02 (9H, s), 0.91-0.95 (2H, m), 2.14-2.21 (1H, m), 2.59-2.72 (1H, m), 2.81-2.90 (1H, m), 3.00-3.07 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.58-3.65 (2H, m), 5.14 (1H, dd, $J = 13.1, 5.2$ Hz), 5.22-5.29 (2H, m), 6.61 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.30 (1H, s), 7.60 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.72 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 7.9$ Hz). MS m/z : 612 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.
AY4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.92-1.00 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.70-1.88 (1H, m), 2.16-2.34 (4H, m), 2.60-2.82 (2H, m), 2.82-2.96 (1H, m), 3.01-3.12 (1H, m), 3.35-3.42 (2H, m), 3.58-3.74 (3H, m), 4.53-4.96 (1H, m), 4.96-5.23 (2H, m), 5.28 (2H, dd, $J = 14.3, 9.4$ Hz), 6.61-6.77 (2H, m), 6.78-6.86 (1H, m), 7.46-7.56 (1H, m), 7.56-7.61 (1H, m), 7.63-7.73 (2H, m). MS m/z : 781 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.
AY5	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.92-0.99 (2H, m), 1.45 (9H, s), 2.12-2.40 (5H, m), 2.57-2.74 (1H, m), 2.79-2.92 (1H, m), 2.98-3.09 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.57-3.70 (2H, m), 3.70-3.89 (1H, m), 3.89-4.00 (1H, m), 4.20-4.36 (1H, m), 4.69-4.89 (1H, m), 5.17 (1H, dd, $J = 13.1, 5.2$ Hz), 5.28 (2H, dd, $J = 17.0, 9.7$ Hz), 6.16-6.26 (2H, m), 6.57 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).
AY6	MS m/z : 374 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
AY7	MS m/z : 602 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
AY8	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.39-1.67 (8H, m), 1.67-1.85 (1H, m), 1.82-1.97 (2H, m), 2.02-2.17 (3H, m), 2.17-2.62 (8H, m), 2.62-2.75 (1H, m), 2.75-2.89 (1H, m), 2.89-3.01 (1H, m), 3.31-3.40 (3H, m), 3.40-3.57 (2H, m), 3.61-3.83 (5H, m), 3.81-3.93 (1H, m), 3.93-4.04 (1H, m), 4.49-4.69 (1H, m), 5.11-5.23 (1H, m), 5.73-5.88 (1H, m), 6.09-6.16 (1H, m), 6.16-6.29 (2H, m), 6.55-6.65 (1H, m), 6.72-6.83 (2H, m), 7.05-7.16 (4H, m), 7.19-7.30 (2H, m), 8.09 (1H, s). MS m/z : 927 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
AZ1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.69-1.77 (4H, m), 2.47-2.61 (4H, m), 3.33-3.39 (2H, m), 3.43-3.49 (2H, m), 3.95 (3H, s), 5.05-5.15 (1H, m), 7.41 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.14 (1H, s), 8.51 (1H, d, $J = 2.0$ Hz). MS m/z : 344 ($\text{M}-\text{tBu}+\text{H}$) $^+$.
AZ2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.68-1.75 (4H, m), 2.51-2.62 (4H, m), 3.34-3.39 (2H, m), 3.42-3.47 (2H, m), 3.94 (3H, s), 5.03-5.13 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J = 9.1, 1.8$ Hz), 8.09 (1H, s), 8.49 (1H, s). MS m/z : 344 ($\text{M}-\text{tBu}+\text{H}$) $^+$.
AZ3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.66-1.75 (4H, m), 2.48-2.59 (4H, m), 3.33-3.37 (2H, m), 3.41-3.47 (2H, m), 4.75 (2H, s), 5.01-5.09 (1H, m), 7.30 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.61 (1H, s), 7.72 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.94 (1H, s). MS m/z : 372 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

CUADRO 37

Ej.	Datos
AZ4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.69–1.75 (4H, m), 2.51–2.63 (4H, m), 3.34–3.39 (2H, m), 3.43–3.47 (2H, m), 5.03–5.16 (1H, m), 7.77 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 9.1, 1.8$ Hz), 8.18 (1H, s), 8.21 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 10.00 (1H, s). MS m/z : 370 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
AZ5	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 0.89 (3H, s), 0.89 (3H, s), 1.15 (3H, s), 1.44–1.53 (10H, m), 1.59–1.67 (2H, m), 1.67–1.79 (5H, m), 1.86–1.95 (1H, m), 2.05–2.13 (2H, m), 2.29–2.44 (3H, m), 2.49–2.60 (4H, m), 3.34–3.38 (2H, m), 3.42–3.49 (2H, m), 3.48–3.55 (2H, m), 3.64–3.77 (5H, m), 5.03–5.07 (1H, m), 6.77 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.27 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.87 (1H, s). MS m/z : 741 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
AZ6	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 0.88–0.90 (6H, m), 1.15 (3H, s), 1.45–1.66 (12H, m), 1.73–1.95 (6H, m), 2.04–2.13 (2H, m), 2.28–2.62 (11H, m), 3.12 (2H, s), 3.48–3.56 (2H, m), 3.64–3.77 (5H, m), 4.98–5.06 (1H, m), 6.76 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.26–7.28 (1H, m), 7.61 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.87 (1H, s). MS m/z : 755 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
AZ7	MS m/z : 699 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
AZ8	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 0.89 (3H, s), 0.89 (3H, s), 1.15 (3H, s), 1.44–1.66 (3H, m), 1.72–1.83 (1H, m), 1.83–1.95 (4H, m), 2.04–2.15 (2H, m), 2.20–2.42 (4H, m), 2.51–3.01 (12H, m), 3.11–3.17 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.48–3.57 (2H, m), 3.64–3.79 (5H, m), 5.01–5.08 (1H, m), 5.20 (1H, dd, $J = 12.8, 5.5$ Hz), 6.72–6.79 (3H, m), 6.93–6.98 (1H, m), 7.10 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.26–7.29 (1H, m), 7.61 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.72 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.06 (1H, s), 9.22 (1H, s). MS m/z : 955 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
BA1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.67–1.77 (4H, m), 2.45–2.59 (4H, m), 3.33–3.38 (2H, m), 3.43–3.47 (2H, m), 4.79 (2H, s), 5.03–5.13 (1H, m), 7.40–7.41 (2H, m), 7.70 (1H, s), 8.02 (1H, s). MS m/z : 316 ($\text{M}-\text{tBu}+\text{H}$) $^+$.
BA2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.67–1.78 (4H, m), 2.47–2.62 (4H, m), 3.33–3.39 (2H, m), 3.43–3.48 (2H, m), 5.05–5.16 (1H, m), 7.49 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.21 (1H, s), 8.25 (1H, s), 10.04 (1H, s). MS m/z : 314 ($\text{M}-\text{tBu}+\text{H}$) $^+$.
BA3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.92 (3H, s), 1.15 (3H, s), 1.44–1.65 (11H, m), 1.68–1.81 (5H, m), 1.85–1.94 (1H, m), 2.03–2.13 (2H, m), 2.26–2.61 (8H, m), 3.33–3.39 (2H, m), 3.42–3.49 (2H, m), 3.53–3.61 (2H, m), 3.63–3.77 (5H, m), 5.02–5.10 (1H, m), 6.75 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.20–7.30 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.97 (1H, s). MS m/z : 741 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

CUADRO 38

Ej.	Datos
BA4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.92 (3H, s), 1.15 (3H, s), 1.45–1.64 (11H, m), 1.70–1.94 (5H, m), 2.04–2.13 (2H, m), 2.26–2.64 (11H, m), 3.12 (2H, s), 3.53–3.61 (2H, m), 3.64–3.77 (5H, m), 4.09–4.15 (2H, m), 4.98–5.06 (1H, m), 6.75 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.08 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.19–7.30 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.96 (1H, s).
BA5	MS m/z : 699 (M+H) ⁺ .
BA6	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.92 (3H, s), 1.15 (3H, s), 1.46–1.66 (2H, m), 1.68–1.97 (6H, m), 2.02–2.13 (2H, m), 2.21–3.02 (16H, m), 3.11–3.17 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.52–3.78 (7H, m), 5.00–5.10 (1H, m), 5.20 (1H, dd, J = 12.8, 5.5 Hz), 6.71–6.78 (3H, m), 6.92–6.99 (1H, m), 7.08 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.21–7.31 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.98 (1H, s), 8.02 (1H, s), 9.25 (1H, s). MS m/z : 955 (M+H) ⁺ .
BB1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40–1.55 (9H, m), 1.71–3.03 (7H, m), 4.83–5.23 (1H, m).
BB2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 1.73–1.97 (1H, m), 2.05–2.25 (1H, m), 2.40–2.61 (3H, m), 2.61–2.82 (2H, m), 7.25–7.44 (2H, m), 7.85 (2H, d, J = 8.5 Hz), 9.99 (1H, s).
BB3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.92 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.39–1.67 (3H, m), 1.48 (9H, s), 1.67–1.95 (3H, m), 2.01–2.22 (4H, m), 2.22–2.77 (7H, m), 3.41–3.58 (2H, m), 3.63–3.83 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.80 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.10 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.12 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.27 (2H, d, J = 7.3 Hz). MS m/z : 676 (M+H) ⁺ .
BB4	MS m/z : 620 (M+H) ⁺ .
BB5	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.91–1.00 (2H, m), 1.46 (9H, s), 2.07–2.27 (3H, m), 2.27–2.48 (4H, m), 2.60–2.74 (1H, m), 2.81–2.96 (3H, m), 3.00–3.11 (1H, m), 3.29–3.54 (6H, m), 3.57–3.71 (2H, m), 3.87 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.23 (1H, dd, J = 13.1, 5.2 Hz), 5.29 (2H, q, J = 9.7 Hz), 6.55 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.88 (1H, d, J = 7.9 Hz). MS m/z : 636 (M+Na) ⁺ .
BB6	MS m/z : 414 (M+H) ⁺ .
BB7	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.92 (6H, s), 1.15 (3H, s), 1.41–1.68 (3H, m), 1.68–1.80 (1H, m), 1.80–1.99 (2H, m), 2.00–2.21 (4H, m), 2.21–2.60 (11H, m), 2.60–2.78 (1H, m), 2.78–3.05 (6H, m), 3.37–3.76 (11H, m), 3.78 (3H, s), 3.83–3.93 (2H, m), 5.15–5.29 (1H, m), 6.55–6.65 (1H, m), 6.73–6.87 (2H, m), 6.87–6.95 (1H, m), 7.03–7.19 (4H, m), 7.19–7.32 (2H, m), 8.07 (1H, s). MS m/z : 985 (M+H) ⁺ .

CUADRO 39

Ej.	Datos
BC1	MS m/z: 202 [M(⁷⁹ Br)+H] ⁺ , 204 [M(⁸¹ Br)+H] ⁺ .
BC2	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.49 (3H, s), 7.16 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.18 (1H, t, J = 5.2 Hz), 8.96 (1H, s). MS m/z: 228 [M(⁷⁹ Br)+H] ⁺ , 230 [M(⁸¹ Br)+H] ⁺ .
BC3	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.01 (9H, s), 0.87-0.99 (2H, m), 2.21-2.31 (1H, m), 2.55-2.67 (1H, m), 2.84-2.93 (1H, m), 3.00-3.12 (1H, m), 3.51 (3H, s), 3.57-3.67 (2H, m), 5.16-5.32 (3H, m), 6.87 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.9 Hz). MS m/z: 469 [M(⁷⁹ Br)+H] ⁺ , 471 [M(⁸¹ Br)+H] ⁺ .
BC4	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.01 (9H, s), 0.95-0.99 (2H, m), 2.28-2.35 (1H, m), 2.63-2.75 (1H, m), 2.86-2.98 (1H, m), 3.06-3.15 (1H, m), 3.60-3.69 (5H, m), 5.24-5.34 (3H, m), 7.13 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.44 (2H, s), 8.14 (1H, d, J = 8.5 Hz).
BC5	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.01 (9H, s), 0.66 (3H, s), 0.91 (6H, s), 0.93-0.98 (2H, m), 1.16 (3H, s), 1.37-1.79 (5H, m), 1.83-1.94 (3H, m), 1.97-2.14 (3H, m), 2.23-2.73 (13H, m), 2.86-2.95 (1H, m), 3.04-3.13 (1H, m), 3.42-3.54 (5H, m), 3.60-3.93 (11H, m), 5.21-5.35 (3H, m), 6.11 (1H, br s), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.04-7.14 (5H, m), 7.27 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.9 Hz). MS m/z: 1072 (M+H) ⁺ .
BC6	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (6H, d, J = 3.1 Hz), 1.16 (3H, s), 1.37-1.66 (5H, m), 1.67-1.79 (1H, m), 1.83-2.15 (6H, m), 2.24-2.61 (13H, m), 2.62-2.75 (1H, m), 2.82-2.91 (1H, m), 2.95-3.04 (1H, m), 3.43-3.56 (5H, m), 3.63-3.95 (8H, m), 5.26 (1H, dd, J = 13.1, 5.2 Hz), 6.11 (1H, br s), 6.81 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.07-7.13 (5H, m), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.43 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.08 (1H, br s). MS m/z: 942 (M+H) ⁺ .
BD1	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.68 (3H, s), 0.76-0.94 (3H, m), 0.92 (3H, s), 0.93 (3H, s), 1.17-1.29 (2H, m), 1.18 (3H, s), 1.42-1.82 (8H, m), 1.89-2.41 (9H, m), 3.71-3.83 (2H, m), 3.77 (3H, s), 6.86 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.2 Hz). MS m/z: 594 (M+H) ⁺ .
BD2	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.68 (3H, s), 0.77-0.92 (3H, m), 0.92 (6H, s), 1.17 (3H, s), 1.19-1.28 (2H, m), 1.41-1.82 (8H, m), 1.50 (9H, s), 1.87-1.98 (1H, m), 2.04-2.38 (8H, m), 3.70-3.83 (5H, m), 6.37 (1H, s), 6.85 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.17 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.25 (2H, d, J = 6.7 Hz). MS m/z: 675 (M+H) ⁺ .
BD3	MS m/z: 575 (M+H) ⁺ .
BD4	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.44-1.50 (9H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.17-2.27 (1H, m), 2.62-2.75 (3H, m), 2.76-2.87 (2H, m), 2.89-2.98 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.71-4.21 (2H, m), 5.17 (1H, dd, J = 12.5, 5.2 Hz), 6.20-6.32 (2H, m), 6.60 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.05 (1H, s). MS m/z: 429 (M+H) ⁺ .

CUADRO 40

Ej.	Datos
BD5	MS m/z: 373 (M+H) ⁺ .
BD6	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.69 (3H, s), 0.81-0.97 (9H, m), 1.20 (3H, s), 1.23-1.31 (2H, m), 1.47-1.82 (11H, m), 1.94 (1H, t, J = 11.0 Hz), 2.11-2.37 (10H, m), 2.64-2.95 (5H, m), 3.38 (3H, d, J = 1.8 Hz), 3.74-3.82 (5H, m), 3.91-4.01 (1H, m), 5.17 (1H, dd, J = 12.6, 5.2 Hz), 6.26-6.33 (2H, m), 6.61 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.85-6.91 (2H, m), 7.22-7.06 (5H, m), 7.42-7.52 (2H, m), 8.04 (1H, s). MS m/z: 929 (M+H) ⁺ .
BE1	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.26 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.51 (9H, s), 1.73-1.88 (1H, m), 2.11-2.19 (1H, m), 2.32-2.47 (4H, m), 2.52-2.61 (1H, m), 4.15 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.02-6.09 (1H, m), 6.65 (1H, s), 7.01-7.14 (2H, m), 7.97 (1H, s). MS m/z: 264 (M-BOC+H) ⁺ .
BE2	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.34-1.49 (1H, m), 1.50 (9H, s), 1.82-2.02 (3H, m), 2.26-2.45 (3H, m), 3.51-3.64 (3H, m), 6.07 (1H, s), 6.64 (1H, s), 7.04-7.16 (2H, m), 7.88-8.04 (1H, m). MS m/z: 222 (M-BOC+H) ⁺ .
BE3	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.66 (3H, s), 0.92 (6H, s), 1.17 (3H, s), 1.22-1.98 (9H, m), 1.51 (9H, s), 2.04-2.40 (10H, m), 3.68-3.83 (5H, m), 6.00 (1H, s), 6.64 (1H, s), 6.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.02-7.13 (2H, m), 7.15 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.97 (1H, s). MS m/z: 691 (M+H) ⁺ .
BE4	MS m/z: 591 (M+H) ⁺ .
BE5	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.68 (3H, s), 0.93 (6H, s), 1.20 (3H, s), 1.23-1.80 (9H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.00-2.42 (13H, m), 2.63-3.03 (6H, m), 3.38 (3H, d, J = 1.2 Hz), 3.70-3.86 (5H, m), 3.93 (1H, brs), 5.17 (1H, dd, J = 12.9, 5.5 Hz), 6.05 (1H, s), 6.23-6.36 (2H, m), 6.61 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.83 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.05-7.20 (4H, m), 7.99 (1H, s), 8.21-8.34 (1H, m). MS m/z: 945 (M+H) ⁺ .
BF1	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.91-1.99 (2H, m), 2.78 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.32-3.38 (2H, m), 4.55 (1H, br s), 6.73 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.09 (1H, d, J = 7.9 Hz). MS m/z: 290 [M(⁷⁹ Br ⁷⁹ Br)+H] ⁺ , 292 [M(⁷⁹ Br ⁸¹ Br)+H] ⁺ , 294 [M(⁸¹ Br ⁸¹ Br)+H] ⁺ .
BF2	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.40 (9H, s), 1.89-2.07 (4H, m), 2.28-2.36 (1H, m), 2.48-2.56 (1H, m), 2.74-2.84 (2H, m), 3.46-3.98 (2H, m), 4.34-4.40 (1H, m), 5.33 (1H, br s), 5.82 (1H, br s), 6.65 (1H, br s), 7.33 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 540 [M(⁷⁹ Br ⁷⁹ Br)+Na] ⁺ , 542 [M(⁷⁹ Br ⁸¹ Br)+Na] ⁺ , 544 [M(⁸¹ Br ⁸¹ Br)+Na] ⁺ .
BF3	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.41 (9H, s), 2.13-2.29 (4H, m), 2.31-2.42 (1H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.83-2.88 (2H, m), 3.82-3.87 (2H, m), 4.99 (1H, dd, J = 9.7, 6.1 Hz), 5.47 (1H, br s), 6.40 (1H, br s), 6.90 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.19 (1H, d, J = 7.9 Hz). MS m/z: 460 [M(⁷⁹ Br)+Na] ⁺ , 462 [M(⁸¹ Br)+Na] ⁺ .

