



(11) **RO 123430 B1**
(51) **Int.Cl.**
C07C 59/90 (2006.01),
C07C 69/734 (2006.01),
C07C 69/76 (2006.01),
C07C 205/34 (2006.01),
C07C 219/32 (2006.01),
C07C 255/37 (2006.01),
C07C 271/64 (2006.01),
C07C 235/42 (2006.01),
C07C 311/29 (2006.01),
C07C 311/51 (2006.01),
C07C 311/53 (2006.01),
C07C 317/22 (2006.01),
C07C 323/19 (2006.01),
A61K 31/192 (2006.01)

(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2004 00442**

(22) Data de depozit: **13.11.2002**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30.04.2012** BOPI nr. **4/2012**

(30) Prioritate:

16.11.2001 JP 2001-351217;
18.07.2002 JP 2002-209382

(41) Data publicării cererii:

30.12.2004 BOPI nr. **12/2004**

(86) Cerere internațională PCT:

Nr. **JP 2002/11846**

(87) Publicare internațională:

Nr. **WO 03/042150 22.05.2003**

(73) Titular:

• **TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.**, 2-5,
3-CHOME, NISHISHINJUKU,
SHINJUKU-KU, TOKYO, JP

(72) Inventatori:

• **HISAAKI CHAKI**, 455-1, **OHARAYA,**
OHYAMA-MACHI, KAMINIKAWA-GUN,
TOYAMA, JP;

• **HIRONORI KOTSUBO**, 44-7,
NISHIASHIHARA, TATEYAMA-MACHI,
NAKANIKAWA-GUN, TOYAMA, JP;
• **TADASHI TANAKA**, 52-4-B-203,
NAKAFUGO, TOYAMA-SHI, TOYAMA, JP;
• **YUKIHIKO AIKAWA**, 230,
MIZUHASHINAKAMURAMACHI,
TOYAMA-SHI, TOYAMA, JP;
• **SHUICHI HIRONO**, 16-29,
AKATSUKASHINMACHI 3-CHOME,
ITABASHI-KU, TOKYO, JP;
• **SHUNICHI SHIOZAWA**, 11-6, **TAKENODAI**
2-CHOME, NISHI-KU, KOBE-SHI, HYOGO,
JP

(74) Mandatar:

ROMINVENT S.A.,
STR. ERMIL PANGRATTI NR.35,
SECTOR 1, BUCUREȘTI

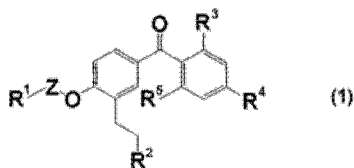
(56) Documente din stadiul tehnicii:

EP 1127869 A1

(54) DERIVAȚI NOI DE BENZOFENONĂ SAU SĂRURILE ACESTORA

(57) Rezumat:

Invenția se referă la derivați noi de benzofenonă sau sărurile acestora, cu efect antiartritic și efect inhibitor asupra distrugerii oaselor, provocată de artrită. Derivații de benzofenonă, conform invenției, sunt reprezentați de următoarea formulă generală:



în care semnificația substituenților R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 și Z este prezentată în descriere.

Revendicări: 13

Examinator: dr. chimist CONSTANTINESCU ADELA



Orice persoană are dreptul să formuleze în scris și motivat, la OSIM, o cerere de revocare a brevetului de invenție, în termen de 6 luni de la publicarea mențiunii hotărârii de acordare a acesteia

RO 123430 B1

1 Prezenta invenție se referă la noi derivați de benzofenonă sau la sărurile acestora
care au activități antiartrite și efect inhibitor asupra distrugerii oaselor provocată de artrită
3 și asigură un efect preventiv, terapeutic și de ameliorare împotriva bolilor artrite. În plus,
invenția se referă la agentul preventiv/terapeutic pentru aceste boli în care manifestarea
5 excesivă a AP-1 este implicată și la inhibitorii împotriva activității lui AP-1 care conțin derivații
de benzofenonă sau sărurile acestora, de mai sus.

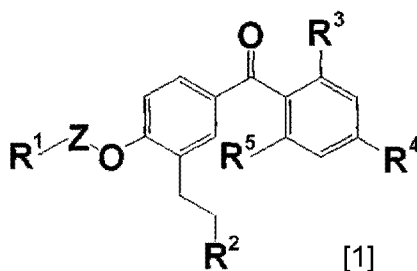
7 Bolile artrite, cum ar fi bolile țesuturilor conjunctive reprezentate de artrita reuma-
toidă și osteoartrită, aduc disfuncția articulațiilor prin avansarea distrugerii cartilajelor/oaselor
9 și au un efect larg asupra vieții zilnice a pacienților.

Până în prezent, în vederea tratamentului medicamentos pentru artrita reumatoidă
11 și pentru alte artrite, s-au utilizat medicamente nesteroidale, antiinflamatorii (MNSAI), ca
aspirina și indometacinul, medicamente antireumatice de modificare a bolii, ca preparatele
13 cu aur și penicilina D, medicamente imunorepresive, ca metotrexatul, și adrenocorticoizi.
Totuși, terapiile folosite în mod curent nu pot inhiba complet avansarea distrugerii oaselor,
15 care este cea mai importantă problemă de îngrijorare în privința artritei și sunt dificil de
aplicat pacienților pe o perioadă lungă de timp din cauza efectelor adverse care survin în
17 asociere cu medicamentele utilizate și în consecință, un tratament satisfăcător nu a fost
acordat până în prezent pacienților.

19 Pentru depășirea problemei de mai sus au fost efectuate studii, de exemplu **brevetul
japonez nr. 2000-336063** descrie derivații de benzofenonă care sunt eficienți în tratamentul
21 arteritei induse de colagen, la șoarece. Totuși, încă se speră ca derivații de benzofenonă
care au activități antiartrite să asigure o nouă îmbunătățire a activităților antiartrite și a
23 efectului inhibitor asupra distrugerii oaselor provocată de artrită, a siguranței și a
farmacocinetice.

25 În continuare s-a sperat ca agenții preventivi/terapeutici pentru aceste boli, în care
manifestarea excesivă a AP-1 este implicată, au evoluat, ceea ce asigură un efect inhibitor
27 asupra activității factorului de transcripție AP-1, reprimă manifestarea excesivă a unei
multitudini de gene pe baza efectului inhibitor al acestora asupra AP-1 și produc mai puține
29 efecte adverse.

În aceste condiții, inventatorii acestei invenții și-au direcționat efortul imens de
31 cercetare spre realizarea așteptărilor și speranțelor de mai sus și au descoperit că derivații
de benzofenonă reprezentați prin următoarea formulă generală:



în care:

41 R¹ reprezintă o grupare heterociclică, substituită sau nesubstituită, o grupare fenil
substituită;

43 Z reprezintă o grupare alchilen substituită sau nesubstituită;

45 R² reprezintă o grupare heterociclică, substituită sau nesubstituită, grupare carbonil
heterociclică, substituită sau nesubstituită sau o grupare carboxil protejată sau neprotejată;

47 R³ reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen, o grupare ciano, o grupare
nitro, o grupare carboxil protejată sau neprotejată, o grupare hidroxil protejată sau
neprotejată, o grupare amino protejată sau neprotejată, o grupare mercapto, o grupare

RO 123430 B1

carbamoil sau o grupare alchil, alchenil, cicloalchil, aril, aralchil, alcoxi, ariloxi, acil, alcoxicarbonil, ariloxicarbonil, alchiltio, alchilsulfonil, alchilsulfonil, alchilamino, acilamino, alchilsulfonilamino, arilsulfonilamino sau o grupare heterociclică, substituită sau nesubstituită;	1
R^4 reprezintă o grupare alcoxi, cicloalchiloxi, cicloalcheniloxi, alchil, cicloalchil, oxiheterociclică sau heterociclică, substituită sau nesubstituită;	5
R^5 reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen sau o grupare hidroxil; sau o sare corespunzătoare;	7
În care, gruparea protectoare pentru gruparea carboxil este gruparea alchil, aril, aralchil, acil-alchil, heterociclicii conținând oxigen, halogenoalchil, alchilsililalchil, aciloxialchil, alchil heterociclicii conținând azot, cicloalchil, alcoxialchil, ar-alcoxi-alchil, alchiltio-alchil, ariltio-alchil, alchenil, sau silil substituită; gruparea protectoare pentru gruparea hidroxil este gruparea acil, alchil, alchenil, aralchil, heterociclicii conținând oxigen sau sulf, alcoxi-alchil, alchiltio-alchil, alchil- sau aril-sulfonil, sau silil substituită; gruparea protectoare pentru gruparea amino este gruparea acil, aralchil, alcoxi-alchil, alchiltio-alchil, ariltio, alchil- sau aril-sulfonil, dialchilamino-alchiliden, aralchiliden, alchiliden heterociclicii conținând azot, cicloalchiliden, diaril- sau diaralchilfosforil, alchil heterociclicii conținând oxigen, silil substituită, hidroxilamino; nitrozo sau nitro;	9
fiecare substituent al grupării R^1 , R^2 , R^3 și R^4 este opțional substituit cu una sau mai multe grupări selectate dintre grupările constând din ciano, nitro, halogen, carboxil care poate fi protejată, fosforil, hidroxil, amino, carbamoil, hidroxicarbamoil, aminosulfonil, sulfo, hidroxi alchil- C_{1-6} , amino alchil- C_{1-6} , amino ciclică, mono- sau di- alchil- C_{1-6} amino și mono- sau di- alchil- C_{1-6} amino alchil- C_{1-6} , alchil- C_{1-6} , alchenil- C_{2-6} , alcoxi- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} carbonil, acil, aril, heterociclicii, cicloalchil, aralchil, alchiliden- C_{1-6} , mercapto, alchil- C_{1-6} tio, alchil- C_{1-6} sulfonil, alchil- C_{1-6} sulfonil, alchil- C_{1-6} sulfonilcarbamoil, mono- sau di- alchil- C_{1-6} carbamoil, alchil- C_{1-6} sulfonilamino, mono- sau di- alchil- C_{1-6} aminosulfonil, carboxil alchenil- C_{2-6} , hidroxiheterociclicii, alchil- C_{1-6} heterociclicii, alcoxi- C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} , halogeno alchil- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} alchil- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} carbonil alchil- C_{1-6} și alcoxi- C_{1-6} imino; gruparea heterociclică este gruparea pirolil, pirolidinil, piperidil, piperazinil, imidazolil, pirazolil, piridil, tetrahidropiridil, pirimidinil, morfolinil, tiomorfolinil, chinolil, chinolizinil, tetrahydrochinolinil, tetrahydroizochinolinil, chinuclidinil, chinazolil, tiazolil, tetrazolil, tiadiazolil, pirolinil, imidazolil, imidazolidinil, pirazolinil, pirazolidinil, purinil, indazolil, furil, tienil, 4-metil-2-oxo-1,3-dioxol, benzotienil, piranil, izobenzofuranil, oxazolil, benzofuranil, indolil, benzimidazolil, benzoxazolil, benzizoxazolil, benzotiazolil, chinoxalil, dihydrochinoxalinil, 2,3-dihydrobenzotienil, 2,3-dihydrobenzopiridil, 2,3-dihydro-4H-1-tianaftil, 2,3-dihydrobenzofuranil, benzo[b]dioxanil, imidazo[2,3-a]piridil, benzo[b]piperazinil, cromenil, izotiazolil, izoxazolil, tiadiazolil, oxadiazolil, piridazinil, izoindolil, sau izochinolil; gruparea carbonil heterociclică este 4-hidroxi-2-(5H)-furancarboxil, morfolinocarboxil, piperazinocarboxil sau pirolidinocarboxil; gruparea oxiheterociclică este gruparea pirolidiniloxi, piperidiniloxi, tetrahidrofuraniloxi, tetrahidropiraniloxi sau tetrahidrotiopiraniloxi.	19
De asemenea au descoperit că acești compuși ai invenției asigură o acțiune inhibitorie față de AP-1 și sunt utili ca agenți preventivi/terapeutici pentru bolile în care manifestarea excesivă a AP-1 este implicată. Și au realizat în final această invenție.	21
Se așteaptă ca acești compuși ai invenției să aibă o activitate inhibitorie față de AP-1 și să fie eficienți în tratamentul și prevenirea bolilor în care sunt implicate genele asociate cu AP-1.	23
În cele ce urmează, compușii acestei invenții vor fi descriși în detaliu.	25
	27
	29
	31
	33
	35
	37
	39
	41
	43
	45
	47

RO 123430 B1

1 În această descriere detaliată, numai dacă nu s-a specificat altceva, atomii de
halogen reprezintă atomii de fluor, clor, brom și iod; grupările alchil reprezintă grupări alchil-
3 C₁₋₁₂ cu catena dreapta sau ramificată, cum ar fi grupările metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil,
sec-butil, izobutil, terț-butil, pentil, izopentil, hexil, heptil și octil; grupările alchil inferior
5 reprezintă grupări alchil-C₁₋₆ cu catenă dreaptă sau ramificată, cum ar fi grupările metil, etil,
n-propil, izopropil, n-butil, sec-butil, izobutil, terț-butil, pentil și izopentil; grupările halogeno-
7 alchil inferior reprezintă grupări halogenoalchil-C₁₋₆ cu catenă dreaptă sau ramificată, cum
ar fi grupările fluorometil, clorometil, bromometil, diclorometil, trifluorometil, triclorometil,
9 cloroetil, dicloroetil, tricloroetil și cloropropil; grupările alcoxi inferior alchil inferior reprezintă
grupări alcoxi-C₁₋₆ alchil-C₁₋₆ cu catenă dreaptă sau ramificată, cum ar fi grupările
11 metoximetil, etoximetil, n-propoximetil, metoxietil și etoxietil; grupările hidroxi alchil inferior
reprezintă grupări hidroxi- alchil-C₁₋₆ cu catenă dreaptă sau ramificată, cum ar fi grupările
13 hidroximetil, hidroxietil și hidroxipropil; grupările amino alchil inferior reprezintă grupări
aminoalchil-C₁₋₆, cum ar fi grupările aminometil, aminoetil și aminopropil; grupările alchenil
15 reprezintă grupări alchenil-C₂₋₁₂ cu catenă dreaptă sau ramificată, cum ar fi grupările vinil, alil,
propenil, izopropenil, butenil, izobutenil, pentenil, hexenil, heptenil și octenil; grupările
17 alchenil inferior reprezintă grupări alchenil-C₂₋₆ cu catenă dreaptă sau ramificată, cum ar fi
grupările vinil, alil, propenil, izopropenil, butenil, izobutenil și pentenil; grupările cicloalchil
19 reprezintă grupări cicloalchil-C₃₋₇, cum ar fi grupările ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil,
ciclohexil sau cicloheptil; grupările cicloalchiloxi reprezintă grupări cicloalchiloxi-C₃₋₇, cum ar
21 fi grupările ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi sau cicloheptiloxi; grupările
cicloalcheniloxi reprezintă grupări cicloalchenil-C₅₋₇ oxi, cum ar fi grupările ciclopenteniloxi
23 și ciclohexeniloxi; grupările aril reprezintă, de exemplu, grupări fenil, toliil și naftil; grupările
aralchil reprezintă grupări aralchil-C₁₋₁₂, cum ar fi grupările benzil, difenilmetil, tritil, fenetil, 4-
25 metilbenzil și naftilmetil; grupările ar-alchil inferior reprezintă grupări aralchil-C₁₋₆, cum ar fi
grupările benzil, difenilmetil, tritil și fenetil; grupările ariloxi reprezintă, de exemplu, grupări
27 fenoxi și naftoxi; grupările ariloxicarbonil reprezintă, de exemplu, grupări fenoxicarbonil și
naftoxicarbonil; grupările alcoxi reprezintă grupări alcoxi-C₁₋₁₂ cu catenă dreaptă sau
29 ramificată, cum ar fi grupările metoxi, etoxi, n-propoxi, izopropoxi, n-butoxi, izobutoxi, sec-
butoxi, terț-butoxi, pentiloxi, izopentiloxi, hexiloxi, heptiloxi și octiloxi; grupările alcoxi inferior
31 reprezintă grupări alcoxi-C₁₋₆ cu catenă dreaptă sau ramificată, cum ar fi grupările metoxi,
etoxi, n-propoxi, izopropoxi, n-butoxi, izobutoxi, sec-butoxi, terț-butoxi, pentiloxi și izo-
33 pentiloxi; grupările alchilen reprezintă grupări alchilen-C₁₋₁₂ cu catenă dreaptă sau ramificată,
cum ar fi grupările metilen, etilen și propilen; grupările alcoxycarbonil reprezintă grupări
35 alcoxi-C₁₋₁₂ carbonil cu catenă dreaptă sau ramificată, cum ar fi grupările metoxycarbonil,
etoxycarbonil, n-propoxycarbonil, izopropoxycarbonil, n-butoxycarbonil, izobutoxycarbonil, sec-
37 butoxycarbonil, terț-butoxycarbonil și pentiloxycarbonil; grupările alcoxycarbonil inferior
reprezintă grupări alcoxi-C₁₋₆ carbonil cu catenă dreaptă sau ramificată, cum ar fi grupările
39 metoxycarbonil, etoxycarbonil și propoxycarbonil; grupările alcoxycarbonil inferior alchil inferior
reprezintă grupări alcoxi-C₁₋₆ carbonil alchil-C₁₋₆ cu catenă dreaptă sau ramificată, cum ar fi
41 grupările metoxycarbonilmetil, etoxycarbonilmetil, n-propoxycarbonilmetil, metoxycarboniletil
și etoxycarboniletil; grupările alcoxiimino inferioară reprezintă grupări alcoxi-C₁₋₆ imino cu
43 catenă dreaptă sau ramificată, cum ar fi grupările metoxiimino și etoxiimino; grupările
alchilamino reprezintă grupări alchil-C₁₋₁₂ amino cu catenă dreaptă sau ramificată, cum ar fi
45 grupările metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, pentilamino, hexilamino, heptilamino
și octilamino; grupările alchilamino inferioară reprezintă grupări mono- sau di-alchil-C₁₋₆
47 amino cu catenă dreaptă sau ramificată, cum ar fi grupările metilamino, etilamino, propil-
amino, dimetilamino, dietilamino și metiletilamino; grupările alchilamino inferioară alchil

RO 123430 B1

inferior reprezintă grupări mono- sau dialchil- C_{1-6} amino alchil- C_{1-6} , cum ar fi grupările metilaminometil, metilaminoetil, etilaminometil, metilaminopropil, propilaminoetil, dimetilaminometil, dietilaminometil, dietilaminoetil și dimetilaminopropil; grupările alchilidenă inferioară reprezintă grupări alchiliden- C_{1-6} , cum ar fi grupările metilen, etiliden, propiliden și izopropiliden; grupările heterociclice care conțin azot reprezintă grupări heterociclice cu inel cu 5 sau 6 membri, cu inel condensat sau cu inel legat, fiecare din acestea conținând cel puțin unul sau mai mulți heteroatomi selectați din grupul constând din atomi de azot, oxigen și sulf și opțional unul sau mai mulți atomi de oxigen și sulf drept heteroatomii care formează inelul, cum ar fi grupările furil, tienil, 4-metil-2-oxo-1,3-dioxol, benzotienil, piranil, izobenzofuranil, oxazolil, benzofuranil, indolil, benzimidazolil, benzoxazolil, benzizoxazolil, benzotiazolil, chinoxazolil, dihidrochinoxalinil, 2,3-dihidrobenzotienil, 2,3-dihidrobenzopiroilil, 2,3-dihidro-4H-1-tianafil, 2,3-dihidrobenzofuranil, benzo[b]dioxanil, imidazo[2,3-a]piridil, benzo[b]piperazinil, cromenil, izotiazolil, izoxazolil, tiadiazolil, oxadiazolil, piridazinil, izoindolil și izochinolil; grupările carbonil heterociclice reprezintă grupări -CO-heterociclice, cum ar fi grupările 4-hidroxi-2-(5H)-furanocarbonil, morfolinocarbonil, piperazinocarbonil sau pirolidino-carbonil, grupările acil reprezintă, de exemplu, gruparea formil, grupările alcanoil- C_{2-12} cu catenă dreaptă sau ramificată, cum ar fi grupările acetil, izovaleril, propionil și pivaloil, grupările aralchilcarbonil, cum ar fi gruparea benzilcarbonil, grupările aroil, cum ar fi grupările benzoil și naftoil și grupări carbonil heterociclice, cum ar fi grupările nicotinoil, tenoil, pirolidinocarbonil și furoil; grupările acilamino reprezintă grupări alchil- C_{1-6} amino, cum ar fi grupările formilamino, acetilamino, propionilamino și butirilamino; grupările alcanoiloxi reprezintă grupări alcanoil- C_{2-12} oxi, cum ar fi grupările acetiloxi, propioniloxi și pivaloiloxi; grupările amino ciclice reprezintă grupări amino ciclice atât saturate cât și nesaturate, fiecare conținând opțional, în inel, unul sau mai mulți heteroatomi, cum ar fi atomii de azot, oxigen și sulf și carbonil-cărbuni și putând fi monociclice sau di până la triciclice, în special grupări amino monociclice, saturate sau nesaturate, cu inel cu 3 până la 7 membri care conțin un atom de azot, cum ar fi grupările aziridin-1-il, azetizin-1-il, pirolidin-1-il, pirolin-1-il, pirol-1-il, dihidropiridin-1-il, piperidin-1-il, dihidroazepin-1-il și perhidroazepin-1-il, grupările amino monociclice, saturate sau nesaturate, cu inel cu 3 până la 7 membri care conțin doi atomi de azot, cum ar fi grupările imidazol-1-il, imidazolidin-1-il, imidazolin-1-il, pirazolidin-1-il, piperazin-1-il, 1,4-dihidropirazin-1-il, 1,2-dihidropiramidin-1-il, perhidropirazin-1-il și homopiperazin-1-il, grupările amino monociclice, saturate sau nesaturate, cu inel cu 3 până la 7 membri care conțin 3 sau mai mulți atomi de azot, cum ar fi grupările 1,2,4-triazol-1-il, 1,2,3-triazol-1-il, 1,2-dihidro-1,2,4-triazin-1-il și perhidro-S-triazin-1-il, grupările amino monociclice, saturate sau nesaturate, cu inel cu 3 până la 7 membri care conțin 1 până la 4 heteroatomi selectați din grupul constând din atomi de oxigen și sulf, pe lângă atomii de azot, cum ar fi grupările oxazolidin-3-il, izoxalidin-2-il, morfolin-4-il, tiazolidin-3-il, izotiazolidin-2-il, tiomorfolin-4-il, homotiomorfolin-4-il și 1,2,4-tiaziazolin-2-il, grupările amino di până la triciclice, cum ar fi grupările izoindolin-2-il, indolin-1-il, 1H-indazol-1-il, purin-7-il și tetrahidrochinolin-1-il și grupările amino ciclice, saturate sau nesaturate, spiro sau legat, cu inel cu 5 până la 12 membri, cum ar fi grupările 5-azaspiro[2,4]heptan-5-il, 2,8-diazabicciclo[4,3,0]nonan-8-il, 3-azabicciclo[3,1,0]hexan-3-il, 2-oxa-5,8-diazabicciclo[4,3,0]nonan-8-il, 2,8-diazaspiro[4,4]nonan-2-il și 7-azabicciclo[2,2,1]heptan-7-il; grupările alchiltio reprezintă grupări alchil- C_{1-12} tio cu catenă dreaptă sau ramificată, cum ar fi grupările metiltio, etiltio, n-propiltio, izopropiltio, sec-butiltio, terț-butiltio, pentiltio, izopentiltio, hexiltio, heptiltio și octiltio; grupările alchiltio inferior reprezintă grupări alchil- C_{1-12} tio cu catenă dreaptă sau ramificată, cum ar fi grupările metiltio, etiltio, n-propiltio, izopropiltio, sec-butiltio, terț-butiltio, pentiltio și izopentiltio; grupările alchilsulfinil reprezintă grupări alchil- C_{1-12} sulfinil cu catenă dreaptă sau	1 3 5 7 9 11 13 15 17 19 21 23 25 27 29 31 33 35 37 39 41 43 45 47
---	---

RO 123430 B1

1 ramificată, cum ar fi grupările metilsulfonil, etilsulfonil, n-propilsulfonil, izopropilsulfonil, n-
butilsulfonil, izobutilsulfonil, sec-butilsulfonil, terț-butilsulfonil, pentilsulfonil, izopentilsulfonil,
3 hexilsulfonil, heptilsulfonil și octilsulfonil; grupările alchilsulfonil reprezintă grupări C₁₋₁₂
alchilsulfonil cu catenă dreaptă sau ramificată, cum ar fi grupările metilsulfonil, etilsulfonil,
5 n-propilsulfonil, izopropilsulfonil, n-butilsulfonil, izobutilsulfonil, sec-butilsulfonil, terț-butil-
sulfonil, pentilsulfonil, izopentilsulfonil, hexilsulfonil, heptilsulfonil și octilsulfonil; grupările
7 alchilsulfonilamino reprezintă grupări alchil-C₁₋₁₂ sulfonilamino cu catenă dreaptă sau
ramificată, cum ar fi grupările metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, n-propilsulfonilamino,
9 izopropilsulfonilamino, n-butilsulfonilamino, izobutilsulfonilamino, sec-butilsulfonilamino, terț-
butilsulfonilamino, pentilsulfonilamino, izopentilsulfonilamino, hexilsulfonilamino, heptil-
11 sulfonilamino și octilsulfonilamino; grupările arilsulfonilamino reprezintă grupări aril-SO₂NH,
cum ar fi grupările fenilsulfonilamino și naftilsulfonilamino; grupările alchilsulfonil inferior
13 reprezintă grupări alchil-C₁₋₆ sulfonil cu catenă dreaptă sau ramificată, cum ar fi grupările
metilsulfonil, etilsulfonil, n-propilsulfonil, izopropilsulfonil, n-butilsulfonil, izobutilsulfonil, sec-
15 butilsulfonil, terț-butilsulfonil, pentilsulfonil, izopentilsulfonil și hexilsulfonil; grupările alchilsulfonil
inferior reprezintă grupări alchil-C₁₋₆ sulfonil cu catenă dreaptă sau ramificată, cum ar fi
17 grupările metilsulfonil, etilsulfonil, n-propilsulfonil, izopropilsulfonil, n-butilsulfonil, izo-
butilsulfonil, sec-butilsulfonil, terț-butilsulfonil și pentilsulfonil; grupările alchilcarbamoil inferior
19 reprezintă grupări mono- sau dialchil-C₁₋₆ carbamoil, cum ar fi grupările metilcarbamoil,
etilcarbamoil, propilcarbamoil, dimetilcarbamoil, dietilcarbamoil și metiletilcarbamoil; grupările
21 alchilsulfonilamino inferioară reprezintă grupări alchil-C₁₋₆ sulfonilamino cu catenă dreaptă
sau ramificată, cum ar fi grupările metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, n-propilsulfonilamino,
23 izopropilsulfonilamino, n-butilsulfonilamino, izobutilsulfonilamino, sec-butilsulfonilamino, terț-
butilsulfonilamino și pentilsulfonilamino; grupările alchilsulfonilcarbamoil inferior reprezintă
25 grupări alchil-C₁₋₆ sulfonilcarbamoil cu catenă dreaptă sau ramificată, cum ar fi grupările
metilsulfonilcarbamoil, etilsulfonilcarbamoil, n-propilsulfonilcarbamoil, izopropilsulfonil-
27 carbamoil, sec-butilsulfonilcarbamoil, terț-butilsulfonilcarbamoil și pentilsulfonilcarbamoil;
grupările alchilaminosulfonil inferior reprezintă grupări mono- sau di-alchil-C₁₋₆ aminosulfonil,
29 cum ar fi grupările metilaminosulfonil, etilaminosulfonil, propilaminosulfonil, dimetilamino-
sulfonil, dietilaminosulfonil și metiletilaminosulfonil; grupările carboxil-inferior alchenil
31 reprezintă, de exemplu, grupări carboxil-alchenil-C₂₋₆ sustituite cu catenă dreaptă sau
ramificată; grupările hidroxil-heterociclice reprezintă, de exemplu, grupări hidroxil-substituit
33 heterociclice; grupările alchil-heterociclic inferioare reprezintă, de exemplu, grupări
heterociclice, care fiecare a fost substituită cu o grupare alchil inferior cu catenă dreaptă sau
35 ramificată; grupările inferioare alcoxi-inferior alcoxi reprezintă grupări alcoxi-C₁₋₆ cu catenă
dreaptă sau ramificată, în care fiecare a fost substituită cu o grupare alcoxi inferioară;
37 grupările heterociclice-alchil inferior reprezintă grupări -CH₂- heterociclice, cum ar fi grupările
pirolidinilmetil, piperidilmetil, piperazinilmetil, pirazolilmetil, tetrahidropiridilmetil, morfo-
39 linilmetil, tiomorfolinilmetil, tetrahydrochinolinilmetil, tetrahydroizochinolinilmetil, chinucli-
dinilmetil, tetrazolilmetil, tiadiazolilmetil, pirazolidinilmetil, purinilmetil, indazolilmetil, 2-
41 tienilmetil, furfuril, 2-piranilmetil, 1-izobenzofurilmetil, 2-pirolilmetil, 1-imidazolilmetil, 1-
pirazolilmetil, 3-izotiazolilmetil, 3-izoxazolilmetil, 2-piridilmetil, 2-pirazinilmetil, 2-
43 pirimidinilmetil, 2-piridazinilmetil, 1-izoindolilmetil, 2-indolilmetil, 1-izochinolilmetil, 2-
chinolilmetil, 1-ftalazinilmetil, 2-naftiridinilmetil, 2-chinoxalinilmetil, 2-chinazolinilmetil, 3-
45 cinolinilmetil, 2-oxazolilmetil, 2-tiazolilmetil, 2-benzo[b]furilmetil, 2-benzo[b]tienilmetil, 2-
benz[d]imidazolilmetil și 2-benzo[d]oxazolilmetil; grupările detașabile reprezintă atomi de
47 halogen, cum ar fi atomii de fluor, clor, brom și iod, grupările alcoxisulfoniloxi cum ar fi
gruparea metoxisulfoniloxi, grupările alchilsulfoniloxi cum ar fi gruparea metilsulfoniloxi și

RO 123430 B1

grupările arilsulfoniloxi, cum ar fi grupările p-toluensulfoniloxi și benzensulfoniloxi; și grupările 1
oxi heterociclice reprezintă grupări reprezentate prin O-heterociclic, fiecare legându-se printr-
un atom de oxigen, cum ar fi grupările pirolidiniloxi, piperidiniloxi, tetrahidrofuraniloxi,
tetrahidropiraniloxi și tetrahidrotiopiraniloxi. 3

Grupările carboxil-protectoare includ toate grupările care pot fi folosite drept grupări 5
carboxil-protectoare obișnuite. Exemple concrete sunt grupările alchil, cum ar fi grupările
metil, etil, izopropil, 1, 1-dimetilpropil, n-butil și terț-butil; aril, cum ar fi grupările fenil și naftil;
aralchil, cum ar fi grupările benzil, difenilmetil, tritil, p-nitrobenzil, p-metoxibenzil și bis(p-
metoxifenil)metil; acil-alchil, cum ar fi grupările acetilmetil, benzoilmetil, p-nitrobenzoilmetil,
p-bromobenzoilmetil și p-metansulfonilbenzoilmetil; heterociclic care conțin oxigen, cum ar
fi grupările 2-tetrahidropiranil și 2-tetrahidrofuranil; halogenoalchil, cum ar fi grupările 2, 2,
2-tricloroetil; alchilsililalchil, cum ar fi grupările 2-(trimetilsilil)etil; aciloxialchil, cum ar fi
grupările acetoximetil, propioniloximetil și pivaloiloximetil; alchil heterociclice care conțin azot,
cum ar fi grupările ftalimidometil și succinimidometil; cicloalchil cum ar fi gruparea cicloalchil;
alcoxialchil, cum ar fi grupările metoximetil, metoxietoximetil și 2-(trimetilsilil)etoximetil; ar-
alcoxi-alchil, cum ar fi gruparea benziloximetil; alchiltio-alchil, cum ar fi grupările metiltiometil
și 2-metiltioetil; ariltio-alchil, cum ar fi gruparea feniltiometil; alchenil, cum ar fi grupările 1,1-
dimetil-2-propenil, 3-metil-3-butenil și alil; și silil substituie, cum ar fi grupările trimetilsilil,
trietilsilil, triizopropilsilil, dietilizopropilsilil, terț-butildimetilsilil, difenilmetilsilil și terț-
butilmetoxifenilsilil. Dintre grupările carboxil-protectoare de mai sus sunt preferate grupările
alchil, cum ar fi grupările metil, etil, izopropil și izobutil; grupările aralchil, cum ar fi gruparea
benzil; și grupările silil substituit, cum ar fi gruparea trimetilsilil. 11
13
15
17
19
21

Grupările amino-protectoare includ toate grupările care pot fi folosite drept grupări 23
amino-protectoare obișnuite. Exemple concrete sunt grupările acil, cum ar fi grupările
tricloroetoxicarbonil, tribromoetoxicarbonil, benziloxicarbonil, 2-etilhexiloxicarbonil, p-
nitrobenziloxicarbonil, o-bromobenziloxicarbonil, (mono-, di-, tri-)cloroacetil, trifluoroacetil,
fenilacetil, formil, acetil, benzoil, terț-pentiloxicarbonil, terț-butoxicarbonil, p-metoxibenzil-
oxicarbonil, 3,4-dimetoxibenziloxicarbonil, 4-(fenilazo)benziloxicarbonil, 2-furfuriloxicarbonil,
difenilmetoxicarbonil, 1,1-dimetilpropoxicarbonil, izopropoxicarbonil, ftaloil, succinil, alanil,
leucil, 1-adamantiloxicarbonil și 8-chinoliloxicarbonil; aralchil, cum ar fi grupările benzil,
difenilmetil și tritil; alcoxi-alchil, cum ar fi grupările metoximetil, benziloximetil, 2-
metoxietoximetil, 2,2,2-tricloroetoximetil, 2-(trimetilsilil)etoximetil și 1-etoxietil; alchiltio-alchil
cum ar fi gruparea metiltiometil; ariltio, cum ar fi grupările 2-nitrofeniltio și 2,4-dinitrofeniltio;
alchil- sau aril-sulfonil, cum ar fi grupările metansulfonil și p-toluensulfonil; dialchilamino-
alchilidenă, cum ar fi gruparea N,Ndimetilaminometilenă; aralchilidenă, cum ar fi grupările
benzilidenă, 2-hidroxibenzilidenă, 2-hidroxi-5-clorobenzilidenă și 2-hidroxi-1-naftilmetilenă;
alchilidenă heterociclică care conțin azot, cum ar fi gruparea 3-hidroxi-4-piridilmetilenă;
cicloalchilidenă, cum ar fi grupările ciclohexilidenă, 2-etoxicarbonilciclohexilidenă, 2-
etoxicarbonilciclopentilidenă, 2-acetilciclohexilidenă și 3,3-dimetil-5-oxioxiclohexilidenă;
diaril- sau diaralchilfosforil, cum ar fi grupările difenilfosforil și dibenzilfosforil; alchil
heterociclic care conține oxigen, cum ar fi grupările 5-metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-il-metil; silil
substituit, cum ar fi gruparea trimetilsilil; hidroxilamino; și nitrozo și nitro. Dintre grupările
amino-protectoare de mai sus sunt preferate grupările acil, cum ar fi grupările terț-
butoxicarbonil și 2-etilhexiloxicarbonil; grupările aralchil, cum ar fi gruparea tritil; grupările
alcoxialchil, cum ar fi gruparea metoximetil; grupările alchil- sau aril-sulfonil, cum ar fi
grupările metansulfonil și p-toluensulfonil; grupările silil substituit, cum ar fi gruparea
trimetilsilil; gruparea hidroxilamino; gruparea nitrozo; și gruparea nitro. 35
37
39
41
43
45
47

RO 123430 B1

1 Grupările hidroxil-protectoare includ toate grupările care pot fi folosite drept grupări
hidroxil-protectoare obișnuite. Exemple concrete sunt grupările acil, cum ar fi grupările
3 benziloxicarbonil, 4-nitrobenziloxicarbonil, 4-bromobenziloxicarbonil, 4-metoxibenziloxi-
carbonil, 3,4-dimetoxibenziloxicarbonil, metoxicarbonil, etoxicarbonil, terț-butoxicarbonil, 1,1-
5 dimetilpropoxicarbonil, izopropoxicarbonil, izobutiloxicarbonil, difenilmetoxicarbonil, 2,2,2-
triclوروetoxicarbonil, 2,2,2-tribromoetoxicarbonil, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonil, 2-(fenilsulfonil)
7 etoxicarbonil, 2-(trifenilfosfonio)etoxicarbonil, 2-furfuriloxicarbonil, 1-adamantiloxicarbonil,
viniloxicarbonil, aliloxicarbonil, S-benziltiocarbonil, 4-etoxi-1-naftiloxicarbonil, 8-
9 chinoliloxicarbonil, acetil, formil, cloroacetil, dicloroacetil, tricloroacetil, trifluoroacetil,
metoxiacetil, fenoxiacetil, pivaloil și benzoil; alchil, cum ar fi grupările metil, izopropil, izobutil,
11 terț-butil, 2,2,2-tricloroetil și 2-trimetilsililetiletil; alchenil, cum ar fi gruparea alil; aralchil, cum ar
fi grupările benzil, p-metoxibenzil, 3,4-dimetoxibenzil, difenilmetil și tritil; heterociclii conținând
13 oxigen și conținând sulf, cum ar fi grupările tetrahidrofurul, tetrahidropiranil și tetrahidro-
tiopiranil; alcoxi-alchil, cum ar fi grupările metoximetil, benziloximetil, 2-metoxietoximetil,
15 2,2,2-tricloroetoximetil, 2-(trimetilsilil)etoximetil și 1-etoxietil; alchiltio-alchil, cum ar fi gruparea
metiltiometil; alchil- și aril-sulfonil, cum ar fi grupările metansulfonil și p-toluensulfonil; și silil
17 substituit, cum ar fi grupările trimetilsilil, trietilsilil, triizopropilsilil, dietilizopropilsilil, terț-
butildimetilsilil, terț-butildifenilsilil, difenilmetilsilil și terț-butilmetoxifenilsilil. Dintre grupările
19 hidroxilprotectoare sunt preferate grupările acil, cum ar fi gruparea acetil; grupările alchil,
cum ar fi grupările metil, izopropil și izobutil; grupările aralchil, cum ar fi gruparea benzil;
21 grupările heterociclice care conțin oxigen, cum ar fi gruparea tetrahidropiranil; grupările
alcoxi-alchil, cum ar fi gruparea metoximetil; și grupările arilsulfonil, cum ar fi gruparea p-
23 toluensulfonil.

Grupările fenolice, hidroxil-protectoare includ toate grupările care pot fi folosite drept
25 grupări fenol-protectoare. Exemple concrete sunt grupările acil, cum ar fi grupările
benziloxicarbonil, 4-nitrobenziloxicarbonil, 4-bromobenziloxicarbonil, 4-metoxibenziloxi-
27 carbonil, 3,4-dimetoxibenziloxicarbonil, metoxicarbonil, etoxicarbonil, terț-butoxicarbonil, 1,1-
dimetilpropoxicarbonil, izopropoxicarbonil, izobutiloxicarbonil, difenilmetoxicarbonil, 2,2,2-
29 tricloroetoxicarbonil, 2,2,2-tribromoetoxicarbonil, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonil, 2-(fenilsulfonil)
etoxicarbonil, 2-(trifenilfosfonio)etoxicarbonil, 2-furfuriloxicarbonil, 1-adamantiloxicarbonil,
31 viniloxicarbonil, aliloxicarbonil, S-benziltiocarbonil, 4-etoxi-1-naftiloxicarbonil, 8-quinoliloxi-
carbonil, acetil, formil, cloroacetil, dicloroacetil, tricloroacetil, trifluoroacetil, metoxiacetil,
33 fenoxiacetil, pivaloil și benzoil; alchil, cum ar fi grupările metil, izopropil, izobutil, terț-butil,
2,2,2-tricloroetil și 2-trimetilsililetiletil; alchenil, cum ar fi gruparea alil; aralchil, cum ar fi grupările
35 benzil, p-metoxibenzil, 3,4-dimetoxibenzil, difenilmetil și tritil; heterociclii conținând oxigen
și conținând sulf, cum ar fi grupările tetrahidrofurul, tetrahidropiranil și tetrahidrotiopiranil;
37 alcoxi-alchil, cum ar fi grupările metoximetil, benziloximetil, 2-metoxietoximetil, 2,2,2-
tricloroetoximetil, 2-(trimetilsilil)etoximetil și 1-etoxietil; alchiltio-alchil, cum ar fi gruparea
39 metiltiometil; alchil- și aril-sulfonil, cum ar fi grupările metansulfonil și p-toluensulfonil; și silil
substituit, cum ar fi grupările trimetilsilil, trietilsilil, triizopropilsilil, dietilizopropilsilil, terț-
41 butildimetilsilil, terț-butildifenilsilil, difenilmetilsilil și terț-butilmetoxifenilsilil. Dintre grupările
fenolice, hidroxil-protectoare sunt preferate grupările acil, cum ar fi gruparea acetil; grupările
43 alchil, cum ar fi grupările metil, izopropil și izobutil; grupările aralchil, cum ar fi gruparea
benzil; grupările heterociclice care conțin oxigen, cum ar fi gruparea tetrahidropiranil;
45 grupările alcoxi-alchil, cum ar fi gruparea metoximetil; și grupările arilsulfonil, cum ar fi
gruparea p-toluensulfonil.

RO 123430 B1

Grupările fosforil-protectoare includ toate grupările care pot fi folosite drept grupări fosforil-protectoare. Exemple concrete sunt grupările alchil, cum ar fi grupările metil, etil, izopropil, terț-butil, 2-cianoetil, 2-(trimetilsilil)etil, 2-(4-nitrofenil)etil, 2-(benzilsulfonil)etil și 2,2,2-tricloretil; alchenil, cum ar fi gruparea alilul; aralchil, cum ar fi grupările benzil, 4-nitrobenzil și difenilmetil; aril, cum ar fi grupările fenil, 2-metilfenil, 4-clorofenil și 4-nitrofenil; și amino, cum ar fi grupările anilino și izopropilamino.	1
Grupările sulfo-protectoare includ toate grupările care pot fi folosite drept grupări sulfo-protectoare obișnuite. Exemple concrete sunt grupările aril, cum ar fi grupările fenil și 2,4-dinitrofenil; grupările alchil, cum ar fi grupările terț-butil, neopentil, izopropil și izobutil; și gruparea 1-adamantil.	7
În această invenție îmbunătățirea în farmacocinetică reprezintă, de exemplu, reducerea efectului inhibitor în enzimă a citocromei P450 și îmbunătățirea stabilității metabolice, în special, reducerea efectului inhibitor în enzimă a CYP2C9, etc. și micșorarea ratei metabolice în vivo.	11
Sărurile compușilor reprezentați prin formula generală [1] includ, de exemplu, sărurile cunoscute în mod obișnuit, produse în grupările bazice ale compușilor, cum ar fi gruparea amino și produse în grupările acide ale compușilor, cum ar fi grupările hidroxil și carboxil. Sărurile produse în grupările bazice ale compușilor includ, de exemplu, săruri produse cu acizi minerali, cum ar fi acidul clorhidric, acidul bromhidric și acidul sulfuric; săruri produse cu acizi carboxilici, organici, cum ar fi acidul tartaric, acidul formic, acidul citric, acidul tricloroacetic și acidul trifluoroacetic; și săruri produse cu acizi sulfonici, cum ar fi acidul metansulfonic, acidul benzensulfonic, acidul p-toluensulfonic, acidul mesitilensulfonic și acidul naftalensulfonic. Sărurile produse în grupările acide ale compușilor includ, de exemplu, săruri produse cu metale alcaline, cum ar fi sodiul și potasiul; săruri produse cu metale alcaline pământoase, cum ar fi calciul și magneziul; săruri de amoniu; și săruri produse cu baze organice care conțin azot, cum ar fi trimetilamina, trietilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dietilamina, dicitlohexilamina, procaina, dibenzilamina, N-benzil-β-fenetilamina și N,N'-dibenziletilediamina.	15
Dintre sărurile de mai sus ale compușilor reprezentați prin formula generală [1] preferabile sunt sărurile farmaceutic acceptabile.	17
Fiecare substituent al grupărilor R ¹ , R ² , R ³ și R ⁴ este substituit opțional cu una sau mai multe grupări selectate dintre grupările constând din ciano, nitro, halogen, carboxil care poate fi protejată, fosforil, hidroxil, amino, carbamoil, hidroxicarbamoil, aminosulfonil, sulfo, hidroxil alchil inferior, amino alchil inferior, amino ciclică, alchilamino inferioară și alchilamino inferioară alchil inferior, alchil inferior, alchenil inferior, alcoxi inferior, alcoxycarbonil inferior, acil, aril, heterociclic, cicloalchil, aralchil, alchilidenă inferioară, mercapto, alchiltio inferior, alchilsulfonil inferior, alchilsulfonil inferior, alchilsulfonilcarbamoil inferior, alchilcarbamoil inferior, alchilsulfonilamino inferioară, alchilaminosulfonil inferior, carboxil alchenil inferior, hidroxiheterociclic, alchil inferior heterociclic, alcoxi inferior alcoxi inferior, halogeno alchil inferior, alcoxi inferior alchil inferior, alcoxycarbonil inferior alchil inferior și alcoxiimino inferioară.	19
Gruparea alchilen din Z este substituită opțional cu una sau mai multe grupări selectate dintre grupările constând din ciano, nitro, halogen, carboxil care poate fi protejată, carbamoil, hidroxicarbamoil, hidroxil alchil inferior, amino alchil inferior și alchilamino inferioară alchil inferior, alchil inferior, alcoxycarbonil inferior, acil, aril, heterociclic, cicloalchil, alchenil inferior, aralchil, alchilsulfonilcarbamoil inferior, alchilcarbamoil inferior, halogeno alchil inferior, alcoxi inferior alchil inferior și alcoxycarbonil inferior alchil inferior.	21
	23
	25
	27
	29
	31
	33
	35
	37
	39
	41
	43
	45
	47

RO 123430 B1

1 Substituenții dintre cei sus menționați sunt în continuare substituiți opțional cu
grupările exemplificate mai sus drept substituenți.

3 Grupările heterociclice și grupările ciclice amino ale substituenților dintre substituenții
descriși mai sus sunt substituite opțional cu grupări ceto.

5 Substituenții preferabili ai compușilor prezentei invenții sunt după cum urmează.

7 În compușii acestei invenții, R^1 este de preferință o grupare heterociclică substituită
opțional sau o grupare fenil substituită opțional, mai de preferat o grupare heterociclică
substituită opțional și mult mai de preferat o grupare benzizoxazolil substituită opțional și cel
9 mai de preferat gruparea benzizoxazolil hidroxil-substituit.

11 În compușii acestei invenții, R^2 este de preferință o grupare carbonil heterociclică
substituită opțional cu o grupare hidroxil sau cu o grupare alchil, sau o grupare carboxil
protejată opțional cu o grupare alchil, mai de preferat o grupare carboxil protejată opțional
13 cu o grupare alchil, mult mai de preferat o grupare carboxil protejată opțional cu o grupare
etil și cel mai de preferat o grupare carboxil.

15 În continuare, în compușii acestei invenții, R^2 este de preferință o grupare carboxil
protejată cu o grupare alchil substituită și mai de preferat, o grupare carboxil protejată cu o
17 grupare alchil care a fost substituită cu o grupare 4-morfolinil.

19 În compușii acestei invenții, R^3 este de preferință un atom de halogen, o grupare
alchil inferior sau o grupare hidroxil protejată opțional, mai de preferat o grupare hidroxil
protejată opțional și mult mai de preferat o grupare hidroxil.

21 În compușii acestei invenții, R^4 este de preferință o grupare cicloalchiloxi substituită
opțional, mai de preferat o grupare cicloalchiloxi substituită opțional cu o grupare alchil,
23 alcoxi sau hidroxil opțional protejată și mult mai de preferat o grupare cicloalchiloxi.

25 În compușii acestei invenții, R^5 este de preferință un atom de hidrogen.

27 În compușii acestei invenții, Z este de preferință o grupare alchilenică substituită
opțional cu o grupare alchil inferior, mai de preferat o grupare alchilenică și mult mai de
preferat o grupare metilenică.

29 Atunci când substituentul din R^2 este o grupare carboxil, oricare din grupările carboxil
folosite în mod obișnuit poate fi folosită ca o grupare carboxil-protectoare. Exemple ale unor
astfel de grupări carboxil-protectoare sunt grupările carboxil-protectoare descrise mai sus.

31 În mod specific, grupările carboxil-protectoare includ, de exemplu, grupări alchil, cum
ar fi grupările metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil și tert-butil; grupări alcoxycarboniloxialchil,
33 cum ar fi grupările 1-[(metoxicarbonil)oxi]etil, 1-[(etoxicarbonil)oxi]etil și 1-[(izopropoxi-
carbonil)oxi]etil; grupări cicloalchiloxycarboniloxialchil, cum ar fi grupările 1-[[ciclopentiloxi]
35 carbonil]oxi]etil și 1-[[ciclohexiloxi]carbonil]oxi]etil; grupări alchil-heterociclic, cum ar fi
grupările 2-(4-morfolinil)etil, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil și (5-fenil-2-oxo-1,3-dioxol-4-
37 il)metil; și grupări aciloxialchil, cum ar fi grupările acetoximetil, propioniloximetil și
pivaloiloximetil. Dintre grupările carboxil-protectoare de mai sus sunt folosite, de preferință,
39 grupările alchil, cum ar fi grupările metil și etil; grupările alcoxycarboniloxialchil, cum ar fi
gruparea 1-[(etoxicarbonil)oxi]etil; grupările cicloalchiloxycarboniloxialchil, cum ar fi gruparea
41 1-[[ciclohexiloxi]carbonil]oxi]etil; grupările alchil-heterociclic, cum ar fi grupările 2-(4-
morfolinil)etil și (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil; și grupările aciloxialchil, cum ar fi
43 gruparea pivaloiloximetil, iar gruparea 2-(4-morfolinil)etil este folosită mult mai preferabil.

45 În compușii acestei invenții, o combinație preferabilă a substituenților este ca R^1 să
fie o grupare heterociclică, substituită opțional, R^2 să fie o grupare carboxil protejată opțional
cu o grupare alchil substituită opțional, R^3 să fie o grupare hidroxil protejată opțional, R^4 să
47 fie o grupare cicloalchiloxi substituită opțional cu o grupare alchil, alcoxi sau cu o grupare
hidroxil protejată opțional, R^5 să fie un atom de hidrogen, iar Z să fie o grupare
49 alchilenică.

RO 123430 B1

O combinație mult mai preferabilă a substituenților este ca R¹ să fie o grupare benzioxazolil substituită opțional, R² să fie o grupare carboxil protejată cu o grupare alchil substituită opțional, R³ să fie o grupare hidroxil, R⁴ să fie o grupare cicloalchiloxi, R⁵ să fie un atom de hidrogen, iar Z să fie o grupare alchilenică. 1
3

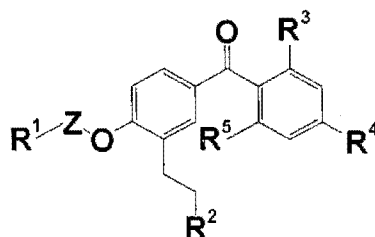
O altă combinație mult mai preferabilă a substituenților este ca R¹ să fie o grupare benzioxazolil substituită opțional, R² să fie o grupare carboxil, R³ să fie o grupare hidroxil, R⁴ să fie o grupare cicloalchiloxi, R⁵ să fie un atom de hidrogen, iar Z să fie o grupare alchilenică. 5
7

Bolile în care genele asociate cu AP-1 sunt implicate includ, de exemplu, bolile autoimune precum artrita reumatoidă, lupusul eritematos, sistemic, scleroderma, boala Behcet, febra reumatică, polimiozita, periarterita nodoasă, sindromul Sjögren, hepatita cronică, activă și glomerulonefrita; o multitudine de boli nedepistabile bazate pe inflamare, precum osteoartrita, guta, ateroscleroza, psoriazisul, dermatitele atipice și encefalita; bolile pulmonare însoțite de granuloame ca pneumonia interstițială; șocul endotoxinic; stările septice; colita inflamatorie; diabetul zaharat; leucemia mieloblastică, acută; meningita; hepatita; tulburările hepatice; icterul; ciroza ficatului; slăbirea ficatului; insuficiență hepatică; atrialmixoma, sindromul Castleman; mielomul multiplu; cancerul; metastazele canceroase; SIDA; epilepsia; bolile cardiace ischemice; boala endotelială, proliferativă (ateroscleroza); boala Alzheimer și moartea ischemică, neuronală; respingerea transplantului de grefă. 9
11
13
15
17
19

Compușii acestei invenții sunt în mod particular folosiți corespunzător în bolile autoimune, cum ar fi artrita reumatoidă, lupusul eritematos, sistemic, scleroderma, boala Behcet, febra reumatică, polimiozita, periarterita nodoasă, sindromul Sjögren, hepatita cronică, activă și glomerulonefrita și sunt folosiți mult mai corespunzător în artrita reumatoidă. 21
23

Compușii reprezentativi ai acestei invenții includ, de exemplu, compușii prezentați în tabelul 1 la tabelul 11 de mai jos. În tabele, abreviațiile au semnificațiile care urmează. 25

BTP: benzotiofen, TZ: tetrazol, ODN: oxadiazolonă, TDN: tiadiazolonă, BOZ: benzioxazolă, BTZ: benzizotiazoiă, QN: chinazolidionă, IOZ: izoxazololă, ITZ: izotiazololă, PZ: pirazololă, c-Pent: ciclopentil, Ms: metansulfonil, Ts: touensulfonil, Ac: acetil, Py: piridil, Me: metil, Et: etil, Pr: propil, Bu: butii, Ph: fenil, Bn: benzil, Moe: 2-(4-morfolinil)etil, Eoe: 1-[(etoxicarbonil)oxi]etil, Hoe: 1-[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi} etil, Pvm: (pivaloiloxi)metil, Dom: (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil, i: izo. 27
29
31



Tabelul 1 41

R ¹	Z	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-il	(CH ₂) ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-il	(CH ₂) ₃	COOH	OH	O-c-Pent	H

RO 123430 B1

1

Tabelul 1 (continuare)

	R ¹	Z	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
3	1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
	1-BTP-6-COOH-3-il	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
5	2-tiofenacid carboxilic-4-il	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
	2-tiofenacid carboxilic-5-il	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
7	1BTP-5-COOH-2-il	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
	1-BTP-6-COOH-2-il	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
9	1-BTP-7-COOH-3-il	CHMe	COOH	OH	O-c-Pent	H
	1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	1,2,3,4-TZ-5-il	OH	O-c-Pent	H
11	1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	1,2,4-ODN-3-il	OH	O-c-Pent	H
	1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	acid tetronic-3-il-CO	OH	O-c-Pent	H
13	1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	1,2,4-TDN-3-il	OH	O-c-Pent	H
	1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
15	1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
	1-BTP-5-COOH-2-il	CH ₂	1,2,3,4-TZ-5-il	OH	O-c-Pent	H
17	1-BTP-5-COOH-2-il	CH ₂	1,2,4-ODN-3-il	OH	O-c-Pent	H
	1-BTP-5-COOH-2-il	CH ₂	1,2,4-TDN-3-il	OH	O-c-Pent	H
19	1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	COOH	F	O-c-Pent	H

21

Tabelul 2

	R ¹	Z	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
23	1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	COOH	CN	O-c-Pent	H
25	1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	COOH	NO ₂	O-c-Pent	H
	1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	COOH	COOH	O-c-Pent	H
27	1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	COOH	NH ₂	O-c-Pent	H
	1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	COOH	SH	O-c-Pent	H
29	1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	COOH	CONH ₂	O-c-Pent	H
	1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	COOH	Me	O-c-Pent	H
31	1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	COOH	CH=CH ₂	O-c-Pent	H
	1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	COOH	c-Pent	O-c-Pent	H
33	1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	COOH	Ph	O-c-Pent	H

RO 123430 B1

Tabelul 2 (continuare)

R ¹	Z	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	COOH	Bn	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	COOH	OMe	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	COOH	O-c-Pent	H	
1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	COOH	Ac	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	COOH	COOMe	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	COOH	COOPh	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	COOH	SMe	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	COOH	S(O)Me	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	COOH	S(O) ₂ Me	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	COOH	NMe ₂	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	COOH	NHAc	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	COOH	NHMs	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	COOH	NHTs	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	COOH	2-tienil	O-c-Pent	H
1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	COOH	OH	c-Pent	H

Tabelul 3

R ¹	Z	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	COOH	OH	2-tienil	H
1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	COOH	OH	i-Bu	H
1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	F
1-BTP-7-COOH-3-il	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	OH
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-il	(CH ₂) ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-il	(CH ₂) ₃	COOH	OH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-5-il	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
2,4(1 H,3H)-QN-7-il	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
2,4(1 H,3H)-QN-6-il	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BTZ-6-il	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BTZ-5-il	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
3-OH-inidazol-6-il	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H

RO 123430 B1

1

Tabelul 3 (continuare)

	R ¹	Z	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
3	3-OH-inidazol-5-il	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
	1-BTP-2-COOH-5-il	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
5	1-BTP-2-COOH-6-il	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
	i-Pr	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
7	i-Pr	CH ₂	COOH	OH	OCH ₂ -3-Py	H
	3-OH-1,2-BOZ-6-il	CHMe	COOH	OH	O-c-Pent	H
9	3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	1,2,3,4-TZ-5-il	OH	O-c-Pent	H
	3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	1,2,4-ODN-3-il	OH	O-c-Pent	H
11	3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	acid tetronic-3-il-CO	OH	O-c-Pent	H
	3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	1,2,4-TDN-3-il	OH	O-c-Pent	H
13	3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOH	OH	O-i-Bu	H
	3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOH	OH	CH ₂ -c-Pent	H

15

17

Tabelul 4

	R ¹	Z	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
19	2,4(1 H,3H)-QN-6-il	CH ₂	1,2,3,4-TZ-5-il	OH	O-c-Pent	H
	2,4(1 H,3H)-QN-6-il	CH ₂	1,2,4-ODN-3-il	OH	O-c-Pent	H
21	2,4(1 H,3H)-QN-6-il	CH ₂	1,2,4-TDN-3-il	OH	O-c-Pent	F
	3-OH-1,2-BTZ-6-il	CH ₂	1,2,3,4-TZ-5-il	OH	O-c-Pent	OH
23	3-OH-1,2-BTZ-6-il	CH ₂	1,2,4-ODN-3-il	OH	O-c-Pent	H
	3-OH-1,2-BTZ-6-il	CH ₂	1,2,4-TDN-3-il	OH	O-c-Pent	H
25	3-OH-inidazol-6-il	CH ₂	1,2,3,4-TZ-5-il	OH	O-c-Pent	H
	3-OH-inidazol-6-il	CH ₂	1,2,4-ODN-3-il	OH	O-c-Pent	H
27	3-OH-inidazol-6-il	CH ₂	1,2,4-TDN-3-il	OH	O-c-Pent	H
	1-BTP-2-COOH-5-il	CH ₂	1,2,3,4-TZ-5-il	OH	O-c-Pent	H
29	1-BTP-2-COOH-5-il	CH ₂	1,2,4-ODN-3-il	OH	O-c-Pent	H
	1-BTP-2-COOH-5-il	CH ₂	1,2,4-TDN-3-il	OH	O-c-Pent	H
31	3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOH	F	O-c-Pent	H
	3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOH	CN	O-c-Pent	H
33	3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOH	NO ₂	O-c-Pent	H

RO 123430 B1

Tabelul 4 (continuare)

R ¹	Z	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOH	COOH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOH	NH ₂	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOH	SH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CHMe	COOH	CONH ₂	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOH	Me	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOH	CH=CH ₂	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOH	c-Pent	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOH	Ph	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOH	Bn	O-c-Pent	H

Tabelul 5

R ¹	Z	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOH	OMe	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOH	OPh	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOH	Ac	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOH	COOMe	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOH	COOPh	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOH	SMe	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOH	S(O)Me	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOH	S(O) ₂ Me	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOH	NMe ₂	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOH	NHAc	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOH	NHMs	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOH	NHTs	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOH	2-tienil	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOH	OH	c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOH	OH	2-tienil	H
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOH	OH	i-Bu	H
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	F
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	OH
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	(CH ₂) ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H

RO 123430 B1

Tabelul 5 (continuare)

R ¹	Z	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
4-(3-IOZ-5-il)Ph	(CH ₂) ₃	COOH	OH	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CHMe	COOH	OH	O-c-Pent	H
4-(3-ITZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
4-(3-ITZ-4-il)Ph	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
4-(3-PZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H

Tabelul 6

R ¹	Z	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
4-(3-PZ-4-il)Ph	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-4-il)Ph	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
4-(1,2,4-ODN-3-il)Ph	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
4-(1,2,3,4-TZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	1,2,3,4-TZ-5-il	OH	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	1,2,4-ODN-3-il	OH	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	acid tetronic-3-il-CO	OH	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	1,2,4-TDN-3-il	OH	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	OH	CH ₂ -c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	1,2,3,4-TZ-5-il	OH	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	1,2,4-ODN-3-il	OH	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	1,2,4-TDN-3-il	OH	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	1,2,3,4-TZ-5-il	H	c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	1,2,4-ODN-3-il	OH	2-tienil	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	1,2,4-TDN-3-il	OH	i-Bu	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	F	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	CN	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	NO ₂	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	COOH	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	NH ₂	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	SH	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	CONH ₂	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	Me	O-c-Pent	H
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	CH=CH ₂	O-c-Pent	H

RO 123430 B1

Tabelul 7

R ¹	Z	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	c-Pent	O-c-Pent	H	1
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	Ph	O-c-Pent	H	3
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	Bn	O-c-Pent	H	5
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	OMe	O-c-Pent	H	
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	OPh	O-c-Pent	H	7
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	Ac	O-c-Pent	H	
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	COOMe	O-c-Pent	H	9
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	COOPh	O-c-Pent	H	
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	SMe	CH ₂ -c-Pent	H	11
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	S(O)Me	O-c-Pent	H	
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	S(O) ₂ Me	O-c-Pent	H	13
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	NMe ₂	O-c-Pent	H	
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	NHAc	O-c-Pent	H	15
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	NHMs	c-Pent	H	
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	NHTs	2-tienil	H	17
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	2-tienil	i-Bu	H	
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H	19
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H	
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H	21
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	F	
4-(3-IOZ-5-il)Ph	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	OH	23
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H	
Ph(4-COOH)	(CH ₂) ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H	25
Ph(4-COOH)	(CH ₂) ₃	COOH	OH	O-c-Pent	H	
Ph(4-COOEt)	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H	27

Tabelul 8

R ¹	Z	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	
Ph(4-CH=CHCOOH)	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H	31
Ph(4-CH=CHCOOEt)	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H	33
Ph(4-(CH ₂) ₂ COOH)	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H	
Ph(4-(CH ₂) ₃ COOH)	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H	35
Ph(3-OMe)(4-COOH)	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H	

RO 123430 B1

Tabelul 8 (continuare)

	R ¹	Z	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
3	Ph(3-Me)(4-COOH)	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
	Ph(2-Me)(4-COOH)	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
5	Ph(4-COOH)	CHMe	COOH	OH	O-c-Pent	H
	Ph(4-COOH)	CH ₂	1,2,3,4-TZ-5-il	OH	O-c-Pent	H
7	Ph(4-COOH)	CH ₂	1,2,4-ODN-3-il	OH	O-c-Pent	H
	Ph(4-COOH)	CH ₂	acid tetronic-3-il-CO	OH	O-c-Pent	H
9	Ph(4-COOH)	CH ₂	1,2,4-TDN-3-il	OH	O-c-Pent	H
	Ph(3-OMe)(4-COOH)	CH ₂	1,2,3,4-TZ-5-il	OH	O-c-Pent	H
11	Ph(3-OMe)(4-COOH)	CH ₂	1,2,4-ODN-3-il	OH	O-c-Pent	H
	Ph(3-OMe)(4-COOH)	CH ₂	acid tetronic-3-il-CO	OH	O-c-Pent	H
13	Ph(3-OMe)(4-COOH)	CH ₂	1,2,4-TDN-3-il	OH	O-c-Pent	H
	Ph(3-OMe)(4-COOH)	CH ₂	COOH	OH	O-i-Bu	H
15	Ph(3-OMe)(4-COOH)	CH ₂	COOH	OH	CH ₂ -c-Pent	H
	Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	OH	O-i-Bu	H
17	Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	OH	CH ₂ -c-Pent	H
	Ph(3-OMe)(4-COOEt)	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
19	Ph(3-Me)(4-COOEt)	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
	Ph(2-Me)(4-COOEt)	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H
21	Ph(2,3-Me ₂)(4-COOEt)	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	H

23

Tabelul 9

	R ¹	Z	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
25	Ph(4-CH=CHCOOH)	CH ₂	1,2,3,4-TZ-5-il	OH	O-c-Pent	H
27	Ph(4-CH=CHCOOH)	CH ₂	1,2,4-ODN-3-il	OH	O-c-Pent	H
	Ph(4-CH=CHCOOH)	CH ₂	acid tetronic-3-il-CO	OH	O-c-Pent	H
29	Ph(4-CH=CHCOOH)	CH ₂	1,2,4-1 DN-3-il	OH	O-c-Pent	H
	Ph(4-(CH ₂) ₂ COOH)	CH ₂	1,2,3,4-TZ-5-il	OH	O-c-Pent	H
31	Ph(4-(CH ₂) ₂ COOH)	CH ₂	1,2,4-ODN-3-il	OH	O-c-Pent	H
	Ph(4-(CH ₂) ₂ COOH)	CH ₂	1,2,4-TDN-3-il	OH	O-c-Pent	H
33	Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	F	O-c-Pent	H
	Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	CN	O-c-Pent	H
35	Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	NO ₂	O-c-Pent	H

RO 123430 B1

Tabelul 9 (continuare)

R ¹	Z	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	COOH	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	NH ₂	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	SH	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	CONH ₂	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	Me	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	CH=CH ₂	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	c-Pent	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	Ph	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	Bn	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	OMe	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	OPh	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	Ac	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	COOMe	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	COOPh	O-c-Pent	H

Tabelul 10

R ¹	Z	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	SMe	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	S(O)Me	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	S(O) ₂ Me	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	NMe ₂	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	NHAc	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	NHMe	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	NHTs	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	2-tienil	O-c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	OH	c-Pent	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	OH	2-tienil	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	OH	i-Bu	H
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	F
Ph(4-COOH)	CH ₂	COOH	OH	O-c-Pent	OH
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOMe	OH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOEt	OH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COO-n-Pr	OH	O-c-Pent	H

R ¹	Z	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COO-i-Pr	OH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOMoe	OH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOEoe	OH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOHoe	OH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COOPvm	OH	O-c-Pent	H
3-OH-1,2-BOZ-6-il	CH ₂	COODom	OH	O-c-Pent	H

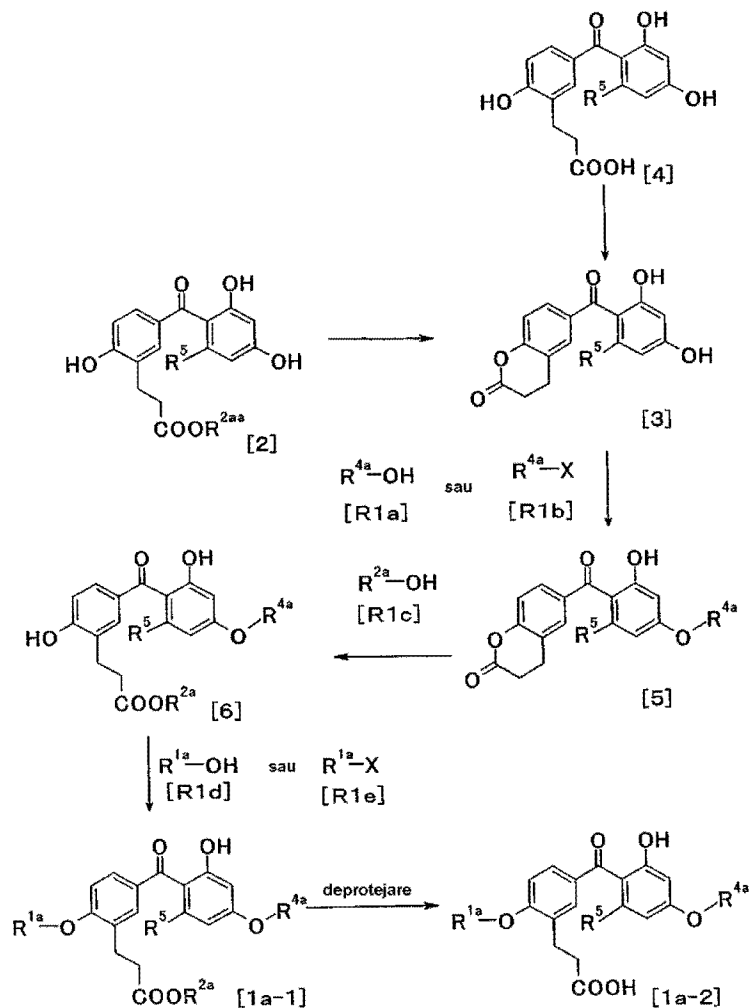
Atunci când sunt prezenți izomeri (de exemplu izomeri optici, izomeri geometrici și tautomeri) în compuşii reprezentați prin formula generală [1] sau în sărurile acestora, această invenție include respectivii izomeri. Această invenție include de asemenea solvații, hidrații și cristalele în diferite forme ale compuşilor sau ale sărilor acestora.

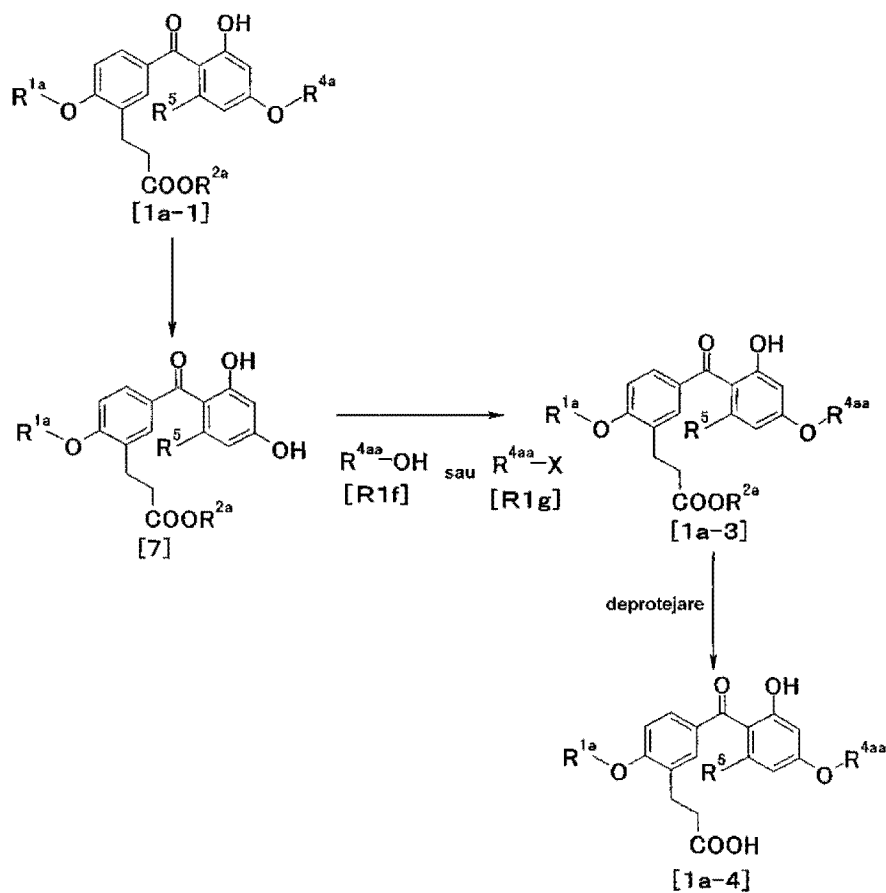
Urmează să fie descris procesul de producere al compuşilor acestei invenții.

Compușii acestei invenții sunt produși prin combinarea proceselor cunoscute; de exemplu, acestea pot fi sintetizate în conformitate cu procesele de producere de la A la Q, prezentate mai jos.

Procesul A de producere

Formula 1





în care R^{2a} și R^{2aa} reprezintă fiecare o grupare carboxil-protectoare; R^{1a} reprezintă o grupare reprezentată prin $R^1 - Z$ (în care R^1 și Z au aceeași semnificație ca mai sus); R^{4a} și R^{4aa} reprezintă fiecare un alchil substituit opțional, un cicloalchil, un heterociclu, un fenil substituit opțional sau un heterociclii-substituit alchil; R^5 are aceeași semnificație ca mai sus; iar X reprezintă o grupare detașabilă.

Un compus reprezentat prin formula generală [3] poate fi obținut prin deshidratarea unui compus reprezentat prin formula generală [4]. Această reacție de deshidratare este o reacție de deshidratare obișnuită, iar procesele de deshidratare includ, de exemplu, procese în care deshidratarea este realizată în prezența sau în absența unui acid sau a unui agent de deshidratare, în care deshidratarea este realizată folosindu-se o bază, un agent de condensare și un aditiv, în care deshidratarea este realizată cu ajutorul unei cloruri acide și în care deshidratarea este realizată cu ajutorul unei anhidride acide.

Acizii folosiți în această reacție, în funcție de necesitățile survenite, includ, de exemplu, acizi minerali, cum ar fi acidul clorhidric, acidul sulfuric, acidul fosforic și acidul bromhidric; acizi organici, cum ar fi acidul p-toluensulfonic și acidul trifluoroacetic; și tetraclorura de staniu, clorura de aluminiu și trifluorura de bor. Cantitatea de acid folosită poate fi de 0,01 la 100 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [4] și de preferință de 0,01 la 50 ori un mol al acestuia. Agenții de deshidratare folosiți în această reacție, în funcție de necesitățile survenite, includ, de exemplu, pentoxidul de fosfor și acidul polifosforic. Cantitatea de agent de deshidratare folosită poate fi de 1 la 1000 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [4] și de preferință de 1 la 100 ori un mol al acestuia.

RO 123430 B1

1 Când se folosesc baze, agenți de condensare și aditivi, bazele folosite în reacție
includ, de exemplu, amine organice, cum ar fi dimetilaminopiridina, trietilamina, piridina și N-
3 metilmorfolina; și carbonați de metale alcaline, cum ar fi carbonatul de potasiu și carbonatul
de sodiu. Cantitatea de bază folosită poate fi de 0,5 la 10 ori un mol de compus reprezentat
5 prin formula generală [4] și de preferință de la 1 la de 3 ori numărul de moli ai acestuia.
Agenții de condensare folosiți în reacție includ, de exemplu, N,N'-diclohexilcarbodiimida,
7 1,1'-carbonildiimidazola, 2-cloro-1-iodură de metilpiridiniu, 2,2'-dipiridil disulfidă și
difenilfosforil azidă. Cantitatea de agent de condensare folosită poate fi de 0,5 la 10 ori un
9 mol de compus reprezentat prin formula generală [4] și de preferință de 1 la 3 ori un mol al
acestuia. Aditivii folosiți în reacție includ, de exemplu, 1-hidroxibenzotriazola, N-hidroxi-
11 succinimida și trifenilfosforina. Cantitatea de aditiv folosită poate fi de 0,5 la 10 ori un mol de
compus reprezentat prin formula generală [4] și de preferință de 1 la 3 ori un mol al acestuia.

13 Când se folosesc procese prin clorură acidă sau anhidridă acidă, clorura acidă sau
anhidrida acidă a unui compus reprezentat prin formula generală [4] poate fi obținută prin
15 reacția compusului reprezentat prin formula generală [4] cu un agent de activare, cum ar fi
clorura de tionil, clorura de oxalil, pentaclorura de fosfor, anhidrida acetică sau cloroformatul
17 de etil. Cantitatea de agent de activare folosită poate fi de 1 la 20 ori un mol de compus
reprezentat prin formula generală [4] și de preferință de 1 la 5 ori un mol al acestuia. În
19 reacția de obținere a clorurii acide a unui compus reprezentat prin formula generală [4], se
poate adăuga N,N-dimetilformamida, drept catalizator, în cantități de 0,001 la 100 ori un mol
21 de compus reprezentat prin formula generală [4] și de preferință de 0,01 la 1 ori un mol al
acestuia.