CUADRO 41

Ej.	Datos
BF4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 2.15–2.33 (4H, m), 2.37–2.48 (1H, m), 2.54–2.65 (1H, m), 3.31–3.37 (2H, m), 3.85–3.95 (2H, m), 5.07 (1H, dd, $J = 9.4, 5.8$ Hz), 5.41 (1H, br s), 6.38 (1H, br s), 7.15 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.43 (2H, s), 8.08 (1H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 526 (M-tBu+H) ⁺
BF5	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 0.90 (6H, s), 1.15 (3H, s), 1.36–1.66 (16H, m), 1.67–1.79 (1H, m), 1.82–1.94 (3H, m), 1.94–2.61 (20H, m), 3.34–3.52 (4H, m), 3.65–3.91 (9H, m), 5.02 (1H, dd, $J = 9.7, 5.5$ Hz), 5.35 (1H, br s), 6.08–6.11 (1H, m), 6.34 (1H, br s), 6.80 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.98–7.03 (1H, m), 7.06–7.11 (4H, m), 7.25 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 1041 (M+H) ⁺
BF6	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.35–1.66 (4H, m), 1.68–1.80 (1H, m), 1.83–2.20 (7H, m), 2.21–2.57 (13H, m), 2.77–3.02 (4H, m), 3.32–3.53 (4H, m), 3.65–3.94 (11H, m), 5.19–5.29 (1H, m), 6.08–6.11 (1H, m), 6.67 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.80 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.07–7.12 (4H, m), 7.25 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.03 (1H, s). MS m/z : 967 (M+H) ⁺
BG1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (9H, s), 1.89–2.07 (4H, m), 2.28–2.36 (1H, m), 2.48–2.56 (1H, m), 2.74–2.84 (2H, m), 3.46–3.98 (2H, m), 4.34–4.40 (1H, m), 5.33 (1H, br s), 5.82 (1H, br s), 6.65 (1H, br s), 7.33 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 540 [$\text{M}(^{79}\text{Br}^{79}\text{Br})+\text{Na}$] ⁺ , 542 [$\text{M}(^{79}\text{Br}^{81}\text{Br})+\text{Na}$] ⁺ , 544 [$\text{M}^{(81}\text{Br}^{81}\text{Br})+\text{Na}$] ⁺
BG2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (9H, s), 2.13–2.29 (4H, m), 2.31–2.42 (1H, m), 2.50–2.60 (1H, m), 2.83–2.88 (2H, m), 3.82–3.87 (2H, m), 4.99 (1H, dd, $J = 9.7, 6.1$ Hz), 5.39 (1H, br s), 6.36 (1H, br s), 6.90 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 7.9$ Hz). MS m/z : 460 [$\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{Na}$] ⁺ , 462 [$\text{M}^{(81}\text{Br})+\text{Na}$] ⁺
BG3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 2.15–2.33 (4H, m), 2.37–2.48 (1H, m), 2.54–2.65 (1H, m), 3.31–3.37 (2H, m), 3.85–3.95 (2H, m), 5.07 (1H, dd, $J = 9.4, 5.8$ Hz), 5.41 (1H, br s), 6.38 (1H, br s), 7.15 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.43 (2H, s), 8.08 (1H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 526 (M-tBu+H) ⁺
BG4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 0.91 (6H, s), 1.15 (3H, s), 1.42 (9H, s), 1.46–1.65 (6H, m), 1.68–1.80 (1H, m), 1.82–1.93 (3H, m), 1.95–2.60 (21H, m), 3.33–3.52 (4H, m), 3.66–3.91 (9H, m), 5.02 (1H, dd, $J = 9.4, 5.8$ Hz), 5.36 (1H, br s), 6.08–6.11 (1H, m), 6.34 (1H, br s), 6.80 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.99–7.02 (1H, m), 7.07–7.11 (4H, m), 7.25 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 1041 (M+H) ⁺
BG5	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 0.90 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.36–1.65 (4H, m), 1.67–1.78 (1H, m), 1.82–1.94 (3H, m), 1.94–2.21 (4H, m), 2.22–2.57 (13H, m), 2.61–3.02 (4H, m), 3.33–3.52 (4H, m), 3.63–3.94 (11H, m), 5.17–5.32 (1H, m), 6.08–6.11 (1H, m), 6.66 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.80 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.06–7.12 (4H, m), 7.25 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.06 (1H, s). MS m/z : 967 (M+H) ⁺

CUADRO 42

Ej.	Datos
BH1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 0.94 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.45–1.93 (6H, m), 1.47 (9H, s), 2.05–2.15 (3H, m), 2.21–2.34 (1H, m), 2.34–2.49 (6H, m), 2.49–2.60 (1H, m), 3.40–3.52 (2H, m), 3.64–3.83 (2H, m), 3.78 (3H, s), 5.87–5.96 (1H, m), 6.65–6.90 (4H, m), 7.04–7.14 (3H, m).
BH2	MS m/z : 620 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
BH3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.91–1.01 (2H, m), 1.40–1.98 (5H, m), 2.00–2.17 (2H, m), 2.17–2.28 (1H, m), 2.58–3.11 (9H, m), 2.64 (3H, s), 3.25–3.38 (1H, m), 3.65 (2H, td, J = 8.2, 2.2 Hz), 3.86 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.22 (1H, dd, J = 13.4, 5.5 Hz), 5.29 (2H, q, J = 9.5 Hz), 6.50–6.58 (1H, m), 6.65–6.74 (1H, m). MS m/z : 528 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
BH4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.65 (3H, s), 0.91–1.01 (2H, m), 0.93 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.39–1.99 (10H, m), 2.00–2.73 (17H, m), 2.73–2.98 (5H, m), 2.98–3.12 (3H, m), 3.46 (2H, dd, J = 17.0, 14.6 Hz), 3.60–3.80 (4H, m), 3.78 (3H, s), 3.83–3.90 (2H, m), 3.93–4.03 (1H, m), 4.52–4.71 (1H, m), 5.23 (1H, dd, J = 14.9, 6.4 Hz), 5.29 (2H, t, J = 14.3 Hz), 5.88–6.00 (1H, m), 6.56 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.79 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.85 (2H, d, J = 10.3 Hz), 7.04–7.14 (3H, m). MS m/z : 1129 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
BH5	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.94 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.44–1.66 (5H, m), 1.66–1.77 (1H, m), 1.77–2.00 (5H, m), 2.00–2.17 (3H, m), 2.17–2.76 (13H, m), 2.76–3.12 (8H, m), 3.37–3.53 (2H, m), 3.63–3.82 (5H, m), 3.82–3.95 (2H, m), 3.93–4.04 (1H, m), 4.53–4.72 (1H, m), 5.15–5.28 (1H, m), 5.91–6.01 (1H, m), 6.54–6.64 (1H, m), 6.72–6.82 (3H, m), 6.82–6.92 (2H, m), 7.03–7.14 (3H, m), 8.02 (1H, br s). MS m/z : 999 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
BI1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.65 (3H, s), 0.89–1.00 (8H, m), 1.15 (3H, s), 1.36–1.66 (2H, m), 1.69–1.79 (1H, m), 1.82–2.13 (8H, m), 2.18–2.58 (12H, m), 2.64–2.76 (1H, m), 2.83–2.96 (1H, m), 3.02–3.12 (1H, m), 3.43–3.53 (7H, m), 3.61–3.82 (10H, m), 5.21–5.33 (3H, m), 6.08–6.12 (1H, m), 6.76–6.82 (3H, m), 7.07–7.16 (6H, m), 7.24–7.29 (2H, m). MS m/z : 1071 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
BI2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.37–1.65 (4H, m), 1.68–1.79 (1H, m), 1.82–1.94 (3H, m), 1.95–2.18 (3H, m), 2.22–2.57 (14H, m), 2.65–3.01 (3H, m), 3.41–3.53 (6H, m), 3.65–3.84 (7H, m), 5.24 (1H, dd, J = 12.8, 5.5 Hz), 6.07–6.12 (1H, m), 6.77–6.83 (3H, m), 7.07–7.18 (6H, m), 7.24–7.28 (2H, m), 8.06 (1H, s). MS m/z : 941 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .

CUADRO 43

Ej.	Datos
BJ1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.88 (3H, d, $J = 5.5$ Hz), 3.02 (2H, br s), 4.31 (1H, br s), 6.58 (1H, s), 7.62 (1H, s). MS m/z : 202 $[\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{H}]^+$, 204 $[\text{M}(^{81}\text{Br})+\text{H}]^+$.
BJ2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 3.26 (3H, s), 7.45 (1H, s), 7.92 (1H, s), 11.29 (1H, br s).
BJ3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.01 (9H, s), 0.92–0.98 (2H, m), 2.24–2.30 (1H, m), 2.61–2.77 (1H, m), 2.86–2.95 (1H, m), 3.05–3.15 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.57–3.70 (2H, m), 5.17 (1H, dd, $J = 13.4, 5.5$ Hz), 5.24 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 5.29 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.17 (1H, s), 7.83 (1H, s).
BJ4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.91–1.00 (2H, m), 2.29–2.36 (1H, m), 2.70–2.84 (1H, m), 2.90–2.99 (1H, m), 3.08–3.16 (1H, m), 3.55 (3H, s), 3.60–3.70 (2H, m), 5.22–5.34 (3H, m), 7.45 (2H, s), 8.05 (1H, s), 8.31 (1H, s).
BJ5	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.65 (3H, s), 0.87–0.99 (8H, m), 1.15 (3H, s), 1.37–1.64 (4H, m), 1.69–1.77 (1H, m), 1.82–2.13 (6H, m), 2.23–2.60 (13H, m), 2.65–2.77 (1H, m), 2.85–2.97 (1H, m), 3.06–3.15 (1H, m), 3.41–3.53 (5H, m), 3.59–3.90 (11H, m), 5.20–5.33 (3H, m), 6.10 (1H, br s), 6.79 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.06–7.12 (4H, m), 7.26 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.47 (1H, s), 8.01 (1H, s). MS m/z : 1072 $(\text{M}+\text{H})^+$.
BJ6	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.35–1.80 (5H, m), 1.83–1.95 (3H, m), 1.97–2.04 (1H, m), 2.07–2.13 (2H, m), 2.24–2.63 (13H, m), 2.66–2.79 (1H, m), 2.83–2.92 (1H, m), 2.96–3.04 (1H, m), 3.41–3.54 (5H, m), 3.64–3.92 (9H, m), 5.25 (1H, dd, $J = 13.4, 5.5$ Hz), 6.10 (1H, br s), 6.80 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.06–7.13 (4H, m), 7.23–7.29 (3H, m), 7.48 (1H, s), 8.05 (1H, s). MS m/z : 942 $(\text{M}+\text{H})^+$.
BK1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.89–1.95 (2H, m), 2.97 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.41–3.46 (2H, m), 4.83 (1H, br s), 7.01 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 257 $[\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{H}]^+$, 259 $[\text{M}(^{81}\text{Br})+\text{H}]^+$.
BK2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.83–1.95 (1H, m), 1.97–2.10 (2H, m), 2.66–2.86 (3H, m), 2.99–3.14 (2H, m), 3.55–3.98 (2H, m), 4.46–4.53 (1H, m), 5.38–5.45 (1H, m), 7.67 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.87 (1H, s). MS m/z : 411 $[\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{H}]^+$, 413 $[\text{M}(^{81}\text{Br})+\text{H}]^+$.
BK3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : –0.02 (9H, s), 0.90–0.96 (2H, m), 1.78–1.91 (1H, m), 1.95–2.10 (2H, m), 2.65–2.73 (1H, m), 2.75–2.86 (1H, m), 2.90–2.97 (1H, m), 3.02–3.14 (2H, m), 3.56–3.62 (2H, m), 3.64–3.95 (2H, m), 4.47–4.54 (1H, m), 5.14 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 5.24 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 5.53–5.59 (1H, m), 7.68 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 9.1$ Hz). MS m/z : 513 $[\text{M}(^{79}\text{Br})-\text{C}_2\text{H}_4+\text{H}]^+$, 515 $[\text{M}(^{81}\text{Br})-\text{C}_2\text{H}_4+\text{H}]^+$.

CUADRO 44

Ej.	Datos
BK4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.01 (9H, s), 0.93–0.97 (2H, m), 2.16–2.31 (3H, m), 2.63–2.74 (1H, m), 2.85–2.95 (1H, m), 3.05–3.12 (1H, m), 3.34 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.62–3.67 (2H, m), 3.91 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 5.19–5.33 (3H, m), 6.71 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 9.1$ Hz). MS m/z : 433 ($\text{M-C}_2\text{H}_4+\text{H}$) $^+$.
BK5	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.93–0.97 (2H, m), 2.12–2.25 (3H, m), 2.61–2.69 (3H, m), 2.82–2.92 (1H, m), 3.00–3.08 (1H, m), 3.47–3.51 (2H, m), 3.61–3.67 (2H, m), 3.81–3.87 (2H, m), 5.18 (1H, dd, $J = 13.1, 5.2$ Hz), 5.26 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 5.31 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.36 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.44 (1H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 453 (M+Na) $^+$.
BK6	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.94–0.98 (2H, m), 1.24–1.39 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.99–2.08 (2H, m), 2.10–2.25 (3H, m), 2.55–2.69 (3H, m), 2.80–2.97 (3H, m), 2.99–3.07 (1H, m), 3.13 (1H, br s), 3.59–3.68 (2H, m), 3.79–3.86 (2H, m), 4.04 (1H, br s), 5.18 (1H, dd, $J = 13.1, 5.2$ Hz), 5.26 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 5.30 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.32 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 614 (M+H) $^+$.
BK7	MS m/z : 514 (M+H) $^+$.
BK8	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.65 (3H, s), 0.91–0.99 (8H, m), 1.15 (3H, s), 1.30–1.44 (2H, m), 1.45–1.64 (3H, m), 1.65–1.76 (1H, m), 1.82–1.99 (3H, m), 2.03–2.34 (9H, m), 2.35–2.69 (7H, m), 2.79–2.93 (4H, m), 3.00–3.07 (1H, m), 3.14–3.30 (2H, m), 3.43–3.53 (3H, m), 3.60–3.75 (4H, m), 3.78 (3H, s), 3.81–3.87 (2H, m), 3.95–4.04 (1H, m), 4.51–4.61 (1H, m), 5.14–5.33 (3H, m), 5.94–5.98 (1H, m), 6.33 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.50 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.77–6.87 (4H, m), 7.06–7.11 (3H, m). MS m/z : 1115 (M+H) $^+$.
BK9	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 0.94 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.31–1.44 (2H, m), 1.45–1.64 (2H, m), 1.68–1.78 (1H, m), 1.82–2.00 (3H, m), 2.05–2.72 (17H, m), 2.78–2.99 (4H, m), 3.13–3.30 (2H, m), 3.42–3.57 (3H, m), 3.64–3.77 (3H, m), 3.78 (3H, s), 3.81–3.87 (2H, m), 3.96–4.03 (1H, m), 4.53–4.64 (1H, m), 5.14–5.23 (1H, m), 5.94–5.98 (1H, m), 6.36 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.53 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.77–6.87 (4H, m), 7.06–7.12 (3H, m), 8.07 (1H, s). MS m/z : 985 (M+H) $^+$.
BL1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.94 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.42–1.65 (3H, m), 1.48 (9H, s), 1.66–1.92 (3H, m), 2.02–2.16 (3H, m), 2.22–2.34 (1H, m), 2.34–2.50 (6H, m), 2.50–2.60 (1H, m), 3.46 (2H, t, $J = 15.2$ Hz), 3.65–3.80 (2H, m), 3.78 (3H, s), 5.87–5.95 (1H, m), 6.76–6.87 (4H, m), 7.03–7.12 (3H, m).
BL2	MS m/z : 620 (M+H) $^+$.

CUADRO 45

Ej.	Datos
BL3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.65 (3H, s), 0.90–1.01 (8H, m), 1.16 (3H, s), 1.31–1.66 (4H, m), 1.68–1.79 (1H, m), 1.81–2.01 (2H, m), 2.01–2.73 (17H, m), 2.78–2.96 (5H, m), 2.99–3.09 (1H, m), 3.13–3.29 (2H, m), 3.41–3.56 (3H, m), 3.59–3.80 (7H, m), 3.80–3.89 (2H, m), 3.90–4.06 (1H, m), 4.53–4.61 (1H, m), 5.15–5.23 (1H, m), 5.25–5.33 (2H, m), 5.94–5.98 (1H, m), 6.34 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.50 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.77–6.87 (4H, m), 7.06–7.11 (3H, m). MS m/z : 1115 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
BL4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 0.93 (6H, s), 1.15 (3H, s), 1.24–1.64 (5H, m), 1.68–1.76 (1H, m), 1.82–1.99 (3H, m), 2.04–2.71 (17H, m), 2.78–2.97 (4H, m), 3.13–3.30 (2H, m), 3.43–3.57 (3H, m), 3.66–3.75 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.81–3.86 (2H, m), 3.95–4.03 (1H, m), 4.53–4.62 (1H, m), 5.14–5.23 (1H, m), 5.94–5.98 (1H, m), 6.36 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.53 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.77–6.87 (4H, m), 7.05–7.12 (3H, m), 8.02 (1H, s). MS m/z : 985 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
BM1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.52 (2H, td, $J = 4.3, 2.4$ Hz), 4.21 (1H, br s), 4.36 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).
BM2	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.45 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.24 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 6.78 (1H, s).
BM3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.00 (1H, dq, $J = 27.2, 6.8$ Hz), 2.62–2.68 (1H, m), 2.72–2.81 (1H, m), 2.88 (1H, dq, $J = 18.1, 2.3$ Hz), 3.75–4.14 (2H, m), 4.44 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 4.53 (1H, dt, $J = 13.0, 5.3$ Hz), 5.69 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 7.99 (1H, br s). MS m/z : 524 [$\text{M}(^{79}\text{Br}^{79}\text{Br})+\text{H}$] $^+$, 526 [$\text{M}(^{79}\text{Br}^{81}\text{Br})+\text{H}$] $^+$, 528 [$\text{M}^{(81}\text{Br}^{81}\text{Br})+\text{H}$] $^+$.
BM4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.93 (2H, td, $J = 8.7, 4.0$ Hz), 1.89 (1H, ddd, $J = 26.6, 13.2, 4.7$ Hz), 2.58–2.65 (1H, m), 2.75–2.84 (1H, m), 2.95 (1H, dq, $J = 18.2, 2.4$ Hz), 3.59 (2H, dt, $J = 9.5, 3.8$ Hz), 3.73–4.11 (2H, br m), 4.36–4.44 (2H, m), 4.50 (1H, dt, $J = 13.2, 5.0$ Hz), 5.14 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 5.24 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 5.75 (1H, d, $J = 4.9$ Hz).
BM5	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.01 (9H, s), 0.92–1.01 (2H, m), 2.32 (1H, dq, $J = 15.0, 3.3$ Hz), 2.71–2.86 (1H, m), 2.95 (1H, tt, $J = 15.9, 6.0$ Hz), 3.04–3.12 (1H, m), 3.59–3.72 (2H, m), 3.99–4.20 (3H, m), 4.49–4.64 (2H, m), 5.25–5.32 (2H, m), 5.47–5.83 (1H, m). MS m/z : 573 [$\text{M}(^{79}\text{Br})-\text{H}$] $^+$, 575 [$\text{M}^{(81}\text{Br})-\text{H}$] $^+$.
BM6	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.96 (2H, dq, $J = 10.8, 3.6$ Hz), 2.20–2.26 (1H, m), 2.64 (1H, ddd, $J = 26.7, 13.4, 4.3$ Hz), 2.82–2.91 (1H, m), 3.04 (1H, dq, $J = 17.6, 2.4$ Hz), 3.55 (2H, s), 3.64 (2H, dq, $J = 14.0, 2.4$ Hz), 4.01 (2H, dd, $J = 5.8, 3.9$ Hz), 4.42 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 5.16 (1H, dd, $J = 13.1, 5.2$ Hz), 5.28 (2H, q, $J = 9.7$ Hz), 6.23 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.39 (1H, d, $J = 8.5$ Hz). MS m/z : 455 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

CUADRO 46

Ej.	Datos
BM7	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.92–0.99 (2H, m), 1.28–1.40 (1H, m), 1.47 (s, 9H), 1.97–2.08 (1H, m), 2.20–2.26 (1H, m), 2.64 (1H, ddd, J = 26.7, 13.4, 4.3 Hz), 2.81–2.99 (3H, m), 3.01–3.08 (1H, m), 3.34–3.44 (1H, m), 3.51 (1H, br s), 3.64 (2H, td, J = 8.4, 1.8 Hz), 3.93–4.08 (4H, m), 4.40 (2H, t, J = 4.9 Hz), 5.16 (1H, dd, J = 13.1, 5.2 Hz), 5.26 (1H, d, J = 9.1 Hz), 5.31 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.27 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.32 (1H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z : 638 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.
BM8	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : -0.01 (9H, s), 0.91–0.98 (2H, m), 2.05 (3H, dd, J = 10.9, 2.4 Hz), 2.19–2.26 (1H, m), 2.58–2.73 (3H, m), 2.82–2.91 (1H, m), 3.00–3.14 (3H, m), 3.32 (1H, s), 3.52 (1H, d, J = 1.8 Hz), 3.63 (2H, tdd, J = 11.9, 6.8, 5.2 Hz), 4.00 (2H, dd, J = 5.5, 3.6 Hz), 4.40 (2H, t, J = 4.6 Hz), 5.15 (1H, dd, J = 13.4, 4.9 Hz), 5.27 (2H, q, J = 9.5 Hz), 6.26 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.32 (1H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z : 516 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
BM9	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.65 (3H, s), 0.90–0.98 (8H, m), 1.16 (3H, s), 1.31–1.75 (7H, m), 1.83–1.98 (3H, m), 2.05–2.71 (13H, m), 2.83–2.92 (2H, m), 2.99–3.09 (1H, m), 3.17–3.31 (1H, m), 3.42–3.82 (11H, m), 3.93–4.05 (3H, m), 4.38–4.44 (2H, m), 4.47–4.59 (1H, m), 5.13–5.20 (1H, m), 5.26 (1H, d, J = 9.1 Hz), 5.31 (1H, d, J = 9.1 Hz), 5.96 (1H, br s), 6.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.35 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.79 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.07–7.10 (3H, m). MS m/z : 1117 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
BM10	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.94 (6H, br s), 1.16 (3H, s), 1.33–1.63 (5H, m), 1.66–1.77 (1H, m), 1.83–1.98 (3H, m), 2.05–2.18 (4H, m), 2.21–2.72 (9H, m), 2.79–2.97 (4H, m), 3.17–3.32 (1H, m), 3.41–3.62 (4H, m), 3.67–3.75 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.93–4.07 (3H, m), 4.37–4.45 (2H, m), 4.51–4.57 (1H, m), 5.12–5.20 (1H, m), 5.93–5.99 (1H, m), 6.32 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.37 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.79 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.85 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.07–7.10 (3H, m), 8.09 (1H, s). MS m/z : 987 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
BN1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.65 (3H, s), 0.93–0.98 (8H, m), 1.16 (3H, s), 1.34–1.58 (7H, m), 1.69–1.75 (1H, m), 1.84–1.95 (3H, m), 2.04–2.71 (11H, m), 2.86–2.91 (3H, m), 3.02–3.08 (1H, m), 3.18–3.28 (1H, m), 3.42–3.54 (4H, m), 3.61–3.67 (2H, m), 3.70–3.75 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.95–4.02 (3H, m), 4.40–4.43 (2H, m), 4.50–4.56 (1H, m), 5.14–5.20 (1H, m), 5.24–5.32 (2H, m), 5.95–5.97 (1H, m), 6.28 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.35 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.78–6.81 (2H, m), 6.84–6.87 (2H, m), 7.06–7.11 (3H, m). MS m/z : 1117 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

CUADRO 47

Ej.	Datos
BN2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 0.94 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.35–1.57 (4H, m), 1.68–1.75 (1H, m), 1.83–1.95 (3H, m), 2.05–2.33 (7H, m), 2.36–2.38 (2H, m), 2.40–2.72 (5H, m), 2.78–2.97 (4H, m), 3.21–3.28 (1H, m), 3.43–3.47 (2H, m), 3.49–3.56 (2H, m), 3.66–3.76 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.97–4.03 (3H, m), 4.40–4.42 (2H, m), 4.52–4.57 (1H, m), 5.12–5.20 (1H, m), 5.95–5.97 (1H, m), 6.31 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.37 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.78–6.81 (2H, m), 6.83–6.87 (2H, m), 7.06–7.11 (3H, m), 8.08 (1H, s). MS m/z : 987 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
BO1	MS m/z : 602 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
BO2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26–1.49 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.98–2.09 (2H, m), 2.13–2.24 (1H, m), 2.31 (1H, ddd, $J = 26.0, 12.9, 5.0$ Hz), 2.72–3.02 (5H, m), 3.41–3.59 (1H, m), 3.93–4.16 (3H, m), 4.23 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 4.38 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 5.19 (1H, dd, $J = 13.1, 5.2$ Hz), 6.56 (1H, s), 6.64 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.90 (1H, br s). MS m/z : 387 ($\text{M}-\text{tBu}+\text{H}$) $^+$.
BO3	MS m/z : 343 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
BO4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.33–1.67 (4H, m), 1.67–1.79 (1H, m), 1.79–2.41 (13H, m), 2.41–2.67 (3H, m), 2.73–3.00 (5H, m), 3.20–3.35 (1H, m), 3.47 (2H, dd, $J = 20.7, 14.0$ Hz), 3.55–3.84 (6H, m), 3.93–4.09 (2H, m), 4.24 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 4.39 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 4.50–4.71 (1H, m), 5.14–5.25 (1H, m), 6.09–6.17 (1H, m), 6.59 (1H, s), 6.66 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.80 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.10 (4H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.96 (1H, s). MS m/z : 926 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
BP1	MS m/z : 245 [$\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{H}$] $^+$, 247 [$\text{M}(^{81}\text{Br})+\text{H}$] $^+$.
BP2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.04 (9H, s), 0.98 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 2.24–2.34 (1H, m), 2.46–2.63 (1H, m), 2.85–3.00 (1H, m), 3.04–3.12 (1H, m), 3.46 (3H, s), 3.59–3.72 (2H, m), 5.30 (2H, d, $J = 2.0$ Hz), 5.36–5.47 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.04 (1H, d, $J = 9.0$ Hz). MS m/z : 458 [$\text{M}(^{79}\text{Br})-\text{C}_2\text{H}_4+\text{H}$] $^+$, 460 [$\text{M}(^{81}\text{Br})-\text{C}_2\text{H}_4+\text{H}$] $^+$.
BP3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.04 (9H, s), 0.99 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 1.50 (9H, s), 2.36–2.46 (1H, m), 2.64–2.71 (4H, m), 2.85–3.00 (1H, m), 3.00–3.13 (1H, m), 3.36–3.55 (10H, m), 3.60–3.71 (2H, m), 5.32 (2H, d, $J = 1.2$ Hz), 5.37–5.50 (1H, m), 6.85 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 6.86 (1H, s). MS m/z : 522 ($\text{M}-\text{tBu}-\text{C}_2\text{H}_4+\text{H}$) $^+$.
BP4	MS m/z : 506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
BP5	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.03 (9H, s), 0.69 (3H, s), 0.94 (6H, s), 0.99 (2H, t, $J = 8.2$ Hz), 1.19 (3H, s), 1.46–2.18 (10H, m), 2.24–2.42 (5H, m), 2.44–2.65 (8H, m), 2.78–2.90 (1H, m), 3.03–3.13 (1H, m), 3.49–3.78 (15H, m), 3.82 (3H, s), 5.32 (2H, d, $J = 1.2$ Hz), 5.39–5.50 (1H, m), 6.14–6.19 (1H, m), 6.81–6.89 (4H, m), 7.11–7.16 (4H, m), 7.29 (2H, d, $J = 8.6$ Hz). MS m/z : 1089 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

CUADRO 48

Ej.	Datos
BP6	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.69 (3H, s), 0.94 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.47–2.21 (12H, m), 2.28–3.02 (13H, m), 3.44–3.79 (13H, m), 3.81 (3H, s), 5.36–5.50 (1H, m), 6.14–6.19 (1H, m), 6.80–6.92 (4H, m), 7.11–7.16 (4H, m), 7.28 (2H, d, $J = 9.4$ Hz), 8.00 (1H, s). MS m/z : 959 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
BQ1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.96 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 1.46 (9H, s), 2.15–2.27 (1H, m), 2.33–2.45 (4H, m), 2.71 (1H, ddd, $J = 26.1, 13.1, 4.3$ Hz), 2.81–2.94 (1H, m), 2.99–3.10 (1H, m), 3.36–3.48 (4H, m), 3.44 (3H, s), 3.53 (2H, s), 3.60–3.70 (2H, m), 5.23 (1H, dd, $J = 14.3, 6.4$ Hz), 5.29 (2H, q, $J = 9.1$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.04 (1H, s). MS m/z : 588 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
BQ2	MS m/z : 488 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
BQ3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.65 (3H, s), 0.91–0.99 (8H, m), 1.16 (2H, s), 1.45–1.64 (4H, m), 1.68–1.77 (1H, m), 1.83–1.99 (3H, m), 2.04–2.14 (2H, m), 2.18–2.33 (3H, m), 2.34–2.60 (8H, m), 2.66–2.97 (5H, m), 3.02–3.10 (1H, m), 3.43–3.48 (5H, m), 3.53–3.75 (9H, m), 3.78 (3H, s), 5.20–5.33 (3H, m), 5.94–5.98 (1H, m), 6.72 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.77–6.87 (4H, m), 6.99 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.03–7.11 (4H, m). MS m/z : 1089 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
BQ4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 0.93 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.44–1.64 (4H, m), 1.66–1.76 (1H, m), 1.82–1.98 (3H, m), 2.05–2.14 (2H, m), 2.21–2.60 (12H, m), 2.67–3.00 (4H, m), 3.42–3.51 (4H, m), 3.53–3.60 (4H, m), 3.63–3.79 (7H, m), 5.22 (1H, dd, $J = 12.8, 5.5$ Hz), 5.94–5.97 (1H, m), 6.73–6.88 (5H, m), 6.99–7.12 (5H, m), 8.08 (1H, s). MS m/z : 959 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
BR1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18–1.40 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.98–2.10 (2H, m), 2.15–2.28 (1H, m), 2.68 (1H, ddd, $J = 26.1, 12.8, 4.9$ Hz), 2.75–2.87 (1H, m), 2.87–3.02 (3H, m), 3.35–3.46 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.92–4.17 (2H, m), 5.17 (1H, dd, $J = 13.1, 5.2$ Hz), 6.31 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.34 (1H, dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz), 6.60 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.94–8.30 (1H, br m). MS m/z : 402 ($\text{M}-\text{tBu}+\text{H}$) $^+$.
BR2	MS m/z : 358 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
BR3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 0.94 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.29–1.44 (2H, m), 1.44–1.66 (3H, m), 1.66–1.79 (1H, m), 1.79–2.02 (3H, m), 2.02–2.61 (12H, m), 2.62–2.76 (1H, m), 2.76–2.99 (4H, m), 3.20–3.32 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.40–3.59 (4H, m), 3.64–3.80 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.94–4.06 (1H, m), 4.48–4.65 (1H, m), 5.17 (1H, dd, $J = 13.1, 5.2$ Hz), 5.93–5.99 (1H, m), 6.32–6.39 (2H, m), 6.62 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.79 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.04–7.13 (3H, m), 8.02 (1H, br s). MS m/z : 959 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