23 Solvenții folosiți în această reacție nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp cât nu
afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, hidrocarburi aromatice, cum
25 ar fi benzenul și toluenul; eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul, tetrahidrofuranul și dietil eterul; esteri,
cum ar fi acetatul de etil și acetatul de butii; nitrili, cum ar fi acetonitrilul; amide, cum ar fi N,N-
27 dimetilformamida și N,N'-dimetilacetamida; hidrocarburi halogenate, cum ar fi cloroformul și
clorura de metilen; sulfone, cum ar fi sulfolanul; și sulfoxizi, cum ar fi sulfoxidul de dimetil.
29 Acești solvenți pot fi folosiți în mod independent sau sub forma unui amestec de două sau
mai multe tipuri.

31 În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată de la 78°C la temperatura de reflux
a solventului folosit și de preferință la 0 - 50°C, timp de 30 min până la 24 h. Reacția poate
33 fi efectuată și într-o atmosferă de gaz inert (de exemplu argon, azot).

Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [3] dintr-un
35 compus reprezentat prin formula generală [2] poate fi realizată în același mod ca acela din
reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [3] dintr-un compus
37 reprezentat prin formula generală [4], în procesul A de producere. De preferință, reacția este
realizată în prezența sau în absența unui acid.

39 Un compus reprezentat prin formula generală [5] poate fi obținut prin supunerea unui
compus reprezentat prin formula generală [3] și a unui compus reprezentat prin formula
41 generală [R1a] reacției Mitsunobu.

Această reacție poate fi realizată folosindu-se un compus de azodicarbonil, cum ar
43 fi azodicarboxilatul de dietil, azodicarboxilatul de diizopropil sau azodicarbonildipiperidina;
și triarilfosfina, cum ar fi trifenilfosfina sau triarilfosfina, ca tri-n-butilfosfina. Cantitatea de
45 compus reprezentat prin formula generală [R1a] folosită poate fi de 1 la 5 ori un mol de
compus reprezentat prin formula generală [3] și preferabil de 1 la 3 ori un mol al acestuia.

47 Solvenții folosiți în această reacție nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp cât
aceștia nu afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, hidrocarburi aro-
49 matice, cum ar fi benzenul, toluenul și xilenul; eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul, tetrahidrofuranul,

RO 123430 B1

anisolul, dietilen glicol dietil eterul și dimetil celosolvul; esteri, cum ar fi acetatul de metil și acetatul de etil; nitrili, cum ar fi acetonitrilul; amide, cum ar fi N,N-dimetilformamida și N,N'-dimetilacetamida; hidrocarburi halogenate, cum ar fi cloroformul și clorura de metilen. Acești solvenți pot fi folosiți în mod independent sau sub forma unui amestec de două sau mai multe tipuri. 1
3
5

În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată la 20-120°C și de preferință la 0-50°C, timp de 30 min până la 24 h. 7

Un compus reprezentat prin formula generală [5] poate fi obținut prin reacția unui compus reprezentat prin formula generală [3] cu un compus reprezentat prin formula generală [R1b], în prezența unei baze. 9

Cantitatea de compus reprezentat prin formula generală [R1b] folosită poate fi de 1 la 20 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [3] și preferabil de 1 la 5 ori un mol al acestuia. Bazele folosite în această reacție includ, de exemplu, amine organice, cum ar fi dimetilaminopiridina, trietilamina și piridina; hidruri de metale alcaline, cum ar fi hidrura de sodiu; și carbonați de metale alcaline, cum ar fi carbonatul de potasiu și carbonatul de sodiu. Cantitatea de bază folosită poate fi de 1 la 20 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [3] și de preferință de 1 la 5 ori un mol al acestuia. Solvenții folosiți în această reacție nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp cât aceștia nu afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, hidrocarburi aromatice, cum ar fi benzenul, toluenul și xilenul; eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul, tetrahidrofuranul, anisolul, dietilen glicol dietil eterul și dimetil celosolv; esteri, cum ar fi acetatul de metil și acetatul de etil; nitrili, cum ar fi acetonitrilul; amide, cum ar fi N,N-dimetilformamida și N,N'-dimetilacetamida; hidrocarburi halogenate, cum ar fi cloroformul și clorura de metilen; și sulfoxizi, cum ar fi dimetil sulfoxidul. Acești solvenți pot fi folosiți în mod independent sau sub forma unui amestec de două sau mai multe tipuri. 11
13
15
17
19
21
23
25

În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată la 0-200°C și de preferință la 25-150°C, timp de 10 min până la 24 h. 27

Un compus reprezentat prin formula generală [6] poate fi obținut prin reacția unui compus reprezentat prin formula generală [R1c] cu un compus reprezentat prin formula generală [5], în prezența unui acid sau a unei baze. 29

Compusul reprezentat prin formula generală [R1c] folosit în această reacție poate fi folosit ca un solvent într-o cantitate corespunzătoare; totuși, când se folosește un alt solvent, cantitatea de compus folosită poate fi de 1 la 20 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [5] și de preferință de 1 la 5 ori un mol al acestuia. Acizii folosiți în această reacție includ, de exemplu, acidul clorhidric, acidul sulfuric, clorura de trimetilsilil și trifluorura de bor. Cantitatea de acid folosită poate fi de 1 la 20 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [5] și de preferință de 1 la 5 ori un mol al acestuia. Bazele folosite în această reacție includ, de exemplu, alcoxi de metale alcaline, cum ar fi metoxidul de sodiu, etoxidul de sodiu și terț-butoxidul de potasiu; amine organice, cum ar fi dimetilaminopiridina, trietilamina și piridina; hidruri de metale alcaline, cum ar fi hidrura de sodiu; și carbonați de metale alcaline, cum ar fi carbonatul de potasiu și carbonatul de sodiu. Cantitatea de bază folosită poate fi de 1 la 20 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [5] și de preferință de 1 la 5 ori un mol al acestuia. Solvenții folosiți în această reacție nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp cât aceștia nu afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, hidrocarburi aromatice, cum ar fi benzenul, toluenul și xilenul; eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul, tetrahidrofuranul, anisolul, dietilen glicol dietil eterul și dimetil celosolv; esteri, cum ar fi acetatul de metil și acetatul de etil; nitrili, cum ar fi acetonitrilul; amide, cum ar fi N,N-dimetilformamida; hidrocarburi halogenate, cum ar fi cloroformul și clorura de metilen; și sulfoxizi, cum ar fi dimetil sulfoxidul. Acești solvenți pot fi folosiți în mod independent sau sub forma unui amestec de două sau mai multe tipuri. 31
33
35
37
39
41
43
45
47
49

RO 123430 B1

1 În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată la -20 - 200°C și de preferință la
-10 - 150°C, timp de 10 min până la 24 h.

3 Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1a-1] dintr-un
compus reprezentat prin formula generală [6] poate fi realizată în același mod ca acela din
5 reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [5] dintr-un compus
reprezentat prin formula generală [3], în procesul A de producere.

7 Un compus reprezentat prin formula generală [1a-2] poate fi obținut supunând un
compus reprezentat prin formula generală [1a-1] unei reacții de deprotejare, cum ar fi reacția
9 de hidroliză în prezența unui acid sau a unei baze, reacția de dezalchilare, folosind o sare
sau reacția de dezalchilare reductivă, incluzând reacția de adiție de hidrogen pe catalizator
11 metallic. Acizii folosiți în această reacție includ, de exemplu, acidul formic, acidul clorhidric,
acidul sulfuric, acidul bromhidric, acidul trifluoroacetic, clorura de aluminiu și iodura de
13 trimetilsilil. Cantitatea de acid folosită poate fi de 1 la 1000 ori un mol de compus reprezentat
prin formula generală [1a-1] și de preferință de 1 la 100 ori un mol al acestuia. Bazele folosite
15 în această reacție includ, de exemplu, hidroxizi de alcalii, cum ar fi hidroxidul de sodiu,
hidroxidul de potasiu și hidroxidul de litiu; alcoxizi de metale alcaline, cum ar fi metoxidul de
17 sodiu, etoxidul de sodiu și terț-butoxidul de potasiu; carbonați de metale alcaline, cum ar fi
carbonatul de potasiu și carbonatul de sodiu; și fluorura de tetrabutilamoniu. Cantitatea de
19 bază folosită poate fi de 1 la 1000 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală
[1a-1] și de preferință de 1 la 50 ori un mol al acestuia. Sărurile folosite în această reacție
21 includ, de exemplu, iodura de litiu și clorura de sodiu. Cantitatea de sare folosită poate fi de
1 la 100 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [1a-1] și de preferință de
23 1 la 10 ori un mol al acestuia. Catalizatorii folosiți în reacția de dezalchilare reductivă includ,
de exemplu, paladiu-carbonul, negrul de paladiu și hidroxidul de paladiu. Cantitatea de
25 catalizator folosită poate fi de 0,1-100% din greutatea compusului reprezentat prin formula
generală [1a-1] și de preferință de 1-50% din greutatea acestuia. Agenții reducători folosiți
27 în această reacție includ, de exemplu, hidrogenul, acidul formic, ciclohexena și zincul.
Cantitatea de agent reducător folosită poate fi de 1 la 100 ori un mol de compus reprezentat
29 prin formula generală [1a-1] și de preferință de la 1 la de 10 ori numărul de moli ai acestuia.
Solvenții folosiți în această reacție nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp cât aceștia
31 nu afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, alcoolii, cum ar fi metanolul,
etanolul și alcoolul de izopropil; eteri, cum ar fi tetrahidrofuranul, dietil eterul, 1,4-dioxanul și
33 anisolul; hidrocarburi halogenate, cum ar fi clorura de metilen, cloroformul și tetraclorura de
carbon; nitrili, cum ar fi acetonitrilul; hidrocarburi alifactice, cum ar fi n-hexanul și ciclohexanul;
35 esteri, cum ar fi acetatul de etil; hidrocarburi aromatice, cum ar fi toluenul, benzenul și xilenul;
dimetil sulfoxidul, N,N-dimetilformamida, nitrometanul, piridina și apa. Acești solvenți pot fi
37 folosiți în mod independent sau sub forma unui amestec de două sau mai multe tipuri.
În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată la -78 - 100°C și de preferință la 0-80°C,
39 timp de 10 min până la 24 h.

41 Când substituentul R^{1a}, R^{4a} sau R⁵ are o grupare protectoare, reacția poate fi realizată
printr-un procedeu convențional, în timpul deprotejării corespunzătoare a substituentului.

43 Un compus reprezentat prin formula generală [7] poate fi obținut supunând reacției
un compus reprezentat prin formula generală [1a-1] în prezența unui acid, a unei baze sau
a unei sări.

45 Acizii folosiți în această reacție includ, de exemplu, acizi minerali, cum ar fi acidul
clorhidric, acidul sulfuric și acidul bromhidric; acizi organici, cum ar fi acidul trifluoroacetic;
47 iodura de trimetilsilil, clorura de aluminiu, tribromura de bor; și clorura de zinc. Aceștia pot
fi folosiți în combinație unul cu altul. Bazele folosite în această reacție includ, de exemplu,
49 sarea de etilmercaptan-sodiu și litiu diizopropilamida. Sărurile folosite în această reacție
includ, de exemplu, cianura de sodiu, iodura de litiu și clorhidratul de piridină.

51 Cantitățile de acid, bază și sare folosite fiecare pot fi de 1 la 100 ori un mol de com-
pus reprezentat prin formula generală [1a-1] și de preferință de 2 la 50 ori un mol al acestuia.

Solvenții folosiți în această reacție nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp cât aceștia nu afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, hidrocarburi aromatice, cum ar fi benzenul, toluenul și xilenul; eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul, tetrahidrofuranul, anisolul, dietilen glicol dietil eterul și dimetil celosolv; esteri, cum ar fi acetatul de metil și acetatul de etil; nitrili, cum ar fi acetonitrilul; alcooli, cum ar fi metanolul, etanolul și alcoolul de izopropil; amide, cum ar fi N,N-dimetilformamida și N,N-dimetilacetamida; și hidrocarburi halogenate, cum ar fi cloroformul și clorura de metilen; și sulfoxizi, cum ar fi dimetil sulfoxidul. Atunci când se folosește un acid mineral se poate folosi și apă. Acești solvenți pot fi folosiți în mod independent sau sub forma unui amestec de două sau mai multe tipuri.

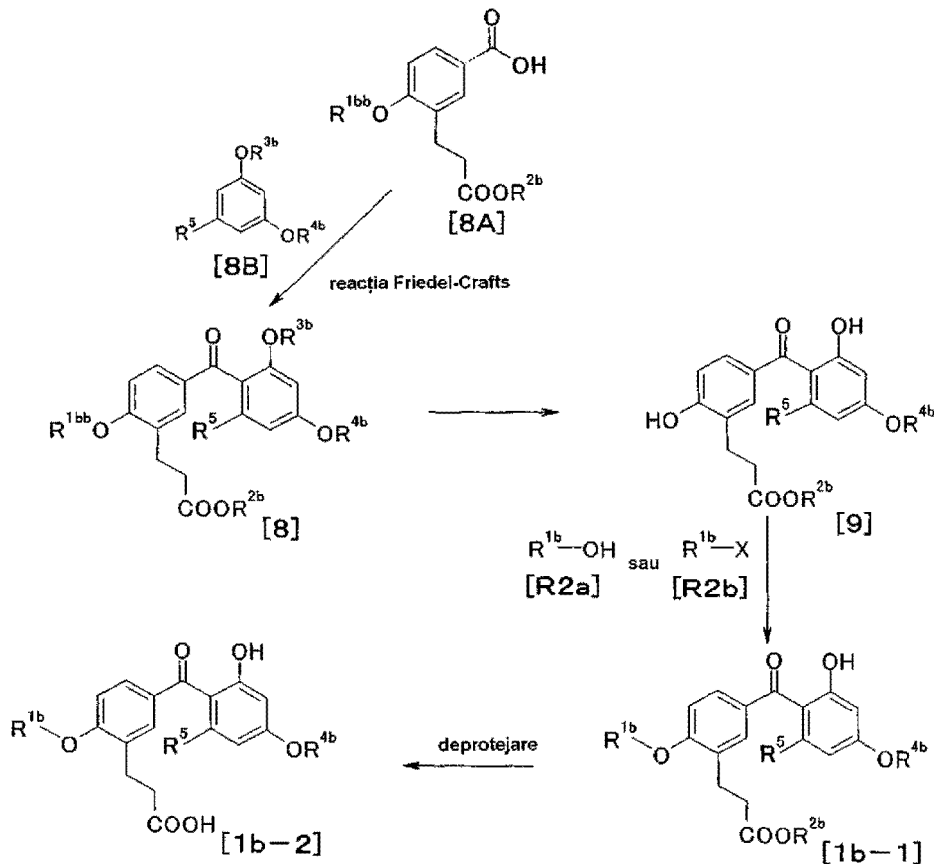
În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată la -78 - 150°C și de preferință la 20 - 110°C, timp de 1 până la 24 h.

Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1a-3] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [7] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [5] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [3], în procesul A de producere.

Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1a-4] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [1a-3] poate fi realizată în același mod ca aceea din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1a-2] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [1a-1], în procesul A de producere. Când substituentul R⁵, R^{1a} sau R^{4aa} are o grupare protectoare, reacția poate fi realizată printr-un procedeu convențional, în timpul deprotejării corespunzătoare a substituentului.

Procesul B de producere

Formula 3



RO 123430 B1

1 în care R^{2b} reprezintă o grupare carboxil-protectoare; R^{1b} are aceeași semnificație ca R^{1a};
3 R^{1bb}, R^{3b} și R^{4b} au fiecare aceeași semnificație ca R^{4a}; iar R⁵ și X au aceeași semnificație ca
mai sus.

5 Un compus reprezentat prin formula generală [8] poate fi obținut supunând clorura
acidă sau anhidrida acidă a unui compus reprezentat prin formula generală [8A] și un
compus reprezentat prin formula generală [8B] reacției Friedel-Crafts, în prezența unui acid.

7 Clorura acidă sau anhidrida acidă a unui compus reprezentat prin formula generală
[8A] folosită în reacție poate fi obținută permițând compusului reprezentat prin formula
9 generală [8A] să reacționeze cu un agent de activare, cum ar fi clorura de tionil, clorura de
oxalil, pentaclorura de fosfor, anhidrida acetică și cloroformatul de etil. Cantitatea de agent
11 de activare folosită poate fi de 1 la 10 ori un mol de compus reprezentat prin formula
generală [8A] și de preferință de 1 la 3 ori un mol al acestuia. În reacția de obținere a clorurii
13 acide a unui compus reprezentat prin formula generală [8A], se poate adăuga N,N-
dimetilformamida, drept catalizator, în cantități de 0,001 la 1 ori un mol de compus
15 reprezentat prin formula generală [8A] și de preferință de 0,001 la 0,5 ori un mol al acestuia.
Acizii folosiți în această reacție includ, de exemplu, tetraclorura de staniu, clorura de
17 aluminiu, trifluorura de bor și clorura de zinc. Cantitatea de acid folosită poate fi de 1 la 10
ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [8A] și de preferință de 1 la 5 ori un
19 mol al acestuia. Cantitatea unui compus reprezentat prin formula generală [8B] folosită poate
fi de 1 la 10 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [8A] și de preferință de
21 1 la 5 ori un mol al acestuia. Solvenții folosiți în această reacție includ, de exemplu,
hidrocarburi halogenate, cum ar fi clorura de metilen, cloroformul, 1,2-dicloroetanul și
23 tetraclorura de carbon; hidrocarburi alifatiche, cum ar fi n-hexanul și ciclohexanul; nitrometanul
și nitrobenzenul; și disulfura de carbon. Acești solvenți pot fi folosiți în mod independent sau
25 sub forma unui amestec de două sau mai multe tipuri.

27 În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată la -78 - 100°C și de preferință la
-50 - 30°C, timp de 10 min până la 24 h.

29 Un compus reprezentat prin formula generală [9] poate fi obținut supunând reacției
un compus reprezentat prin formula generală [8], în prezența unui acid, a unei baze sau a
unei sări.

31 Acizii folosiți în această reacție includ, de exemplu, acizi minerali, cum ar fi acidul
clorhidric, acidul sulfuric și acidul bromhidric; acizi organici, cum ar fi acidul trifluoroacetic;
33 iodura de trimetilsilil, clorura de aluminiu, tribromura de bor; și clorura de zinc. Aceștia pot
fi folosiți în combinație unul cu altul. Bazele folosite în această reacție includ, de exemplu,
35 sarea de etilmercaptan-sodiu și litiu diizopropilamida. Sărurile folosite în această reacție
includ, de exemplu, cianura de sodiu, iodura de litiu și clorhidratul de piridină. Cantitățile de
37 acid, bază și sare folosite fiecare pot fi de 2 la 100 ori un mol al compusului reprezentat prin
formula generală [8] și de preferință de 2 la 50 ori un mol al acestuia. În această reacție pot
39 fi folosiți aditivi, cum ar fi 2'-hidroxiacetofenona, anisolul și acetatul de etil. Cantitatea de
aditiv folosită poate fi de 1 la 10 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [8]
41 și de preferință de 1 la 5 ori un mol al acestuia. Solvenții folosiți în această reacție nu sunt
limitați la vreunii specifici atâta timp cât aceștia nu afectează în mod advers reacția. Aceștia
43 includ, de exemplu, hidrocarburi aromatice, cum ar fi benzenul, toluenul și xilenul; eteri, cum
ar fi 1,4-dioxanul, tetrahidrofuranul, anisolul, dietilen glicol dietil eterul și dimetil celosolv;
45 esteri, cum ar fi acetatul de metil și acetatul de etil; nitrili, cum ar fi acetonitrilul; alcoolii, cum
ar fi metanolul, etanolul și alcoolul de izopropil; amide, cum ar fi N,N-dimetilformamida și
47 N,N'-dimetilacetamida; și hidrocarburi halogenate, cum ar fi cloroformul și clorura de metilen;
și sulfoxizi, cum ar fi sulfoxidul de dimetil. Atunci când se folosește un acid mineral, se poate
49 folosi și apă. Acești solvenți pot fi folosiți în mod independent sau sub forma unui amestec
de două sau mai multe tipuri.

RO 123430 B1

În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată la $-78 - 150^{\circ}\text{C}$ și de preferință la $20 - 110^{\circ}\text{C}$, timp de 1 până la 24 h.

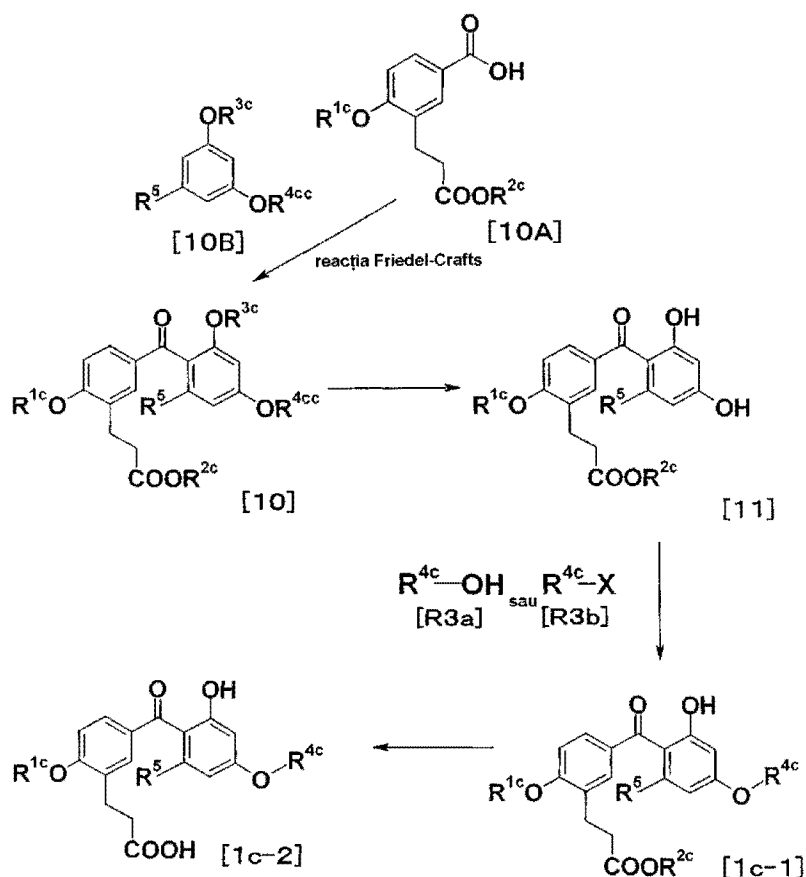
Un compus reprezentat prin formula generală [9] poate fi de asemenea obținut prin izolarea unui compus reprezentat prin formula generală [8] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [8A], dar prin realizarea în mod continuu a reacțiilor.

Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1b-1] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [9] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [5] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [3], în procesul A de producere.

Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1b-2] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [1b-1] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1a-2] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [1a-1], în procesul A de producere. Când substituentul R^{1b} sau R^{4b} are o grupare protectoare, reacția poate fi realizată printr-un procedeu convențional, în timpul deprotejării corespunzătoare a substituentului.

Procesul C de producere

Formula 4



în care R^{2c} reprezintă o grupare carboxil-protectoare; R^{1c} are aceeași semnificație ca R^{1a} ; R^{3c} , R^{4c} și R^{4cc} au fiecare aceeași semnificație ca R^{4a} ; iar R^5 și X au aceeași semnificație ca mai sus.

RO 123430 B1

1 Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [10] dintr-un
compus reprezentat prin formula generală [10A] poate fi realizată în același mod ca acela
3 din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [8] dintr-un compus
reprezentat prin formula generală [8A], din procesul B de producere.

5 Un compus reprezentat prin formula generală [11] poate fi de asemenea obținut prin
izolarea unui compus reprezentat prin formula generală [10] dintr-un compus reprezentat prin
7 formula generală [10A], dar prin realizarea în mod continuu a reacțiilor.

9 Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [11] dintr-un
compus reprezentat prin formula generală [10] poate fi realizată în același mod ca acela din
reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [9] dintr-un compus
11 reprezentat prin formula generală [8], din procesul B de producere.

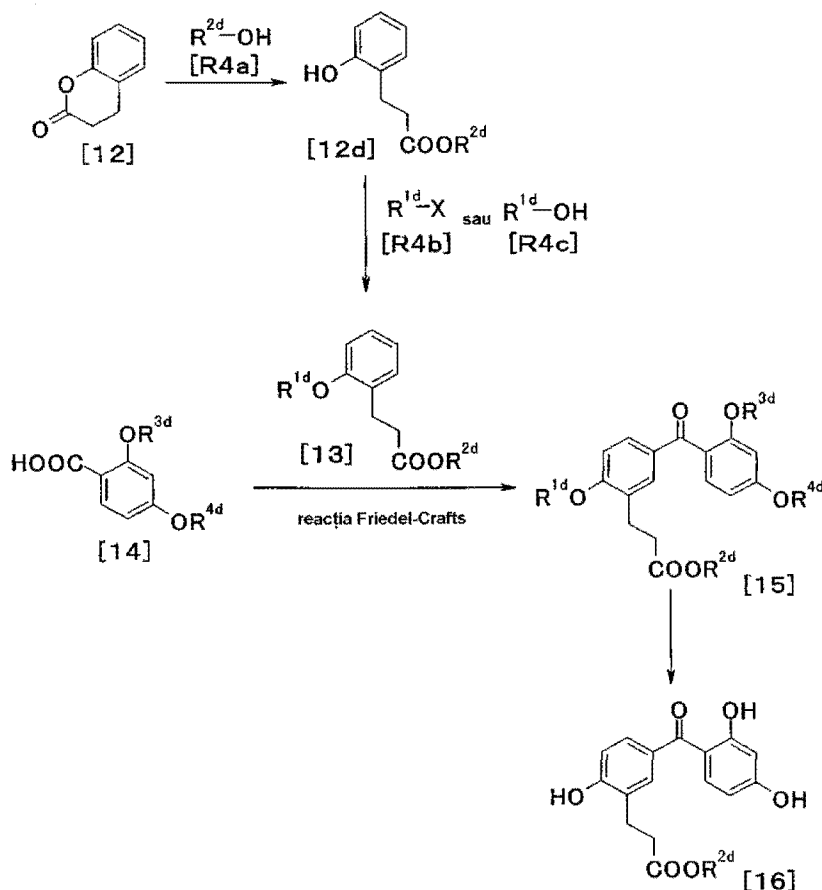
13 Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1c-1] dintr-un
compus reprezentat prin formula generală [11] poate fi realizată în același mod ca acela din
reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [5] dintr-un compus
15 reprezentat prin formula generală [3], din procesul A de producere.

17 Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1c-2] dintr-un
compus reprezentat prin formula generală [1c-1] poate fi realizată în același mod ca acela
din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1a-2] dintr-un
19 compus reprezentat prin formula generală [1a-1], din procesul A de producere.

21 Când substituentul R^{1c} sau R^{4c} are o grupare protectoare, reacția poate fi realizată
printr-un procedeu convențional, în timpul deprotejării corespunzătoare a substituentului.

23 Procesul D de producere

25 Formula 5



RO 123430 B1

în care R ^{2d} reprezintă o grupare carboxil-protectoare; R ^{1d} , R ^{3d} și R ^{4d} au fiecare aceeași semnificație ca R ^{4a} ; iar X are aceeași semnificație ca mai sus.	1
Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [12d] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [12] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [6] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [5], din procesul B de producere.	3 5
Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [13] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [12d] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [5] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [3], din procesul A de producere.	7 9
Un compus reprezentat prin formula generală [13] poate fi obținut dintr-un compus reprezentat prin formula generală [12] via un compus reprezentat prin formula generală [12d], prin realizarea reacțiilor în mod continuu.	11 13
Un compus reprezentat prin formula generală [15] poate fi obținut supunând clorura acidă sau anhidrida acidă a unui compus reprezentat prin formula generală [14] și un compus reprezentat prin formula generală [13] reacției Friedel-Crafts, în prezența unui acid.	15
Clorura acidă sau anhidrida acidă a unui compus reprezentat prin formula generală [14] poate fi obținută prin reacția compusului reprezentat prin formula generală [14] cu un agent de activare, cum ar fi clorura de tionil, clorura de oxalil, pentaclorura de fosfor, anhidrida acetică sau cloroformatul de etil. Cantitatea de agent de activare folosită poate fi de 1 la 10 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [14] și de preferință de 1 la 3 ori un mol al acestuia. În reacția de obținere a clorurii acide a unui compus reprezentat prin formula generală [14] se poate adăuga N,N-dimetilformamida, drept catalizator, în cantități de 0,001 la 1 ori un mol de compus și de preferință de 0,001 la 0,5 ori un mol al acestuia. Acizii folosiți în această reacție includ, de exemplu, tetraclorura de staniu, clorura de aluminiu, trifluorura de bor și clorura de zinc. Cantitatea de acid folosită poate fi de 1 la 10 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [14] și de preferință de 1 la 5 ori un mol al acestuia. Cantitatea unui compus reprezentat prin formula generală [13] folosită poate fi de 1 la 10 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [14] și de preferință de 1 la 5 ori un mol al acestuia. Solvenții folosiți în această reacție includ, de exemplu, hidrocarburi halogenate, cum ar fi clorura de metilen, cloroformul, 1,2-dicloroetanul și tetraclorura de carbon; hidrocarburi alifatiche, cum ar fi n-hexanul și ciclohexanul; nitrometanul, nitrobenzenul; și disulfura de carbon. Acești solvenți pot fi folosiți în mod independent sau sub forma unui amestec de două sau mai multe tipuri.	17 19 21 23 25
În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată la -78 - 100°C și de preferință la -50 - 30°C, timp de 10 min până la 24 h.	27 29 31 33
Un compus reprezentat prin formula generală [16] poate fi obținut supunând reacției un compus reprezentat prin formula generală [15], în prezența unui acid, a unei baze sau a unei sări.	35 37 39
Acizii folosiți în această reacție includ, de exemplu, acizi minerali, cum ar fi acidul clorhidric, acidul sulfuric și acidul bromhidric; acizi organici, cum ar fi acidul trifluoroacetic și tiofenol; iodura de trimetilsilil, clorura de aluminiu, tribromura de bor; și clorura de zinc. Bazele folosite în această reacție includ, de exemplu, sarea de etilmercaptan-sodiu și litiu diizopropilamida. Sărurile folosite în această reacție includ, de exemplu, cianura de sodiu, iodura de litiu și clorhidratul de piridină. Cantitățile de acid, bază și sare folosite fiecare pot fi de 3 la 100 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [15] și de preferință de 3 la 50 de ori un mol al acestuia. În această reacție pot fi folosiți aditivi precum 2'-hidroxiacetofenona, anisolul și acetatul de etil. Cantitatea de aditiv folosită poate fi de 1 la	41 43 45 47

RO 123430 B1

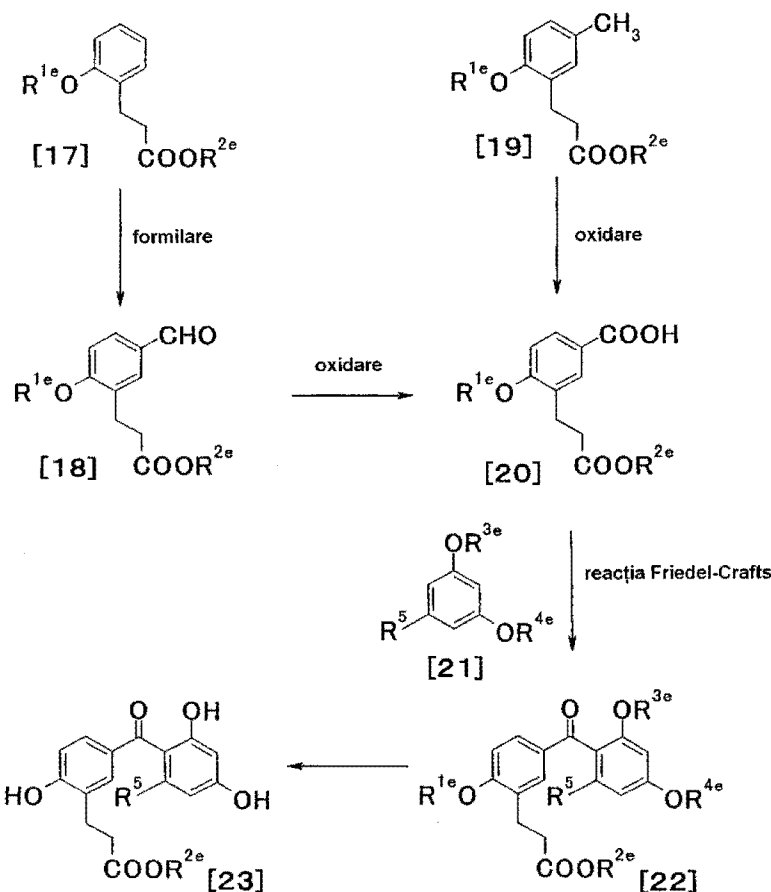
1 10 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [14] și de preferință de 1 la 5 ori
un mol al acestuia. Solvenții folosiți în această reacție nu sunt limitați la vreunii specifici atâta
3 timp cât nu afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, hidrocarburi
aromate, cum ar fi benzenul, toluenul și xilenul; eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul, tetra-
5 hidrofuranul, anisolul, dietilen glicol dietil eterul și dimetil celosolv; esteri, cum ar fi acetatul
de metil și acetatul de etil; nitrili, cum ar fi acetonitrilul; alcooli, cum ar fi metanolul, etanolul
7 și alcoolul de izopropil; amide, cum ar fi N,N-dimetilformamida și N,N-dimetilacetamida; și
hidrocarburi halogenate, cum ar fi cloroformul și clorura de metilen; și sulfoxizi, cum ar fi
9 dimetil sulfoxidul. Atunci când se folosește un acid mineral se poate folosi și apă. Acești
solvenți pot fi folosiți în mod independent sau sub forma unui amestec de două sau mai
11 multe tipuri.

În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată la -78 - 150°C și de preferință la
13 20 - 110°C, timp de 10 min până la 48 h.

Un compus reprezentat prin formula generală [16] poate fi de asemenea obținut dintr-
un compus reprezentat prin formula generală [14] via un compus reprezentat prin formula
15 generală [15], prin realizarea reacțiilor în mod continuu.

Procesul E de producere

Formula 6



în care R^{2e} reprezintă o grupare carboxil-protectoare; R^{1e} , R^{3e} și R^{4e} au fiecare aceeași
45 semnificație ca R^{4a} ; iar R^5 are aceeași semnificație ca mai sus.

Un compus reprezentat prin formula generală [18] poate fi obținut prin reacția unui
47 compus reprezentat prin formula generală [17] cu un agent de formilare, în prezența unui
acid.

RO 123430 B1

Acizii folosiți în această reacție includ, de exemplu, tetraclorura de titan, tetraclorura de staniu, clorura de aluminiu și oxiclorigura de fosfor. Cantitatea de acid folosită poate fi de 1 la 10 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [17] și de preferință de 1 la 3 ori un mol al acestuia. Agenții de formilare folosiți în această reacție includ, de exemplu, a,a-diclorometil metil eterul, N,N-dimetilformamida și etil ortoformatul. Cantitatea de agent de formilare folosită poate fi de 1 la 10 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [17] și de preferință de 1 la 5 ori un mol al acestuia. Solvenții folosiți în această reacție includ, de exemplu, hidrocarburi halogenate, cum ar fi clorura de metilen, cloroformul și tetraclorura de carbon; și hidrocarburi alifactice, cum ar fi n-hexanul și ciclohexanul. Acești solvenți pot fi folosiți în mod independent sau sub forma unui amestec de două sau mai multe tipuri.

În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată la -78 - 150°C și de preferință la -50 - 100°C, timp de 30 min până la 24 h.

Un compus reprezentat prin formula generală [20] poate fi obținut prin reacția unui compus reprezentat prin formula generală [18] cu un agent de oxidare, în prezența sau absența unui acid sau a unei baze.

Acizii folosiți în această reacție, în funcție de necesitățile survenite, includ, de exemplu, dihidrogenfosfatul de sodiu, acidul clorhidric, acidul sulfuric, acidul acetic și acidul sulfamic. Cantitatea de acid folosită poate fi de 1 la 1000 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [18] și de preferință de 1 la 100 ori un mol al acestuia. Bazele folosite în această reacție, în funcție de necesitățile survenite, includ, de exemplu, hidroxizi de alcalii, cum ar fi hidroxidul de sodiu și hidroxidul de potasiu; și piridină. Cantitatea de bază folosită poate fi de 1 la 1000 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [18] și de preferință de 1 la 100 de ori un mol al acestuia. Agenții de oxidare folosiți în această reacție includ, de exemplu, doriul de sodiu, hipocloritul de sodiu, acidul cromic, permanganatul de potasiu, peroxidul de hidrogen, oxidul de ruteniu, oxidul de nichel, oxidul de argint și azotatul de argint. Cantitatea de agent de oxidare folosită poate fi de 1 la 10 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [18] și de preferință de 1 la 5 ori un mol al acestuia. Solvenții folosiți în această reacție nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp cât nu afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, eteri, cum ar fi tetrahidrofură, dietil eterul și 1,4-dioxanul; hidrocarburi halogenate, cum ar fi clorura de metilen, cloroformul și tetraclorura de carbon; nitrili, cum ar fi acetonitrilul; hidrocarburi alifactice, cum ar fi n-hexanul și ciclohexanul; hidrocarburi aromatice, cum ar fi toluenul și benzenul; dimetil sulfoxidul, piridina; și apă. Acești solvenți pot fi folosiți în mod independent sau sub forma unui amestec de două sau mai multe tipuri.

În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată de la 0 la 150°C și de preferință de la 0 la 50°C, timp de 10 min până la 24 h.

Un compus reprezentat prin formula generală [20] poate fi de asemenea obținut prin reacția unui compus reprezentat prin formula generală [19] cu un agent de oxidare, în prezența sau absența unui acid sau a unei baze.

Acizii folosiți în această reacție, în funcție de necesitățile survenite, includ, de exemplu, acidul sulfuric și acidul acetic. Cantitatea de acid folosită poate fi de 1 la 1000 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [19] și de preferință de 1 la 100 ori un mol al acestuia. Bazele folosite în această reacție, în funcție de necesitățile survenite, includ, de exemplu, hidroxizi de alcalii, cum ar fi hidroxidul de sodiu și hidroxidul de potasiu; și piridina. Cantitatea de bază folosită poate fi de 1 la 1000 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [19] și de preferință de 1 la 100 de ori un mol al acestuia. Agenții de oxidare folosiți în această reacție includ, de exemplu, acidul cromic și permanganatul de potasiu. Cantitatea de agent de oxidare folosită poate fi de 1 la 50 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [19] și de preferință de 1 la 10 ori un mol al acestuia. Solvenții folosiți în această reacție nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp cât nu afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, hidrocarburi halogenate, cum

RO 123430 B1

1 ar fi clorura de metilen, cloroformul și tetraclorura de carbon; hidrocarburi alifactice, cum ar
fi n-hexanul și ciclohexanul; piridina; și apa. Acești solvenți pot fi folosiți în mod independent
3 sau sub forma unui amestec de două sau mai multe tipuri.

5 În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată de la 0 la 150°C și de preferință
de la 20 la 100°C, timp de 30 min până la 24 h.

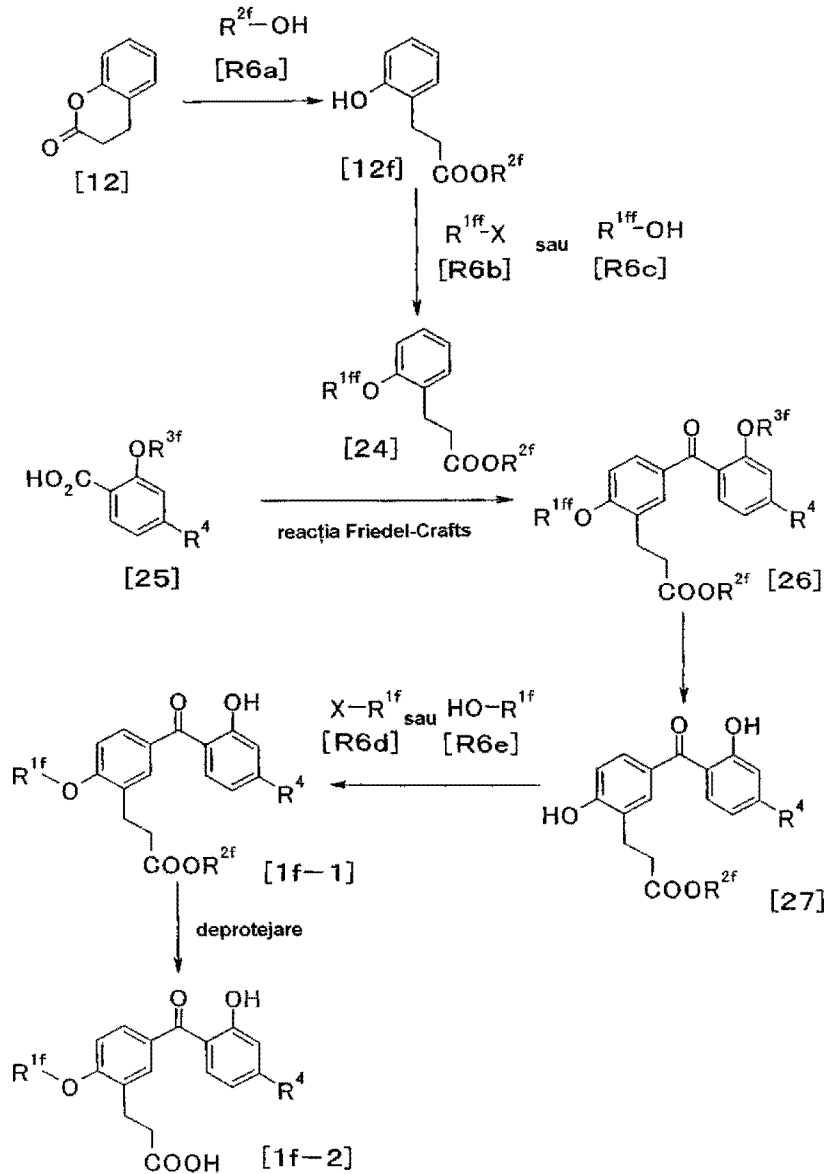
7 Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [22] dintr-un
compus reprezentat prin formula generală [20] poate fi realizată în același mod ca acela din
reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [15] dintr-un compus
9 reprezentat prin formula generală [14], din procesul D de producere.

11 Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [23] dintr-un
compus reprezentat prin formula generală [22] poate fi realizată în același mod ca acela din
reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [16] dintr-un compus
13 reprezentat prin formula generală [15], din procesul D de producere.

15 Un compus reprezentat prin formula generală [23] poate fi obținut dintr-un compus
reprezentat prin formula generală [20] via un compus reprezentat prin formula generală [22],
17 prin realizarea reacțiilor în mod continuu.

Procesul F de producere

Formula 7

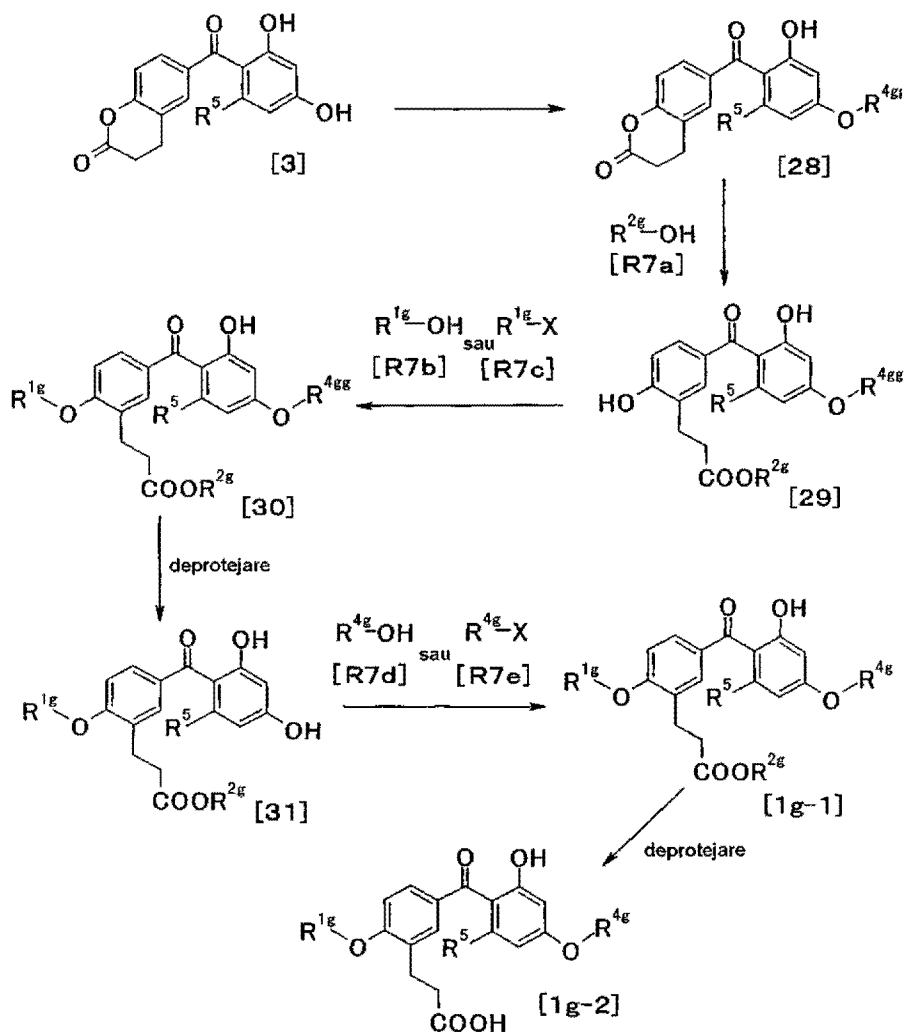


RO 123430 B1

în care R^{2f} reprezintă o grupare carboxil-protectoare; R^{1f} are aceeași semnificație ca R^{1a} ; R^{1ff} și R^{3f} au fiecare aceeași semnificație ca R^{4a} ; iar R^4 și X au aceeași semnificație ca mai sus.	1 3
Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [12f] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [12] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [12d] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [12] în procesul D de producere.	5 7
Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [24] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [12f] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [13] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [12d] în procesul D de producere.	9 11
Un compus reprezentat prin formula generală [24] poate fi obținut dintr-un compus reprezentat prin formula generală [12] via un compus reprezentat prin formula generală [12f], prin realizarea reacției de obținere a compusului reprezentat prin formula generală [12f] și a reacției de alchilare a acestuia, în mod continuu.	13 15
Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [26] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [25] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [15] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [14] în procesul D de producere.	17 19
Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [27] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [26] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [9] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [8] în procesul B de producere.	21 23
Un compus reprezentat prin formula generală [27] poate fi de asemenea obținut prin izolarea unui compus reprezentat prin formula generală [26] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [25], dar prin realizarea în mod continuu a reacțiilor.	25
Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1f-1] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [27] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [5] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [3], în procesul A de producere.	27 29
Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1f-2] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [1f-1] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1a-2] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [1a-1], în procesul A de producere.	31 33
Când substituentul R^{1f} sau R^4 are o grupare protectoare, reacția poate fi realizată printr-un procedeu convențional, în timpul deprotejării corespunzătoare a substituentului.	35

Procesul G de producere

Formula 8



în care R^{2g} reprezintă o grupare carboxil-protectoare; R^{1g} are aceeași semnificație ca R^{1a} ; R^{4g} are aceeași semnificație ca R^{4a} ; R^5 și X au aceeași semnificație ca mai sus; iar R^{4gg} reprezintă o grupare fenol-protectoare.

Un compus reprezentat prin formula generală [28] poate fi obținut, de exemplu, prin procesul descris de Greene și colab., „Grupări protectoare în sinteza organică”, a treia ediție, 1999, pag. 249 - 280,

În mod special, atunci când R^{4gg} este, de exemplu, o grupare tetrahidropiranil, un compus reprezentat prin formula generală [28] poate fi obținut prin reacția unui compus reprezentat prin formula generală [3] cu 3,4-dihidro-2H-piranul în prezența unui catalizator. Cantitatea de 3,4-dihidro-2H-piran folosită poate fi de 1 la 20 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [3] și de preferință de 1 la 5 ori un mol al acestuia. Catalizatorii folosiți în această reacție includ, de exemplu acizi, cum ar fi clorura uscată de hidrogen și acidul p-toluensulfonic; și săruri, cum ar fi piridiniu p-toluensulfonatul. Cantitatea de catalizator folosită poate fi de 1 la 10 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [3] și de preferință de 1 la 3 ori un mol al acestuia. Solvenții folosiți în această reacție nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp cât nu afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, hidrocarburi aromatice, cum ar fi toluenul benzenul și xilenul;

RO 123430 B1

eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul, tetrahidrofuranul, anisolul, dietilen glicol dietil eterul și dimetil celosolvul; esteri, cum ar fi acetatul de metil și acetatul de etil; nitrili, cum ar fi acetonitrilul; amide, cum ar fi N,N-dimetilformamida și N,N-dimetilacetamida; și hidrocarburi halogenate, cum ar fi cloroformul și clorura de metilen. Acești solvenți pot fi folosiți în mod independent sau sub forma unui amestec de două sau mai multe tipuri. 1
3
5

În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată de la 0 la 100°C și de preferință de la 0 la 50°C, timp de 10 min până la 24 h. 7

Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [29] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [28] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [6] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [5] în procesul A de producere. 9
11

Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [30] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [29] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1a-1] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [6] în procesul A de producere. 13
15

Un compus reprezentat prin formula generală [31] poate fi obținut dintr-un compus reprezentat prin formula generală [30] printr-o reacție obișnuită de deprotejare. 17

În mod special, atunci când R⁴ dintr-un compus reprezentat prin formula generală [30] este, de exemplu, tetrahidropiranul, un compus reprezentat prin formula generală [31] poate fi obținut prin efectuarea reacției în prezența unui acid. Acizii folosiți în această reacție includ, de exemplu, acizi minerali, cum ar fi acidul clorhidric; și acizi organici, cum ar fi acidul p-toluensulfonic și acidul oxalic. Cantitatea de acid folosită poate fi de 0,01 la 100 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [30] și de preferință de 0,05 la 10 ori un mol al acestuia. Solvenții folosiți în această reacție nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp cât nu afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, hidrocarburi aromatice, cum ar fi toluenul benzenul și xilenul; eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul, tetrahidrofuranul, anisolul, dietilen glicol dietil eterul și dimetil celosolvul; alcoolii, cum ar fi metanolul și etanolul; esteri, cum ar fi acetatul de butil și acetatul de etil; nitrili, cum ar fi acetonitrilul; amide, cum ar fi N,N-dimetilformamida și N,N-dimetilacetamida; și hidrocarburi halogenate, cum ar fi cloroformul și clorura de metilen; și apa. Acești solvenți pot fi folosiți în mod independent sau sub forma unui amestec de două sau mai multe tipuri. 19
21
23
25
27
29
31

În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată de la 0°C până la temperatura de reflux a solventului folosit și de preferință de la 5 până la 100°C, timp de 10 min până la 24 h. 33

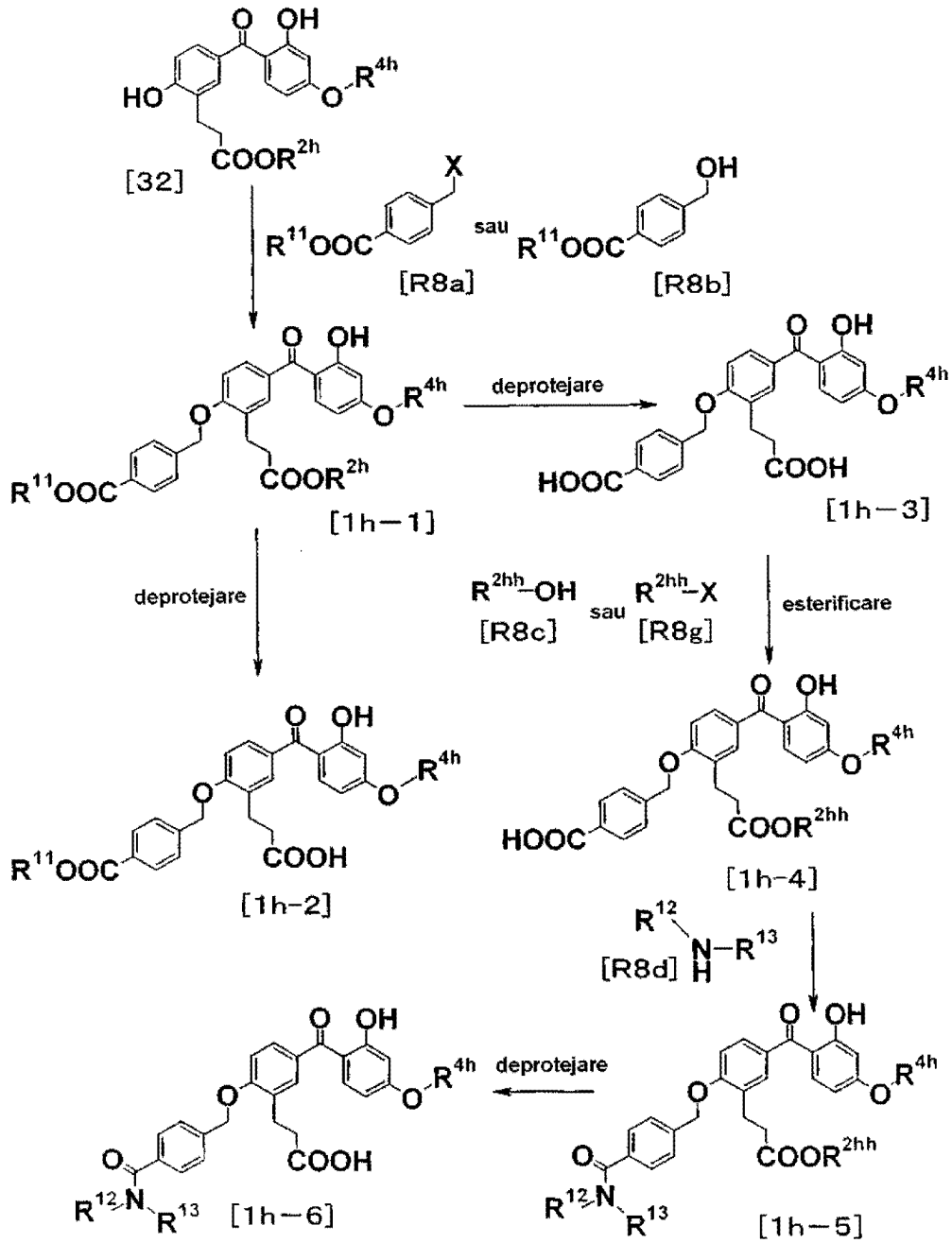
Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1g-1] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [31] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [5] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [3] în procesul A de producere. 35
37

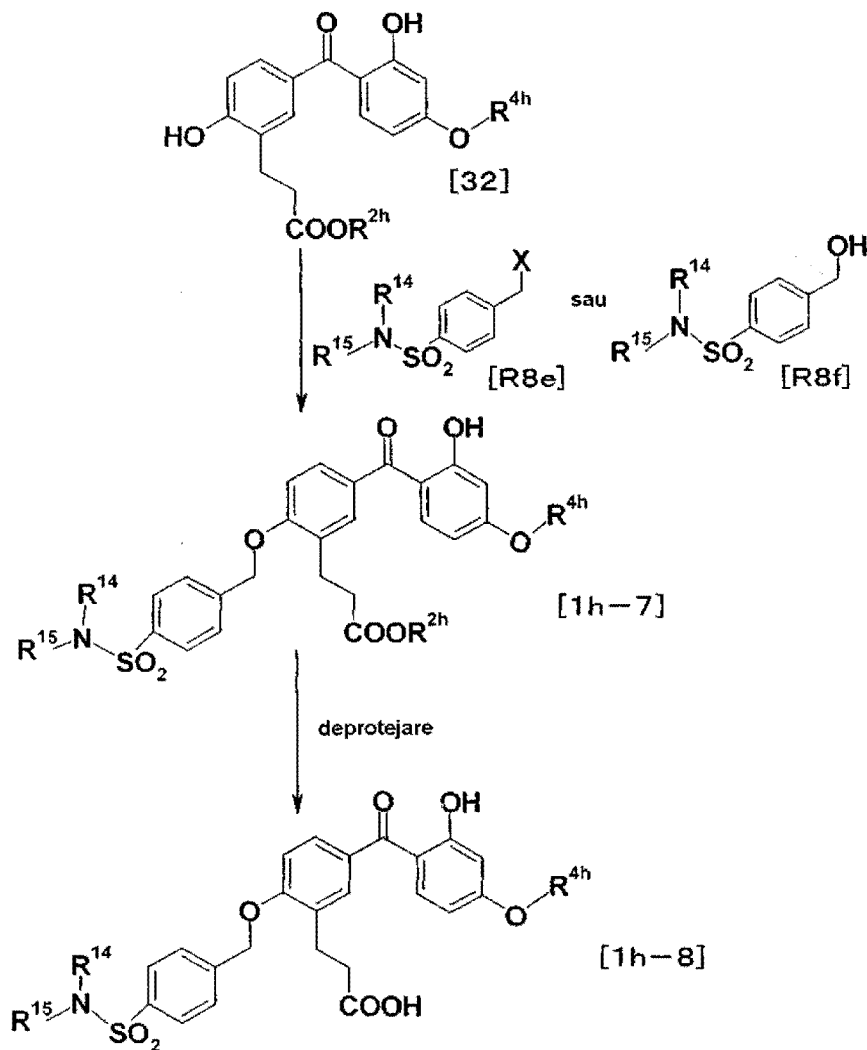
Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1g-2] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [1g-1] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1a-2] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [1a-1] în procesul A de producere. 39
41

RO 123430 B1

Procesul H de producere

Formula 9





în care R^{4h} are aceeași semnificație ca R^{4a}; R^{2h}, R^{2hh} și R¹¹ reprezintă fiecare o grupare carboxil-protectoare; R¹², R¹³, R¹⁴ și R¹⁵ reprezintă hidrogenul, opțional o grupare alchil substituită sau amino-protectoare; iar X are aceeași semnificație ca mai sus.

Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1h-1] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [32] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [5] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [3] în procesul A de producere.

Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1h-2] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [1h-1] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1a-2] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [1a-1] în procesul A de producere. Atunci când substituentul R^{4h} sau R¹¹ are o grupare protectoare, reacția poate fi realizată printr-un procedeu convențional, în timpul deprotejării corespunzătoare a substituentului.

Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1h-3] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [1h-1] poate fi realizată în aceeași mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1a-2] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [1a-1] în procesul A de producere.

RO 123430 B1

1 Un compus reprezentat prin formula generală [1h-4] poate fi obținut prin esterificarea
unui compus reprezentat prin formula generală [1h-3].

3 În această reacție pot fi folosite metodele esterificării obișnuite. Procesele de
esterificare includ: de exemplu procese în care este folosită o combinație catalizator acid-
5 aditiv, în care esterificarea este realizată via clorură acidă, în care esterificarea este realizată
via anhidridă acidă, în care un compus reprezentat prin formula generală [R8g] este folosit
7 cu o bază și în care este folosită o combinație agent de condensare-aditiv. De exemplu, în
procesul în care este folosită o combinație catalizator acid-aditiv, catalizatorii acizi, folosiți
9 includ, de exemplu, acidul clorhidric, acidul sulfuric, acidul hidrobromic, clorura de trimetilsilil,
clorura de aluminiu, trifluorura de bor și acidul trifluoroacetic. Cantitatea de catalizator
11 folosită poate fi de 0,01 la 100 de ori un mol de compus reprezentat prin formula generală
[1h-3] și de preferință de 0,5 la 50 de ori un mol al acestuia. Aditivii folosiți includ, de
13 exemplu, 2,2-dimetoxipropanul și etil ortoformatul. Cantitatea de aditiv folosită poate fi de 0,1
la 100 de ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [1h-3] și de preferință de
15 1 la 50 de ori un mol al acestuia. Un compus reprezentat prin formula generală [R8c] poate
fi folosit drept solvent, într-o cantitate corespunzătoare; totuși, atunci când este folosit un
17 oricare alt solvent, cantitatea de compus folosită poate fi de 1 la 100 de ori un mol de
compus reprezentat prin formula generală [1h-3] și de preferință de 1 la 50 de ori un mol al
19 acestuia. Solvenții folosiți în această reacție nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp cât
nu afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, hidrocarburi aromatice, cum
21 ar fi toluenul, benzenul și xilenul; eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul, tetrahidrofuranul, anisolul,
dietilen glicol dietil eterul și dimetil celosolvul; esteri, cum ar fi acetatul de metil și acetatul de
23 etil; nitrili, cum ar fi acetonitrilul; amide, cum ar fi N,N-dimetilformamida; hidrocarburi
halogenate, cum ar fi cloroformul și clorura de metilen; și sulfoxizi, cum ar fi dimetil sulfoxidul.
25 În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată de la 0 până la 200°C și de preferință de
la 5 până la 100°C, timp de 10 min până la 24 h.

27 În procesul în care se folosesc o bază și un compus reprezentat prin formula
generală [R8g], bazele folosite în această reacție includ, de exemplu, amine organice, cum
29 ar fi dimetilaminopiridina, trietilamina, piridina și N-metilmorfolina; și carbonați de metale
alcaline, cum ar fi carbonatul de potasiu și carbonatul de sodiu. Cantitatea de bază folosită
31 poate fi de 0,5 la 10 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [1h-3] și de
preferință de 1 la 3 ori un mol al acestuia. Compușii reprezentați prin formula generală [R8g]
33 folosiți în această reacție includ, de exemplu, iodura de metil, iodura de etil și bromura de
benzil. Cantitatea de compus folosită poate fi de 0,5 la 10 ori un mol de compus reprezentat
35 prin formula generală [1h-3] și de preferință de 1 la 3 ori un mol al acestuia. Solvenții folosiți
în această reacție nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp cât nu afectează în mod
37 advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, hidrocarburi aromatice, cum ar fi benzenul,
toluenul și xilenul; eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul, tetrahidrofuranul, anisolul, dietilen glicol dietil
39 eterul și dimetil celosolvul; esteri, cum ar fi acetatul de metil și acetatul de etil; nitrili, cum ar
fi acetonitrilul; amide, cum ar fi N,N-dimetilformamida; hidrocarburi halogenate, cum ar fi
41 cloroformul și clorura de metilen; și sulfoxizi, cum ar fi dimetil sulfoxidul. În mod obișnuit,
această reacție poate fi efectuată de la 0 până la 200°C și de preferință de la 5 până la
43 100°C, timp de 10 min până la 24 h.

45 În procesul în care se folosesc un agent de condensare și un aditiv, un compus
reprezentat prin formula generală [1h-4] poate fi obținut supunând unei reacții de condensare
un compus reprezentat prin formula generală [R8g], împreună cu agentul de condensare și
47 cu aditivul. Agenții de condensare folosiți în această reacție includ, de exemplu, 1,1'-
carbonildiimidazola, N,N'-diclohexilcarbodiimida, diizopropilcarbodiimida, N-etil-N'-3-dimetil

RO 123430 B1

amino-propilcarbodiimida și difenilfosforil azida. Aditivii folosiți în această reacție includ, de exemplu, 1-hidroxibenzotriazola și N-hidroxisuccinimida. Cantitățile de alcool, de agent de condensare și de aditiv folosite în această reacție pot fi fiecare de 0,5 la 10 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [1 h-3] și de preferință de 1 la 3 ori un mol al acestuia. Solvenții folosiți în această reacție nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp cât nu afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, hidrocarburi aromatice, cum ar fi benzenul, toluenul și xilenul; eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul, tetrahidrofuranul, anisolul, dietilen glicol dietil eterul și dimetil celosolvul; esteri, cum ar fi acetatul de metil și acetatul de etil; nitrili, cum ar fi acetonitrilul; amide, cum ar fi N,N-dimetilformamida; hidrocarburi halogenate, cum ar fi cloroformul și clorura de metilen; și sulfoxizi, cum ar fi dimetil sulfoxidul.

În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată de la 0 până la 200°C și de preferință de la 5 până la 100°C, timp de 10 min până la 24 h.

Un compus reprezentat prin formula generală [1h-5] poate fi obținut supunând unei reacții de amidare un compus reprezentat prin formula generală [1h-4] împreună cu un compus reprezentat prin formula generală [R8d]. Această reacție de amidare este o reacție de amidare folosită în mod obișnuit. Procesul de amidare include: de exemplu, procese în care reacția de amidare este realizată via clorură acidă, în care reacția de amidare este realizată via anhidridă acidă și în care se folosesc o bază, un agent de condensare și un aditiv.

De exemplu, în procesul în care se folosesc o bază, un agent de condensare și un aditiv, aminele reprezentate prin formula generală [R8d] folosite în această reacție includ, de exemplu, amoniacul și hidroxilamina; amine primare, cum ar fi metil amina, benzil amina, anilină, fenetilamina, izopropilamina și aminotiazola; și amine secundare, cum ar fi dimetil amina, dietil amina și di-n-propilamina, iar sulfonamidele includ, de exemplu, metan-sulfonamida. Cantitatea de amină folosită poate fi de 0,5 la 10 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [1h-4] și de preferință de 1 la 3 ori un mol al acestuia. Bazele folosite în această reacție includ, de exemplu, amine organice, cum ar fi dimetilaminopiridina, trietilamina, piridina, N-metilmorfolina și 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ena; și carbonați de metale alcaline, cum ar fi carbonatul de potasiu și carbonatul de sodiu. Cantitatea de bază folosită poate fi de 0,5 la 10 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [1h-4] și de preferință de 1 la 5 ori un mol al acestuia. Agenții de condensare folosiți în această reacție includ, de exemplu, N,N'-diclohexilcarbodiimida, diizopropilcarbodiimida, N-etil-N'-3-dimetilaminopropilcarbodiimida și difenilfosforil azida. Cantitatea de agent de condensare folosită în această reacție poate fi de 0,5 la 10 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [1h-4] și de preferință de 1 la 3 ori un mol al acestuia. Aditivii folosiți în această reacție includ, de exemplu, 1-hidroxibenzotriazola și N-hidroxisuccinimida. Cantitatea de aditiv folosită poate fi de 0,5 la 10 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [1h-4] și de preferință de 1 la 3 ori un mol al acestuia. Solvenții folosiți în această reacție nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp cât nu afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, hidrocarburi aromatice, cum ar fi benzenul, toluenul și xilenul; eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul, tetrahidrofuranul, anisolul, dietilen glicol dietil eterul și dimetil celosolvul; esteri, cum ar fi acetatul de metil și acetatul de etil; nitrili, cum ar fi acetonitrilul; amide, cum ar fi N,N-dimetilformamida; hidrocarburi halogenate, cum ar fi cloroformul și clorura de metilen; și sulfoxizi, cum ar fi dimetil sulfoxidul.

În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată de la -20 până la 150°C și de preferință de la 0 până la 120°C, timp de 10 min până la 24 h.

Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1h-6] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [1h-5] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1a-2] dintr-un

RO 123430 B1

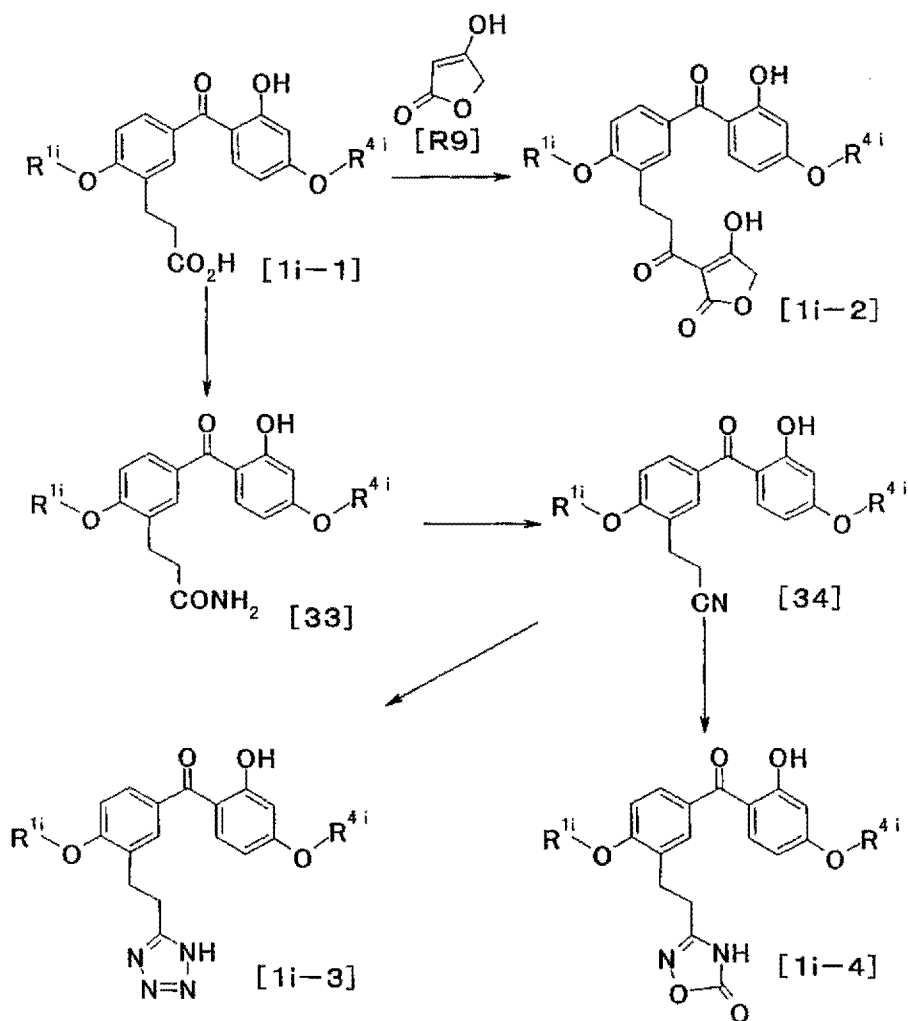
1 compus reprezentat prin formula generală [1a-1] în procesul A de producere. Atunci când
 2 substituentul R^{12} sau R^{13} este o grupare amino-protectoare sau substituentul R^{4h} are o
 3 grupare protectoare, reacția poate fi realizată printr-un procedeu convențional, în timpul
 deprotejării corespunzătoare a substituentului.

5 Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1h-7] dintr-un
 compus reprezentat prin formula generală [32] poate fi realizată în același mod ca acela din
 7 reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [5] dintr-un compus
 reprezentat prin formula generală [3] în procesul A de producere.

9 Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1h-8] dintr-un
 compus reprezentat prin formula generală [1h-7] poate fi realizată în același mod ca acela
 11 din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1a-2] dintr-un
 compus reprezentat prin formula generală [1a-1] în procesul A de producere. Atunci când
 13 substituentul R^{14} sau R^{15} este o grupare amino-protectoare sau substituentul R^{4h} are o
 grupare protectoare, reacția poate fi realizată printr-un procedeu convențional, în timpul
 15 deprotejării corespunzătoare a substituentului.

17 Procesul I de producere

Formula 11



în care R^{1i} are aceeași semnificație ca R^{1a} ; iar R^{4i} are aceeași semnificație ca R^{4a} .

RO 123430 B1

Un compus reprezentat prin formula generală [1i-2] poate fi obținut prin reacția unui compus reprezentat prin formula generală [1i-1] cu un compus având formula [R9], în conformitate cu procesul descris în buletinul chimic și farmaceutic, vol. 34, pag. 5188-5190, 1986. Această reacție poate fi realizată prin procesul în care se folosesc un agent de condensare și un aditiv, în care compusul este obținut via clorură acidă sau în care compusul este obținut via anhidridă acidă.

De exemplu, în procesul în care se folosesc un agent de condensare și un aditiv, agenții de condensare folosiți în această reacție includ, de exemplu, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, diizopropilcarbodiimida, N-etil-N'-3-dimetilaminopropilcarbodiimida și difenilfosforil azida. Cantitatea de agent de condensare folosită poate fi de 0,5 la 10 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [1i-1] și de preferință de 1 la 3 ori un mol al acestuia. Aditivii folosiți în această reacție includ, de exemplu, 1-hidroxibenzotriazolă și N-hidroxisuccinimida. Cantitatea de aditiv folosită poate fi de 0,5 la 10 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [1i-1] și de preferință de 1 la 3 ori un mol al acestuia. Cantitatea unui compus reprezentat prin formula generală [R9] folosită în această reacție poate fi de 1 la 10 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [1i-1] și de preferință de 1 la 2 ori un mol al acestuia. Solvenții folosiți în această reacție nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp cât nu afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, hidrocarburi aromatice, cum ar fi benzenul, toluenul și xilenul; eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul, tetrahidrofuranul, anisolul, dietilen glicol dietil eterul și dimetil celosolvul; esteri, cum ar fi acetatul de metil și acetatul de etil; nitrili, cum ar fi acetonitrilul; amide, cum ar fi N,N-dimetilformamida; hidrocarburi halogenate, cum ar fi cloroformul și clorura de metilen; și sulfoxizi, cum ar fi dimetil sulfoxidul.

În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată de la -20 până la 150°C și de preferință de la 0 până la 120°C, timp de 10 min până la 24 h.

În procesul în care un compus reprezentat prin formula generală [1i-2] este obținut via clorură acidă sau via anhidridă acidă, compusul poate fi obținut prin reacția clorurii acide sau anhidridei acide a unui compus reprezentat prin formula generală [1i-1] cu un compus reprezentat prin formula generală [R9] în prezența unei baze. Clorura acidă sau anhidrida acidă a unui compus reprezentat prin formula generală [1i-1] folosită în această reacție poate fi obținută prin reacția compusului reprezentat prin formula generală [1i-1] cu un agent de activare, cum ar fi clorura de tionil, clorura de oxalil, pentaclorura de fosfor, anhidrida acetică sau etil cloroformatul. Cantitatea de agent de activare folosită poate fi de 1 la 10 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [1i-1] și de preferință de 1 la 2 ori un mol al acestuia. Cantitatea de compus reprezentat prin formula generală [R9] folosită poate fi de 1 la 20 de ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [1i-1] și de preferință de 1 la 5 ori un mol al acestuia. Bazele folosite în această reacție includ, de exemplu, amine organice, cum ar fi dimetilaminopiridina, trimetilamina, piridina și N-metilmorfolina; și carbonați de metale alcaline, cum ar fi carbonatul de potasiu și carbonatul de sodiu; compuși organici cu litiu, cum ar fi n-butil litiu, metil litiu și litiu diizopropilamida; și compuși organici cu magneziu, cum ar fi bromura de metil magneziu. Cantitatea de bază folosită poate fi de 1 la 20 de ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [1i-1] și de preferință de 1 la 5 ori un mol al acestuia. Solvenții folosiți în această reacție nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp cât nu afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, hidrocarburi aromatice, cum ar fi benzenul, toluenul și xilenul; hidrocarburi halogenate, cum ar fi cloroformul și clorura de metilen; eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul, tetrahidrofuranul, anisolul, dietilen glicol dietil eterul și dimetil celosolvul; și hidrocarburi alifatiche, cum ar fi hexanul și ciclohexanul. Acești solvenți pot fi folosiți în mod independent sau sub forma unui amestec de două sau mai multe tipuri.

RO 123430 B1

1 În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată de la -78 până la 150°C și de
preferință de la 78 până la 120°C, timp de 10 min până la 24 h. Atunci când substituentul R¹ⁱ
3 sau R⁴ⁱ are o grupare protectoare, reacția poate fi realizată printr-un procedeu convențional,
în timpul deprotejării corespunzătoare a substituentului.

5 Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [33] dintr-un
compus reprezentat prin formula generală [1i-1] poate fi realizată în același mod ca acela din
7 reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1h-5] dintr-un compus
reprezentat prin formula generală [1h-4] în procesul H de producere.

9 Un compus reprezentat prin formula generală [34] poate fi obținut prin deshidratarea
unui compus reprezentat prin formula generală [33] în prezența sau în absența unor agenți
11 de deshidratare și a unor baze.

13 Agenții de deshidratare folosiți în această reacție, în funcție de necesitățile survenite,
includ, de exemplu, pentoxidul de fosfor, pentaclorura de fosfor, clorura de fosforil și clorura
de tionil. Cantitatea de agent de deshidratare folosită poate fi de 1 la 50 de ori un mol de
15 compus reprezentat prin formula generală [33] și de preferință de la 1 la 10 ori un mol al
acestuia. Sărurile folosite în această reacție, în funcție de necesitățile survenite, includ, de
17 exemplu, clorura de sodiu. Cantitatea de sare folosită poate fi de 1 la 50 de ori un mol de
compus reprezentat prin formula generală [33] și de preferință de 1 la 5 ori un mol al
19 acestuia. Solvenții folosiți în această reacție nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp cât
nu afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, hidrocarburi aromatice, cum
21 ar fi benzenul, toluenul și xilenul; eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul, tetrahidrofuranul, anisolul,
dietilenglicol dietil eterul și dimetil celosolvul; hidrocarburi alifaticе, cum ar fi hexanul și
23 ciclohexanul; hidrocarburi halogenate, cum ar fi cloroformul și clorura de metilen; esteri, cum
ar fi acetatul de metil și acetatul de etil; și amide, cum ar fi N,N-dimetilformamida și N,N-
25 dimetilacetamida. Acești solvenți pot fi folosiți în mod independent sau sub forma unui
amestec de două sau mai multe tipuri.

27 În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată de la -20 până la 300°C și de
preferință de la 0 până la 220°C, timp de 30 min până la 24 h.

29 Un compus reprezentat prin formula generală [1i-4] poate fi sintetizat dintr-un compus
reprezentat prin formula generală [34] în conformitate cu procesul descris în *Monitorul de*
31 *chimie medicinală*, vol. 39, pag. 5228-5235, 1996.

33 În mod special, amidoxima poate fi obținută prin reacția unui compus reprezentat prin
formula generală [34] cu hidroxilamina în prezența unei baze. Cantitatea de hidroxilamina
folosită poate fi de 1 la 20 de ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [34]
35 și de preferință de 1 la 10 ori un mol al acestuia. Bazele folosite în această reacție includ, de
exemplu, amine organice, cum ar fi dimetilaminopiridina, trietilamina, piridina și N-
37 metilmorfolina; alcoxizi metalici, cum ar fi metoxidul de sodiu; și carbonați de metale alcaline,
cum ar fi carbonatul de potasiu și carbonatul de sodiu. Cantitatea de bază folosită poate fi
39 de 1 la 10 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [34] și de preferință de
1 la 5 ori un mol al acestuia. Solvenții folosiți în această reacție nu sunt limitați la vreunii
41 specifici atâta timp cât nu afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu,
alcooli, cum ar fi metanolul și etanolul; hidrocarburi aromatice, cum ar fi benzenul, toluenul
43 și xilenul; eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul, tetrahidrofuranul, anisolul, dietilen glicol dietil eterul
și dimetil celosolvul; hidrocarburi alifaticе, cum ar fi hexanul și ciclohexanul; hidrocarburi
45 halogenate, cum ar fi cloroformul și clorura de metilen; esteri, cum ar fi acetatul de metil și
acetatul de etil; sulfoxizi, cum ar fi dimetil sulfoxidul; și amide, cum ar fi N,N-dimetilformamida
47 și N,N-dimetilacetamida. Acești solvenți pot fi folosiți în mod independent sau sub forma unui
amestec de două sau mai multe tipuri.

RO 123430 B1

În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată de la -20 până la 200°C și de preferință de la 0 până la 100°C, timp de 30 min până la 24 h.	1
Compusul de amidoximă obținut prin metoda de mai sus este apoi pusă să reacționeze cu un carbonat halogenat în prezența unei baze. Bazele folosite în această reacție includ, de exemplu, amine organice, cum ar fi dimetilaminopiridina, trietilamina, piridina și N-metilmorfolina; carbonați de metale alcaline, cum ar fi carbonatul de potasiu și carbonatul de sodiu; și alcoxizi metalici, cum ar fi terț-butoxidul de potasiu. Cantitatea de bază folosită poate fi de 1 la 10 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [34] și de preferință de 1 la 3 ori un mol al acestuia. Carbonații halogenați folosiți în această reacție includ, de exemplu, cloroformatul de etil, cloroformatul de butii și cloroformatul de 2-etilhexil. Cantitatea de carbonat halogenat folosită poate fi de 1 la 10 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [34] și de preferință de 1 la 3 ori un mol al acestuia. Solvenții folosiți în această reacție nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp cât nu afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, nitrili, cum ar fi acetonitrilul; hidrocarburi aromatice, cum ar fi benzenul, toluenul și xilenul; eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul, tetrahidrofuranul, anisolul, dietilen glicol dietil eterul și dimetil celosolvul; hidrocarburi alifatiche, cum ar fi hexanul și ciclohexanul; hidrocarburi halogenate, cum ar fi cloroformul și clorura de metilen; esteri, cum ar fi acetatul de metil și acetatul de etil; amide, cum ar fi N,N-dimetilformamida și N,N-dimetilacetamida; și sulfoxizi, cum ar fi dimetil sulfoxidul. Acești solvenți pot fi folosiți în mod independent sau sub forma unui amestec de două sau mai multe tipuri.	3 5 7 9 11 13 15 17 19 21
În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată de la -20 până la 200°C și de preferință de la 0 până la 100°C, timp de 5 min până la 24 h.	23
Apoi, produsul reacției este încălzit în prezența sau absența unui solvent pentru a da un compus reprezentat prin formula generală [1i-4]. Solvenții folosiți în această reacție nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp cât nu afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, nitrili, cum ar fi acetonitrilul; hidrocarburi aromatice, cum ar fi benzenul, toluenul și xilenul; eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul, tetrahidrofuranul, anisolul, dietilen glicol dietil eterul și dimetil celosolvul; hidrocarburi alifatiche, cum ar fi hexanul și ciclohexanul; hidrocarburi halogenate, cum ar fi cloroformul și clorura de metilen; esteri, cum ar fi acetatul de metil și acetatul de etil; amide, cum ar fi N,N-dimetilformamida și N,N-dimetilacetamida; și sulfoxizi, cum ar fi dimetil sulfoxidul. Acești solvenți pot fi folosiți în mod independent sau sub forma unui amestec de două sau mai multe tipuri.	25 27 29 31 33
În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată de la 0°C până la temperatura de reflux a solventului folosit și de preferință de la 0 până la 150°C, timp de 30 min până la 24 h, iar preferabil de la 30 min până la 10 h. Atunci când substituentul R ¹ⁱ sau R ⁴ⁱ are o grupare protectoare, reacția poate fi realizată în timpul deprotejării substituentului printr-un procedeu convențional.	35 37
Un compus reprezentat prin formula generală [1i-3] poate fi obținut prin reacția unui compus reprezentat prin formula generală [34] cu un compus de azidă, în prezența sau în absența unor săruri.	39 41
Compușii de azidă folosiți în această reacție includ, de exemplu azida de sodiu, trimetil staniu azida și trimetilsilil azida. Cantitatea de compus de azidă folosită poate fi de 1 la 30 de ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [34] și de preferință de 1 la 10 ori un mol al acestuia. Solvenții folosiți în această reacție nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp cât nu afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, hidrocarburi aromatice, cum ar fi benzenul, toluenul și xilenul; eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul, tetrahidrofuranul, anisolul, dietilen glicol dietil eterul și dimetil celosolvul; hidrocarburi	43 45 47

RO 123430 B1

1 alifatică, cum ar fi hexanul și ciclohexanul; hidrocarburi halogenate, cum ar fi cloroformul și
2 clorura de metilen; esteri, cum ar fi acetatul de butil și acetatul de etil; amide, cum ar fi N,N-
3 dimetilformamida și N,N-dimetilacetamida; și sulfoxizi, cum ar fi dimetil sulfoxidul. Acești
4 solvenți pot fi folosiți în mod independent sau sub forma unui amestec de două sau mai
5 multe tipuri.

6 În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată de la -20 până la 250°C și de
7 preferință de la 0 la 150°C, timp de 30 min până la 24 h. Atunci când substituentul R¹ⁱ sau
8 R⁴ⁱ are o grupare protectoare, reacția poate fi realizată în timpul deprotejării substituentului
9 printr-un procedeu convențional.

11 Procesul J de producere

Formula 12

13

15

17

19

21

23

25

27

29

31

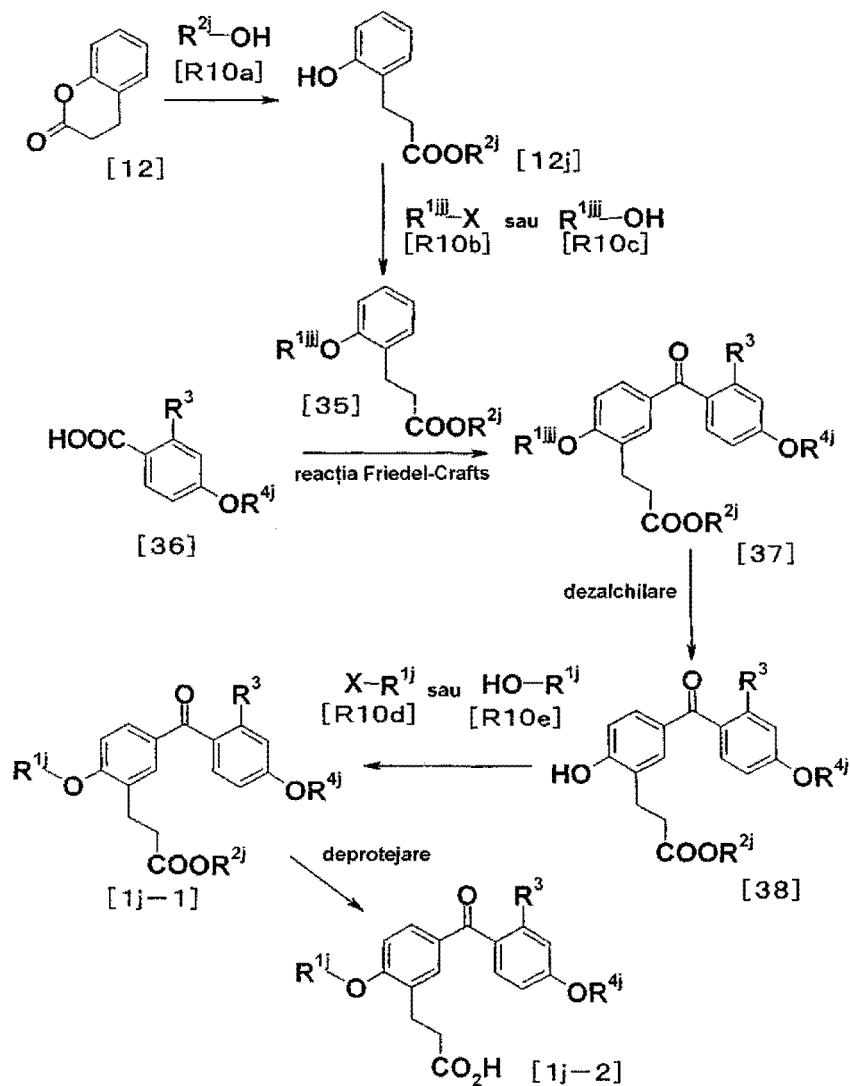
33

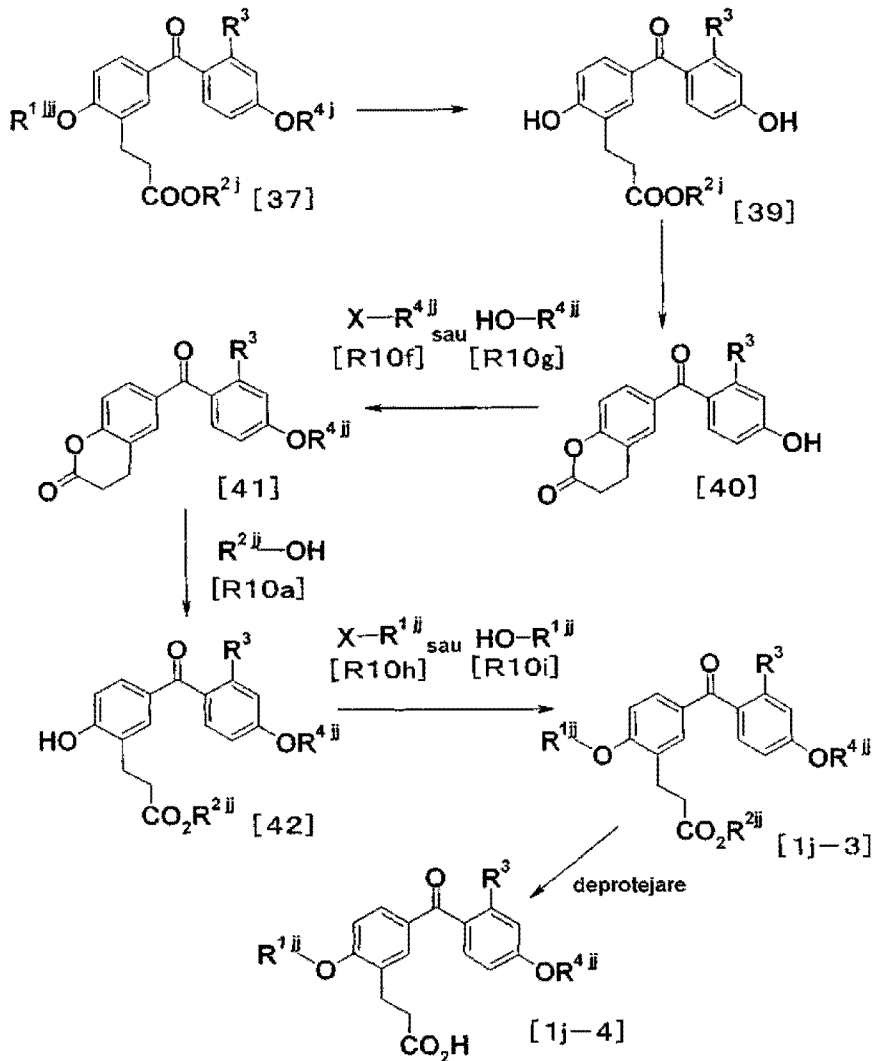
35

37

39

41





în care R^{2j} și R^{2ij} reprezintă fiecare o grupare carboxil-protectoare; R^{1j} , R^{1ij} și R^{1ij} au fiecare aceeași semnificație ca R^{1a} ; R^3 și X au aceeași semnificație ca mai sus; R^{4j} și R^{4ij} au fiecare aceeași semnificație ca R^{4a} .

Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [12j] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [12] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [12d] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [12] în procesul D de producere.

Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [35] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [12j] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [13] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [12d] în procesul D de producere.

Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [37] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [36] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [15] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [14] în procesul D de producere.

Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [38] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [37] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [7] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [1a-1] în procesul A de producere.

RO 123430 B1

1 Un compus reprezentat prin formula generală [38] poate fi de asemenea obținut prin
izolarea unui compus reprezentat prin formula generală [37] dintr-un compus reprezentat prin
3 formula generală [36], dar prin realizarea în mod continuu a reacției Friedel-Crafts și a celei
de dezalchilare.

5 Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1j-1] dintr-un
compus reprezentat prin formula generală [38] poate fi realizată în același mod ca acela din
7 reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [5] dintr-un compus
reprezentat prin formula generală [3] în procesul A de producere.

9 Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1j-2] dintr-un
compus reprezentat prin formula generală [1j-1] poate fi realizată în același mod ca acela din
11 reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1a-2] dintr-un compus
reprezentat prin formula generală [1a-1] în procesul A de producere. Atunci când
13 substituentul R^{1j} , R^{4j} sau R^3 are o grupare protectoare, reacția poate fi realizată printr-un
procedeu convențional, în timpul deprotejării corespunzătoare a substituentului.

15 Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [39] dintr-un
compus reprezentat prin formula generală [37] poate fi realizată în același mod ca acela din
17 reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [9] dintr-un compus
reprezentat prin formula generală [8] în procesul B de producere.

19 Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [40] dintr-un
compus reprezentat prin formula generală [39] poate fi realizată în același mod ca acela din
21 reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [3] dintr-un compus
reprezentat prin formula generală [2] în procesul A de producere.

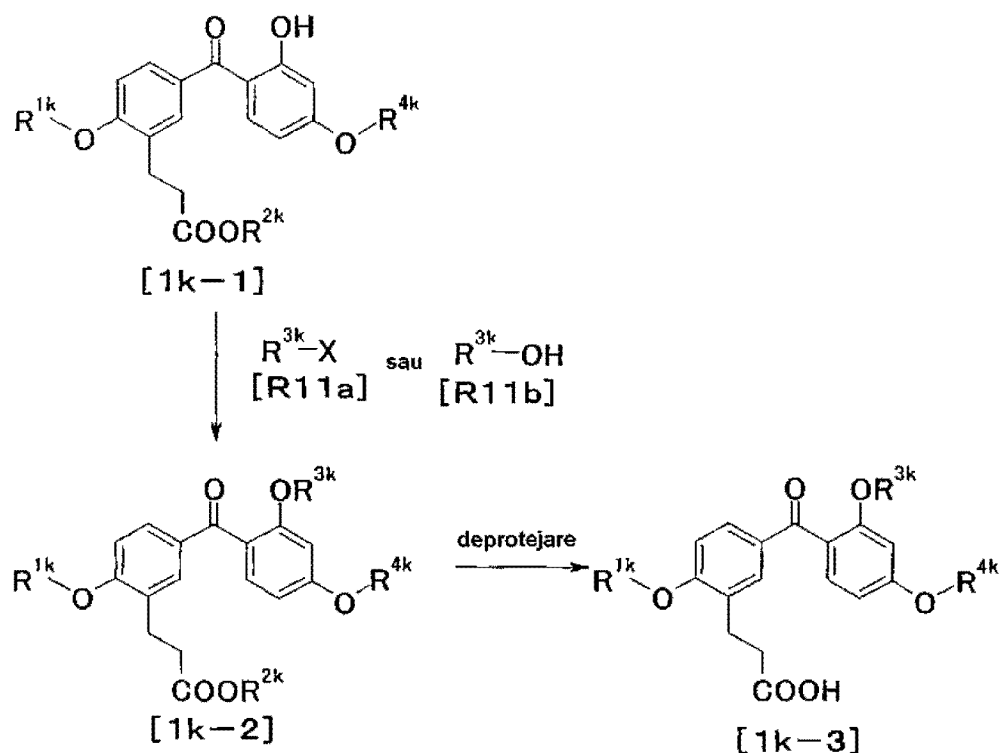
23 Un compus reprezentat prin formula generală [40] poate fi de asemenea obținut dintr-
un compus reprezentat prin formula generală [36] prin realizarea în mod continuu a reacției
25 Friedel-Crafts, a celei de dezalchilare și a celei de deshidratare.

27 Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [41] dintr-un
compus reprezentat prin formula generală [40] poate fi realizată în același mod ca acela din
reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [5] dintr-un compus
29 reprezentat prin formula generală [3] în procesul A de producere.

31 Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [42] dintr-un
compus reprezentat prin formula generală [41] poate fi realizată în același mod ca acela din
reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [6] dintr-un compus
33 reprezentat prin formula generală [5] în procesul A de producere.

35 Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1j-3] dintr-un
compus reprezentat prin formula generală [42] poate fi realizată în același mod ca acela din
reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [5] dintr-un compus
37 reprezentat prin formula generală [3] în procesul A de producere.

39 Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1j-4] dintr-un
compus reprezentat prin formula generală [1j-3] poate fi realizată în același mod ca acela din
reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1a-2] dintr-un compus
41 reprezentat prin formula generală [1a-1] în procesul A de producere. Atunci când
substituentul R^{1j} , R^{4j} sau R^3 are o grupare protectoare, reacția poate fi realizată printr-un
43 procedeu convențional, în timpul deprotejării corespunzătoare a substituentului.



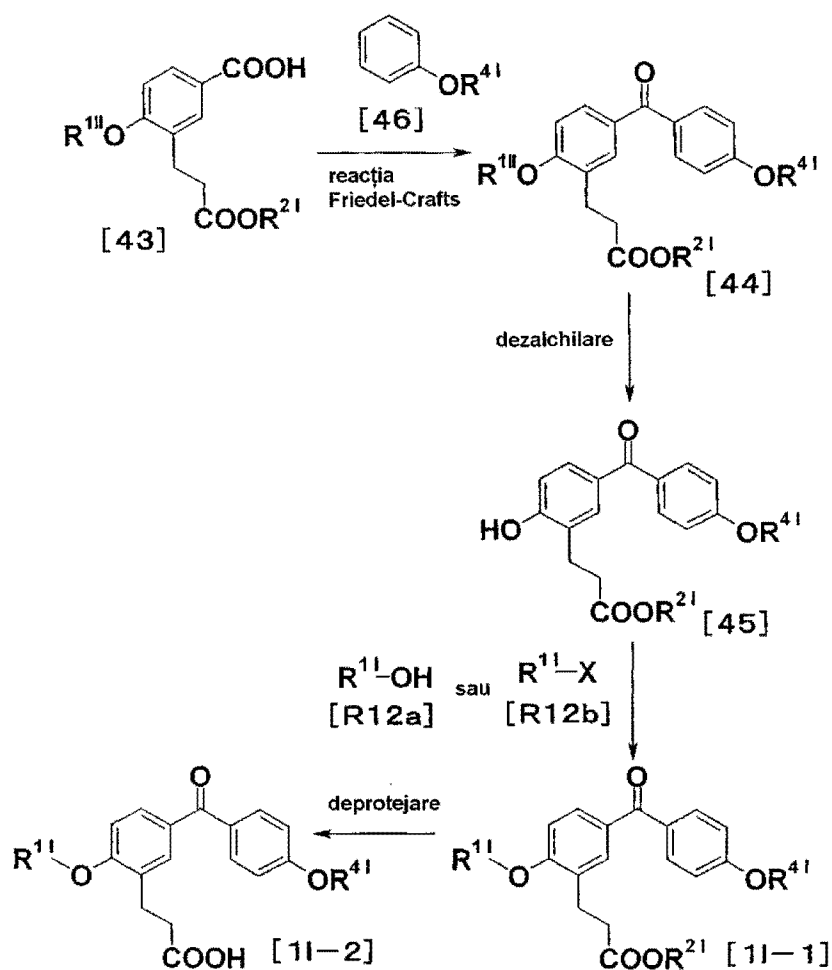
în care R^{2k} reprezintă o grupare carboxil-protectoare; R^{1k} are aceeași semnificație ca R^{1a}; R^{3k} reprezintă un alchil substituit opțional; R^{4k} are aceeași semnificație ca R^{4a}; iar X are aceeași semnificație ca mai sus.

Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1k-2] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [1k-1] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [5] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [3] în procesul A de producere.

Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1k-3] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [1k-2] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1a-2] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [1a-1] în procesul A de producere. Atunci când substituentul R^{1k}, R^{3k} sau R^{4k} are o grupare protectoare, reacția poate fi realizată printr-un procedeu convențional, în timpul deprotejării corespunzătoare a substituentului.

Procesul L de producere

Formula 15



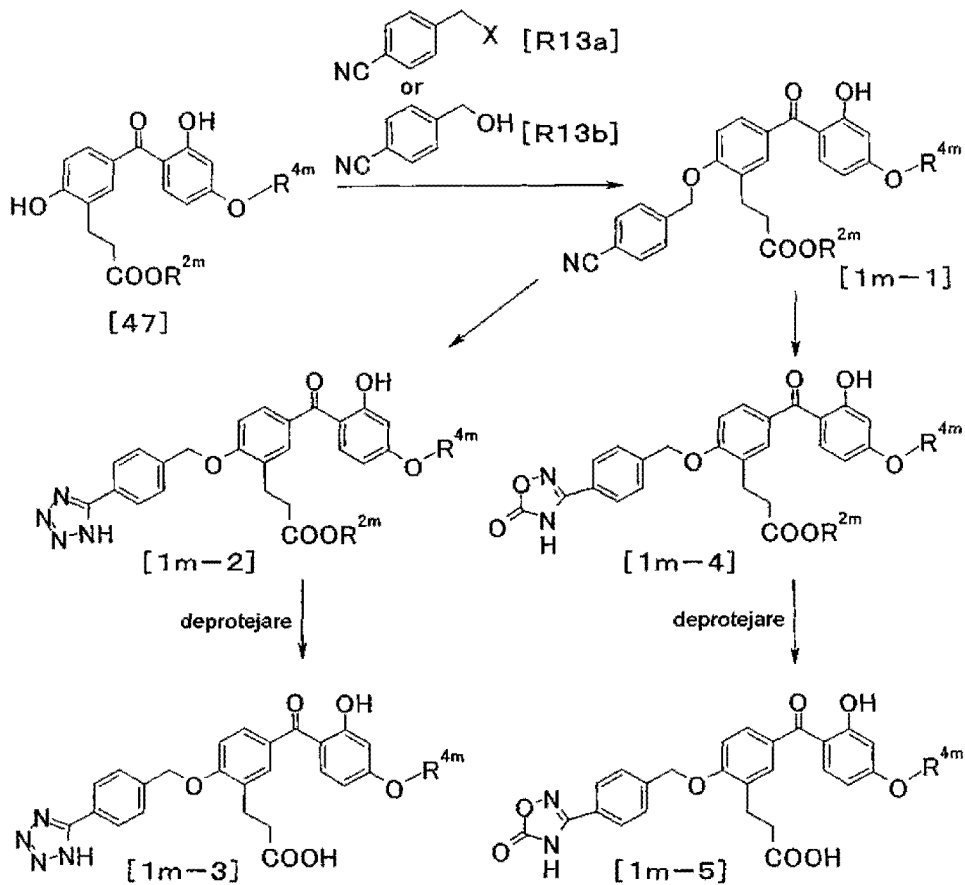
în care R^{2I} reprezintă o grupare carboxil-protectoare; R^{1I} și R^{III} au fiecare aceeași semnificație ca R^{1a} ; R^{4I} are aceeași semnificație ca R^{4a} ; iar X are aceeași semnificație ca mai sus.

Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [44] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [43] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [15] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [14] în procesul D de producere.

Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [45] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [44] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [7] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [1a-1] în procesul A de producere.

Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [11-1] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [45] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [5] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [3] în procesul A de producere.

Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [11-2] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [11-1] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1a-2] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [1a-1] în procesul A de producere. Atunci când substituentul R^{1I} sau R^{4I} are o grupare protectoare, reacția poate fi realizată printr-un procedeu convențional, în timpul deprotejării corespunzătoare a substituentului.



în care R^{2m} reprezintă o grupare carboxil-protectoare; R^{4m} are aceeași semnificație ca R^{4a} ; iar X are aceeași semnificație ca mai sus.

Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1m-1] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [47] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [5] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [3] în procesul A de producere.

Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1m-2] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [1m-1] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1i-3] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [34] în procesul I de producere.

Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1m-3] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [1m-2] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1a-2] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [1a-1] în procesul A de producere. Atunci când substituentul R^{4m} are o grupare protectoare, reacția poate fi realizată printr-un procedeu convențional, în timpul deprotejării corespunzătoare a substituentului.

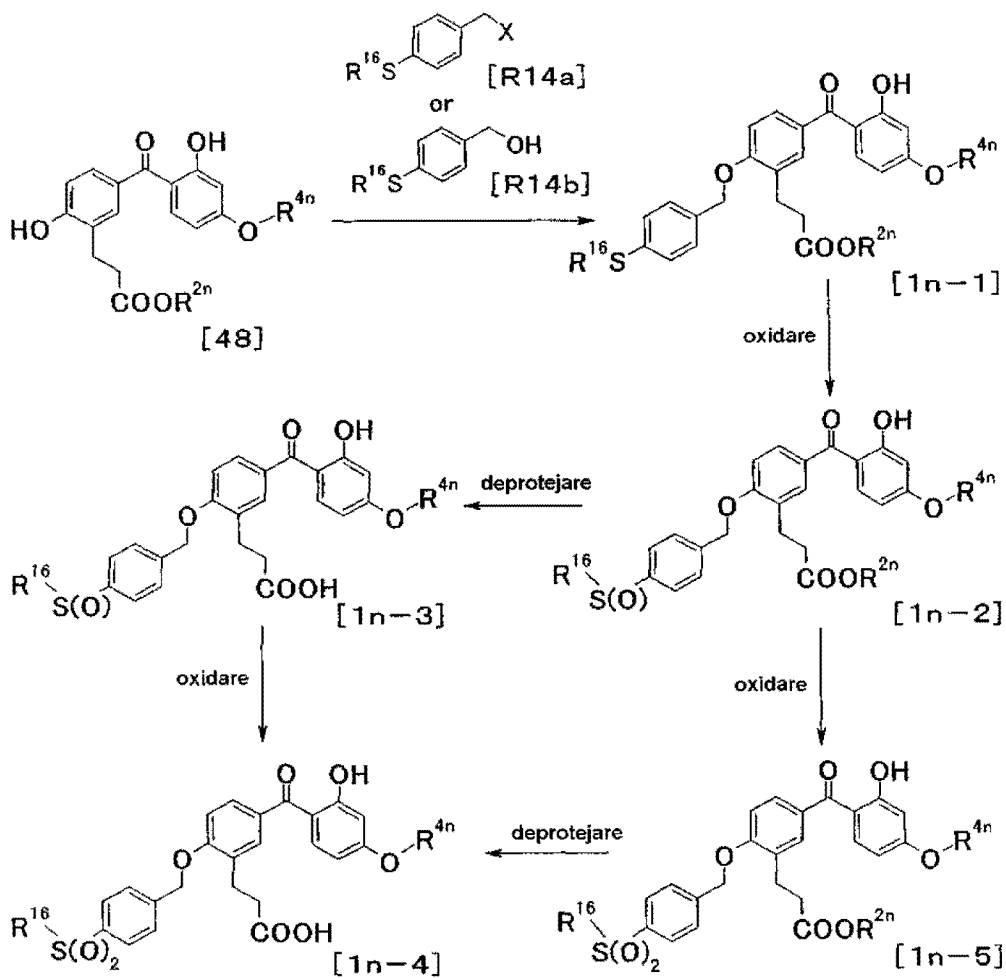
Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1m-4] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [1m-1] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1i-4] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [34] în procesul I de producere.

RO 123430 B1

1 Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1m-5] dintr-un
 2 compus reprezentat prin formula generală [1m-4] poate fi realizată în același mod ca acela
 3 din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1a-2] dintr-un
 4 compus reprezentat prin formula generală [1a-1] în procesul A de producere. Atunci când
 5 substituentul R^{4m} are o grupare protectoare, reacția poate fi realizată printr-un procedeu
 6 convențional, în timpul deprotejării corespunzătoare a substituentului.

7
 8 Procesul N de producere

9 Formula 17



37 în care R^{2n} reprezintă o grupare carboxil-protectoare; R^{4n} are aceeași semnificație ca R^{4a} ; R^{16}
 38 este opțional alchil sau aril substituit; iar X are aceeași semnificație ca mai sus.

39 Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1n-1] dintr-un
 40 compus reprezentat prin formula generală [48] poate fi realizată în același mod ca acela din
 41 reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [5] dintr-un compus
 42 reprezentat prin formula generală [3] în procesul A de producere.

43 Un compus reprezentat prin formula generală [1n-2] poate fi obținut prin oxidarea
 44 unui compus reprezentat prin formula generală [1n-1].

45 Agenții de oxidare folosiți în această reacție includ, de exemplu, peroxizi organici,
 46 cum ar fi acidul peracetic, acidul trifluoroperacetic, acidul perbenzoic și acidul m-cloro-
 47 perbenzoic; peroxidul de hidrogen; acidul cromic și permanganatul de potasiu.

RO 123430 B1

Cantitatea de agent de oxidare folosită poate fi de 0,5 la 5 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [1n-1] și de preferință de 1 la 3 ori un mol al acestuia. Solvenții folosiți în această reacție nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp cât nu afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, hidrocarburi aromatice, cum ar fi benzenul, toluenul și xilenul; eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul, tetrahidrofuranul, anisolul, dietilen glicol dietil eterul și dimetil celosolvul; alcooli, cum ar fi metanolul și etanolul; esteri, cum ar fi acetatul de metil și acetatul de etil; nitrili, cum ar fi acetonitrilul; amide, cum ar fi N,N-dimetilformamida și N,N-dimetilacetamida; hidrocarburi halogenate, cum ar fi cloroformul și clorura de metilen; apă; și sulfoxizi, cum ar fi dimetil sulfoxidul. Acești solvenți pot fi folosiți în mod independent sau sub forma unui amestec de două sau mai multe tipuri.	1
În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată de la -78°C până la temperatura de reflux a solventului folosit și de preferință de la -10 până la 30°C, timp de 10 min până la 24 h.	3
Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1n-3] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [1n-2] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1a-2] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [1a-1] în procesul A de producere.	5
Un compus reprezentat prin formula generală [1n-4] poate fi obținut prin oxidarea unui compus reprezentat prin formula generală [1n-3].	7
Agenții de oxidare folosiți în această reacție includ, de exemplu, peroxizi organici, cum ar fi acidul peracetic, acidul trifluoroperacetic, acidul perbenzoic și acidul m-cloroperbenzoic; peroxidul de hidrogen; acidul cromic și permanganatul de potasiu. Cantitatea de agent de oxidare folosită poate fi de 1 la 5 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [1n-3] și de preferință de 1 la 3 ori un mol al acestuia. Solvenții folosiți în această reacție nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp cât nu afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, hidrocarburi aromatice, cum ar fi benzenul, toluenul și xilenul; eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul, tetrahidrofuranul, anisolul, dietilen glicol dietil eterul și dimetil celosolvul; alcooli, cum ar fi metanolul și etanolul; esteri, cum ar fi acetatul de metil și acetatul de etil; nitrili, cum ar fi acetonitrilul; amide, cum ar fi N,N-dimetilformamida și N,N-dimetilacetamida; hidrocarburi halogenate, cum ar fi cloroformul și clorura de metilen; și apa. Acești solvenți pot fi folosiți în mod independent sau sub forma unui amestec de două sau mai multe tipuri.	9
În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată de la -78°C până la temperatura de reflux a solventului folosit și de preferință de la -10 până la 30°C, timp de 10 min până la 24 h.	11
Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1n-5] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [1n-2] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1n-4] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [1n-3] în procesul N de producere. Atunci când substituentul R ⁴ⁿ sau R ¹⁶ are o grupare protectoare, reacția poate fi realizată printr-un procedeu convențional, în timpul deprotejării corespunzătoare a substituentului.	13
Un compus reprezentat prin formula generală [1n-5] poate fi obținut și prin oxidarea unui compus reprezentat prin formula generală [1n-1].	15
Agenții de oxidare folosiți în această reacție includ, de exemplu, peroxizi organici, cum ar fi acidul peracetic, acidul trifluoroperacetic, acidul perbenzoic și acidul m-cloroperbenzoic; peroxidul de hidrogen; acidul cromic și permanganatul de potasiu. Cantitatea de agent de oxidare folosită poate fi de 2 la 10 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [1n-1] și de preferință de 2 la 3 ori un mol al acestuia. Solvenții folosiți în această reacție nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp cât nu afectează în mod advers reacția.	17

RO 123430 B1

1 Aceștia includ, de exemplu, hidrocarburi aromatice, cum ar fi benzenul, toluenul și xilenul;
2 eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul, tetrahidrofuranul, anisolul, dietilen glicol dietil eterul și dimetil
3 celosolvul; alcooli, cum ar fi metanolul și etanolul; esteri, cum ar fi acetatul de butil și acetatul
4 de etil; nitrili, cum ar fi acetonitrilul; amide, cum ar fi N,N-dimetilformamida și N,N-dimetil-
5 acetamida; hidrocarburi halogenate, cum ar fi cloroformul și clorura de metilen; și apa. Acești
6 solvenți pot fi folosiți în mod independent sau sub forma unui amestec de două sau mai
7 multe tipuri.

8 În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată de la -78 C până la temperatura
9 de reflux a solventului folosit și de preferință de la -10 până la 30°C, timp de 10 min până la
10 24 h.

11 Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1n-4] dintr-un
12 compus reprezentat prin formula generală [1n-5] poate fi realizată în același mod ca acela
13 din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1a-2] dintr-un
14 compus reprezentat prin formula generală [1a-1] în procesul A de producere. Atunci când
15 substituentul R^{4n} sau R^{16} are o grupare protectoare, reacția poate fi realizată printr-un
16 procedeu convențional, în timpul deprotejării corespunzătoare a substituentului.

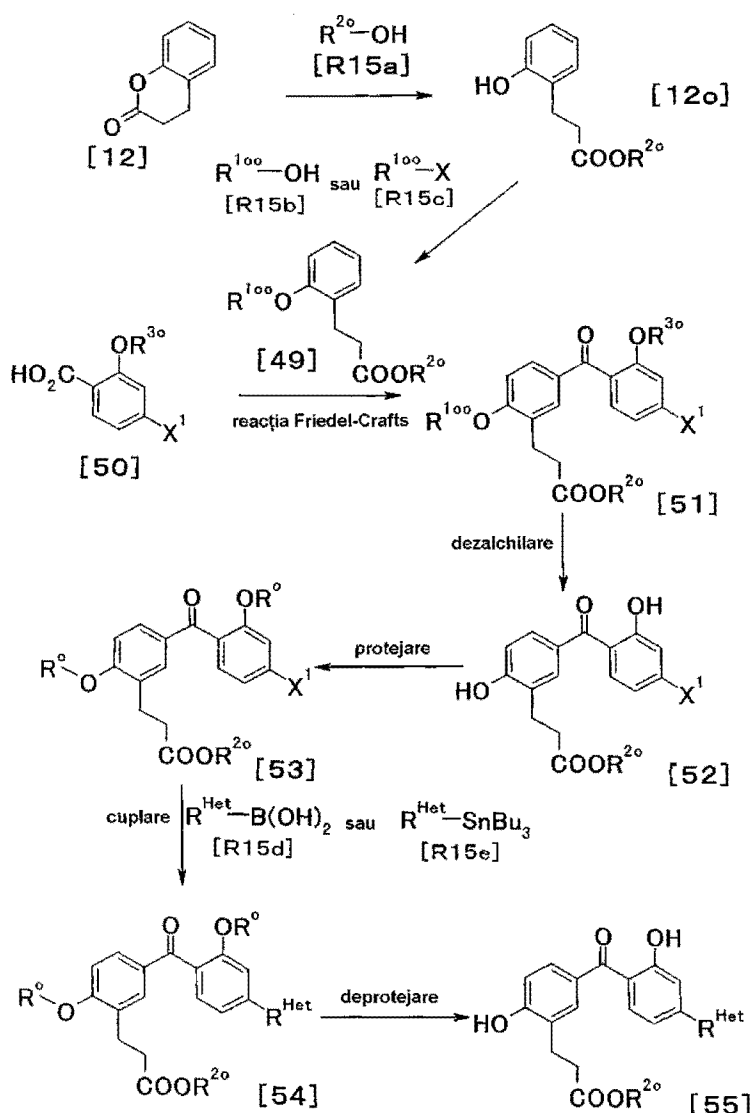
17

18 Procesul O de producere

19

Formula 18

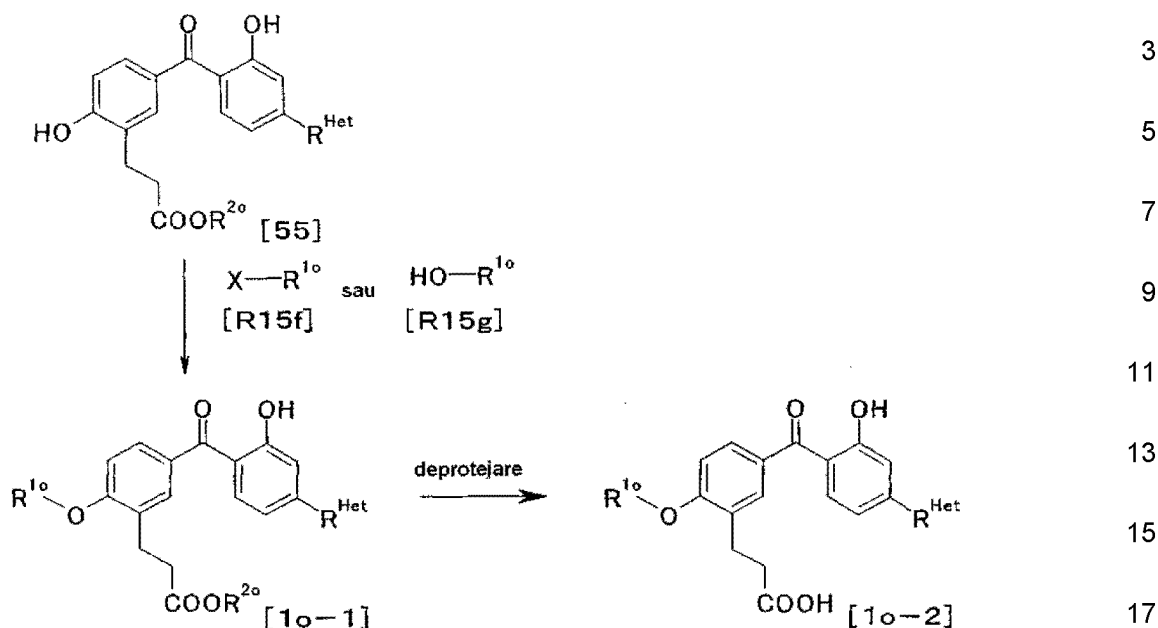
20



47

RO 123430 B1

Formula 19



în care R^{2o} reprezintă o grupare carboxil-protectoare; R^{1o} are aceeași semnificație ca R^{1a} ; R^{1oo} și R^{3o} sunt un alchil substituit opțional; R^o este o grupare fenol-protectoare; R^{Het} este un heterocicil substituit opțional; X^1 este o grupare detașabilă; iar X are aceeași semnificație ca mai sus.

Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [12o] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [12] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [12d] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [12] în procesul D de producere.

Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [49] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [12o] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [13] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [12d] în procesul D de producere.

Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [51] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [50] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [15] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [14] în procesul D de producere.

Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [52] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [51] poate fi realizată în același mod ca acela din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [9] dintr-un compus reprezentat prin formula generală [8] în procesul B de producere.

Un compus reprezentat prin formula generală [52] poate fi obținut dintr-un compus reprezentat prin formula generală [50] nu prin izolarea unui compus reprezentat prin formula generală [51] ci prin realizarea în mod continuu a reacției Friedel-Crafts și a reacției de dezalchilare.

Un compus reprezentat prin formula generală [53] poate fi obținut, de exemplu, prin procesul descris de Greene și colab, „Grupări protectoare în sinteza organică”, a treia ediție, 1999, pag. 249 - 280,

În mod special, atunci când R^o este de exemplu o grupare acetyl, un compus reprezentat prin formula generală [53] poate fi obținut prin reacția unui compus reprezentat prin formula generală [52] cu anhidrida acetică, în prezența unei baze.

În această reacție, anhidrida acetică poate fi folosită drept solvent; totuși, atunci când este folosit un oricare alt solvent, cantitatea de anhidridă acetică folosită poate fi de 2 la 3 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [52] și de preferință de 2 la 3 ori un

RO 123430 B1

1 mol al acestuia. Bazele folosite în această reacție includ, de exemplu, amine organice, cum
ar fi dimetilaminopiridina, trietilamina, piridina și N-metilmorfolina; și carbonați de metale
3 alcaline, cum ar fi carbonatul de potasiu și carbonatul de sodiu. Cantitatea de bază folosită
poate fi de 2 la 10 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [52] și de
5 preferință de 2 la 3 ori un mol al acestuia. Solvenții folosiți în această reacție nu sunt limitați
la vreunii specifici atâta timp cât nu afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de
7 exemplu, nitrili, cum ar fi acetonitrilul; hidrocarburi aromatice, cum ar fi benzenul, toluenul și
xilenul; eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul, tetrahidrofuranul, anisolul, dietilen glicol dietil eterul și
9 dimetil celosolvul; hidrocarburi alifatiche, cum ar fi hexanul și ciclohexanul; hidrocarburi
halogenate, cum ar fi cloroformul și clorura de metilen; esteri, cum ar fi acetatul de metil și
11 acetatul de etil; amide, cum ar fi N,N-dimetilformamida și N,N-dimetilacetamida; și sulfoxizi,
cum ar fi dimetil sulfoxidul. Acești solvenți pot fi folosiți în mod independent sau sub forma
13 unui amestec de două sau mai multe tipuri.

În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată de la -20 până la 200°C și de
15 preferință de la 0 până la 100°C, timp de 5 min până la 24 h.

Atunci când R° este de exemplu o grupare tetrahidropiranil, un compus reprezentat
17 prin formula generală [53] poate fi obținut prin reacția unui compus reprezentat prin formula
generală [52] cu 3,4-dihidro-2H-piranul, în prezența unui catalizator.

19 Cantitatea de catalizator folosită în această reacție poate fi de 2 la 20 de ori un mol
de compus reprezentat prin formula generală [52] și de preferință de 2 la 5 ori un mol al
21 acestuia. Catalizatorii folosiți în această reacție includ, de exemplu, acizi, cum ar fi clorura
uscată de hidrogen și acidul p-toluensulfonic; și săruri, cum ar fi p-toluensulfonatul de
23 piridiniu. Cantitatea de catalizator folosită poate fi de 0,01 la 10 ori un mol de compus
reprezentat prin formula generală [52] și de preferință de 0,05 la 3 ori un mol al acestuia.
25 Solvenții folosiți în această reacție nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp cât nu
afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, hidrocarburi aromatice, cum
27 ar fi benzenul, toluenul și xilenul; eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul, tetrahidrofuranul, anisolul,
dietilen glicol dietil eterul și dimetil celosolvul; esteri, cum ar fi acetatul de metil și acetatul de
29 etil; nitrili, cum ar fi acetonitrilul; amide, cum ar fi N,N-dimetilformamida și N,N-dimetil-
acetamida; și hidrocarburi halogenate, cum ar fi cloroformul și clorura de metilen. Acești
31 solvenți pot fi folosiți în mod independent sau sub forma unui amestec de două sau mai
multe tipuri.

În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată de la 0 până la 100°C și de
33 preferință de la 0 până la 50°C, timp de 10 min până la 24 h.

35 Un compus reprezentat prin formula generală [54] poate fi obținut, de exemplu, prin
procesul descris în *Tetrahedron Letters*, vol. 28, pag. 5093-5096, 1987.

37 În mod special, un compus reprezentat prin formula generală [54] poate fi obținut prin
reacția unui compus reprezentat prin formula generală [53] cu un compus reprezentat prin
39 formula generală [R15d], în prezența unei baze și a unui compus de coordonare cu paladiu
drept catalizator.

41 Compușii de coordonare cu paladiu folosiți în această reacție includ, de exemplu,
tetrachis(trifenilfosfină)paladiu(0), clorura de bis(trifenilfosfin)paladiu(M), benzil (cloro) bis
43 (trifenilfosfină) paladiu (II) și acetatul de paladiu(II). Cantitatea de catalizator folosită poate
fi de 0,001 la 1 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [53] și de preferință
45 de 0,01 la 0,1 ori un mol al acestuia. Bazele folosite în această reacție includ, de exemplu,
carbonați de alcalii, cum ar fi hidrogencarbonatul de sodiu și carbonatul de sodiu; hidroxizi
47 de alcalii, cum ar fi hidroxidul de sodiu și hidroxidul de potasiu; alcoxizi de metale alcaline,
cum ar fi metoxidul de sodiu și terț-butoxidul de sodiu; și baze organice, cum ar fi trietilamina
49 și piridina. Cantitatea de bază folosită poate fi de 1 la 10 ori un mol de compus reprezentat
prin formula generală [53] și de preferință de 2 la 4 ori un mol al acestuia. Solvenții folosiți
51 în această reacție nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp cât nu afectează în mod

RO 123430 B1

advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, hidrocarburi aromatice, cum ar fi benzenul, toluenul și xilenul; eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul și tetrahidrofuranul; hidrocarburi halogenate, cum ar fi cloroformul și clorura de metilen; alcooli, cum ar fi metanolul și etanolul; esteri, cum ar fi acetatul de etil; amide, cum ar fi N,N-dimetilformamida; sulfoxizi, cum ar fi dimetil sulfoxidul; și apa. Acești solvenți pot fi folosiți în mod independent sau sub forma unui amestec de două sau mai multe tipuri.

În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată de la 20°C până la temperatura de reflux a solventului folosit și de preferință de la 30 până la 120°C, timp de 30 min până la 72 h, de preferință 30 min până la 5 h.

Un compus reprezentat prin formula generală [54] poate fi obținut, de exemplu, prin procesul descris în *Nippon Kagaku Kaishi*, nr. 3, pag. 520-526, 1985.

În mod special, un compus reprezentat prin formula generală [54] poate fi obținut și prin reacția unui compus reprezentat prin formula generală [53] cu un compus reprezentat prin formula generală [R15e] în prezența sau în absența unui compus de coordonare cu paladiu drept catalizator.

Compușii de coordonație cu paladiu folosiți în această reacție includ, de exemplu, tetrachis(trifenilfosfină)paladiu(0), clorura de bis(trifenilfosfină)paladiu(II), benzil (cloro) bis(trifenilfosfină) paladiu (II) și acetatul de paladiu(II). Cantitatea de catalizator folosită poate fi de 0,001 la 1 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [53] și de preferință de 0,01 la 0,1 ori un mol al acestuia. Solvenții folosiți în această reacție nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp cât nu afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, hidrocarburi aromatice, cum ar fi benzenul, toluenul și xilenul; eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul și tetrahidrofuranul; hidrocarburi halogenate, cum ar fi cloroformul și clorura de metilen; alcooli, cum ar fi metanolul și etanolul; esteri, cum ar fi acetatul de etil; amide, cum ar fi N,N-dimetilformamida; și sulfoxizi, cum ar fi dimetil sulfoxidul. Acești solvenți pot fi folosiți în mod independent sau sub forma unui amestec de două sau mai multe tipuri.

În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată de la 20°C până la temperatura de reflux a solventului folosit și de preferință de la 30 până la 120°C, timp de 30 min până la 72 h, de preferință de la 30 min până la 5 h.

Un compus reprezentat prin formula generală [55] poate fi obținut dintr-un compus reprezentat prin formula generală [54] prin realizarea deprotejării obișnuite.

În mod special, atunci când R^o al unui compus reprezentat prin formula generală [54] este acetil, un compus reprezentat prin formula generală [55] poate fi obținut prin deprotejarea substituentului protejat cu R^o, în prezența unei baze.

Bazele folosite în această reacție includ, de exemplu, carbonați de metale alcaline, cum ar fi carbonatul de potasiu și carbonatul de sodiu; și alcoxizi de metale alcaline, cum ar fi tert-butoxidul de potasiu și metoxidul de sodiu. Cantitatea de bază folosită poate fi de 2 la 10 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [54] și de preferință de 2 la 3 ori un mol al acestuia. Solvenții folosiți în această reacție nu sunt limitați la vreunii specifici itâta timp cât nu afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, hidrocarburi aromatice, cum ar fi benzenul, toluenul și xilenul; eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul și tetrahidrofuranul; hidrocarburi halogenate, cum ar fi cloroformul și clorura de metilen; alcooli, cum ar fi metanolul și etanolul; esteri, cum ar fi acetatul de etil; amide, cum ar fi N,N-dimetilformamida; și sulfoxizi, cum ar fi dimetil sulfoxidul. Acești solvenți pot fi folosiți în mod independent sau sub forma unui amestec de două sau mai multe tipuri.

În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată de la -10 până la 100°C și de preferință de la 0 până la 30°C, timp de 5 min până la 24 h, de preferință de la 10 min până la 10 h.

Atunci când R^o al unui compus reprezentat prin formula generală [54] este de exemplu tetrahidrofuranul, eliminarea acestuia poate fi realizată în prezența unui acid. Acizii folosiți în această reacție includ, de exemplu, acizi minerali, cum ar fi acidul clorhidric; și acizi

RO 123430 B1

1 organici, cum ar fi acidul p-toluensulfonic și acidul oxalic. Cantitatea de acid folosită poate
fi de 0,01 la 100 de ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [54] și de
3 preferință de 0,05 la 10 ori un mol al acestuia. Solvenții folosiți în această reacție nu sunt
limitați la vreunii specifici atâta timp cât nu afectează în mod advers reacția. Aceștia includ,
5 de exemplu, hidrocarburi aromatice, cum ar fi benzenul, toluenul și xilenul; eteri, cum ar fi
1,4-dioxanul, tetrahidrofuranul, anisolul, dietilen glicol dietil eterul și dimetil celosolvul; alcooli,
7 cum ar fi metanolul și etanolul; esteri, cum ar fi acetatul de butii și acetatul de etil; nitrili, cum
ar fi acetonitrilul; amide, cum ar fi N,N-dimetilformamida și N,N-dimetilacetamida; hidro-
9 carburi halogenate, cum ar fi cloroformul și clorura de metilen; și apa. Acești solvenți pot fi
folosiți în mod independent sau sub forma unui amestec de două sau mai multe tipuri.

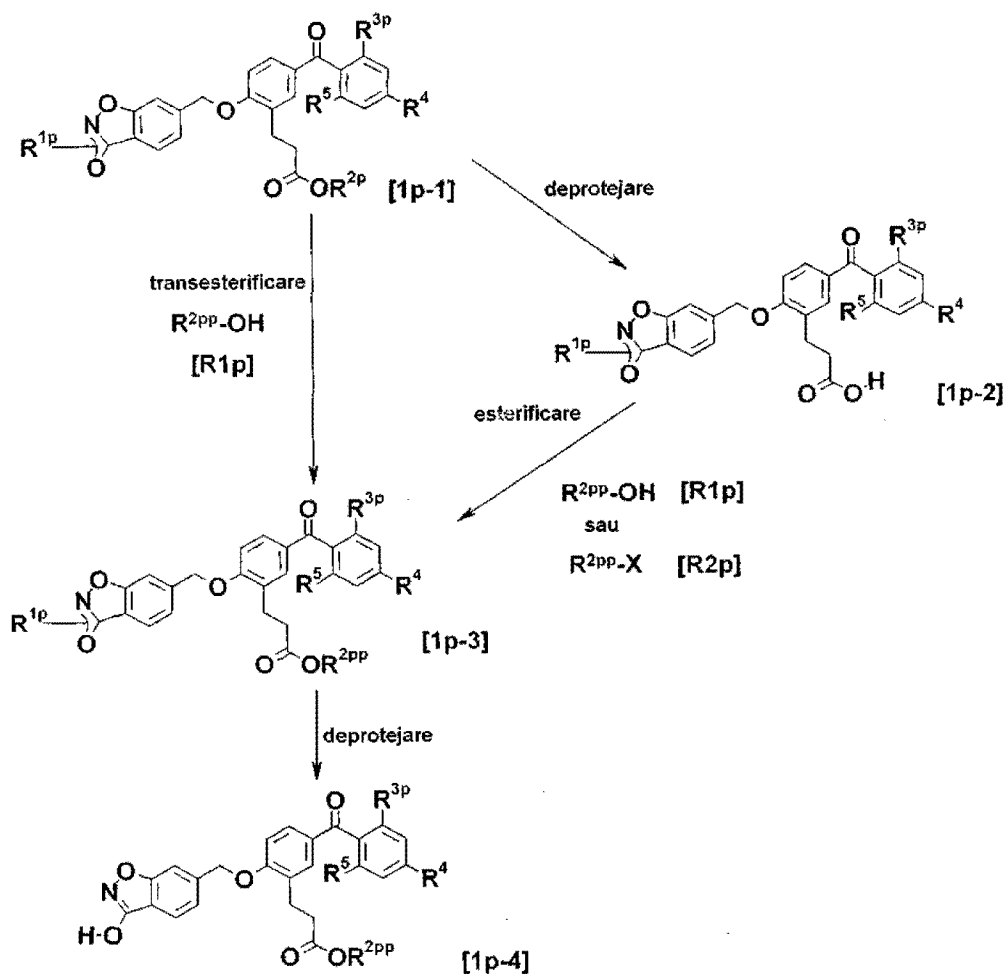
11 În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată de la 0°C până la temperatura de
reflux a solventului folosit și de preferință de la 5 până la 100°C, timp de 10 min până la 24 h.

13 Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1o-1] dintr-un
compus reprezentat prin formula generală [55] poate fi realizată în același mod ca acela din
15 reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [5] dintr-un compus
reprezentat prin formula generală [3] în procesul A de producere.

17 Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1o-2] dintr-un
compus reprezentat prin formula generală [1o-1] poate fi realizată în același mod ca acela
19 din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1a-2] dintr-un
compus reprezentat prin formula generală [1a-1] în procesul A de producere. Atunci când
21 substituentul R^{1o} sau R^{Het} are o grupare protectoare, reacția poate fi realizată printr-un
procedeu convențional, în timpul deprotejării corespunzătoare a substituentului.

23 Procesul P de producere

25 Formula 20



RO 123430 B1

în care R ^{1p} reprezintă o grupare hidroxil-protectoare sau amino-protectoare; R ^{2p} și R ^{2pp} reprezintă fiecare un alchil substituit opțional; R ^{3p} este hidrogen, halogen, ciano, nitro, hidroxil protejat opțional, amino, mercapto, carbonil opțional protejate sau alchil, alchenil, cicloalchil, aril, aralchil, alcoxi, ariloxi, acil, alchiltio, alchilsulfonil, alchilsulfonil, alchilamino, acilamino, alchilsulfonilamino, arilsulfonilamino, sau heterociclii substituie opțional; R ⁴ , R ⁵ și X au aceeași semnificație ca mai sus (R ^{1p} reprezintă o grupare substituită pentru oxigenul dintr-o grupare hidroxil ca substituent al benzizoxazolei sau al azotului din benzizoxazolă).	1
Un compus reprezentat prin formula generală [1p-2] poate fi obținut prin supunerea unui compus reprezentat prin formula generală [1p-1] unei reacții de deprotejare, cum ar fi hidroliza (1) cu un acid sau o bază, dezalchilarea (2) cu o sare sau dezalchilarea reductivă (3) care include reacția de adiție de hidrogen cu catalizator metallic.	3
Acizii folosiți în reacția (1) includ, de exemplu, acizi minerali, cum ar fi acidul clorhidric, acidul sulfuric și acidul bromhidric; acizi organici, cum ar fi acidul formic și acidul trifluoroacetic; și acizi Lewis, cum ar fi clorura de aluminiu și iodura de trimetilsilil. Cantitatea de acid folosită în această reacție poate fi de 1 la 100 de ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [1p-1] și de preferință de 1 la 10 ori un mol al acestuia.	5
Bazele folosite în reacția (1) includ, de exemplu, hidroxi de alcalii, cum ar fi hidroxidul de sodiu, hidroxidul de potasiu și hidroxidul de litiu; alcoxizi de metale alcaline, cum ar fi metoxidul de sodiu, etoxidul de sodiu și terț-butoxidul de potasiu; carbonați de metale alcaline, cum ar fi carbonatul de potasiu și carbonatul de sodiu; și fluorura de tetrabutilamoniu. Cantitatea de bază folosită în această reacție poate fi de 1 la 100 de ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [1p-1] și de preferință de 1 la 10 ori un mol al acestuia.	7
Sărurile folosite în reacția (2) includ, de exemplu, iodura de litiu și clorura de sodiu. Cantitatea de sare folosită în această reacție poate fi de 1 la 100 de ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [1p-1] și de preferință de 1 la 10 ori un mol al acestuia.	9
Catalizatorii folosiți în reacția (3) includ, de exemplu, carbon paladiu, negrul de paladiu și hidroxidul de paladiu. Cantitatea de catalizator folosită poate fi de 0,1 la 100% (g/g) din greutatea compusului reprezentat prin formula generală [1p-1] și de preferință de 1 la 50% (g/g) din greutatea acestuia.	11
Agenții reducători folosiți în reacția (3) includ, de exemplu, hidrogenul, acidul formic, ciclohexanul și zincul. Cantitatea de agent reducător folosită în această reacție poate fi de 1 la 100 de ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [1p-1] și de preferință de 1 la 10 ori un mol al acestuia.	13
Solvenții folosiți în această reacție nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp cât nu afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, alcoolii, cum ar fi metanolul, etanolul și alcoolul de izopropil; eteri, cum ar fi tetrahidrofuranul, dietil eterul, 1,4-dioxanul și anisolul; hidrocarburi halogenate, cum ar fi clorura de metilen, cloroformul și tetraclorura de carbon; nitrili, cum ar fi acetonitrilul; hidrocarburi alifatiche, cum ar fi n-hexanul și ciclohexanul; esterii, cum ar fi acetatul de etil; hidrocarburi aromatice, cum ar fi toluenul, benzenul și xilenul; sulfoxidul de dimetil, N,N-dimetilformamida, nitrometanul, piridina și apa. Acești solvenți pot fi folosiți în mod independent sau sub forma unui amestec de două sau mai multe tipuri.	15
În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată de la -78 până la 100°C și de preferință de la 0 până la 80°C, timp de 10 min până la 24 h.	17
Un compus reprezentat prin formula generală [1p-3] poate fi obținut supunând esterificării un compus reprezentat prin formula generală [1p-2].	19
Acest lucru poate fi realizat folosindu-se o reacție obișnuită de esterificare, iar procesele de esterificare includ, de exemplu, procesele (1) în care sunt folosiți un catalizator acid și un aditiv, (2) în care esterificarea este realizată via clorură acidă în prezența sau	21

RO 123430 B1

1 absența unui catalizator, (3) în care esterificarea este realizată via anhidridă acidă în
prezența sau absența unei baze, (4) în care se folosesc o bază și un compus reprezentat
3 prin formula generală [R2p] și (5) în care un compus reprezentat prin formula generală [R1p]
este supus unei reacții de condensare împreună cu un agent de condensare și un aditiv.

5 Catalizatorii acizi folosiți în reacția (1) includ, de exemplu, acidul clorhidric, acidul
sulfuric, acidul bromhidric, clorura de trimetilsilil, clorura de aluminiu, trifluorura de bor și
7 acidul trifluoroacetic. Cantitatea de catalizator acid folosită în reacție poate fi de 0,01 la 100
de ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [1p-2] și de preferință de 0,5 la
9 50 de ori un mol al acestuia. Aditivii folosiți în reacție includ, de exemplu, 2,2-
dimetoxipropanul și etil ortoformatul. Cantitatea de aditiv folosit în reacție poate fi de 0,1 la
11 100 de ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [1p-2] și de preferință de 1
la 50 de ori un mol al acestuia.

13 Compușii reprezentați prin formula generală [R1p] includ, de exemplu, metanolul,
etanolul, alcoolul de benzil, N-(2-hidroxiethyl)morfolina și 4-hidroximetil-5-metil-1,3-dioxol-2-
15 ona. Acești compuși pot fi folosiți drept solvent, într-o cantitate corespunzătoare; totuși,
atunci când este folosit un oricare alt solvent, cantitatea de un asemenea compus folosită
17 poate fi de 1 la 100 de ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [1p-2] și de
preferință de 1 la 50 de ori un mol al acestuia.

19 Solvenții folosiți în reacția (1) nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp cât nu
afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, hidrocarburi aromatice, cum
21 ar fi benzenul, toluenul și xilenul; eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul, tetrahidrofuranul, anisolul,
dietilen glicol dietil eterul și dimetil celosolvul; esterii, cum ar fi acetatul de metil și acetatul de
23 etil; nitrili, cum ar fi acetonitrilul; amide, cum ar fi N,N-dimetilformamida; hidrocarburi
halogenate, cum ar fi cloroformul și clorura de metilen; și sulfoxizi, cum ar fi dimetil sulfoxidul.
25 În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată de la 0 până la 200°C și de preferință de
la 5 până la 100°C, timp de 10 min până la 24 h.

27 Agenții carboxilici activare folosiți în reacția (2) includ, de exemplu, clorura de oxalil și clorura
de tionil. Cantitatea de agent folosită în reacție poate fi de 1 la 10 ori un mol de compus
29 reprezentat prin formula generală [1p-2] și de preferință de 1 la 5 de ori un mol al acestuia.

Catalizatorii folosiți în reacția (2), în funcție de necesitățile survenite, includ, de
31 exemplu, N,N-dimetilformamida, iar cantitatea de catalizator folosită în reacție poate fi de
0,001 la 1 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [1p-2] și de preferință de
33 0,01 la 0,5 ori un mol al acestuia.

Solvenții folosiți în reacția (2) nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp cât nu
35 afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, hidrocarburi aromatice, cum
ar fi benzenul, toluenul și xilenul; eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul, tetrahidrofuranul, anisolul,
37 dietilen glicol dietil eterul și dimetil celosolvul; esterii, cum ar fi acetatul de metil și acetatul de
etil; nitrili, cum ar fi acetonitrilul; amide, cum ar fi N,N-dimetilformamida; și hidrocarburi
39 halogenate, cum ar fi cloroformul și clorura de metilen. În mod obișnuit, această reacție poate
fi efectuată de la 0 până la 200°C și de preferință de la 5 până la 100°C, timp de 10 min până
41 la 24 h.

43 Agenții de activare folosiți în reacția (3) includ, de exemplu, anhidrida acetică
cloroformatul de etil, iar cantitatea de agent de activare folosită în reacție poate fi de 1 la 10
ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [1p-2] și de preferință de 1 la 5 ori
45 un mol al acestuia.

Bazele folosite în reacția (3), în funcție de necesitățile survenite, includ, de exemplu,
47 amine organice, cum ar fi dimetilaminopiridina, trietilamina, piridina, N-metilmorfolina și N-
etil-diizopropilamina; și carbonați de metale alcaline, cum ar fi carbonatul de potasiu și

RO 123430 B1

carbonatul de sodiu. Cantitatea de bază folosită poate fi de 1 la 10 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [1p-2] și de preferință de 1 la 5 ori un mol al acestuia. Solvenții folosiți în această reacție nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp cât nu afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, hidrocarburi aromatice, cum ar fi benzenul, toluenul și xilenul; eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul, tetrahidrofuranul, anisolul, dietilen glicol dietil eterul și dimetil celosolvul; esteri, cum ar fi acetatul de metil și acetatul de etil; nitrili, cum ar fi acetonitrilul; amide, cum ar fi N,N-dimetilformamida; și hidrocarburi halogenate, cum ar fi cloroformul și clorura de metilen. În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată de la 0 până la 200°C și de preferință de la 5 până la 100°C, timp de 10 min până la 24 h.

Bazele folosite în reacția (4) includ, de exemplu, amine organice, cum ar fi dimetilaminopiridina, trietilamina, piridina și N-metilmorfolina; și carbonați de metale alcaline, cum ar fi carbonatul de potasiu și carbonatul de sodiu. Cantitatea de bază folosită poate fi de 0,5 la 10 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [1p-2] și de preferință de 1 la 5 ori un mol al acestuia.

Compușii reprezentați prin formula generală [R2p] folosiți în reacția (4) includ, de exemplu, iodura de metil, iodura de etil, bromura de benzil, iodura de etil carbonat 1 -etil, 4-bromometil-5-metil-1,3-dioxol-ona, N-(2-cloroetil)morfolina și clorometil pivalatul. Cantitatea de asemenea compus folosită poate fi de 0,5 la 10 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [1p-2] și de preferință de 1 la 3 ori un mol al acestuia.

Solvenții folosiți în reacția (4) nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp cât nu afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, hidrocarburi aromatice, cum ar fi benzenul, toluenul și xilenul; eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul, tetrahidrofuranul, anisolul, dietilen glicol dietil eterul și dimetil celosolvul; esteri, cum ar fi acetatul de metil și acetatul de etil; nitrili, cum ar fi acetonitrilul; amide, cum ar fi N,N-dimetilformamida; și hidrocarburi halogenate, cum ar fi cloroformul și clorura de metilen; și sulfoxizi, cum ar fi sulfoxidul de dimetil. În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată de la 0 până la 200°C și de preferință de la 5 până la 100°C, timp de 10 min până la 24 h.

Agenții de condensare folosiți în reacția (5) includ, de exemplu, 1,1'-carbonil-diimidazola, N,N'-diclohexilcarbodiimida, diizopropilcarbodiimida, N-etil-N'-3-dimetilamino-propilcarbodiimida, diizopropil azodicarboxilatul și difenilfosforil azida. Aditivii folosiți în reacția (5) includ, de exemplu, 1-hidroxibenzotriazola, trifenilfosfina și N-hidroxisuccinimida.

Cantitățile de compus reprezentat prin formula generală [R1p], de agent de condensare și de aditiv folosite în reacția (5) pot fi fiecare de 0,01 la 10 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [1p-2] și de preferință de 1 la 3 ori un mol al acestuia.

Solvenții folosiți în reacția (5) nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp cât nu afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, hidrocarburi aromatice, cum ar fi benzenul, toluenul și xilenul; eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul, tetrahidrofuranul, anisolul, dietilen glicol dietil eterul și dimetil celosolvul; esteri, cum ar fi acetatul de metil și acetatul de etil; nitrili, cum ar fi acetonitrilul; amide, cum ar fi N,N-dimetilformamida; hidrocarburi halogenate, cum ar fi cloroformul și clorura de metilen; și sulfoxizi, cum ar fi sulfoxidul de dimetil. În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată de la 0 până la 200°C și de preferință de la 5 până la 100°C, timp de 10 min până la 24 h.

Un compus reprezentat prin formula generală [1p-3] poate fi de asemenea obținut dintr-un compus reprezentat prin formula generală [1p-1] prin realizarea în mod continuu a deprotejării și a esterificării.

RO 123430 B1

1 Un compus reprezentat prin formula generală [1p-3] poate fi de asemenea obținut
prin reacția unui compus reprezentat prin formula generală [1p-1] cu un compus reprezentat
3 prin formula generală [R1p], în prezența unui acid sau a unei baze.

Compușii reprezentați prin formula generală [R1p] includ, de exemplu, metanolul,
5 etanolul, alcoolul de benzil, N-(2-hidroxietil)morfolina și 4-hidroximetil-5-metil-1,3-dioxol-2-
ona. Acești compuși pot fi folosiți drept solvent, într-o cantitate corespunzătoare; totuși,
7 atunci când este folosit un oricare alt solvent, cantitatea de un asemenea compus folosită
poate fi de 1 la 100 de ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [1p-1] și de
9 preferință de 1 la 50 de ori un mol al acestuia.

Acizii folosiți în această reacție includ, de exemplu, acidul clorhidric, acidul sulfuric,
11 acidul p-toluensulfonic, clorura de trimetilsilil și trifluorura de bor. Cantitatea de acid folosită
în reacție poate fi de 0,01 la 100 de ori un mol de compus reprezentat prin formula generală
13 [1p-1] și de preferință de 0,1 la 10 ori un mol al acestuia.

Bazele folosite în această reacție includ, de exemplu, alcoxizi de metale alcaline, cum
15 ar fi metoxidul de sodiu, etoxidul de sodiu și terț-butoxidul de potasiu; amine organice, cum
ar fi dimetilaminopiridina, trietilamina și piridina; hidruri de metale alcaline, cum ar fi hidrura
17 de sodiu; și carbonați de metale alcaline, cum ar fi carbonatul de potasiu și carbonatul de
sodiu. Cantitatea de bază folosită poate fi de 1 la 100 de ori un mol de compus reprezentat
19 prin formula generală [1p-1] și de preferință de 1 la 10 ori un mol al acestuia.

Solvenții folosiți în această reacție nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp cât nu
21 afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, hidrocarburi aromatice, cum
ar fi benzenul, toluenul și xilenul; eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul, tetrahidrofuranul, anisolul,
23 dietilen glicol dietil eterul și dimetil celosolvul; nitrili, cum ar fi acetonitrilul; amide, cum ar fi
N,N-dimetilformamida; hidrocarburi halogenate, cum ar fi cloroformul și clorura de metilen;
25 și sulfoxizi, cum ar fi sulfoxidul de dimetil. Acești solvenți pot fi folosiți în mod independent
sau sub forma unui amestec de două sau mai multe tipuri.

În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată de la -50 până la 200°C și de preferință
27 de la -30 până la 150°C, timp de 10 min până la 24 h.

Un compus reprezentat prin formula generală [1p-4] poate fi obținut dintr-un compus
reprezentat prin formula generală [1p-3] prin realizarea unei reacții obișnuite de deprotejare.

De exemplu, atunci când R^{1p} al unui compus reprezentat prin formula generală [1p-3]
31 este terț-butoxicarbonilul, deprotejarea poate fi realizată în prezența unui acid. Acizii folosiți
în această reacție includ, de exemplu, acizi minerali, cum ar fi acidul clorhidric și acidul
33 sulfuric; și acizi organici, cum ar fi acidul metansulfonic, acidul p-toluensulfonic, acidul acetic
și acidul trifluoroacetic. Cantitatea de acid folosită în reacție poate fi de 0,01 la 100 de ori un
35 mol de compus reprezentat prin formula generală [1p-3] și de preferință de 1 la 10 ori un mol
al acestuia. Solvenții folosiți în această reacție nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp
37 cât nu afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, hidrocarburi aromatice,
cum ar fi benzenul, toluenul și xilenul; eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul, tetrahidrofuranul, anisolul,
39 dietilen glicol dietil eterul și dimetil celosolvul; alcooli, cum ar fi metanolul, etanolul și alcoolul
de izopropil; esteri, cum ar fi acetatul de butil și acetatul de etil; nitrili, cum ar fi acetonitrilul;
41 amide, cum ar fi N,N-dimetilformamida și N,N-dimetilacetamida; hidrocarburi halogenate,
cum ar fi cloroformul și clorura de metilen; și apă. Acești solvenți pot fi folosiți în mod
43 independent sau sub forma unui amestec de două sau mai multe tipuri. În mod obișnuit,
această reacție poate fi efectuată de la 0°C până la temperatura de reflux a solventului folosit
45 și de preferință de la 0 până la 120°C, timp de 10 min până la 24 h.

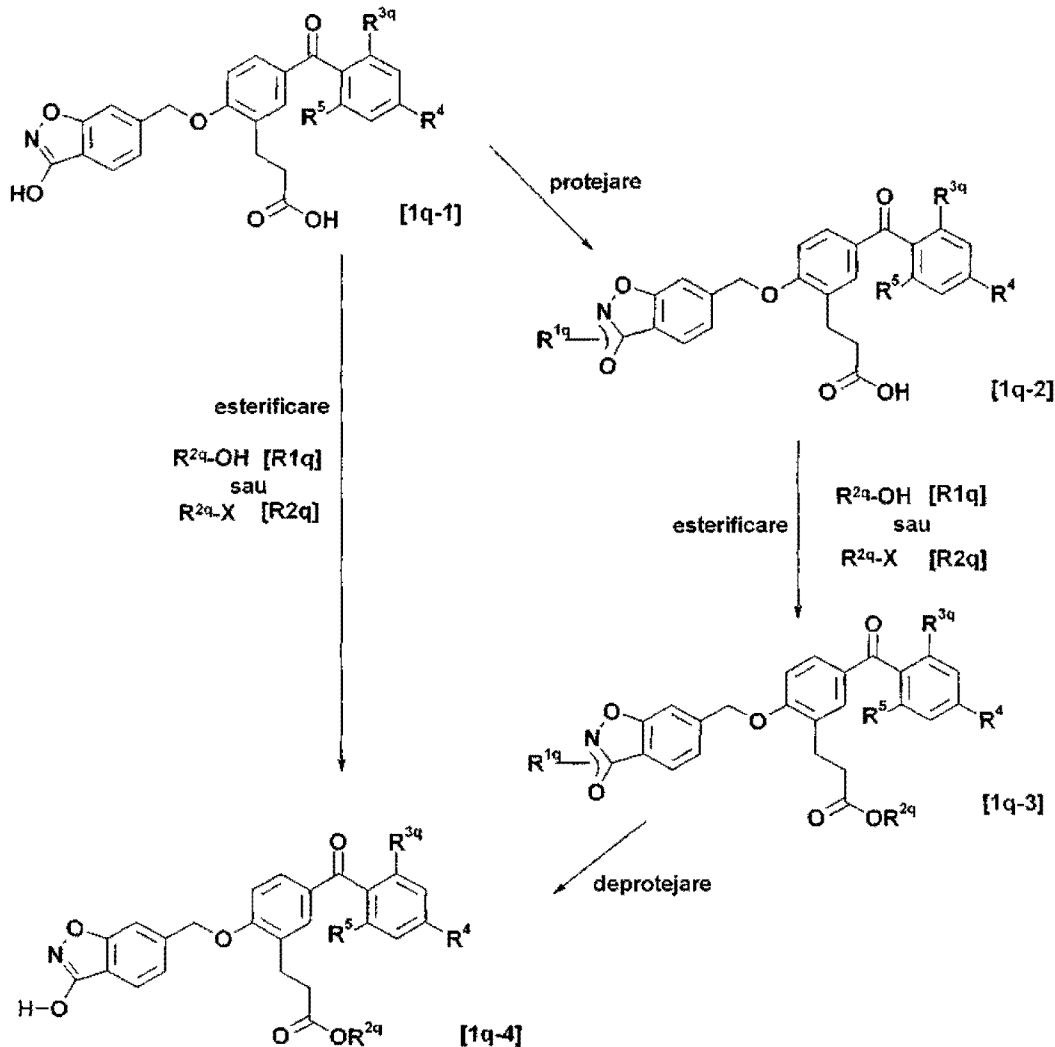
De exemplu, atunci când R^{1p} al unui compus reprezentat prin formula generală [1p-3]
47 este metoximetilul sau tritolul, deprotejarea poate fi realizată în prezența unui acid. Acizii
49 folosiți în această reacție includ, de exemplu, acizi minerali, cum ar fi acidul clorhidric și
acidul sulfuric; și acizi organici, cum ar fi acidul metansulfonic, acidul p-toluensulfonic, acidul
51 acetic și acidul trifluoroacetic. Cantitatea de acid folosită în reacție poate fi de 0,01 la 100 de
ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [1p-3] și de preferință de 1 la 10 ori

un mol al acestuia. Solvenții folosiți în această reacție nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp cât nu afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, hidrocarburi aromatice, cum ar fi benzenul, toluenul și xilenul; eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul, tetrahidrofuranul, anisolul, dietilen glicol dietil eterul și dimetil celosolvul; alcooli, cum ar fi metanolul, etanolul și alcoolul de izopropil; esteri, cum ar fi acetatul de butii și acetatul de etil; nitrili, cum ar fi acetonitrilul; amide, cum ar fi N,N-dimetilformamida și N,N-dimetilacetamida; hidrocarburi halogenate, cum ar fi cloroformul și clorura de metilen; și apă. Acești solvenți pot fi folosiți în mod independent sau sub forma unui amestec de două sau mai multe tipuri. În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată de la 0°C până la temperatura de reflux a solventului folosit și de preferință de la 0 până la 120°C, timp de 10 min până la 24 h.