CUADRO 49

Ej.	Datos
BS1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24–1.40 (2H, m), 1.47 (9H, s), 2.00–2.12 (2H, m), 2.15–2.27 (1H, m), 2.35 (1H, ddd, J = 26.1, 13.1, 5.2 Hz), 2.76–2.99 (4H, m), 3.41–3.58 (1H, m), 3.59–3.85 (1H, m), 3.91–4.17 (2H, m), 4.24 (1H, d, J = 15.2 Hz), 4.37 (1H, d, J = 15.2 Hz), 5.21 (1H, dd, J = 13.4, 5.5 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.06 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.22 (1H, t, J = 3.9 Hz), 7.91 (1H, br s). MS m/z : 387 (M-tBu+H) ⁺ .
BS2	MS m/z : 343 (M+H) ⁺ .
BS3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.29–1.67 (4H, m), 1.67–1.80 (1H, m), 1.81–2.67 (15H, m), 2.74–3.03 (6H, m), 3.16–3.35 (1H, m), 3.41–3.55 (2H, m), 3.55–3.85 (7H, m), 3.92–4.06 (1H, m), 4.25 (1H, d, J = 15.2 Hz), 4.38 (1H, d, J = 15.2 Hz), 4.54–4.70 (1H, m), 5.13–5.31 (1H, m), 6.08–6.18 (1H, m), 6.68–6.91 (3H, m), 7.00–7.16 (5H, m), 7.16–7.32 (3H, m), 7.83–7.93 (1H, m). MS m/z : 926 (M+H) ⁺ .
BT1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.39 (3H, s), 6.88 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.26 (1H, d, J = 5.9 Hz), 8.61 (1H, s). MS m/z : 293 (M+H) ⁺ .
BT2	MS m/z : 506 ($\text{M-C}_2\text{H}_4\text{+H}$) ⁺ .
BT3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.03 (9H, s), 0.95–1.04 (2H, m), 1.57 (9H, s), 2.18–2.31 (1H, m), 2.58–2.80 (1H, m), 2.82–2.98 (1H, m), 3.05–3.16 (1H, m), 3.46 (3H, s), 3.63–3.73 (2H, m), 5.15–5.26 (1H, m), 5.26–5.38 (2H, m), 6.56–6.65 (1H, m), 6.66–6.99 (1H, m), 7.84–7.93 (1H, m).
BT4	MS m/z : 293 ($\text{M-CH}_2\text{OH+H}$) ⁺ .
BT5	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36–1.67 (4H, m), 1.51 (9H, s), 2.03–2.11 (1H, m), 2.20–2.31 (1H, m), 2.62–3.11 (5H, m), 3.39–3.50 (1H, m), 3.43 (3H, s), 4.04–4.15 (1H, m), 5.13–5.23 (1H, m), 5.35–5.51 (1H, m), 6.43 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.59 (1H, dd, J = 10.6, 2.7 Hz), 8.03–8.12 (1H, m). MS m/z : 420 (M-tBu+H) ⁺ .
BT6	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.69 (3H, s), 0.94 (6H, s), 1.19 (3H, s), 1.25–2.77 (22H, m), 2.80–3.04 (5H, m), 3.25–3.83 (7H, m), 3.44 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.97–4.09 (1H, m), 5.12–5.25 (1H, m), 6.13–6.19 (1H, m), 6.45 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.57–6.64 (1H, m), 6.83 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.11–7.15 (4H, m), 7.29 (2H, d, J = 5.9 Hz), 8.04 (1H, s). MS m/z : 959 (M+H) ⁺ .
BU1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.02 (2H, dd, J = 6.1, 3.6 Hz), 4.41 (2H, dd, J = 6.1, 3.6 Hz), 6.65 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.69 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.93 (1H, t, J = 7.9 Hz), 8.61 (1H, br s). MS m/z : 177 (M+H) ⁺ .
BU2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 3.88 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.44 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.50 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.5 Hz), 10.87 (1H, s). MS m/z : 303 (M+H) ⁺ .

CUADRO 50

Ej.	Datos
BU3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.89–1.01 (2H, m), 2.20–2.30 (1H, m), 2.57–2.72 (1H, m), 2.84–2.93 (1H, m), 3.02–3.12 (1H, m), 3.61–3.66 (2H, m), 4.00–4.09 (2H, m), 4.49–4.57 (2H, m), 5.18 (1H, dd, J = 13.4, 5.5 Hz), 5.23–5.31 (2H, m), 6.28 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.9 Hz). MS m/z : 566 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.
BU4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.92–0.99 (2H, m), 2.26–2.33 (1H, m), 2.62–2.77 (1H, m), 2.86–2.98 (1H, m), 3.05–3.14 (1H, m), 3.61–3.69 (2H, m), 4.05–4.14 (2H, m), 4.55–4.63 (2H, m), 5.21–5.32 (3H, m), 6.55 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.41 (2H, br s), 7.91 (1H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z : 662 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.
BU5	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.65 (3H, s), 0.88–1.00 (8H, m), 1.16 (3H, s), 1.35–1.65 (3H, m), 1.68–1.78 (1H, m), 1.82–2.15 (6H, m), 2.20–2.78 (14H, m), 2.83–2.95 (1H, m), 3.01–3.12 (1H, m), 3.36–3.53 (4H, m), 3.61–3.93 (9H, m), 4.01–4.12 (2H, m), 4.39–4.53 (2H, m), 5.15–5.35 (3H, m), 6.10 (1H, br s), 6.47 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.07–7.11 (4H, m), 7.26 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z : 1099 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
BU6	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.68 (3H, s), 0.93 (6H, s), 1.18 (3H, s), 1.35–1.69 (5H, m), 1.68–1.78 (1H, m), 1.84–1.96 (3H, m), 1.98–2.05 (1H, m), 2.07–2.17 (2H, m), 2.25–2.61 (13H, m), 2.62–2.73 (1H, m), 2.78–2.90 (1H, m), 2.91–3.01 (1H, m), 3.37–3.56 (4H, m), 3.66–3.93 (7H, m), 4.01–4.10 (2H, m), 4.39–4.51 (2H, m), 5.21–5.25 (1H, br m), 6.12 (1H, br s), 6.53 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.10–7.13 (4H, m), 7.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.29 (1H, br s). MS m/z : 969 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
BV1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (9H, s), 3.61–3.70 (1H, m), 3.96–4.05 (1H, m), 4.10–4.23 (2H, m), 4.51–4.58 (1H, m), 4.82–4.89 (1H, m), 7.17–7.25 (2H, m), 7.62–7.66 (1H, m). MS m/z : 243 [$\text{M}(\text{Boc})+\text{H}$] $^+$.
BV2	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.83–3.90 (2H, m), 3.96–4.14 (3H, m), 5.15–5.21 (1H, m), 7.37 (1H, td, J = 8.5, 1.5 Hz), 7.69–7.76 (2H, m), 8.49 (3H, br s). MS m/z : 243 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
BV3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.59–3.65 (1H, m), 4.13–4.24 (3H, m), 4.26–4.34 (2H, m), 6.62 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 8.08 (1H, br s). MS m/z : 223 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
BV4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.40 (3H, brs), 3.54–3.60 (1H, m), 4.01–4.13 (3H, m), 4.17–4.23 (2H, m), 6.39 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.48 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.63 (1H, t, J = 7.9 Hz). MS m/z : 193 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
BV5	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.80–3.85 (1H, m), 4.15 (1H, m), 4.32 (2H, m), 4.66–4.77 (2H, m), 6.70 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.97 (1H, t, J = 8.5 Hz), 8.72 (1H, br s). MS m/z : 219 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

CUADRO 51

Ej.	Datos
BV6	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 3.56–3.63 (1H, m), 3.89–3.94 (1H, m), 4.06–4.16 (2H, m), 4.66–4.74 (1H, m), 4.84–4.89 (1H, m), 6.51 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.5 Hz), 11.01 (1H, br s). MS m/z : 345 ($M+H$) $^+$.
BV7	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : –0.01 (9H, s), 0.89–1.01 (2H, m), 2.21–2.31 (1H, m), 2.56–2.72 (1H, m), 2.83–2.92 (1H, m), 3.03–3.09 (1H, m), 3.54–3.68 (2H, m), 3.79–3.84 (1H, m), 4.18–4.27 (1H, m), 4.30–4.40 (2H, m), 4.64–4.82 (2H, m), 5.10–5.30 (3H, m), 6.31 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z : 608 ($M+Na$) $^+$.
BV8	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.01 (9H, s), 0.93–1.00 (2H, m), 2.26–2.42 (1H, m), 2.56–2.80 (1H, m), 2.86–2.99 (1H, m), 3.06–3.16 (1H, m), 3.53–3.70 (2H, m), 3.89–3.97 (1H, m), 4.21–4.27 (1H, m), 4.31–4.38 (2H, m), 4.68–4.79 (1H, m), 4.86–4.97 (1H, m), 5.14–5.36 (3H, m), 6.56–6.60 (1H, m), 7.42 (2H, s), 7.92–7.95 (1H, m). MS m/z : 704 ($M+Na$) $^+$.
BV9	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.03 (9H, s), 0.68 (3H, s), 0.93 (6H, s), 0.93–0.99 (2H, m), 1.19 (3H, s), 1.37–1.68 (6H, m), 1.68–1.79 (1H, m), 1.86–1.93 (3H, m), 1.96–2.04 (1H, m), 2.05–2.15 (2H, m), 2.24–2.76 (13H, m), 2.83–2.97 (1H, m), 3.03–3.13 (1H, m), 3.36–3.56 (4H, m), 3.61–3.98 (11H, m), 4.15–4.23 (1H, m), 4.28–4.39 (2H, m), 4.65–4.82 (2H, m), 5.14–5.38 (3H, m), 6.13 (1H, br s), 6.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.83 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.10–7.13 (4H, m), 7.29 (1H, d, J = 7.9 Hz). MS m/z : 1141 ($M+H$) $^+$.
BV10	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.68 (3H, s), 0.93 (6H, s), 1.18 (3H, s), 1.37–1.69 (5H, m), 1.76 (1H, td, J = 12.5, 3.4 Hz), 1.85–1.97 (3H, m), 2.00–2.03 (1H, m), 2.10–2.13 (2H, m), 2.26–2.77 (14H, m), 2.82–2.91 (1H, m), 2.92–3.04 (1H, m), 3.37–3.57 (4H, m), 3.67–3.99 (8H, m), 4.15–4.24 (1H, m), 4.29–4.43 (2H, m), 4.69–4.84 (2H, m), 5.13–5.34 (1H, m), 6.12 (1H, br s), 6.57 (1H, dd, J = 8.2, 2.7 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.08–7.16 (5H, m), 7.28 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.28 (1H, br s). MS m/z : 1011 ($M+H$) $^+$.
BW1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.92–0.99 (2H, m), 1.45 (9H, s), 2.09–2.27 (3H, m), 2.54–2.71 (3H, m), 2.80–2.93 (1H, m), 2.98–3.09 (1H, m), 3.57–3.68 (3H, m), 3.68–3.77 (2H, m), 3.77–3.90 (2H, m), 4.12–4.22 (1H, m), 4.25–4.35 (2H, m), 5.19 (1H, dd, J = 13.1, 5.2 Hz), 5.28 (2H, q, J = 9.5 Hz), 6.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.48 (1H, d, J = 7.9 Hz).
BW2	MS m/z : 386 ($M+H$) $^+$.

CUADRO 52

Ej.	Datos
BW3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 0.90–0.97 (6H, m), 1.16 (3H, s), 1.41–1.66 (2H, m), 1.66–1.79 (1H, m), 1.79–2.59 (16H, m), 2.59–2.76 (3H, m), 2.76–3.03 (2H, m), 3.35–3.54 (2H, m), 3.62–3.91 (10H, m), 3.91–4.01 (1H, m), 4.22–4.37 (1H, m), 4.39–4.51 (1H, m), 4.51–4.65 (1H, m), 5.09–5.27 (1H, m), 5.88–6.00 (1H, m), 6.00–6.09 (1H, m), 6.47–6.58 (1H, m), 6.72–6.91 (4H, m), 7.02–7.14 (3H, m), 7.96–8.06 (1H, m). MS m/z: 957 (M+H) ⁺ .
BX1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.58–3.62 (3H, m), 6.70 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.33–7.41 (1H, m), 9.32 (1H, s). MS m/z: 293 (M+H) ⁺ .
BX2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.02 (9H, s), 0.91–1.00 (2H, m), 2.16–2.26 (1H, m), 2.61–2.74 (1H, m), 2.81–2.92 (1H, m), 3.01–3.10 (1H, m), 3.59–3.67 (2H, m), 3.61 (3H, d, J = 1.8 Hz), 5.18 (1H, dd, J = 13.5, 5.5 Hz), 5.27 (2H, dd, J = 19.0, 9.2 Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.0, 5.5 Hz). MS m/z: 506 (M-C ₂ H ₄ +H) ⁺ .
BX3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.02 (9H, m), 0.95–1.02 (2H, m), 1.56 (9H, s), 2.18–2.28 (1H, m), 2.69–2.80 (1H, m), 2.84–2.95 (1H, m), 3.04–3.13 (1H, m), 3.62–3.70 (5H, m), 5.17 (1H, dd, J = 12.9, 5.5 Hz), 5.30 (2H, dd, J = 16.8, 9.4 Hz), 6.51–6.55 (1H, m), 6.54 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.63 (1H, s).
BX4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36–1.45 (1H, m), 1.50 (9H, s), 1.85–1.94 (2H, m), 2.03–2.09 (1H, m), 2.21–2.31 (1H, m), 2.69–3.09 (5H, m), 3.62 (3H, d, J = 2.0 Hz), 3.83–3.93 (2H, m), 4.04–4.13 (2H, m), 5.14–5.23 (1H, m), 6.43–6.50 (2H, m), 8.13 (1H, s). MS m/z: 420 (M-tBu+H) ⁺ .
BX5	MS m/z: 376 (M+H) ⁺ .
BX6	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.69 (3H, s), 0.97 (6H, s), 1.19 (3H, s), 1.39–1.68 (5H, m), 1.69–2.01 (4H, m), 2.04–2.64 (12H, m), 2.66–3.05 (5H, m), 3.20–3.35 (1H, m), 3.43–3.66 (7H, m), 3.69–3.79 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.96–4.11 (1H, m), 4.53–4.69 (1H, m), 5.14–5.24 (1H, m), 6.00 (1H, s), 6.44–6.53 (2H, m), 6.83 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.86–6.93 (2H, m), 7.09–7.16 (3H, m), 8.00 (1H, s). MS m/z: 977 (M+H) ⁺ .
BY1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.48–3.50 (4H, m), 4.33 (2H, br s), 6.69 (2H, s).
BY2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.87–2.01 (1H, m), 2.59–2.84 (4H, m), 3.46–3.60 (3H, m), 4.49 (1H, br s), 4.78–4.84 (1H, m), 5.57 (1H, br s), 6.82 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.90 (1H, br s). MS m/z: 444 [M(⁷⁹ Br ⁷⁹ Br)+H] ⁺ , 446 [M(⁷⁹ Br ⁸¹ Br)+H] ⁺ , 448 [M(⁸¹ Br ⁸¹ Br)+H] ⁺ .

CUADRO 53

Ej.	Datos
BY3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : -0.02 (9H, s), 0.88–0.97 (2H, m), 1.81–1.97 (1H, m), 2.61–2.98 (4H, m), 3.50–3.62 (5H, m), 4.51 (1H, br s), 4.79–4.85 (1H, m), 5.12 (1H, d, J = 9.8 Hz), 5.23 (1H, d, J = 9.8 Hz), 5.70 (1H, br s), 6.84 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.6 Hz). MS m/z : 547 $[\text{M}(^{79}\text{Br}^{79}\text{Br})-\text{C}_2\text{H}_4+\text{H}]^+$, 549 $[\text{M}(^{79}\text{Br}^{81}\text{Br})-\text{C}_2\text{H}_4+\text{H}]^+$, 551 $[\text{M}(^{81}\text{Br}^{81}\text{Br})-\text{C}_2\text{H}_4+\text{H}]^+$.
BY4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.92–0.97 (2H, m), 2.20–2.27 (1H, m), 2.58–2.71 (1H, m), 2.82–2.93 (1H, m), 3.01–3.08 (1H, m), 3.58–3.66 (4H, m), 3.99–4.03 (2H, m), 4.34 (1H, br s), 5.18 (1H, dd, J = 13.2, 5.2 Hz), 5.25 (1H, d, J = 9.8 Hz), 5.30 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.17 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.6 Hz). MS m/z : 517 $[\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{Na}]^+$, 519 $[\text{M}(^{81}\text{Br})+\text{Na}]^+$.
BY5	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.93–0.99 (2H, m), 2.24–2.32 (1H, m), 2.62–2.75 (1H, m), 2.85–2.96 (1H, m), 3.03–3.11 (1H, m), 3.59–3.71 (4H, m), 4.00–4.07 (2H, m), 5.19–5.34 (3H, m), 6.30 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.71 (1H, s), 7.42 (2H, s), 7.83 (1H, d, J = 8.6 Hz). MS m/z : 611 $(\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4+\text{H})^+$.
BY6	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.65 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.93–0.98 (2H, m), 1.15 (3H, s), 1.35–1.64 (4H, m), 1.69–1.77 (1H, m), 1.82–1.92 (3H, m), 1.96–2.51 (16H, m), 2.59–2.73 (1H, m), 2.83–2.94 (1H, m), 3.02–3.08 (1H, m), 3.41–3.76 (12H, m), 3.78 (3H, s), 3.98–4.02 (2H, m), 5.20 (1H, dd, J = 13.2, 5.2 Hz), 5.26 (1H, d, J = 9.8 Hz), 5.31 (1H, d, J = 9.8 Hz), 5.44 (1H, s), 6.09–6.13 (1H, m), 6.20 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.08–7.13 (4H, m), 7.26 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z : 1098 $(\text{M}+\text{H})^+$.
BY7	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.36–1.65 (4H, m), 1.69–1.78 (1H, m), 1.82–2.14 (6H, m), 2.24–2.53 (13H, m), 2.61–2.74 (1H, m), 2.78–2.99 (2H, m), 3.43–3.76 (10H, m), 3.78 (3H, s), 3.98–4.04 (2H, m), 5.20 (1H, dd, J = 12.8, 5.5 Hz), 5.47 (1H, s), 6.09–6.11 (1H, m), 6.22 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.08–7.12 (4H, m), 7.25–7.27 (2H, m), 8.19 (1H, s). MS m/z : 968 $(\text{M}+\text{H})^+$.
BZ1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.44–1.64 (11H, m), 1.69–1.92 (3H, m), 2.04–2.19 (3H, m), 2.23–2.55 (9H, m), 3.42–3.52 (2H, m), 3.65–3.75 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.08–6.11 (1H, m), 6.79 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.06–7.11 (4H, m), 7.24 (2H, d, J = 8.0 Hz). MS m/z : 658 $(\text{M}+\text{H})^+$.
BZ2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.92 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.36–1.66 (4H, m), 1.69–1.78 (1H, m), 1.80–1.93 (3H, m), 1.94–2.15 (4H, m), 2.25–2.40 (4H, m), 2.43–2.54 (2H, m), 3.42–3.53 (2H, m), 3.57–3.76 (4H, m), 3.78 (3H, s), 6.09–6.13 (1H, m), 6.80 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.07–7.12 (4H, m), 7.26 (2H, d, J = 8.6 Hz). MS m/z : 588 $(\text{M}+\text{H})^+$.

CUADRO 54

Ej.	Datos
BZ3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.45–1.64 (4H, m), 1.69–1.77 (1H, m), 1.83–1.91 (1H, m), 1.97–2.18 (5H, m), 2.25–2.52 (6H, m), 3.04 (3H, s), 3.48 (2H, dd, $J = 20.0, 14.0$ Hz), 3.66–3.75 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.19 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 6.05–6.09 (1H, m), 6.80 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.08–7.11 (4H, m), 7.25 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).
BZ4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.34–1.65 (4H, m), 1.47 (9H, s), 1.68–1.78 (1H, m), 1.82–1.92 (3H, m), 1.95–2.02 (1H, m), 2.04–2.14 (2H, m), 2.25–2.48 (12H, m), 3.41–3.49 (6H, m), 3.66–3.76 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.08–6.12 (1H, m), 6.80 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 7.9$ Hz).
BZ5	MS m/z : 656 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
BZ6	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.66 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.94–0.99 (2H, m), 1.16 (3H, s), 1.39–1.64 (4H, m), 1.69–1.78 (1H, m), 1.84–1.91 (3H, m), 1.97–2.48 (16H, m), 2.60–2.72 (1H, m), 2.83–2.94 (1H, m), 3.02–3.09 (1H, m), 3.41–3.75 (12H, m), 3.78 (3H, s), 3.98–4.03 (2H, m), 5.20 (1H, dd, $J = 13.2, 5.2$ Hz), 5.27 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 5.31 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 5.45 (1H, s), 6.08–6.12 (1H, m), 6.19 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.79–6.81 (2H, m), 6.87 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.07–7.12 (4H, m), 7.24–7.28 (2H, m). MS m/z : 1098 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
BZ7	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.41–1.64 (4H, m), 1.70–1.77 (1H, m), 1.84–2.13 (6H, m), 2.25–2.48 (13H, m), 2.62–2.74 (1H, m), 2.79–3.00 (2H, m), 3.42–3.75 (10H, m), 3.78 (3H, s), 3.98–4.03 (2H, m), 5.20 (1H, dd, $J = 13.2, 5.2$ Hz), 5.46 (1H, s), 6.08–6.11 (1H, m), 6.22 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.78–6.81 (2H, m), 6.89 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.07–7.11 (4H, m), 7.24–7.27 (2H, m), 8.03 (1H, s). MS m/z : 968 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
CA1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.69 (3H, s), 0.91–0.95 (6H, m), 1.19 (3H, s), 1.33–1.86 (13H, m), 1.88–2.00 (1H, m), 2.04–2.42 (12H, m), 2.63–2.99 (3H, m), 3.05–3.17 (2H, m), 3.37–3.55 (5H, m), 3.73–3.84 (5H, m), 3.98–4.09 (2H, m), 5.13–5.21 (1H, m), 6.30–6.38 (3H, m), 6.62 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.24–7.29 (3H, m), 7.99 (1H, s). MS m/z : 958 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
CB1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.54–3.63 (2H, m), 3.75–3.82 (2H, m), 6.77 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 6.94 (1H, br s), 8.34–8.40 (2H, m), 9.07 (1H, br s). MS m/z : 208 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
CB2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33–1.49 (9H, m), 3.44–3.66 (2H, m), 3.66–3.84 (2H, m), 4.43–4.73 (2H, m), 6.59–6.80 (1H, m), 7.22–7.46 (2H, m), 7.93–8.27 (2H, m). MS m/z : 238 ($\text{M}-\text{tBu}+\text{H}$) $^+$.

CUADRO 55

Ej.	Datos
CB3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35–1.55 (9H, m), 3.73–3.96 (2H, m), 3.96–4.18 (2H, m), 4.63–4.99 (2H, m), 6.78–7.10 (3H, m), 8.86–9.33 (1H, m). MS m/z : 234 (M-tBu+H) ⁺ .
CB4	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39–1.57 (9H, m), 3.77–3.93 (2H, m), 4.01–4.19 (2H, m), 4.78–4.91 (2H, m), 6.68–6.79 (1H, m), 7.49–7.58 (1H, m), 9.39–9.68 (1H, br m). MS m/z : 360 (M-tBu+H) ⁺ .
CB5	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.91–0.99 (2H, m), 1.44–1.52 (9H, m), 2.15–2.27 (1H, m), 2.59–2.79 (1H, m), 2.80–2.95 (1H, m), 3.00–3.11 (1H, m), 3.58–3.70 (2H, m), 3.79–3.94 (2H, m), 4.07–4.21 (2H, m), 4.70–4.97 (2H, m), 5.13–5.23 (1H, m), 5.27 (2H, q, $J = 9.1$ Hz), 6.41 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.52 (1H, t, $J = 8.8$ Hz). MS m/z : 679 (M+Na) ⁺ .
CB6	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.01 (9H, s), 0.91–0.99 (2H, m), 1.35–1.51 (9H, m), 2.13–2.32 (1H, m), 2.63–2.96 (2H, m), 3.00–3.14 (1H, m), 3.56–3.74 (2H, m), 3.78–3.98 (2H, m), 4.05–4.23 (2H, m), 5.17–5.37 (5H, m), 6.81–6.87 (1H, m), 7.50–7.59 (1H, m), 10.07 (1H, d, $J = 11.0$ Hz). MS m/z : 581 (M+Na) ⁺ .
CB7	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.92–1.00 (2H, m), 1.40–1.51 (9H, m), 2.15–2.28 (1H, m), 2.30–2.44 (4H, m), 2.64–2.81 (1H, m), 2.81–2.95 (1H, m), 3.00–3.13 (1H, m), 3.37–3.73 (8H, m), 3.77–3.97 (2H, m), 4.05–4.22 (2H, m), 4.75–5.04 (2H, m), 5.13 (2H, s), 5.16–5.25 (1H, m), 5.29 (2H, q, $J = 8.7$ Hz), 6.54–6.62 (1H, m), 6.82–6.93 (1H, m), 7.29–7.38 (5H, m). MS m/z : 763 (M+H) ⁺ .
CB8	MS m/z : 629 (M+H) ⁺ .
CB9	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.65 (3H, s), 0.90–1.02 (2H, m), 0.94 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.38–1.78 (13H, m), 1.80–1.99 (3H, m), 2.02–2.15 (2H, m), 2.16–2.62 (12H, m), 2.64–2.95 (3H, m), 3.00–3.12 (1H, m), 3.38–3.81 (12H, m), 3.78 (3H, s), 3.81–4.01 (2H, m), 4.07–4.23 (2H, m), 4.81–5.06 (2H, m), 5.17–5.25 (1H, m), 5.29 (2H, dd, $J = 16.4, 9.7$ Hz), 5.92–5.99 (1H, m), 6.56–6.65 (1H, m), 6.79 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.82–6.94 (3H, m), 7.03–7.13 (3H, m). MS m/z : 1230 (M+H) ⁺ .
CB10	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 0.94 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.40–1.80 (4H, m), 1.80–2.00 (3H, m), 2.02–2.17 (2H, m), 2.17–2.66 (15H, m), 2.66–2.91 (3H, m), 2.91–3.06 (1H, m), 3.06–3.24 (2H, m), 3.35–3.86 (13H, m), 4.01–4.10 (2H, m), 4.17–4.33 (2H, m), 5.20 (1H, dd, $J = 12.5, 5.2$ Hz), 5.90–5.99 (1H, m), 6.61 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.79 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.82–6.95 (3H, m), 7.04–7.17 (3H, m), 7.93–8.28 (1H, m). MS m/z : 1014 (M+H) ⁺ .

CUADRO 56

Ej.	Datos
CC1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : -0.02 (9H, s), 0.89-0.98 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.15-2.26 (1H, m), 2.63 (1H, ddd, J = 26.6, 13.2, 4.7 Hz), 2.79-2.93 (3H, m), 3.04 (1H, dt, J = 17.2, 3.6 Hz), 3.62 (2H, t, J = 8.5 Hz), 3.83 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.16 (1H, dd, J = 13.4, 5.5 Hz), 5.26 (2H, q, J = 8.9 Hz), 6.47 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.63 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.07-7.13 (1H, m), 7.58-7.65 (1H, m), 7.70-7.81 (1H, m), 7.91 (1H, d, J = 7.9 Hz).
CC2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (9H, s), 0.90-1.00 (2H, m), 1.39-1.54 (2H, m), 1.49 (9H, s), 2.07-2.34 (5H, m), 2.53-2.74 (3H, m), 2.78-2.95 (2H, m), 2.98-3.09 (1H, m), 3.59-3.69 (2H, m), 3.69-3.92 (6H, m), 3.98-4.08 (1H, m), 4.12-4.20 (1H, m), 4.54-4.75 (1H, m), 5.12-5.22 (1H, m), 5.28 (2H, dd, J = 17.0, 9.7 Hz), 6.42 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.48 (1H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z : 678 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.
CC3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 0.91-0.97 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.39-1.80 (10H, m), 1.80-3.04 (20H, m), 3.40-3.54 (2H, m), 3.62-3.89 (9H, m), 3.92-4.04 (2H, m), 4.04-4.12 (1H, m), 4.65-4.84 (2H, m), 5.13-5.24 (1H, m), 5.88-6.00 (1H, m), 6.46 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.50-6.54 (1H, m), 6.79 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.83-6.91 (2H, m), 7.02-7.15 (3H, m), 8.01 (1H, br s). MS m/z : 1027 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
CD1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34-1.51 (1H, m), 1.48 (9H, s), 1.56-1.66 (1H, m), 2.02-2.11 (2H, m), 2.17-2.25 (1H, m), 2.68-3.02 (5H, m), 3.39-3.48 (1H, m), 3.54-3.66 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.97-4.10 (2H, m), 5.13-5.21 (1H, m), 6.33 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.52 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.94 (1H, t, J = 8.0 Hz), 8.05-8.23 (1H, m).
CD2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.95 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.39-1.78 (6H, m), 1.83-2.64 (15H, m), 2.69-3.02 (5H, m), 3.20-3.34 (1H, m), 3.43-3.65 (4H, m), 3.66-3.80 (8H, m), 3.95-4.07 (1H, m), 4.50-4.63 (1H, m), 5.11-5.25 (1H, m), 5.94-6.00 (1H, m), 6.32-6.40 (1H, m), 6.55 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.80 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9.4 Hz), 6.96 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.04-7.15 (3H, m), 8.03 (1H, s). MS m/z : 959 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
CE1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.37-1.64 (4H, m), 1.69-1.77 (1H, m), 1.83-2.14 (6H, m), 2.24-2.51 (13H, m), 2.61-2.73 (1H, m), 2.78-2.99 (2H, m), 3.42-3.75 (10H, m), 3.78 (3H, s), 3.96-4.04 (2H, m), 5.20 (1H, dd, J = 12.8, 5.5 Hz), 5.46 (1H, s), 6.08-6.11 (1H, m), 6.22 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.79-6.81 (2H, m), 6.89 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.07-7.11 (4H, m), 7.25-7.27 (2H, m), 8.15 (1H, s). MS m/z : 968 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

CUADRO 57

Ej.	Datos
CF1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.36–1.64 (4H, m), 1.69–1.77 (1H, m), 1.82–2.13 (6H, m), 2.25–2.51 (13H, m), 2.61–2.73 (1H, m), 2.79–2.99 (2H, m), 3.42–3.75 (10H, m), 3.78 (3H, s), 3.96–4.05 (2H, m), 5.20 (1H, dd, $J = 12.8, 5.5$ Hz), 5.46 (1H, s), 6.08–6.12 (1H, m), 6.22 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.79–6.81 (2H, m), 6.89 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.08–7.11 (4H, m), 7.25–7.27 (2H, m), 8.11 (1H, s). MS m/z : 968 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
CG1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 0.93 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.30–1.43 (2H, m), 1.45–1.65 (2H, m), 1.67–1.76 (1H, m), 1.82–2.02 (3H, m), 2.03–2.74 (17H, m), 2.77–2.99 (4H, m), 3.12–3.31 (2H, m), 3.41–3.58 (3H, m), 3.65–3.76 (3H, m), 3.78 (3H, s), 3.80–3.89 (2H, m), 3.92–4.05 (1H, m), 4.52–4.63 (1H, m), 5.13–5.24 (1H, m), 5.96 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 6.36 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.53 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.76–6.89 (4H, m), 7.05–7.13 (3H, m), 8.04 (1H, s). MS m/z : 985 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
CH1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65 (3H, s), 0.94 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.31–1.45 (2H, m), 1.45–1.67 (2H, m), 1.67–1.77 (1H, m), 1.82–2.01 (3H, m), 2.04–2.74 (17H, m), 2.77–2.99 (4H, m), 3.12–3.30 (2H, m), 3.40–3.57 (3H, m), 3.65–3.76 (3H, m), 3.78 (3H, s), 3.81–3.89 (2H, m), 3.92–4.04 (1H, m), 4.52–4.63 (1H, m), 5.14–5.24 (1H, m), 5.96 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 6.36 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.53 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.76–6.89 (4H, m), 7.05–7.13 (3H, m), 8.04 (1H, s). MS m/z : 985 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Las fórmulas estructurales de los compuestos descritos en los Ejemplos se muestran a continuación en el Cuadro 58 al Cuadro 92.

5 En los Cuadros, Ej. indica el número de ejemplo y Estructura indica la fórmula estructural.

Se pueden usar los siguientes símbolos en las fórmulas estructurales.