Un compus reprezentat prin formula generală [1p-4] poate fi de asemenea obținut dintr-un compus reprezentat prin formula generală [1p-2] prin realizarea în mod continuu a reacțiilor de esterificare și de deprotezare.

Procesul Q de producere

Formula 21



în care R^{1q} are aceeași semnificație ca R^{1p}; R^{2q} are aceeași semnificație ca R^{2p}; R^{3q} are aceeași semnificație ca R^{3p}; și R⁴, R⁵ și X au aceeași semnificație ca mai sus (R^{1q} reprezintă o grupare substituită pentru oxigenul dintr-o grupare oxo ca substituent al benzioxazolei sau al azotului din benzioxazolă).

RO 123430 B1

1 Un compus reprezentat prin formula generală [1q-2] poate fi obținut, de exemplu, prin
procesul descris de Greene și colab., „Grupări protectoare în sinteza organică”, a treia ediție,
3 1999, pag. 17 - 292, 494 - 653.

În mod special, atunci când R^{1q} este de exemplu o grupare tritol, un compus
5 reprezentat prin formula generală [1q-2] poate fi obținut prin reacția unui compus reprezentat
prin formula generală [1q-1] cu clorura de tritol, în prezența unei baze. Cantitatea de clorură
7 de tritol folosită poate fi de 1 la 10 ori un mol de compus reprezentat prin formula generală
[1q-1] și de preferință de 1 la 3 ori un mol al acestuia.

9 Bazele folosite în această reacție includ, de exemplu, amine organice, cum ar fi
dimetilaminopiridina, trietilamina, piridina și N-metilmorfolina; și carbonați de metale alcaline,
11 cum ar fi carbonatul de potasiu și carbonatul de sodiu. Cantitatea de bază folosită poate fi
de 1 la 20 de ori un mol de compus reprezentat prin formula generală [1q-1] și de preferință
13 de 3 la 10 ori un mol al acestuia.

Solvenții folosiți în această reacție nu sunt limitați la vreunii specifici atâta timp cât nu
15 afectează în mod advers reacția. Aceștia includ, de exemplu, nitrili, cum ar fi acetonitrilul;
hidrocarburi aromatice, cum ar fi benzenul, toluenul și xilenul; eteri, cum ar fi 1,4-dioxanul,
17 tetrahidrofuranul, anisolul, dietilen glicol dietil eterul și dimetil celosolvul; hidrocarburi
alifatiche, cum ar fi hexanul și ciclohexanul; esteri, cum ar fi acetatul de metil și acetatul de
19 etil; amide, cum ar fi N,N-dimetilformamida și N,N-dimetilacetamida; și sulfoxizi, cum ar fi
sulfoxidul de dimetil. Acești solvenți pot fi folosiți în mod independent sau sub forma unui
21 amestec de două sau mai multe tipuri.

În mod obișnuit, această reacție poate fi efectuată de la -50 până la 150°C și de
23 preferință de la -30 până la 100°C, timp de 5 min până la 24 h.

Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1q-3] dintr-un
25 compus reprezentat prin formula generală [1q-2] poate fi realizată în același mod ca acela
din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1p-3] dintr-un
27 compus reprezentat prin formula generală [1p-2] în procesul P de producere.

Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1q-4] dintr-un
29 compus reprezentat prin formula generală [1q-1] poate fi realizată în același mod ca acela
din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1p-3] dintr-un
31 compus reprezentat prin formula generală [1p-2] în procesul P de producere.

Reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1q-4] dintr-un
33 compus reprezentat prin formula generală [1q-3] poate fi realizată în același mod ca acela
din reacția de obținere a unui compus reprezentat prin formula generală [1p-4] dintr-un
35 compus reprezentat prin formula generală [1p-3] în procesul P de producere.

În compușii folosiți în procesele de producere descrise mai sus, cei capabili de a lua
37 forma de săruri pot fi folosiți ca săruri. Asemenea săruri includ, de exemplu, aceleași săruri
așa cum s-a descris în sărurile compușilor reprezentați prin formula generală [1].

39 Atunci când sunt prezenți izomeri (de exemplu izomeri optici, izomeri geometrici și
tautomeri) în compușii folosiți în procesele de producere descrise mai sus, acești izomeri pot
41 fi de asemenea folosiți. Atunci când în compuși sunt prezenți solvați, hidrați și cristale în
diferite forme, solvații, hidrații și cristalele în diferite forme pot fi de asemenea folosiți. În
43 compușii folosiți în procesele de producere descrise mai sus, pentru cei care au substituenți
care pot fi protejați, cum ar fi cei amino, hidroxil sau carboxil, substituenții pot fi protejați
45 înainte cu grupări protectoare obișnuite și apoi pot fi deprotejați după reacție prin procese
cunoscute.

RO 123430 B1

Supunerea compușilor astfel obținuți, reprezentați prin formula generală [1], reacțiilor cunoscute, cum ar fi oxidarea, reducerea, substituția, rearanjarea, halogenarea, deshidratarea sau hidroliza, sau unei combinații a acestora, permite altor compuși reprezentați prin formula generală [1] să fie derivați. Compușii reprezentați prin formula generală [1] sau sărurile acestora pot fi izolate și purificate prin procedee convenționale, cum ar fi extracția, cristalizarea și/sau cromatografia în coloană.

Atunci când compușii acestei invenții sunt folosiți drept medicamente, aditivii folosiți în mod obișnuit la prepararea medicamentelor, cum ar fi excipienții, purtătorii și diluanții, pot fi amestecați în mod corespunzător cu compușii. Medicamentele rezultate pot fi administrate oral sau parenteral într-un dozaj sub formă de tablete, capsule, pulbere, siropuri, granule, pilule, suspensii, emulsii, soluții, preparate pe bază de pulberi, supozitoare, alifii sau injecții parenterale. Dozajul, administrarea și doza pot fi selectate corespunzător în funcție de vârsta, greutatea corporală și simptomele pacienților. Pentru adulți, acestea pot fi administrate în mod obișnuit oral sau parenteral (de exemplu injecții, infuzii filtrate sau administrarea prin rect) într-o doză zilnică de 0,1 la 100 mg/kg, în una sau mai multe porții divizate.

Metode de testare

Exemplul 1 de testare. *Efectul asupra activității de legare a AP-1 la secvența de recunoaștere a AP-1 (ELISA)*

Au fost sintetizate peptida Jun și peptida Fos cu N-terminalul lor, marcat cu biotină via reziduurile de glicină conținând un situs de legare a ADN-ului [Natura, vol. 373, 1995, pag. 257 - 261]. Fiecare peptida a fost dizolvată în soluție tampon Tris [20 mM Tris-acid clorhidric (pH 7,5), 50mM clorură de potasiu, 1 mM acid etilendiamintetraacetic, 10 mM clorură de magneziu, 1mM ditiotreitol, 0,5 M acid guanidinochlorhidric, 30% glicerol] și cantități echimolare ale soluțiilor de peptida au fost amestecate unele cu altele, pentru a fi folosite ca un complex AP-1 (peptida Fos/Jun). Complexul AP-1 a fost adăugat în cele 96 de godeuri ale unei placi ELISA, acoperite cu avidină. Placa a fost spălată, neutralizată cu albumină de ser de bovină și utilizată pentru analizele privind legarea.

Oligonucleotida dublu răscuită (22 mer), marcată cu digoxigenină care conținea secvența de legare AP-1 (3'-TGAGTCA-5'), sintetizată printr-un procedeu convențional, a fost pusă să reacționeze într-o soluție cu reacție de legare [25 mM tris-acid clorhidric (pH 7,9), 0,5 mM acid etilendiamintetraacetic, 0,05% Nonidet P-40, 10% glicerol] timp de 30 min, la temperatura camerei, în prezența sau absența probelor. După reacție, oligonucleotida marcată, nelegată a fost îndepărtată prin spălare cu soluție tampon HEPES conținând 0,05% Tween-20, Apoi, anticorpul anti-digoxigenină, marcat cu peroxidază a fost adăugat pentru a reacționa cu oligonucleotida marcată, legată la AP-1. După îndepărtarea excesului de anticorp prin spălare cu soluție tampon HEPES conținând 0,05% Tween-20, incubarea a fost dirijată o anumită perioadă cu o-fenilenă diamină drept substrat într-o soluție tampon 100 mM de acid citric (pH 5,0) conținând peroxid de hidrogen, o soluție de acid sulfuric care s-a adăugat la fiecare godeu și s-a măsurat absorbanta (492 nm). Rata de inhibare a fost calculată din absorbanta obținută la testarea legării realizată în prezența probei, față de absorbanta obținută în absența probei, care a fost 100%.

Rezultatele sunt prezentate în tabelul 12

Tabelul 12

Nr. exemplu	Concentrația (μM) la inhibiție 50%
49(47)	460
49(8)	320
49(9)	490
44	420

RO 123430 B1

Tabelul 12 (continuare)

1
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
29
31
33
35
37

Nr. exemplu	Concentrația (μM) la inhibiție 50%
49(89)	500
72(1)	240
49(56)	130
49(58)	190
49(20)	320
49(48)	310
49(12)	700
49(51)	300
49(86)	110
32(1)	310
49(1)	330
49(83)	150
49(19)	280
48	700
49(46)	320
49(29)	220
49(22)	200
49(11)	390
46	330
45	140
49(39)	360
49(40)	280
49(77)	380
49(27)	120
49(3)	240
49(16)	380
49(76)	380
35	290
49(79)	200
49(62)	580
49(87)	210
49(70)	180
47	170
49(54)	270
49(63)	260

RO 123430 B1

Exemplul 2 de testare. Artrita indusă de colagen de tip II la șoarece

S-au folosit șoareci masculi DBA/1J în vârstă de 8 săptămâni (Charles River Japonia). La o soluție de 2 mg/mL de colagen de bovină, tip II, în 0,1 mol/l de acid acetic (Koken) s-a adăugat o cantitate echimolară de adjuvant complet Freud (DIFCO) pentru prepararea unei emulsii, iar 0,2 ml de emulsie au fost injectați subcutanat în regiunea rădăcinii cozii a fiecărui șoarece. Același tratament a fost acordat la 21 de zile după inocularea inițială pentru a se induce artrita la șoareci. Compușii de testare au fost fiecare aduși în stare de suspensie într-o soluție de metilceluloză 0,5%, iar 10 mg/kg din fiecare compus de testare au administrați oral șoarecilor, odată pe zi, începând cu 21 până la 35 de zile după inocularea inițială. Unui grup de control (un grup de control negativ) i-a fost administrat în același mod soluția de metilceluloză 0,5%.

Luând nota maximă ca fiind 12, nota artritei a fost calculată pentru a se evalua severitatea artritei, care a fost evaluată în modul următor: nota 0: nici o schimbare; nota 1: umflături pe unul sau două degete de la picioare sau o ușoară umflătură în articulațiile carpiană și tarsiană; nota 2: umflături și înroșiri în mai multe articulații; nota 3: umflare extensivă peste întreaga labă din față sau din spate; și s-a calculat totalul pe cele patru labe.

La 36 de zile după inocularea inițială au fost făcute radiografiile cu raze X ale celor 4 labe, iar severitatea distrugerii oaselor a fost evaluată drept nota de distrugere a oaselor pe o scală maximă de 105 puncte, suma punctelor pentru extremități: 0 sau 0,5 puncte în conformitate cu prezența sau absența osteoporozei în articulații și în vecinătatea lor, iar pentru eroziunea oaselor, nici o schimbare la 0 puncte; „distrugere parțială a oaselor” la 1 punct și „distrugere completă a oaselor” la 2 puncte în cea de a doua până la cea de a cincea articulație interdigitală, prima până la cea de a cincea articulație metacarpiană și metatarsiană și în regiunile carpiană, tarsiană și calcanee. Rata de inhibare a fost calculată folosindu-se următoarea ecuație:

$$\text{Rata de inhibare (\%)} = 100 - (\text{nota grupului care a dat compusul de testare} / \text{nota grupului de control}) \times 100$$

Tabelul 13 prezintă Rata de inhibare a artritei și Rata de inhibare a distrugerii oaselor ale fiecărui compus de testare la 36 de zile după inocularea inițială.

Tabelul 13

Nr. exemplu	Rata de inhibare a artritei	Rata de inhibare a distrugerii oaselor
35	76	92
45	55	81
48	57	64
49(12)	50	76
54(2)	65	78
76	90	99

Compușii conform prezentei invenții vor fi acum descriși în exemplele care urmează, totuși, prezenta invenție nu este destinată pentru a fi limitată la aceste exemple. Abrevierile descrise în exemple au semnificațiile după cum urmează, respectiv:

Me: metil, Et: etil, i-Pr: izopropil, i-Bu: izobutil, MOM: metoximetil, Bn: benzil, Tr: tritol, Ph: fenil, Boc: terț-butoxicarbonil, CDCl₃: cloroform deuterat, DMSO-d₆: dimetilsulfoxid deuterat;

RO 123430 B1

1 M reprezintă o unitate „mol/l”;
2 Fiecare raport de amestecare al compușilor folosiți pentru eluent este exprimat prin
3 volum.

4 În plus, s-a folosit silicagelul BW-127ZH (produs de Fuji Silysia Chemical Ltd.) drept
5 suport pentru cromatografia cu silicagel.

6 **Exemplul 1.** Două grame de etil 3-[5-(2,4-diizopropoxibenzoil)-2-izobutoxifenil]
7 propanat au fost dizolvate în 20 ml de clorură de metilen și după adăugarea de 1,42 g de
8 clorură de aluminiu la temperatura camerei, amestecul rezultat a fost agitat 30 min la
9 temperatura camerei. Acest amestec de reacție a fost adăugat în apă cu gheață pentru
10 separarea unei faze organice din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată
11 succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată pe
12 sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat din aceasta sub presiune redusă.
13 Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan:
14 acetat de etil = 2:1] în vederea obținerii a 585 mg de etil 3-[5-(2-hidroxi-4-izopropoxibenzoil)-
15 2-izobutoxifenil] propanat sub forma unui ulei galben.

16 RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 1,07 (6H, d, J=6,8Hz), 1,23 (3H, t, J=7,3Hz), 1,38 (6H,
17 d, J=6,1Hz), 1,92-2,40 (1H, m), 2,61-2,72 (2H, m), 2,92-3,12 (2H, m), 3,82 (2H, d, J=6,1Hz),
18 4,13 (2H, q, J=7,1Hz), 4,50-4,77 (1H, m), 6,34-6,50 (2H, m), 6,88 (1H, d, J=9,3Hz), 7,49-7,58
19 (3H, m), 12,70 (1H, s)

20 **Exemplul 2.** 545 mg de etil [3-[5-(2-hidroxi-4-izopropoxibenzoil)-2-izobutoxifenil]
21 propanat au fost dizolvate în 2,5 ml de etanol și după adăugarea a 1,5 ml de hidroxid de
22 sodiu 5M la acestea, amestecul rezultat a fost agitat 2,5 h la temperatura camerei. După
23 adăugarea de cloroform și apă la amestecul de reacție, care a fost apoi ajustat la pH 2 cu
24 acid clorhidric 6M, faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată
25 a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost
26 uscată pe sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat din aceasta sub presiune
27 redusă. Drept urmare, s-au obținut 444 mg de 3-[5-(2-hidroxi-4-izopropoxibenzoil)-2-
28 izobutoxifenil] acid propanoic sub forma unui solid galben deschis.

29 RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 1,07 (6H, d, J=6,6Hz), 1,36 (6H, d, J=6,1Hz), 1,95-
30 2,31 (1H, m), 2,61-3,12 (4H, m), 3,82 (2H, d, J=6,1Hz), 4,50-4,77 (1H, m), 6,32-6,49 (2H, m),
31 6,89 (1H, d, J=9,3Hz), 7,48-7,62 (3H, m), 10,00 (1H, br), 12,68 (1H, s)

32 **Exemplul 3.** Izopropil 3-[5-(2-hidroxi-4-izopropoxibenzoil) propanatul a fost obținut
33 într-un mod similar celui din exemplul 1.

34 RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 1,19 (6H, d, J=6,4Hz), 1,38 (6H, d, J=6,1Hz), 1,39
35 (6H, d, J=6,1Hz), 2,56-2,66 (2H, m), 2,88-3,06 (2H, m), 4,42-5,13 (3H, m), 6,33-6,49 (2H, m),
36 6,89 (1H, d, J=9,3Hz), 7,50-7,60 (3H, m), 12,70 (1H, s)

37 **Exemplul 4.** 3-[5-(2-hidroxi-4-izopropoxibenzoil)-2-izobutoxifenil] acidul propanoic a
38 fost obținut într-un mod similar celui din exemplul 2.

39 RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 1,36 (6H, d, J=6,1Hz), 1,39 (6H, d, J=5,9Hz), 2,61-
40 3,08 (4H, m), 4,49-4,74 (2H, m), 6,33-6,49 (2H, m), 6,90 (1H, d, J=9,3Hz), 7,50-7,60 (3H, m),
41 11,18 (1H, br), 12,69 (1H, s)

42 **Exemplul 5.** 5,0 g de metil 3-[5-(2,4-dihidroxibenzoil)-2-hidroxifenil] propanat, 9,6 g
43 de carbonat de potasiu și 6,4 ml de iodură de izopropil au fost aduse sub formă de suspensie
44 în 50 ml de N,N-dimetilformamidă și s-au agitat 2 h la temperaturi de 50 la 60°C. Acest
45 amestec de reacție a fost adăugat la un amestec din acetat de etil și apă, care a fost apoi
46 ajustat la pH 2 cu acid clorhidric 6M, iar faza organică a fost separată din acesta. După ce
47 faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de
sodiu, faza spălată a fost uscată pe sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat

RO 123430 B1

din aceasta sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 5:1] în vederea obținerii a 4,7 g de metil 3-[5-(2-hidroxi-4-izopropoxibenzoil)-2-izobutoxifenil] propanat sub forma unui ulei galben. 1
3

RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 1,36 (6H, d, J=6,1Hz), 1,38 (6H, d, J=6,1Hz), 2,52-3,06 (4H, m), 3,66 (3H, s), 4,49-4,80 (2H, m), 6,30-6,48 (2H, m), 6,88 (1H, d, J=9,3Hz), 7,49-7,58 (3H, m), 12,69 (1H, s) 5

Exemplul 6. 6,5 g de propanat de metil 3-[5-(2-hidroxi-4-izopropoxibenzoil)-2-izobutoxifenil] au fost dizolvate în 65 ml de metanol și după adăugarea la acest amestec a 6,5 ml de hidroxid de sodiu 5M, amestecul rezultat a fost agitat 4 h la temperatura de 60°C. La amestecul de reacție s-au adăugat acetat de etil și apă și a fost apoi ajustat la pH 2 cu acid clorhidric 6M, iar faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată pe sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat din aceasta sub presiune redusă fiind urmate de purificarea prin cromatografie pe coloană cu silicagel în vederea obținerii a 4,3 g de 3-[5-(2-hidroxi-4-izopropoxibenzoil)-2-izobutoxifenil] acid propanoic sub forma unui solid galben deschis. 7
9
11
13
15

RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 1,36 (6H, d, J=6,1Hz), 1,39 (6H, d, J=5,9Hz), 2,61-3,08 (4H, m), 4,49-4,74 (2H, m), 6,33-6,49 (2H, m), 6,90 (1H, d, J=9,3Hz), 7,50-7,60 (3H, m), 11,18 (1H, br), 12,69 (1H, s) 17
19

Exemplul 7. 5,12 g de 4-izobutoxi-3-(3-etoxi-3-oxopropil) acid benzoic au fost dizolvate în 51 ml de clorură de metilen și după adăugarea consecutivă la amestec a 1,8 ml de clorură de oxalil și a 20 μl de N,N-dimetilformamidă, la temperatura camerei, amestecul rezultat a fost agitat timp de o oră, la temperatura camerei. Apoi, s-au adăugat succesiv la amestecul de reacție, la temperaturi de la -30 la -20°C, 4,64 g de clorură de aluminiu și 3,30 g de 1,3-diizopropoxibenzen, după care a urmat creșterea temperaturii la 5°C, amestecul fiind agitat o oră. Acest amestec de reacție a fost adăugat în apă cu gheață pentru separarea fazei organice din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată pe sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat din aceasta sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 5:1] în vederea obținerii a 5,05 g de etil 3-[5-(2,4-diizopropoxibenzoil)-2-izobutoxifenil] propanat sub forma unui ulei galben deschis. 21
23
25
27
29
31

RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 1,06 (6H, d, J=6,6Hz), 1,10 (6H, d, J=6,1Hz), 1,23 (3H, t, J=7,1Hz), 1,38 (6H, d, J=6,1Hz), 1,91-2,38 (1H, m), 2,47-2,69 (2H, m), 2,87-3,07 (2H, m), 3,80 (2H, d, J=6,4Hz), 4,00-4,81 (4H, m), 6,46-6,58 (2H, m), 6,79 (1H, d, J=9,3Hz), 7,33 (1H, d, J=8,6Hz), 7,58-7,71 (2H, m) 33
35

Exemplul 8. Propanatul de 3-[5-(2,4-diizopropoxibenzoil)-2-izopropoxifenil] a fost obținut într-un mod similar celui din exemplul 7. 37

RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 1,10 (6H, d, J=6,1Hz), 1,20 (6H, d, J=6,4Hz), 1,37 (12H, d, J=6,1Hz), 2,43-2,62 (2H, m), 2,83-3,03 (2H, m), 4,02-5,20 (4H, m), 6,46-6,58 (2H, m), 6,80 (1H, d, J=9,3Hz), 7,33 (1H, d, J=8,1Hz), 7,55-7,67 (2H, m) 39
41

Exemplul 9. 15,0 g de acid 2,4-dimetoxibenzoic au fost dizolvate în 150 ml de clorură de metilen și după adăugarea consecutivă la amestec a 8,6 ml de clorură de oxalil și a 20 μl de N,N-dimetilformamidă, la temperatura camerei, amestecul rezultat a fost agitat timp de 4 h la temperatura camerei. După ce s-au adăugat la acesta 32,9 g de clorură de aluminiu la temperaturi de la -45 la -40°C, s-au adăugat prin picurare 19,2 g de metil 3-(2-metoxifenil) propanat, la o temperatură de -45 la -15°C, apoi temperatura a fost ridicată la temperatura ambientală timp de peste 3 h. Acest amestec de reacție a fost adăugat în apă cu gheață 43
45
47

RO 123430 B1

1 pentru separarea fazei organice din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată
succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată pe
3 sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat din aceasta sub presiune redusă.
Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan:
5 acetat de etil = 1:2] în vederea obținerii a 15,1 g de metil 3-[5-(2,4-dimetoxibenzoil)-2-
metoxifenil] propanat sub forma unui ulei galben.

7 RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 2,48-2,68 (2H, m), 2,89-3,03 (2H, m), 3,66 (3H, s),
3,72 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,88 (3H, s), 6,47-6,57 (2H, m), 6,83 (1H, d, J=9,0Hz), 7,32 (1H,
9 d, J=9,0Hz), 7,64-7,72 (2H, m)

Exemplul 10. După ce s-au adăugat 0,5 ml de 2'-hidroxiacetofenonă și 1,86 g de
11 clorură de aluminiu la o soluție de 500 mg de metil 3-[5-(2,4-dimetoxibenzoil)-2-metoxifenil]
propanat în 5 ml de 1,2-diclorețan, amestecul rezultat a fost agitat 2 h la o temperatură de
13 35 - 55°C. Amestecul de reacție a fost adăugat în apă cu gheață pentru separarea fazei
organice din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu
15 o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată pe sulfat anhidru de
magneziu, iar solventul a fost distilat din aceasta sub presiune redusă. Reziduul rezultat a
17 fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 1:1]
în vederea obținerii a 316 g de metil 3-[5-(2,4-dihydroxibenzoil)-2-hidroxifenil] propanat sub
19 forma unui solid galben deschis.

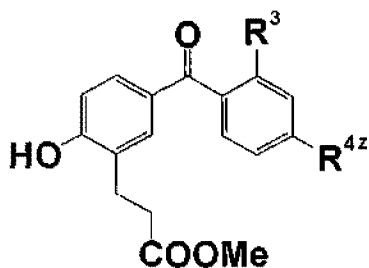
Exemplul 11. 80,0 g de acid 2,4-dimetoxibenzoic au fost dizolvate în 1040 ml de
21 clorură de metilen și după adăugarea consecutivă la amestec a 0,7 ml de N,N-
dimetilformamidă și a 46 ml de clorură de oxalil, la temperatura camerei, amestecul rezultat
23 a fost agitat timp de 2 h la temperatura camerei. După ce s-a adăugat la acesta o soluție de
102,3 g de metil 3-(2-metoxifenil) propanat în 80 ml de clorură de metilen, această soluție
25 a fost răcită la -30°C și au fost adăugate 146,4 g de clorură de aluminiu, după care a fost
agitată o oră, într-o baie de gheață. După aceea s-au adăugat la aceasta, prin picurare, 129
27 ml de acetat de etil urmând apoi adăugarea a 322,0 g de clorură de aluminiu în porții mici,
la temperaturi de 5 - 20°C, după care această soluție a fost agitată 4 h, timp în care a fost
29 încălzită sub reflux. Amestecul de reacție a fost turnat într-un amestec de apă cu gheață și
de acid clorhidric 6M și metanol, apoi faza organică a fost separată. După ce faza organică,
31 rezultată a fost spălată cu acid clorhidric 6M, s-a adăugat apă la aceasta și această faza a
fost ajustată la pH 10 cu o soluție apoasă 10% de hidroxid de sodiu, în vederea separării
33 fazei apoase. Faza apoasă a fost combinată cu acetat de etil și apoi a fost ajustată la pH 8
cu acid clorhidric 6M pentru separarea fazei organice din aceasta. După ce faza organică,
35 rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza
spălată a fost uscată pe sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat din aceasta
37 sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu
silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 4:3] în vederea obținerii a 74,5 g de metil 3-[5-(2,4-
39 dihydroxibenzoil)-2-hidroxifenil] propanat sub forma unui solid galben deschis.

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 2,77 (2H, t, J=6,8Hz), 2,96 (2H, t, J=6,8Hz), 3,73
41 (3H, s), 5,78 (1H, s), 6,36 (1H, dd, J=8,8; 2,4Hz), 6,46 (1H, d, J=2,4Hz), 6,96 (1H, d,
J=8,0Hz), 7,45-7,49 (2H, m), 7,54 (1H, d, J=8,8Hz), 7,90 (1H,s), 12,59 (1H,s)

43 **Exemplul 12.** Compușii listați în tabelul 14 au fost obținuți într-un mod similar celui
din exemplul 11.

RO 123430 B1

Tabelul 14



Număr exemplu	R ³	R ^{4z}
12(1)	OH	izopropil
12(2)	OH	(1-metilciclopentil) metil
12(3)	OH	ciclopentil
12(4)	Me	OH
12(5)	OH	ciclopentil metil
12(6)	OH	Br

12(1)

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,27 (6H, d, J=6,8Hz), 2,79 (2H, m), 2,89-2,98 (3H, m), 3,73 (3H, s), 6,75 (1H, dd, J=8,2; 2,0Hz), 6,92 (1H, d, J=1,6Hz), 6,97 (1H, d, J=9,2Hz), 7,51-7,55 (3H, m), 7,92 (1H, s), 12,07 (1H, s)

12(2)

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 0,93 (3H, s), 1,31-1,38 (2H, m), 1,52-1,57 (2H, m), 1,66-1,70 (4H, m), 2,61 (2H, s), 2,77-2,80 (2H, m), 2,95-2,98 (2H, m), 3,73 (3H, s), 6,68 (1H, dd, J=8,0; 1,2Hz), 6,86 (1H, d, J=1,2Hz), 6,97 (1H, d, J=8,4Hz), 7,50-7,53 (3H, m), 7,93 (1H, s), 12,07 (1H, s)

12(3)

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,57-1,75 (4H, s), 1,78-1,84 (2H, m), 2,07-2,11 (2H, m), 2,76-2,79 (2H, m), 2,95-3,03 (3H, m), 3,73 (3H, s), 6,76 (1H, dd, J=8,4; 1,6Hz), 6,93-6,98 (2H, m), 7,50-7,54 (3H, m), 7,90 (1H,s), 12,06 (1H,s)

12(4)

RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ: 2,16 (3H, s), 2,58 (2H, t, J=7,6Hz), 2,81 (2H, t, J=7,6Hz), 3,57 (3H, s), 6,65 (1H, dd, J=8,4; 2,4Hz), 6,71 (1H, d, J=2,0Hz), 6,88 (1H, d, J=8,4Hz), 7,12 (1H, d, J=8,0Hz), 7,42 (1H, dd, J=8,0; 2,4Hz), 7,46 (1H, d, J=2,0Hz), 9,87 (1H, brs), 10,44 (1H, brs)

12(5)

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,18-1,23 (2H, m), 1,52-1,75 (6H, m), 2,08-2,16 (1H, m), 2,62 (2H, d, J=7,6), 2,79 (2H, m), 2,95-2,98 (2H, m), 3,73 (3H, s), 6,69 (1H, dd, J=8,2; 1,6Hz), 6,87 (1H, d, J=1,6Hz), 6,97 (1H, d, J=8,8Hz), 7,51-7,53 (3H, m), 7,91 (1H, s), 12,08 (1H, s)

12(6)

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 2,78 (2H, t, J=6,0Hz), 2,96 (2H, t, J=6,0Hz), 3,73 (3H, s), 6,98 (2H, d, J=8,4Hz), 7,03 (1H, dd, J=8,4; 2,0Hz), 7,47-7,52 (4H, m), 8,02 (1H, brs), 12,06 (1H,s)

RO 123430 B1

1 **Exemplul 13.** 5,00 g de acid 2-fluoro-4-metoxibenzoic au fost dizolvate în 50 ml de
clorură de metilen și după adăugarea consecutivă la acestea a 20 μl de N,N-dimetilformamidă și
3 a 3,9 ml de clorură de oxalil, la temperatura camerei, amestecul rezultat a fost agitat timp
de 2,5 h, la temperatura camerei. După ce s-au adăugat succesiv la acesta 8,23 g de metil
5 3-(2-metoxifenil) propanat într-o baie de gheață, această soluție a fost agitată 2 h într-o baie
de gheață. În continuare s-au adăugat la aceasta 19,64 g de clorură de aluminiu și apoi
7 această soluție a fost agitată 2 h, timp în care aceasta a fost încălzită sub reflux. După ce
s-a adăugat acetat de etil la amestecul de reacție, acest amestec a fost turnat în acid
9 clorhidric 6M rece ca gheața, în vederea separării fazei organice din acesta. După ce faza
organică, rezultată a fost spălată succesiv cu acid clorhidric 6M, apă și cu o soluție saturată
11 de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată pe sulfat anhidru de magneziu, iar solventul
a fost distilat din aceasta sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin
13 cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 1:2] în vederea obținerii
a 2,52 g de 6-(2-fluoro-4-hidroxibenzoil)-2-cromanonă sub forma unui ulei galben.

15 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 2,85 (2H, dd, J=8,2; 7,6Hz), 3,08 (2H, t, J=7,6Hz),
6,55 (1H, brs), 6,66 (1H, dd, J=11,4; 2,0Hz), 6,75 (1H, dd, J=8,6; 2,4Hz), 7,12 (1H, d,
17 J=8,4Hz), 7,52 (1H, t, J=8,4Hz), 7,68-7,73 (2H, m)

19 **Exemplul 14.** 3,50 g de 4-izopropoxi-3-(3-izopropoxi-3-oxopropil) acid benzoic au
fost dizolvate în 35 ml de clorură metilen și după adăugarea succesivă la acestea a 20 μl de
N,N-dimetilformamidă și a 1,6 ml de clorură de oxalil, la temperatura camerei, amestecul
21 rezultat a fost agitat timp de 30 min, la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost
răcit la -50 C, iar la acesta s-au adăugat succesiv 3,17 g de clorură de aluminiu și 2,91 g de
23 1,3-diizobutoxibenzen, după care a urmat mărirea temperaturii acestuia până la temperatura
ambientală pe parcursul a 30 min. Apoi acest amestec a fost agitat o oră, timp în care acesta
25 a fost încălzit sub reflux. Amestecul de reacție a fost turnat într-un amestec de apă cu gheață
și metanol în vederea separării fazei organice din acesta. După ce faza organică, rezultată
27 a fost spălată succesiv cu acid clorhidric 6M și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza
spălată a fost uscată pe sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat din aceasta
29 sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu
silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 3:1] în vederea obținerii a 4,01 g de izopropil 3-[2-
31 hidroxi-5-(2-hidroxi-4-izobutoxibenzoil)fenil]propanat sub forma unui ulei galben.

33 RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 1,03 (6H, d, J=6,6Hz), 1,23 (6H, d, J=6,1Hz), 1,97-
2,26 (1H, m), 2,71-2,92 (4H, m), 3,78 (2H, d, J=6,7Hz), 4,91-5,18 (1H, m), 6,38-6,48 (2H, m),
6,95 (1H, d, J=9,0Hz), 7,40-7,59 (3H, m), 8,18 (1H, brs), 12,65 (1H, s)

35 **Exemplul 15.** Următorii compuși au fost obținuți într-un mod similar celui din
exemplul 14:

37 (1) izobutil 3-[5-(2,4-dihidroxibenzoil)-2-izobutoxifenil]propanatul
RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 0,89 (6H, d, J=6,6Hz), 1,07 (6H, d, J=6,8Hz), 1,6-2,4
39 (2H, m), 2,6-3,2 (4H, m), 3,82 (2H, d, J=6,1Hz), 3,87 (2H, d, J=6,6Hz), 6,3-6,5 (2H, m), 6,88
(1H, d, J=9,3Hz), 7,0-7,6 (4H, m), 12,63 (1H, s)

41 (2) izopropil 3-[2-hidroxi-5-(4-izobutoxibenzoil)fenil]propanatul
RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 1,05 (6H, d, J=6,6Hz), 1,22 (6H, d, J=6,4Hz), 1,90-
43 2,35 (1H, m), 2,62-3,05 (4H, m), 3,80 (2H, d, J=6,4Hz), 4,90-5,18 (1H, m), 6,89-7,00 (3H, m),
7,51-7,85 (4H, m), 8,34 (1H, brs)

45 **Exemplul 16.** 6,00 g de 4-izobutoxi-3-(3-metoxi-3-oxopropil) acid benzoic au fost
dizolvate în 60 ml de clorură de metilen și după adăugarea succesivă la acestea a 20 μl de
N,N-dimetilformamidă și a 2,8 ml de clorură de oxalil, la temperatura camerei, amestecul
47 rezultat a fost agitat timp de 3 h, la temperatura camerei. După ce amestecul de reacție a

RO 123430 B1

fost răcit la -30°C , la acesta s-au adăugat succesiv 5,17 g de clorură de aluminiu și 3,68 g de 1-fluoro-3,5-dimetoxibenzen, acest amestec a fost agitat timp de 30 min într-o baie de gheață. Amestecul de reacție a fost turnat în acid clorhidric înghețat în vederea separării fazei organice din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu acid clorhidric 6M, apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată pe sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat din aceasta sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 3:1] în vederea obținerii a 5,40 g de metil 3-[5-(2-fluoro-4,6-dimetoxibenzoil)-2-izobutoxifenil] propanat sub forma unui ulei incolor.

RMN (400MHz, CDCl_3) valori δ : 1,05 (6H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 2,10-2,17 (1H, m), 2,61 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 2,96 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 3,66 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,80 (2H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 3,85 (3H, s), 6,28 (2H, m), 6,82 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,69-7,73 (2H, m)

Exemplul 17. 5 g de metil 3-[5-(2-fluoro-4,6-dimetoxibenzoil)-2-izobutoxifenil] propanat au fost dizolvate într-un solvent mixt din 50 ml de clorură de metilen și 3,5 ml de acetat de etil și după adăugarea la acestea a 12,7 g de clorură de aluminiu, amestecul rezultat a fost agitat 5 h, timp în care acesta a fost încălzit sub reflux. Amestecul de reacție a fost turnat în acid clorhidric 6M rece ca gheața în vederea separării fazei organice din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu acid clorhidric 6M, apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată pe sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat din aceasta sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 2:1] în vederea obținerii a 2,82 g de metil 3-[5-(2-fluoro-4,6-dihidroxibenzoil)-2-hidroxifenil] propanat sub forma unei spume gălbui.

RMN (400MHz, CDCl_3) valori δ : 2,75 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 2,95 (2H, t, $J=6,8\text{Hz}$), 3,72 (3H, s), 6,13 (1H, dd, $J=12,0; 2,4\text{Hz}$), 6,29-6,30 (1H, m), 6,89 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,26 (1H, brs), 7,46-7,49 (2H, m), 7,95 (1H, brs), 11,82 (1H, s)

Exemplul 18. 74,2 g de metil 3-[5-(2,4-dihidroxibenzoil)-2-hidroxifenil] propanat au fost aduse în stare de suspensie în 742 ml de toluen și apoi s-au adăugat la acestea 2,23 g de monohidrat de acid p-toluensulfonic. Această suspensie a fost agitată 4 h, timp în care a fost încălzită sub reflux. Acest amestec de reacție a fost răcit la temperatura camerei, după care s-au adăugat la acesta acetat de etil și o soluție apoasă, saturată de carbonat acid de sodiu, iar faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată pe sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat din aceasta sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost solidificat cu diizopropil eter și a fost spălat cu etanol în vederea obținerii a 56,3 g de 6-(2,4-dihidroxibenzoil)-2-cromanonă sub forma unui solid galben.

RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) valori δ : 2,85 (2H, t, $J=6,8\text{Hz}$), 3,08 (2H, t, $J=6,8\text{Hz}$), 6,37 (1H, d, $J=2,2\text{Hz}$), 6,40 (1H, dd, $J=8,6; 2,2\text{Hz}$), 7,20 (1H, d, $J=8,3\text{Hz}$), 7,41 (1H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 7,56 (1H, dd, $J=8,4; 2,2\text{Hz}$), 7,62 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 10,70 (1H, s), 12,06 (1H, s)

Exemplul 19. Următorii compuși au fost obținuți într-un mod similar celui din exemplul 18:

(1) 6-(4-hidroxi-2-metilbenzoil)-2-cromanona

RMN (400MHz, CDCl_3) valori δ : 2,36 (3H, s), 2,84 (2H, t, $J=7,4\text{Hz}$), 3,07 (2H, t, $J=7,4\text{Hz}$), 6,71 (1H, dd, $J=8,4; 2,4\text{Hz}$), 6,78 (1H, d, $J=2,4\text{Hz}$), 6,88 (1H, brs), 7,09 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,25 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,66 (1H, dd, $J=8,0; 2,0\text{Hz}$), 7,67 (1H, s)

(2) 6-(2-fluoro-4,6-dihidroxibenzoil)-2-cromanona

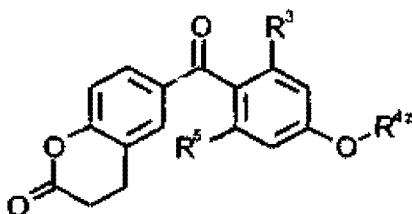
RMN (400MHz, CDCl_3) valori δ : 2,83-2,87 (2H, m), 3,08 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$), 5,98 (1H, brs), 6,15 (1H, dd, $J=12,2; 2,4\text{Hz}$), 6,30-6,31 (1H, m), 7,11 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,54-7,57 (2H, m), 11,89 (1H, s)

RO 123430 B1

Exemplul 20. 50,0 g de 6-(2,4-dihidroxi-benzoil)-2-cromanonă, 17,6 ml de ciclo-pentanol și 55,4 g trifenilfosfină, la care s-au adăugat prin picurare, la o temperatură de 15 - 32°C, 41,6 ml de diizopropil azodicarboxilat, au fost dizolvate în 500 ml de tetrahidrofuran, și această soluție a fost agitată timp de 30 min la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost turnat într-un amestec de acetat de etil și apă în vederea separării fazei organice din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată pe sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat din aceasta sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 3: 1] în vederea obținerii a 54,7 g de 6-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-cromanonă sub forma unui solid galben deschis.

RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 1,42-2,20 (8H, m), 2,74-3,10 (4H, m), 4,60-5,03 (1H, m), 6,31-6,48 (2H, m), 7,12 (1H, d, J=9,0Hz), 7,30-7,58 (3H, m), 12,55 (1H, s)

Exemplul 21. Compușii listați în tabelul 15 au fost obținuți într-un mod similar celui din exemplul 20.



Tabelul 15

Număr exemplu	R ^{4z}	R ³	R ⁵
21(1)	ciclopentil	F	H
21(2)	izopentil	OH	H
21(3)	neopentil	OH	H
21(4)	ciclohexil	OH	H
21(5)	ciclopentil	OH	F
21(6)	ciclopentil	Me	H
21(7)	CH(CH ₂ CH ₃) ₂	OH	H
21(8)	ciclohexilmetil	OH	H
21(9)	ciclopropilmetil	OH	H
21(10)	cicloheptil	OH	H
21(11)	ciclopentilmetil	OH	H
21(12)	3-piridilmetil	OH	H
21(13)	ciclobutil	OH	H
21(14)	benzil	OH	H

RO 123430 B1

21 (1)	1
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ : 1,64-1,71 (2H, m), 1,78-1,99 (6H, m), 2,82-2,86 (2H, m), 3,06-3,09 (2H, m), 4,79-4,82 (1H, m), 6,62 (1H, dd, J=12,2; 2,0Hz), 6,76 (1H, dd, J=8,6; 2,4Hz), 7,11 (1H, d, J=8,4Hz), 7,55 (1H, t, J=8,8Hz), 7,68-7,72 (2H, m)	3
21 (2)	5
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ : 0,95 (6H, d, J=6,4Hz), 1,68 (2H, q, J=6,8), 1,78-1,84 (1H, m), 2,82-2,85 (2H, m), 3,07 (2H, t, J=7,6), 4,04 (2H, t, J=6,8Hz), 6,40 (1H, dd, J=9,2; 2,4Hz), 6,49 (1H, d, J=2,0Hz), 7,13 (1H, d, J=8,8Hz), 7,45 (1H, d, J=8,8Hz), 7,53-7,55 (2H, m), 12,53 (1H, s)	7 9
21 (3)	11
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ : 1,05 (9H, s), 2,84-2,88 (2H, m), 3,08-3,11 (2H, 3,66 (2H, s), 6,44 (1H, dd, J=8,8; 3,6Hz), 6,51 (1H, d, J=2,4Hz), 7,16 (1H, d, J=8,8Hz), 7,45-7,57 (3H, m), 12,54 (1H, s)	11 13
21 (4)	15
RMN (90MHz, CDCl ₃) valori δ : 1,1-2,2 (10H, m), 2,7-3,2 (4H, m), 4,1-4,5 (1H, 6,3-6,5 (2H, m), 7,14 (1H, d, J=8,8Hz), 7,4-7,6 (3H, m), 12,54 (1H, s)	15
21(5)	17
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ : 1,59-1,71 (2H, m), 1,75-1,98 (6H, m), 2,82-2,86 (2H, m), 3,06-3,09 (2H, m), 4,79-4,81 (1H, m), 6,13 (1H, dd, J=13,2; 2,4Hz), 6,32 (1H, t, J=1,2Hz), 7,11 (1H, d, J=8,0Hz), 7,53-7,57 (2H, m), 12,03 (1H, s)	19
21 (6)	21
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ : 1,6-1,7 (2H, m), 1,7-2,0 (6H, m), 2,39 (3H, s), 2,83 (2H, t, J=7,4Hz), 3,06 (2H, t, J=7,4Hz), 4,80-4,85 (1H, m), 6,71 (1H, dd, J=8,8; 2,4Hz), 6,79 (1H, d, J=2,4Hz), 7,09 (1H, d, J=8,8Hz), 7,29 (1H, d, J=8,4Hz), 7,66 (1H, dd, J=8,4; 2,0Hz), 7,70 (1H, d, J=2,0Hz)	23 25
21 (7)	27
RMN (90MHz, CDCl ₃) valori δ : 0,96 (6H, t, J=7,2Hz), 1,5-1,9 (4H, m), 2,7-3,2 (4H, m), 4,0-4,4 (1H, m), 6,4-6,5 (2H, m), 7,15 (1H, d, J=9,0Hz), 7,4-7,6 (3H, m), 12,55 (1H, s)	27
21 (8)	29
RMN (90MHz, CDCl ₃) valori δ : 0,8-2,0 (11H, m), 2,7-3,2 (4H, m), 3,82 (2H, d, J=5,9Hz), 6,3-6,5 (2H, m), 7,14 (1H, d, J=8,8Hz), 7,4-7,6 (3H, m), 12,54 (1H, s)	31
21 (9)	33
RMN (90MHz, CDCl ₃) valori δ : 0,3-0,8 (4H, m), 1,1-1,4 (1H, m), 2,7-3,2 (4H, m), 3,87 (2H, d, J=6,8Hz), 6,4-6,5 (2H, m), 7,13 (1H, d, J=9,0Hz), 7,4-7,6 (3H, m), 12,53 (1H, s)	33
21 (10)	35
RMN (90MHz, CDCl ₃) valori δ : 1,2-2,2 (12H, m), 2,7-3,2 (4H, m), 4,4-4,7 (1H, 6,3-6,5 (2H, m), 7,14 (1H, d, J=9,0Hz), 7,4-7,7 (3H, m), 12,55 (1H, s)	37
21 (11)	39
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ : 1,33-1,41 (2H, m), 1,57-1,68 (4H, m), 1,81-1,89 (2H, m), 2,35-2,42 (1H, m), 2,84-2,87 (2H, m), 3,09 (2H, t, J=7,6Hz), 3,90 (2H, d, J=6,8Hz), 6,42 (1H, dd, J=9,2; 2,4Hz), 6,51 (1H, d, J=2,4Hz), 7,16 (1H, d, J=8,8Hz), 7,47 (1H, d, J=9,2Hz), 7,55-7,57 (2H, m), 12,55 (1H, s)	39 41
21 (12)	43
RMN (90MHz, CDCl ₃) valori δ : 2,70-3,20 (4H, m), 5,15 (2H, s), 6,40-6,60 (2H, m), 7,10-7,90 (6H, m), 8,60-8,70 (2H, m), 12,51 (1H, s)	43 45
21 (13)	47
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ : 1,69-1,77 (1H, m), 1,87-1,94 (1H, m), 2,18-2,23 (2H, m), 2,48-2,51 (2H, m), 2,83-2,87 (2H, m), 3,09 (2H, t, J=6,8Hz), 4,69-4,73 (1H, m), 6,36 (1H, dd, J=9,0; 2,4Hz), 6,40 (1H, d, J=2,4Hz), 7,15 (1H, d, J=8,5Hz), 7,47 (1H, d, J=9,0Hz), 7,54-7,57 (2H, m), 12,54 (1H, s)	47 49

RO 123430 B1

1 21 (14)
 2 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 2,83-2,87 (2H, m), 3,10 (2H, t, J=8,0Hz), 5,13
 3 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J=9,2; 2,4Hz), 6,61 (1H, d, J=2,4Hz), 7,16 (1H, d, J=8,4Hz), 7,34-7,57
 4 (8H, m), 12,53 (1H, s)

5 **Exemplul 22.** 54,7 g de 6-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-cromanonă au fost
 6 aduse în stare de suspensie în 274 ml de metanol, la care s-au adăugat prin picurare, la o
 7 temperatură de 2-4°C, 71,9 g dintr-o soluție 28% de metoxid de sodiu în metanol, și această
 8 suspensie a fost agitată timp de o oră, la o temperatură de 2-4°C. Amestecul de reacție a fost
 9 turnat într-un amestec de acetat de etil și acid clorhidric 6M, la care s-a adăugat apă în
 10 vederea separării fazei organice. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv
 11 cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată pe sulfat
 12 anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat din aceasta sub presiune redusă. Reziduul
 13 rezultat a fost solidificat cu un solvent mixt din diizopropil eter și hexan (1:1) în vederea
 14 obținerii a 45,3 g de metil 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-hidroxi-fenil} propanat sub
 15 forma unui solid alb.

16 RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 1,43-2,12 (8H, m), 2,73-2,96 (4H, m), 3,70 (3H, s),
 17 4,68-4,92 (1H, m), 6,31-6,46 (2H, m), 6,89 (1H, d, J=8,1Hz), 7,24-7,58 (3H, m), 9,90 (1H, s)

18 **Exemplul 23.** Compușii listați în tabelul 16 au fost obținuți într-un mod similar celui
 19 din exemplul 22.



Tabelul 16

Număr exemplu	R ³	R ^{4z}	R ⁵
23(1)	F	ciclopentil	H
23(2)	OH	izopentil	H
23(3)	OH	neopentil	H
23(4)	OH	ciclohexil	H
23(5)	OH	ciclopentil	H
23(6)	Me	ciclopentil	H
23(7)	OH	CH(CH ₂ CH ₃) ₂	H
23(8)	OH	ciclohexilmetil	H
23(9)	OH	ciclopropilmetil	H
23(10)	OH	cicloheptil	H
23(11)	OH	izobutil	H
23(12)	OH	ciclopentilmetil	H
23(13)	OH	3-pihdilmetil	H
23(14)	OH	ciclobutil	H
23(15)	OH	benzil	H

RO 123430 B1

23 (1)	1
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ : 1,63-1,69 (2H, m), 1,78-1,98 (6H, m), 2,74-2,77 (2H, m), 2,92-2,95 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,78-4,82 (1H, m), 6,61 (1H, dd, J=12,2; 2,4Hz), 6,73 (1H, dd, J=8,8; 2,4Hz), 6,91 (1H, d, J=8,4Hz), 7,48 (1H, t, J=8,4Hz), 7,58-7,61 (1H, m), 7,67 (1H, d, J=1,2Hz), 7,98 (1H, s)	3 5
23 (2)	7
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ : 0,95 (6H, d, J=6,6Hz), 1,68 (2H, q, J=6,6Hz), 1,76-1,86 (1H, m), 2,73-2,76 (2H, m), 2,92-2,95 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,03 (2H, t, J=6,6Hz), 6,38 (1H, dd, J=6,3; 2,4Hz), 6,47 (1H, d, J=1,7Hz), 6,94 (1H, d, J=8,1Hz), 7,32-7,52 (3H, m), 7,82 (1H, s), 12,64 (1H, s)	9
23(3)	11
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ : 1,04 (9H, s), 2,76-2,79 (2H, m), 2,90-2,97 (2H, m), 3,67 (2H, s), 3,70 (3H, s), 6,43 (1H, dd, J=9,0; 2,8Hz), 6,50 (1H, d, J=2,4Hz), 6,96 (1H, d, J=8,4Hz), 7,46-7,49 (2H, m), 7,53 (1H, d, J=9,2Hz), 7,87 (1H,s), 12,64 (1H,s)	13
23 (4)	15
RMN (90MHz, CDCl ₃) valori δ : 1,1-2,2 (10H, m), 2,6-3,1 (4H, m), 3,70 (3H, s), 4,1-4,5 (1H, m), 6,3-6,5 (2H, m), 6,90 (1H, d, J=8,5Hz), 7,3-7,6 (3H, m), 8,12 (1Hzs), 12,69 (1H, s)	17
23 (5)	19
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ : 1,61-1,68 (2H, m), 1,78-1,95 (6H, m), 2,76 (2H, t, J=5,6Hz), 2,93 (2H, t, J=6,4Hz), 3,72 (3H, s), 4,77-4,80 (1H, m), 6,13 (1H, dd, J=13,2, 2,4Hz), 6,31 (1H, t, J=1,2Hz), 6,92 (1H, d, J=8,8Hz), 7,48-7,52 (2H, m), 7,90 (1H, s), 11,90 (1H, s)	21
23 (6)	23
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ : 1,6-2,0 (8H, m), 2,34 (3H, s), 2,73 (2H, t, J=6,4Hz), 2,93 (2H, t, J=6,4Hz), 3,68 (3H, s), 4,79-4,83 (1H, m), 6,70 (1H, dd, J=8,4, 2,4Hz), 6,77 (1H, d, J=2,4Hz), 6,89 (1H, d, J=8,8Hz), 7,26 (1H, d, J=8,4Hz), 7,53 (1H,dd, J=8,4,2,0Hz), 7,64 (1H, d, J=2,4Hz), 8,13 (1H, s)	25 27
23 (7)	29
RMN (90MHz, CDCl ₃) valori δ : 0,96 (6H, t, J=7,2Hz), 1,5-1,9 (4H, m), 2,7-3,1 (4H, m), 3,72 (3H, s), 4,1-4,4 (1H, m), 6,3-6,5 (2H, m), 6,95 (1H, d, J=9,0Hz), 7,4-7,6 (3H, m), 7,86 (1H, s), 12,67 (1H, s)	31
23 (8)	33
RMN (90MHz, CDCl ₃) valori δ : 0,7-2,1 (11H, m), 2,6-3,1 (4H, m), 3,72 (3H, s), 3,82 (2H, d, J=5,9Hz), 6,3-6,5 (2H, m), 6,93 (1H, d, J=9,0Hz), 7,4-7,6 (3H, m), 7,96 (1H, br, s), 12,67 (1H, s)	35
23 (9)	37
RMN (90MHz, CDCl ₃) valori δ : 0,2-1,6 (5H, m), 2,6-3,2 (4H, m), 3,71 (3H, s), 3,86 (2H, d, J=6,8Hz), 6,3-6,5 (2H, m), 6,92 (1H, d, J9,0Hz), 7,2-7,7 (4H, m), 8,8-10,6 (1H, br)	39
23(10)	39
RMN (90MHz, CDCl ₃) valori δ : 1,2-2,2 (12H, m), 2,6-3,1 (4H, m), 3,72 (3H, s), 4,3-4,7 (1H, m), 6,3-6,4 (2H, m), 6,94 (1H, d, J=9,0Hz), 7,4-7,6 (3H, m), 7,89 (1H, s), 12,67 (1H, s)	41
23 (11)	43
solid galben deschis	43
RMN (90MHz, CDCl ₃) valori δ : 1,03 (6H, d, J=6,6Hz), 1,8-2,3 (1H, m), 2,6-3,7 (4H, m), 3,72 (3H, s), 3,78 (2H, d, J=6,6Hz), 6,35-6,51 (2H, m), 6,92 (1H, d, J=9,0Hz), 7,40-7,59 (3H, m), 7,8-8,2 (1H, br), 12,66 (1H, s)	45

RO 123430 B1

1 23 (12)
RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,33-1,38 (2H, m), 1,57-1,68 (4H, m), 1,81-1,88
3 (2H, m), 2,34-2,41 (1H, m), 2,76-2,79 (2H, m), 2,95 (2H, t, J=6,6Hz), 3,72 (3H, s), 3,89
5 (2H, d, J=6,9Hz), 6,41 (1H, dd, J=8,8, 2,4Hz), 6,49 (1H, d, J=2,4Hz), 6,96 (1H, d, J=8,3Hz),
7,45-7,54 (3H, m), 7,85 (1H, s), 12,64 (1H, s)

23(13)

7 RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 2,60-3,10 (4H, m), 3,70 (3H, s), 5,15 (2H, s), 6,40-
6,60 (2H, m), 6,93 (1H, d, J=8,3Hz), 7,20-7,90 (6H, m), 8,60-8,70 (2H, m), 12,65 (1H, s)

9 23(14)

11 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,66-1,78 (1H, m), 1,86-1,94 (1H, m), 2,17-2,22
13 (2H, m), 2,45-2,52 (2H, m), 2,77 (2H, t, J=6,8Hz), 2,96 (2H, t, J=6,8Hz), 3,73 (3H, s), 4,68-
4,72 (1H, m), 6,35 (1H, dd, J=8,8, 2,4Hz), 6,38 (1H, d, J=2,4Hz), 6,96 (1H, d, J=8,4Hz), 7,45-
7,48 (2H, m), 7,53 (1H, d, J=8,8Hz), 7,85 (1H, s), 12,65 (1H, s)

23 (15)

15 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 2,76-2,79 (2H, m), 2,96 (2H, t, J=6,4Hz), 3,73
17 (3H, s), 5,12 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=9,0; 2,8Hz), 6,59 (1H, d, J=2,8Hz), 6,96 (1H, d,
J=8,0Hz), 7,33-7,49 (7H, m), 7,56 (1H, d, J=8,8Hz), 7,86 (1H, s), 12,64 (1H, s)

Exemplul 24. 2,00 g de 6-(2,4-dihidroxibenzoil)-2-cromanonă au fost dizolvate în 20
19 ml de tetrahidrofuran, la care s-au adăugat 0,65 ml de 2-propanol și 2,21 g de trifenilfosfină
și la care s-au mai adăugat prin picurare, la 18-37°C, 1,7 ml dintr-o soluție de diizopropil
21 azodicarboxilat în 2 ml de tetrahidrofuran, iar acest amestec a fost agitat timp de o oră, la
temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost turnat într-un amestec de acetat de etil și
23 apă în vederea separării fazei organice din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost
spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost
25 uscată pe sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat din aceasta, sub presiune
redușă. Reziduul rezultat a fost dizolvat în 20 ml de metanol, la care s-au adăugat, prin
27 picurare într-o baie de gheață, 3,39 g dintr-o soluție 28% de metoxid de sodiu în metanol,
iar apoi acest amestec a fost agitat timp de o oră, la o temperatură de 5-10°C. Amestecul de
29 reacție a fost turnat într-un amestec de cloroform și acid clorhidric apos, diluat. După ce faza
organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu,
31 faza spălată a fost uscată pe sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat din
aceasta sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană
33 cu silicagel [eluent; toluen: acetat de etil = 4:1] și a fost solidificat cu hexan în vederea
obținerii a 2,36 g de metil 3-[2-hidroxi-5-(2-hidroxi-4-izopropoxi benzoil)fenil] propanat sub
35 forma unui solid galben deschis.

RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ: 1,36 (6H, d, J=6,0Hz), 2,61 (2H, t, J=7,6Hz), 2,84
37 (2H, t, J=7,6Hz), 3,59 (3H, s), 4,70-4,76 (1H, m), 6,48 (1H, dd, J=8,8; 2,0Hz), 6,52 (1H, d,
J=2,4Hz), 6,93 (1H, d, J=8,4Hz), 7,43-7,48 (3H, m), 10,42 (1H, brs), 12,08 (1H, brs)

39 **Exemplul 25.** 10,0 g de 6-(2,4-dihidroxibenzoil)-2-cromanonă au fost aduse în stare
de suspensie în 100 ml de clorură de metilen, la care s-au adăugat 3,53 ml de 3,4-dihidro-
41 2H-piran și 0,844 g de p-toluensulfonat de piridiniu și acest amestec a fost agitat timp de 18
h la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost turnat într-o soluție apoasă, saturată
43 de carbonat acid de sodiu, iar faza organică a fost separată din acesta. După ce faza
organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu,
45 faza spălată a fost uscată pe sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat din
aceasta sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană
47 cu silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 3:1] în vederea obținerii a 6,99 g de 6-[2-hidroxi-4-
tetrahidro-2H-piran-2-iloxi-)benzoil]-2-cromanonă sub forma unui solid galben.

RO 123430 B1

RMN (400MHZ, CDCl₃) valori δ: 1,5-2,1 (6H, m), 2,86 (2H, t, J=7,6Hz), 3,10 (2H, t, J=7,6Hz), 3,6-3,7 (1H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 5,52 (1H, t, J=3,2Hz), 6,55 (1H, dd, J=9,2; 2,4Hz), 6,72 (1H, d, J=2,4Hz), 7,14 (1H, d, J=8,4Hz), 7,4-7,6 (3H, m), 12,39 (1H, s) 1
3

Exemplul 26. 3,20 g de 6-[2-hidoxi-4-tetrahydro-2H-piran-2-iloxi-)benzoil]-2-cromanonă au fost aduse în stare de suspensie în 18,6 ml de metanol și amestecul a fost răcit la 0°C, la care s-au adăugat prin picurare 4,02 g dintr-o soluție 28% de metoxid de sodiu în metanol, iar apoi acest amestec a fost agitat o oră, la o temperatură de -5-0°C. Amestecul de reacție a fost turnat într-un amestec de acetat de etil și acid clorhidric 6M la care s-a adăugat apă, iar faza organică a fost separată din amestecul rezultat. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă, cu o soluție apoasă, saturată de carbonat acid de sodiu și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată pe sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat din aceasta sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 3:1] în vederea obținerii a 3,29 g de metil 3-{2-hidroxil-5-[2-hidroxil-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)benzoil]fenil} propanat sub forma unui ulei galben deschis. 5
7
9
11
13
15

RMN (400MHZ, CDCl₃) valori δ: 1,5-2,1 (6H, m), 2,77 (2H, t, J=6,0Hz), 2,96 (2H, t, J=6,2Hz), 3,6-3,7 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,8-3,9 (1H, m), 5,51 (1H, t, J=3,2Hz), 6,54 (1H, dd, J=8,8; 2,4Hz), 6,71 (1H, d, J=2,4Hz), 6,96 (1H, d, J=8,8Hz), 7,4-7,6 (3H, m), 7,87 (1H, s) 17

Exemplul 27. 3,20 g de metil 3-{2-hidroxil-5-[2-hidroxil-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)benzoil]fenil} propanat, 1,83 g de 4-(bromometil)benzoat și 1,33 g de carbonat de potasiu au fost aduse în stare de suspensie în 32 ml de N,N-dimetilformamidă și acest amestec a fost agitat timp de o oră, la o temperatură de 60-70°C. După ce amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, a fost adăugat la un amestec de acetat de etil și apă cu gheață, iar apoi faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată pe sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat din aceasta sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 3:1] în vederea obținerii a 2,75 g de metil 4-[[4-[2-hidroxil-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)benzoil]-2-(3-metoxil-3-oxopropil)fenoxil]metil] benzoat sub forma unui solid galben deschis. 19
21
23
25
27
29

RMN (400MHZ, CDCl₃) valori δ: 1,5-2,1 (6H, m), 2,69 (2H, t, J=7,2Hz), 3,08 (2H, t, J=7,2Hz), 3,6-3,7 (1H, m), 3,67 (3H, s), 3,8-3,9 (1H, m), 3,93 (3H, s), 5,24 (2H, s), 5,4-5,6 (1H, m), 6,54 (1H, d, J=8,0Hz), 6,71 (1H, s), 6,93 (1H, d, J=8,0Hz), 7,4-7,6 (5H, m), 8,09 (2H, d, J=7,6Hz), 12,51 (1H, s) 31
33

Exemplul 28. 2,70 g de metil 4-[[4-[2-hidroxil-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)benzoil]-2-(3-metoxil-3-oxopropil)fenoxil]metil] benzoat au fost aduse în stare de suspensie în 27 ml de tetrahydrofuran, la care s-au adăugat 27 ml de acid clorhidric 1M și această suspensie a fost agitată timp de 3 h la temperatura camerei și apoi încă o oră, la o temperatură de 40-40°C. După ce amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, a fost adăugat la un amestec de acetat de etil și apă cu gheață, iar apoi faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată pe sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat din aceasta sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost solidificat cu diizopropil eter, iar solidul filtrat a fost spălat cu diizopropil eter în vederea obținerii a 2,28 g de metil 4-[[4-(2,4-dihidroxibenzoil)-2-(3-metoxil-3-oxopropil)fenoxil]metil] benzoat sub forma unui solid alb. 35
37
39
41
43
45

RMN (400MHZ, CDCl) valori δ: 2,70 (2H, t, J=7,6Hz), 3,08 (2H, t, J=7,6Hz), 3,67 (3H, s), 3,94 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,36 (1H, dd, J=8,8; 2,4Hz), 6,45 (1H, d, J=2,4Hz), 6,58 (1H, brs), 6,93 (1H, d, J=8,4Hz), 7,49-7,55 (5H, m), 8,09 (12, dd, J=6,8; 1,6Hz), 12,60 (1H, s) 47
49

RO 123430 B1

1 **Exemplul 29.** 32,0 g de metil 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil]-2-hidroxi}fenil} propanat și 23,0 g de carbonat de potasiu au fost aduse în stare de suspensie în 320 ml de
3 N,N-dimetilformamidă, iar temperatura acestei suspensii a fost ridicată la 50°C. 28,5 g de 6-(bromometil)-3-(metoximetoxi)-1,2-benzizoxazolă au fost adăugate în continuare la această
5 suspensie, care a fost agitată timp de o oră, la 50°C. După ce amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, a fost adăugat la un amestec de acetat de etil și apă și a fost
7 ajustat la pH 7 cu acid clorhidric 6M, apoi faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de
9 sodiu, faza spălată a fost uscată pe sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat din aceasta sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe
11 coloană cu silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 2:1] în vederea obținerii a 3,25 g de metil 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil]-2-[[3-(metoximetoxi)-1,2-benzizoxazol-6-il]metoxi]fenil} propanat sub forma unui ulei galben.

15 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,60-1,66 (2H, m), 1,7-1,99 (6H, m), 2,70 (2H, t, J=7,6Hz), 3,09 (2H, t, J=7,6Hz), 3,65 (3H, s), 3,68 (3H, s), 4,80-4,83 (1H, m), 5,33 (2H, s), 5,57 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=9,0; 2,8Hz), 6,48 (1H, d, J=2,8Hz), 6,95 (1H, d, J=8,4Hz), 7,36 (1H, d, J=8,0Hz), 7,45-7,57 (4H, m), 7,72 (1H, d, J=8,0Hz), 12,69 (1H, s)

19 **Exemplul 30.** 32,0 g de metil 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil]-2-[[3-(metoximetoxi)-1,2-benzizoxazol-6-il]metoxi]fenil} propanat au fost dizolvate într-un solvent mixt din 96 ml de metanol și 96 ml de 1,4-dioxan, la care s-au adăugat 32 ml de acid clorhidric 6M, la temperatura camerei, iar apoi, acest amestec a fost agitat timp de 30 min la aceeași temperatură. Precipitatul rezultat a fost filtrat și solidul a fost spălat succesiv cu apă și diizopropil eter în vederea obținerii a 26,3 g de metil 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil]-2-[[3-(hidroxi)-1,2-benzizoxazol-6-il]metoxi]fenil} propanat sub forma unui solid galben deschis.

27 RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ: 1,60-1,74 (6H, m), 1,93-1,96 (2H, m), 2,67 (2H, t, J=7,6Hz), 2,96 (2H, t, J=7,6Hz), 3,58 (3H, s), 4,90-4,93 (1H, m), 5,42 (2H, s), 6,47-6,51 (2H, m), 7,20 (1H, d, J=8,4Hz), 7,43-7,45 (2H, m), 7,55-7,57 (2H, m), 7,68 (1H, s), 7,79 (1H, d, J=8,4Hz), 12,02 (1H, s), 12,41 (1H, brs)

31 **Exemplul 31.** 0,66 g de metil 3-[5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil]-2-[[4-[3-(metoximetoxi)-5-izoxazolil]benzil]oxi]fenil} propanat au fost dizolvate într-un solvent mixt din 4 ml de metanol și 4 ml de 1,4-dioxan, la care s-au adăugat 3 ml de acid clorhidric, la temperatura camerei, iar apoi, acest amestec a fost agitat timp de 20 min la aceeași temperatură și încă 20 min, timp în care a fost încălzit sub reflux. Precipitatul rezultat a fost filtrat și solidul a fost spălat succesiv cu diizopropil eter în vederea obținerii a 0,40 g de metil 3-[5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil]-2-[[4-[3-(hidroxi)-5-izoxazolil]benzil]oxi]fenil} propanat sub forma unui solid galben deschis.

39 RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ: 1,5-1,8 (6H, m), 1,9-2,0 (2H, m), 2,66 (2H, t, J=7,6Hz), 2,95 (2H, t, J=7,6Hz), 3,57 (3H, s), 4,92 (1H, m), 5,33 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J=8,8; 2,4Hz), 6,51 (1H, d, J=2,0Hz), 6,58 (1H, s), 7,19 (1H, d, J=8,4Hz), 7,44 (1H, d, J=8,8Hz), 7,5-7,6 (2H, m), 7,62 (2H, d, J=8,0Hz), 7,85 (2H, d, J=8,4Hz), 11,41 (1H, br), 12,01 (1H, s)

43 **Exemplul 32.** Următorii compuși au fost obținuți într-un mod similar celui din exemplul 31.

45 (1) 4-({2-(2-carboxietil)-4-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil}fenoxi)metil-3-acid hidroxi benzoic;

47 RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ: 1,60-1,74 (6H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,57 (2H, t, J=7,6Hz), 2,89 (2H, t, J=7,6Hz), 4,90-4,93 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,17 (1H, d, J=8,4Hz), 7,41-7,49 (4H, m), 7,54-7,57 (2H, m), 10,20 (1H, s), 12,05 (1H, s), 12,48 (2H, brs)

RO 123430 B1

- (2) metil 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-(3-hidroxi-1,2-benzizoxazol-5-il)metoxi}fenil} propanat. 1
- RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,62-1,68 (2H, m), 1,78-1,98 (6H, m), 2,70 (2H, t, J=7,6Hz), 2,75 (1H, brs), 3,08 (2H, t, J=7,6Hz), 3,68 (3H, s), 4,81-4,84 (1H, m), 5,29 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=8,8; 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,99 (1H, d, J=8,8Hz), 7,48 (1H, d, J=8,4Hz), 7,51 (1H, d, J=8,8Hz), 7,54-7,57 (2H, m), 7,68 (1H, dd, J=8,4; 2,0Hz), 7,91 (1H, s), 12,69 (1H, s) 7
- Exemplul 33.** 3,00 g de metil 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-hidroxi-fenil} propanat și 2,16 g de carbonat de potasiu au fost aduse în stare de suspensie în 30 ml de N,N-dimetilformamidă și după ce această suspensie a fost agitată timp de 30 min la temperatura camerei, s-au adăugat la aceasta 2,55 g de 6-(bromometil)-2-(metoximetil)-1,2-benzizoxazol-3(2H)-onă la aceeași temperatură, iar acest amestec a fost agitat timp de 30 min, la 50°C. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și a fost adăugat la un amestec de acetat de etil și apă, care a fost ajustat la pH 5 cu acid clorhidric 6M, iar apoi, faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată pe sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat din aceasta sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 1:1] în vederea obținerii a 3,90 g de metil 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-[[2-(metoximetil)-3-oxo-2,3-dihidro-1,2-benzizoxazol-6-il]metoxi]fenil) propanat sub forma unui ulei galben. 9 11 13 15 17 19 21
- RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,62-1,66 (2H, m), 1,78-1,96 (6H, m), 2,70 (2H, t, J=7,6Hz), 3,10 (2H, t, J=7,6Hz), 3,47 (3H, s), 3,68 (3H, s), 4,81-4,83 (1H, m), 5,31 (2H, s), 5,35 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=9,0; 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,93 (1H, d, J=8,4Hz), 7,35 (1H, d, J=8,4Hz), 7,39 (1H, s), 7,49-7,57 (3H, m), 7,90 (1H, d, J=8,4Hz), 12,68 (1H, s) 23 25
- Exemplul 34.** 3,65 g de metil 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-[[2-(metoximetil)-3-oxo-2,3-dihidro-1,2-benzizoxazol-6-il]metoxi]fenil) propanat au fost dizolvate într-un solvent mixt din 40 ml de metanol și 40 ml de 1,4-dioxan, la care s-au adăugat, la temperatura camerei, 30 ml de acid clorhidric 6M, iar apoi acest amestec a fost agitat 4 h, timp în care a fost încălzit sub reflux. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, la care s-au adăugat cloroform și apă și apoi, faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată cu soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată pe sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat din aceasta sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; cloroform: etanol = 50:1] în vederea obținerii a 1,90 g de metil 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-[3-hidroxi-1,2-benzizoxazol-6-il]metoxi}fenil} propanat sub forma unui solid galben. 27 29 31 33 35 37
- RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ: 1,60-1,74 (6H, m), 1,93-1,96 (2H, m), 2,67 (2H, t, J=7,6Hz), 2,96 (2H, t, J=7,6Hz), 3,58 (3H, s), 4,90-4,93 (1H, m), 5,42 (2H, s), 6,47-6,51 (2H, m), 7,20 (1H, d, J=8,4Hz), 7,43-7,45 (2H, m), 7,55-7,57 (2H, m), 7,68 (1H, s), 7,79 (1H, d, J=8,4Hz), 12,02 (1H, s), 12,41 (1H, brs) 39 41
- Exemplul 35.** 26,0 g de metil 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-[(3-hidroxi-1,2-benzizoxazol-6-il)metoxi]fenil} propanat au fost aduse în stare de suspensie în 182 ml de metanol, la care s-a adăugat prin picurare, la temperatura camerei, o soluție de 10,5 g de hidroxid de sodiu în 78 ml de apă și apoi, acest amestec a fost agitat timp de 30 min la aceeași temperatură. Amestecul de reacție a fost turnat în apă și a fost apoi ajustat la un pH de 1,5 cu acid clorhidric 6M, iar precipitatul rezultat a fost filtrat. Solidul rezultat a fost dizolvat într-un solvent mixt din cloroform și metanol și a fost spălat cu hexan în vederea obținerii a 22,5 g de 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-[(3-hidroxi-1,2-benzizoxazol-6-il)metoxi]fenil} acid propanoic sub forma unui solid galben. 43 45 47 49

RO 123430 B1

1 RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ: 1,60-1,74 (6H, m), 1,95-1,97 (2H, m), 2,59 (2H,
t, J=7,2Hz), 2,94 (2H, t, J=7,2Hz), 4,88-4,95 (1H, m), 5,42 (2H, s), 6,48-6,51 (2H, m), 7,20
3 (1H, d, J=9,2Hz), 7,43-7,47 (2H, m), 7,55-7,57 (2H, m), 7,69 (1H, s), 7,80 (1H, d, J=8,0Hz),
12,06 (1H, s), 12,30 (2H, brs)

5 **Exemplul 36.** 40,0 g de metil 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-hidroxi-fenil}
propanat, 23,8 g de metil 4-(bromometil) benzoat și 17,3 g de carbonat de potasiu au fost
7 aduse în stare de suspensie în 400 ml de N,N-dimetilformamidă, iar acest amestec a fost
agitat timp de o oră, la 60°C. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și a
9 fost adăugat la un amestec de acetat de etil și apă cu gheață, iar faza organică a fost
separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată cu soluție saturată de
11 clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată pe sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a
fost distilat din aceasta sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost solidificat cu diizopropil
13 eter și a fost filtrat. Cristalele brute astfel obținute au fost din metanol în vederea obținerii a
40,1 g de metil 4-{[4-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-(3-metoxi-3-oxopropil)fenoxi]metil}
15 benzoat sub forma unor cristale galbene.

17 RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 1,50-2,04 (8H, m), 2,58-3,18 (4H, m), 3,67 (3H, s),
3,93 (3H, s), 4,71-4,93 (1H, m), 5,24 (2H, s), 6,30-6,49 (2H, m), 6,93 (1H, d, J=9,0Hz), 7,47-
7,56 (5H, m), 8,09 (2H, d, J=8,1Hz), 12,68 (1H, s)

19 **Exemplul 37.** 1,00 g de metil 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-hidroxi-fenil}
propanat, 0,809 g de metil 4-(bromometil)-2-metoxi benzoat și 0,539 g de carbonat de
21 potasiu au fost aduse în stare de suspensie în 10 ml de N,N-dimetilformamidă, iar această
suspensie a fost agitată timp de 30 min la o temperatură de 50-60°C. Amestecul de reacție
23 a fost răcit la temperatura camerei, care a fost apoi adăugat la un amestec de acetat de etil
și apă și acest amestec a fost ajustat la pH 2 cu acid clorhidric 6M pentru separarea fazei
25 organice din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată cu soluție saturată de
clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată pe sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a
27 fost distilat din aceasta sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin
cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 2:1] în vederea obținerii
29 a 1,0 g de metil 4-{[4-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-(3-metoxi-3-oxopropil)fenoxi]
metil}-2-metoxibenzoat sub forma unui ulei galben.