Bn: grupo bencilo

Boc: grupo terc-butoxicarbonilo

10 Cbz: grupo benciloxicarbonilo

Et: grupo etilo

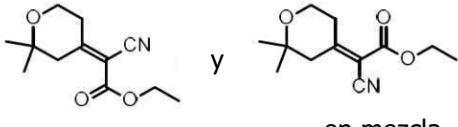
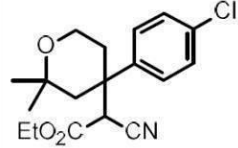
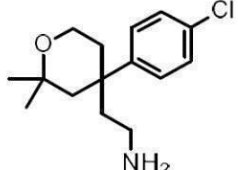
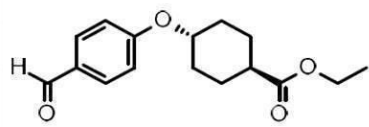
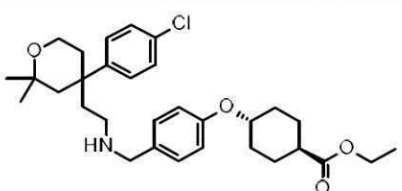
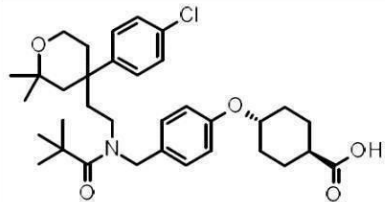
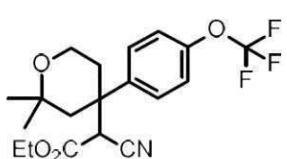
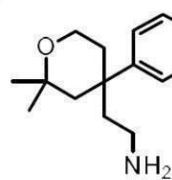
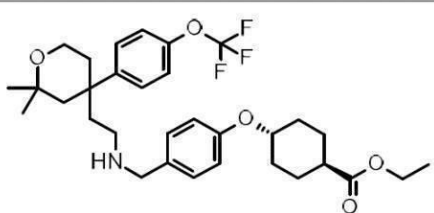
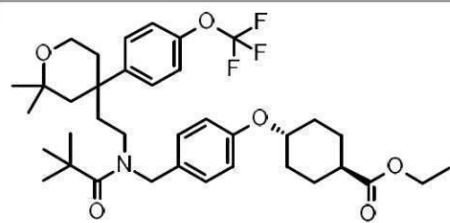
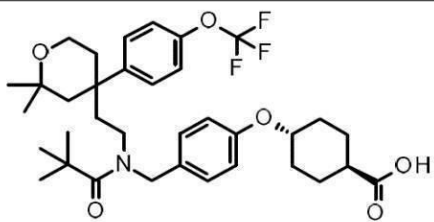
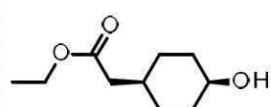
tBu: grupo terc-butilo

Ms: grupo metanosulfonilo

Ns: grupo 2-nitrobencenosulfonilo

15 SEM: grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo

CUADRO 58

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
A1	 en mezcla	A2	
A3		A4	
A5		A6	
B1		B2	
B3		B4	
B5		C1	

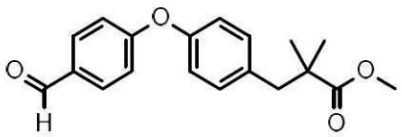
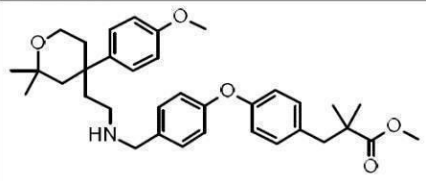
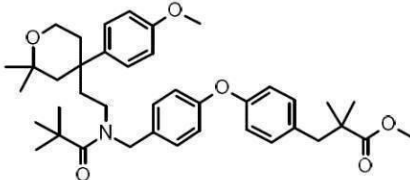
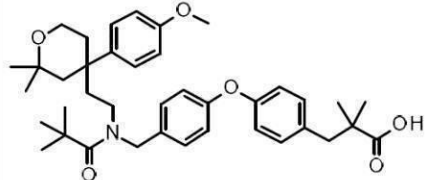
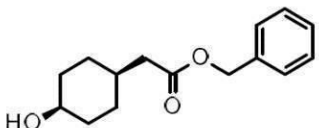
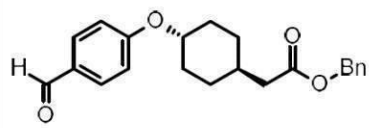
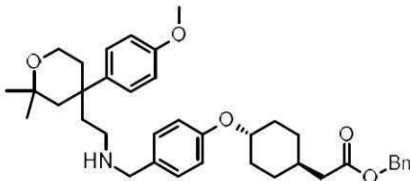
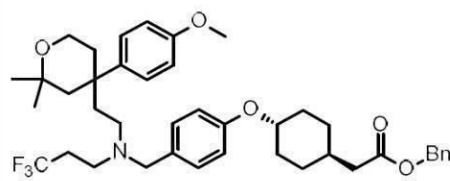
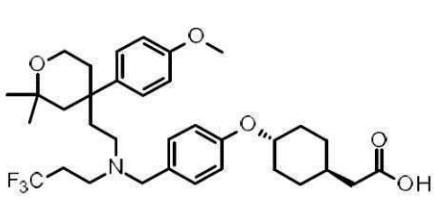
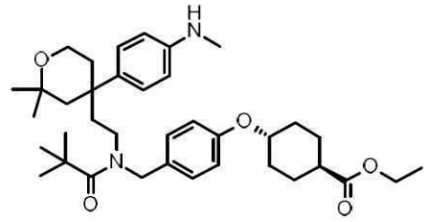
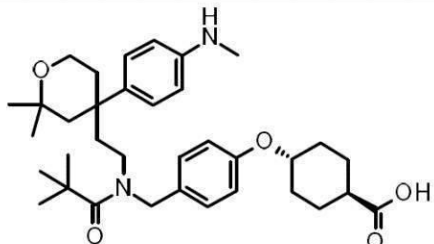
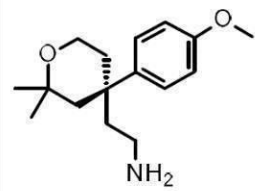
CUADRO 59

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
C2		C3	
C4		C5	
C6		C7	
C8		D1	
D2		D3	
E1		E2	

CUADRO 60

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
F1		F2	
F3		F4	
G1		G2	
G3		H1	
I1		I2	

CUADRO 61

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
J1		J2	
J3		J4	
K1		K2	
K3		K4	
K5		L1	
L2		M1	

CUADRO 62

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
M2		M3	
M4		M5	
N1		N2	
O1		O2	
P1		P2	

CUADRO 63

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
P3		Q1	
Q2		Q3	
Q4		R1	
R2		R3	
S1		S2	
S3		S4	

CUADRO 64

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
T1		T2	
U1		U2	
U3		U4	
U5		U6	
U7		U8	
U9		U10	

CUADRO 65

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
U11		V1	
V2		V3	
V4		V5	
W1		W2	
W3		W4	

CUADRO 66

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
W5		X1	
X2		Y1	
Y2		Y3	
Y4		Y5	
Y6		Z1	
Z2		Z3	

CUADRO 67

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
Z4		Z5	
Z6		Z7	
Z8		AA1	
AA2		AA3	
AA4		AB1	
AB2		AB3	

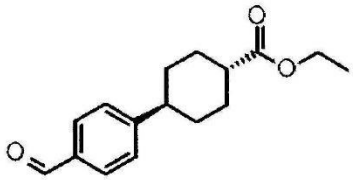
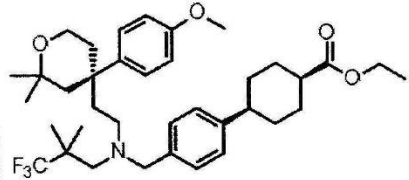
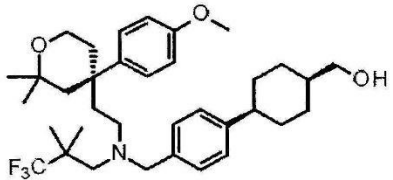
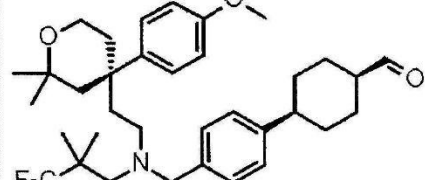
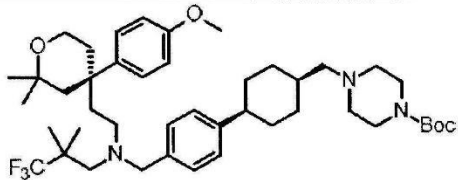
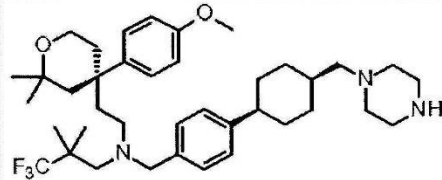
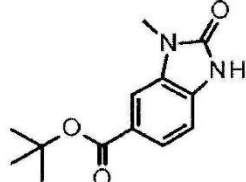
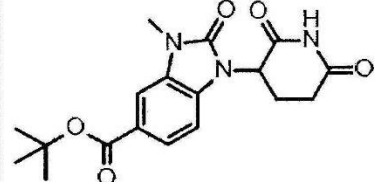
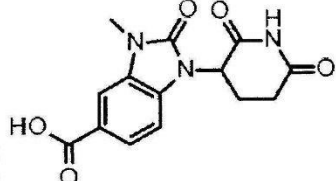
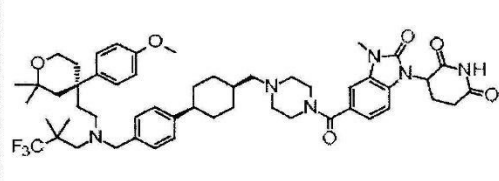
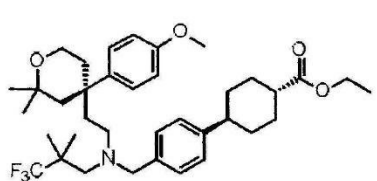
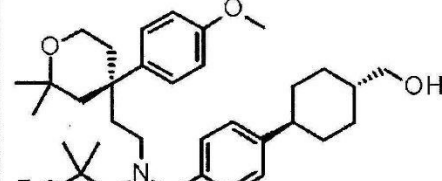
CUADRO 68

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
AB4		AB5	
AB6		AC1	
AC2		AC3	
AC4		AC5	
AC6		AD1	
AE1		AF1	

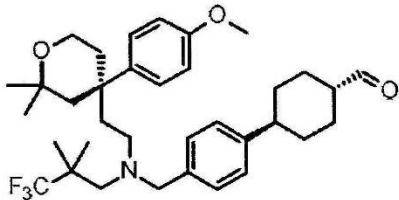
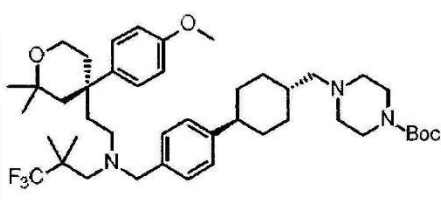
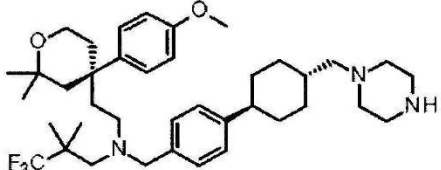
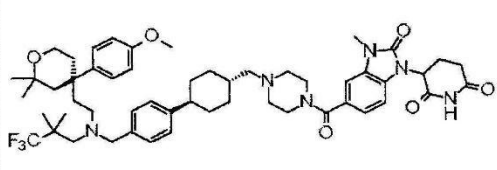
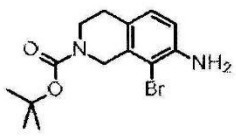
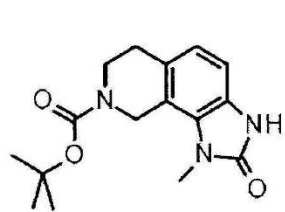
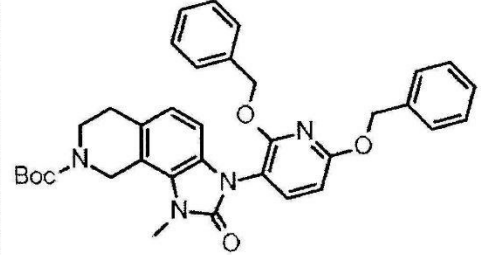
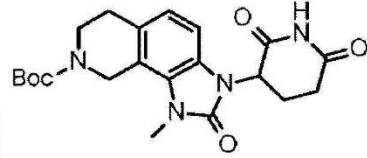
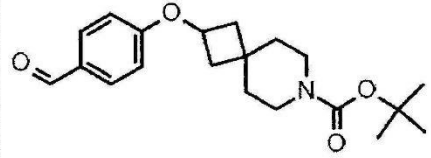
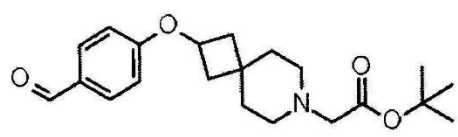
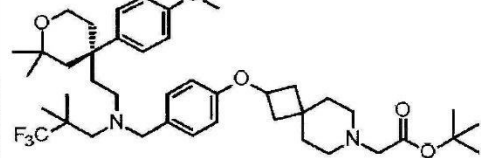
CUADRO 69

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
AG1		AG2	
AG3		AG4	
AG5		AG6	
AG7		AH1	
AH2		AH3	
AH4		AI1	

CUADRO 70

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
AI2		AI3	
AI4		AI5	
AI6		AI7	
AI8		AI9	
AI10		AI11	
AJ1		AJ2	

CUADRO 71

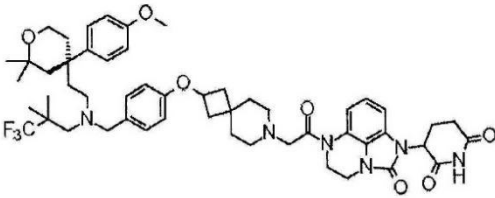
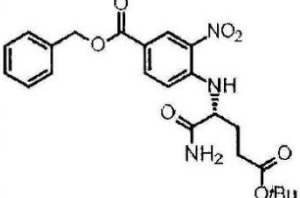
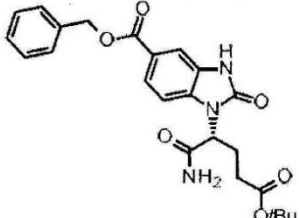
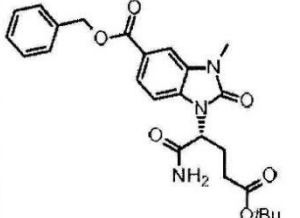
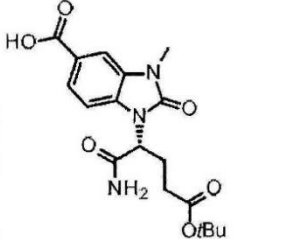
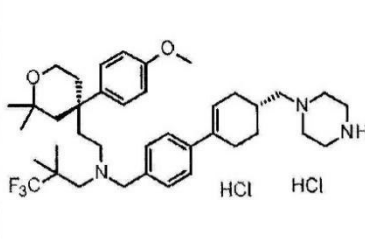
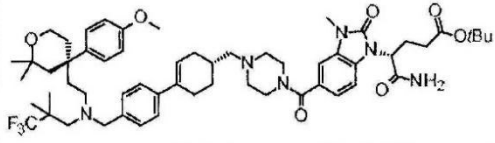
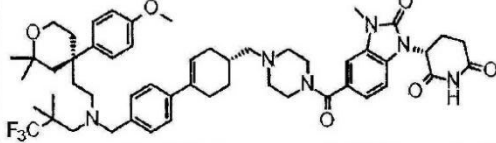
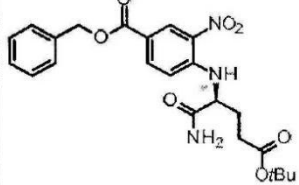
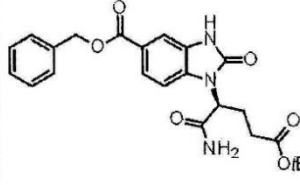
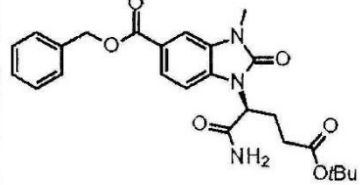
Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
AJ3		AJ4	
AJ5		AJ6	
AK1		AK2	
AK3		AK4	
AK5		AK6	
AK7		AK8	

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
AK9		AK10	
AL1		AL2	
AL3		AL4	
AM1		AM2	
AM3		AM4	

CUADRO 73

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
AM5		AM6	
AM7		AM8	
AM9		AM10	
AN1		AN2	
AN3		AN4	

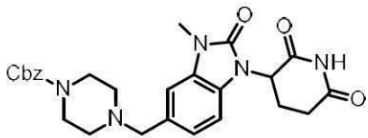
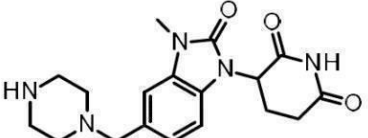
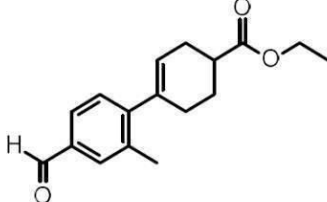
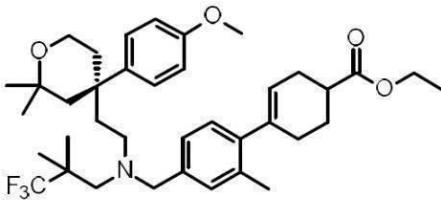
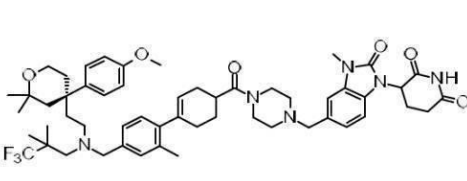
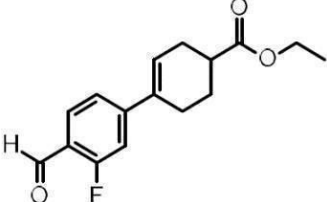
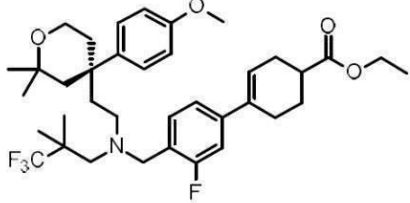
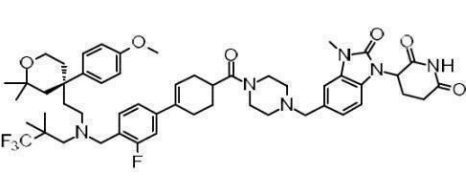
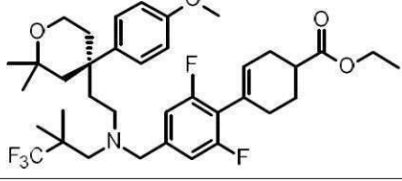
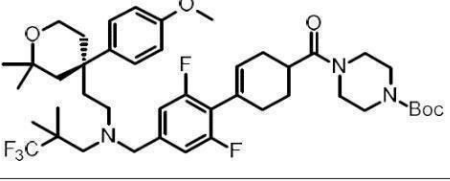
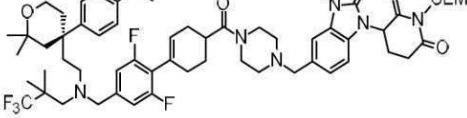
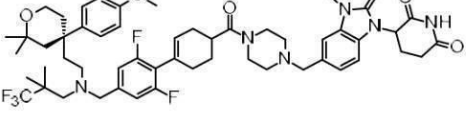
CUADRO 74

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
AN5		A01	
A02		A03	
A04		A05	
A06		A07	
AP1		AP2	
AP3		AP4	

CUADRO 75

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
AP5		AP6	
AQ1		AR1	
AR2		AR3	
AR4		AR5	
AR6		AR7	
AS1		AS2	

CUADRO 76

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
AS3		AS4	
AS5		AS6	
AS7		AT1	
AT2		AT3	
AU1		AU2	
AU3		AU4	

CUADRO 77

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
AV1		AV2	
AW1		AW2	
AW3		AW4	
AW5		AX1	
AX2		AX3	

CUADRO 78

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
AY1		AY2	
AY3		AY4	
AY5		AY6	
AY7		AY8	
AZ1		AZ2	

CUADRO 79

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
AZ3		AZ4	
AZ5		AZ6	
AZ7		AZ8	
BA1		BA2	
BA3		BA4	

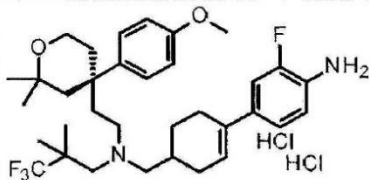
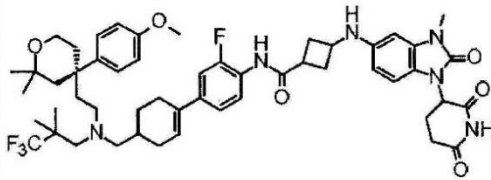
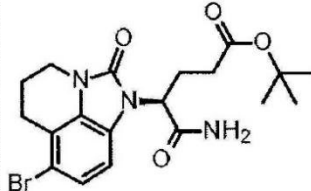
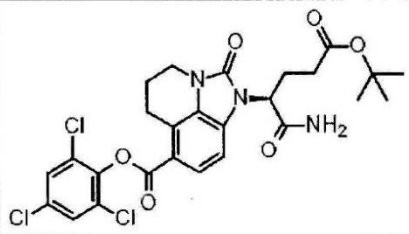
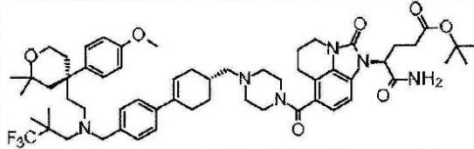
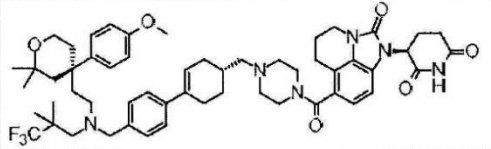
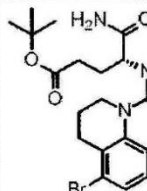
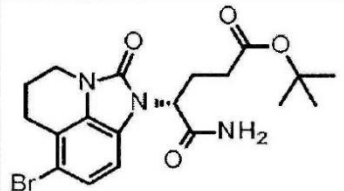
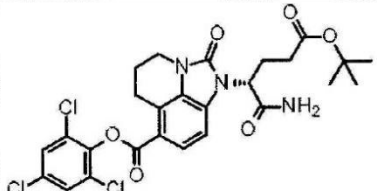
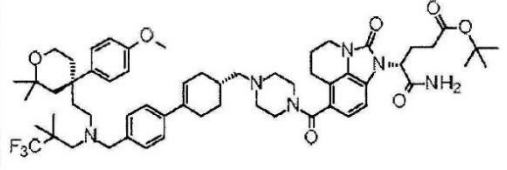
CUADRO 80

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
BA5		BA6	
BB1		BB2	
BB3		BB4	
BB5		BB6	
BB7		BC1	
BC2		BC3	

CUADRO 81

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
BC4		BC5	
BC6		BD1	
BD2		BD3	
BD4		BD5	
BD6		BE1	
BE2		BE3	

CUADRO 82

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
BE4		BE5	
BF1		BF2	
BF3		BF4	
BF5		BF6	
BG1		BG2	
BG3		BG4	

CUADRO 83

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
BG5		BH1	
BH2		BH3	
BH4		BH5	
BI1		BI2	
BJ1		BJ2	
BJ3		BJ4	
BJ5		BJ6	

CUADRO 84

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
BK1		BK2	
BK3		BK4	
BK5		BK6	
BK7		BK8	
BK9		BL1	
BL2		BL3	

CUADRO 85

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
BL4		BM1	
BM2		BM3	
BM4		BM5	
BM6		BM7	
BM8		BM9	
BM10		BN1	
BN2		B01	

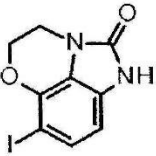
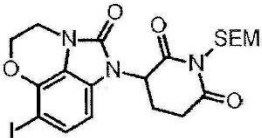
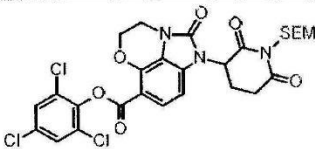
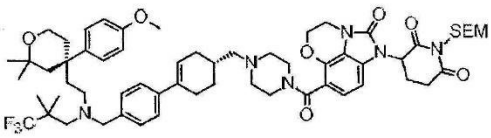
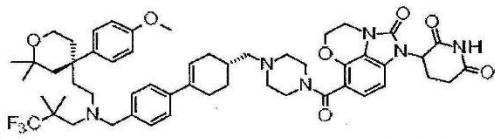
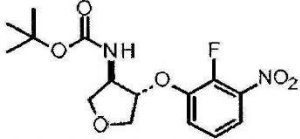
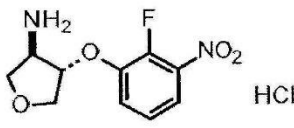
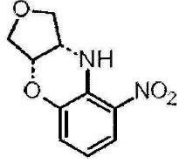
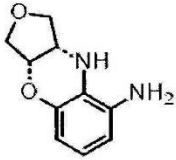
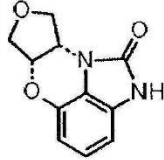
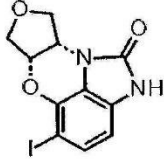
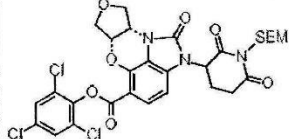
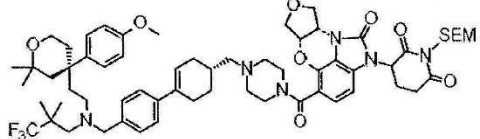
CUADRO 86

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
B02		B03	
B04		BP1	
BP2		BP3	
BP4		BP5	
BP6		BQ1	
BQ2		BQ3	
BQ4		BR1	

CUADRO 87

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
BR2		BR3	
BS1		BS2	
BS3		BT1	
BT2		BT3	
BT4		BT5	
BT6		BU1	

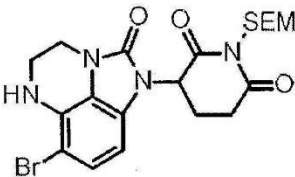
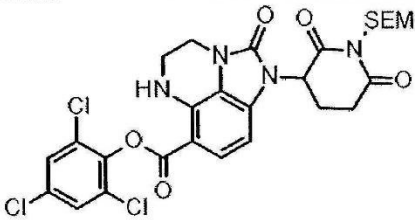
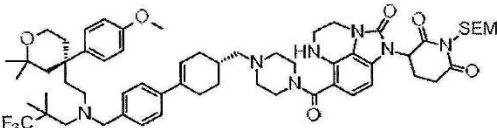
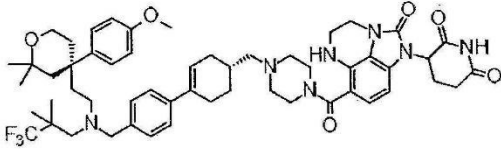
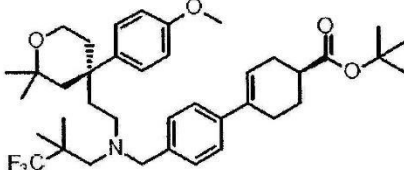
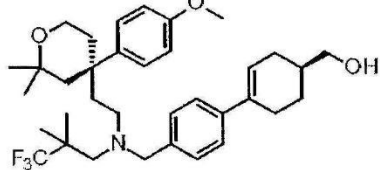
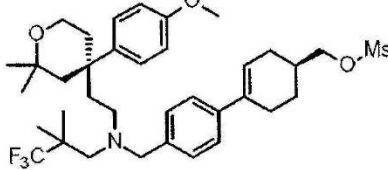
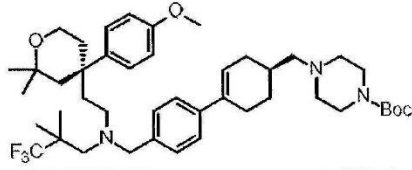
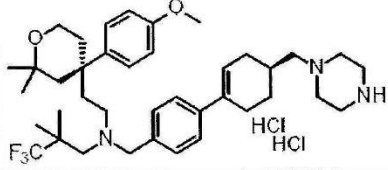
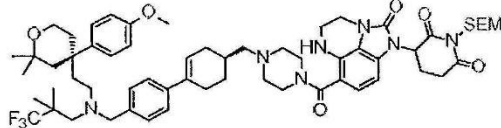
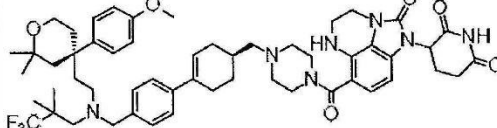
CUADRO 88

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
BU2		BU3	
BU4		BU5	
BU6		BV1	
BV2		BV3	
BV4		BV5	
BV6		BV7	
BV8		BV9	

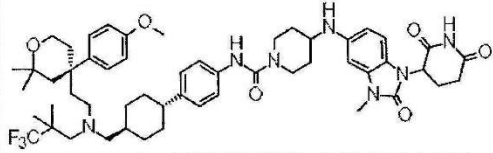
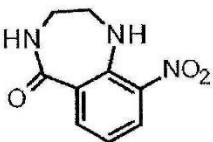
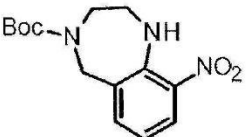
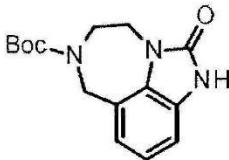
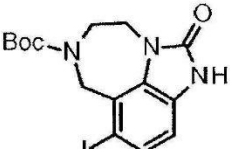
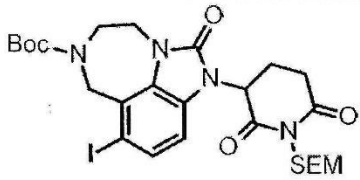
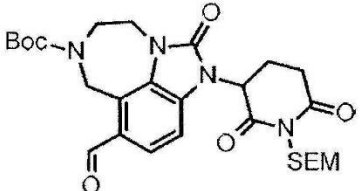
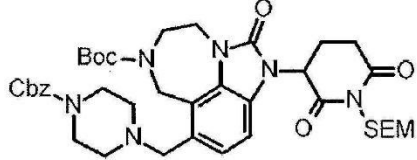
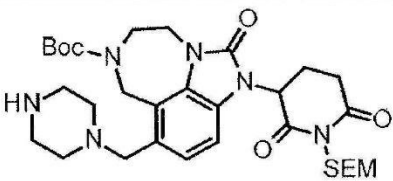
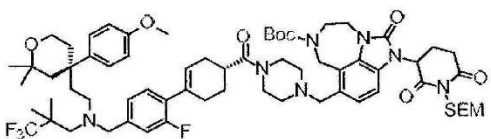
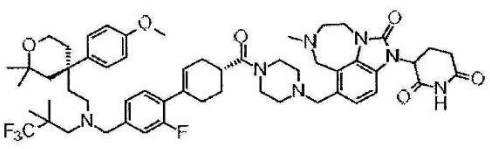
CUADRO 89

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
BV10		BW1	
BW2		BW3	
BX1		BX2	
BX3		BX4	
BX5		BX6	
BY1		BY2	

CUADRO 90

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
BY3		BY4	
BY5		BY6	
BY7		BZ1	
BZ2		BZ3	
BZ4		BZ5	
BZ6		BZ7	

CUADRO 91

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
CA1		CB1	
CB2		CB3	
CB4		CB5	
CB6		CB7	
CB8		CB9	
CB10		CC1	

CUADRO 92

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
CC2		CC3	
CD1		CD2	
CE1		CF1	
CG1		CH1	

<Ejemplo experimental 1> Evaluación de la actividad inhibitoria del compuesto frente a la unión de DAX1 a SF1-LBD

- 5 La actividad de unión de cada compuesto al dominio de unión al ligando (LBD) de SF-1 se evaluó utilizando la actividad inhibitoria de la unión de cada compuesto frente a la unión de DAX1 a SF1-LBD como índice. Se mezclaron 100 nM de His-SF1-LBD, 2 nM del péptido Biotin-DAX1 (Biotin-MAGENHQWQGSILINMLMSAKQT-NH₂) y cada compuesto (diluciones seriadas de 8 puntos con una relación común de 2 a partir de una concentración final de 2 µM) en tampón de ensayo [25 mM HEPES (pH 7.5), 100 mM NaCl, 0.1 % BSA, 0.01 % CHAPS, 1 mM DTT] y se dejaron reaccionar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se mezclaron microesferas aceptoras AlphaLISA anti-6xHis y microesferas donantes AlphaScreen recubiertas de estreptavidina a concentraciones finales de 5 µg/ml y 10 µg/ml, respectivamente, y se incubaron en oscuridad a temperatura ambiente durante 60 minutos. Las señales AlphaLISA se detectaron mediante un lector de placas multimodo (EnVision Xcite, PerkinElmer).
- 10 El porcentaje de unión del péptido DAX1 a SF1 se calculó a partir de la cantidad de luminiscencia (C) del grupo sin compuesto y la cantidad de luminiscencia (T) del grupo con compuesto, según la siguiente fórmula:

$$[\text{Mat. 1}] \text{ Porcentaje de unión del péptido DAX1 (\%)} = 100 \times T/C$$

El porcentaje de unión del péptido DAX1 a cada concentración se analizó con

GraphPad Prism 6 (GraphPad Software Inc.) para calcular la concentración (valor IC₅₀) de cada compuesto que inhibe el 50% de la unión de DAX1 a SF1-LBD. El valor IC₅₀ (unidad: nM) del compuesto correspondiente a cada número de Ejemplo se muestra en el Cuadro 93.

5

CUADRO 93

Ejemplo No.	IC ₅₀ de SF1 libre de células
A6	19
B5	20
C8	<16
D3	29
E2	19
F4	31
G3	54
H1	32
I2	47
J4	39
K5	29
L2	32
M5	18
N2	41
O2	36
P3	30
Q4	35
R3	27
S4	22
T2	26
U11	21

<Ejemplo experimental 2> Evaluación de los cambios en la expresión del gen diana SF1 en células NCI-H295R

Las células NCI-H295R se cultivaron en una incubadora con 5% de CO₂ a 37°C utilizando medio DMEM/F12 (Thermo Fisher Scientific Inc.) con un 2.5% de suplemento de crecimiento Nu-Serum (Corning) y un 1% de suplemento de cultivo universal Corning ITS+ Premix (Corning). La

10

solución de DMSO de cada compuesto se diluyó en serie con DMSO utilizando un dispensador digital D300e (TECAN), y los compuestos se agregaron a una placa de 96 pocillos (FALCON). Las células NCI-H295R se sembraron a una densidad de 1×10^4 células/50 μ L/pocillo en la placa de 96 pocillos que contenía los compuestos añadidos previamente, y se cultivaron durante 24 horas en una incubadora con 5% de CO₂ a 37 °C. La concentración final de DMSO en el medio se ajustó al 0.1 % (v/v) en todos los casos, y el rango de concentración de los compuestos se estableció entre 1000 nM y 0.32 nM con una relación común de 5:1. Tras la finalización del cultivo, se descartó el medio, se añadieron 50 μ L/pocillo de D-PBS frío (Sigma Aldrich) para lavar las células y se descartó el D-PBS. Después del lavado, se añadieron 25 μ L/pocillo de reactivos de lisis Cells-to-CT (marca registrada) (Thermo Fisher Scientific, Inc.) a los pocillos, la mezcla se agitó durante 5 min con un agitador de placas y se añadieron 2.5 μ L/pocillo del líquido de parada de la reacción para preparar el lisado celular. El lisado celular se dispensó en una placa de 96 pocillos (Corning) a razón de 10 μ L/pocillo, y se añadieron 40 μ L/pocillo de reactivos Cells-to-CT Bulk RT (Thermo Fisher Scientific, Inc.). Se realizó una reacción de transcripción inversa a 37°C durante 50 minutos en un termociclador, y la transcriptasa inversa se inactivó calentándola a 95°C durante 5 minutos, y luego se almacenó a 10°C. Se mezclaron PrimeTime® Gene Expression Master Mix (Integrated DNA Technologies), los genes diana CYP11A1, CYP17A1, CYP21A2 y STAR, y el gen de control ACTB, PrimeTime® qPCR Probe Assays (Integrated DNA Technologies), y agua libre de nucleasas en una proporción de 20:1:1:10 para preparar una mezcla de cebadores y sondas. La mezcla preparada de PrimerProbe se añadió a una placa de 384 pocillos a razón de 8 μ L/pocillo, y el ADNc obtenido por retrotranscripción se añadió a razón de 2 μ L/pocillo. La PCR en tiempo real se realizó en condiciones de ciclado rápido (95°C durante 3 minutos, seguido de 40 ciclos de 95°C durante 5 segundos y 62°C durante 30 segundos) para medir la señal fluorescente. Los datos obtenidos se analizaron con GraphPad Prism 9 (GraphPad Software Inc.) para calcular la concentración (valor IC₅₀) que reduce el nivel de expresión del ARNm en un 50%. Los valores IC₅₀ (unidad: nM) para CYP11A1, CYP17A1, CYP21A2 y STAR, de los compuestos correspondientes a cada número de Ejemplo, se muestran en el Cuadro 94.