31 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,59-1,66 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,69 (2H, t,
J=7,6Hz), 3,08 (2H, t, J=7,6Hz), 3,66 (3H, s), 3,90 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,80-4,83 (1H, m),
33 5,20 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=8,8; 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,93 (1H, d, J=8,4Hz), 7,03
(1H, d, J=8,4Hz), 7,09 (1H, s), 7,50 (1H, dd, J=8,8Hz), 7,52-7,55 (2H, m), 7,84 (1H, d,
35 J=8,0Hz), 12,68 (1H, s)

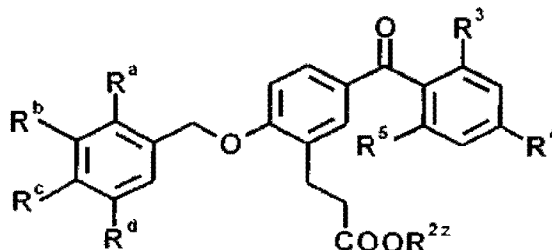
37 **Exemplul 38.** 1,36 g de metil 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-hidroxi-fenil}
propanat, 1,43 g de 5-[4-(bromometil)fenil]-3-izoxazolil metoximetil eter și 0,975 g de
39 carbonat de potasiu au fost aduse în stare de suspensie în 12 ml de N,N-dimetilformamidă,
iar această suspensie a fost agitată timp de 30 min, la 60°C. Amestecul de reacție a fost răcit
41 la temperatura camerei, care a fost apoi adăugat la un amestec de acetat de etil și apă, iar
acest amestec a fost ajustat la pH 2 cu acid clorhidric 6M pentru separarea fazei organice
43 din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție
saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată pe sulfat anhidru de magneziu, iar
45 solventul a fost distilat din aceasta sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin
cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; acetat de etil] în vederea obținerii a 0,76 g de
47 metil 3-[5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-({4-[3-(metoximetoxi)-5-izoxazolil] benzil]
oxi)fenil] propanat sub forma unui ulei galben.

RO 123430 B1

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,5-2,1 (8H, m), 2,69 (2H, t, J=7,6Hz), 3,07 (2H, t, J=7,6Hz), 3,59 (3H, s), 3,67 (3H, s), 4,7-4,9 (1H, m), 5,22 (2H, s), 5,38 (2H, s), 6,26 (1H, s), 6,37 (1H, dd, J=9,0; 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,95 (1H, d, J=8,4Hz), 7,5-7,6 (5H, m), 7,78 (2H, d, J=8,4Hz), 12,70 (1H, s)

Exemplul 39. Compușii listați în tabelele 17 la 21 au fost obținuți într-un mod similar celui din exemplul 36.

Fiecare din compușii 39(47) și 39(61)-39(64) din aceste tabele a fost sintetizat dintr-un compus având o grupare hidroxil drept R⁴ în scopul substituției lui R⁴.



Tabelul 17

Număr exemplu	R ^{2z}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d
39(1)	Me	OH	2-tienil	H	H	H	COOMe	H
39(2)	Me	F	O-ciclopentil	H	H	H	COOMe	H
39(3)	Me	OH	O-izoamil	H	H	H	COOMe	H
39(4)	Me	OH	O-neopentil	H	H	H	COOMe	H
39(5)	Me	OH	O-ciclohexil	H	OMOM	H	COOMe	H
39(6)	Me	OH	O-ciclopentil	H	H	H	COOMe	H
39(7)	Me	OH	ciclopentilmetil	H	H	H	COOMe	H
39(8)	Me	OH	O-ciclopentil	H	H	H	SO ₂ N(Boc) ₂	H
39(9)	Me	OH	O-ciclopentil	H	H	H	CN	H
39(10)	Me	OH	O-izobutil	H	H	H	CN	H
39(11)	Me	OH	O-izobutil	H	H	H	NO ₂	H
39(12)	Me	OH	izopropil	H	H	H	COOMe	H
39(13)	Me	OH	(1-etilciclopentil)metil	H	H	H	COOMe	H
39(14)	Me	OH	O-ciclopentil	H	H	H	SO ₂ NMe ₂	H
39(15)	Me	OH	O-ciclopentilmetil	H	H	H	COOMe	H
39(16)	Me	OH	O-(3-piridil)metil	H	H	H	COOMe	H
39(17)	Me	OH	O-ciclopentil	H	H	MeO	COOMe	MeO
39(18)	Me	OH	O-ciclopentil	H	H	H	CH ₂ COOEt	H
39(19)	Me	OH	O-ciclobutil	H	H	H	COOMe	H

RO 123430 B1

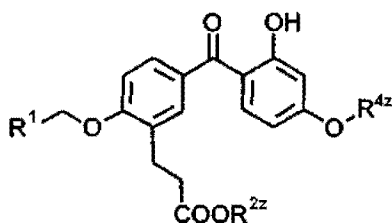
Tabelul 17 (continuare)

Număr exem- plu	R ^{2z}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d
39(20)	Me	OH	O-benzil	H	H	H	COOMe	H
39(21)	Me	OH	O-ciclopentil	H	H	H	SO ₂ N(Boc)Me	H
39(22)	Me	OH	O-ciclopentil	H	H	H	CONMe ₂	H
39(23)	Me	OH	O-ciclopentil	H	H	H	N(Boc)SO ₂ Me	H
39(24)	Me	OH	O-ciclopentil	H	H	H	CON(Boc)Me	H

Tabelul 18

Număr exem- plu	R ^{2z}	R ³	R ⁴	R ⁵	R ^a	R ^b	R ^c	R _d
39(35)	i-Pr	OH	O-izobutil	H	H	COOMe	H	H
39(36)	i-Pr	OH	O-izobutil	H	COOMe	H	H	H
39(25)	Me	OH	ciclopentil	H	H	H	COOMe	H
39(28)	Me	F	O-ciclopentil	H	H	F	COOMe	H
39(29)	Me	OH	O-ciclopentil	H	H	COOMe	COOMe	H
39(30)	i-Pr	OH	O-izobutil	H	H	H	COOMe	H
39(31)	Me	OH	O-izobutil	H	O-i-Pr	H	COO-i-Pr	H
39(32)	Me	OH	O-ciclopentil	H	H	O-i-Bu	COO-i-Bu	H
39(33)	Me	OH	O-izobutil	H	H	H	COOMe	H
39(34)	i-Pr	OH	O-izobutil	H	H	H	COOMe	H
39(37)	Me	OH	O-ciclopentil	H	F	H	COOMe	H
39(38)	Me	OH	O-ciclopentil	H	H	H	COOMe	H
39(39)	Me	OH	O-ciclopentil	H	H	H	COOMe	H
39(40)	Me	OH	O-ciclopentil	H	H	H	SO ₃ Ph	H
39(41)	Me	OH	O-CH(CH ₂ CH ₃) ₂	H	H	H	COOMe	H
39(42)	Me	OH	O-ciclohexilmetil	H	H	H	COOMe	H
39(43)	Me	OH	O-ciclopropilmetil	H	H	H	COOMe	H
39(44)	Me	OH	O-cicloheptil	H	H	H	COOMe	H
39(45)	Me	OH	O-ciclopentil	H	H	H	P(O)(OEt) ₂	H
39(46)	i-Pr	OH	O-izobutil	H	H	H	CN	H
39(47)	Me	OH	O-(2-piridinil)metil	H	H	H	COOMe	H

RO 123430 B1



Tabelul 19


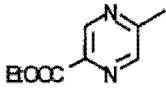
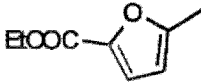
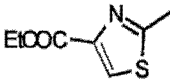
Număr exemplu	R ¹	R ^{2z}	R ^{4z}
39(48)		metil	ciclopentil
39(49)		metil	ciclopentil
39(50)		metil	ciclopentil
39(51)		metil	ciclopentil
39(52)		metil	ciclopentil
39(53)		metil	ciclopentil
39(54)		metil	ciclopentil

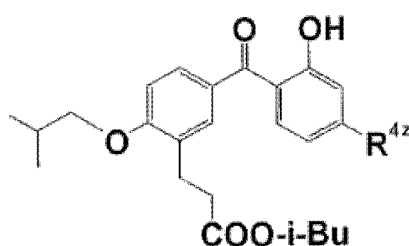
Tabelul 20

Număr exemplu	R ¹	R ^{2z}	R ^{4z}
39(55)		metil	ciclopentil
39(56)		metil	ciclopentil

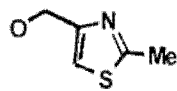
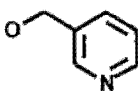
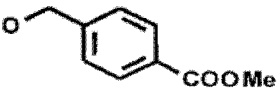
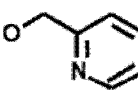
RO 123430 B1

Tabelul 20 (continuare)

Număr exemplu	R ¹	R ^{2z}	R ^{4z}
39(57)		metil	izobutil
39(58)		metil	ciclopentil
39(59)		metil	ciclopentil
39(60)		metil	ciclopentil



Tabelul 21

Număr exemplu	R ^{4z}
39(61)	
39(62)	
39(63)	
39(64)	

39 (1)

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 2,70 (2H, t, J=7,6Hz), 3,09 (2H, t, J=7,6Hz), 3,68 (3H, s), 3,94 (3H, s), 5,26 (2H, s), 6,96 (1H, d, J=8,4Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,31 (1H, d, J=2,0Hz), 7,40 (1H, dd, J=4,8; 0,8Hz), 7,47 (1H, dd, J=3,6; 0,8Hz), 7,52 (2H, d, J=8,0Hz), 7,5-7,7 (3H, m), 8,10 (2H, d, J=8,4Hz), 12,18 (1H, s)

39 (2)

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,62-1,71 (2H, m), 1,77-1,98 (6H, m), 2,64-2,68 (2H, m), 3,03-3,07 (2H, m), 3,66 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,78-4,82 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,61 (1H, dd, J=42,4; 2,4Hz) 6,73 (1H, dd, J=8,8; 24Hz), 6,90 (1H, d, J=8,4Hz), 7,47-7,51 (3H, m), 7,67-7,70 (2H, m), 8,06-8,09 (2H, m)

RO 123430 B1

39 (3)	1
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 0,97 (6H, d, J=6,8Hz), 1,70 (2H, q, J=6,8Hz), 1,79-1,87 (1H, m), 2,69 (2H, t, J=7,6Hz), 3,07 (2H, t, J=8,0Hz), 3,67 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,05 (2H, t, J=6,8Hz), 5,24 (2H, s), 6,40 (1H, dd, J=8,8, 2,4Hz), 6,50 (1H, d, J=2,4Hz), 6,93 (1H, d, J=8,0Hz), 7,51-7,55 (5H, m), 8,09 (2H, d, J=8,0Hz), 12,67 (1H, s)	3 5
39 (4)	7
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 1,04 (9H, s), 2,69 (2H, t, J=7,6Hz), (2H, t, J=7,6Hz), 3,65 (2H, s), 3,67 (3H, s), 3,94 (3H, s), 5,25 (2H, s), 6,43 (1H, dd, J=9,0, 2,8Hz), 6,50 (1H, d, J=2,8Hz), 6,94 (1H, d, J=8,4Hz), 7,51-7,56 (5H, m), 8,09 (2H, d, J=8,0Hz), 12,65 (1H, s)	7 9
39 (5)	11
RMN (90MHz, CDCl ₃) valori δ: 1,1-2,2 (10H, m), 2,68 (2H, t, J=6,8Hz), (2H, t, J=6,6Hz), 3,67 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,1-4,5 (1H, m), 5,24 (2H, s), 6,3-6,5 (2H, m), 6,93 (1H, d, J=9,0Hz), 7,4-7,6 (5H, m), (2H, d, J=8,3Hz), 12,67 (1H, s)	11 13
39 (6)	15
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 1,58-1,64 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,70 (2H, t, J=7,6Hz), 3,08 (2H, t, J=7,6Hz), 3,41 (3H, s), 3,52 (3H, s), 3,67 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,81-4,82 (1H, m), 5,27 (2H, s), 5,32 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=8,8, 2,0Hz), 6,48 (1H, d, J=2,0Hz), 6,99 (1H, d, J=8,4Hz), 7,51-7,56 (4H, m), 7,75 (1H, d, J=8,0Hz), 7,80 (1H, s), 12,70 (1H, s)	15 17
39 (7)	19
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 1,17-1,26 (2H, m), 1,52-1,75 (6H, m), 2,04-2,16 (1H, m), 2,62 (2H, d, J=7,6Hz), 2,69 (2H, t, J=7,3Hz), 3,08 (2H, t, J=7,8Hz), 3,67 (3H, s), 3,94 (3H, s), 5,25 (2H, s), 6,69 (1H, dd, J = 8,2, 1,5Hz), 6,87 (1H, d, J=1,5Hz), 6,94 (1H, d, J=8,3Hz), 7,49-7,52 (3H, m), 7,56-7,59 (2H, m), 8,09 (2H, d, J=8,3Hz), 12,09 (1H, s)	19 21 23
39 (8)	25
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 1,49 (18H, s), 1,63-1,68 (2H, m), 1,78-1,97 (6H, m), 2,69 (2H, t, J=7,6Hz), 3,08 (2H, t, J=8,0Hz), 3,67 (3H, s), 4,80-4,82 (1H, m), 5,28 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=8,8, 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,0Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,49-7,56 (3H, m), 7,63 (2H, d, J=8,4Hz), 8,14 (2H, d, J=8,8Hz), 12,68 (1H, s),	25 27
39 (9)	29
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 1,61-1,69 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,6Hz), 3,08 (2H, t, J=7,6Hz), 3,67 (3H, s), 4,80-4,84 (1H, m), 5,24 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,91 (1H, d, J=8,4Hz), 7,49 (1H, d, J=8,8Hz), 7,53-7,58 (4H, m), 7,72 (2H, d, J=8,4Hz), 12,69 (1H, s)	29 31 33
39 (10)	35
RMN (90MHz, CDCl ₃) valori δ: 1,03 (6H, d, J=6,6Hz), 1,90-2,33 (1H, m), 2,60-2,75 (2H, m), 2,99-3,20 (2H, m), 3,67 (3H, s), 3,78 (2H, d, J=6,6Hz), 5,24 (2H, s), 6,35-6,51 (2H, m), 6,92 (1H, d, J=9,3Hz), 7,46-7,77 (7H, m), 12,64 (1H, s)	35 37
39(11)	39
RMN (90MHz, CDCl ₃) valori δ: 1,03 (6H, d, J=6,6Hz), 1,20 (6H, d, J=6,1Hz), 1,8-2,4 (1H, m), 2,64 (2H, t, J=7,2Hz), 3,09 (2H, t, J=7,2Hz), 3,79 (2H, d, J=6,6Hz), 4,8-5,2 (1H, m), 5,30 (2H, s), 6,3-6,6 (2H, m), 6,92 (1H, d, J=9,0Hz), 7,4-7,8 (5H, m), 8,29 (2 H, d, J=8,6Hz), 12,64 (1H, s)	39 41
39(12)	43
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 1,27 (6H, d, J=6,8Hz), 2,69 (2H, t, J=7,6Hz), 2,88-2,95 (1H, m), 3,08 (2H, t, J=8,0Hz), 3,67 (3H, s), 3,94 (3H, s), 5,25 (2H, s), 6,75 (1H, dd, J=8,2; 1,6Hz), 6,92 (1H, d, J=2,0Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,51-7,59 (5H, m), 8,09 (2H, d, J=8,0Hz), 12,09 (1H, s)	43 45 47

RO 123430 B1

- 1 39 (13)
RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 0,93 (3H, s), 1,31-1,36 (2H, m), 1,50-1,55 (2H, m),
3 1,66-1,69 (4H, m), 2,61 (2H, s), 2,69 (2H, t, J=7,6Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,6Hz), 3,67 (3H, s),
5 3,94 (3H, s), 5,25 (2H, s), 6,67 (1H, dd, J=8,4; 1,6Hz), 6,86 (1H, d, J=2,0Hz), 6,94 (1H, d,
J=8,4Hz), 7,48-7,60 (5H, m), 8,09 (2H, d, J = 8,0Hz), 12,08 (1H, s)
- 7 39 (14)
RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,62-1,69 (2H, m), 1,78-1,98 (6H, m), 2,70 (2H, t, J
= 7,6Hz), 2,75 (6H, s), 3,09 (2H, t, J = 8,0Hz), 3,68 (3H, s), 4,80-4,84 (1H, m), 5,26 (2H, s),
9 6,38 (1H, dd, J = 9,0, 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,94 (1H, d, J=8,4Hz), 7,50 (1H, d,
J=8,8Hz), 7,54-7,56 (2H, m), 7,62 (2H, d, J=8,4Hz), 7,84 (2H, d, J=8,4Hz), 12,68 (1H, s)
- 11 39 (15)
RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,33-1,38 (2H, m), 1,57-1,66 (4H, m), 1,82-1,87 (2H,
13 m), 2,35-2,41 (1H, m), 2,69 (2H, t, J=7,6Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,6Hz), 3,67 (3H, s), 3,89 (2H,
15 d, J=6,8Hz), 3,94 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,41 (1H, dd, J=8,8; 2,4Hz), 6,50 (1H, d,
J=2,4Hz), 6,93 (1H, d, J=8,4Hz), 7,51-7,56 (5H, m), 8,09 (2H, d, J=8,4Hz), 12,66 (1H, s)
- 17 39(16)
RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 2,60-3,20 (4H, m), 3,67 (3H, s), 3,94 (3H, s), 5,14 (2H,
19 s), 5,25 (2H, s), 6,40-6,70 (2H, m), 6,94 (1H, d, J=9,3Hz), 7,30-7,90 (7H, m), 8,10 (2H, d,
J=8,1Hz), 0,60-8,80 (2H, m), 12,64 (1H, s)
- 21 39(17)
RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,62-1,68 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,69 (2H, t,
J=8,1Hz), 3,07 (2H, t, J=8,1Hz), 3,65 (3H, s), 3,84 (6H, s), 3,92 (3H, s), 4,80-4,83 (1H, m),
23 5,15 (2H, s), 6,38 (1H, dd, J=9,0, 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,65 (2H, s), 6,92 (1H, d,
J=8,6Hz), 7,50-7,55 (3H, m), 12,68 (1H, s)
- 25 39(18)
RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,27 (3H, t, J=7,1Hz), 1,56-1,64 (2H, m), 1,78-1,96
27 (6H, m), 2,68 (2H, t, J=7,6Hz), 3,05 (2H, t, J=7,6Hz), 3,64 (2H, s), 3,66 (3H, s), 4,17 (2H, q,
J=7,1Hz), 4,81-4,82 (1H, m), 5,16 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=8,8, 2,1Hz), 6,47 (1H, d, J=2,0Hz),
29 6,96 (1H, d, J=9,0Hz), 7,33 (2H, d, J=7,8Hz), 7,39 (2H, d, J=7,8Hz), 7,50-7,54 (3H, m), 12,71
(1H, s)
- 31 39 (19)
RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,68-1,76 (1H, m), 1,86-1,92 (1H, m), 2,15-2,25 (2H,
33 m), 2,45-2,53 (2H, m), 2,69 (2H, t, J=7,6Hz), 3,07 (2H, t, J=7,6Hz), 3,67 (3H, s), 3,94 (3H,
s), 4,69-4,72 (1H, m), 5,24 (2H, s), 6,33-6,39 (2H, m), 6,93 (1H, d, J=8,4Hz), 7,50-7,55 (5H,
35 m), 8,09 (2H, d, J=8,4Hz), 12,66 (1H, s)
- 37 39 (20)
RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 2,69 (2H, t, J=8,0Hz), 3,07 (2H, t, J=8,0Hz), 3,66
(3H, s), 3,94 (3H, s), 5,12 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=8,8, 2,4Hz), 6,60 (1H, d,
39 J=2,4Hz), 6,93 (1H, d, J=8,4Hz), 7,35-7,44 (5H, m), 7,50-7,55 (5H, m), 8,09 (2H, d, J=8,0Hz),
12,65 (1H, s)
- 41 39 (21)
RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,35 (9H, s), 1,62-1,66 (2H, m), 1,76-1,96 (6H, m),
43 2,68 (2H, t, J=7,6Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,6Hz), 3,36 (3H, s), 3,67 (3H, s), 4,80-4,83 (1H, m),
5,27 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,91 (1H, d, J=8,4Hz),
45 7,48-7,61 (5H, m), 7,95 (2H, d, J=8,4Hz), 12,67 (1H, s)
- 47 39 (22)
RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,62-1,68 (2H, m), 1,77-1,98 (6H, m), 2,68 (2H, t,
J=7,6Hz), 3,01 (3H, brs), 3,06 (2H, t, J=7,6Hz), 3,13 (3H, brs), 3,67 (3H, s), 4,80-4,83 (1H,
49 m), 5,21 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=9,2, 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,94 (1H, d, J=8,4Hz),
7,47-7,55 (7H, m), 12,69 (1H, s)

RO 123430 B1

39 (23)	1
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ : 1,48 (9H, s), 1,60-1,66 (2H, m), 1,81-1,96 (6H, m), 2,69 (2H, t, J=8,0Hz), 3,07 (2H, t, J=8,0Hz), 3,45 (3H, s), 3,66 (3H, s), 4,81-4,83 (1H, m), 5,21 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=8,8; 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,95 (1H, d, J=8,4Hz), 7,29 (2H, d, J=8,4Hz), 7,49-7,55 (5H, m), 12,69 (1H, s)	3 5
39(24)	7
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ : 1,17 (9H s), 1,60-1,68 (2H, m), 1,77-1,98 (6H, m), 2,67 (2H, t, J=7,2Hz), 3,05 (2H, t, J=7,6Hz), 3,32 (3H, s), 3,66 (3H, s), 4,80-4,83 (1H, m), 5,22 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=8,8; 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,94 (1H, d, J=8,0Hz), 7,46-7,57 (7H, m), 12,69 (1H, s)	9 11
39 (25)	13
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ : 1,58-1,73 (4H, m), 1,79-1,84 (2H, m), 2,05-2,11 (2H, m), 2,69 (2H, t, J=7,6Hz), 2,97-3,05 (1H, m), 3,08 (2H, t, J=8,0Hz), 3,67 (3H, s), 3,94 (3H, s), 5,25 (2H, s), 6,76 (1H, dd, J=8,4; 1,6Hz), 6,93-6,95 (2H, m), 7,51-7,59 (5H, m), 8,09 (2H, d, J=8,0Hz), 12,09 (1H, s)	15
39(28)	17
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ : 1,62-1,66 (2H, m), 1,74-1,98 (6H, m), 2,69 (2H, t, J=7,6Hz), 3,08 (2H, t, J=7,6Hz), 3,68 (3H, s), 3,98 (3H, s), 4,80-4,83 (1H, m), 5,21 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=9,0; 2,2Hz), 6,47 (1H, d, J=2,2Hz), 6,90 (1H, d, J=8,3Hz), 7,24-7,28 (2H, m), 7,49 (1H, d, J=9,0Hz), 7,51-7,55 (2H, m), 7,99 (1H, t, J=7,8Hz), 12,68 (1H, s)	19 21
39 (29)	23
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ : 1,60-1,65 (2H, m), 1,80-1,95 (6H, m), 2,68 (2H, t, J=7,6Hz), 3,07 (2H, t, J=7,6Hz), 3,67 (3H, s), 3,93 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,78-4,83 (1H, m), 5,24 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=8,8, 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,91 (1H, d, J=8,4Hz), 7,50 (1H, d, J=8,8Hz), 7,51-7,56 (2H, m), 7,62-7,64 (1H, m), 7,79 (2H, d, J=8,0Hz), 12,68 (1H, s)	25
39 (30)	27
RMN (90MHz, CDCl ₃) valori δ : 1,05 (6H, d, J=6,6Hz), 1,19 (6H, d, J=6,3Hz), 1,90-2,36 (1H, m), 2,52-2,77 (2H, m), 2,86-3,16 (2H, m), 3,80 (2H, d, J=6,6Hz), 3,93 (3H, s), 4,86-5,14 (1H, m), 5,25 (2H, s), 6,86-7,02 (3H, m), 7,47-7,81 (6H, m), 8,09 (2H, d, J=8,5Hz)	29
39 (31)	31
RMN (90MHz, CDCl ₃) valori δ : 1,0S (6H, d, J=6,6Hz), 1,38 (6H, d, J=6,4Hz), 1,40 (6H, d, J=6,1Hz), 1,9-2,4 (1H, m), 2,6-2,8 (2H, m), 3,0-3,2 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,79 (2H, d, J=6,4Hz), 4,5-5,0 (1H, m), 5,1-5,5 (1H, m), 5,25 (2H, s), 6,3-6,5 (2H, m), 6,97 (1H, d, J=9,5Hz), 7,5-7,7 (6H, m), 12,68 (1H, s)	33 35
39 (32)	37
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ : 1,01 (6H, d, J=6,6Hz), 1,06 (6H, d, J=6,6Hz), 1,64-1,73 (2H, m), 1,78-1,96 (6H, m), 2,08 (1H, sep, J=6,6Hz), 2,15 (1H, sep, J=6,6Hz), 2,69 (2H, t, J=7,6Hz), 3,07 (2H, t, J=7,6Hz), 3,66 (3H, s), 3,82 (2H, d, J=6,6Hz), 4,10 (2H, d, J=6,6Hz), 4,79-4,84 (1H, m), 5,18 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=8,8; 1,7Hz), 6,48 (1H, d, J=1,7Hz), 6,92 (1H, d, J=8,3Hz), 7,00-7,03 (2H, m), 7,49-7,55 (3H, m), 7,82 (1H, d, J=7,8Hz), 12,69 (1H, s)	39 41
39 (33)	43
RMN (90MHz, CDCl ₃) valori δ : 1,03 (6H, d, J=6,6Hz), 1,95-2,23 (1H, m), 2,69 (2H, t, J=7,1Hz), 3,09 (2H, t, J=7,1Hz), 3,67 (3H, s), 3,79 (2H, d, J=6,1Hz), 3,94 (3H, s), 5,25 (2H, s), 6,35-6,48 (2H, m), 6,93 (1H, d, J=8,5Hz), 7,47-7,57 (5H, m), 8,09 (2H, d, J=7,8Hz), 12,65 (1H, s)	45
	47

RO 123430 B1

- 1 39 (34)
RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 1,03 (6H, d, J=6,6Hz), 1,19 (6H, d, J=6,1Hz), 1,90-
3 2,14 (1H, m), 2,52-2,72 (2H, m), 2,99-3,16 (2H, m), 3,78 (2H, d, J=6,6Hz), 3,93 (3H, s), 4,87-
5 5,16 (1H, m), 5,25 (2H, s), 6,35-6,51 (2H, m), 6,93 (1H, d, J=9,0Hz), 7,47-7,57 (5H, m), 8,09
(2H, d, J=8,5Hz), 12,65 (1H, s)
- 7 39 (35)
RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 1,03 (6H, d, J=6,6Hz), 1,18 (6H, d, J=6,1Hz), 1,86-
9 2,33 (1H, m), 2,64 (2H, t, J=6,6Hz), 3,07 (2H, t, J=6,6Hz), 3,79 (2H, d, J=6,4Hz), 3,94 (3H,
s), 4,80-5,20 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,35-6,49 (2H, m), 6,95 (1H, d, J=9,0Hz), 7,40-7,72 (5H,
m), 7,99-8,11 (2H, m), 12,66 (1H, s)
- 11 39 (36)
RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 1,03 (6H, d, J=6,6Hz), 1,20 (6H, d, J=6,1Hz), 1,90-
13 2,28 (1H, m), 2,58-2,74 (2H, m), 3,03-3,21 (2H, m), 3,79 (2H, d, J=6,4Hz), 3,93 (3H, s), 4,88-
15 5,17 (1H, m), 5,63 (2H, s), 6,35-6,51 (2H, m), 6,99 (1H, d, J=9,0Hz), 7,26-7,83 (6H, m), 8,06
(1H, dd, J = 7,3, 1,2Hz), 12,68 (1H, s)
- 17 39 (37)
RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,62-1,67 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,68 (2H, t,
J=7,6Hz), 3,06 (2H, t, J=7,6Hz), 3,67 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,80-4,83 (1H, m), 5,29 (2H, s),
19 6,37 (1H, dd, J=9,0; 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,2Hz), 6,98 (1H, d, J=9,3Hz), 7,50 (1H, d,
J=9,0Hz), 7,53-7,56 (2H, m), 7,61 (1H, t, J=7,6Hz), 7,78 (1H, dd, J = 10,5, 1,2Hz), 7,89 (1H,
21 dd, J=8,0, 1,2Hz), 12,68 (1H, s)
- 23 39 (38)
RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,60-1,67 (2H, m), 1,75-1,98 (6H, m), 2,67 (2H, t,
J=7,6Hz), 3,05 (2H, t, J=8,0Hz), 3,66 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,78-4,80 (1H, m), 5,23 (2H, s),
25 6,12 (1H, dd, J=13,0; 2,4Hz), 6,30 (1H, s), 6,90 (1H, d, J=8,4Hz), 7,50-7,55 (4H, m), 8,08
(2H, d, J=8,4Hz), 11,95 (1H, s)
- 27 39 (39)
RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,2-1,7 (2H, m), 1,7-2,0 (6H, m), 2,35 (3H, s), 2,65
29 (2H, t, J=8,0Hz), 3,04 (2H, t, J=8,0Hz), 3,66 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,79-4,83 (1H, m), 5,23
(2H, s), 6,69 (1H, dd, J=8,8; 2,4Hz), 6,77 (1H, d, J=2,4Hz), 6,87 (1H, d, J=8,8Hz), 7,2-7,3
31 (1H, m), 7,50 (2H, d, J=8,4Hz), 7,63 (1H, dd, J=8,4; 2,0Hz), 7,67 (1H, d, J=2,4Hz), 8,08 (2H,
d, J=8,0Hz)
- 33 39 (40)
RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,60-1,68 (2H, m), 1,77-1,97 (6H, m), 2,69 (2H, t,
35 J=7,2Hz), 3,08 (2H, t, J=8,0Hz), 3,67 (3H, s), 4,80-4,82 (1H, m), 5,27 (2H, s), 6,37 (1H, dd,
J=9,0; 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,91 (1H, d, J=8,3Hz), 7,00-7,02 (2H, m), 7,27-7,32
37 (3H, m), 7,49 (1H, d, J=8,8Hz), 7,54-7,62 (4H, m), 7,89 (2H, d, J=8,4Hz), 12,66 (1H, s)
- 39 39 (41)
RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 0,96 (6H, t, J=7,2Hz), 1,6-1,8 (4H, m), 2,68
(2H, t, J=6,8Hz), 3,08 (2H, t, J=6,6Hz), 3,67 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,1-4,3 (1H, m),
41 5,25 (2H, s), 6,3-6,5 (2H, m), 6,93 (1H, d, J=9,0Hz), 7,4-7,6 (5H, m), 8,10 (2H, d, J=8,1Hz),
12,67 (1H, s)
- 43 39 (42)
RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 0,7-2,0 (11H, m), 2,68 (2H, t, J=7,7Hz), 3,08 (2H, t,
45 J = 8,1Hz), 3,67 (3H, s), 3,81 (2H, d, J=5,9Hz), 3,93 (3H, m), 5,24 (2H, s), 6,3-6,5 (2H, m),
6,93 (1H, d, J=9,0Hz), 7,4-7,6 (5H, m), 8,09 (2H, d, J=8,5Hz), 12,67 (1H, s)
- 47 39 (43)
RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 0,3-0,8 (4H, m), 1,1-1,5 (1H, m), 2,6-2,8 (2H, m), 3,0-
49 3,2 (2H, m), 3,67 (3H, s), 3,86 (2H, d, J=6,5Hz), 3,94 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,3-6,5 (2H, m),
6,93 (1H, d, J=9,0Hz), 7,4-7,6 (5H, m), 8,09 (2H, d, J=8,5Hz), 12,67 (1H, s)

RO 123430 B1

39 (44)	1
RMN (90MHz, CDCl ₃) valori δ 1,3-2,0 (12H, m), 2,68 (2H, t, J=6,8Hz), (2H, t, J=6,8Hz), 3,67 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,3-4,6 (1H, m), 5,24 (2H, s), 6,3-6,4 (2H, m), 6,93 (1H, d, J=9,SHz), 7,5-7,6 (5H, m), (2H, d, J=8,SHz), 12,68 (1H, s)	3
39 (45)	5
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ : 1,34 (6H, t, J=7,6Hz), 1,60-1,98 (8H, m), 2,69 (2H, t, J=7,2Hz), 3,08 (2H, t, J=8,0Hz), 3,67 (3H, s), 4,10-4,19 (4H, m), 4,80-4,82 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=8,8, 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,93 (1H, d, J=8,4Hz), 7,50-7,56 (5H, m), 7,84-7,89 (2H, m), 12,69 (1H, s)	7
39 (46)	9
RMN (90MHz, CDCl ₃) valori δ : 1,03 (6H, d, J=6,6Hz), 1,19 (6H, d, J=6,1Hz), 1,96-2,20 (1H, m), 2,55-2,71 (2H, m), 2,99-3,17 (2H, m), 3,79 (2H, d, J=6,SHz), 4,86-5,14 (1H, m), 5,24 (2H, s), 6,37-6,48 (2H, m), 6,90 (1H, d, J=9,SHz), 7,46-7,77 (7H, m), 12,63 (1H, s)	11
39 (47)	13
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ : 2,69 (2H, t, J=7,2Hz), 3,08 (2H, t, J=7,6Hz), 3,67 (3H, s), 3,94 (3H, s), 5,25 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,54 (1H, dd, J=8,8, 2,8Hz), 6,62 (1H, d, J=2,4Hz), 6,94 (1H, d, J=8,4Hz), 7,51-7,60 (5H, m), 8,09 (2H, d, J=8,4Hz), 8,58-8,60 (2H, m), 8,82 (1H, s), 12,62 (1H, s)	15
39 (48)	17
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ : 1,61-1,68 (2H, m), 1,78-1,98 (6H, m), 2,67 (2H, t, J=7,6Hz), 3,05 (2H, t, J=7,6Hz), 3,65 (3H, s), 3,66 (3H, s), 4,81-4,84 (1H, m), 5,27 (2H, s), 5,57 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,99 (1H, d, J=8,8Hz), 7,50-7,57 (4H, m), 7,64 (1H, dd, J = 8,8, 1,6Hz), 7,75 (1H, s), 12,70 (1H, s)	19
39 (49)	21
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ : 1,60-1,66 (2H, m), 1,67-1,98 (6H, m), 2,67 (3H, s), 2,70 (2H, t, J=7,6Hz), 3,08 (2H, t, J=7,6Hz), 3,67 (3H, s), 4,80-4,83 (1H, m), 5,25 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=8,8; 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,96 (1Hrd, J=8,4Hz), 7,48-7,57 (5H, m), 8,11 (2H, d, J=8,0Hz), 12,70 (1H, s)	23
39 (50)	25
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ : 1,63-1,67 (2H, m), 1,67 (9H, s), 1,78-1,96 (6H, m), 2,63 (2H, t, J=7,6Hz), 3,00 (2H, t, J=7,6Hz), 3,66 (3H, s), 4,81-4,83 (1H, m), 5,09 (2H, s), 6,38 (1H, dd, J=9,0; 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,97 (1H, d, J=8,6Hz), 7,50 (1H, d, J=8,8Hz), 7,53-7,57 (2H, m), 7,80 (1H, s), 8,18 (1H, s), 12,69 (1H, s)	27
39 (51)	29
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ : 1,62-1,67 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,67 (2H, t, J=7,6Hz), 3,04 (2H, t, J=7,6Hz), 3,39 (6H, s), 3,66 (3H, s), 4,80-4,83 (1H, m), 5,20 (2H, s), 5,32 (2H, s), 5,34 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 9,2; 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,99 (1H, d, J=8,8Hz), 7,18-7,32 (3H, m), 7,50-7,56 (3H, m), 12,70 (1H, s)	31
39(52)	33
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ : 1,63-1,68 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,70 (2H, t, J=7,6Hz), 3,09 (2H, t, J=7,6Hz), 3,36 (3H, s), 3,68 (3H, s), 4,80-4,84 (1H, m), 5,28 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=8,8, 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,50 (1H, d, J=9,2HZ), 7,54-7,56 (2H, m), 7,64-7,70 (4H, m), 12,68 (1H, s)	35
39 (53)	37
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ : 1,60-1,68 (11 H, m), 1,77-1,98 (6H, m), 2,69 (2H, t, J=7,2Hz), 3,09 (2H, t, J=7,6Hz), 3,68 (3H, s), 4,81-4,84 (1H, m), 5,33 (2H, s), 6,38 (1H, dd, J=8,8, 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,48-7,57 (3H, m), 7,90 (1H, d, J=7,6Hz), 8,00 (2H, d, J=8,0Hz), 12,67 (1H, s)	39

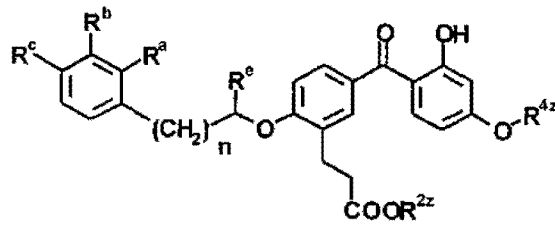
RO 123430 B1

- 1 39 (54)
RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ : 1,62-1,68 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,70 (2H, t, J = 7,8Hz), 3,09 (2H, t, J=7,6Hz), 3,68 (3H, s), 3,69 (3H, s), 4,80-4,83 (1H, m), 5,30 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=9,0; 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,93 (1H, d, J=8,4Hz), 7,31-7,35 (2H, m), 7,49-7,57 (3H, m), 7,87 (1H, d, J = 7,6Hz), 12,67 (1H, s)
- 7 39 (55)
RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ : 1,64-1,96 (8H, m), 2,70 (2H, t, J=7,6Hz), 3,09 (2H, t, J=7,6Hz), 3,68 (3H, s), 4,18 (3H, s), 4,80-4,83 (1H, m), 5,32 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=9,0; 2,8Hz), 6,48 (1H, d, J=2,8Hz), 6,95 (1H, d, J=8,4Hz), 7,33 (1H, d, J=7,2Hz), 7,49-7,56 (4H, m), 7,66 (1H, d, J=8,0Hz), 12,69 (1H, s)
- 11 39 (56)
RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ : 1,66 (9H, s), 1,75 (9H, s), 1,77-1,98 (8H, m), 2,66 (2H, t, J=7,6Hz), 3,04 (2H, t, J=8,0Hz), 3,66 (3H, s), 4,80-4,83 (1H, m), 5,19 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=9,0; 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,95 (1H, d, J=9,2Hz), 7,06 (1H, d, J=8,4Hz), 7,51 (1H, d, J=9,2Hz), 7,52-7,54 (2H, m), 7,66 (1H, dd, J=8,4; 2,0Hz), 8,11 (1H, d, J=2,0Hz), 12,69 (1H, s)
- 17 39 (57)
RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ : 1,04 (6H, d, J=6,6Hz), 1,18 (6H, d, J=6,4Hz), 1,86-2,34 (1H, m), 2,53-2,70 (2H, m), 2,97-3,14 (2H, m), 3,79 (2H, d, J=6,4Hz), 4,80-5,30 (1H, m), 5,21 (2H, s), 6,38-6,49 (2H, m), 6,98 (1H, d, J=9,0Hz), 7,28-7,58 (4H, m), 7,81 (1H, d, J=7,3Hz), 8,63 (1H, d, J=4,6Hz), 8,71 (1H, s), 12,66 (1H, s)
- 23 39 (58)
RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ : 1,48 (3H, t, J=7,3Hz), 1,63-1,67 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,70 (2H, t, J=7,6Hz), 3,10 (2H, t, J=7,6Hz), 3,68 (3H, s), 4,53 (2H, q, J=7,2Hz), 4,80-4,84 (1H, m), 5,43 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=8,8; 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,97 (1H, d, J=8,4Hz), 7,49 (1H, d, J=8,8Hz), 7,54-7,57 (2H, m), 8,98 (1H, s), 9,31 (1H, d, J=1,2Hz), 12,66 (1H, s)
- 29 39 (59)
RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ : 1,39 (3H, t, J=7,1Hz), 1,5-2,1 (8H, m), 2,6-2,7 (2H, m), 2,9-3,1 (2H, m), 3,66 (3H, s), 4,38 (2H, q, J=7,1Hz), 4,7-4,9 (1H, m), 5,19 (2H, s), 6,3-6,6 (3H, m), 6,93 (1H, d, J=9,0Hz), 7,17 (1H, d, J=3,4Hz), 7,4-7,6 (3H, m), 12,67 (1H, s)
- 33 39 (60)
RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ : 1,2-2,1 (11 H, m), 2,71 (2H, t, J=6,8Hz), 3,11 (2H, t, J = 8,0Hz), 3,68 (3H, s), 4,46 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,7-5,0 (1H, m), 5,52 (2H, s), 6,3-6,5 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 9,0Hz), 7,4-7,6 (3H, m), 8,24 (1H, s), 12,65 (1H, s)
- 37 39 (61)
RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ : 0,90 (6H, d, J=6,6Hz), 1,08 (6H, d, J=6,6Hz), 1,6-3,1 (6H, m), 2,74 (3H, s), 3,83 (2H, d, J=6,4Hz), 3,86 (2H, d, J=6,6Hz), 5,20 (2H, s), 6,4-6,7 (2H, m), 6,89 (1H, d, J=9,3Hz), 7,18 (1H, s), 7,4-7,6 (3H, m), 12,67 (1H, s)
- 41 39(62)
RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ : 0,90 (6H, d, J=6,6Hz), 1,08 (6H, d, J=6,6Hz), 1,63-2,40 (2H, m), 2,63-2,74 (2H, m), 1,94-3,12 (2H, m), 3,83 (2H, d, J=6,4Hz), 3,86 (2H, d, J=6,6Hz), 5,14 (2H, s), 6,46-6,61 (2H, m), 6,89 (1H, d, J=9,3Hz), 7,33-7,82 (5H, m), 8,58-8,69 (2H, m), 12,67 (1H, s)
- 45 39 (63)
RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ : 0,90 (6H, d, J=6,6Hz), 1,08 (6H, d, J=6,6Hz), 1,68-2,32 (2H, m), 2,55-2,74 (2H, m), 2,94-3,13 (2H, m), 3,83 (2H, d, J=6,4Hz), 3,86 (2H, d, J=6,6Hz), 3,93 (3H, s), 5,18 (2H, s), 6,43-6,56 (2H, m), 6,89 (1H, d, J=9,0Hz), 7,45-7,63 (5H, m), 8,08 (2H, d, J=8,3Hz), 12,66 (1H, s)

RO 123430 B1

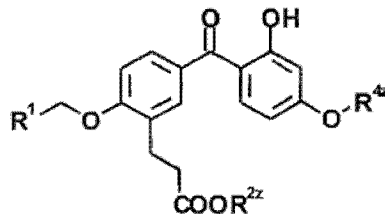
39 (64)	1
RMN (90MHz, CDCl ₃) valori δ: 0,90 (6H, d, J=6,6Hz), 1,08 (6H, d, J=6,6Hz), 1,6-2,4 (2H, m), 2,5-2,8 (2H, m), 2,9-3,1 (2H, m), 3,83 (2H, d, J=6,1Hz), 3,86 (2H, d, J=6,6Hz) 5,27 (2H, s), 6,4-6,6 (2H, m), 6,89 (1H, d, J=9,0Hz), 7,2-7,9 (6H, m), 8,61 (1H, d, J=4,6Hz), 12,64 (1H, s)	3 5
Exemplul 40. 1,50 g de metil 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-hidroxi-fenil} propanat, 1,04 g de metil 3-(hidroximetil)-1-benzotiofen-7-carboxilat și 1,23 g de trifenilfosfină au fost dizolvate în 15 ml de tetrahidrofuran, la care s-au adăugat prin picurare 0,92 ml de diizopropil azodicarboxilat la o temperatură de 19-32°C, iar acest amestec a fost agitat timp de o oră, la temperatura camerei.	7 9
Amestecul de reacție a fost turnat într-un amestec de acetat de etil și apă, iar faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată pe sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat din aceasta sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan:acetat de etil = 3:1] în vederea obținerii a 1,70 g de metil 3-{4-[4-(ciclopentiloxi) -2-hidroxi-benzoil]-2-(3-metoxi-3 -xopropil) fenoxi]metil}-1 -benzotiofen-7-carboxilat sub forma unui solid galben.	11 13 15 17
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 1,61-1,68 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,61 (2H, t, J=7,6Hz), 3,00 (2H, t, J=7,6Hz), 3,62 (3H, s), 4,04 (3H, s), 4,80-4,84 (1H, m), 5,43 (2H, s), 6,38 (1H, dd, J=9,2; 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,0Hz), 7,10 (1H, d, J=8,4Hz), 7,51-7,59 (4H, m), 7,67 (1H, s), 8,08 (1H, d, J=7,6Hz), 8,18 (1H, d, J=7,6Hz), 12,70 (1H, s)	19 21
Exemplul 41. 1,20 g de metil 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-hidroxi-fenil} propanat, 0,773 g de etil (E)-3-[4-(hidroximetil)fenil]-2-propanat și 0,984 g de trifenilfosfină au fost dizolvate în 12 ml de tetrahidrofuran, la care s-au adăugat prin picurare 0,74 ml de diizopropil azodicarboxilat la o temperatură de 20-31°C, iar acest amestec a fost agitat timp de 30 min, la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost turnat într-un amestec de acetat de etil și apă, iar faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată pe sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat din aceasta sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan:acetat de etil = 3:1] în vederea obținerii a 1,33 g de etil (E)-3-(4-{[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-(3-metoxi-3-oxopropil)fenoxi]metil}fenil)-2-propanat sub forma unui ulei galben.	23 25 27 29 31 33
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 1,35 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,57-1,64 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,68 (2H, t, J=7,6Hz), 3,06 (2H, t, J=7,6Hz), 3,67 (3H, s), 4,28 (2H, q, J=7,1Hz), 4,81-4,82 (1H, m), 5,20 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=8,8; 2,2Hz), 6,46 (1H, d, J=15,6Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,94 (1H, d, J=8,0Hz), 7,46 (2H, d, J=8,0Hz), 7,50-7,55 (3H, m), 7,57 (2H, d, J=8,0Hz), 7,70 (1H, d, J=15,0Hz), 12,69 (1H, s)	35 37
Exemplul 42. Compușii listați în tabelele 22 la 25 și în tabelul 25-2 au fost obținuți într-un mod similar celui din exemplul 40.	39
Fiecare dintre compușii 42 (6) și 42 (22) la 42 (25) din aceste tabele au fost sintetizate dintr-un compus având un atom de hidrogen drept R ^{4z} , pentru a înlocui hidrogenul printr-o altă grupare R ^{4z} .	41 43

RO 123430 B1

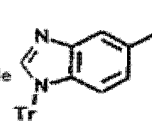
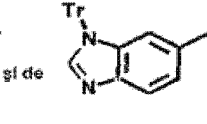
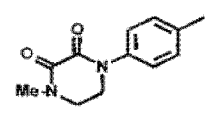


Tabelul 22

Număr exemplu	n	R ^{2z}	R ^{4z}	R ^a	R ^b	R ^c	R ^e
42(1)	0	metil	ciclopentil	H	H	CH ₂ CH ₂ COOEt	H
42(2)	0	metil	ciclopentil	H	H	COOMe	H
42(3)	0	izopropil	izobutil	H	H	MeS	H
42(4)	0	metil	ciclopentil	H	MeO	CH ₂ CH ₂ COOEt	H
42(5)	0	metil	ciclopentil	H	H	COOMe	Me
42(6)	0	metil		H	H	COOMe	H
42(7)	1	izopropil	izobutil	H	COOMe	H	H
42(8)	1	izopropil	izobutil	H	H	COOMe	H
42(9)	0	metil	ciclopentil	H	CH ₂ CH ₂ COOMe	MeO	H

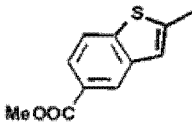
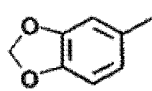
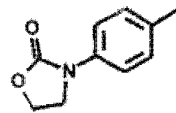
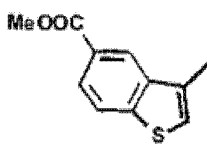
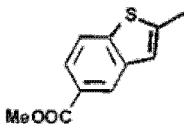


Tabelul 23

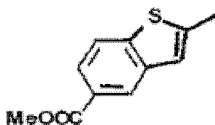
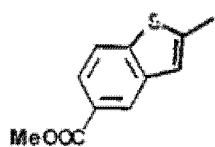
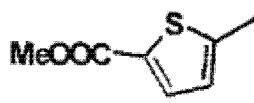
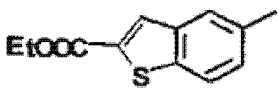
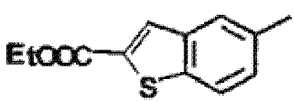
Număr exemplu	R ¹	R ^{2z}	R ^{4z}
42(10)	amestec de  și de 	Me	ciclopentil
42(11)		Me	ciclopentil

RO 123430 B1

Tabelul 23 (continuare)

Număr exemplu	R ¹	R ^{2z}	R ^{4z}
42(12)		Me	ciclopentil
42(13)		Me	ciclopentil
42(14)		Me	ciclopentil
42(15)		Me	ciclopentil
42(16)		i-Pr	izobutil


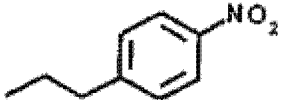

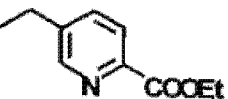
Tabelul 24

Număr exemplu	R ¹	R ^{2z}	R ^{4z}
42(17)		Me	izobutil
42(18)		Me	ciclopentil
42(19)		Me	izobutil
42(20)		Me	izobutil
42(21)		Me	ciclopentil

RO 123430 B1

1

Tabelul 25

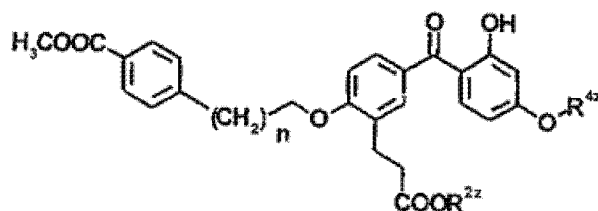
3	Număr exemplu	R ^{4z}
5	42(22)	
7	42(23)	
9	42(24)	
11	42(25)	
13		

15

17

19

21



23

Tabelul 25-2

Număr exemplu	n	R ^{2z}	R ^{4z}	
25	42(26)	1	metil	O-furil
27	42(27)	1	metil	O-2-tenil

27

42 (1)

29

RMN (400MHz, CDCl₃ valoare δ: 1,24 (3H, t, J=7,2Hz), 1,62-1,66 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,64 (2H, t, J=7,6Hz), 2,67 (2H, t, J=7, 6Hz), 2,98 (2H, t, J=7, 6Hz), 3,04 (2H, t, J=7,6Hz), 3,66 (3H, s), 4,13 (2H, q, J=7,2Hz), 4,80-4,83 (1H, m), 5,15 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=8,8, 2,4Hz), 6,47 (1H, d, J=2,4Hz), 6,96 (1H, d, J=9,0Hz), 7,22 (2H, d, J=8,CHz), 7,36 (2H, d, J=8,0Hz), 7,50-7,54 (3H, m), 12,70 (1H, s)

31

33

42 (2)

35

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,5-2,0 (8H, m), 2,43 (3H, s), 2,66 (2H, t, J=7,6Hz), 3,06 (2H, t, J=7,6Hz), 3,66 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,8-4,9 (1H, m), 5,19 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=9,2, 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,97 (1H, d, J=9,2Hz), 7,4-7,6 (4H, m), 7,91-7,92 (2H, m), 12,70 (1H, s)

37

39

42 (3)

41

RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 1,03 (6H, d, J=6,6Hz), 1,19 (6H, d, J=6,4Hz), 1,98-2,28 (1H, m), 2,50-2,70 (5H, m), 2,93-3,11 (2H, m), 3,78 (2H, d, J=6,6Hz), 4,92-5,14 (3H, m), 6,35-6,50 (2H, m), 6,95 (1H, d, J=9,4Hz), 7,32-7,57 (7H, m), 12,67 (1H, s)

RO 123430 B1

42 (4)	1
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 1,24 (3H,t, J=7,1Hz), 1,60-1,67 (2H, m), 1,78-1,96 (6H, m), 2,61 (2H, t, J=7,8Hz), 2,69 (2H, t, J=7,6Hz), 2,95 (2H, t, J=7,8Hz), 3,05 (2H, t, J=7,6Hz), 3,65 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,13 (2H, q, J=7,1Hz), 4,81-4,82 (1H, m), 5,14 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=8,8; 2,2Hz), 6,47 (1H, d, J=2,0Hz), 6,91-6,98 (3H, m), 7,17 (1H, d, J=7,3Hz), 7,50-7,54 (3H, m), 12,70 (1H, s)	3 5
42 (5)	7
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 1,57-1,63 (2H, m), 1,70 (3H, d, J=6,4Hz), 1,75-1,95 (6H, m), 2,73 (2H, dt, J = 7,6; 2,8Hz), 3,10 (2H, dt, J=7,6; 2,8Hz), 3,70 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,79-4,81 (1H, m), 5,45 (1H, q, J=6,4Hz), 6,34 (1H, dd, J8,8; 2,4Hz), 6,45 (1H, d, J=2,4Hz), 6,68 (1H, d, J=8,8Hz), 7,37 (1H, dd, J=8,4; 2,0Hz), 7,43-7,47 (3H, m), 7,51 (1H, d, J=1,6Hz), 8,04 (2H, d, J=8,4Hz), 12,72 (1H, s)	9 11
42 (6)	13
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 2,59 (2H, d, J=17,6Hz), 2,69 (2H, t, =7,6Hz), 2,85 (2H, dd, J = 16,4; 6,4Hz), 3,08 (2H, t, J=7,6Hz), 3,67 (3H, s), 3,94 (3H, s), 5,0-5,1 (1H, m), 5,24 (2H, s), 5,77 (2H, s), 6,38 (1H, dd, J=9,0, 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,93 (1H, d, J=8,8Hz), 7,5-7,6 (5H, m), 8,09 (2H, d, J=8,0Hz), 12,70 (1H, s)	15 17
42(7)	19
RMN (90MHz, CDCl ₃) valori δ: 1,03 (6H, d, J=6,6Hz), 1,20 (6H, d, J=6,4Hz), 1,97-2,25 (1H, m), 2,48-2,56 (2H, m), 2,85-3,28 (4H, m), 3,78 (2H, d, J=6,1Hz), 3,92 (3H, s), 4,30 (2H, t, J=6,7Hz), 4,88-5,15 (1H, m), 6,36-6,48 (2H, m), 6,82-6,95 (1H, m), 7,40-7,64 (5H, m), 7,90-8,00 (2H, m), 12,66 (1H, s)	21
42 (8)	23
RMN (90MHz, CDCl ₃) valori δ: 1,03 (6H, d, J=6,6Hz), 1,22 (6H, d, J=6,4Hz), 1,98-2,25 (1H, m), 2,40-2,56 (2H, m), 2,85 3,03 (2H, m), 3,15-3,28 (2H, m), 3,78 (2H, d, J=6,4Hz), 3,91 (3H, s), 4,23-4,37 (2H, m), 4,94-5,08 (1H, m), 6,36-6,48 (2H, m), 6,88 (1H, d, J=9,1Hz), 7,34-7,55 (5H, m), 8,01 (2H, d, J=8,1Hz), 12,65 (1H, s)	25 27
42 (9)	29
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 1,60-1,68 (2H, m), 1,78-1,96 (6H, m), 2,63 (2H, t, =7,6Hz), 2,66 (2H, t, =7,6Hz), 2,96 (2H, t, J=7,6Hz), 3,02 (2H, t, J=7,6Hz), 3,65 (3H, s), 3,66 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,79-4,84 (1H, m), 5,08 (2H, s), 6,37 (1H, d, J=9,3Hz), 6,47 (1H, s), 6,87 (1H, d, J=8,3Hz), 6,97 (1H, d, J=8,6Hz), 7,22-7,28 (2H, m), 7,51-7,55 (3H, m), 12,71 (1H, s)	31 33
42 (10)	35
R ¹ este un substituent 1-tritil-1H-benzimidazol-6-il,	35
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 1,62-1,66 (2H, m), 1,78-1,95 (6H, m), 2,66 (2H, t, J=7,6Hz), 3,03 (2H, t, J=7,6Hz), 3,63 (3H, s), 4,80-4,83 (1H, m), 5,21 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=9,0, 2,4Hz), 6,47-6,53 (2H, m), 6,96-7,00 (1H, m), 7,14-7,35 (16H, m), 7,40 (1H, dd, =8,4, 2,4Hz), 7,47-7,53 (2H, m), 7,85 (1H, s), 7,92 (1H, s), 12,72 (1H, s)	37 39
R ¹ este un substituent 1 -tritil-1 H-benzimidazo1 -5-il,	39
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 1,62-1,66 (2H, m), 1,78-1,95 (6H, m), 2,44 (2H, t, J=7,6Hz), 2,84 (2H, t, J=7,6Hz), 3,66 (3H, s), 4,80-4,83 (1H, m), 5,00 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=9,0, 2,4Hz), 6,47-6,49 (1H, m), 6,63 (1H, d, J=8,8Hz), 6,96-7,00 (1H, m), 7,14-7,35 (16H, m), 7,47-7,53 (3H, m), 7,80 (1H, d, J=8,4Hz), 7,89 (1H, s), 12,74 (1H, s)	41 43
42 (11)	45
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 1,62-1,67 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,68 (2H, t, J=7,6Hz), 3,05 (2H, t, =7,6Hz), 3,18 (3H, s), 3,67 (3H, s), 3,72 (2H, t, J=5,6Hz), 4,01 (2H, t, J=5,61-lz), 4,80-4,83 (1H, m), 5,18 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=9,0; 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,95 (1H, d, J=9,2Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,48-7,54 (5H, M), 12,69 (1H, s)	47 49

RO 123430 B1

- 1 42 (12)
RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,62-1,67 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,76 (2H, t, J=7,6Hz), 3,14 (2H, t, J=7,6Hz), 3,70 (3H, s), 3,99 (3H, s), 4,79-4,83 (1H, m), 5,60 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J_{9,2}, 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 7,03 (1H, d, J=8,8Hz), 7,49 (1H, d, J=8,8Hz), 7,52-7,59 (2H, m), 7,98 (1H, d, J=8,4Hz), 8,11 (1H, dd, J=8,6, 2,4Hz)
- 3 42(13)
7 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,60-1,68 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,66 (2H, t, J = 7,8Hz), 3,03 (2H, t, J=7,8Hz), 3,66 (3H, s), 4,80-4,84 (1H, m), 5,07 (2H, s), 5,99 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=8,8; 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,83 (1H, d, J=8,0Hz), 6,88-6,97 (3H, m), 7,50-7,55 (3H, m), 12,71 (1H, s)
- 9 42 (14)
11 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,62-1,68 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,67 (2H, t, J = 7,6Hz), 3,04 (2H, t, J=7,6Hz), 3,66 (3H, s), 4,09 (2H, t, J=8,0Hz), 4,51 (2H, t, J=8,0Hz), 4,80-4,83 (1H, m), 5,16 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=8,8, 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,0Hz), 6,96 (1H, d, J=8,8Hz), 7,45 (2H, d, J=8,8Hz), 7,50-7,56 (3H, m), 7,60 (2H, d, J=8,8Hz), 12,70 (1H, s)
- 13 42 (15)
15 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,62-1,68 (2H, m), 1,78-1,98 (6H, m), 2,64 (2H, t, J=7,6Hz), 3,03 (2H, t, =7,6Hz), 3,61 (3H, s), 3,97 (3H, s), 4,80-4,84 (1H, m), 5,45 (2H, s), 6,38 (1H dd, J=9,2; 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 7,09 (1H, d, J=8,4Hz), 7,52-7,61 (4H, m), 7,95 (1H, d, J=8,4Hz), 8,07 (1H, dd, J=8,6; 1,4Hz), 8,56 (1H, s), 12,70 (1H, s)
- 17 42 (16)
19 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,03 (6H, d, J=6,4Hz), 1,18 (6H, d, J=6,4Hz), 2,06-2,16 (1H, m), 2,66 (2H, t, J=7,6Hz), 3,06 (2H, t, J=7,6Hz), 3,78 (2H, d, J=6,8Hz), 3,96 (3H, s), 4,95-5,04 (1H, m), 5,45 (2H, s), 6,42 (1H, dd, J=9,2, 2,4Hz), 6,49 (1H, d, J=2,4Hz), 7,02 (1H, d, J=8,8Hz), 7,42 (1H, s), 7,51-7,57 (3H, m), 7,88 (1H, d, J=8,4Hz), 12,66 (1H, s)
- 21 42(17)
23 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,38 (6H, d, J=6,0Hz), 2,71 (2H, t, J=7,6Hz), 3,06 (2H, t, J=7,6Hz), 3,66 (3H, s), 3,97 (3H, s), 4,60-4,66 (1H, m), 5,45 (2H, s), 6,38 (1H, dd, J=8,8, 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 7,03 (1H, d, J=8,8Hz), 7,43 (1H, s), 7,50-7,56 (3H, m), 7,88 (1H, d, J=8,4Hz), 8,01 (1H, dd, J = 8,4, 1,6Hz), 8,48 (1H, d, J = 1,6Hz), 12,67 (1H, s)
- 25 42(18)
27 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,62-1,67 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,71 (2H, t, J=7,6Hz), 3,06 (2H, t, J=7,6Hz), 3,66 (3H, s), 3,96 (3H, s), 4,79-4,83 (1H, m), 5,45 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=9,2, 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 7,02 (1H, d, J=9,2Hz), 7,42 (1H, s), 7,50 (1H, d, J=9,2Hz), 7,54-7,56 (2H, m), 7,88 (1H, d, J=8,8Hz), 8,01 (1H, dd, J=8,4, 1,6Hz), 8,48 (1H, d, J=1,6Hz), 12,68 (1H, s)
- 31 42 (19)
33 RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 1,03 (6H, d, J=6,6Hz), 1,9-2,4 (1H, m), 2,6-3,2 (4H, m), 3,67 (3H, s), 3,78 (2H, d, J=6,6Hz), 3,89 (3H, s), 5,34 (2H, s), 6,3-6,5 (2H, m), 6,97 (1H, d, J=9,0Hz), 7,10 (1H, d, J=3,9Hz), 7,4-7,6 (3H, m), 7,72 (1H, d, J=3,9Hz), 12,68 (1H, s),
- 35 42 (20)
37 RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 1,03 (6H, d, J=6,7Hz), 1,46 (3H, t, J=7,1Hz), 1,98-2,15 (1H, m), 2,64-2,73 (2H, m), 2,97-3,06 (2H, m), 3,66 (3H, s), 3,79 (2H, d, J=6,6Hz), 4,51 (2H, q, J=7,1Hz), 5,28 (2H, s), 6,38-6,51 (2H, m), 6,96 (1H, d, J=9,3Hz), 7,46-7,60 (3H, m), 7,9-8,0 (1H, m), 8,21 (1H, d, J=7,6Hz), 8,85 (1H, d, Jd,5Hz), 12,63 (1H, s)
- 43 45

RO 123430 B1

42 (21)	1
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 1,42 (3H, t, J=7,2Hz), 1,62-1,66 (2H, m), 1,76-1,97 (6H, m), 2,69 (2H, t, J=7,6Hz), 3,07 (2H, t, J=7,6Hz), 3,66 (3H, s), 4,42 (2H, q, J=7,2Hz), 4,80-4,83 (1H, m), 5,29 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=8,8; 2,0Hz), 6,48 (1H, d, J=2,0Hz), 6,99 (1H, d, J=8,4Hz), 7,50-7,55 (4H, m), 7,90 (1H, d, J=8,4Hz), 7,94 (1H, s), 8,07 (1H, s), 12,70 (1H, s)	3 5
42 (22)	7
RMN (90MHz, CDCl ₃) valori δ: 0,90 (6H, d, J=6,6Hz), 1,08 (6H, d, J=6,8Hz), 1,48 (9H, s), 1,7-2,4 (4H, m), 2,5-2,8 (2H, m), 2,9-3,2 (2H, m), 3,4-4,0 (4H, m), 3,83 (2H, d, J=6,4Hz), 3,86 (2H, d, J=6,6Hz), 4,9-5,1 (1H, m), 6,3-6,5 (2H, m), 6,89 (1H, d, J=9,3Hz), 7,5-7,6 (3H, m), 12,67 (1H, brs)	9 11
42 (23)	13
RMN (90MHz, CDCl ₃) valori δ: 0,89 (6H, d, J=6,6Hz), 1,08 (6H, d, J=6,6Hz), 1,7-2,4 (2H, m), 2,5-2,8 (2H, m), 2,9-3,3 (4H, m), 3,83 (2H, d, J=6,4Hz), 3,85 (2H, d, J=6,6Hz), 4,29 (2H, t, J=6,4Hz), 6,3-6,5 (2H, m), 6,88 (1H, d, J=9,3Hz), 7,4-7,6 (5H, m), 8,19 (2H, d, J=8,8Hz), 12,66 (1H, s)	15 17
42(24)	19
RMN (90MHz, CDCl ₃) valori δ: 0,90 (6H, d, J=6,6Hz), 1,08 (6H, d, J=6,6Hz), 1,4-2,3 (10H, m), 2,5-2,8 (2H, m), 2,9-3,2(2H, m), 3,83 (2H, d, J=6,4Hz), 3,86 (2H, d, J=6,6Hz), 4,7-4,9 (1H, m), 6,3-6,5 (2H, m), 6,88 (1H, d, J=9,3Hz), 7,2-7,6 (3H, m), 12,71 (1H, s)	19 21
42(25)	23
RMN (90MHz, CDCl ₃) valori δ: 0,7-1,2 (12H, m), 1,46 (3H, t, J=7,1Hz), 1,7-2,5 (2H, m), 2,4-3,2 (4H, m), 3,7-4,0 (4H, m), 4,54 (2H, q, J=7,1Hz), 5,22 (2H, s), 6,4-6,7 (2H, m), 6,8-7,0 (1H, m), 7,4-7,7 (3H, m), 7,8-8,0 (1H, m), 8,19 (1H, d, J=7,3Hz), 8,82 (1H, d, J=1,5Hz), 12,65 (1H, s)	23 25
42 (26)	27
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 2,69 (2H, t, J=7,6Hz), 3,08 (2H, t, J=8,0Hz), 3,66 (3H, s), 3,94 (3H, s), 5,06 (2H, s), 5,25 (2H, s), 6,40-6,41 (1H, m), 6,47-6,50 (2H, m), 6,62 (1H, d, J=2,8Hz), 6,93 (1H, d, J=8,4Hz), 7,47-7,56 (6H, m), 8,09 (2H, d, J=8,0Hz), 12,66 (1H, s)	27 29
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 2,69 (2H, t, J=7,6Hz), 3,08 (2H, t, J=7,6Hz), 3,67 (3H, s), 3,94 (3H, s), 5,25 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=8,8; 2,8Hz), 6,61 (1H, d, J=2,4Hz), 6,93 (1H, d, J=8,4Hz), 7,02-7,04 (1H, m), 7,15 (1H, d, J=3,6Hz), 7,36 (1H, dd, J=5,2; 1,2Hz), 7,50-7,56 (5H, m), 8,09 (2H, d, J=8,4Hz), 12,65 (1H, s)	31 33
Exemplul 43. Izopropil 3-(5-(2-hidroxi-4-izobutoxibenzoil)-2-[[2(S)-5-oxopirrolizinil]metoxi] fenilpropanatul a fost obținut într-un mod similar celui din exemplul 40.	35
RMN (90MHz, CDCl ₃) valori δ: 0,6-1,6 (12H, m), 1,6-3,3 (9H, m), 3,4-4,4 (5H, m), 4,7-5,3 (1H, m), 6,2-7,8 (6H, m), 12,30 (1H, s), 12,63 (1H, s)	37
Exemplul 44. 1,16 g de metil 4-[[4-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-(3-metoxi-3-oxopropil) fenoxi] metil] benzoat au fost dizolvate în 10 ml de metanol, la care s-au adăugat 2,6 ml dintr-o soluție apoasă 20% de hidroxid de sodiu, la temperatura camerei și acest amestec a fost agitat timp de 30 min la aceeași temperatură. S-au adăugat succesiv apă și cloroform l.r., amestecul de reacție care a fost ajustat la pH 2 cu acid clorhidric 6M, iar apoi, faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată pe sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat din aceasta sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost spălat cu hexan în vederea obținerii a 0,64 g de 4-([2-(2-carboxietil)-4-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]fenoxi]metil) acid benzoic sub forma unui solid galben.	39 41 43 45 47

RO 123430 B1

1 RMN (90MHz, DMSO-d₆) valori δ: 1,21-3,02 (12H, m), 4,77-5,03 (1H, m), 5,35 (2H,
s), 6,44-6,52 (2H, m), 7,17 (1H, d, J=9,3Hz), 7,41-7,89 (5H, m), 8,00 (2H, d, J=8,3Hz), 12,09
3 (3H, br)

5 **Exemplul 45.** 1,15 g de metil 3-{{4-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil]-2-(3-metoxi-3-oxopropil) fenoxi} metil}-1-benzotiofen-7-carboxilat au fost dizolvate într-un solvent mixt din
7 10 ml de metanol și 10 ml de tetrahidrofuran, la care s-au adăugat, la temperatura camerei,
9 2 ml dintr-o soluție apoasă 5M de hidroxid de sodiu, iar apoi, acest amestec a fost agitat timp
11 de 30 min la aceeași temperatură după care a urmat adăugarea a 2 ml de apă, iar acest
13 amestec a fost agitat încă 30 min la o temperatură de 50 - 60°C. Amestecul de reacție a fost
15 răcit la temperatura camerei, după care s-a adăugat apă, iar apoi a fost ajustat la pH 2 cu
acid clorhidric 6M. La a acest amestec de reacție s-a adăugat cloroform și apoi a fost
separată faza organică din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată cu apă,
faza spălată a fost separată, iar solventul a fost distilat din aceasta sub presiune redusă.
Reziduul rezultat a fost spălat cu hexan în vederea obținerii a 1,00 g de 3-{{2-(2-carboxietil)-
4-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil}fenoxi}metil}-1-benzotiofen-7-acid carboxilic sub forma
unui solid galben deschis.

17 RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ: 1,60-1,76 (6H, m), 1,91-1,96 (2H, m), 2,50 (2H,
t, J=8,0Hz), 2,84 (2H, t, J=7,6Hz), 4,86-4,91 (1H, m), 5,56 (2H, s), 6,48-6,51 (2H, m), 7,38
19 (1H, d, J=8,8Hz), 7,47 (1H, d, J=8,8Hz), 7,54 (1H, d, J=1,6Hz), 7,58-7,61 (2H, m), 8,02 (1H,
s), 8,10 (1H, d, J=7,6Hz), 8,22 (1H, d, J=7,6Hz), 12,07 (1H, brs)

21 **Exemplul 46.** 1,20 g de etil (E)-3-(4-{{4-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil]- 2-(3-
metoxi-3-oxopropil) fenoxi}metil} fenil)-2-propanat au fost dizolvate într-un solvent mixt din
23 12 ml de metanol și 12 ml de tetrahidrofuran, la care s-au adăugat, la temperatura camerei,
25 2,4 ml dintr-o soluție apoasă 20% de hidroxid de sodiu, iar apoi, acest amestec a fost agitat
timp de o oră, la aceeași temperatură. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune
redusă, după care s-a adăugat apă și apoi a fost ajustat la pH 2 cu acid clorhidric 6M.
27 Precipitatul rezultat a fost filtrat și spălat cu apă în vederea obținerii a 0,841 g de (E)-3-(4-{{4-
[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil]-2-(3-hidroxi-3-oxopropil)fenoxi}metil}fenil)-2-acid propanoic
29 sub forma unui solid galben.

31 RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ: 1,60-1,74 (6H, m), 1,93-1,96 (2H, m), 2,57 (2H,
t, J=7,3Hz), 2,91 (2H, t, J=7,3Hz), 4,89-4,92 (1H, m), 5,29 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 6,56
33 (1H, d, J=16,1Hz), 7,18 (1H, d, J=9,3Hz), 7,46 (1H, d, J=8,6Hz), 7,52-7,56 (4H, m), 7,60 (1H,
d, J=15,9Hz), 7,74 (2H, d, J=8,0Hz), 12,07 (1H, brs)

35 **Exemplul 47.** 16,5 g de metil 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil]-2-{{4-(3-hidroxi-
5-izoxazolil)benzil}oxi}fenil) propanat au fost dizolvate într-un solvent mixt din 160 ml de
37 metanol și 160 ml de tetrahidrofuran, la care s-au adăugat, la temperatura camerei, 20 ml
dintr-o soluție apoasă 20% de hidroxid de sodiu, iar apoi, acest amestec a fost agitat timp
39 de 2 h la aceeași temperatură. La amestecul de reacție s-a adăugat apă și apoi a fost ajustat
la pH 1 cu acid clorhidric 6M. Acest amestec a fost concentrat sub presiune redusă, apoi
41 precipitatul rezultat a fost filtrat. Precipitatul rezultat a fost dizolvat într-un solvent mixt din
cloroform și metanol și a fost spălat cu apă.

43 Solventul a fost distilat sub presiune redusă în vederea obținerii a 14,3 g de 3-(5-[4-
(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil]-2-{{4-(3-hidroxi-5-izoxazolil)benzil}oxi}fenil)-acid propanoic
sub forma unui solid galben.

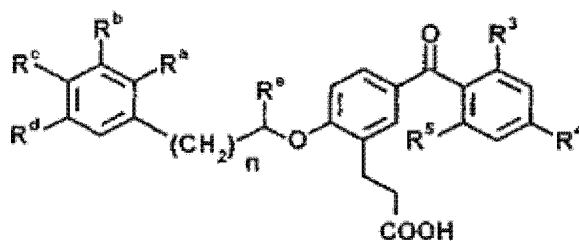
45 RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ: 1,5-1,8 (6H, m), 1,9-2,0 (2H, m), 2,58 (2H, t,
J=7,6Hz), 2,91 (2H, t, J=7,6Hz), 4,8-5,0 (1H, m), 5,33 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=8,8; 2,4Hz),
47 6,52 (1H, d, J=2,4Hz), 6,59 (1H, s), 7,19 (1H, m), 7,44 (1H, d, J=8,4Hz), 7,5-7,6 (2H, m),
7,62 (2H, cL J=8,4Hz), 7,85 (2H, d, J=8,0Hz), 11,45 (1H, brs), 11,97 (2H, brs)

RO 123430 B1

Exemplul 48. 0,98 g de metil 4-[[4-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-(3-metoksi-3-oxopropil)fenoxi]metil]-2-metoxibenzoat au fost dizolvate într-un solvent mixt din 10 ml de metanol și 10 ml de tetrahidrofuran, la care s-au adăugat, la temperatura camerei, 2 ml dintr-o soluție apoasă 20% de hidroxid de sodiu, iar apoi, acest amestec a fost agitat timp de o oră, la aceeași temperatură. Amestecul de reacție, la care s-a adăugat apă, a fost ajustat la pH 2 cu acid clorhidric 6M, după care s-a la acesta acetat de etil, iar faza organică a fost separată. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, această fază spălată a fost uscată pe sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat din aceasta sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost recristalizat din etanol în vederea obținerii a 0,42 g de 4-([2-(2-carboxietil)-4-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]fenoxi]metil)-2-acid metoxibenzoic sub forma unui solid galben deschis.

RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ: 1,60-1,74 (6H, m), 1,93-1,96 (2H, m), 2,59 (2H, t, J=7,6Hz), 2,93 (2H, t, J=7,6Hz), 3,84 (3H, s), 4,90-4,93 (1H, m), 5,30 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,10 (1H, d, J=9,0Hz), 7,18 (1H, d, J=9,2Hz), 7,27 (1H, s), 7,46 (1H, d, J=8,4Hz), 7,55-7,57 (2H, m), 7,68 (1H, d, J=8,0Hz), 12,04 (1H, s), 12,39 (2H, brs)

Exemplu 49. Compușii listați în tabelele 26 la 32 au fost obținuți într-un mod similar celui din exemplul 44.




Tabelul 26

Nr. exemplu	n	R ³	R ⁴	R ₅	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	R ^e
49(1)	0	OH	O-ciclopentil	H	H	H	CH ₂ CH ₂ COOH	H	H
49(2)	0	OH	O-ciclopentil	H	H	Me	COOH	H	H
49(3)	0	OH	O-ciclopentil		Me	H	COOH		H
49(4)	0	OH	O-izobutil	H	H	H	MeS	H	H
49(5)	0	OH	O-izobutil	H	H	H	MeS(O)	H	H
49(6)	0	OH	O-izobutil	H	H	H	MeS(O) ₂	H	H
49(7)	0	OH	O-izobutil	H	H	H	CONH ₂	H	H
49(8)	0	OH	O-izobutil		H	H	CONHSO ₂ Me	H	H
49(9)	0	O-izobutil	O-izobutil	H	H	H	COOH	H	H
49(10)	0	MeO	O-ciclopentil	H	H	H	COOH	H	H
49(11)	0	OH	O-ciclopentil	H	H	MeO	CH ₂ CH ₂ COOH	H	H

RO 123430 B1

Tabelul 26 (continuare)

1
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27

Nr. exemplu	n	R ³	R ⁴	R ₅	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	R ^e
49(12)	0	OH	O-ciclopentil	H	H	H	COOH	H	Me
49(13)	0	OH		H	H	H	COOH	H	H
49(14)	1	OH	O-izobutil	H	H	COOH	H	H	H
49(15)	1	OH	O-izobutil	H	H	H	COOH	H	H
49(16)	0	OH	2-tienil	H	H	H	COOH	H	H
49(17)	0	F	O-ciclopentil	H	H	H	COOH	H	H
49(18)	0	OH	O-izoamil	H	H	H	COOH	H	H
49(19)	0	OH	O-neopentil	H	H	H	COOH	H	H
49(20)	0	OH	O-ciclohexil	H	H	H	COOH	H	H
49(21)	0	OH	O-ciclopentil	H	OMO	H	COOH	H	H
49(22)	0	OH	ciclopentilmetil	H	H	H	COOH	H	H
49(23)	0	OH	O-ciclopentil	H	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
49(24)	0	OH	O-izobutil	H	H	H	CN	H	H
49(25)	0	OH	O-izobutil	H	H	H	NO ₂	H	H
49(26)	0	OH	izopropil	H	H	H	COOH	H	H
49(27)	0	OH	(1-metilciclopentil)-metil	H	H	H	COOH	H	H
49(28)	0	OH	O-ciclopentil	H	H	H	SO ₂ NMe ₂	H	H
49(29)	0	OH	O-ciclopentilmetil	H	H	H	COOH	H	H
49(30)	0	OH	O-(3-piridil)metil	H	H	H	COOH	H	H
49(31)	0	OH	O-ciclopentil	H	H	MeO	COOH	MeO	H
49(32)	0	OH	O-ciclopentil	H	H	H	CH ₂ COOH	H	H

29

Tabelul 27

31
33
35
37

Nr. exemplu	n	R ³	R ⁴	R ₅	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	R ^e
49(33)	0	OH	O-ciclobutil	H	H	H	COOH	H	H
49(34)	0	OH	O-benzil	H	H	Me	COOH	H	H
49(35)	0	OH	O-ciclopentil	H	H	H	SO ₂ NHMe	H	H
49(36)	0	OH	O-ciclopentil	H	H	H	CONMe ₂	H	H
49(37)	0	OH	O-ciclopentil	H	H	H	NHSO ₂ Me	H	H

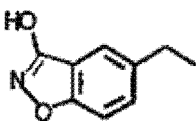
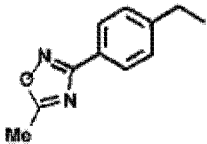
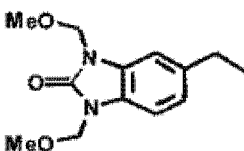
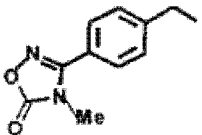
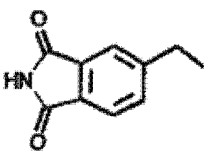
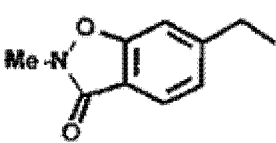
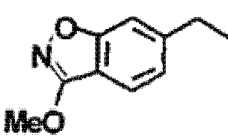
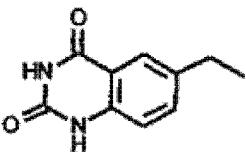
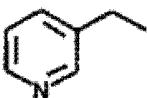
RO 123430 B1

Tabelul 27 (continuare)

Nr. exemplu	n	R ³	R ⁴	R ⁵	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	R ^e
49(38)	0	OH	O-ciclopentil	H	H	H	CONHMe	H	H
49(39)	0	OH	O-ciclopentil	H	H	H	COOH	H	H
49(40)	0	OH	O-furfuril	H	H	H	COOH	H	H
49(41)	0	OH	O-2-tienil	H	H	H	COOH	H	H
49(42)	0	OH	O-ciclopentil	H	H	F	COOH	H	H
49(43)	0	OH	O-ciclopentil	H	H	COOH	COOH	H	H
49(44)	0	H	O-izobutil	H	H	H	COOH	H	H
49(45)	0	OH	O-izobutil	H	O-i-Pr	H	COOH	H	H
49(46)	1	OH	O-ciclopentil	H	H	O-i-Bu	COOH	H	H
49(47)	1	OH	O-izobutil	H	H	H	COOH	H	H
49(48)	0	OH	O-izobutil	H	H	H	CONHOH	H	H
49(49)	0	F	O-izobutil	H	H	COOH	H	H	H
49(50)	0	OH	O-izobutil	H	COOH	H	H	H	H
49(51)	0	OH	O-ciclopentil	H	H	H	COOH	H	H
49(52)	0	OH	O-ciclopentil	H	H	H	COOH	H	H
49(53)	0	OH	O-ciclopentil	H	H	H	COOH	H	H
49(54)	0	OH	O-ciclopentil	H	H	H	SO ₃ H	H	H
49(55)	0	OH	O-CH(CH ₂ CH ₃) ₂	H	H	H	COOH	H	H
49(56)	0	OH	O-ciclohexilmetil	H	H	H	COOH	H	H
49(57)	0	OH	O-ciclohexilmetil	H	H	H	COOH	H	H
49(58)	0	OH	O-cicloheptil	H	H	H	COOH	H	H
49(59)	0	OH	O-ciclopentil	H	H	H	P(O)(OEt) ₂	H	H
49(60)	0	OH	O-(2-pirazinil)-metil	H	H	H	COOH	H	H
49(61)	0	OH	O-ciclopentil	H	H	H	MeO	H	H
49(62)	0	OH	O-ciclopentil	H	H	H	CONHSO ₂ Me	H	H

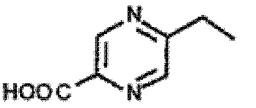
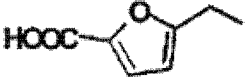
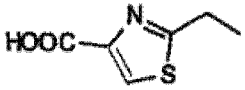
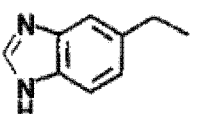
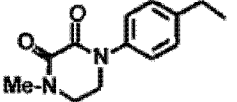
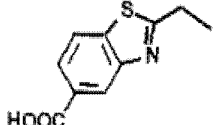
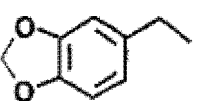
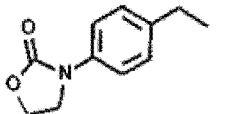
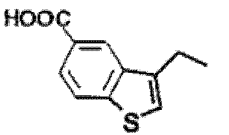
RO 123430 B1

Tabelul 28

Număr exemplu	R ^{4z}	R ^{1y}	R ²
46(63)	ciclopentil		COOH
46(64)	ciclopentil		COOH
46(65)	ciclopentil		COOH
46(66)	ciclopentil		COOH
46(67)	ciclopentil		COOH
46(68)	ciclopentil		COOH
46(69)	ciclopentil		COOH
46(70)	ciclopentil		COOH
46(71)	izobutil		COOH

RO 123430 B1

Tabelul 29

Număr exemplu	R ^{4z}	R ^{1y}	R ²
46(72)	ciclopentil		COOH
46(73)	ciclopentil		COOH
46(74)	ciclopentil		COOH
46(75)	ciclopentil		COOH
46(76)	ciclopentil		COOH
46(77)	ciclopentil		COOH
46(78)	ciclopentil		COOH
46(79)	ciclopentil		COOH
46(80)	ciclopentil		COOH

1

3

5

7

9

11

13

15

17

19

21

23

25

27

29

31

RO 123430 B1

1

Tabelul 30

3

5

7

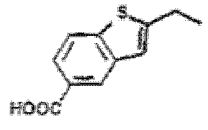
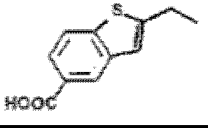
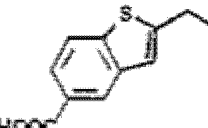
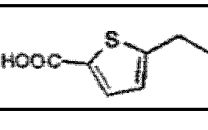
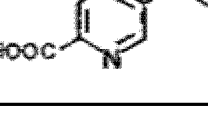
9

11

13

15

17

Număr exemplu	R ^{4z}	R ^{1y}	R ²
46(81)	izobutil		COOH
46(82)	izopropil		COOH
46(83)	ciclopentil		COOH
46(84)	izobutil		COOH
46(85)	izobutil		COOH

19

Tabelul 31

21

23

25

27

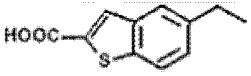
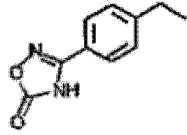
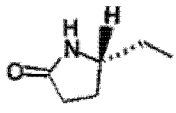
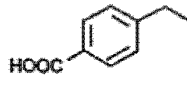
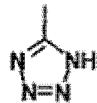
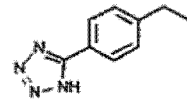
29

31

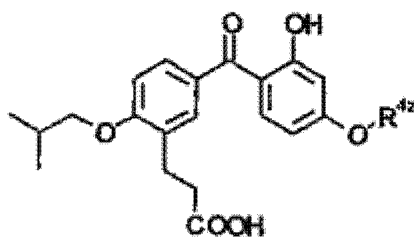
33

35

37

Număr exemplu	R ^{4z}	R ^{1y}	R ²
46(86)	ciclopentil		COOH
46(87)	ciclopentil		COOH
46(88)	izobutil		COOH
46(89)	izobutil		
46(90)	izobutil		COOH

RO 123430 B1



Tabelul 32

Număr exemplu	R ^{4z}
46(91)	
46(92)	
46(93)	
46(94)	
46(95)	
46(96)	
46(97)	
46(98)	

49 (1)

RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ: 1,60-1,74 (6H, m), 1,93-1,96 (2H, m), 2,55 (4H, t, J=7,6Hz), 2,84 (2H, t, J=7,6Hz), 2,88 (2H, t, J=7,6Hz), 4,90-4,91 (1 H, s), 5,21 (2H, s), 6,47-6,50 (2H, m), 7,19 (1H, d, J=8,4Hz), 7,27 (2H, d, J=8,0Hz), 7,40 (2H, d, J=8,0Hz), 7,46 (1 H, d, J=8,8Hz), 7,53-7,55 (2H, m), 12,05 (1H, s), 12,13 (2H, brs)

49 (2)

RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ: 1,60-1,76 (6H, m), 1,94-1,96 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,58 (2H, t, J=7,2Hz), 2,92 (2H, t, J=7,6Hz), 4,89-4,91 (1H, m), 5,29 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,16-7,19 (1H, m), 7,39 (1H, d, J=8,0Hz), 7,42 (1H, s), 7,46 (1H, d, J=8,4Hz), 7,54-7,56 (2H, m), 7,87 (1H, d, J=8,0Hz), 12,05 (1H, s), 12,47 (2H, brs)

RO 123430 B1

- 1 49 (3)
RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ: 1,5-1,8 (6H, m), 1,8-2,0 (2H, m), 2,41 (3H, s),
3 2,55 (2H, t, J=7,6Hz), 2,90 (2H, t, J=7,6Hz), 4,8-5,0 (1H, m), 5,30 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m),
7,25 (1H, d, J=8,4Hz), 7,47 (1H, d, J=8,4Hz), 7,5-7,6 (3H, m), 7,79 (1H, d, J=7,6Hz), 7,82
5 (1H, s), 12,07 (3H, brs)
- 49 (4)
7 RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 1,01 (6H, d, J=6,6Hz), 1,95-2,24 (1H, m), 2,49 (3H,
s), 2,63-2,79 (2H, m), 2,95-3,10 (2H, m), 3,77 (2H, d, J=6,7Hz), 5,12 (2H, s), 6,36-6,50 (2H,
9 m), 6,95 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,20-7,59 (7H, m), 12,66 (2H, brs)
- 49 (5)
11 RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 1,02 (6H, d, J=6,6Hz), 1,95-2,30 (1H, m), 2,70-2,81
(5H, m), 3,00-3,20 (2H, m), 3,78 (2H, d, J=6,4Hz), 5,24 (2H, s), 6,39-6,48 (2H, m), 6,95 (1H,
13 d, J=9,3Hz), 7,46-7,77 (7H, m), 12,63 (2H, brs)
- 49 (6)
15 RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 1,02 (6H, d, J=6,8Hz), 1,95-2,30 (1H, m), 2,62-2,82
(2H, m), 2,96-3,16 (5H, m), 3,78 (2H, d, J=6,6Hz), 5,27 (2H, s), 6,36-6,48 (2H, m), 6,93 (1H,
17 d, J=9,3Hz), 7,43-7,69 (5H, m), 8,00 (2H, d, J=8,4Hz), 12,63 (2H, brs)
- 49 (7)
19 RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ: 0,98 (6H, d, J=6,8Hz), 1,99-2,07 (1H, m), 2,57
(2H, t, J=7,6Hz), 2,91 (2H, t, J=7,6Hz), 3,83 (2H, d, J=6,6Hz), 5,32 (2H, s), 6,52-6,55 (2H,
21 m), 7,18 (1H, d, J=9,3Hz), 7,38 (1H=brs), 7,47 (1H, d, J=9,5Hz), 7,54-7,57 (4H, m), 7,91 (2H,
d, J=8,3Hz), 7,99 (1H, brs), 12,00 (1H, brs), 12,15 (1H, brs)
- 23 49 (8)
RMN (90MHz, DMSO-d₆) valori δ: 0,99 (6H, d, J=6,6Hz), 1,90-2,19 (1H, m), 2,50-2,64
25 (2H, m), 2,82-2,98 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,84 (2H, d, J=6,6Hz), 5,36 (2H, s), 6,50-6,57 (2H,
m), 7,13-7,68 (7H, m), 8,00 (2H, d, J=8,3Hz), 11,99 (1H, s), 12,14 (1H, brs)
- 27 49 (9)
RMN (90MHz, DMSO-d₆) valori δ: 0,67 (6H, d, J=6,8Hz), 1,05 (6H, d, J=6,7Hz), 1,60-
29 1,88 (1H, m), 1,98-2,25 (1H, m), 2,67-2,75 (2H, m), 3,01-3,20 (2H, m), 3,61 (2H, d, J=6,3Hz),
3,78 (2H, d, J=6,3Hz), 5,22 (2H, s), 5,98 (2H, brs), 6,45-6,59 (2H, m), 6,87 (1H, d, J=9,3Hz),
31 7,34-7,69 (5H, m), 8,12 (2H, d, J=8,1H z)
- 49 (10)
33 RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ: 1,5-1,8 (6H, m), 1,8-2,1 (2H, m), 2,53 (2H, t,
J=7,6Hz), 2,88 (2H, t, J=7,6Hz), 3,65 (3H, s), 4,91-4,93 (1H, m), 5,33 (2H, s), 6,5-6,7 (2H,
35 m), 7,11 (1H, d, J=8,8Hz), 7,21 (1H, d, J=8,4Hz), 7,51 (1H, dd, J=8,4; 2,4Hz), 7,58-7,60 (3H,
m), 7,89 (2H, d, J=8,4Hz), 12,56 (2H, brs)
- 37 49 (11)
RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ: 1,60-1,74 (6H, m), 1,94-1,96 (2H, m), 2,48 (2H,
39 t, J=7,3Hz), 2,58 (2H, t, J=7,6Hz), 2,78 (2H, t, J=7,6Hz), 2,90 (2H, t, J=7,3Hz), 3,82 (3H, s),
4,90-4,93 (1H, m), 5,21 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,46 (1H, d, J=8,8Hz), 7,54-7,57 (2H, m),
41 12,04 (1H, s), 12,13 (2H, brs)
- 49 (12)
43 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,58-1,66 (2H, m), 1,71 (3H, d, J=6,4Hz), 1,74-1,96
(6H, m), 2,84-2,88 (2H, m), 2,91-2,98 (1H, m), 3,33-3,41 (1H, m), 4,76-4,81 (1H, m), 5,51
45 (1H, q, J=6,4Hz), 6,34 (1H, dd, J=8,8; 2,0Hz), 6,44 (1H, d, J=2,4Hz), 6,69 (1H, d, J=8,8Hz),
7,37 (1H, dd, J=8,4; 1,2Hz), 7,44 (1H, d, J=8,8Hz), 7,51 (2H, d, J=8,4Hz), 7,54 (1H, d, J =
47 l,2Hz), 8,12 (2H, d, J = 8,0Hz), 12,64 (1H, s)

RO 123430 B1

49(13)	1
RMN (400MHz, DMSO-d ₆) valori δ : 2,42 (2H, d, J=17,6Hz), 2,57 (2H, t, J=7,6Hz), 2,84 (2H, dd, J=16,8; 6,8Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,6Hz), 5,13-5,16 (1H, m), 5,35 (2H, s), 5,77 (2H, s), 6,48-6,52 (2H, m), 7,18 (1H, d, J=9,2Hz), 7,46 (1H, d, J=8,4Hz), 7,55-7,61 (4H, m), 7,98 (2H, d, J=8,0Hz), 12,02 (3H, brs)	3 5
49 (14)	7
RMN (90MHz, DMSO-d ₆) valori δ : 0,98 (6H, d, J=6,6Hz), 1,88-2,10 (1H, m), 2,38-2,52 (2H, m), 2,68-2,76 (2H, m), 3,09-3,23 (2H, m), 3,83 (2H, d, J=6,4Hz), 4,26-4,33 (2H, m), 6,48-6,54 (2H, m), 7,12 (1H, d, J=9,5Hz), 7,40-7,57 (5H, m), 7,77-7,94 (2H, m), 11,99 (1H, s), 12,46 (2H, brs)	9
49 (15)	11
RMN (90MHz, DMSO-d ₆) valori δ : 0,98 (6H, d, J=6,7Hz), 1,90-2,18 (1H, m), 2,30-2,50 (2H, m), 2,67-2,86 (2H, m), 3,09-3,28 (2H, m), 3,83 (2H, d, J=6,4Hz), 4,27-4,40 (2H, m), 6,50-6,54 (2H, m), 7,11 (1H, d, J=8,4H), 7,40-7,58 (5H, m), 7,90 (2H, d, J=7,8Hz), 11,99 (1H, s), 12,44 (2H, brs)	13 15
49 (16)	17
RMN (400MHz, DMSO-d ₆) valori δ : 2,90 (2H, t, J=7,6Hz), 3,25 (2H, t, J=7,6Hz), 5,69 (2H, s), 7,4-7,7 (4H, m), 7,75 (1H, d, J=8,4Hz), 7,9-8,1 (6H, m), 8,31 (2H, d, J=8,0Hz), 10,81 (1H, brs)	19
49 (17)	21
RMN (400MHz, DMSO-d ₆) valori δ : 1,61-1,76 (6H, m), 1,96-1,98 (2H, m), 2,55 (2H, t, J=7,2Hz), 2,90 (2H, t, J=7,2Hz), 4,93-4,94 (1H, m), 5,35 (2H, s), 6,85-6,91 (2H, m), 7,16 (1H, d, J=8,8Hz), 7,45 (1H, t, J=8,8Hz), 7,59-7,65 (4H, m), 7,98 (2H, d, J=8,0Hz), 12,57 (2H, brs)	23
49 (18)	25
RMN (400MHz, DMSO-d ₆) valori δ : 0,94 (6H, d, J=6,8Hz), 1,63 (2H, q, J=6,6Hz), 1,74-1,79 (1H, m), 2,57 (2H, t, J=7,6Hz), 2,92 (2H, t, J=7,6Hz), 4,08 (2H, t, J=6,8Hz), 5,35 (2H, s), 6,51-6,55 (2H, m), 7,18 (1H, d, J=9,3Hz), 7,46 (1H, d, J=8,8Hz), 1,54-7,56 (2H, m), 7,61 (2H, d, J=8,3Hz), 7,99 (2H, d, J=8,3Hz), 12,02 (3H, brs)	27 29
49 (19)	31
RMN (400MHz, DMSO-d ₆) valori δ : 1,00 (9H, s), 2,57 (2H, t, J=7,6Hz), 2,92 (2H, t, J=7,6Hz), 3,72 (2H, s), 5,35 (2H, s), 6,53-6,55 (2H, m), 7,18 (1H, d, J=9,2Hz), 7,47 (1H, d, J=9,6Hz), 7,54-7,56 (2H, m), 7,60 (2H, d, J=8,0Hz), 7,98 (2H, d, J=8,0Hz), 12,00 (3H, brs)	33
49 (20)	35
RMN (90MHz, DMSO-d ₆) valori δ : 1,0-2,2 (10H, m), 2,4-3,1 (4H, m), 4,3-4,7 (1H, m), 5,35 (2H, s), 6,4-6,6 (2H, m), 7,17 (1H, d, J=9,3Hz), 7,4-7,7 (5H, m), 8,00 (2H, d, J=8,1Hz), 1,6-12,9 (3H, br)	37
49 (21)	39
RMN (400MHz, DMSO-d ₆) valori δ : 1,60-1,74 (6H, m), 1,94-2,09 (2H, m), 2,56 (2H, t, J = 7,6Hz), 2,90 (2H, t, J=7,6Hz), 3,43 (3H, s), 4,90-4,93 (1H, m), 5,30 (2H, s), 5,34 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,20 (1H, d, J=8,4Hz), 7,47 (1H, d, J=8,4Hz), 7,55-7,61 (3H, m), 7,64 (1H, dd, J=7,6; 1,2Hz), 7,72 (1H, d, J=1,2Hz), 12,05 (1H, s), 12,62 (2H, brs)	41
49 (22)	43
RMN (400MHz, DMSO-d ₆) valori δ : 1,16-1,21 (2H, m), 1,49-1,52 (2H, m), 1,60-1,68 (4H, m), 2,05-2,13 (1H, m), 2,54-2,59 (4H, m), 2,91 (2H, t, J=7,2Hz), 5,35 (2H, s), 6,78 (1H, d, J=7,6Hz), 6,81 (1H, s), 7,16 (1H, d, J=8,4Hz), 7,32 (1H, d, J=8,0Hz), 7,55 (1H, dd, J=8,4; 2,4Hz), 7,59-7,62 (3H, m), 7,98 (2H, d, J=8,4Hz), 10,81 (3H, brs)	45 47

RO 123430 B1

- 1 49 (23)
RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ : 1,57-1,74 (6H, m), 1,80-1,98 (2H, m), 2,37 (2H, t, J=8,0Hz), 2,85 (2H, t, J=7,6Hz), 3,39 (2H, brs), 4,88-4,91 (1H, m), 5,33 (2H, s), 6,47-6,50 (2H, m), 7,14 (1H, d, J=8,4Hz), 7,38 (2H, brs), 7,45 (1H, d, J=8,8Hz), 7,51-7,54 (2H, m), 7,67 (2H, d, J=8,4Hz), 7,86 (2H, d, J=8,4Hz)
- 3 49(24)
7 RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ : 1,02 (6H, d, J=6,6Hz), 1,86-2,24 (1H, m), 2,64-3,18 (4H, m), 3,77 (2H, d, J=6,3Hz), 5,23 (2H, s), 6,36-6,48 (2H, m), 6,92 (1H, d, J=9,0Hz), 7,45-7,76 (7H, m), 8,74 (1H, brs), 12,62 (1H, s)
- 9 49 (25)
11 RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ : 1,02 (6H, d, J=6,6Hz), 1,9-2,4 (1H, m), 2,75 (2H, t, J=6,8Hz), 3,09 (2H, t, J=6,8Hz), 3,77 (2H, d, J=6,3Hz), 5,28 (2H, s), 6,3-6,6 (2H, m), 6,92 (1H, d, J=9,3Hz), 7,4-7,8 (5H, m), 8,27 (2H, d, J=8,3Hz), 12,61 (2H, brs)
- 13 49 (26)
15 RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ : 1,22 (6H, d, J=6,8Hz), 2,56 (2H, t, J=7,6Hz), 2,86-2,93 (3H, m), 5,35 (2H, s), 6,83-6,86 (2H, m), 7,16 (1H, d, J=8,8Hz), 7,35 (1H, d, J=8,0Hz), 7,56 (1H, dd, J=8,4; 2,4Hz), 7,60-7,63 (3H, m), 7,98 (2H, d, J=8,4Hz), 10,83 (3H, brs)
- 17 49 (27)
19 RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ : 0,90 (3H, s), 1,24-1,31 (2H, m), 1,48-1,55 (2H, m), 1,60-1,67 (4H, m), 2,54-2,58 (4H, m), 2,91 (2H, t, J=7,6Hz), 5,34 (2H, s), 6,75 (1H, d, J=8,0Hz), 6,79 (1H, s), 7,16 (1H, d, J=8,8Hz), 7,31 (1H, d, J=8,0Hz), 7,55 (1H, dd, J=8,4; 2,0Hz), 7,60 (2H, d, J=8,4Hz), 7,63 (1H, d, J=2,0Hz), 7,98 (2H, d, J=8,4Hz), 10,73 (3H, brs)
- 21 49 (28)
23 RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ : 1,57-1,78 (6H, m), 1,91-2,00 (2H, m), 2,58 (2H, t, J=7,6Hz), 2,63 (6H, s), 2,94 (2H, t, J=7,2Hz), 4,89-4,93 (1H, m), 5,40 (2H, s), 6,48-6,51 (2H, m), 7,19 (1H, d, J=9,6Hz), 7,46 (1H, d, J=8,4Hz), 7,56 (2H, s), 7,77 (2H, d, J=8,4Hz), 7,81 (2H, d, J=8,4Hz), 12,08 (2H, brs)
- 25 49 (29)
27 RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ : 1,30-1,35 (2H, m), 1,54-1,62 (4H, m), 1,74-1,80 (2H, m), 2,28-2,35 (1H, m), 2,57 (2H, t, J=7,6Hz), 2,92 (2H, t, J=7,6Hz), 3,93 (2H, d, J=7,2Hz), 5,35 (2H, s), 6,51-6,54 (2H, m), 7,18 (1H, d, J=9,2Hz), 7,46 (1H, d, J=9,2Hz), 7,54-7,56 (2H, m), 7,61 (2H, d, J=8,4Hz), 7,99 (2H, d, J=8,4Hz), 12,00 (3H, brs)
- 31 49 (30)
33 RMN (90MHz, DMSO-d₆) valori δ : 2,40-3,10 (4H, m), 5,25 (2H, s), 5,35 (2H, s), 6,40-6,70 (2H, m), 7,17 (1H, d, J=9,3Hz), 7,4-7,7 (6H, m), 7,80-8,10 (3H, m), 8,50-8,80 (2H, m), 11,5-12,9 (3H, br)
- 35 49 (31)
37 RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ : 1,60-1,74 (6H, m), 1,94-1,99 (2H, m), 2,60 (2H, t, J=7,6Hz), 2,93 (2H, t, J=7,6Hz), 3,78 (6H, s), 4,90-4,91 (1H, m), 5,25 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J=7,6; 2,2Hz), 6,51 (1H, s), 6,84 (2H, s), 7,19 (1H, d, J=9,3Hz), 7,46 (1H, d, J=9,3Hz), 7,56-7,58 (2H, m), 12,02 (1H, s)
- 39 49 (32)
41 RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ : 1,60-1,74 (6H, m), 1,93-1,96 (2H, m), 2,56 (2H, t, J=7,3Hz), 2,88 (2H, t, J=7,3Hz), 3,59 (2H, s), 4,90-4,93 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,19 (1H, d, J=8,3Hz), 7,30 (2H, d, J=8,0Hz), 7,43 (2H, d, J=8,0Hz), 7,46 (1H, d, J=9,0Hz), 7,54-7,56 (2H, m), 12,05 (1H, s), 12,25 (2H, brs)
- 43 47

RO 123430 B1

49 (33)	1
RMN (400MHz, DMSO-d ₆) valori δ: 1,60-1,70 (1H, m), 1,77-1,83 (1H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,42-2,50 (2H, m), 2,57 (2H, t, J=7,6Hz), 2,91 (2H, t, J=7,6Hz), 4,77-4,80 (1H, m), 5,35 (2H, s), 6,42 (1H, d, J=2,4Hz), 6,45 (1H, dd, J=8,8; 2,4Hz), 7,17 (1H, d, J=9,2Hz), 7,45 (1H, d, J=8,8Hz), 7,54-7,56 (2H, m), 7,60 (2H, d, J=8,4Hz), 7,98 (2H, d, J=8,4Hz), 11,92 (3H, brs)	3 5
49 (34)	7
RMN (400MHz, DMSO-d ₆) valori δ: 2,57 (2H, t, J=7,6Hz), 2,92 (2H, t, J=7,6Hz), 5,20 (2H, s), 5,35 (2H, s), 6,60-6,64 (2H, m), 7,18 (1H, d, J=9,2Hz), 7,34-7,49 (6H, m), 7,55-7,62 (4H, m), 7,99 (2H, d, J=8,8Hz), 11,93 (3H, brs)	9
49 (35)	11
RMN (400MHz, DMSO-d ₆) valori δ: 1,56-1,78 (6H, m), 1,90-1,99 (2H, m), 2,43 (3H, d, J=4,8Hz), 2,58 (2H, t, J=7,2Hz), 2,93 (2H, t, J=7,2Hz), 4,90-4,93 (1H, m), 5,37 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,18 (1H, t, J=4,4Hz), 7,45-7,50 (2H, m), 7,55-7,57 (2H, m), 7,72 (2H, d, J=8,4Hz), 7,83 (2H, d, J=8,0Hz), 12,05 (1H, s), 12,17 (1H, brs)	13 15
49 (36)	17
RMN (400MHz, DMSO-d ₆) valori δ: 1,57-1,75 (6H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,58 (2H, t, J=7,6Hz), 2,90-2,99 (8H, m), 4,89-7,20 (1H, d, J=9,2Hz), 7,44-7,47 (3H, m), 7,54-7,57 (4H, m), 12,06 (1H, s), 12,15 (1H, brs)	19
49 (37)	21
RMN (400MHz, DMSO-d ₆) valori δ: 1,60-1,70 (2H, m), 1,71-1,75 (4H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,56 (2H, t, J=6,8Hz), 2,88 (2H, t, J=6,8Hz), 3,02 (3H, s), 4,91 (1H, m), 5,20 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,19 (1H, d, J=8,0Hz), 7,25 (2H, d, J=8,0Hz), 7,46 (2H, d, J=8,4Hz), 7,47 (1H, s), 7,55 (2H, d, J=8,0Hz)	23
49 (38)	25
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 1,59-1,66 (2H, m), 1,75-1,97 (6H, m), 2,73 (2H, t, J=7,6Hz), 3,02 (3H, d, J=5,2Hz), 3,06 (2H, t, J=7,6Hz), 4,79-4,82 (1H, m), 5,22 (2H, s), 6,23 (1H, brs), 6,38 (1H, dd, J=9,2; 2,4Hz), 6,47 (1H, d, J=2,4Hz), 6,94 (1H, d, J=8,4Hz), 7,49-7,56 (5H, m), 7,80 (2H, d, J=8,0Hz), 12,68 (2H, brs)	27 29
49 (39)	31
RMN (400MHz, DMSO-d ₆) valori δ: 1,52-1,59 (2H, m), 1,64-1,70 (2H, m), 1,75-1,79 (2H, m), 1,99-2,03 (2H, m), 2,55 (2H, t, J=7,6Hz), 2,90 (2H, t, J=7,6Hz), 2,94-3,03 (1H, m), 3,34 (3H, brs), 5,32 (2H, =), 6,84 (1H, d, J=8,4Hz), 8,87 (1H, s), 7,15 (1H, d, J=8,4Hz), 7,34 (1H, d, J=8,0Hz), 7,53-7,57 (3H, m), 7,62 (1H, d, J=2,4Hz), 7,95 (2H, d, J=8,0Hz)	33
49 (40)	35
RMN (400MHz, DMSO-d ₆) valori δ: 2,57 (2H, t, J=7,6Hz), 2,91 (2H, t, J=6,8Hz), 5,15 (2H, s), 5,33 (2H, s), 6,48-5,52 (1H, m), 6,60 (1H, d, J=8,4Hz), 6,64 (1H, d, J=3,6Hz), 6,68 (1H, d, J=2,4Hz), 7,18 (1H, d, J=9,2Hz), 7,47 (1H, d, J=8,8Hz), 7,55-7,58 (7H, m), 7,72-7,73 (1H, m), 7,96 (2H, d, J=8,0Hz)	37 39
49 (41)	41
RMN (400MHz, DMSO-d ₆) valori δ: 2,57 (2H, t, J=7,6Hz), 2,92 (2H, t, J=7,6Hz), 5,35 (2H, s), 5,39 (2H, s), 6,61 (1H, dd, J=9,2, 2,8Hz), 6,67 (1H, d, J=2,0Hz), 7,05-7,07 (1H, m), 7,18 (1H, d, J=9,6Hz), 7,26 (1H, d, J=3,6Hz), 7,47 (1H, d, J=8,8Hz), 7,55-7,62 (5H, m), 7,99 (2H, d, J=8,0Hz), 11,90 (3H, brs)	43
49 (42)	45
RMN (400MHz, DMSO-d ₆) valori δ: 1,60-1,74 (6H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,58 (2H, t, J=7,6Hz), 2,93 (2H, t, J=7,6Hz), 4,90-4,93 (1H, m), 5,35 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,16 (1H, d, J=9,2Hz), 7,40-7,47 (3H, m), 7,55-7,56 (2H, m), 7,91 (1H, t, J=8,0Hz), 12,03 (1H, s)	47

RO 123430 B1

- 1 49 (43)
RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ : 1,59-1,79 (6H, m), 1,83-2,00 (2H, m), 2,57 (2H, t, J=7,2Hz), 2,91 (2H, t, J=7,2Hz), 4,88-4,93 (1H, m), 5,36 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,16 (1H, d, J=9,2Hz), 7,45 (1H, d, J=9,2Hz), 7,55 (2H, s), 7,68-7,77 (3H, m), 12,06 (1H, s)
- 5 49 (44)
RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ : 1,05 (6H, d, J=6,6Hz), 1,90-2,35 (1H, m), 2,56-3,14 (4H, m), 3,81 (2H, d, J=6,6Hz), 5,26 (2H, s), 6,91-7,01 (4H, m), 7,41-7,80 (7H, m), 8,07 (2H, d, J=8,1Hz)
- 9 49 (45)
RMN (90MHz, DMSO-d₆) valori δ : 0,99 (6H, d, J=6,6Hz), 1,33 (6H, d, J=6,1Hz), 1,8-2,3 (1H, m), 2,5-3,0 (4H, m), 3,42 (2H, brs), 3,84 (2H, d, J=6,4Hz), 4,6-4,9 (1H, m), 5,24 (2H, s), 6,4-6,6 (2H, m), 7,17 (1H, d, J=8,8Hz), 7,4-7,6 (6H, m), 12,05 (1H, s)
- 13 49 (46)
RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ : 0,99 (6H, d, J=6,6Hz), 1,60-1,74 (6H, m), 1,86-2,06 (3H, m), 2,58 (2H, t, J=7,6Hz), 2,92 (2H, t, J=7,6Hz), 3,83 (2H, d, J=6,4Hz), 4,90-4,93 (1H, m), 5,29 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,08 (1H, d, J=8,0Hz), 7,16 (1H, d, J=9,2Hz), 7,23 (1H, s), 7,45 (1H, d, J=9,0Hz), 7,54-7,56 (2H, m), 7,65 (1H, d, J=7,8Hz), 12,04 (1H, s), 12,36 (2H, brs)
- 19 49 (47)
RMN (90MHz, DMSO-d₆) valori δ : 0,99 (6H, d, J=6,6Hz), 1,82-3,02 (5H, m), 3,83 (2H, d, J=6,3Hz), 5,35 (2H, s), 6,47-6,55 (2H, m), 7,17 (1H, d, J=9,3Hz), 7,42-7,66 (5H, m), 8,00 (2H, d, W=8,3Hz), 12,03 (1H, s), 12,55 (2H, brs)
- 23 49 (48)
RMN (90MHz, DMSO-d₆) valori δ : 0,99 (6H, d, J=6,7Hz), 1,90-2,19 (1H, m), 2,48-2,64 (2H, m), 2,83-2,99 (2H, m), 3,84 (2H, d, J=6,7Hz), 5,32 (2H, s), 6,47-6,57 (2H, m), 7,17 (1H, d, J=9,5Hz), 7,42-7,70 (5H, m), 7,80 (2H, d, J=8,1Hz), 9,02 (1H, brs), 11,20 (1H, brs), 11,96 (2H, brs)
- 25 49 (49)
RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ : 1,04 (6H, d, J=6,6Hz), 1,90-2,35 (1H, m), 2,57-2,72 (2H, m), 2,98-3,13 (2H, m), 3,80 (2H, d, J=6,2Hz), 5,25 (2H, s), 6,39-6,49 (2H, m), 7,00 (1H, d, J=9,2Hz), 7,40-7,72 (6H, m), 7,98-8,12 (3H, m), 12,64 (1H, s)
- 27 49 (50)
RMN (90MHz, DMSO-d₆) valori δ : 0,99 (6H, d, J=6,6Hz), 1,90-2,95 (5H, m), 3,84 (2H, d, J=6,4Hz), 5,59 (2H, s), 6,50-6,55 (2H, m), 7,10 (1H, d, J=8,6Hz), 7,44-7,68 (6H, m), 7,98 (1H, d, J=7,1Hz), 12,03 (1H, s), 12,62 (2H, brs)
- 33 49 (51)
RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ : 1,60-1,74 (6H, m), 1,93-1,96 (2H, m), 2,54 (2H, t, J=7,6Hz), 2,88 (2H, t, J=7,6Hz), 4,90-4,93 (1H, m), 5,38 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,25 (1H, d, J=8,8Hz), 7,46 (1H, d, J=8,8Hz), 7,55-7,58 (2H, m), 7,72-7,75 (2H, m), 7,83 (1H, dd, J=8,0; 1,2Hz), 12,03 (1H, s), 12,55 (2H, brs)
- 35 49 (52)
RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ : 1,54-1,75 (6H, m), 1,88-1,96 (2H, m), 2,50 (2H, t, J=7,6Hz), 2,89 (2H, t, J=7,6Hz), 4,78-4,81 (1H, m), 5,33 (2H, s), 6,28 (1H, s), 6,33 (1H, dd, J=11,6; 2,0Hz), 7,13 (1H, d, J=8,4Hz), 7,54 (1H, dd, J=8,8; 2,0Hz), 7,59 (2H, d, J=8,0Hz), 7,68 (1H, d, J=2,0Hz), 7,97 (2H, d, J=8,4Hz), 10,23 (3H, brs)
- 37 49(53)
RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ : 1,5-1,8 (6H, m), 1,9-2,0 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,55 (2H, t, J=7,4Hz), 2,90 (2H, t, J=7,4Hz), 4,8-5,0 (1H, m), 5,34 (2H, s), 6,80 (1H, dd, J=8,4; 2,4Hz), 6,86 (1H, d, J=2,4Hz), 7,15 (1H, d, J=8,4Hz), 7,22 (1H, d, J=8,4Hz), 7,52 (1H, dd, J=8,4; 2,4Hz), 7,59-7,62 (3H, m), 7,98 (2H, d, J=8,4Hz), 12,56 (2H, brs)
- 41 49 (54)
RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ : 1,5-1,8 (6H, m), 1,9-2,0 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,55 (2H, t, J=7,4Hz), 2,90 (2H, t, J=7,4Hz), 4,8-5,0 (1H, m), 5,34 (2H, s), 6,80 (1H, dd, J=8,4; 2,4Hz), 6,86 (1H, d, J=2,4Hz), 7,15 (1H, d, J=8,4Hz), 7,22 (1H, d, J=8,4Hz), 7,52 (1H, dd, J=8,4; 2,4Hz), 7,59-7,62 (3H, m), 7,98 (2H, d, J=8,4Hz), 12,56 (2H, brs)

RO 123430 B1

49 (54)	1
RMN (400MHz, DMSO-d ₆) valori δ: 1,55-1,75 (6H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,56 (2H, t, J=7,6Hz), 2,89 (2H, t, J=7,2Hz), 4,31 (3H, brs), 4,89-4,92 (1H, m), 5,26 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,17 (1H, d, J=9,6Hz), 7,43-7,47 (3H, m), 7,53-7,55 (2H, m), 7,63 (2H, d, J=8,0Hz)	3
49 (55)	5
RMN (90MHz, DMSO-d ₆) valori δ: 0,91 (6H, t, J=7,1Hz), 1,5-1,8 (4H, m), 2,5-3,0 (4H, m), 4,2-4,5 (1H, m), 5,36 (2H, s), 6,4-6,6 (2H, m), 7,17 (1H, d, J=9,0Hz), 7,4-7,7 (5H, m), 8,00 (2H, d, J=8,0Hz), 12,08 (1H, s), 12,55 (2H, brs)	7
49 (56)	9
RMN (90MHz, DMSO-d ₆) valori δ: 0,8-2,0 (11 H, m), 2,4-3,1 (4H, m), 3,86 (2H, d, J=5,1Hz), 5,35 (2H, s), 6,4-6,6 (2H, m), 7,1-7,7 (6H, m), 7,99 (2H, d, J = 8,1Hz), 11,4-12,9 (3H, br)	11
49 (57)	13
RMN (90MHz, DMSO-d ₆) valori δ: 0,3-0,7 (4H, m), 1,0-1,4 (1H, m), 2,5-3,0 (4H, m), 3,90 (2H, d, J=6,8Hz), 5,35 (2H, s), 6,5-6,6 (2H, m), 7,17 (1H, d, J=9,0Hz), 7,4-7,7 (5H, m), 7,99 (2H, d, J=7,8Hz), 11,4-13,0 (3H, br)	15
49 (58)	17
RMN (90MHz, DMSO-d ₆) valori δ: 1,2-1,9 (12H, m), 2,5-3,0 (4H, m), 4,5-4,8 (1H, m), 5,35 (2H, s), 6,4-6,5 (2H, m), 7,1-7,7 (6H, m), 8,00 (2H, d, J=8,4Hz), 11,4-13,0 (3H, br)	19
49 (59)	21
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 1,34 (6H, t, J=7,2Hz), 1,60-1,98 (8H, m), 2,74 (2H, t, J = 7,6Hz), 3,08 (2H, t, J=7,6Hz), 4,10-4,18 (4H, m), 4,80-4,83 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,38 (1H, dd, J=8,8; 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,94 (1H, d, J=8,8Hz), 7,49-7,57 (5H, m), 7,84-7,89 (2H, m), 12,68 (2H, brs)	23
49 (60)	25
RMN (400MHz, DMSO-d ₆) valori δ: 2,57 (2H, t, J=7,6Hz), 2,91 (2H, t, J=7,6Hz), 5,35 (4H, s), 6,66 (1H, dd, J=8,8; 2,8Hz), 6,69 (1H, d, J=2,4Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,48 (1H, d, J=8,4Hz), 7,55-7,61 (4H, m), 7,98 (2H, d, J=8,4Hz), 8,66-8,70 (2H, m), 8,84 (1H, s), 11,82 (3H, brs)	27
49 (61)	29
RMN (400MHz, DMSO-d ₆) valori δ: 1,60-1,74 (6H, m), 1,93-1,96 (2H, m), 2,46-2,56 (4H, m), 2,80 (2H, t, J=7,6Hz), 2,85 (2H, t, J=7,6Hz), 3,81 (3H, s), 4,90-4,93 (1H, m), 5,13 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 6,99 (1H, d, J=8,6Hz), 7,20 (1H, d, J=8,6Hz), 7,28-7,33 (2H, m), 7,46 (1H, d, J=8,8Hz), 7,52-7,56 (2H, m), 12,06 (1H, s), 12,10 (2H, brs)	31
49 (62)	33
RMN (400MHz, DMSO-d ₆) valori δ: 1,60-1,74 (6H, m), 1,95-1,96 (2H, m), 2,58 (2H, t, J=7,2Hz), 2,92 (2H, t, J=7,2Hz), 3,39 (3H, s), 4,87-4,95 (1H, m), 5,36 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,17 (1H, d, J=8,8Hz), 7,46 (1H, d, J=8,8Hz), 7,54-7,56 (2H, m), 7,63 (2H, d, J=8,0Hz), 7,99 (2H, d, J=8,0Hz), 12,05 (1H, s), 12,17 (2H, brs)	35
49 (63)	37
RMN (400MHz, DMSO-d ₆) valori δ: 1,60-1,74 (6H, m), 1,91-1,99 (2H, m), 2,56 (2H, t, J=7,6Hz), 2,89 (2H, t, J=7,6Hz), 3,42 (1H, brs), 4,90-4,93 (1H, m), 5,36 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,23 (1H, d, J=8,0Hz), 7,46 (1H, d, J=8,4Hz), 7,55-7,58 (2H, m), 7,62 (1H, d, J=8,4Hz), 7,74 (1H, dd, J=8,8; 1,6Hz), 7,88 (1H, s), 12,06 (1H, s), 12,30 (1H, brs)	39
49 (64)	41
RMN (400MHz, DMSO-d ₆) valori δ: 1,60-1,74 (6H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,59 (2H, t, J=7,6Hz), 2,68 (3H, s), 2,93 (2H, t, J=7,6Hz), 4,90-4,91 (1H, m), 5,36 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,20 (1H, d, J=8,4Hz), 7,46 (1H, d, J=8,4Hz), 7,56-7,57 (2H, m), 7,67 (2H, d, J=8,4Hz), 8,04 (2H, d, J=8,0Hz), 12,07 (1H, s), 12,18 (1H, brs)	43
	45
	47
	49

RO 123430 B1

1 49 (65)

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ : 1,63-1,95 (8H, m), 2,71 (2H, t, J=7,2Hz), 3,07 (2H, t, J=7,2Hz), 3,38 (3H, s), 3,39 (3H, s), 4,77-4,85 (1H, m), 5,21 (2H, s), 5,31 (2H, s), 5,35 (2H, s), 6,38 (1H, d, J=8,8Hz), 6,47 (1H, d, J=2,0Hz), 6,97 (1H, d, J=8,0Hz), 7,17-7,19 (2H, m), 7,33 (1H, s), 7,49-7,55 (3H, m), 12,67 (2H, brs)

49 (66)

7 RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ : 1,58-1,74 (6H, m), 1,94-1,99 (2H, m), 2,59 (2H, t, J=7,6 Hz), 2,94 (2H, t, J=7,6Hz), 3,24 (3H, s), 4,90-4,93 (1H, m), 5,39 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,20 (1H, d, J=9,2Hz), 7,46 (1H, d, J=8,4Hz), 7,56-7,58 (2H, m), 7,72 (2H, d, J=8,4Hz), 7,80 (2H, d, 8,4), 2,06 (1H, s), 12,17 (1H, brs)

11 49 (67)

13 RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ : 1,59-1,78 (6H, m), 1,90-2,01 (2H, m), 2,58 (2H, t, J=7,6Hz), 2,92 (2H, t, J=7,2Hz), 4,90-4,93 (1H, m), 5,45 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,19 (1H, d, J=9,2Hz), 7,45 (1H, d, J=-8,8Hz), 7,56-7,57 (2H, m), 7,87-7,89 (1H, m), 7,92-7,95 (2H, m), 11,39 (1H, brs), 12,03 (1H, brs), 12,15 (1H, brs)

49 (68)

17 RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ : 1,60-1,74 (6H, m), 1,94-1,96 (2H, m), 2,58 (2H, t, J=7,4Hz), 2,94 (2H, t, J=7,4Hz), 3,59 (3H, s), 4,90-4,93 (1H, m), 5,42 (2H, s), 6,48-6,53 (2H, m), 7,10 (1H, d, J=8,4Hz), 7,45 (2H, d, J=8,4Hz), 7,55-7,61 (3H, m), 7,83 (1H, d, J=7,6Hz), 12,04 (1H, s), 12,16 (1H, brs)

21 49 (69)

23 RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ : 1,60-1,74 (6H, m), 1,93-1,96 (2H, m), 2,58 (2H, t, J=7,2Hz), 2,93 (2H, t, J=7,2Hz), 4,12 (3H, s), 4,90-4,93 (1H, m), 5,43 (2H, s), 6,47-6,50 (2H, m), 7,13-7,27 (2H, m), 7,46 (1H, d, J=8,4Hz), 7,48 (1H, d, J=8,8Hz), 7,55-7,60 (2H, m), 7,75 (1H, s), 7,79 (1H, d, J=8,0Hz), 12,05 (1H, brs)

49(70)

27 RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ : 1,53-1,75 (6H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,47 (2H, t, J=7,6Hz), 2,84 (2H, t, J=7,6Hz), 4,87-4,91 (1H, m), 5,26 (2H, s), 6,47-6,50 (2H, m), 7,17-7,23 (2H, m), 7,45 (1H, d, J=8,8Hz), 7,53-7,55 (2H, m), 7,76 (1H, d, J=8,4Hz), 8,00 (1H, s), 11,32 (4H, brs)

31 49 (71)

33 RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ : 1,04 (6H, d, J=6,6Hz), 1,90-2,32 (1H, m), 2,54-2,70 (2H, m), 2,96-3,12 (2H, m), 3,80 (2H, d, J=6,6Hz), 5,24 (2H, s), 6,41-6,49 (2H, m), 7,03 (1H, d, J=9,0Hz), 7,36-7,88 (6H, m), 8,61 (1H, d, J=4,6Hz), 8,72 (1H, s), 12,63 (1H, s)

35 49 (72)

37 RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ : 1,58-1,75 (6H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,60 (2H, t, J = 7,6Hz), 2,93 (2H, t, J=7,6Hz), 4,89-4,92 (1H, m), 5,44 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,22 (1H, d, J=8,0Hz), 7,46 (1H, d, J=8,8Hz), 7,54-7,56 (2H, m), 8,77 (1H, s), 9,06 (1H, s), 12,04 (3H, brs)

49 (73)

41 RMN (90MHz, DMSO-d₆) valori δ : 1,4-2,1 (8H, m), 2,4-3,0 (4H, m), 4,8-5,0 (1H, m), 5,31 (2H, s), 6,4-6,6 (2H, m), 6,77 (1H, d, J=3,4Hz), 7,20 (1H, d, J=3,4Hz), 7,3-7,6 (4H, m), 12,06 (1H, brs), 12,2-13,0 (2H, br)

49 (74)

45 RMN (90MHz, DMSO-d₆) valori δ : 1,5-2,2 (8H, m), 2,5-3,0 (4H, m), 4,8-5,0 (1H, m), 5,62 (2H, s), 6,4-6,6 (2H, m), 7,2-7,6 (4H, m), 8,54 (1H, s), 12,06 (1H, brs), 12,62 (2H, brs)

47

RO 123430 B1

49 (75)	1
RMN (400MHz, DMSO-d ₆) valori δ : 1,59-1,74 (6H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,57 (2H, t, J=7,6Hz), 2,89 (2H, t, J=7,6Hz), 3,53 (1H, brs), 4,89-4,92 (1H, m), 5,36 (2H, s), 6,47-6,51 (2H, m), 7,25 (1H, d, J=8,8Hz), 7,35 (1H, dd, J=8,3; 1,5Hz), 7,47 (1H, d, J=8,5Hz), 7,52-7,57 (2H, m), 7,64 (1H, d, J=8,0Hz), 7,74 (1H, s), 8,29 (1H, s), 12,08 (1H, s)	3 5
49 (76)	7
RMN (400MHz, DMSO-d ₆) valori δ : 1,60-1,74 (6H, m), 1,95-1,96 (2H, m), 2,57 (2H, t, J=7,8Hz), 2,90 (2H, t, J=7,4Hz), 3,00 (3H, s), 3,68 (2H, t, J=5,6Hz), 3,97 (2H, t, J=5,6Hz), 4,88-4,95 (1H, m), 5,26 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,20 (1H, d, J=8,4Hz), 7,44-7,75 (7H, m), 12,06 (1H, s), 12,12 (1H, brs)	9 11
49(77)	13
RMN (400MHz, DMSO-d ₆) valori δ : 1,60-1,76 (6H, m), 1,94-1,96 (2H, m), 2,66 (2H, t, J = 7,6Hz), 2,99 (2H, t, J=7,6Hz), 4,90-4,92 (1H, m), 5,79 (2H, s), 6,49-6,51 (2H, m), 7,29 (1H, d, J=8,4Hz), 7,46 (1H, d, J=8,4Hz), 7,56-7,60 (2H, m), 8,02 (1H, dd, J=8,6; 1,6Hz), 8,29 (1H, d, J=8,0Hz), 8,53 (1H, d, J=1,6Hz), 12,03 (3H, brs)	15
49 (78)	17
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ : 1,59-1,67 (2H, m), 1,75-1,97 (6H, m), 2,72 (2H, t, J=7,6Hz), 3,03 (2H, t, J=7,6Hz), 4,78-4,83 (1H, m), 5,06 (2H, s), 5,98 (2H, s), 6,38 (1H, dd, J9,0; 2,4Hz), 6,47 (1H, d, J=2,4Hz), 6,82 (1H, d, J=8,0Hz), 6,87-6,90 (2H, m), 6,96 (1H, d, J=9,2Hz), 7,50 (1H, d, J=9,2Hz), 7,52-7,56 (2H, m), 12,69 (2H, brs)	19
49 (79)	21
RMN (400MHz, DMSO-d ₆) valori δ : 1,60-1,74 (6H, m), 1,93-1,98 (2H, m), 2,55 (2H, t, J=7,6Hz), 2,87 (2H, t, J=7,2Hz), 4,08 (2H, t, J=8,2Hz), 4,45 (2H, t, J=8,0Hz), 4,90-4,93 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,20 (1H, d, J=8,4Hz), 7,52 (1H, d, J=8,8Hz), 7,54-7,56 (4H, m), 7,62 (2H, d, J=8,8Hz), 12,05 (1H, s), 12,14 (1H, brs)	23 25
49 (80)	27
RMN (400MHz, DMSO-d ₆) valori δ : 1,60-1,77 (6H, m), 1,94-1,97 (2H, m), 2,51 (2H, t, J=7,6Hz), 2,86 (2H, t, J=7,6Hz), 4,90-4,92 (1H, m), 5,59 (2H, s), 6,49-6,51 (2H, m), 7,40 (1H, d, J=8,4Hz), 7,49 (1H, d, J=8,4Hz), 7,55 (1H, s), 7,60 (1H, dd, J=8,4; 1,6Hz), 7,97 (1H, d, J=8,8Hz), 8,02 (1H, s), 8,16 (1H, d, J=8,8Hz), 8,56 (1H, s), 12,07 (1H, s), 12,54 (2H, brs)	29
49(81)	31
RMN (400MHz, DMSO-d ₆) valori δ : 0,98 (6H, d, J=6,8Hz), 1,98-2,09 (1H, m), 2,59 (2H, t, J=7,6Hz), 2,90 (2H, t, J=7,6Hz), 3,83 (2H, d, J=6,4Hz), 5,62 (2H, s), 6,52-6,54 (2H, m), 7,29 (1H, d, J=8,8Hz), 7,46 (1H, d, J=9,5Hz), 7,50-7,60 (2H, m) 7,71 (1H, s), 7,90 (1H, dd, J=8,5; 1,7Hz), 8,10 (1H, d, J=8,6Hz), 8,47 (1H, s), 11,99 (1H, s), 12,58 (2H, brs)	33 35
49(82)	37
RMN (400MHz, DMSO-d ₆) valori δ : 1,30 (6H, d, J=6,1Hz), 2,59 (2H, t, J=7,5Hz), 2,90 (2H, t, J=7,5Hz), 4,69-4,76 (1H, m), 5,62 (2H, s), 6,48-6,52 (2H, m), 7,29 (1H, d, J=8,8Hz), 7,45 (1H, d, J=8,8Hz), 7,55-7,58 (2H, m), 7,71 (1H, s), 7,90 (1H, dd, J=8,4; 1,7Hz), 8,09 (1H, d, J=8,5Hz), 8,47 (1H, d, J=1,0Hz), 12,02 (1H, s), 12,58 (2H, brs)	39
49(83)	41
RMN (400MHz, DMSO-d ₆) valori δ : 1,60-1,74 (6H, m), 1,93-1,96 (2H, m), 2,59 (2H, t, J=7,6Hz), 2,91 (2H, t, J=7,6Hz), 4,88-4,94 (1H, m), 5,62 (2H, s), 6,47-6,50 (2H, m), 7,29 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,46 (1H, d, J=8,8Hz), 7,56-7,58 (2H, m), 7,72 (1H, s), 7,90 (1H, dd, J=8,8; 1,6Hz), 8,10 (1H, d, J=8,4Hz) 8,47 (1H, d, J=1,2Hz), 12,04 (1H, s), 12,56 (2H, brs)	43 45
49(84)	47
RMN (90MHz, DMSO-d ₆) valori δ : 0,99 (6H, d, J=6,6Hz), 1,8-3,0 (5H, m), 3,84 (2H, d, J=6,6Hz), 5,50 (2H, s), 6,4-6,5 (2H, m), 7,2-7,8 (6H, m), 12,00 (1H, s), 11,7-13,2 (2H, br)	

RO 123430 B1

- 1 49(85)
RMN (90MHz, DMSO-d₆) valori δ: 0,98 (6H, d, J=6,7Hz), 1,90-2,18 (1H, m), 2,48-2,61
3 (2H, m), 2,83-2,90 (2H, m), 3,84 (2H, d, J=6,7Hz), 5,41 (2H, s), 6,49-6,55 (2H, m), 7,16-7,54
(4H, m), 8,03 (2H, s), 8,83 (1H, s), 11,98 (3H, brs)
- 5 49 (86)
RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ: 1,59-1,74 (6H, m), 1,93-1,96 (2H, m), 2,58 (2H,
7 t, J=7,4Hz), 2,91 (2H, t, J=7,4Hz), 4,89-4,91 (1H, m), 5,38 (2H, s), 6,47-6,50 (2H, m), 7,23
(1H, d, J=9,2Hz), 7,46 (1H, d, J=8,8Hz), 7,55-7,61 (3H, m), 8,07 (2H, d, J=8,8Hz), 8,11 (1H,
9 s), 12,05 (3H, brs)
- 11 49 (87)
RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ: 1,60-1,74 (6H, m), 1,94-1,99 (2H, m), 2,58 (2H,
13 t, J=7,6Hz), 2,93 (2H, t, J=7,6Hz), 4,90-4,91 (1H, m), 5,36 (2H, s), 6,48-6,50 (2H, m), 7,18
(1H, d, J=9,2Hz), 7,46 (1H, d, J=8,4Hz), 7,55-7,56 (2H, m), 7,69 (2H, d, J=8,0Hz), 7,87 (2H,
15 d, J=8,4Hz), 12,06 (1H, s), 12,17 (1H, brs), 12,99 (1H, brs)
- 17 49 (88)
RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 0,2-3,1 (15H, m), 3,1-4,5 (4H, m), 4,7-5,3 (1H, m), 6,0-
19 8,0 (6H, m), 8,83 (1H, s), 12,2-12,4 (1H, br), 12,63 (1H, s)
- 21 49 (89)
RMN (90MHz, DMSO-d₆) valori δ: 0,99 (6H, d, J=6,4Hz), 1,90-2,19 (1H, m), 3,13-3,20
(4H, m), 3,84 (2H, d, J=6,4Hz), 5,36 (2H, s), 6,47-6,55 (2H, m), 7,15-7,66 (6H, m), 8,00 (2H,
23 d, J=7,9Hz), 11,95 (3H, brs)
- 25 49 (90)
RMN (90MHz, DMSO-d₆) valori δ: 0,99 (6H, d, J=6,8Hz), 1,92-2,20 (1H, m), 2,50-2,66
(2H, m), 2,85-3,03 (2H, m), 3,84 (2H, d, J=6,8Hz), 5,38 (2H, s), 6,50-6,57 (2H, m), 7,22 (1H,
27 d, J=8,2Hz), 7,42-7,77 (5H, m), 8,10 (2H, d, J=8,0Hz), 12,01 (1H, s), 12,14 (2H, brs)
- 29 49(91)
RMN (90MHz, DMSO-d₆) valori δ: 1,02 (6H, d, J=6,6Hz), 1,6-3,4 (11 H, m), 3,85 (2H,
31 d, J=5,6Hz), 4,2-5,4 (4H, br), 6,4-6,5 (2H, m), 7,04 (1H, d, J=9,0Hz), 7,4-7,5 (3H, m)
- 33 49 (92)
RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 1,06 (6H, d, J=6,8Hz), 1,9-2,4 (1H, m), 2,6-3,1 (6H,
35 m), 3,82 (2H, d, J=6,4Hz), 4,15 (2H, t, J=7,0Hz), 4,5-5,9 (4H, br), 6,3-6,5 (2H, m), 6,63 (2H,
37 d, J=8,3Hz), 6,88 (1H, d, J=9,3Hz), 7,05 (2H, d, J=8,5Hz), 7,4-7,6 (3H, m)
- 39 49 (93)
RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 1,07 (6H, d, J=6,6Hz), 1,4-2,3 (9H, m), 2,6-3,1 (4H,
41 m), 3,82 (2H, d, J=6,1H z), 4,7-4,9 (1H, m), 6,3-6,5 (2H, m), 6,89 (1H, d, J=9,3Hz), 7,4-7,6
(3H, m), 8,3-9,6 (1H, br), 12,69 (1H, brs)
- 43 49 (94)
RMN (90MHz, DMSO-d₆) valori δ: 1,03 (6H, d, J=6,6Hz), 1,8-5,0 (10H, m), 5,30 (2H,
45 s), 6,5-6,8 (2H, m), 6,9-7,3 (1H, m), 7,4-7,8 (3H, m), 8,01 (2H, s), 8,71 (1H, s)
- 47 49 (95)
RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 1,07 (6H, d, J=6,6Hz), 1,9-3,1 (5H, m), 2,73 (3H, s),
3,82 (2H, d, J=6,1Hz), 5,0-6,2 (1H, br), 5,20 (2H, s), 6,4-6,8 (2H, m), 6,89 (1H, d, J=9,3Hz),
49 7,17 (1H, s), 7,5-7,7 (3H, m), 12,64 (1H, s)
- 51 49 (96)
RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 1,07 (6H, d, J=6,6Hz), 1,90-2,43 (1H, m), 2,61-3,10
(4H, m), 3,82 (2H, d, J=6,4Hz), 5,10 (2H, s), 6,43 (1H, dd, J=8,8; 2,4Hz), 6,56 (1H, d,
53 J=2,4Hz), 6,89 (1H, d, J=9,0Hz), 7,34-7,76 (5H, m), 8,57-8,68 (2H, m), 9,0-10,0 (1H, br),
55 12,32 (2H, brs)

RO 123430 B1

49 (97)

RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 1,08 (6H, d, J=6,8Hz), 2,03-2,32 (1H, m), 2,51-2,69 (2H, m), 2,91-3,06 (2H, m), 3,85 (2H, d, J=6,1Hz), 5,22 (2H, s), 5,63 (2H, brs), 6,48-6,58 (2H, m), 6,93 (1H, d, J=9,0Hz), 7,47-7,65 (5H, m), 8,07 (2H, d, J=8,1Hz), 12,61 (1H, s)

49 (98)

RMN (90MHz, DMSO-d₆) valori δ: 1,03 (6H, d, J=6,6Hz), 1,9-3,0 (5H, m), 3,88 (2H, d, J=6,1Hz), 5,27 (2H, s), 6,5-6,7 (2H, m), 7,07 (1H, d, J=9,3Hz), 7,3-8,0 (6H, m), 8,60 (1H, d, J=4,9Hz), 11,4-12,4 (2H, br)

Exemplul 50. 0,13 g de clorhidrat de hidroxilamina au fost dizolvate în 3 ml de metanol, la care s-au adăugat, la temperatura camerei, 0,36 g dintr-o soluție 28% de metoxid de sodiu în metanol, iar apoi acest amestec a fost agitat timp de 30 min. Amestecul astfel obținut a fost adăugat la 0,31 g de metil 3-{2-[(4-cianobenzil)oxi]-5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil]fenil} propanat care a fost dizolvat într-o soluție mixtă din 5 ml de metanol și 5 ml de tetrahidrofuran, iar apoi a fost agitat timp de 14 h, la temperatura camerei, apoi încă o oră, la 50°C. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, la care s-au adăugat succesiv apă și acetat de etil, faza organică fiind separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, această fază spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. 0,42 g din reziduul rezultat au fost dizolvate în 2 ml de N,N-dimetilformamidă, la care s-au adăugat, la temperatura camerei, 55 mg de piridina și 0,12 g de 2-etilhexil cloroformat, apoi acest amestec a fost agitat timp de 5 min, la aceeași temperatură. Amestecul de reacție a fost adăugat la o soluție mixtă de apă și acetat de etil, iar faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, această fază spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat, la care s-au adăugat 4 ml de xilen, a fost agitat o oră, timp în care a fost încălzit sub reflux. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 1:1] în vederea obținerii a 0,19 g de metil 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil)-2-[[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il) fenil] benzil] oxil]fenil} propanat sub forma unui solid galben.

RMN (400Mz, CDCl₃) valori δ: 1,61-1,98 (8H, m), 2,70 (2H, t, J=7,6Hz), 3,09 (2H, t, J=7,6Hz), 3,09 (2H, t, J=7,6Hz), 3,68 (3H, s), 4,81-4,84 (1H, m), 5,27 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=8,8; 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,94 (1H, d, J=8,0Hz), 7,49-7,56 (3H, m), 7,62 (2H, d, J=8,8), 7,84 (2H, d, J=8,4Hz), 11,01 (1H, brs), 12,68 (1H, s)

Exemplul 51. 1,85 g de acid 4-({2-(2-carboxietil)-4-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil} fenoxi)metil} benzoic au fost dizolvate într-un solvent mixt din 19 ml de clorură de metilen și 0,1 ml de N,N-dimetilformamidă, la care s-au adăugat prin picurare, pe parcursul a 10 min, la temperatura camerei, 1,6 ml de clorură de oxalil, iar apoi acest amestec a fost agitat timp de o oră, la temperatura camerei. După ce s-au adăugat prin picurare 19 ml de etanol la amestecul de reacție, pe parcursul a 10 min și acest amestec a fost agitat timp de o oră, la temperatura camerei și timp de încă 30 min, la 50°C, amestecul de reacție, la care s-a adăugat apă, a fost răcit la temperatura camerei, iar apoi faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, această fază spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 4:1] în vederea obținerii a 2,00 g de etil 4-[[4-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil]-2-(3-etoxi-3-oxopropil) fenoxi]metil]benzoat sub forma unui ulei galben.

RO 123430 B1

1 RMN (400Mz, CDCl₃) valori δ: 1,22 (3H, t, J=7,2Hz), 1,41 (3H, t, J=7,2Hz), 1,62-1,67
(2H, m), 1,78-1,98 (6H, m), 2,67 (2H, t, J=7,6Hz), 3,07 (2H, t, J=7,6Hz), 4,12 (2H, q,
3 J=7,2Hz), 4,40 (2H, q, J=7,2Hz), 4,80-4,83 (1H, m), 5,25 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=8,8; 2,4Hz),
5 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,93 (1H, d, J=8,4Hz), 7,49-7,56 (5H, m), 8,09 (2H, d, J=8,0), 12,69
(1H, s)

7 **Exemplul 52.** Următorii compuși au fost obținuți într-un mod similar celui din
exemplul 51:

9 (1) 4-[[2-(3-etoxi-3-oxopropil)-4-(2-hidroxi-4-izobutoxibenzoil)fenoxi]metil] benzoat
de etil;

11 RMN (90Mz, CDCl₃) valori δ: 1,03 (6H, d, J=6,6Hz), 1,22 (3H, t, J=7,4Hz), 1,40 (3H,
t, J=7,4Hz), 1,98 (1H, m), 2,58-2,74 (2H, m), 3,00-3,16 (2H, m), 3,78 (2H, d, J=6,7Hz), 4,12
(2H, q, J=7,4Hz), 4,39 (2H, q, J=7,4Hz), 5,24 (2H, s), 6,34-6,48 (2H, m), 6,93 (1H, dd, J=8,8),
13 7,47-7,57 (5H, m), 8,09 (2H, d, J=8,1), 12,65 (1H, s)

15 (2) 4-[[4-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-2-(3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi]metil]-2-
-2- metoxibenzoat de etil.

17 RMN (400Mz, CDCl₃) valori δ: 1,22 (3H, t, J=7,2Hz), 1,39 (3H, t, J=7,2Hz), 1,61-1,66
(2H, m), 1,78-1,96 (6H, m), 2,68 (2H, t, J=7,8Hz), 3,08 (2H, t, J=7,8Hz), 3,93 (3H, s), 4,11
(2H, q, J=7,2Hz), 4,37 (2H, q, J=7,2Hz), 4,80-4,82 (1H, m), 5,21 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=9,2;
19 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,8Hz), 6,92 (1H, d, J=8,4Hz), 7,03 (1H, dd, J=8,0; 1,2Hz), 7,09 (1H,
s), 7,49-7,56 (3H, m), 7,83 (1H, d, J=7,6), 12,69 (1H,s)

21 **Exemplul 53.** 1,90 g de 4-[[4-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-2-(3-etoxi-3-
oxopropil) fenoxi]metil] benzoat au fost dizolvate în 25 ml de etanol, la care s-au adăugat prin
23 picurare, pe parcursul a 5 min, la temperatura camerei, 0,14 g de monohidrat de hidroxid de
litiu dizolvate în 5 ml de apă, apoi acest amestec a fost agitat timp de 20 h. Amestecul de
25 reacție, la care s-au adăugat succesiv apă și cloroform, a fost ajustat la pH 2 cu acid
clorhidric 6M, apoi faza organică a fost separată din acesta.

27 După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție
saturată de clorură de sodiu, această fază spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de
29 magneziu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat
prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 1:1] în vederea
31 obținerii a 0,70 g de 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-2-[[4-(etoxicarbonil)benzil]
oxi]fenil) acid propanoic sub forma unui solid galben deschis.

33 RMN (400Mz, CDCl₃) valori δ: 1,40 (3H, t, J=7,2Hz), 1,55-1,66 (2H, m), 1,74-1,98
(6H, m), 2,75 (2H, t, J=7,6Hz), 3,07 (2H, t, J=7,6Hz), 4,39 (2H, q, J=7,2Hz), 4,78-4,81 (1H,
35 m), 5,23 (2H, s), 6,38 (1H, dd, J=9,0; 2,8Hz), 6,47 (1H, d, J=2,8Hz), 6,93 (1H, d, J=8,4Hz),
7,48-7,57 (5H, m), 8,08 (2H, d, J=8,4), 12,68 (2H, brs)

37 **Exemplul 54.** Următorii compuși au fost obținuți într-un mod similar celui din
exemplul 53:

39 (1) acid 3-(5-(2-hidroxi-4-izobutoxibenzoil)-2-[[4-(metoxi-carbonil) benzil] oxi]
fenil)propanoic;

41 RMN (90Mz, CDCl₃) valori δ: 1,02 (6H, d, J=6,7Hz), 1,98-2,24 (1 H, m), 1,22 (3H,
t, J=7,4Hz), 2,72-2,83 (2H, m), 3,00-3,18 (2H, m), 3,77 (2H, d, J=6,3Hz), 3,93 (3H, s), 5,24
43 (2H, s), 6,38-6,48 (2H, m), 6,93 (1H, d, J=9,3), 7,46-7,58 (5H, m), 8,09 (2H, d, J=8,3), 12,64
(2H, brs)

45 (2) 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-2-[[4-(etoxicarbonil)-3-
metoxibenzil]oxi]fenil) acid propanoic;

RO 123430 B1

- 1 (2) metil 3-[5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-({4-[(metilsulfonil) amino] benzil} oxil)fenil]propanat;
- 3 RMN (400Mz, CDCl₃) valori δ: 1,55-1,65 (2H, m), 1,78-2,05 (6H, m), 2,67 (2H, t, J=7,2Hz), 3,05 (3H, s), 3,02 (2H, t, J=7,2Hz), 3,67 (3H, s), 4,80-4,83 (1H, m), 5,30 (2H, s),
- 5 6,37 (1H, dd, J=9,2; 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,53 (1H, s), 6,96 (1H, d, J=9,2Hz), 7,26 (2H, d, J=8,4), 7,43 (2H, d, J=8,4), 7,50-7,55 (3H, m), 12,69 (1H, s)
- 7 (3) 3-{2-(1H-benzimidazol-5-ilmetoxi)-5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]fenil} propanoat de etil a fost obținut;
- 9 RMN (400Mz, DMSO-d₆) valori δ: 1,10 (3H, t, J=7,2Hz), 1,60-1,71 (6H, m), 1,93-1,98 (2H, m), 2,63 (2H, t, J=7,6Hz), 2,93 (2H, t, J=7,6Hz), 4,01 (2H, q, J=7,2Hz), 4,89-4,92 (1H, m),
- 11 5,45 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J=8,8; 2,4Hz), 6,51 (1H, d, J=2,4Hz), 7,24 (1H, d, J=8,4Hz), 7,43 (1H, d, J=8,8Hz), 7,54-7,58 (2H, m), 7,69 (1H, d, J=7,6Hz), 7,90 (1H, d, J=8,4Hz), 7,96 (1H, s),
- 13 8,33 (1H, s), 9,49 (1H, s), 11,98 (1H, s)
- 15 (4) metil 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-[(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-6-chinazolinil)metoxil]fenil} propanat a fost obținut;
- 17 RMN (400Mz, CDCl₃) valori δ: 1,61-1,67 (2H, m), 1,77-1,98 (6H, m), 2,67 (2H, t, J=7,2Hz), 3,05 (2H, t, J=7,6Hz), 3,66 (3H, s), 4,80-4,83 (1H, m), 5,21 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=9,0; 2,4Hz),
- 19 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,96 (1H, d, J=9,2Hz), 7,13 (1H, d, J=8,4z), 7,50 (1H, d, J=9,2Hz), 7,53-7,55 (2H, m), 7,76 (1H, d, J=6,4), 8,18 (1H, s), 8,27 (1H, brs), 8,52 (1H, brs), 12,69 (1H, s)
- 21 (5) metil 3-[5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-({4-[(metilamino) sulfonil] benzil} oxil)fenil] propanat;
- 23 RMN (400Mz, CDCl₃) valori δ: 1,63-1,68 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,68-1,71 (5H, m), 2,88 (2H, brs), 3,08 (2H, t, J=7,6Hz), 3,68 (3H, s), 4,80-4,84 (1H, m), 5,26 (2H, s), 6,38 (1H, dd, J=9,0; 2,4Hz),
- 25 6,49 (1H, d, J=2,4Hz), 6,93 (1H, d, J=8,4Hz), 7,49-7,55 (3H, m), 7,61 (2H, d, J=8,4), 7,92 (2H, d, J=8,8)
- 27 (6) metil 3-[5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-({4-[(metilamino) carbonil] benzil} oxil)fenil] propanat;
- 29 RMN (400Mz, CDCl₃) valori δ: 1,62-1,66 (2H, m), 1,78-1,96 (6H, m), 2,68 (2H, t, J=7,6Hz), 3,05-3,08 (5H, m), 3,38 (1H, brs), 3,67 (3H, s), 4,80-4,84 (1H, m), 5,23 (2H, s),
- 31 6,33 (1H, brs), 6,37 (1H, dd, J=9,0; 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,93 (1H, d, J=8,4Hz), 7,49-7,54 (5H, m), 7,79 (2H, d, J=8,0)
- 33 (7) metil 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-[(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il)metoxil]fenil} propanat;
- 35 RMN (400Mz, CDCl₃) valori δ: 1,62-1,67 (2H, m), 1,77-2,00 (6H, m), 2,70 (2H, t, J=7,6Hz), 3,09 (2H, t, J=7,6Hz), 3,68 (3H, s), 4,81-4,84 (1H, m), 5,33 (2H, s), 6,38 (1H, dd, J=9,0; 2,4Hz),
- 37 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,93 (1H, d, J=8,4Hz), 7,49-7,56 (3H, m), 7,72 (2H, brs), 7,86 (1H, d, J=7,6), 7,92-7,95 (2H, m)
- 39 **Exemplul 58.** 0,50 g de metil 3-[5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-(1H-pirazol-4-ilmetoxi)fenil] propanat au fost dizolvate în 5 ml de 1,4 dioxan, la care s-au adăugat 5 ml de
- 41 acid clorhidric 6M la temperatura camerei, iar apoi acest amestec a fost agitat timp de 7 h la aceeași temperatură. Amestecul de reacție a fost adăugat la un amestec de acetat de etil
- 43 și apă, apoi faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, această fază spălată a
- 45 fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; cloroform: etanol = 20: 1] în vederea obținerii a 0,33 g de 3-[5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-(1H-pirazol-4-ilmetoxi)fenil] acid propanoic sub forma unui ulei galben.
- 47

RO 123430 B1

RMN (400Mz, CDCl₃) valori δ: 1,60-1,67 (2H, m), 1,76-1,98 (6H, m), 2,66 (2H, t, J=7,6Hz), 3,02 (2H, t, J=7,6Hz), 4,80-4,83 (1H, m), 5,11 (2H, s), 5,75 (2H, brs), 6,38 (1H, dd, J=8,8; 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 7,01 (1H, d, J=8,0Hz), 7,52 (1H, d, J=8,8Hz), 7,55-7,58 (2H, m), 7,71 (2H, s),

Exemplul 59. 1,00 g de 4-[[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-(3-etoxi-3-oxopropil)fenoxil]metil} acid benzoic a fost dizolvat în 12 ml de tetrahidrofuran, la care s-au adăugat, la temperatura camerei, 1,03 g de 1,1'-carbonildiimidazolă, iar apoi acest amestec a fost agitat o oră, timp în care a fost încălzit sub reflux. După ce amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei s-au adăugat 10,7 g de metansulfonamidă și 1,7 ml de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă la acest amestec, care a fost agitat timp de 30 min la temperatura camerei și încă 30 min, la 50°C. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și a fost adăugat la un amestec de clorură de metilen și apă și a fost ajustat la pH 2 cu acid clorhidric 6M, iar apoi faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, această fază spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan:acetat de etil = 1:2] în vederea obținerii a 0,65 g de etil 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-[(4-[(metilsulfonil)amino]carbonil]benzil)oxi]fenil} propanat sub forma unui solid galben deschis.