CUADRO 94

Ejemplo No.	CYP11A1	CYP17A1	CYP21A2	STAR
A6	102	283	142	159
B5	10	56	17	24
C8	7.8	70	13	26
D3	53	144	78	76
E2	17	189	33	65
F4	14	166	23	69
G3	32	73	42	35
H1	25	80	39	37
I2	29	117	52	55
J4	4.1	70	8.1	14
K5	12	141	28	47
L2	17	238	46	83
M5	2.8	13	4.3	3.9
N2	19	113	30	39
O2	35	211	82	75
P3	4.4	137	9.8	19
Q4	8.5	189	19	44
R3	3.3	28	4.3	6.2
S4	1.2	12	2.2	3.2
T2	1.2	24	2.4	4.1
U11	10	140	24	54
V5	9.8	71	21	18
W5	90	372	138	131
X2	511	1228	581	776

<Ejemplo experimental 3> Evaluación de la acción inductora de la degradación de SF1 en la línea celular de carcinoma adrenocortical humano NCI-H295R

- 5 Se utilizaron células de la línea celular de carcinoma adrenocortical humano NCI-H295R (ATCC, CRL-2128) como células huésped. Las células NCI-H295R SF-1-HiBiT, con la etiqueta HiBiT insertada en el locus SF1 endógeno, se cultivaron en una incubadora con 5% de CO₂ a 37°C utilizando medio DMEM/F12 (Thermo Fisher Scientific Inc.) que contenía 2.5% de suplemento de medio de crecimiento Nu-Serum (marca registrada) (Corning) y 1% de suplemento de cultivo universal
- 10 Corning ITS+ Premix (Corning). Las células NCI-H295R SF-1-HiBiT se sembraron en una placa de 384 pocillos (Thermo Fisher Scientific Inc.) a una concentración de 1×10^4 células/50 μ L/pocillo y se cultivaron a 37°C en una incubadora con 5% de CO₂ durante 24 horas. Las soluciones de DMSO de

cada compuesto se diluyeron en serie con DMSO utilizando un dispensador digital D300e (TECAN), se añadieron a una placa de 384 pocillos y se cultivaron en una incubadora con 5% de CO₂ a 37°C durante 24 horas. La concentración final de DMSO en el medio se ajustó al 0.1 % (v/v) para todos los compuestos, y el rango de concentración de estos se estableció entre 10000 nM y 4.6 nM o entre 1000 nM y 0.46 nM, con una proporción común de 3. Tras completar el cultivo, se descartó el medio y se añadieron 20 µL/pocillo del sistema de detección lítica Nano-Glo (marca registrada) HiBiT (Promega, n.º de cat. N3040), mezclándose con un agitador de placas. Las señales de luminiscencia se detectaron mediante un lector de placas multimodo (EnVision Xcite, PerkinElmer). La tasa de degradación de la proteína SF-1 se calculó a partir de la cantidad de luminiscencia (C) en el grupo sin compuesto y la cantidad de luminiscencia (T) en el grupo con compuesto añadido, según la siguiente fórmula.

$$[\text{Mat. 2}] \text{ Tasa de degradación de la proteína SF-1 (\%)} = 100 \times (1 - T/C)$$

Los datos obtenidos se analizaron con GraphPad Prism 9 (GraphPad Software Inc.) o Genedata Screener (Genedata AG) para calcular la concentración que induce el 50% de degradación de SF-1 (valor DC₅₀). Los valores DC₅₀ de HiBiT (unidad: nM) de los compuestos correspondientes a cada número de Ejemplo se muestran en los Cuadros 95 a 97.

<Ejemplo experimental 4> Evaluación de la acción inhibitoria de la proliferación en NCI-H295R

Las células NCI-H295R se cultivaron en medio DMEM/F12 (Thermo Fisher Scientific, Inc.) con un 2.5 % de suero fetal bovino (FBS) tratado con carbón activado/dextrano (Hyclone) y un 1 % de suplemento de cultivo universal Corning ITS+ Premix (Corning). Se prepararon diluciones seriadas de cada compuesto en DMSO utilizando un dispensador digital D300e (TECAN) y se añadieron a una placa de 384 pocillos (Thermo Fisher Scientific Inc.). Las células NCI-H295R se sembraron en una placa de 384 pocillos a una concentración de 2×10^3 células/40 µL/pocillo y se cultivaron durante 7 días en una incubadora a 37°C y 5% de CO₂. La concentración final de DMSO en el medio se ajustó al 0.1 % (v/v) para todos los compuestos, y el rango de concentración de estos se estableció entre 10000 nM y 0.038 nM con una relación común de 4. El primer día de cultivo (día 0) y el séptimo día de cultivo (día 7), se añadieron 10 µL/pocillo del ensayo CellTiter-Glo 2.0 (Promega) y la señal de luminiscencia se detectó mediante un lector de placas multimodo (EnVision, PerkinElmer). La tasa de proliferación celular se calculó a partir de la cantidad de luminiscencia el día de la adición del compuesto (C0), la cantidad de luminiscencia del grupo sin compuesto después de 7 días de cultivo (C7) y la cantidad de luminiscencia del grupo con compuesto añadido (T7), según la siguiente fórmula.

$$[\text{Mat. 3}] \text{ Tasa de proliferación celular (\%)} = 100 \times [(T7 - C0)/(C7 - C0)]$$

La concentración de cada compuesto que inhibe la proliferación de células NCI-H295R en un 50% (valor GI₅₀) se calculó mediante una gráfica logarítmica de la tasa de supervivencia celular frente a la concentración del compuesto a cada concentración. Los valores GI₅₀ de H295R (unidad:

nM) de los compuestos correspondientes a cada Ejemplo n.º se muestran en los Cuadros 95 a 97.

CUADRO 95

Ejemplo No.	HiBiT DC ₅₀	H295R GI ₅₀
Y6	12	199
Z8	10	43
AA4	12	488
AB6	29	165
AC6	26	73
AD1	6.9	47
AE1	8.5	40
AF1	6.9	121
AG7	8.7	147
AH4	5.7	123
AI11	6.2	90
AJ6	5.3	58
AK10	4.9	82
AL4	4.5	83
AM10	7.3	106
AN5	12	92
AO7	5.4	39
AP6	4.1	68
AQ1	56	286
AR7	6.5	82
AS7	4.1	56
AT3	7.7	45
AU4	9.3	60
AV2	7.4	61
AW5	12	85
AX3	7.1	61
AY8	7.3	71
AZ8	7.0	28
BA6	4.9	23
BB7	9.0	62

CUADRO 96

Ejemplo No.	HiBiT DC ₅₀	H295R GI ₅₀
BC6	6.2	48
BD6	3.0	57
BE5	2.6	124
BF6	10	75
BG5	9.2	84
BH5	7.7	79
BI2	11	79
BJ6	17	97
BK9	3.2	24
BL4	3.1	43
BM10	2.2	22
BN2	2.3	31
BO4	15	129
BP6	12	71
BQ4	4.5	28
BR3	2.2	23
BS3	14	70
BT6	3.5	48
BU6	18	64
BV10	14	123
BW3	9.1	86
BX6	7.1	52
BY7	7.3	54
BZ7	4.0	27
CA1	5.5	48
CB10	13	85
CC3	4.9	36
CD2	7.0	33

CUADRO 97

Ejemplo No.	HiBiT DC ₅₀	H295R GI ₅₀
CE1	4.3	70
CF1	5.1	84
CG1	1.8	18
CH1	2.8	25

<Ejemplo experimental 5> Evaluación de la actividad antitumoral contra el modelo de trasplante subcutáneo de células NCI-H295R (carcinoma adrenocortical)

5 Se trasplantaron células NCI-H295R por vía subcutánea a una dosis de 1.0 a 2.0×10^7 células/ratón en el flanco derecho de ratones hembra NSG. Cuando el volumen tumoral estimado (eje mayor $\times$ eje menor $\times$ eje menor/2) alcanzó entre 100 y 300 mm^3 , los ratones se dividieron en grupos de 4 a 5 ratones, de manera que no hubiera diferencias entre los grupos. Los ratones hembra NSG se adquirieron de Charles River Japan Co., Ltd. Desde el día de la agrupación, cada compuesto se administró por vía oral a una dosis de 30 mg/kg/día una vez al día durante 10 a 11 días consecutivos (QD $\times$ 10 a 11). Los volúmenes tumorales estimados individuales se midieron desde el día de la agrupación hasta 11 a 12 días después (día de finalización del ensayo). Al grupo control (vehículo) se le administró metilcelulosa al 0.5 % con una concentración de ácido mesílico de 6.2-6.4 mM.

15 La actividad antitumoral contra el modelo de trasplante subcutáneo de células NCI-H295R en el Ejemplo Experimental 5 se calculó mediante la siguiente fórmula el día de finalización del ensayo:

$$[\text{Mat. 4}] \text{ Tasa de inhibición del crecimiento tumoral (\%)} = (1 - \text{TVCt} / \text{TVCc}) \times 100$$

TVC = (volumen tumoral individual al finalizar el ensayo) - (volumen tumoral individual al finalizar el ensayo)

20 TVCt = valor promedio de TVC del grupo tratado

TVCc = valor promedio de TVC del grupo control

La tasa de inhibición del crecimiento tumoral (unidad: %) del compuesto correspondiente a cada Ejemplo n.º se muestra en el Cuadro 98.

CUADRO 98

Ejemplo No.	velocidad de inhibición de crecimiento tumoral (%)
AW5	109
BK9	131
BY7	118

25 <Ejemplo experimental 6> Evaluación de la actividad antitumoral en un modelo de trasplante subcutáneo de células de cáncer de próstata humano (cáncer de próstata)

Se utilizó un modelo de xenoinjerto derivado de un paciente con cáncer de próstata (obtenido del Instituto Nacional de Innovación Biomédica [NIBIO]) para la evaluación antitumoral. Los tumores extirpados de ratones semilla se cortaron en cuadrados de aproximadamente 4-5 mm y se trasplantaron subcutáneamente al flanco derecho de ratones NSG machos. Al cuarto día después del trasplante, los ratones se dividieron en grupos de 8 a 10 para garantizar la homogeneidad de los ratones semilla. Desde el día de la agrupación, cada compuesto se administró por vía oral una vez al día a una dosis de 100 mg/kg/día durante 28 a 32 días consecutivos (QD × 28 a 32). Se midieron los volúmenes tumorales estimados individuales desde el día de la agrupación hasta el día siguiente a la última administración (el día de finalización del ensayo). Al grupo control (vehículo) se le administró metilcelulosa al 0.5 % con 21.3 mM de ácido mesílico.

La actividad antitumoral en el modelo de trasplante subcutáneo de células de cáncer de próstata humano se calculó mediante la siguiente fórmula al finalizar cada prueba:

$$[\text{Mat. 5}] \text{ Velocidad de inhibición del crecimiento tumoral (\%)} = (1 - \text{TVCt} / \text{TVCc}) \times 100$$

TVC = (volumen tumoral individual al finalizar la prueba) - (volumen tumoral individual al finalizar la prueba)

TVCt = valor promedio de TVC del grupo tratado

TVCc = valor promedio de TVC del grupo control

La velocidad de inhibición de crecimiento tumoral (unidad: %) del compuesto que corresponde a cada Ejemplo No. Se muestra en el Cuadro 99.

CUADRO 99

Ejemplo No.	velocidad de inhibición de crecimiento tumoral (%)
AW5	10
BK9	43
BY7	38

<Ejemplo Experimental 7> Actividad inhibitoria sobre el peso uterino normal de ratones (acción inhibitoria sobre la actividad estrogénica)

Se adquirieron ratones NSG hembra de Charles River Japan, Inc. Desde el día de la agrupación, cada compuesto se administró por vía oral a una dosis de 100 mg/kg/día una vez al día durante 8 días consecutivos (QD × 8). Al grupo control (vehículo) se le administró metilcelulosa al 0,5%. Veinticuatro horas después de la última administración, se midió el peso húmedo del útero de los ratones y se calculó el peso uterino relativo (%) al grupo control (vehículo) mediante la siguiente fórmula:

$$[\text{Mat. 6}] \text{ Peso uterino relativo (\%)} = (\text{peso uterino promedio del grupo tratado} / \text{peso uterino promedio del grupo control}) \times 100$$

El peso uterino relativo (unidad: %) del compuesto correspondiente a cada Ejemplo n.º con respecto al grupo control (vehículo) se muestra en el Cuadro 100.

CUADRO 100

Ejemplo No.	peso uterino relativo (%)
AW5	74
BK9	56
BY7	42

<Ejemplo experimental 8> Evaluación de la actividad de unión a CRBN

5 La actividad de unión de cada compuesto a CRBN se puede evaluar de la siguiente manera, utilizando, por ejemplo, la competencia con el ligando HTRF Talidomida-Rojo por la proteína parcial CRBN como índice.

Se mezclan 150 nM de His-Avi-3C-hCRBN (318-426, C366S), 80 nM de ligando HTRF Talidomida-Rojo, 0.8 µg/mL de mAb Anti 6His-Eu criptato y cada compuesto de prueba (diluciones
10 seriadas de 8 puntos con una razón común de 3 a partir de una concentración final de 50 µM) en tampón de unión HTRF PROTAC 1 y se dejan reaccionar durante 3 horas a temperatura ambiente. Las señales HTRF se miden utilizando un lector de placas (Biotek SynergyNEO2, Agilent). El valor de la relación para cada pocillo se calcula mediante la siguiente fórmula.

[Mat. 7] Valor de la relación = (intensidad de fluorescencia a 665 nm)/(intensidad de
15 fluorescencia a 620 nm) × 10⁴

A continuación, se calcula la relación T/C para cada tratamiento con el compuesto de prueba mediante la siguiente fórmula:

[Mat. 8] T/C = (valor de la relación del grupo con el compuesto de prueba añadido -
Mín)/(Máx - Mín)

20 Máx: valor de la relación del pocillo que contiene His-CRBN, Talidomida-Rojo y Anti-His Eu y sin muestra de evaluación

Mín: valor de la relación del pocillo que contiene Talidomida-Rojo y Anti-His

La relación T/C a cada concentración se analiza con GraphPad Prism 9 para Windows de 64 bits (GraphPad Software Inc., versión 9.1.0) para calcular la concentración (valor IC₅₀) de cada
25 compuesto de prueba que inhibe el 50 % de la unión del ligando HTRF Talidomida-Rojo a CRBN.

Una modalidad del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la presente invención mostró un valor IC₅₀ del orden de µM o menos.

[Aplicabilidad Industrial]

Ya que un compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente
30 aceptable de los mismos de la presente invención tiene una actividad antagonista de SF-1, puede usarse como un antagonista de SF-1 o inhibidor de SF-1. Además, ya que SF-1 es conocido por estar

- involucrado en el desarrollo o progresión de varias enfermedades tal como carcinoma adrenocortical y cáncer de próstata resistente a la castración, el compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la presente invención puede usarse en el tratamiento de tales enfermedades. Además, ya que el compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la presente invención tiene actividad antagonista de SF-1, puede usarse como una estructura parcial en una molécula más grande (por ejemplo, molécula polifuncional) al combinar un resto que corresponde al compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la presente invención con otros restos funcionales.
- Además, ya que el compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la presente invención se une específicamente a SF-1, también puede usarse como un aglutinante de SF-1, y además puede usarse como un resto de unión a SF-1 en una molécula más grande (por ejemplo, molécula polifuncional) al combinar un resto que corresponde al compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la presente invención con otros restos funcionales. Entre estos, una molécula polifuncional que contiene un resto que corresponde al compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la presente invención y un resto de unión a ligasa E3, particularmente, un compuesto representado por la fórmula (2) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la presente invención, o un cristal de los mismos, puede degradar la proteína SF-1 e inhibir la proliferación de células tumorales, y de esa forma puede usarse como un inhibidor de SF-1 y un degradador de SF-1, así como también para el tratamiento de enfermedades relacionadas con SF-1 tal como carcinoma adrenocortical, cáncer de próstata resistente a la castración, y similares.
- Esta solicitud se basa en la solicitud de patente No. 2023-169833 presentada en Japón (fecha de presentación: 29 de septiembre de 2023), cuyos contenidos se incorporan aquí completamente.