RMN (400Mz, CDCl₃) valori δ: 1,23 (3H, t, J=7,2Hz), 1,63-1,68 (2H, m), 1,76-1,96 (6H, m), 2,67 (2H, t, J=7,6Hz), 3,07 (2H, t, J=7,6Hz), 3,46 (3H, s), 4,13 (2H, q, J=7,2Hz), 4,81-4,83 (1H, m), 5,26 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=9,2; 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,92 (1H, d, J=8,0Hz), 7,48-7,61 (5H, m), 7,89 (2H, d, J=8,4Hz), 8,57 (1H, brs), 12,67 (1H, brs)

Exemplul 60. Următorii compuși au fost obținuți într-un mod similar celui din exemplul 59,

(1) metil 3-{5-(2-hidroxi-4-izobutoxi-benzoil)-2-[(4-[(metilsulfonil)-amino] carbonil]benzil)oxi]fenil} propanat;

RMN (90Mz, CDCl₃) valori δ: 1,03 (6H, d, J=6,6Hz), 1,96-2,26 (1H, m), 2,60-2,75 (2H, m), 2,98-3,15 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,67 (3H, s), 3,79 (2H, d, J=6,3Hz), 5,25 (2H, s), 6,38-6,51 (2H, m), 6,92 (1H, d, J=9,4Hz), 7,46-7,62 (5H, m), 7,92 (2H, d, J=8,6Hz), 9,00 (1H, brs), 12,63 (1H, s)

(2) etil 3-[2-[(4-[(hidroxiamino)-carbonil]benzil)oxi]-5-(2-hidroxi-4-izobutoxi-benzoil)fenil]propanat;

RMN (90Mz, DMSO-d₆) valori δ: 0,95-1,20 (9H, m), 1,92-2,16 (1H, m), 2,47-2,63 (2H, m), 2,82-2,94 (2H, m), 3,80-4,06 (4H, m), 5,32 (2H, s), 6,52-6,56 (2H, m), 7,23 (8H, m), 9,05 (1H, s), 1,24 (1H, s), 11,93 (1H, s)

(3) metil 3-[2-[(4-(aminocarbonil)benzil)oxi]-5-(2-hidroxi-4-izobutoxi-benzoil)fenil]propanat

RMN (90Mz, DMSO-d₆) valori δ: 0,99 (6H, d, J=6,6Hz), 1,85-2,23 (1H, m), 2,46-2,95 (4H, m), 3,58 (3H, s), 3,83 (2H, d, J=6,4Hz), 5,32 (2H, s), 6,53-6,56 (2H, m), 7,13-7,60 (8H, m), 7,92 (2H, d, J=7,8Hz), 11,96 (1H, brs)

Exemplul 61. 1,85 g de metil 3-[5-(4-bromo-2-hidroxi-benzoil)-2-hidroxi-fenil] propanat au fost dizolvate în 20 ml de clorură de metilen, la care s-au adăugat succesiv, la 5-10°C, 1,5 ml de trietilamină și 10 ml de anhidridă acetică, iar apoi acest amestec a fost agitat timp de 2 h la temperatura camerei. Apoi s-au adăugat la acest amestec apă și o soluție apoasă, saturată de carbonat acid de sodiu, iar faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu acid clorhidric 1M, această fază spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă în vederea obținerii a 2,46 g de metil 3-{2-(acetiloxi)-5-[2-(acetiloxi)-4-bromobenzoil]fenil} propanat sub forma unui ulei bun.

RO 123430 B1

1 RMN (400Mz, CDCl₃) valori δ: 1,96 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,59 (2H, t, J=7,8Hz), 2,90
(2H, t, J=7,8Hz), 3,67 (3H, s), 7,14 (1H, d, J=8,0Hz), 7,39-7,51 (3H, m), 7,62-7,66 (2H, m)

3 **Exemplul 63.** 1,20 g de metil 3-{2-(acetiloxi)-5-[2-(acetiloxi)-4-bromobenzoil]fenil}
propanat au fost dizolvate în 12 ml de toluen, la care s-au adăugat, la temperatura camerei,
5 într-un curent de azot, 0,33 g de acid 2-tienilboronic, 0,69 g de carbonat de potasiu și 0,10
g de diclorură de bis(trifenilfosfină)paladiu (II) și acest amestec a fost agitat 3,5 h, timp în
7 care a fost încălzit sub reflux. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei după
care s-a adăugat la acesta acetat de etil și apă, iar faza organică a fost separată din acesta.
9 După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de
clorură de sodiu, această fază spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar
11 solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin
cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 3:1] în vederea obținerii
13 a 0,64 g de metil 3-{2-(acetiloxi)-5-[2-(acetiloxi)-4-(2-tienil)benzoil]fenil} propanat sub forma
unui ulei galben.

15 RMN (400Mz, CDCl₃) valori δ: 2,00 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,60 (2H, t, J=8,0Hz), 2,91
(2H, t, J=8,0Hz), 3,67 (3H, s), 7,1-7,2 (2H, m), 7,3-7,5 (3H, m), 7,57 (2H, s), 7,6-7,7 (2H, m)

17 **Exemplul 64.** 0,72 g de metil 3-{2-(acetiloxi)-5-[2-(acetiloxi)-4-(2-tienil)benzoil]fenil}
propanat au fost aduse în stare de suspensie în 8 ml de metanol, la care s-au adăugat prin
19 picurare, la 5-7°C, 0,66 g dintr-o soluție 28% de metoxid de sodiu în metanol și apoi, această
suspensie a fost agitată timp de 30 min într-o baie de gheață. Amestecul de reacție a fost
21 adăugat într-un amestec de acetat de etil și apă cu gheață și a fost ajustat la pH 3 cu acid
clorhidric 1M, iar faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată
23 a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, această fază
spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub
25 presiune redusă. Solidul rezultat a fost recristalizat dintr-un solvent mixt din diizopropil eter -
hexan în vederea obținerii a 0,50 g de metil 3-{2-hidroxi-5-[2-hidroxi-4-(2-tienil)benzoil]fenil}
27 propanat sub formă de cristale galbene deschis.

29 RMN (400Mz, CDCl₃) valori δ: 2,79 (2H, t, J=6,2Hz), 2,98 (2H, t, J=6,2Hz), 3,74 (3H,
s), 6,99 (1H, d, J=8,8Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,31 (1H, d, J=1,6Hz), 7,39 (1H, dd, J=5,0; 1,2Hz),
7,46 (1H, dd, J=3,6; 1,2Hz), 7,46-7,62 (2H, m), 7,63 (1H, d, J=8,4Hz), 7,99 (1H, s), 12,16
31 (1H, s)

33 **Exemplul 65.** 1,00 g de metil 4-[[4-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]-2-(3-metoxi-3-
oxopropil)fenoxi]metil]benzoat a fost dizolvat în 10 ml de N,N-dimetilformamidă, la care s-au
adăugat, la 5-10°C, 0,52 g de carbonat de potasiu și 0,23 ml de iodometan și apoi, acest
35 amestec a fost agitat timp de 4 h, la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost
adăugat la un amestec de acetat de etil și apă cu gheață, iar faza organică a fost separată
37 din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție
saturată de clorură de sodiu, această fază spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de
39 magneziu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Solidul rezultat a fost recristalizat
dintr-un solvent mixt din diizopropil eter-hexan în vederea obținerii a 0,98 g de metil 4-[[4-[4-
41 (ciclopentiloxi)-2-metoxibenzoil]-2-(3-metoxi-3-oxopropil)fenoxi]metil] benzoat sub forma unor
cristale galbene deschis.

43 RMN (400Mz, CDCl₃) valori δ: 1,6-1,7 (2H, m), 1,7-2,0 (6H, m), 2,64 (2H, t, J=7,8Hz),
3,03 (2H, t, J=7,8Hz), 3,65 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,7-4,9 (1H, m), 5,22 (2H, s),
45 6,4-6,6 (2H, m), 6,86 (1H, d, J=8,4Hz), 7,30 (1H, d, J=8,0), 7,50 (2H, d, J=8,4Hz), 7,64-7,68
(2H, m), 8,07 (2H, d, J=8,0Hz).

RO 123430 B1

Exemplul 66. 1,00 g de izopropil 3-(5-(2-hidroxi-4-izobutoxibenzoil)-2-[[4-(metilsulfonil)benzil]oxi]fenil) propanat a fost dizolvat în 10 ml de clorură de metilen, la care s-au adăugat 0,69 g de acid m-cloroperbenzoic 70% în porții mici într-o baie de gheață și apoi, acest amestec a fost agitat timp de 1,5 h, la temperatura camerei. La acest amestec a fost adăugată o soluție apoasă, saturată de carbonat acid de sodiu, iar faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, această fază spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; acetat de etil] în vederea obținerii a 0,50 g de izopropil 3-(5-(2-hidroxi-4-izobutoxibenzoil)-2-[[4-(metilsulfonil)benzil]oxi]fenil) propanat sub forma unui ulei galben și a 0,54 g de izopropil 3-(5-(2-hidroxi-4-izobutoxibenzoil)-2-[[4-(metilsulfonil)benzil]oxi]fenil) propanat sub forma unui ulei galben.

RMN (90Mz, CDCl₃) valori δ: 1,03 (6H, d, J=6,6Hz), 1,19 (6H, d, J=6,3Hz), 1,98-2,30 (1H, m), 2,64-2,76 (5H, m), 2,99-3,17 (2H, m), 3,79 (2H, d, J=6,6Hz), 4,80-5,15 (1H, m), 5,25 (2H, s), 6,38-6,51 (2H, m), 6,94 (1H, d, J=9,1Hz), 7,48-7,77 (7H, m), 12,64 (1H, s)

3-(5-(2-hidroxi-4-izobutoxibenzoil)-2-[[4-(metilsulfonil)benzil]oxi]fenil) propanoat de izopropil

RMN (90Mz, CDCl₃) valori δ: 1,03 (6H, d, J=6,6Hz), 1,20 (6H, d, J=6,4Hz), 1,98-2,18 (1H, m), 2,56-2,72 (2H, m), 2,98-3,18 (5H, m), 3,79 (2H, d, J=6,4Hz), 4,86-5,15 (1H, m), 5,28 (2H, s), 6,35-6,51 (2H, m), 6,92 (1H, d, J=9,3Hz), 7,47-7,71 (5H, m), 8,01 (2H, d, J=8,6Hz), 12,63 (1H, s)

Exemplul 67. 0,93 g de 3-(5-(2-hidroxi-4-izobutoxibenzoil)-2-[[4-(metoxi-carbonil)benzil]oxi]fenil) acid propanoic au fost dizolvate în 9,3 ml de tetrahidrofuran, la care s-au adăugat, la temperatura camerei, 0,19 ml de clorură de oxalil și 20 μl de N,N-dimetilformamidă și după ce acest amestec a fost agitat timp de o oră, amestecul de reacție a fost adăugat prin picurare la o soluție apoasă de amoniac 25% într-o baie de gheață, pe parcursul a 15 min. Amestecul de reacție a fost ajustat la pH 6 cu acid clorhidric 6M, la care s-a adăugat acetat de etil, iar faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, această fază spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost dizolvat în 18,6 ml de tetrahidrofuran, la care s-au adăugat 0,27 ml de clorură de tionil, iar acest amestec a fost agitat 6,5 h, timp în care a fost încălzit sub reflux. Amestecul de reacție a fost adăugat la un amestec de acetat de etil și apă cu gheață, după care a urmat separarea fazei organice din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, această fază spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; acetat de etil: hexan = 2:1] în vederea obținerii a 0,36 g de metil 4-[[2-(2-cianoetil)-4-(2-hidroxi-4-izobutoxibenzoil) fenoxi]metil] benzoat sub forma unui solid portocaliu deschis.

RMN (90Mz, CDCl₃) valori δ: 1,03 (6H, d, J=6,7Hz), 1,98-2,26 (1H, m), 2,68-2,77 (2H, m), 3,00-3,08 (2H, m), 3,67-3,94 (5H, m), 5,25 (2H, s), 6,39-6,49 (2H, m), 6,99 (1H, d, J=9,0Hz), 7,43-7,66 (5H, m), 8,11 (2H, d, J=8,1Hz), 12,57 (1H, s)

Exemplul 68. 0,35 g de metil 4-[[2-(2-cianoetil)-4-(2-hidroxi-4-izobutoxibenzoil)fenoxi]metil] benzoat, 0,42 g de azidă de sodiu și 0,89 g de clorhidrat de trietilamină au fost aduse în stare de suspensie în 3,5 ml de xilen și au fost agitate timp de 7 h la 110°C. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, la care s-au adăugat clorură de metilen și apă, și după ce acest amestec a fost ajustat la pH 2 cu acid clorhidric 6M, faza

RO 123430 B1

1 organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv
2 cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, această fază spălată a fost uscată peste
3 sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat
4 a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; cloroform: etanol = 10:1]
5 în vederea obținerii a 0,19 g de metil 4-({4-(2-hidroxi-4-izobutoxibenzoil)-2-[2-(1H-1,2,3,4-
6 tetrazol-5-il)etil]fenoxi}metil)benzoat sub forma unui solid galben.

7 RMN (90Mz, CDCl₃) valori δ: 1,02 (6H, d, J=6,5Hz), 1,98-2,24 (1 H, m), 3,23-3,34
8 (4H, m), 3,76 (2H, d, J=6,7Hz), 3,91 (3H, s), 5,16 (2H, s), 6,38-6,46 (2H, m), 6,87 (1H, d,
9 J=9,5Hz), 7,29-7,50 (5H, m), 8,03 (2H, d, J=8,3Hz), 12,49 (2H, brs)

10 **Exemplul 69.** Izopropil 3-(5-(2-hidroxi-4-izobutoxibenzoil)-2-[[4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-
11 il)benzil]oxi]fenil)propanat a fost obținut într-un mod similar celui din exemplul 68;

12 RMN (90Mz, CDCl₃) valori δ: 1,03 (6H, d, J=6,8Hz), 1,20 (6H, d, J=6,4Hz), 1,90-2,18
13 (1H, m), 2,62-2,98 (2H, m), 3,00-3,18 (2H, m), 3,78 (2H, d, J=6,4Hz), 4,95-5,09 (2H, m), 2,21
14 (2H, s), 6,35-6,48 (2H, m), 6,91 (1H, d, J=7,4Hz), 7,48-7,57 (5H, m), 8,10 (2H, d, J=8,3Hz),
15 12,63 (1H, brs)

16 **Exemplul 70.** 0,580 g de izobutil 3-(5-{2-hidroxi-4-[(4-nitrofenil)oxi]benzoil}-2-
17 izobutoxifenil)propanat au fost dizolvate într-un solvent mixt din 3 ml de etanol și 3 ml de
18 tetrahidrofuran, la care s-au adăugat 58 mg de paladiu-carbon 5% și acest amestec a fost
19 agitat timp de 3 h, la temperatura camerei, într-un curent de hidrogen. După ce amestecul
20 de reacție a fost filtrat prin filtru Celite, solventul a fost distilat sub presiune redusă, iar apoi
21 reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan:
22 acetat de etil = 2:1] în vederea obținerii a 0,515 g de izobutil 3-(5-{4-[(4-aminofenil)oxi]-2-
23 hidroxibenzoil}-2-izobutoxifenil)propanat sub forma unui ulei galben deschis.

24 RMN (90Mz, CDCl₃) valori δ: 0,89 (6H, d, J=6,6Hz), 1,07 (6H, d, J=6,6Hz), 1,7-2,3
25 (2H, m), 2,5-2,8 (2H, m), 2,9-3,1 (4H, m), 3,60 (2H, brs), 3,82 (2H, d, J=6,3Hz), 3,85 (2H, d,
26 J=6,6Hz), 4,17 (2H, t, J=7,1Hz), 6,3-6,5 (2H, m), 6,65 (2H, d, J=8,5Hz), 6,88 (1H, d,
27 J=9,3Hz), 7,07 (2H, d, J=8,3Hz), 7,4-7,6 (3H, m), 12,66 (1H, s)

28 **Exemplul 71.** 3,32 g de acid 4-({2-(2-carboxietil)-4-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxibenzoil]
29 fenoxi}metil)benzoic au fost aduse în stare de suspensie în 3,3 ml de clorură de metilen, la
30 care s-au adăugat 3,3 ml clorură de hidrogen-etanol 4M și acest amestec a fost agitat timp
31 de 7 h la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă
32 și apoi, reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent;
33 cloroform: etanol = 10:1] în vederea obținerii a 1,76 g de 4-[[4-[4-(ciclopentiloxi)-2-
34 hidroxibenzoil]-2-(3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi]metil]acid benzoic sub forma unui solid alb.

35 RMN (400Mz, CDCl₃) valori δ: 1,23 (3H, t, J=7,6Hz), 1,62-1,66 (2H, m), 1,78-1,96
36 (6H, m), 2,69 (2H, t, J=7,6Hz), 3,09 (2H, t, J=7,6Hz), 4,13 (2H, q, J=7,2Hz), 4,80-4,83 (1H,
37 m), 5,27 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=8,8; 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,94 (1H, d, J=8,4Hz),
38 7,50-7,57 (5H, m), 8,16 (2H, d, J=8,4Hz), 12,69 (2H, brs)

39 **Exemplul 72.** Următorii compuși au fost obținuți într-un mod similar celui din
40 exemplul 71,

41 (1) 4-[[2-(3-etoxi-3-oxopropil)-4-(2-hidroxi-4-izobutoxibenzoil)fenoxi]metil]acid
42 benzoic;

43 RMN (90Mz, CDCl₃) valori δ: 1,03 (6H, d, J=6,8Hz), 1,23 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,98-2,27
44 (1H, m), 2,66-2,76 (2H, m), 3,00-3,09 (2H, m), 3,79 (2H, d, J=6,6Hz), 4,13 (2H, q, J=7,1Hz),
45 5,27 (2H, s), 6,35-6,51 (2H, m), 6,94 (1H, d, J=9,4Hz), 7,48-7,61 (5H, m), 8,17 (2H, d,
46 J=8,1Hz), 12,65 (2H, brs)

47 (2) 4-[[4-(2-hidroxi-4-izobutoxibenzoil)-2-(3-metoxi-3-oxopropil)fenoxi]metil]acid
48 benzoic.

RO 123430 B1

RMN (90Mz, DMSO-d₆) valori δ: 0,99 (6H, d, J=6,7Hz), 1,92-2,19 (1H, m), 2,62-2,73 (2H, m), 2,86-3,14 (2H, m), 3,57 (3H, s), 3,84 (2H, d, J=5,9Hz), 5,35 (2H, s), 6,48-6,55 (2H, m), 7,16-7,65 (6H, m), 8,00 (2H, d, J=7,8Hz), 11,96 (1H,s), 12,80 (1H, brs) 1
3

Exemplul 73. 0,50 g de 4-[[2-(2-carboxietil)-4-(2-hidroxi-4-izobutoxibenzoil) fenoxi]metil} acid benzoic au fost dizolvate în 15 ml de N,N-dimetilformamidă, la care s-au adăugat, la temperatura camerei, 1,54 g de carbonat de potasiu și 1,2 ml de bromură de izobutil și acest amestec a fost agitat timp de o oră, la 100°C. Amestecul de reacție a fost adăugat la un amestec de cloroform și apă și a fost ajustat la pH 3 cu acid clorhidric 6M, iar apoi a urmat separarea fazei organice din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, această fază spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; cloroform: etanol = 10:1] în vederea obținerii a 0,64 g de 4-[[4-(2,4-diizobutoxibenzoil)-2-(3-izobutoxi-3-oxopropil) fenoxi]metil}benzoat sub forma unui ulei galben. 5
7
9
11
13

RMN (90Mz, CDCl₃) valori δ: 0,68 (6H, d, J=6,8Hz), 0,86-1,09 (18H, m), 1,75-2,25 (4H, m), 2,56-2,70 (2H, m), 2,93-3,12 (2H, m), 3,57-3,88 (6H, m), 4,12 (2H, d, J=6,4Hz), 5,22 (2H, s), 6,46-6,55 (2H, m), 6,83 (1H, d, J=9,1Hz), 7,66 (5H, m), 8,07 (2H, d, J=8,3Hz) 15
17

Exemplul 74. 72,1 g de metil 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxiibenzoil]-2-[[3-(metoximetoxi)-1,2-benzizoxazol-6-il]metoxi]fenil)propanat au fost dizolvate în 220 ml de tetrahidrofuran și în 140 ml de metanol, la care s-au adăugat 125 g dintr-o soluție apoasă 20% de hidroxid de sodiu și 360 ml de apă și acest amestec a fost agitat timp de 2 h, la temperatura camerei. Amestecul de reacție, la care s-a adăugat apă, a fost ajustat la pH 2 cu acid clorhidric 6M, iar apoi, precipitatul rezultat a fost filtrat din acesta. Precipitatul astfel obținut a fost spălat succesiv cu apă și diizopropil eter în vederea obținerii a 69,7 g de 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxiibenzoil]-2-[[3-(metoximetoxi)-1,2-benzizoxazol-6-il]metoxi]fenil) acid propanoic sub forma unui solid galben deschis. 19
21
23
25

RMN (400Mz, DMSO-d₆) valori δ: 1,54-1,78 (6H, m), 1,89-20,02 (2H, m), 2,58 (2H, t, J=7,6Hz), 2,93 (2H, t, J=7,6Hz), 3,54 (3H, s), 4,87-4,94 (1H, m), (2H, s), 5,55 (2H, s), 6,46-6,52 (2H, m), 7,20 (1H, d, J=9,2Hz), (1H, d, J=8,8Hz), 7,51 (1H, d, J=8,0Hz), 7,53-7,58 (2H, m), 7,78 (1H, s), 7,84 (1H, d, J=8,0Hz), 11,93-12,34 (1H, br), 12,04 (1H, brs) 27
29

Exemplul 75. 69,7 g de 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxiibenzoil]-2-[[3-(metoximetoxi)-1,2-benzizoxazol-6-il]metoxi]fenil) acid propanoic au fost dizolvate în 700 ml de tetrahidrofuran, la care s-au adăugat, la temperatura camerei, 16,5 ml de N-(2-hidroxi)etil morfolină și 39,1 g de trifenilfosfină, după care a urmat adăugarea de diizopropil azodicarboxilat și acest amestec a fost agitat timp de 20 min la aceeași temperatură. Amestecul de reacție a fost adăugat într-un amestec de acetat de etil și apă, iar apoi faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, această fază spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat, la care s-a adăugat toluen, a fost agitat într-o baie de gheață, iar precipitatul rezultat a fost filtrat din acesta. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă, iar reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; acetat de etil] în vederea obținerii a 91,0 g de 2-(4-morfolinil)etil 3-(5[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxiibenzoil]-2-[[3-(metoximetoxi)-1,2-benzizoxazol-6-il]metoxi]fenil)propanat, sub forma unui ulei galben. 31
33
35
37
39
41
43

RMN (400Mz, CDCl₃) valori δ: 1,58-1,70 (2H, m), 1,74-20,01 (6H, m), 2,45 (4H, t, J=4,8Hz), 2,58 (2H, t, J=6,4Hz), 2,72 (2H, t, J=7,6Hz), 3,09 (2H, t, J=7,6Hz), 3,63-3,68 (4H, m), 3,65 (3H, s), 4,21 (2H, t, J=6,4Hz), 4,77-4,85 (1H, m), 5,33 (2H, s), 5,57 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=9,3; 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,95 (1H, d, J=8,3Hz), 7,36 (1H, d, J=7,6Hz), 7,48-7,58 (4H, m), 7,72 (1H, d, J=8,3Hz), 12,69 (1H, s) 45
47
49

RO 123430 B1

1 **Exemplul 76.** 86,7 g de 2-(4-morfolinil)etil 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil)-2-
2 {{3-(metoximetoxi)-1,2-benzizoxazol-6-il} metoxi} fenil propanat au fost dizolvate în 200 ml
3 de clorură de metilen și 610 ml de izopropil alcool, la care s-au adăugat, la temperatura
4 camerei, 18,8 ml de acid metansulfonic și acest amestec a fost agitat timp de 30 min, la
5 aceeași temperatură. Amestecul de reacție a fost adăugat la un amestec de apă cu gheață
6 și cloroform, după care a urmat ajustarea acestuia la pH 6 cu o soluție apoasă, saturată de
7 carbonat acid de sodiu. După ce faza organică, rezultată a fost spălată cu o soluție saturată
8 de clorură de sodiu, această fază spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu,
9 iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin
10 cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; cloroform: metanol = 20:1] pentru a se obține
11 69,9 g de solid galben, care a fost recristalizat din acetonă în vederea obținerii a 46,2 g de
12 3-{{(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil)-2-[3-hidroxi-1,2-benzizoxazol-6-
13 il]metoxi}fenil}propanoat de 2-(4-morfolinil) etil, sub forma unor cristale incolore.

14 RMN(400Mz, CDCl₃) valori δ: 1,58-1,70 (2H, m), 1,74-20,01 (6H, m), 2,61 (2H, t,
15 J=8,0Hz), 2,68-2,78 (4H, m), 2,84 (2H, t, J=5,4Hz), 3,00 (2H, t, J=8,0Hz), 3,77 (4H, t,
16 J=4,4Hz), 4,32 (2H, t, J=5,4Hz), 4,78-4,84 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,20-7,00 (1H, br), 6,36 (1H,
17 dd, J=9,6; 6,2Hz), 6,47 (1H, d, J=2,4Hz), 6,90-6,93 (1H, m), 7,22 (1H, d, J=8,0Hz), 7,40 (1H,
18 s), 7,44-7,52 (3H, m), 7,74(1H, d, J=8,4Hz)

19 **Exemplul 77.** 5,80 g de 3-{{(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil)-2-[3-hidroxi-1,2-
20 benzizoxazol-6-il]metoxi}fenil} acid propanoic au fost aduse în stare de suspensie în 58 ml
21 de clorură de metilen, la care s-au adăugat, la temperatura camerei, 6,2 ml de trietilamină,
22 după care s-au adăugat 3,44 g de clorură de tritil într-o baie de gheață, iar acest amestec
23 a fost agitat timp de 30 min, la temperatura camerei. Amestecul de reacție, la care s-a
24 adăugat apă, a fost ajustat la pH 3 cu acid clorhidric 6M, iar faza organică a fost separată
25 din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată cu apă, solventul a fost distilat
26 sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost spălat cu hexan și apoi a fost purificat prin
27 cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; cloroform: etanol = 50:1] pentru în vederea
28 obținerii a 6,83 g de 3-{{(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil)-2-[(3-oxo-2-tritil-2,3-dihidro-1,2-
29 benzizoxazol-6-il]metoxi}fenil} acid propanoic sub forma unui solid galben.

30 RMN (400Mz, CDCl₃) valori δ: 1,5-2,1 (8H, m), 2,72 (2H, t, J=7,4Hz), 3,06 (2H, t,
31 J=7,4Hz), 4,75-4,85 (1H, m), 5,20 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=9,4; 2,6Hz), 6,47 (1H, d, J=2,4Hz),
32 6,87 (1H, d, J=8,0Hz), 7,15-7,35 (1H, m), 7,45-7,60 (10H, m), 7,66 (1H, d, J=8,0Hz), 12,67
33 (1H, s)

34 **Exemplul 78.** 50,0 g de 3-{{(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil)-2-[(3-oxo-2-tritil-2,3-
35 dihidro -1,2-benzizoxazol-6-il]metoxi}fenil} acid propanoic au fost dizolvate în 500 ml de
36 tetrahidrofuran, la care s-au adăugat, la temperatura camerei, 8,8 ml de N-(2-
37 hidroxi)etil)morfoină și 20,7 g de trifenilfosfină, după care a urmat adăugarea prin picurare
38 a 15,5 ml de diizopropil azodicarboxilat și acest amestec a fost agitat timp de o oră, la
39 aceeași temperatură. Apoi, la amestecul de reacție s-au adăugat apă, acetat de etil și o
40 soluție saturată de clorură de sodiu, iar faza organică a fost separată din acesta. După ce
41 faza organică, rezultată a fost spălată cu o soluție saturată de clorură de sodiu, această fază
42 spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub
43 presiune redusă. Reziduul rezultat a fost spălat cu hexan și apoi a fost purificat prin
44 cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; acetat de etil] în vederea obținerii a 59,0 g de
45 3-{{(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil)-2-[(3-oxo-2-tritil-2,3-dihidro-1,2-benzizoxazol-6-
46 il]metoxi}fenil} propanoat de 2-(4-morfolinil)etil sub forma unui ulei galben.

RO 123430 B1

RMN (400Mz, CDCl₃) valori δ: 1,5-2,1 (8H, m), 2,44 (4H, t, J=4,4Hz), 2,55 (2H, t, J=6,0Hz), 2,69 (2H, t, J=7,6Hz), 3,06 (2H, t, J=7,6Hz), 3,65 (4H, t, J=4,6Hz), 4,17 (2H, t, J=5,8Hz), 4,7-4,9 (1H, m), 5,22 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=8,8; 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,88 (1H, d, J=8,4Hz), 7,16-7,34 (11H, m), 7,43-7,59 (9H, m), 7,67 (1H, d, J=8,4Hz), 12,68 (1H, s)

Exemplul 79. 134 g de 3-{{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil]-2-[(3-oxo-2-tritil-2,3-dihidro-1,2-benzizoxazol-6-il)metoxi]fenil} propanoat 2-(4-morfolinil)etil au fost dizolvate în 1,3 ml de 1,4 dioxan, la care s-au adăugat 670 ml de acid clorhidric 3M, la temperatura camerei și acest amestec a fost agitat timp de 1,5 h, la 40°C. Amestecul de reacție, la care s-a adăugat cloroform, a fost ajustat la pH 5 cu o soluție apoasă, saturată de carbonat acid de sodiu, iar fazele organice a fost separate din acesta. O fază apoasă a fost extrasă cu cloroform și după ce fazele organice, combinate au fost spălate cu o soluție saturată de clorură de sodiu, fazele spălate au fost uscate peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; cloroform: metanol = 40:1] în vederea obținerii a 38,6 g de 2-(4-morfolinil)etil 3-{{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil]-2-[(3-hidroxi-1,2-benzizoxazol-6-il)metoxi]fenil} propanat sub formă de cristale incolore.

RMN (400Mz, CDCl₃) valori δ: 1,58-2,00 (8H, m), 2,60 (2H, t, J=7,6Hz), 2,71 (4H, brs), 2,82 (2H, t, J=5,6Hz), 3,00 (2H, t, J=7,6Hz), 3,77 (4H, t, J=4,6Hz), 3,65 (4H, t, J=4,6Hz), 4,31 (2H, t, J=5,6Hz), 4,78-4,84 (1H, m), 5,24 (2H, s), 5,7-6,2 (1H, br), 6,36 (1H, dd, J=9,4; 2,6Hz), 6,47 (1H, d, J=2,4Hz), 6,92 (1H, d, J=8,8Hz), 7,24 (1H, d, J=8,4Hz), 7,40 (1H, s), 7,46-7,52 (3H, m), 7,74 (1H, d, J=8,0Hz), 12,4-13,0 (1H, br)

Exemplul 79 (2). 280 g de 2-(4-morfolinil)etil 3-{{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil]-2-[(3-oxo-2-tritil -2,3-dihidro -1,2-benzizoxazol-6-il) metoxi]fenil} propanat au fost aduse în stare de suspensie în 560 ml de 1,4-dioxan, la care s-au adăugat prin picurare, la 12-15°C, 92,5 g de acid metansulfonic și acest amestec a fost agitat timp de 15 min, la 15°C. S-au adăugat 20 ml de apă la amestec, care a fost apoi agitat timp de o oră, la 12-15°C, iar precipitatul rezultat a fost filtrat din acesta. Filtratul a fost răcit la temperatura gheții, după care i s-au adăugat clorură de metilen și apă și a fost ajustat la pH 4,5 cu o soluție apoasă 20% de hidroxid de sodiu, iar apoi, fazele organice au fost separate din acesta. O fază apoasă a fost extrasă cu clorură de metilen și după ce fazele organice, combinate au fost spălate cu o soluție saturată de clorură de sodiu, după care a urmat filtrarea prin filtru Celite, fazele organice au fost separate. Fazele organice, rezultate au fost uscate peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat, la care s-au adăugat diizopropil eter și acetat de etil, a fost agitat timp de 30 min la temperatura camerei și apoi, precipitatul rezultat a fost filtrat din acesta pentru a se obține 180 g de solid galben deschis.

Apoi, 170 g din solidul rezultat au fost recristalizate din acetonă în vederea obținerii a 142 g de 2-(4-morfolinil)etil 3-{{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil]-2-[(3-hidroxi-1,2-benzizoxazol-6-il)metoxi]fenil} propanat ca niște cristale galbene deschis, sub formă de ace.

Punct de topire: 131 - 132,5°C

IR (KBr): 1742, 1625 cm⁻¹

RMN (400Mz, CDCl₃) valori δ: 1,6-2,0 (8H, m), 2,61 (2H, t, J=7,5Hz), 2,74 (4H, brs), 2,85 (2H, t, J=5,6Hz), 3,00 (2H, t, J=7,5Hz), 3,78 (4H, t, J=4,6Hz), 4,32 (2H, t, J=5,6Hz), 4,78-4,84 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,36 (1H, dd, J=9,2; 2,2Hz), 6,47 (1H, d, J=2,4Hz), 6,91 (1H, d, J=9,2Hz), 7,23 (1H, dd, J=8,0; 1,2Hz), 7,40 (1H, s), 7,47-7,52 (3H, m), 7,74 (1H, d, J=8,0Hz)

RO 123430 B1

1 Exemplul 80.

3 (1) 3,00 g de 1-cloroetil etil carbonat au fost dizolvate în 90 ml de acetonitril, la care
s-au adăugat 13,3 g de iodură de sodiu și acest amestec a fost agitat timp de 1,5 h la 60°C.
Acest amestec a fost răcit la temperatura camerei, după care a urmat concentrarea acestuia
5 sub presiune redusă, iar apoi, substanțele insolubile au fost filtrate prin adăugarea de dietil
eter la reziduu. Filtratul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă în vederea obținerii
7 a 4,60 g de carbonat de 1-idoetil sub forma unui ulei portocaliu.

9 (2) 1,50 g de 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-[[3-(metoximetoxi)-1,2-
benzizoxazol-6-il]metoxi]fenil) acid propionic și 1,85 g de carbonat de potasiu au fost aduse
în stare de suspensie în 15 ml de N,N-dimetilformamidă, la care s-au adăugat 2,00 g de
11 carbonat de 1-idoetil etil preparat în (1), iar acest amestec a fost agitat o oră, la temperatura
camerei. Amestecul de reacție, la care s-au adăugat apă și acetat de etil, a fost ajustat la pH
13 5 cu acid clorhidric 6M, iar fazele organice au fost separate din acesta. După ce fazele
organice, rezultate au fost spălate cu o soluție apoasă de tiosulfat de sodiu și cu o soluție
15 saturată de clorură de sodiu, fazele spălate au fost uscate peste sulfat anhidru de sodiu, iar
solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduu rezultat a fost purificat prin
17 cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 4:1] în vederea obținerii
a 1,42 g de 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-[[3-(metoximetoxi)-1,2-benzizoxazol-6-
19 il]metoxi]fenil) propanoat de 1-[(etoxicarbonil)oxi]etil sub forma unui ulei galben.

RMN (400Mz, CDCl₃) valori δ: 1,28 (3H, t, J=7,0Hz), 1,49 (3H, d, J=5,6Hz), 1,6-2,1
21 (8H, m), 2,70-2,76 (2H, m), 3,09 (2H, t, J=7,6Hz), 3,65 (3H, s), 4,14-4,23 (2H, m), 4,79-4,86
(1H, m), 5,33 (2H, s), 5,57 (2H, s), 6,38 (1H, dd, J=8,8; 2,8Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,74-
23 6,80 (1H, m), 6,94 (1H, d, J=8,4Hz), 7,37 (1H, dd, J=8,2; 1,0Hz), 7,48-7,59 (4H, m), 7,72
(1H, d, J=8,4Hz), 12,68 (1H, s)

25 **Exemplul 81.** 1,40 g de 1-[(etoxicarbonil)oxi]etil 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-
benzoil]-2-[[3-(metoximetoxi)-1,2-benzizoxazol-6-il]metoxi]fenil) propanat au fost dizolvate
27 în 28 ml de 1,4-dioxan, la care s-au adăugat 6 ml de acid clorhidric 6M, iar acest amestec
a fost agitat timp de 3,5 h la temperatura camerei. Apoi, la amestecul de reacție, s-au
29 adăugat apă și acetat de etil, iar fazele organice au fost separate din acesta. După ce fazele
organice, rezultate au fost spălate cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, fazele
31 spălate au fost uscate peste sulfat anhidru de sodiu, iar solventul a fost distilat sub presiune
redusă. Reziduu rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent;
33 cloroform] în vederea obținerii a 1,12 g de 1-[(etoxicarbonil)oxi]etil 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-
hidroxi-benzoil]-2-[[3-hidroxi-1,2-benzizoxazol-6-il]metoxi]fenil} propanat sub forma unui solid
35 galben deschis.

RMN (400Mz, CDCl₃) valori δ: 1,29 (3H, t, J=7,2Hz), 1,49 (3H, d, J=5,4Hz), 1,5-2,0
37 (8H, m), 2,70-2,80 (2H, m), 3,10 (2H, t, J=7,6Hz), 4,1-4,3 (2H, m), 4,8-4,9 (1H, m), 5,33 (2H,
s), 6,39 (1H, dd, J=9.2; 2,4Hz), 6,47 (1H, d, J=2,2Hz), 6,75-6,85 (1H, m), 6,95 (1H, d,
39 J=8,4Hz), 7,39 (1H, d, J=8,4Hz), 7,47-7,62 (4H, m), 7,82 (1H, d, J=8,0Hz), 9.5-10,0 (1H, br),
12,69 (1H, brs)

41 Exemplul 82.

43 (1) 9,15 g de ciclohexanol au fost dizolvate în 150 ml de clorură de metilen, la care
s-au adăugat 7,4 ml de piridina, urmate de adăugarea prin picurare a 10 ml de 1-cloroetil
45 cloroformat într-o baie de gheață, iar acest amestec a fost agitat timp de 2 h la temperatura
camerei. Apoi, la amestecul de reacție a fost adăugată o soluție de clorură de sodiu, iar faza
organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost uscată peste
47 sulfat anhidru de magneziu, solventul a fost distilat sub presiune redusă, pentru a se obține
18,6 g de carbonat de 1-cloroetil ciclohexil sub forma unui ulei incolor. 5,00 g din acest

RO 123430 B1

carbonat de 1-cloroetil ciclohexil au fost dizolvate în 150 ml de acetonitril, la care s-au adăugat 16,3 g de iodură de sodiu, iar acest amestec a fost agitat timp de o oră, la 60°C. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei, după care a urmat concentrarea acestuia sub presiune redusă, iar apoi substanțele insolubile au fost filtrate prin adăugarea de dietil eter la reziduu. Filtratul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă în vederea obținerii a 5,90 g de carbonat de ciclohexil 1-iodoetil sub forma unui ulei roșu.

(2) 1,50 g de 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil]-2-[[3-(metoximetoxi)-1,2-benzizoxazol-6-il]metoxi]fenil) acid propanoic și 1,85 g de carbonat de potasiu au fost aduse în stare de suspensie în 15 ml de N,N-dimetilformamidă, la care s-au adăugat 4,00 g de carbonat de 1-idoetil ciclohexil preparat în (1), iar acest amestec a fost agitat timp de o oră, la temperatura camerei. Amestecul de reacție, la care s-au adăugat apă și acetat de etil, a fost ajustat la pH 5 cu acid clorhidric 6M, iar fazele organice au fost separate din acesta. O fază apoasă a fost extrasă cu acetat de etil și apoi, după ce fazele organice, combinate au fost spălate cu o soluție apoasă de tiosulfat de sodiu și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, fazele spălate au fost uscate peste sulfat anhidru de sodiu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduu rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 5:1] în vederea obținerii a 1,47 g de 1-[[ciclohexiloxi]carbonil]oxi}etil 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil]-2-[[3-(metoximetoxi)-1,2-benzizoxazol-6-il]metoxi]fenil) propanat sub forma unui ulei roșu.

(3) 1,40 g din uleiul rezultat au fost dizolvate în 42 ml de 1,4-dioxan, la care s-au adăugat 9 ml de acid clorhidric 3M și acest amestec a fost agitat o oră, la temperatura camerei. Apoi, la amestecul de reacție s-au adăugat apă și acetat de etil, iar faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de sodiu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; cloroform: acetat de etil = 1:1] în vederea obținerii a 1,04 g de 1-[[ciclohexiloxi]carbonil]oxi}etil 3-[5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil]-2-[3-hidroxi-1,2-benzizoxazol-6-il]metoxi]fenil) propanat sub forma unui solid galben.

RMN (400Mz, CDCl₃) valori δ: 1,1-2,0 (21H, m), 2,7-2,8 (2H, m), 3,10 (2H, t, J=7,4Hz), 4,55-4,65 (1H, m), 4,78-4,86 (1H, m), 5,34 (2H, s), 6,39 (1H, dd, J=9,0; 2,6Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,74-6,82 (1H, m), 6,95 (1H, d, J=8,8Hz), 7,40 (1H, d, J=8,0Hz), 7,45-7,65 (4H, m), 7,83 (1H, d, J=8,0Hz), 8,0-9,0 (1H, br), 12,68 (1H, brs)

Exemplul 83. 1,04 g de 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil]-2-[[3-(metoximetoxi)-1,2-benzizoxazol-6-il]metoxi]fenil) acid propanoic și 512 mg de carbonat de potasiu au fost aduse în stare de suspensie în 10 ml de N,N-dimetilformamidă, la care s-au adăugat 0,29 ml de clorometil pivalat și acest amestec a fost agitat timp de 2 h, la 40°C. Apoi, la amestecul de reacție s-au adăugat apă și acetat de etil, iar fazele organice a fost separate din acesta. Faza apoasă, rămasă a fost extrasă cu acetat de etil, iar faze organice au fost combinate între ele. După ce faza organică, rezultată a fost spălată cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduu rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 3:1] în vederea obținerii a 1,02 g de [[3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil]-2-[[3-(metoximetoxi)-1,2-benzizoxazol-6-il]metoxi]fenil)propanoic]oxi}etil metil pivalat sub forma unui ulei galben.

RMN (400Mz, CDCl₃) valori δ: 1,58-2,02 (8H, m), 2,75 (2H, t, J=7,6Hz), 3,09 (2H, t, J=7,6Hz), 3,65 (3H, s), 4,75-4,85 (1H, m), 5,32 (2H, s), 5,57 (2H, s), 5,75 (2H, s), 6,38 (1H, dd, J=9,2; 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,8Hz), 6,95 (1H, d, J=8,4Hz), 7,36 (1H, d, J=8,0Hz), 7,45-7,60 (4H, m), 7,72 (1H, d, J=8,4Hz), 12,69 (1H, s)

RO 123430 B1

1 **Exemplul 84.** 1,02 g de {[3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-[[3-(metoximetoxi)-
-1,2-benzizoxazol-6-il]metoxi]fenil)propanoil]oxi} metil pivalat au fost dizolvate în 8 ml de 1,4-
3 dioxan și 8 ml de metanol, la care s-au adăugat 6 ml de acid clorhidric 6M, la temperatura
camerei și acest amestec a fost agitat timp de 50 min la aceeași temperatură. Amestecul de
5 reacție, la care s-a adăugat apă, a fost ajustat la pH 7 cu o soluție apoasă de hidroxid de
sodiu și apoi s-a adăugat acetat de etil la acest amestec, iar fazele organice au fost separate
7 din acesta. Faza apoasă, rămasă a fost extrasă cu acetat de etil, iar fazele organice au fost
combinat în ele. După ce faza organică, rezultată a fost spălată cu o soluție saturată de
9 clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul
a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat, la care s-a adăugat un amestec de
11 hexan și acetat de etil [3:1] a fost filtrat în vederea obținerii a 0,56 g de [(3-{5-[4-
(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-[(3-hidroxi-1,2-benzizoxazol-6-il)metoxi]fenil}
13 propanoil]oxi]metil pivalat sub forma unui solid alb.

RMN (400Mz, DMSO-d₆) valori δ: 1,04 (9H, s), 1,53-1,80 (6H, m), 1,89-2,00 (2H, m),
15 2,74 (2H, t, J=7,2Hz), 2,96 (2H, t, J=7,2Hz), 3,1-3,7 (1H, br), 4,88-4,94 (1H, m), 5,38 (2H,
s), 5,67 (2H, s), 6,4-6,6 (2H, m), 7,20 (1H, d, J=8,4Hz), 7,35 (1H, d, J=8,0Hz), 7,45 (1H, d,
17 J=8,4Hz), 7,50-7,35 (3H, m), 7,80 (1H, d, J=8,0Hz), 12,10 (1H, brs)

19 **Exemplul 85.** 1,80 g de 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-[[3-(metoximetoxi)-
1,2-benzizoxazol-6-il] metoxi]fenil) acid propanoic au fost dizolvate în 20 ml de N,N-
dimetilformamidă, la care s-au adăugat, la temperatura camerei, 0,9 g de carbonat de
21 potasiu și 0,3 ml de iodură de etil și acest amestec a fost agitat timp de o oră, la 30-35°C.
Amestecul de reacție a fost adăugat la un amestec de acetat de etil și apă cu gheață și a fost
23 ajustat la pH 3 cu acid clorhidric 6M, iar faza organică a fost separată din acesta. După ce
faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă, cu o soluție apoasă saturată de
25 carbonat acid de sodiu și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată
peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul
27 rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan: acetat de
etil = 30:1] în vederea obținerii a 1,50 g de etil 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-[[3-
29 (metoximetoxi)-1,2- benzizoxazol-6-il] metoxi] fenil) propanat sub forma unui solid galben
deschis.

31 RMN (400Mz, CDCl₃) valori δ: 1,23 (3H, t, J=7,1Hz), 1,58-1,72 (2H, m), 1,75-2,02
(6H, m), 2,69 (2H, t, J=7,7Hz), 3,09 (2H, t, J=7,7Hz), 3,65 (3H, s), 4,13 (2H, q, J=7,1Hz),
33 4,78-4,86 (1H, m), 5,33 (2H, s), 5,57 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=9,2; 2,4Hz), 6,48 (1H, d,
J=2,8Hz), 6,94 (1H, d, J=8,8Hz), 7,36 (1H, d, J=8,4Hz), 7,48-7,60 (4H, m), 7,71 (1H, d,
35 J=8,4Hz), 12,68 (1H, s)

37 **Exemplul 86.** 0,70 g de etil 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-[[3-
(metoximetoxi)-1,2-benzizoxazol-6-il]metoxi]fenil) propanat au fost dizolvate în 5 ml de 1,4-
39 dioxan, la care s-au adăugat 5 ml de acid clorhidric 3M într-o baie de gheață, iar în
continuare s-au adăugat 7 ml de etanol, 5 ml de 1,4-dioxan și 2 ml de acid clorhidric 3M la
amestec, care a fost agitat timp de 2 h la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost
41 adăugat la un amestec de apă cu gheață și acetat de etil, iar faza organică a fost separată
din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată cu o soluție saturată de clorură
43 de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost
distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat, la care s-a adăugat diizopropil eter, a fost
45 filtrat în vederea obținerii a 0,56 g de etil 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-[3-hidroxi-
1,2- benzizoxazol-6-il)metoxi]fenil} propanat sub forma unui solid alb.

RO 123430 B1

RMN (400Mz, CDCl₃) valori δ: 1,23 (3H, t, J=7,1Hz), 1,58-1,72 (2H, m), 1,74-2,04 (6H, m), 2,70 (2H, t, J=7,9Hz), 3,10 (2H, t, J=7,9Hz), 4,14 (2H, q, J=7,1Hz), 4,78-4,90 (1H, m), 5,34 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=8,8; 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,95 (1H, d, J=8,8Hz), 7,39 (1H, d, J=8,0Hz), 7,48-7,63 (4H, m), 7,83 (1H, d, J=7,6Hz), 12,68 (2H, brs)

Exemplul 87. 5,50 g de metil 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil)-2-[[3-(metoximetoxi)-1,2-benzizoxazol-6-il]metoxi]fenil) propanat au fost dizolvate în 17 ml de 1,4-dioxan și 17 ml de metanol, la care s-au adăugat, la temperatura camerei, 5,5 ml de acid clorhidric 6M și acest amestec a fost agitat timp de 20 min la aceeași temperatură. Apoi s-a adăugat apă la amestecul de reacție, iar precipitatul rezultat a fost filtrat din acesta. Precipitatul astfel obținut a fost spălat cu apă în vederea obținerii a 4,99 g de metil 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil]-2-[3-hidroxi-1,2-benzizoxazol-6-il]metoxi}fenil} propanat sub forma unui solid alb.

RMN (400Mz, CDCl₃) valori δ: 1,57-1,71 (2H, m), 1,74-2,01 (6H, m), 2,71 (2H, t, J=7,6Hz), 3,11 (2H, t, J=7,6Hz), 3,69 (3H, s), 4,77-4,85 (1H, m), 5,34 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=8,8; 2,4Hz), 6,48 (1H, d, J=2,4Hz), 6,95 (1H, d, J=8,8Hz), 7,39 (1H, dd, J=8,0; 0,8Hz), 7,48-7,58 (4H, m), 7,83 (1H, d, J=8,0Hz), 12,68 (1H, s)

Exemplul 88.

(1) 20,8 g de 4,5-dimetil-1,3-dioxol-2-onă au fost dizolvate în 24 ml de benzen, la care s-au adăugat 3,25 g de N-bromosuccinimidă și 86 mg de 2,2'-azobis(izobutironitril), la temperatura camerei și acest amestec a fost agitat 30 min, timp în care a fost încălzit sub reflux. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei obținându-se o soluție de 4-bromometil-5-metil-1,3-dioxol-2-onă în benzen.

(2) 3,00 g de metil 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil)-2-[[3-(metoximetoxi)-1,2-benzizoxazol-6-il]metoxi]fenil) propanat au fost dizolvate în 15 ml de metanol și 15 ml de tetrahidrofuran, la care s-a adăugat o soluție de 1,08 g de hidroxid de potasiu în 4,5 ml de apă și acest amestec a fost agitat timp de o oră, la temperatura camerei, iar apoi solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost dizolvat în 40 ml de N,N-dimetilformamidă, la care s-au adăugat 3,60 g de carbonat de potasiu. Apoi a fost adăugată la acesta soluția de benzen preparată în (1) și s-a agitat timp de o oră, la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost turnat într-un amestec de acetat de etil și apă și a fost ajustat la pH 7 cu acid clorhidric 6M, iar apoi, faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de sodiu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; toluen: acetat de etil = 5:1] în vederea obținerii a 1,58 g de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil)-2-[[3-(metoximetoxi)-1,2-benzizoxazol-6-il]metoxi]fenil) propanat sub forma unui ulei galben.

RMN (400Mz, CDCl₃) valori δ: 1,5-2,0 (8H, m), 2,16 (3H, s), 2,75 (2H, t, J=7,6Hz), 3,10 (2H, t, J=7,6Hz), 3,65 (3H, s), 4,5-5,0 (3H, m), 5,33 (2H, s), 5,57 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=8,8; 2,4Hz), 6,47 (1H, d, J=2,4Hz), 6,95 (1H, d, J=8,4Hz), 7,35 (1H, dd, J=8,4; 1,2Hz), 7,4-7,6 (4H, m), 7,72 (1H, d, J=8,0Hz), 12,67 (1H, s)

Exemplul 89. 1,40 g de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil)-2-[[3-(metoximetoxi)-1,2-benzizoxazol-6-il]metoxi]fenil) propanat au fost dizolvate în 28 ml de 1,4-dioxan, la care s-au adăugat 14 ml de acid clorhidric 3M și acest amestec a fost agitat timp de 2 h la temperatura camerei. Apoi, la amestecul de reacție s-au adăugat apă și cloroform, iar faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de sodiu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă.

RO 123430 B1

1 Reziduul rezultat, la care s-au adăugat 15 ml de clorură de metilen și 45 ml de hexan, a fost
agitat timp de 30 min la temperatura camerei, iar apoi a fost filtrat în vederea obținerii a
3 1,20 g de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi]benzoil]-2-[(3-
hidroxi-1,2-benzizoxazol-6-il)metoxi]fenil} propanat sub forma unui solid galben deschis.

5 RMN (400Mz, CDCl₃) valori δ: 1,5-2,1 (8H, m), 2,15 (3H, s), 2,76 (2H, t, J=7,6Hz),
3,11 (2H, t, J=7,6Hz), 4,7-5,0 (3H, m), 5,35 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J=9,2; 2,4Hz), 6,48 (1H,
7 d, J=2,0Hz), 6,96 (1H, d, J=8,4Hz), 7,38 (1H, d, J=7,6Hz), 7,4-7,7 (4H, m), 7,83 (1H, d,
J=8,4Hz), 12,66 (2H, brs)

9 **Exemplul 1 de referință.** 5,0 g de 3-(2-hidroxifenil) acid propanoic, 12,5 g de
carbonat de potasiu și 75 ml de iodură de izopropil au fost aduse în stare de suspensie în
11 50 ml de N,N-dimetilformamidă și această suspensie a fost agitată timp de 5 h, la 80-120°C.
După ce amestecul de reacție a fost filtrat din aceasta, la filtrat s-au adăugat 10,4 g de
13 carbonat de potasiu și 6 ml de iodură de izopropil și acest amestec a fost agitat timp de 3 h,
la 80-120°C. Amestecul de reacție a fost adăugat la un amestec de acetat de etil și apă și
15 a fost ajustat la pH 2 cu acid clorhidric 6M, iar apoi, faza organică a fost separată din acesta.
După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de
17 clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul
a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe
19 coloană cu silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 10:1] în vederea obținerii a 4,55 g de
izopropil 3-(2-izopropoxifenil) propanat sub forma unui ulei incolor.

21 RMN (90Mz, CDCl₃) valori δ: 1,20 (6H, d, J=6,1Hz), 1,34 (6H, d, J=6,1Hz), 2,46-
2,68 (2H, m), 2,84-3,01 (2H, m), 4,42-4,69 (1H, m), 4,85-5,14 (1 H, m), 6,74-6,89 (2H, m),
23 7,10-7,25 (2H, m),

Exemplul 2 de referință. 4,38 g de izopropil 3-(2-izopropoxifenil) propanat au fost
25 dizolvate în clorură de metilen după care a urmat adăugarea succesivă prin picurare a 3,84
ml de tetraclorură de titaniu la -5°C și a 1,9 ml de a,a-diclorometil metil eter la 0-15°C și acest
27 amestec a fost agitat timp de o oră, la -5...-3°C. Amestecul de reacție a fost adăugat la un
amestec de cloroform și apă, apoi faza organică a fost separată din acesta. După ce faza
29 organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu,
faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub
31 presiune redusă. Reziduul rezultat a fost dizolvat în 20 ml de acetonitril, la care s-au adăugat
succesiv, la 5-10°C, 7,34 g de fosfat acid monosodic dihidrat dizolvate în 9 ml de apă și 3,17
33 g dintr-o clorură de sodiu 80% dizolvate în 5,6 ml de apă și 2,9 ml dintr-o soluție 30% de
peroxid de hidrogen, iar acest amestec a fost agitat timp de o oră, la temperatura camerei.
35 Apoi, la amestecul de reacție s-au adăugat apă și acetat de etil, iar faza organică a fost
separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu
37 o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de
magneziu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat
39 prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 1:1] în vederea
obținerii a 2,69 g de 4-izopropoxi-3-(3-izopropoxi-3-oxopropil) acid benzoic sub forma unui
41 solid maro gălbui deschis.

RMN (90Mz, CDCl₃) valori δ: 1,22 (6H, d, J=6,1Hz), 1,38 (6H, d, J=5,9Hz), 2,49-2,67
43 (2H, m), 2,87-3,03 (2H, m), 4,50-5,23 (2H, m), 6,87 (1H, d, J=9,3 Hz), 7,92-8,03 (2H, m),
10,88 (1H, br)

45 **Exemplul 3 de referință.** 10,0 g de resorcină, 87,8 g de carbonat de potasiu și 54
ml de iodură de izopropil au fost aduse în stare de suspensie în 100 ml de N,N-
47 dimetilformamidă și această suspensie a fost agitată timp de 10 h la 90-110°C. După ce
amestecul de reacție a fost filtrat din aceasta, la filtrat s-au adăugat 43,9 g de carbonat de

RO 123430 B1

potasiu și 27 ml de iodură de izopropil și acest amestec a fost agitat timp de 3 h la 120-130°C. Amestecul de reacție a fost adăugat la un amestec de acetat de etil și apă și a fost ajustat la pH 2 cu acid clorhidric 6M, iar apoi, faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 10:1] în vederea obținerii a 6,68 g de 1,3-diizopropoxibenzen sub forma unui ulei brun deschis.

RMN (90Mz, CDCl₃) valori δ: 1,32 (12H, d, J=6,1Hz), 4,30-4,72 (2H, m), 6,42-6,51 (3H, m), 7,03-7,23 (1H, m)

Exemplul 4 de referință. 70,0 g de salicilaldehidă și 158,5 g de carbonat de potasiu au fost aduse în stare de suspensie în 700 ml de N,N-dimetilformamidă, la care s-au adăugat prin picurare, pe parcursul a 30 min, la 70°C, 68 ml de 3-cloro-2-metil-1-propenă și acest amestec a fost agitat timp de 30 min la aceeași temperatură. Apoi, amestecul de reacție a fost adăugat la un amestec de acetat de etil și apă și a fost ajustat la pH 3 cu acid clorhidric 6M, iar apoi faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost dizolvat în 350 ml de etanol, la care s-au adăugat 7,0 g de paladiu-carbon 5% și acest amestec a fost agitat timp de 4 h, la 35°C, într-un curent de hidrogen. După ce amestecul de reacție a fost filtrat prin filtru Celite, solventul a fost distilat din acesta, sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan:toluen = 2:1], în vederea obținerii a 92,4 g de 2-izobutoxibenzaldehidă sub forma unui ulei galben deschis.

RMN (90Mz, CDCl₃) valori δ: 1,07 (6H, d, J=6,6Hz), 2,0-2,2 (1H, m), 3,85 (2H, d, J=6,4Hz), 6,9-7,1 (2H, m), 7,4-7,7 (1H, m), 7,83 (1H, dd, J=8,1; 2,0Hz), 10,55 (1H, s)

Exemplul 5 de referință. 0,92 g de hidruură de sodiu 60% a fost adusă în stare de suspensie în 30 ml de tetrahidrofuran, la care s-au adăugat prin picurare, pe parcursul a 5 min, la temperatura camerei, 5,0 ml de etil dietilfosfonoacetat și acest amestec a fost agitat timp de 30 min, la 40°C. Apoi, după ce s-au adăugat la amestec, prin picurare, pe parcursul a 5 min, la temperatura camerei, 3,40 g de 2-izobutoxibenzaldehidă dizolvată în 20 ml de tetrahidrofuran, acest amestec a fost agitat o oră, la aceeași temperatură. Amestecul de reacție a fost adăugat la un amestec de acetat de etil și apă, iar faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 9:1] în vederea obținerii a 4,30 g de etil (E)-3-(2-izobutoxifenil)-2-propanat sub forma unui ulei galben deschis.

RMN (90Mz, CDCl₃) valori δ: 1,06 (6H, d, J=6,6Hz), 1,32 (3H, t, J=7,1Hz), 1,8-2,4 (1H, m), 3,78 (2H, d, J=6,4Hz), 4,25 (2H, q, J=7,1 Hz), 6,53 (1H, d, J=16,4Hz), 6,8-7,6 (4H, m), 8,10 (1H, d, J=16,1Hz)

Exemplul 6 de referință. 1,50 g de etil (E)-3-(2-izobutoxifenil)-2-propanat au fost dizolvate în 15 ml de etanol, la care s-au adăugat 0,30 g de paladiu-carbon 5% și acest amestec a fost agitat o oră, la temperatura camerei, într-un curent de hidrogen. După ce amestecul a fost filtrat prin filtru Celite, solventul a fost distilat din acesta, sub presiune redusă.

Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent;

RO 123430 B1

1 hexan: acetat de etil = 9:1] în vederea obținerii a 0,76 g de etil 3-(2-izobutoxifenil) propanat
sub forma unui ulei incolor.

3 RMN (90Mz, CDCl₃) valori δ: 1,04 (6H, d, J=6,6Hz), 1,22 (3H, t, J=7,1Hz), 1,9-2,3
(1H, m), 2,5-2,7 (2H, m), 2,9-3,1 (2H, m), 3,73 (2H, d, J=6,4Hz), 4,12 (2H, q, J=6,8Hz), 6,7-
5 7,3 (4H, m)

7 **Exemplul 7 de referință.** 12,8 g de 3-(2-izobutoxifenil)-2-propanat au fost dizolvate
în 128 ml de clorură de metilen, la care s-au adăugat succesiv, prin picurare, la 5-10°C,
11,2 ml de tetraclorură de titan și 5,1 ml de a,a-diclorometil metil eter și acest amestec a fost
9 agitat timp de 30 min la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost adăugat la un
amestec de clorură de metilen și apă, iar faza organică a fost separată din acesta. După ce
11 faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de
sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat
13 sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu
silicagel [eluent; hexan:acetat de etil = 10:1] în vederea obținerii a 13,4 g de etil 3-(5-formil-2-
15 izobutoxifenil) propanat sub forma unui ulei galben deschis.

17 RMN (90Mz, CDCl₃) valori δ: 1,07 (6H, d, J=6,6Hz), 1,23 (3H, t, J=7,1Hz), 2,0-2,4
(1H, m), 2,5-2,8 (2H, m), 2,9-3,1 (2H, m), 3,84 (2H, d, J=6,4Hz), 4,13 (2H, q, J=7,1Hz), 6,93
(1H, d, J=9,0Hz), 7,7-7,9 (2H, m), 9,85 (1H, s)

19 **Exemplul 8 de referință.** 13,9 g de etil 3-(5-formil-2-izobutoxifenil) propanat au fost
dizolvate în 139 ml de acetonitril, la care s-au adăugat succesiv, la 5-10°C, 21,0 g de fosfat
21 acid monosodic dihidrat dizolvate în 100 ml de apă și 11,3 g dintr-o clorură de sodiu 80%
dizolvate în 39 ml de apă și 11,3 ml dintr-o soluție apoasă de peroxid de hidrogen 30%, iar
23 acest amestec a fost agitat timp de 4 h la temperatura camerei. Apoi, la amestecul de reacție
s-au adăugat cloroform și apă, iar faza organică a fost separată din acesta. După ce faza
25 organică, rezultată a fost spălată succesiv cu o soluție apoasă 5% de tiosulfat de sodiu, cu
apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat
27 anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat din aceasta, sub presiune redusă, în
vederea obținerii a 13,2 g de 4-izobutoxi-3-(3-etoxi-3-oxopropil) acid benzoic sub forma unui
29 solid galben deschis.

31 RMN (90Mz, CDCl₃) valori δ: 1,07 (6H, d, J=6,6Hz), 1,25 (3H, t, J=7,3Hz), 2,0-2,4
(1H, m), 2,5-2,8 (2H, m), 2,9-3,1 (2H, m), 3,82 (2H, d, J=6,1Hz), 4,14 (2H, q, J=7,1Hz), 6,85
(1H, d, J=8,0Hz), 7,9-8,1 (2H, m)

33 **Exemplul 9 de referință.** 50 g de 2,4-acid dihidroxibenzoic, 269 g de carbonat de
potasiu, 123 ml de dimetil sulfat și 500 ml de N,N-dimetilformamidă au fost aduse în stare
35 de suspensie împreună și această suspensie a fost agitată timp de 6,5 h, la 70-80°C. În
continuare s-au adăugat 90 g de carbonat de potasiu și 61 ml de dimetil sulfat la această
37 suspensie, care a fost agitată încă 4 h, la 110-115°C. Acest amestec de reacție a fost
adăugat la un amestec de acetat de etil și apă și a fost ajustat la pH 2 cu acid clorhidric 6M,
39 iar apoi faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost
spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost
41 uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă.
Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan:
43 acetat de etil = 1:2] în vederea obținerii a 54 g de metil 2,4-dimetoxibenzoat sub forma unui
ulei galben.

45 RMN (90Mz, CDCl₃) valori δ: 3,85 (6H, s), 3,89 (3H, s), 6,42-6,55 (2H, m), 7,85 (1H,
d, J=9,3Hz)

RO 123430 B1

Exemplul 10 de referință. 53 g de metil 2,4-dimetoxibenzoat au fost dizolvate în 160 ml de etanol, la care s-au adăugat 104 ml dintr-o soluție apoasă 5M de hidroxid de sodiu și acest amestec a fost agitat timp de 2 h, la 25-40°C. Apoi s-au adăugat cloroform și apă la amestecul de reacție, care a fost ajustat la pH 2 cu acid clorhidric 6M, iar după aceea, faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă în vederea obținerii a 45 g de 2,4-acid dimetoxibenzoic sub forma unui solid alb.

RMN (90Mz, CDCl₃) valori δ: 3,88 (3H, s), 4,04 (3H, s), 6,53-6,69 (2H, m), 8,11 (1H, d, J=8,5Hz), 10,34 (1 H, br)

Exemplul 11 de referință. 78 g dintr-o soluție 28% de metoxid de sodiu în metanol s-au adăugat la 150 ml dintr-o soluție de 50 g de 3,4-dihidrocumarin în metanol, la temperatura camerei și apoi, acest amestec a fost agitat timp de 10 min la aceeași temperatură. După aceea 96 ml de dimetil sulfat și 78 g dintr-o soluție 28% de metoxid de sodiu în metanol s-au adăugat succesiv la amestec, care a fost agitat timp de încă 30 min, la 20-40°C. Amestecul de reacție a fost adăugat la un amestec de cloroform și apă la și a fost ajustat la pH 2 cu acid clorhidric 6M, iar apoi faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 1:1] în vederea obținerii a 61 g de metil 3-(2-metoxifenil) propanat sub forma unui ulei incolor.

RMN (90Mz, CDCl₃) valori δ: 2,50-2,69 (2H, m), 2,86-3,04 (2H, m), 3,66 (3H, s), 3,82 (3H, s), 6,79-6,94 (2H, m), 7,11-7,30 (2H, m)

Exemplul 12 de referință. 9,05 g de clorhidrat de hidroxilamina au fost dizolvate în 84 ml de metanol, la care s-au adăugat 40,64 g dintr-o soluție 28% de metoxid de sodiu, la temperatura camerei și apoi, acest amestec a fost agitat timp de 10 min. Apoi 21 ml dintr-o soluție de 7,00 g de metil 2-hidroxi-4-metilsalicilat în metanol au fost adăugați, prin picurare, la amestecul de reacție, care a fost agitat timp de o oră, la temperatura camerei și după aceea încă 4 h, timp în care a fost încălzit sub reflux. Amestecul de reacție a fost adăugat în apă și a fost ajustat la pH 5 cu acid clorhidric 6M și apoi, precipitatul rezultat a fost filtrat din acesta. Solidul rezultat a fost spălat succesiv cu apă și diizopropil eter în vederea obținerii a 5,95 g de N,2-dihidroxi-4-metilbenzamidă sub forma unui solid galben deschis.

RMN (400Mz, DMSO-d₆) valori δ: 2,26 (3H, s), 6,68 (1H, d, J=8,8Hz), 6,72 (1H, s), 7,57 (1H, d, J=8,4Hz), 9,27 (1H, s), 11,38 (1H, brs), 12,29 (1H, brs)

Exemplul 13 de referință. N,2-dihidroxi-5-metilbenzamida a fost obținută într-un mod similar celui din exemplul 12 de referință.

RMN (400Mz, DMSO-d₆) valori δ: 2,22 (3H, s), 6,79 (1H, d, J=8,4Hz), 7,20 (1H, d, J=8,4Hz), 7,50 (1H, s), 9,29 (1H, brs), 11,33 (1H, brs), 11,95 (1H, brs)

Exemplul 14 de referință. 44,0 g de N,2-dihidroxi-5-metilbenzamidă au fost aduse în stare de suspensie în 880 ml de tetrahidrofuran, la care s-au adăugat prin picurare, la temperatura camerei, 147 ml de trietilamină și apoi s-au adăugat succesiv prin picurare, la 5-10°C, 28,7 ml de clorură de tionil și acest amestec a fost agitat timp de o oră, la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost adăugat în apă și a fost ajustat la pH 1 cu acid clorhidric 12M, iar apoi precipitatul rezultat a fost filtrat din acesta. Solidul rezultat a fost spălat cu apă în vederea obținerii a 35,2 g de 6-metil-1,2-benzizoxazol-3-ol sub forma unui solid galben deschis.

RMN (400Mz, DMSO-d₆) valori δ: 2,45 (3H, s), 7,14 (1H, d, J=8,0Hz), 7,36 (1H, s), 7,59 (1H, d, J=8,4Hz), 12,24 (1H, brs)

RO 123430 B1

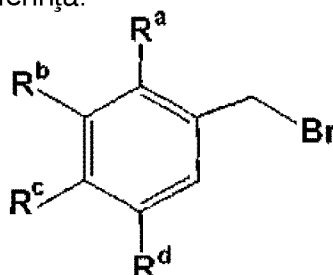
1 **Exemplul 15 de referință.** 5-metil-1,2-benzizoxazol-3-ol a fost obținut în același mod
ca în exemplul 14 de referință.

3 RMN (400Mz, CDCl₃) valori δ: 2,47 (3H, s), 7,30 (1H, d, J=8,8Hz), 7,42 (1H, d,
J=8,8Hz), 7,56 (1H, s)

5 **Exemplul 16 de referință.** 20,0 g de metoximetil 6-metil-1,2-benzizoxazol-3-il eter
au fost dizolvate în 200 ml de benzen, la care s-au adăugat succesiv 20,3 g de N-
7 bromosuccinimidă și 1,7 g de 2,2'-azobisisobutironitril, la temperatura camerei și acest
amestec a fost agitat de 30 min, timp în care a fost încălzit sub reflux. Amestecul de reacție
9 a fost răcit la temperatura camerei și a fost adăugat la un amestec de acetat de etil și apă,
iar apoi faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost
11 spălată succesiv cu o soluție apoasă, saturată de carbonat acid de sodiu și cu o soluție
saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu și
13 solvenul a fost distilat din aceasta, sub presiune redusă, în vederea obținerii a 28,5 g de 6-
(bromometil)-3-(metoximetoxi)-1,2-benzizoxazolă sub forma unui ulei brun deschis.

15 RMN (400Mz, DMSO-d₆) valori δ: 3,63 (3H, s), 4,59 (2H, s), 5,26 (2H, s), 7,33 (1H,
dd, J=8,2; 0,8Hz), 7,48 (1H, s), 7,65 (1H, d, J=8,0Hz)

17 **Exemplul 17 de referință.** Compușii listați în tabelul 33 au fost obținuți într-un mod
similar celui din exemplul 16 de referință.



Tabelul 33

Număr exemplu de referință	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d
27 17(1)	H	H	SO ₂ NMe ₂	H
17(2)	H	H	SO ₂ N(Boc)Me	H
29 17(3)	H	H	SO ₂ N(Boc) ₂	H
17(4)	H	H	SO ₃ Ph	H
31 17(5)	H	H	P(O)(OEt) ₂	H
17(6)	H	H	CONMe ₂	H
33 17(7)	H	H	CON(Boc)Me	H
17(8)	OMe	Ome	COOMe	H
35 17(9)	H	COOMe	COOMe	H
17(10)	H	O-i-Bu	COO-i-Bu	H
37 17(11)	O-i-Pr		COO-iPr	H
17(12)	H	F	COOMe	H
39 17(13)	H	H	N(Boc)SO ₂ Me	H
17(14)	H	Ome	COOMe	OMe
41 17(15)	H	H	COOMe	H
17(16)	Br	H	COOMe	H
43 17(17)	OMOM	H	COOMe	H

RO 123430 B1

17(1)	1
ulei galben	
17(2)	3
ulei galben	
17(3)	5
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 1,49 (18H, s), 4,50 (2H, s), 7,56 (2H, d, J=8,4Hz),	
8,06 (2H, d, J=8,4Hz)	7
17(4)	
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 4,49 (2H, s), 6,97-7,02 (2H, m), 7,22-7,34 (3H, m),	
7,54 (2H, d, J=8,4Hz), 7,80-7,86 (2H, m)	9
17(5)	11
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 1,31-136 (6H, m), 4,08- 4,16 (4H, m), 4,49 (2H, s),	
7,48-7,51 (2H, m), 7,77-7,82 (2H, m)	13
17(6)	
ulei incolor	15
17(7)	
ulei galben deschis	17
17(8)	
ulei galben	19
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 3,89 (3H,s), 3,93 (3H, s), 4,47 (2H, s), 6,99-7,01 (2H,	
m), 7,77 (1H, d, J=8,4Hz)	21
17(9)	
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 3,90 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,47 (2H, s), 7,55 (1H, dd,	
J=8,0; 2,0Hz), 7,70 (1H, d, J=8,0Hz), 7,73 (1H, d, J=2,0Hz)	23
17(10)	25
ulei galben	
17(11)	27
RMN (90MHz, CDCl ₃) valori δ: 1,36 (6H, d, J=6,3Hz), 1,40 (6H, d, J=5,9Hz), 4,54	
(2H, s), 4,5-5,0 (1H, m), 5,0- 5,5 (1H, m), 7,3-7,7 (3H, m)	29
17(12)	
ulei galben	31
17 (13)	
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 1,47 (9H, s), 3,43 (3H, s), 4,48 (2H, s), 7,21 (2H, d,	
J=8,4Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,4Hz)	33
17(14)	35
ulei galben	
17 (15)	37
ulei galben	
17 (16)	39
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 3,93 (3H, s), 4,61 (2H, s), 7,53 (1H, d, J=8,0Hz), 7,96	
(1H, dd, J=8,0; 1,6Hz), 8,25 (1H, d, J=1,6Hz)	41
17(17)	
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 3,53 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,56 (2H, s), 5,33 (2H, s),	
7,40 (1H, d, J=8,0Hz), 7,66 (1H, d, J=8,0Hz), 7,74 (1H, s)	43
Exemplul 18 de referință. Compușii următori au fost obținuți într-un mod similar celui	45
din exemplul 16 de referință.	
(1) 2-(clorometil)pirazina	47
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 4,71 (2H, s), 8,55-8,58 (2H, m), 8,77 (1H, d,	
J=1,2Hz)	49

RO 123430 B1

- 1 (2) 5-[4-(bromometil)fenil]-3-izoxazol metoximetil eter
RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 3,58 (3H, s), 4,51 (2H, s), 5,37 (2H, s), 6,25 (1H, s),
3 7,48 (1H, d, J=8,8Hz), 7,71 (2H, d, J=8,8Hz)
- (3) 3-[4-(bromometil)fenil]-5-metil-1,2,4-oxadiazol
5 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 2,66 (3H, s), 4,52 (2H, s), 7,51 (2H, d, J=8,4Hz), 8,04
(2H, d, J=8,4Hz)
- 7 (4) 5-(bromometil)-1,3-bis(metoximetil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-onă solid
galben deschis
- 9 (5) 6-(bromometil)-1,2-benzizoxazol-3-il metil eter RMN (400MHz, CDCl₃)
valori δ: 4,19 (3H, s), 4,58 (2H, s), 7,31 (1H, dd, J=8,4; 1,2Hz), 7,45 (1H, d, J=0,8Hz), 7,60
11 (1H, d, J=8,0Hz)
- (6) 6-(bromometil)-2-metil-1,2-benzizoxazol-3(2H)-onă
13 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 3,67 (3H, s), 4,54 (2H, s), 7,26-7,31 (2H, m), 7,80
(1H, d, J=8,0)
- 15 (7) 6-(bromometil)-2-(metoximetoxi)-1,2-benzizoxazol-3(2H)-onă
RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 3,50 (3H, s), 4,54 (2H, s), 5,33 (2H, s), 7,30-7,33
17 (2H, m), 7,83 (1H, d, J=8,0)
- (8) 5-(bromometil)-3-(metoximetoxi)-1,2-benzizoxazolă
19 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 3,64 (3H, s), 4,61 (2H, s), 5,55 (2H, s), 7,44 (1H, d,
J=8,8Hz), 7,59 (1H, dd, J=8,8; 2,0Hz), 7,70 (1H, d, J=2,0Hz)
- 21 (9) terț-butil 4-(bromometil-1 H-pirazol-1 -carboxilat
RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,65 (9H, s), 4,39 (2H, s), 7,74 (1H, s), 8,10 (1H, s)
- 23 (10) etil 2-(bromometil)-1,3-tiazol-4-carboxilat
RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,41 (3H, t, J=7,1Hz), 4,44 (2H, q, J=7,1Hz), 4,77
25 (2H, s), 8,23 (1H, s)
- (11) etil 5-(clorometil)-2-pirazincarboxilat
27 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,47 (3H, t, J=7,2Hz), 4,53 (2H, q, J=7,2Hz), 4,77
(2H, s), 8,88 (1H, d, J=1,5Hz), 9,26 (1H, d, J=1,5Hz)
- 29 (12) terț-butil 5-(bromometil)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-carboxilat
RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,63 (9H, s), 4,57 (2H, s), 7,81 (1H, dd, J=7,6;
31 1,6Hz), 7,91-7,95 (2H, m)
- (13) 6-(bromometil)-2,4-dioxo-1,3-(2H,4H)-chinazolindicarboxilat de di(terț-butil)
33 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,65 (9H, s), 1,73 (2H, s), 4,51 (2H, s), 7,00 (1H, d,
J=8,4Hz), 7,59 (1H, dd, J=8,6; 2,4Hz), 8,07 (1H, d, J=2,0Hz)
- 35 (14) 3-[4-(bromometil)fenil]-4-metil-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-onă
RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 7,59 (2H, d, J=8,8Hz), 7,61 (2H, d, J=8,8Hz)
- 37 **Exemplul 19 de referință.** 3,50 g de clorhidrat de metil 1H-benzimidazol-5-carboxilat
și 6,9 ml de trietilamină au fost aduse în stare de suspensie în 35 ml de clorură de metilen,
39 la care s-au adăugat în porții mici 5,05 g de clorură de tritol, la 5-10°C și acest amestec a fost
agitat o oră, la aceeași temperatură. Amestecul de reacție a fost adăugat la un amestec de
41 acetat de etil și apă, iar apoi faza organică a fost separată din acesta. După ce faza
organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu,
43 faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de sodiu, iar solventul a fost distilat sub
presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel
45 [eluent; hexan: acetat de etil = 3:1] în vederea obținerii a 3,55 g ale unui amestec de metil
1-tritol-1H-benzimidazol-5-carboxilat și metil 3-tritol-3H-benzimidazol-5-carboxilat sub forma
47 unei spume albe.
- RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 3,75 (3H, s), 7,15-7,19 (7H, m), 7,31-7,34 (9H, m),
49 7,77 (1H, d, J=8,4Hz), 7,87 (1H, d, J=8,4Hz), 8,02 (1H, s)

RO 123430 B1

Exemplul 20 de referință. Următorii compuși au fost obținuți într-un mod similar celui din exemplul 5 de referință.	1
(1) benzil 4-[(E)-3-etoxi-3-oxo-1-propenil]-3-metoxibenzoat	3
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 1,34 (3H, t, J=7,1Hz), 3,94 (3H, s), 4,27 (2H, q, J=7,1Hz), 5,38 (2H, s), 6,59 (1H, d, J=16,0Hz), 7,33-7,46 (5H, m), 7,54 (1H, d, J=8,0Hz), 7,60 (1H, d, J=1,5Hz), 7,66 (1H, dd, J=8,0; 1,5Hz), 7,97 (1H, d, J=16,0Hz),	5
(2) etil (E)-3-(4-formilfenil)-2-propanat	7
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 1,35 (3H, t, J=7,2Hz), 4,29 (2H, q, J=7,2Hz), 6,55 (1H, d, J=16,0Hz), 7,68 (2H, d, J=8,4Hz), 7,71 (1H, d, J=16,0Hz), 7,90 (2H, d, J=8,4Hz), 10,03 (1H, s)	9
Exemplul 21 de referință. Următorii compuși au fost obținuți într-un mod similar celui din exemplul 6 de referință.	11
(1) 2-[4-(metoxicarbonil)fenil] acid acetic	13
RMN (90MHz, CDCl ₃) valori δ: 3,71 (2H, s), 3,91 (3H, s), 7,36 (2H, d, J=8,1Hz), 8,01 (2H, d, J=8,4Hz)	15
(2) etil 3-(4-formilfenil) propanat ulei galben deschis	17
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 2,3 (3H, t, J=7,2Hz), 2,66 (2H, t, J=7,8Hz), 3,04 (2H, t, J=7,6Hz), 4,13 (2H, q, J=7,2Hz), 7,38 (2H, d, J=7,8Hz), 7,81 (2H, d, J=8,0Hz), 9,98 (1H, s)	19
(3) 3-ciclopentilfenol	21
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 1,54-1,81 (6H, m), 2,01-2,08 (2H, m), 2,89-2,99 (1H, m), 4,64 (1H, brs), 6,62-6,65 (1H, m), 6,72 (1H, t, J=2,0Hz), 6,82 (1H, d, J=7,6Hz), 7,15 (1H, t, J=7,6Hz)	23
(4) 3-(ciclopentilmetil)fenol	25
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 1,15-1,20 (2H, m), 1,49-1,73 (6H, m), 2,03-2,11 (1H, m), 2,56 (2H, d, J=7,2Hz), 4,59 (1H, s), 6,63-6,66 (2H, m), 6,74-6,76 (1H, m), 7,11-7,15 (1H, m)	27
(5) 4-(3-etoxi-3-oxopropil)-3-acid metoxibenzoic	29
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 1,24 (3H, t, J=7,1Hz), 2,62 (2H, t, J=7,6Hz), 2,99 (2H, t, J=7,6Hz), 3,90 (3H, s), 4,14 (2H, q, J=7,1Hz), 7,25 (1H, d, J=7,8Hz), 7,55 (1H, d, J=1,5Hz), 7,66 (1H, dd, J=7,8; 1,5Hz)	31
Exemplul 22 de referință. Următorii compuși au fost obținuți într-un mod similar celui din exemplul 7 de referință.	33
(1) 3-formil-1-benzotiofen-7-carboxilat de metil	35
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 4,05 (3H, s), 7,62 (1H, dd, J=8,0; 7,6), 8,22 (1H, dd, J=7,6; 1,2Hz), 8,46 (1H, s), 8,95 (1H, dd, J=8,0; 1,2Hz), 10,18 (1H, s)	35
(2) 3-formil-1-benzotiofen-5-carboxilat de metil	37
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 3,99 (3H, s), 7,95 (1H, dd, J=8,6; 0,8), 8,15 (1H, dd, J=8,6; 2,0Hz), 8,40 (1H, s), 9,33 (1H, dd, J=2,0; 0,8Hz), 10,19 (1H, s)	39
(3) 2-(4-formilfenil) acetat de metil	41
RMN (90MHz, CDCl ₃) valori δ: 3,6-3,8 (2H, m), 3,72 (3H, s), 7,46 (2H, d, J=8,4), 7,86 (2H, d, J=8,0Hz), 10,01 (1H, s)	41
(4) 3-(5-formil-2-metoxifenil) propanoat de metil	43
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 2,63 (2H, t, J=7,6Hz), 2,99 (2H, t, J=7,6Hz), 3,68 (3H, s), 3,92 (3H, s), 6,96 (1H, d, J=8,6Hz), 7,70 (1H, d, J=7,0Hz), 7,75 (1H, dd, J=8,6; 2,0Hz), 9,86 (1H, s)	45

RO 123430 B1

1 **Exemplul 23 de referință.** Următorii compuși au fost obținuți într-un mod similar celui
din exemplul 7 de referință.

3 (1) acid 4-(ciclopentilmetil)-2-metoxibenzoic
RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,17-1,27 (2H, m), 1,52-1,74 (6H, m), 2,06-2,14 (1H,
5 m), 2,67 (2H, d, J=7,6Hz), 4,07 (3H, s), 6,85 (1H, s), 6,96 (1H, d, J=8,4Hz), 8,08 (1H, d,
J=8,0Hz), 10,68 (1H, brs)

7 (2) acid 4-izopropil-2- metoxibenzoic
RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,28 (6H, d, J=7,2Hz), 2,93-3,00 (1H, m), 4,08(3H,
9 s), 6,89 (1H, d, J=1,6Hz), 7,02 (1H, dd, J=8,2; 2,0Hz), 8,10 (1H, d, J=8,0Hz), 10,72 (1H, brs)

11 (3) acid 4-ciclopentil-2- metoxibenzoic
RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,56-1,87 (6H, m), 2,07-2,14 (2H, m), 3,01-3,09 (1H,
13 m), 4,08 (3H, s), 6,90 (1H, d, J=1,2Hz), 7,02 (1H, dd, J=8,2; 1,6Hz), 8,09 (1H, d, J=8,0Hz),
10,68 (1H, brs)

15 **Exemplul 24 de referință.** 0,770 g de 4-ciclopentil-2-hidroxi-benzaldehidă, 0,38 ml
de iodometan și 0,839 g de carbonat de potasiu au fost aduse în stare de suspensie în 7,7
17 ml de N,N-dimetilformamidă și acest amestec a fost agitat timp de 2 h, la 75°C. Amestecul
de reacție, care a fost răcit la temperatura camerei, a fost adăugat la un amestec de acetat
19 de etil și apă, și apoi a fost ajustat la pH 3 cu acid clorhidric 6M, iar faza organică a fost
separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu
21 o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de
magneziu și solventul a fost distilat sub presiune redusă în vederea obținerii a 0,777 g de 4-
ciclopentil-2-metoxibenaldehidă sub forma unui ulei galben.

23 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,58-1,87 (6H, m), 2,05-2,13 (2H, m), 2,99-3,07 (1H,
25 m), 3,93 (3H, s), 6,84 (1H, d, J=1,2Hz), 6,91 (1H, dd, J=8,6; 1,2Hz), 7,75 (1H, d, J=8,0Hz),
10,40 (1H, s)

27 **Exemplul 25 de referință.** Următorii compuși au fost obținuți într-un mod similar celui
din exemplul 24 de referință.

29 (1) 1 -(benziloxi)-3-bromobenzen
RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 5,04 (2H, s), 6,89-6,91 (1H, m), 7,08-7,16 (3H, m),
7,31-7,43 (5H, m)

31 (2) 4-izopropil-2-metoxibenaldehida
RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,28 (6H, d, J=7,2Hz), 2,91-2,98 (1H, m), 3,93 (3H,
33 s), 6,82 (1H, s), 6,90 (1H, d, J=8,0Hz), 7,76 (1H, d, J=8,0Hz), 10,40 (1H, s)

35 (3) 4-(ciclopentilmetil)-2-metoxibenaldehida
RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,17-1,24 (2H, m), 1,53-1,74 (6H, m), 2,07-2,14 (1H,
37 m), 2,65 (2H, d, J=7,2Hz), 3,92 (3H, s), 6,78 (1H, s), 6,85 (1H, d, J=7,6Hz), 7,74 (1H, d,
J=8,0Hz), 10,41 (1H, s)

39 (4) 3-(benziloxi)benzaldehida
RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 5,13 (2H, s), 7,23-7,49 (9H, m), 9,98 (1H, s)

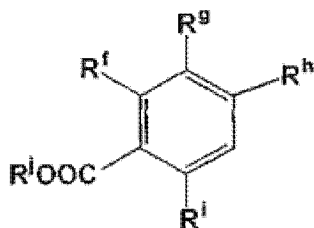
41 (5) 4-metil-3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona
RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 2,46 (3H, s), 3,32 (3H, s), 7,37 (2H, d, J=8,4Hz), 7,50
(2H, d, J=8,4Hz)

43 (6) 3-metoxi-6-metil-1,2-benzizoxazola
RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 2,48 (3H, s), 4,11 (3H, s), 7,07 (1H, dd, J=8,2;
45 0,4Hz), 7,22 (1H, d, J=0,4Hz), 7,48 (1H, d, J=8,0Hz)

47 (7) 2,6-dimetil-1,2-benzizoxazol-3(2H)-ona
RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 2,47 (3H, s), 3,68 (3H, s), 7,00 (1H, s), 7,07 (1H, d,
J=8,0Hz), 7,68 (1H, d, J=8,4Hz)

RO 123430 B1

Exemplul 26 de referință. Compușii listați în tabelul 34 au fost obținuți într-un mod similar celui din exemplul 9 de referință.



Tabelul 34

Număr exemplu de referință	R ^f	R ^g	R ^h	R ⁱ	R ^j
26(1)	F	H	Me	H	Me
26(2)	Ome	H	Me	H	Me
26(3)	O-i-Bu	H	Me	H	i-Bu
26(4)	OH	H	Me	H	Me
26(5)	Ome	H	Me	OMe	Me
26(6)	H	OH	Me	H	Me
26(7)	H	Br	Me	H	Me
26(8)	H	OMe	Me	H	Me
26(9)	H	F	Me	H	Me
26(10)	H	O-i-Pr	Me	H	i-Pr
26(11)	H	Me	H	OH	Me
26(12)	H	Me	Br	H	Me
26(13)	H	CHO	H	H	Me
26(14)	H	Ome	CHO	H	Bn

- 26 (1) RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 2,39 (3H, s), 3,91 (3H, s), 6,94 (1H, d, J=1,7Hz), 6,99 (1H, d, J=7,8Hz), 7,83 (1H, t, J=7,8Hz)
- 26 (2) RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 2,38 (3H, s), 3,87 (3H, s), 3,90 (3H, s), 6,78 (1H, s), 6,79 (1H, d, J=8,4Hz), 7,72 (1H, d, J=8,4Hz)
- 26 (3) RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,00 (6H, d, J=6,8Hz), 1,05 (6H, d, J=6,8Hz), 2,06 (1H, sep, J=6,6Hz), 2,14 (1H, sep, J=6,6Hz), 2,36 (3H, s), 3,77 (2H, d, J=6,6Hz), 4,06 (2H, d, J=6,8Hz), 6,75 (1H, s), 6,76 (1H, d, J=8,0Hz), 7,71 (1H, d, J=8,0Hz)
- 26 (4) RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 2,34 (3H, s), 3,93 (3H, s), 6,69 (1H, dd, J=8,2; 1,0Hz), 6,79 (1H, s), 7,71 (1H, d, J=8,0Hz), 10,70 (1H, s)
- 26 (5) RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 2,35 (3H, s), 3,80 (6H, s), 3,89 (3H, s), 6,37 (2H, s)
- 26 (6)

RO 123430 B1

- 1 RMN (400MHz, CDCl_3) valori δ : 2,30 (3H, s), 3,91 (3H, s), 5,67 (1H, s), 7,18 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,51 (1H, dd, $J=7,6; 2,0\text{Hz}$), 7,56 (1H, s)
- 3 26 (7)
- 5 RMN (400MHz, CDCl_3) valori δ : 2,44 (3H, s), 3,90 (3H, s), 7,29 (1H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 7,86 (1H, dd, $J=7,6; 2,0\text{Hz}$), 8,19 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$)
- 7 26 (8)
- 9 RMN (400MHz, CDCl_3) valori δ : 3,99 (3H, s), 5,39 (2H, s), 7,34-7,47 (5H, m), 7,69 (1H, d, $J = 1,2\text{Hz}$), 7,71 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,87 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 10,51 (1H, s)
- 11 26 (9)
- 13 RMN (400MHz, CDCl_3) valori δ : 2,33 (3H, d, $J=1,7\text{Hz}$), 3,91 (3H, s), 7,25 (1H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,65 (1H, dd, $J = 10,0, 1,6\text{Hz}$), 7,72 (1H, dd, $J=8,0; 1,6\text{Hz}$)
- 15 26(10)
- 17 RMN (90MHz, CDCl_3) valori δ : 1,36 (12H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 2,24 (3H, s), 4,4-4,9 (1H, m), 5,0-5,5 (1H, m)
- 19 26 (11)
- 21 RMN (400MHz, CDCl_3) valori δ : 2,28 (3H, s), 3,94 (3H, s), 6,89 (1H, d, $J=8,8\text{Hz}$), 7,26 (1H, d, $J=8,8\text{Hz}$), 7,63 (1H, s), 10,56 (1H, s)
- 23 26(12)
- 25 RMN (400MHz, CDCl_3) valori δ : 2,44 (3H, s), 3,91 (3H, s), 7,60 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,70 (1H, dd, $J=8,2; 2,4\text{Hz}$), 7,90 (1H, d, $J=2,4\text{Hz}$)
- 27 26(13)
- 29 RMN (90MHz, CDCl_3) valori δ : 3,97 (3H, s), 7,63 (1H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 8,10 (1H, dt, $J = 8,1; 1,4\text{Hz}$), 8,31 (1H, dt, $J = 7,2; 1,4\text{Hz}$), 8,54 (1H, t, $J=1,4\text{Hz}$), 10,09 (1H, s)
- 31 26(14)
- 33 RMN (400MHz, CDCl_3) valori δ : 3,99 (3H, s), 5,39 (2H, s), 7,34-7,47 (5H, m), 7,69 (1H, d, $J = 1,2\text{Hz}$), 7,71 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,87 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 10,51 (1H, s)
- 35 **Exemplul 27 de referință.** Următorii compuși au fost obținuți într-un mod similar celui din exemplul 9 de referință.
- 37 (1) metil 5-formil-2-tiofencarboxilat
- 39 RMN (90MHz, CDCl_3) valori δ : 3,94 (3H, s), 7,74 (1H, d, $J=3,9\text{Hz}$), 7,85 (1H, d, $J=3,9\text{Hz}$), 9,98 (1H, s)
- 41 (2) dietil 2,5-piridindicarboxilat
- 43 RMN (90MHz, CDCl_3) valori δ : 1,43 (3H, t, $J=7,1\text{Hz}$), 1,47 (3H, t, $J=7,1\text{Hz}$), 4,46 (2H, q, $J=7,1\text{Hz}$), 4,52 (2H, q, $J=7,1\text{Hz}$), 8,20 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 8,45 (1H, dd, $J=8,2; 2,0\text{Hz}$), 9,33 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$)
- 45 **Exemplul 28 de referință.** 5,66 g de bromură de ciclopentiltrifenilfosfonim au fost aduse în stare de suspensie în 25 ml de dietil eter, la care s-au adăugat prin picurare, la -30°C, 8,8 ml dintr-o soluție de butil litium în n-hexan (1,56 M). După ce amestecul de reacție a fost agitat timp de o oră, la 5°C, s-au adăugat 2,67 g de 3-(benziloxi)benzaldehydă dizolvate în 5 ml de dietil eter la amestec, care a fost apoi agitat încă o oră, la temperatura camerei.
- 47 Amestecul de reacție a fost adăugat la un amestec de clorură de metilen și acid clorhidric diluat, iar apoi faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 5:1] în vederea obținerii a 1,06 g de 1-(benziloxi)-3-(ciclopentilidenmetil)benzen sub forma unui solid galben deschis.

RO 123430 B1

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,62-1,69 (2H, m), 1,73-1,78 (2H, m), 2,46-2,53 (4H, m), 5,07 (2H, s), 6,32 (1H, d, J=2,4Hz), 6,79 (1H, d, J=8,0Hz), 6,90 (2H, m), 7,20-7,45 (6H, m) 1
3

Exemplul 29 de referință. 9,10 g e (4-bromo-3-metilfenil)metanol au fost dizolvate în 91 ml de clorură de metilen și amestecul a fost răcit la 5°C, după care s-au adăugat prin picurare, la 5-10°C, 19,7 ml de N-etildiizopropilamină și 6,9 ml de clorometil metil eter și apoi, acest amestec a fost agitat timp de 2,5 h la temperatura camerei. S-a adăugat apă la amestecul de reacție, care a fost ajustat la pH 7 cu acid clorhidric 6M și apoi, faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de sodiu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 5:1] în vederea obținerii a 10,44 g de 1-bromo-4-[(metoximetoxi)metil]-2-metilbenzen sub forma unui ulei galben. 5
7
9
11
13

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 2,40 (3H, s), 3,41 (3H, s), 4,52 (2H, s), 4,71 (2H, s), 7,04 (1H, dd, J=8,2; 2,0Hz), 7,23 (1H, d, J=1,6Hz), 7,50 (1H, d, J=8,0Hz) 15

Exemplul 30 de referință. Următorii compuși au fost obținuți într-un mod similar celui din exemplul 29 de referință. 17

(1) 1,3-bis(metoximetil)-5-metil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona 19

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 2,41 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,37 (3H, s), 5,33 (2H, s), 5,34 (2H, s), 6,94 (1H, d, J=7,2Hz), 6,96 (1H, d, J=0,8Hz), 7,05 (1H, d, J=8,0Hz) 21

(2) metoximetil 6-metil-1,2-benzizoxazol-3-il eter

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 2,50 (3H, s), 3,63 (3H, s), 5,54 (2H, s), 7,11 (1H, dd, J=8,0; 0,8Hz), 7,25 (1H, s), 7,54 (1H, d, J=8,0Hz) 23

(3) metoximetil 5-metil-1,2-benzizoxazol-3-il eter 25

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 2,46 (3H, s), 3,63 (3H, s), 5,54 (2H, s), 7,33 (1H, d, J=8,8Hz), 7,36 (1H, d, J=8,8Hz), 7,45 (1H, s), 27

(4) 2-(metoximetil)-6-metil-1,2-benzizoxazol-3(2H)-ona

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 2,49 (3H, s), 3,44 (3H, s), 5,31 (2H, s), 7,05 (1H, d, J=0,8Hz), 7,10 (1H, dd, J=8,0; 0,8Hz), 7,72 (1H, d, J=8,0Hz) 29

(5) (1-benzotiofen-5-ilmetoxi)metil metil eter 31

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 3,42 (3H, s), 4,71 (2H, s), 4,73 (2H, s), 7,31-7,36 (2H, m), 7,44 (1H, d, J=5,4Hz), 7,81 (1H, s), 7,86 (1H, d, J=8,3Hz) 33

(6) metil 3-(metoximetoxi)-4-metilbenzoat

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 2,30 (3H, s), 3,50 (3H, s), 3,89 (3H, s), 5,25 (2H, s), 7,20 (1H, d, J=8,0Hz), 7,61 (1H, dd, J=8,0; 0,1Hz), 7,68 (1H, d, J=1,6Hz) 35

(7) 3-(metoximetoxi)-5-(4-metilfenil)izoxazola 37

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 2,38 (3H, s), 3,57 (3H, s), 5,35 (2H, s), 6,17 (1H, s), 7,23 (2H, d, J=8,0Hz), 7,61 (2H, d, J=8,0Hz) 39

Exemplul 31 de referință. 4,00 g de 1-bromo-4-[(metoximetoxi)metil]-2-metilbenzen au fost dizolvate în 40 ml de tetrahidrofuran, la care s-au adăugat prin picurare 11,5 ml dintr-o soluție de n-butil litu în n-hexan (1,56 M), la -65...-60°C și apoi, acest amestec a fost agitat timp de 30 min la -65°C. Apoi la acesta s-au adăugat prin picurare 20 ml de N,N-dimetilformamidă și temperatura acestui amestec de reacție a fost ridicată la temperatura camerei pe parcursul unei ore și agitarea a continuat încă o oră, la temperatura camerei. S-a adăugat apă la amestecul de reacție, care a fost ajustat la pH 5 cu acid clorhidric 6M și apoi s-a adăugat acetat de etil, iar după aceea faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de 41
43
45
47

RO 123430 B1

1 sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat
sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu
3 silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 5:1] în vederea obținerii a 1,54 g de 4-[(metoximetoxi)
metil]-2-metilbenzaldehydă sub forma unui ulei incolor.

5 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 2,68 (3H, s), 3,43 (3H, s), 4,63 (2H, s), 4,76 (2H, s),
7,26 (1H, s), 7,35 (1H, d, J=7,6Hz), 7,79 (1H, d, J=7,6Hz), 10,26 (1H, s)

7 **Exemplul 32 de referință.** Următorii compuși au fost obținuți într-un mod similar celui
din exemplul 31 de referință.

9 (1) dietil 4-metilfenilfosfonat

11 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,30-1,36 (6H, m), 2,40 (3H, s), 4,07-4,16 (4H, m),
7,26-7,29 (2H, m), 7,68-7,73 (2H, m)

(2) 2-(hidroximetil)-1-benzotiofen-5-carbaldehydă

13 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 2,12 (1H, brs), 4,98 (2H, s), 7,34 (1H, s), 7,83 (1H,
dd, J=8,4; 1,6Hz), 7,94 (1H, d, J=8,0Hz), 8,20 (1H, d, J=1,2Hz), 10,08 (1H, s)

15 (3) etil 5-(hidroximetil)-1-benzotiofen-2-carboxilat

17 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,42 (3H, t, J=7,1Hz), 1,80 (1H, brs), 4,41 (2H, q,
J=7,1Hz), 4,82 (2H, d, J=5,1Hz), 7,46 (1H, dd, J=8,6; 1,6Hz), 7,83-7,86 (2H, m), 8,03 (1H, s)

(4) 2-fluoro-4-acid metilbenzoic

19 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 2,42 (3H, s), 6,98 (1H, d, J=12,0Hz), 7,04 (1H, d,
J=7,8Hz), 7,92 (1H, t, J=7,8Hz)

21 **Exemplul 33 de referință.** 2,90 g de 3-ciclopentilfenol au fost dizolvate în 14,5 ml
de toluen, la care s-au adăugat 0,21 ml de tetraclorură de staniu și 1,7 ml de tri-n-butilamină
23 la temperatura camerei, într-un curent de azot și apoi, acest amestec a fost agitat timp de
30 min la temperatura camerei, după care s-au adăugat la acesta 1,18 g de paraform-
25 aldehydă, iar acest amestec a fost agitat timp de 1,5 h, la 80°C. Apoi, amestecul de reacție
a fost răcit la temperatura camerei și a fost turnat în apă, la care a fost adăugată clorură de
27 metilen, iar apoi faza organică a fost separată din amestec. După ce faza organică, rezultată
a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost
29 uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă.
Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan:
31 acetat de etil = 10:1] în vederea obținerii a 0,77 g de 4-ciclopentil-2-hidroxibenzaldehydă sub
forma unui ulei galben.

33 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,57-1,84 (6H, m), 2,04-2,11 (2H, m), 2,97-3,05 (1H,
m), 6,86 (1H, s), 6,90 (1H, dd, J=7,8; 1,6Hz), 7,45 (1H, d, J=8,0Hz), 9,83 (1H, s), 11,04
35 (1H, s)

37 **Exemplul 34 de referință.** Următorii compuși au fost obținuți într-un mod similar celui
din exemplul 33 de referință.

(1) 2-hidroxi-4-izopropilbenzaldehydă

39 RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 1,26 (6H, d, J=6,8Hz), 2,79-3,06 (1H, m), 6,85-6,94
(2H, m), 7,47 (1H, d, J=8,5Hz), 9,84 (1H, s), 11,03 (1H, s)

41 (2) 4-(ciclopentilmetil)-2-hidroxibenzaldehydă

43 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,16-1,21 (2H, m), 1,52-1,73 (6H, m), 2,06-2,14 (1H,
m), 2,62 (2H, d, J=7,6Hz), 6,80 (1H, s), 6,83 (1H, dd, J=8,0; 1,6Hz), 7,44 (1H, d, J=8,0Hz),
9,83 (1H, s), 11,04 (1H, s)

45 **Exemplul 35 de referință.** 1,61 ml de acid ciclopentancarboxilic au fost dizolvate în
5 ml de tetrahidrofuran și acest amestec a fost adăugat prin picurare la 50 ml de soluție de
47 litiu diizopropilamidă în tetrahidrofuran, preparată din 20,9 ml de n-butil litiu în n-hexan
(1,56 M) și 4,58 ml de diizopropilamină, la -30°C și apoi, acest amestec a fost agitat timp de
49 o oră, la 5°C și timp de încă o oră, la temperatura camerei. După ce amestecul de reacție

a fost răcit la -30°C , o soluție de 5,00 g de metil 4-(bromometil)-2-metoxibenzoat în 5 ml de tetrahidrofuran a fost adăugată prin picurare la acest amestec, care a fost apoi agitat timp de 1,5 h, la -10°C și timp de încă 1,5 h, la temperatura camerei. La amestecul de reacție s-au adăugat succesiv o soluție apoasă, saturată de clorură de amoniu și dietil eter, iar faza organică a fost separată din acesta. O soluție apoasă, saturată de carbonat acid de sodiu a fost adăugată la faza organică, rezultată din care a fost separată faza apoasă, după care a urmat ajustarea la pH 2 cu acid clorhidric 6M, iar apoi stratul organic a fost separat din aceasta prin adăugare de cloroform la aceasta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 3:2] în vederea obținerii a 0,718 g de 1-[3-metoxi-4-(metoxicarbonil)benzil]-acid ciclopentancarboxilic sub forma unui ulei incolor.

RMN (400MHz, CDCl_3) valori δ : 1,62-1,72 (6H, m), 2,05-2,12 (2H, m), 3,00 (2H, s), 3,84 (3H, s), 3,87 (3H, s), 6,78-6,80 (3H, m), 7,71 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$)

Exemplul 36 de referință. 1,50 g de 1-[3-metoxi-4-(metoxicarbonil)benzil]-acid ciclopentancarboxilic au fost dizolvate în 15 ml de tetrahidrofuran, la care s-au adăugat prin picurare, la $5-10^{\circ}\text{C}$, 10,3 ml dintr-o soluție 1M de boran în tetrahidrofuran, iar apoi acest amestec a fost agitat timp de o oră, la temperatura camerei. Apoi s-au adăugat succesiv prin picurare acetonă și apă la amestecul de reacție, care a fost adăugat la un amestec de acetat de etil și apă, iar faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu o soluție apoasă, saturată de carbonat acid de sodiu, cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 1:1] în vederea obținerii a 0,564 g de metil 4-[[1-(hidroximetil)ciclopentil]metil]-2-metoxibenzoat sub forma unui ulei incolor.

RMN (400MHz, CDCl_3) valori δ : 1,38-1,66 (9H, m), 2,74 (2H, s), 3,32 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,90 (3H, s), 6,83-6,86 (2H, m), 7,72 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$)

Exemplul 37 de referință. 1,16 g de metil 4-[[1-(hidroximetil)ciclopentil]metil]-2-metoxibenzoat și 0,764 g de 4-(dimetilamino)piridină au fost dizolvate în 10 ml de clorură de metilen, la care a fost adăugată prin picurare, la 0°C , o soluție de 0,953 g de clorură de para-toluensulfonil în 10 ml de clorură de metilen și apoi, acest amestec a fost agitat timp de o oră, la temperatura camerei. În continuare s-au adăugat la acesta 1,53 g de 4-(dimetilamino)piridină și o soluție de 1,91 g de clorură de para-toluensulfonil în 15 ml de clorură de metilen, iar acest amestec a fost agitat timp de încă o oră, la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost adăugat în apă, iar faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 2:1] în vederea obținerii a 1,58 g de metil 2-metoxi-4-[[1-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi]metil]-ciclopentil]metil} benzoat sub forma unui ulei incolor.

RMN (400MHz, CDCl_3) valori δ : 1,33-1,36 (2H, m), 1,47-1,53 (4H, m), 1,59-1,63 (2H, m), 2,46 (3H, s), 2,71 (2H, s), 3,66 (2H, s), 3,88 (6H, s), 6,64 (1H, dd, $J=8,0; 1,6\text{Hz}$), 6,80 (1H, d, $J=1,6\text{Hz}$), 7,35 (2H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,61 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,77-7,80 (2H, m)

Exemplul 38 de referință. Fenil 4-metilbenzensulfonatul a fost obținut într-un mod similar celui din exemplul 37 de referință.

RO 123430 B1

1 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 2,45 (3H, s), 6,96-6,99 (2H, m), 7,22-7,32 (5H, m),
7,70 (2H, d, J=8,8Hz)

3 **Exemplul 39 de referință.** 1,58 g de metil 2-metoxi-4-[[1-(((4-metilfenil) sulfoniil
5 oxi}metil)-ciclopentil]metil] benzoat, 0,716 g de pulbere de zinc și 1,64 g de iodură de sodiu
7 au fost aduse în stare de suspensie în 16 ml de N,N-dimetilformamidă și acest amestec a
9 fost agitat timp de 2,5 h, la 115. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei,
11 după care s-a adăugat dietil eter și a fost filtrat prin filtru Celite. Filtratul a fost adăugat într-un
13 amestec de acetat de etil și acid clorhidric diluat, iar faza organică a fost separată din acesta.
După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu o soluție apoasă de tiosulfat de
sodiu, cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste
sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat
a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan:acetat de etil = 2:1]
în vederea obținerii a 0,725 g de metil 2-metoxi-4-[(1-metilciclopentil)metil] benzoat sub
forma unui ulei incolor.

15 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 0,90 (3H, s), 1,30-1,34 (2H, m), 1,49-1,55 (2H, m),
1,65-1,68 (4H, m), 2,62 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,90 (3H, s), 6,75-6,79 (2H, m), 7,71 (1H, d,
17 J=8,0Hz)

19 **Exemplul 40 de referință.** 8,75 g de bromură de cupru (II) au fost aduse în stare de
21 suspensie în 40 ml de acetonitril, la care a fost adăugată prin picurare, la temperatura
camerei, într-un curent de azot, o soluție de 5,82 ml de nitrit de terț-butil în 5 ml de acetonitril
23 și apoi a fost adăugată prin picurare, într-o baie de gheață, o suspensie de 5,00 g de 4-
amino-2-acid hidroxibenzoic în 100 ml de acetonitril, iar această suspensie a fost agitată timp
de 2 h, la 5-10°C. Amestecul de reacție a fost adăugat prin picurare la un amestec de gheață
și acid clorhidric 6M, la care s-a adăugat dietil eter, iar faza organică a fost separată din
25 acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu acid clorhidric 6M, cu apă
și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru
27 de magneziu și solventul a fost distilat sub presiune redusă în vederea obținerii a 7,84 g de
4-bromo-2-acid hidroxibenzoic sub forma unui solid negru.

29 RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ: 7,13 (1H, dd, J=8,4; 2,0Hz), 7,22 (1H, d,
J=2,0Hz), 7,71 (1H, d, J=8,4Hz), 10,5-10,7 (1H, br), 11,1-11,5 (1H, br)

31 **Exemplul 41 de referință.** 1,85 g de magneziu au fost aduse în stare de suspensie
în 15 ml de dietil eter, la care s-a adăugat o cantitate catalitică de iod și apoi o soluție de
33 20,00 g de 1-(benziloxi)-3-bromobenzen în 40 ml de dietil eter a fost adăugată prin picurare,
iar acest amestec a fost agitat 8 h, timp în care a fost încălzit sub reflux. Amestecul de
35 reacție a fost răcit la 50°C, după care s-a adăugat prin picurare o soluție de 6,72 ml de
ciclopentanonă în 20 ml de dietil eter și acest amestec a fost agitat timp de o oră, la
37 temperatura camerei. Apoi s-a adăugat o soluție apoasă de clorură de amoniac la amestecul
de reacție răcit cu gheață, iar faza organică a fost separată din acesta. După ce faza
39 organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu,
faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub
41 presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel
[eluent; hexan:acetat de etil = 10:1] în vederea obținerii a 7,65 g de 1-[3-(benziloxi)fenil]
43 ciclopentanol sub forma unui ulei galben.

45 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,52 (1H, s), 1,79-1,88 (2H, m), 1,93-2,04 (6H, m),
5,08 (2H, s), 6,85 (1H, ddd, J=8,4; 2,8; 1,2Hz), 7,08 (1H, ddd, J=7,6; 1,6; 0,8Hz), 7,16-7,17
(1H, m), 7,24-7,46 (6H, m)

RO 123430 B1

Exemplul 42 de referință. 10,55 g de metil 4-bromo-3-metilbenzoat au fost dizolvate în 110 ml de tetrahidrofuran, la care s-au adăugat prin picurare, în porții mici, la -30...-20°C, 1,31 g de hidrură de litiu aluminiu și acest amestec a fost agitat timp de 15 min, la -20°C. Apoi a fost adăugată, prin picurare la amestecul de reacție, o soluție mixtă de metanol și apă (4:1), iar acest amestec a fost agitat timp de 30 min la temperatura camerei. Amestecul de reacție, la care s-a adăugat apă, a fost ajustat la pH 7 cu acid clorhidric 6M după care s-a adăugat acetat de etil, iar faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu și solventul a fost distilat sub presiune redusă în vederea obținerii a 9,20 g de (4-bromo-3-metilfenil)metanol sub forma unui ulei brun.

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,74 (1H, brs), 2,40 (3H, s), 4,62 (2H, s), 7,04 (1H, dd, J=8,2; 2,0Hz), 7,23 (1H, d, J=2,0Hz), 7,50 (1H, d, J=8,0Hz)

Exemplul 43 de referință. Un amestec de (1-tritil-1H-benzimidazol-5-il)metanol și (1-tritil-1H-benzimidazol-6-il)metanol a fost obținut într-un mod similar celui din exemplul 42 de referință.

(1-tritil-1H-benzimidazol-5-il)metanol

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 2,05 (1H, brs), 4,71 (2H, s), 6,46 (1H, d, J=8,4Hz), 6,94 (1H, dd, J=8,4; 1,6Hz), 7,16-7,19 (6H, m), 7,31-7,32 (9H, m), 7,73 (1H, d, J=1,6Hz), 7,88 (1H, s)

(1-tritil-1H-benzimidazol-6-il)metanol

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,56 (1H, brs), 4,45 (2H, s), 6,44 (1H, s), 6,46 (1H, d, J=8,4Hz), 7,16-7,19 (6H, m), 7,31-7,32 (10H, m), 7,73 (1H, d, J=1,6Hz), 7,88 (1H, s)

Exemplul 44 de referință. 4,00 g de 2-amino-5-metil acid benzoic au fost dizolvate în 40 ml de 1,4-dioxan, la care s-au adăugat succesiv 5,5 ml de trietilamină și 6,8 ml de difenilfosforil azidă și acest amestec a fost agitat 1,5 h, timp în care a fost încălzit sub reflux. Amestecul de reacție, la care s-a adăugat un amestec de acetat de etil și apă, a fost ajustat la pH 7 cu acid clorhidric 1M și faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de sodiu și solventul a fost distilat sub presiune redusă în vederea obținerii a 2,96 g de 5-metil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-onă sub forma unui solid galben deschis.

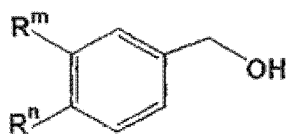
RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ: 2,27 (3H, s), 6,72-6,75 (2H, m), 6,80 (1H, d, J=8,0Hz), 10,47 (1H, s), 10,51 (1H, s)

Exemplul 45 de referință. 1,00 g de metil 3-formil-1-benzotiofen-7-carboxilat a fost dizolvat într-o soluție mixtă de 15 ml de etanol și 15 ml de tetrahidrofuran, la care s-au adăugat 86 mg de hidrură de bor sodiu la temperatura camerei și această soluție a fost agitată timp de o oră, la aceeași temperatură. După ce s-a adăugat, prin picurare, acetona la amestecul de reacție, din care solventul a fost distilat sub presiune redusă, a urmat adăugarea de acetat de etil și apă, iar acest amestec a fost ajustat la pH 6 cu acid clorhidric 6M și faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu și solventul a fost distilat sub presiune redusă în vederea obținerii a 0,97 g de metil 3-(hidroximetil)-1-benzotiofen-7-carboxilat sub forma unui solid galben deschis.

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,73 (1H, brs), 4,03 (3H, s), 4,97 (2H, s), 7,47-7,53 (2H, m), 8,11 (1H, d, J=8,0Hz), 8,14 (1H, d, J=8,0Hz)

RO 123430 B1

1 **Exemplul 46 de referință.** Compușii listați în tabelul 35 au fost obținuți într-un mod
similar celui din exemplul 45 de referință.



Tabelul 35

Număr exemplu de referință	R ^m	R ⁿ
46(1)	H	CH ₂ CH ₂ COOEt
46(2)	H	CH=CHCOOEt
46(3)	COOMe	H
46(4)	H	Sme
46(5)	CH ₂ CH ₂ COOMe	OMe
46(6)	-OCH ₂ O-	

15 46 (1)

17 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,24 (3H, t, J=7,2Hz), 1,69 (1H, brs), 2,61 (2H, t,
19 J=7,6Hz), 2,95 (2H, t, J=7,6Hz), 4,12 (2H, q, J=7,2Hz), 4,66 (2H, s), 7,20 (2H, d, J=8,0Hz),
7,29 (2H, d, J=8,0Hz)

21 46 (2)

21 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,34 (3H, t, J=7,1Hz), 2,00 (1H, brs), 4,26 (2H, q,
23 J=7,1Hz), 4,72 (2H, s), 6,42 (1H, d, J=16,1Hz), 7,38 (2H, d, J=8,1Hz), 7,51 (2H, d, J=8,1Hz),
7,66 (1H, d, J=16,1Hz)

25 46 (3)

25 RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 2,02 (1 H, brs), 3,92 (3H, s), 4,75 (2H, s), 7,34-7,62
(2H, m), 7,90-8,02 (2H, m)

27 46 (4)

27 RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 1,77 (1 H, brs), 2,48 (3H, s), 4,64 (2H, s), 7,16-7,38
29 (4H, m)

31 46 (5)

31 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,71 (1H, brs), 2,61 (2H, t, J=7,6Hz), 2,93 (2H, t,
33 J=7,6Hz), 3,67 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,59 (2H, s), 6,82 (1H, d, J=8,3Hz), 7,15 (1H, d,
J=2,2Hz), 7,19 (1H, dd, J=8,3; 2,2Hz)

35 46 (6)

35 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,58-1,63 (1H, m), 4,58 (2H, d, J=6,0Hz), 5,96 (2H,
s), 6,78 (1H, d, J=8,0Hz), 6,82 (1H, dd, J=8,0; 1,6Hz), 6,87 (1H, d, J = 1,6Hz)

37 **Exemplul 47 de referință.** Următorii compuși au fost obținuți într-un mod similar celui
din exemplul 45 de referință.

39 (1) 1-[4-(hidroximetil)fenil]-4-metil-2,3-piperazindionă

41 RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ: 2,99 (3H, s), 3,67 (2H, dd, J=6,8; 4,8Hz), 3,92
(2H, dd, J=6,8; 4,8Hz), 4,50 (2H, d, J=5,6Hz), 5,22 (1H, t, J=5,8Hz), 7,31-7,36 (4H, m)

43 (2) 3-[4-(hidroximetil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona

43 RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ: 4,05 (2H, t, J=8,2Hz), 4,41-4,47 (4H, m), 5,14
(1H, t, J=5,8Hz), 7,32 (2H, d, J=8,0Hz), 7,51 (1H, dd, J=9,0; 2,2Hz), 7,52 (1H, dd, J=9,0;
45 2,2Hz)

RO 123430 B1

(3) metil 3-(hidroximetil)-1-benzotiofen-5-carboxilat	1
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 2,01 (1H, brs), 3,96 (3H, s), 4,99 (2H, s), 7,47 (1H, s), 7,89 (1H, d, J=8,4Hz), 8,01 (1H, dd, J=8,4; 1,6Hz), 8,54 (1H, d, J=1,2Hz)	3
(4) metil 5-(hidroximetil)-2-tiofencarboxilat	5
RMN (90MHz, CDCl ₃) valori δ: 2,3-2,5 (1H, m), 3,87 (3H, s), 4,85 (2H, d, J=4,9Hz), 7,47 (1H, s), 6,98 (1H, dd, J=3,7; 0,7Hz), 7,66 (1H, d, J=3,7Hz)	7
(5) 1-benzotiofen-5-ilmetanol	9
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 1,78 (1H, brs), 4,80 (2H, s), 7,31-7,36 (2H, m), 7,45 (1H, d, J=5,6Hz), 7,81 (1H, s), 7,86 (1H, d, J=8,4Hz)	9
Exemplul 48 de referință. Benzil 2-(4-formilfenil)acetatul a fost obținut într-un mod similar celui din exemplul 9 de referință.	11
RMN (90MHz, CDCl ₃) valori δ: 3,76 (2H, s), 5,15 (2H, s), 7,16-7,55 (7H, m), 7,76-7,89 (2H, m), 10,00 (1H, s)	13
Exemplul 49 de referință. 29,7 g de clorhidrat de hidroxilamina au fost dizolvate în 100 ml de metanol, la care s-au adăugat, la temperatura camerei, 82,4 g dintr-o soluție 28% de metoxid de sodiu în metanol și această soluție a fost agitată timp de o oră, la aceeași temperatură. 10,0 g de 4-metilbenzonitril au fost adăugate la acest amestec, care a fost apoi agitat timp de 2 h la temperatura camerei. Amestecul de reacție, la care s-a adăugat apă, a fost concentrat sub presiune redusă și a fost ajustat la pH 8 cu acid clorhidric 6M, după care a urmat adăugarea de acetat de etil la acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu și solventul a fost distilat sub presiune redusă în vederea obținerii a 11,6 g de N'-hidroxi-4-metilbenzencarboxiimidamină sub forma unui solid alb.	15
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 2,37 (3H, s), 4,87 (2H, brs), 8,31 (1H, brs), 7,20 (2H, d, J=8,0Hz), 7,51 (2H, d, J=8,0Hz)	25
Exemplul 50 de referință. 1,00 g de N'-hidroxi-4-metilbenzencarboxiimidamină a fost dizolvat în 14 ml de N,N-dimetilformamidă, la care s-au adăugat, la temperatura camerei, 0,59 ml de piridina și apoi s-au adăugat 1,28 g de 2-etilhexil cloroformat la 5°C, această soluție fiind agitată timp de o oră, la aceeași temperatură. Amestecul de reacție a fost adăugat într-un amestec de apă și acetat de etil, iar faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de sodiu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Au fost adăugați 14 ml de xilen la reziduul rezultat, care a fost agitat o oră, timp în care a fost încălzit sub reflux. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei din care precipitatul rezultat a fost filtrat din acesta, iar precipitatul rezultat a fost spălat cu hexan și apoi cu diizopropil eter în vederea obținerii a 0,78 g de 3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-onă sub forma unui solid alb.	27
RMN (400MHz, DMSO-d ₆) valori δ: 2,38 (3H, s), 7,39 (2H, d, J=8,4Hz), 7,70 (2H, d, J=8,4Hz), 12,90 (1H, brs)	39
Exemplul 51 de referință. 2,00 g de N'-hidroxi-4-metilbenzencarboxiimidamidă au fost dizolvate în 40 ml de anhidridă acetică și această soluție a fost agitată 1,5 h, timp în care a fost încălzită sub reflux. După ce amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, solventul a fost distilat din acesta sub presiune redusă și apoi reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel în vederea obținerii a 1,20 g de 5-metil-3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazolă sub forma unui solid galben.	41
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 2,41 (3H, s), 2,65 (3H, s), 7,28 (2H, d, J=8,0Hz), 7,94 (2H, d, J=8,0Hz)	47

RO 123430 B1

1 **Exemplul 52 de referință.** 1,00 g de 4-metil-1H-pirazolă și 2,5 ml de trietilamină, la
care s-au adăugat succesiv 3,1 ml de dicarbonat de di-terț-butil și 73 mg de 4-
3 (dimetilamino)piridină, au fost dizolvate în 10 ml de tetrahidrofuran și această soluție a fost
agitată timp de 30 min la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost adăugat la un
5 amestec de apă și acetat de etil și a fost ajustat la pH 7 cu acid clorhidric 6M, iar apoi faza
organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv
7 cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat
anhidru de magneziu și solventul a fost distilat sub presiune redusă în vederea obținerii a
9 2,23 g de terț-butil 4-metil-1H-pirazol-1-carboxilat sub forma unui ulei galben deschis.

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,64 (9H, s), 2,09 (3H, s), 7,54 (1H, s), 7,84 (1H, s)

11 **Exemplul 53 de referință.** Următorii compuși au fost obținuți într-un mod similar celui
din exemplul 52 de referință.

13 (1) di-terț-butil 6-metil-2,4-dioxo-1,3-(2H,4H)-chinazolindicarboxilat

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,64 (9H, s), 1,73 (9H, s), 2,38 (3H, s), 6,90 (1H, d,
15 J=8,0Hz), 7,36 (1H, dd, J=8,4; 2,0Hz), 7,85 (1H, d, J=2,0Hz)

17 (2) terț-butil metil[(4-metilfenil)sulfonil]carbammat

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,35 (9H, s), 2,44 (3H, s), 2,35 (3H, s), 7,31 (2H, d,
19 J=8,0Hz), 7,78 (2H, d, J=8,4Hz)

21 (3) terț-butil metil(4-metilbenzoil)-carbammat

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,19 (9H, s), 2,39 (3H, s), 3,29 (3H, s), 7,19 (2H, d,
23 J=8,0Hz), 7,42 (2H, d, J=8,4Hz)

25 (4) terț-butil 4-metilfenil-(metilsulfonil)carbammat

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,48 (9H, s), 2,37 (3H, s), 3,41 (3H, s), 7,11 (2H, d,
27 J=7,6Hz), 7,20 (2H, d, J=7,6Hz)

29 (5) terț-butil 5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-carboxilat

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,63 (9H, s), 2,54 (3H, s), 7,59 (1H, dd, J=7,6;
31 0,8Hz), 7,73 (1H, d, J=0,8Hz), 7,82 (1H, d, J=7,6Hz)

33 (6) terț-butil 3-hidroxi-1-pirolidincarboxilat

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,46 (9H, s), 1,8-2,1 (3H, m), 3,2-3,6 (4H, m), 4,3-4,6
35 (1H, m)

37 **Exemplul 54 de referință.** 16,5 g de 1-benzotiofen-5-carbaldehidă și 49,5 ml de
etilen glicol, la care au fost adăugate 0,30 g de monohidrat de acid para-toluensulfonic, au
39 fost dizolvate în 165 ml de toluen și această soluție a fost agitată 7 h, timp în care a fost
încălzită sub reflux. Amestecul de reacție, la care a fost adăugată o soluție apoasă de
hidroxid de sodiu, a fost răcit la temperatura camerei și apoi faza organică a fost separată
din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție
saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu,
iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin
cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 5:1] în vederea obținerii
a 15,8 g de 2-(1-benzotiofen-5-il)-1,3-dioxolan sub forma unui ulei galben.

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 4,03-4,18 (4H, m), 5,95 (1H, s), 7,34 (1H, d,
41 J=5,6Hz), 7,45-7,48 (2H, m), 7,89 (1H, d, J=8,4Hz), 7,94 (1H, s)

43 **Exemplul 55 de referință.** 3,83 g de nitrat de argint au fost dizolvate în 10 ml de apă,
la care s-a adăugat, prin picurare, o soluție de 1,81 g de hidroxid de sodiu în 10 ml de apă
45 și apoi s-a adăugat, prin picurare, la temperatura camerei, o soluție de 2,00 g de 2-metil-1,3-
benzotiazol-5-carbaldehidă în 20 ml de tetrahidrofuran și această soluție a fost agitată timp
47 de 30 min la aceeași temperatură. Amestecul de reacție a fost filtrat prin filtru Celite și la

RO 123430 B1

filtrat a fost adăugat acid clorhidric 6M pentru a se ajusta valoarea pH-ului acestuia la 3,5, urmând adăugarea de acetat de etil, iar după aceea faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost dizolvat în 30 ml de clorură de metilen, la care s-au adăugat 20 μ l de N,N-dimetilformamidă și 1,5 ml de clorură de oxalil și această soluție a fost agitată timp de 30 min la temperatura camerei. Amestecul de reacție, la care s-au adăugat prin picurare 20 de ml de metanol, a fost agitat timp de 30 la temperatura camerei și după ce s-a adăugat apă la acesta, valoarea pH-ului a acestui amestec a fost ajustată la 7 cu o soluție 5M de hidroxid de sodiu în apă, iar după aceea faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu și solventul a fost distilat sub presiune redusă în vederea obținerii a 1,90 g de metil 2-metil-1,3-benzotiazol-5-carboxilat sub forma unui solid galben deschis.

RMN (400MHz, CDCl_3) valori δ : 2,87 (3H, s), 3,97 (3H, s), 7,88 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 8,03 (1H, dd, $J=8,4; 1,6$), 8,61 (1H, d, $J=1,6\text{Hz}$)

Exemplul 56 de referință. Următorii compuși au fost obținuți într-un mod similar celui din exemplul 55 de referință.

(1) metil 1-benzotiofen-5-carboxilat

RMN (400MHz, CDCl_3) valori δ : 3,96 (3H, s), 7,43 (1H, dd, $J=5,6; 0,8\text{Hz}$), 7,52 (1H, d, $J=5,6\text{Hz}$), 7,92 (1H, dd, $J=8,6; 0,8\text{Hz}$), 8,01 (1H, dd, $J=8,6; 1,6$), 8,54 (1H, d, $J=1,2\text{Hz}$)

(2) metil 4-[2-(benziloxi)-2-oxoetil]benzoat

RMN (90MHz, CDCl_3) valori δ : 3,72 (2H, s), 3,91 (3H, s), 5,14 (2H, s), 7,33-7,46 (7H, m), 7,90-8,04 (2H, m)

Exemplul 57 de referință. 10,85 g de metil 3-bromo-4-(bromometil) benzoat au fost dizolvate în 108 ml de N,N-dimetilformamidă, la care s-au adăugat 3,46 g de acetat de potasiu, la temperatura camerei și această soluție a fost agitată timp de 17,5 h la aceeași temperatură. Amestecul de reacție a fost adăugat la un amestec de apă și acetat de etil, iar apoi faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 10:1] în vederea obținerii a 6,43 g de metil 4-[(acetiloxi)metil]-3-bromobenzoat sub forma unui solid alb.

RMN (400MHz, CDCl_3) valori δ : 2,18 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,22 (2H, s), 7,47 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,98 (1H, dd, $J=8,0; 1,2\text{Hz}$), 8,24 (1H, d, $J=1,2\text{Hz}$)

Exemplul 58 de referință. 5,30 g de metil 4-[(acetiloxi)metil]-3-bromobenzoat au fost dizolvate în 50 ml de hexametilfosforamidă, la care s-au adăugat la temperatura camerei, într-un curent de azot, 6,6 ml de tetrametil staniu și 0,26 g de diclorură de bis(trifenilfosfină)-paladiu (II) și această soluție a fost agitată timp de 3 h, la 70°C. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și a fost adăugat la un amestec de apă și dietil eter, iar apoi faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan: acetat de etil = 5:1] în vederea obținerii a 4,17 g de metil 4-[(acetiloxi)metil]-3-metilbenzoat sub forma unui ulei brun.

RO 123430 B1

1 RMN (400MHz, CDCl_3) valori δ : 2,13 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,91 (3H, s), 5,15 (2H, s),
7,8-7,9 (2H, m), 7,40 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$)

3 **Exemplul 59 de referință.** 1,00 g de metil 4-[(acetiloxi)metil]-3-metilbenzoat a fost
dizolvat în 10 ml de metanol, la care s-a adăugat prin picurare, la 5-7°C, o soluție de 0,365
5 g de metoxid de sodiu în 7 ml de metanol și această soluție a fost agitată timp de 30 min, la
5°C. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă după care s-au adăugat
7 succesiv acetat de etil și apă, iar apoi faza organică a fost separată din acesta. După ce faza
organică, rezultată a fost spălată cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza
9 spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu și solventul a fost distilat sub
presiune redusă în vederea obținerii a 0,79 g de metil 4-(hidroximetil)-3-metilbenzoat sub
11 forma unui ulei galben.

13 RMN (400MHz, CDCl_3) valori δ : 1,78 (1H, brs), 2,36 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,75 (2H,
s), 7,48 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,84 (1H, s), 7,87 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$)

15 **Exemplul 60 de referință.** Metil 2-(hidroximetil)-1,3-benzotiazol-5-carboxilatul a fost
obținut într-un mod similar celui din exemplul 59 de referință.

17 RMN (400MHz, CDCl_3) valori δ : 3,97 (4H, brs), 5,11 (2H, s), 7,94 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$),
8,06 (1H, dd, $J=8,4; 1,6\text{Hz}$), 8,63 (1H, d, $J=1,6\text{Hz}$)

19 **Exemplul 61 de referință.** 1,00 g de 5-metil-2-benzofuran-1,3-dionă a fost adus în
stare de suspensie în 10 ml de clorobenzen, la care s-au adăugat, la temperatura camerei,
1,3 ml de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazană și această suspensie a fost agitată 10,5 h, timp în
21 care a fost încălzită sub reflux. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, iar
precipitatul rezultat a fost filtrat din acesta, în vederea obținerii a 0,169 g de 5-metil-1H-
23 izoindol-1,3(2H)-dionă sub forma unui solid galben deschis.

25 RMN (400MHz, CDCl_3) valori δ : 2,53 (3H, s), 7,49 (1H, brs), 7,55 (1H, dd, $J=7,8;$
0,8Hz), 7,67 (1H, d, $J=0,8\text{Hz}$), 7,75 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$)

27 **Exemplul 62 de referință.** 1,00 g de 1H-benzimidazol-5-acid carboxilic a fost adus
în stare de suspensie într-un solvent mixt de 10 ml de tetrahidrofuran și 20 μl de N.N-
dimetilformamidă, la care s-au adăugat prin picurare, la temperatura camerei, 1,6 ml de
29 clorură de oxalil și această suspensie a fost agitată timp de o oră, la temperatura camerei.
Amestecul de reacție, la care s-au adăugat 10 ml de metanol, a fost agitat timp de încă o oră
31 și apoi 30 min, la 50°C și acest amestec a fost concentrat sub presiune redusă. Solidul
rezultat a fost spălat cu diizopropil eter în vederea obținerii a 1,25 g de clorhidrat de metil 1H-
33 benzimidazol-5-carboxilat sub forma unui solid gri.

35 RMN (400MHz, DMSO-d_6) valori δ : 3,92 (3H, s), 7,95 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 8,11 (1H, d,
 $J=8,4\text{Hz}$), 8,39 (1H, s), 9,56 (1H, s)

37 **Exemplul 63 de referință.** 3,00 g de 5-metil-2-benzofuran-1,3-dionă au fost aduse
în stare de suspensie în 30 ml de metanol, la care s-au adăugat la temperatura camerei 0,2
ml de acid sulfuric și această suspensie a fost agitată 2,5 h, timp în care a fost încălzită sub
39 reflux. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și a fost turnat în apă cu
gheață după care s-a adăugat acetat de etil, iar apoi faza organică a fost separată din
41 acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție
saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu și
43 solventul a fost distilat sub presiune redusă în vederea obținerii a 2,95 g de dimetil 4-
metilftalat sub forma unui ulei galben deschis.

45 RMN (400MHz, CDCl_3) valori δ : 2,42 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,91 (3H, s), 7,33 (1H, d,
 $J=8,0\text{Hz}$), 7,47 (1H, s), 7,67 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$)

RO 123430 B1

Exemplul 64 de referință. Următorii compuși au fost obținuți într-un mod similar celui din exemplul 63 de referință.	1
(1) etil 5-metil-2-pirazincarboxilat	3
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 1,46 (3H, t, J=7,2Hz), 2,67 (3H, s), 4,51 (2H, q, J=7,2Hz), 8,59 (1H, d, J=1,2Hz), 9,19 (1H, d, J=1,2Hz)	5
(2) metil 3-(2-metoxi-2-oxoetil) benzoat	7
RMN (90MHz, CDCl ₃) valori δ: 3,68 (2H, s), 3,70 (3H, s), 3,92 (3H, s), 7,39-7,47 (2H, m), 7,91-7,96 (2H, m)	7
Exemplul 65 de referință. 0,34 g de hidrură de sodiu 60% au fost adăugate la o soluție de 100 g de 1-metil-2,3-piperazindionă în 10 ml de N,N-dimetilformamidă și acest amestec a fost agitat timp de 10 min, la 50°C. Apoi la acesta s-au adăugat 0,88 ml de 4-fluorobenzaldehidă și amestecul a fost agitat timp de 30 min, la 120°C. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei și solventul a fost distilat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; cloroform: etanol = 15:1] în vederea obținerii a 0,80 g de 4-(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinil)benzaldehydă sub forma unui solid alb.	9
RMN (400MHz, DMSO-d ₆) valori δ: 3,01 (3H, s), 3,70 (2H, t, J=5,8Hz), 4,05 (2H, t, J=5,6Hz), 7,65 (2H, d, J=8,4Hz), 7,96 (2H, d, J=8,4Hz), 9,99 (1H, s)	17
Exemplul 66 de referință. 4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)benzaldehyda a fost obținută într-un mod similar celui din exemplul 65 de referință.	19
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 4,14 (2H, t, J=8,0Hz), 4,55 (2H, t, J=8,0Hz), 7,74 (2H, dd, J=9,0; 2,2Hz), 7,91 (2H, dd, J=9,2; 2,2Hz), 9,96 (1H, s)	21
Exemplul 67 de referință. 7,00 g de clorură de 4-metilbenzensulfonil au fost dizolvate în 70 ml de clorură de metilen, la care s-au adăugat 3,59 g de clorhidrat de dimetilamină la temperatura camerei, iar 12,8 ml de trietilamină au fost adăugați prin picurare într-o baie de gheață și apoi această soluție a fost agitată timp de o oră, la temperatura camerei. Amestecul de reacție, la care s-a adăugat apă, a fost ajustat la pH 3 cu acid clorhidric 6M și după aceea, faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu și solventul a fost distilat sub presiune redusă în vederea obținerii a 6,75 g de N,N,4-trimetilbenzensulfonamidă sub forma unui solid alb.	23
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 2,44 (3H, s), 2,68 (6H, s), 7,34 (2H, d, J=8,4Hz), 7,66 (2H, d, J=8,4Hz)	33
Exemplul 68 de referință. Următorii compuși au fost obținuți într-un mod similar celui din exemplul 67 de referință.	35
(1) N-(4-metilfenil)metansulfonamida	37
RMN (400MHz, DMSO-d ₆) valori δ: 2,23 (3H, s), 2,89 (3H, s), 7,10 (2H, d, J=8,8Hz), 7,14 (2H, d, J=8,8Hz), 9,53 (1H, s)	39
(2) [bis(terț-butoxicarbonil)amino] (4-metilfenil)dioxo-A6-sulfan	41
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 1,48 (18H, s), 2,45 (3H, s), 7,33 (2H, d, J=8,0Hz), 7,96 (2H, d, J=8,4Hz)	41
(3) N,4-dimetilbenzensulfonamida	43
RMN (400MHz, CDCl ₃) valori δ: 2,43 (3H, s), 2,65 (3H, d, J=5,6Hz), 4,47 (1H, d, J=4,8Hz), 7,32 (2H, d, J=8,4Hz), 7,75 (2H, d, J=8,4Hz)	45

RO 123430 B1

1 **Exemplul 69 de referință.** 99,3 g de etil (E)-3-(4-metilfenil)-2-propanat au fost
dizolvate în 400 ml de cloroform, la care a fost adăugată prin picurare, într-o baie de gheață,
3 o soluție de 21,7 ml de bromură în 100 ml de cloroform și apoi această soluție a fost agitată
timp de 30 min la temperatura camerei. La amestecul de reacție a fost adăugată o soluție
5 apoasă de tiosulfat de sodiu, iar faza organică a fost separată din acesta. După ce faza
organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu,
7 faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu și solventul a fost distilat sub
presiune redusă în vederea obținerii a 146,34 g de etil 2,3-dibromo-3-(4-metilfenil)propanat
9 sub forma unui solid galben deschis.

11 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,37 (3H, t, J=6,8Hz), 2,36 (3H, s), 4,35 (2H, q,
J=6,8Hz), 4,83 (1H, d, J=12,0), 5,33 (1H, d, J=12,0), 7,19 (2H, d, J=7,8Hz), 7,29 (2H, d,
J=7,8Hz)

13 **Exemplul 70 de referință.** 0,35 g de etil 2,3-dibromo-3-(4-metilfenil)propanat și 0,083
g de clorhidrat de hidroxilamina au fost aduse în stare de suspensie în 7 ml de metanol, la
15 care s-au adăugat, la temperatura camerei, 0,19 g dintr-o soluție 28% de metoxid de sodiu
în metanol și apoi această soluție a fost agitată timp de 12 h la aceeași temperatură.
17 Amestecul de reacție, la care s-a adăugat apă, a fost ajustat la pH 1 cu acid clorhidric 6M,
după care a urmat adăugarea de acetat de etil, iar faza organică a fost separată din acesta.
19 După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de
clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul
21 a fost distilat sub presiune redusă. Reziduu rezultat a fost purificat prin cromatografis pe
coloană cu silicagel [eluent; hexan:acetat de etil = 4:1] în vederea obținerii a 0,12 g de 5-(4-
23 metilfenil)-3-izoxazolol sub forma unui ulei galben.

25 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 2,41 (3H, s), 6,16 (1H, s), 7,2-7,3 (3H, m), 7,62 (2H,
d, J=8,0)

27 **Exemplul de referință 71.** 2,50 g de metil 3-metoxi-4-metilbenzoat au fost dizolvate
în 25 ml de benzen, la care au fost adăugate succesiv, la temperatura camerei, 2,72 g de
N-bromosuccinimidă și 0,23 g de 2,2'-azobisisobutironitril și această soluție a fost agitată o
29 oră, timp în care a fost încălzită sub reflux. După ce s-au adăugat la amestecul de reacție,
prin picurare, 3,90 g de hexemetilentetramină dizolvate în 7,8 ml de acid acetic și 7,8 ml de
31 apă, benzenul a fost distilat din acesta și apoi amestecul a fost agitat o oră, timp în care
acesta a fost încălzit sub reflux. Amestecul de reacție, care a fost răcit la temperatura
33 camerei, a fost adăugat la un amestec de cloroform și apă și apoi a fost ajustat la pH 7 cu
o soluție apoasă 20% de hidroxid de sodiu, iar faza organică a fost separată din acesta.
35 După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă, cu o soluție apoasă,
saturată de carbonat acid de sodiu și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată
37 a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub presiune
redusă. Reziduu rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent;
39 hexan:acetat de etil = 3:1] în vederea obținerii a 1,74 g de metil 4-formil-3-metoxibenzoat sub
forma unui solid alb.

41 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 3,96 (3H, s), 4,00 (3H, s), 7,67 (1H, s), 7,68 (1H, d,
J=7,8Hz), 7,88 (1H, d, J=7,8Hz), 10,52 (1H, s)

43 **Exemplul 72 de referință.** 2-metil-1,3-benzotiazol-5-carboaldehida a fost obținută
într-un mod similar celui din exemplul 71 de referință.

45 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 2,89 (3H, s), 7,90 (1H, dd, J=8,4; 1,6Hz), 7,97 (1H,
d, J=8,4Hz), 8,40 (1H, d, J=1,2Hz), 10,13 (1H, s)

RO 123430 B1

Exemplul 73 de referință. 1,72 g de metil 4-formil-3-metoxibenzoat au fost dizolvate în 8,6 ml de metanol, la care s-au adăugat, la temperatura camerei, 2,6 ml dintr-o soluție apoasă 20% de hidroxid de sodiu și această soluție a fost agitată timp de o oră, la aceeași temperatură. Amestecul de reacție, la care s-a adăugat apă, a fost ajustat la pH 2 cu acid clorhidric 6M, iar precipitatul rezultat a fost spălat filtrat din acesta și a fost spălat cu apă în vederea obținerii a 1,49 g de 4-formil-3-acid metoxibenzoic sub forma unui solid galben deschis.

RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ: 3,99 (3H, s), 7,62 (1H, d, J=8,0Hz), 7,68 (1H, d, J=1,2Hz), 7,79 (1H, d, J=8,0Hz), 10,40 (1H, s), 13,51 (1H, brs)

Exemplul 74 de referință. Următorii compuși au fost obținuți într-un mod similar celui din exemplul 73 de referință.

(1) 5-(etoxicarbonil)-2-acid piridincarboxilic

RMN (90MHz, DMSO-d₆) valori δ: 1,36 (3H, t, J=7,1Hz), 3,60 (1H, brs), 4,39 (2H, q, J=7,1Hz), 8,16 (1H, d, J=8,1Hz), 8,46 (1H, dd, J=8,2; 2,3Hz), 9,16-9,18 (1H, m)

(2) 2-[3-(metoxicarbonil)fenil]acid acetic

RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 3,71 (2H, s), ,96 (3H, s), 7,39-7,54 (2H, m), 7,93-8,01 (2H, m), 9,52 (1H, brs)

(3) 2-(4-formilfenil)acid acetic ulei galben deschis

(4) 2-metoxi-4-[(1-metilciclopentil)-metil]acid benzoic

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 0,91 (3H, s), 1,32-1,37 (2H, m), 1,49-1,56 (2H, m), 1,67-1,70 (4H, m), 2,67 (2H, s), 4,07 (3H, s), 6,82 (1H, s), 6,94 (1H, d, J=8,0Hz), 8,08 (1H, d, J=7,6Hz), 10,70 (1H, brs)

Exemplul 75 de referință. 1,58 g de 4-(3-etoxi-3-oxopropil)-3-acid metoxibenzoic au fost dizolvate în 16 ml de tetrahidrofuran, la care s-au adăugat prin picurare, la -10°C, 0,96 ml de trietilamină și apoi s-au adăugat prin picurare, la -20°C, 0,63 ml de cloroformat de etil, după care a urmat adiția la acestea a 0,47 g de hidrură de bor sodiu într-o baie de gheață, iar această soluție a fost agitată timp de 30 min la aceeași temperatură. Amestecul de reacție, la care s-a adăugat prin picurare apă înaintea adăugării de acetat de etil și apă la acesta, a fost ajustat la pH 2 cu acid clorhidric 6M și faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu și solventul a fost distilat sub presiune redusă în vederea obținerii a 1,49 g de etil [4-(hidroximetil)-2-metoxifenil] propanat sub forma unui solid alb.

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,24 (3H, t, J=7,1Hz), 2,58 (2H, t, J=7,6Hz), 2,85 (1H, brs), 2,92 (2H, t, J=7,6Hz), 3,83 (3H, s), 4,11 (2H, q, J=7,1Hz), 4,65 (2H, s), 6,84 (1H, d, J=7,6Hz), 6,88(1 H, s), 7,11 (1H, d, J=7,6Hz)

Exemplul 76 de referință. Următorii compuși au fost obținuți într-un mod similar celui din exemplul 75 de referință.

(1) metil 4-(2-hidroxietyl) benzoat

RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 1,55 (1H, brs), 2,92 (2H, t, J=6,7Hz), 3,77-4,03 (2H, m), 3,91 (3H, s), 7,30 (2H, d, J=7,7Hz), 7,98 (2H, d, J=8,1Hz)

(2) metil 3-(2-hidroxietyl) benzoat

RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 1,42 (1H, t, J=5,9Hz), 2,93 (2H, t, J=6,7Hz), 3,80-4,00 (2H, m), 3,92 (3H, s), 7,37-7,44 (2H, m), 7,85-7,96 (2H, m)

Exemplul 77 de referință. 5,00 g de 4-bromobenzaldehidă au fost dizolvate în 100 ml de N,N-dimetilformamidă, la care s-au adăugat 2,9 ml de acrilat de etil, 0,30 g de acetat de paladiu (II), 0,35 g de trifenilfosfină, 13,20 g de acetat de potasiu și 8,70 g bromură de tetra-n-butilamoniu și această soluție a fost agitată timp de 2, 5 h, la 90°C. Amestecul de reacție a fost adăugat la un amestec de acetat de etil și apă și a fost ajustat

RO 123430 B1

1 la pH 2 cu acid clorhidric 6M, iar faza organică a fost separată din acesta. După ce faza
organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu,
3 faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat sub
presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel
5 [eluent; hexan:acetat de etil = 2:1] în vederea obținerii a 4,75 g de etil (E)-3-(4-formilfenil) -2-
propanat sub forma unui solid galben.

7 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,35 (3H, t, J=7,2Hz), 4,29 (2H, q, J=7,2Hz), 6,55
(1H, d, J=16,0Hz), 7,68 (2H, d, J=8,4Hz), 7,71 (1H, d, J=16,0Hz), 7,90 (2H, d, J=8,4Hz),
9 10,03 (1H, s)

Exemplul 78 de referință. 4,00 g de metil 3-(hidroximetil) benzoat au fost dizolvate
11 în 80 ml de clorură de metilen, la care s-au adăugat în porții mici, într-o baie de gheață, 9,47
g de trifenilfosfină, după care a urmat adăugarea în porții mici a 12,00 g de tetrabromură de
13 carbon și această soluție a fost agitată timp de o oră, la temperatura camerei. Amestecul de
reacție a fost concentrat sub presiune redusă, iar reziduul rezultat a fost purificat prin
15 cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan:acetat de etil = 2:1] în vederea obținerii
a 5,02 g de metil 3-(bromometil)benzoat sub forma unui ulei incolor.

17 RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 3,92 (3H, s), 4,52 (2H, s), 7,42-8,07 (4H, m)

Exemplul 79 de referință. 0,924 g de cianură de sodiu au fost dizolvate în 15 ml de
19 dimetilsulfoxid, la care s-a adăugat într-o baie de gheață o soluție de 4,00 g de metil 3-
(bromometil) benzoat și această soluție a fost agitată timp de 2 h la temperatura camerei.
21 Amestecul de reacție a fost adăugat la un amestec de acetat de etil și apă, iar faza organică
a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă
23 și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru
de magneziu și a fost concentrată sub presiune redusă în vederea obținerii a 3,00 g de metil
25 3-(cianometil) benzoat sub forma unui ulei portocaliu.

27 RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 3,81 (2H, s), 3,94 (3H, s), 7,46-7,54 (2H, m), 7,99-8,06
(2H, m)

Exemplul 80 de referință. 12,2 ml de (S) -(-)-α-pinenă au fost dizolvați în 30 ml de
29 tetrahidrofuran, la care a fost adăugată prin picurare, într-o baie de gheață, o soluție 1M de
boran în tetrahidrofuran și această soluție a fost agitată timp de 2 h, la 5-10°C. Apoi, după
31 ce o soluție de 4,59 g de 1,3-ciclopentadienă în 4 ml de tetrahidrofuran a fost adăugată prin
picurare la aceasta într-o baie de gheață, soluția a fost agitată timp de 14 h la temperatura
33 camerei. Amestecul de reacție, la care s-au adăugat succesiv prin picurare 1,2 ml de apă,
6,9 ml de hidroxid de sodiu 20% și 6,9 ml dintr-o soluție apoasă 30% de peroxid de hidrogen,
35 a fost răcit la temperatura gheții, iar apoi amestecul de reacție a fost răcit la temperatura
camerei după care a urmat adăugarea de clorură de sodiu, iar după aceea faza organică a
37 fost separată din acesta. Faza organică, rezultată a fost concentrată sub presiune redusă,
la care s-au adăugat dietil eter și o soluție apoasă 1M de nitrat de argint și după ce
39 amestecul a fost agitat timp de 30 min la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost
lăsat să se stabilizeze, iar faza organică a fost separată din acesta. Faza organică, rezultată
41 a fost spălată cu o soluție apoasă 1M de nitrat de argint, după care a urmat adăugarea de
clorură de sodiu și apoi a fost filtrată. Filtratul a fost uscat peste sulfat anhidru de magneziu
43 și solventul a fost distilat sub presiune redusă în vederea obținerii a 0,83 g de 3-ciclopenten-
1-ol sub forma unui ulei galben deschis.

45 RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,73 (1H, brs), 2,29-2,36 (2H, m), 2,61-2,69 (2H, m),
4,51-4,54 (1H, m), 5,72 (2H, s)

RO 123430 B1

Exemplul 81 de referință. 2,00 g de 2-amino-5-acid metilbenzoic au fost aduse în stare de suspensie în 20 ml de acid acetic, la care s-au adăugat 1,18 g de cianat de potasiu, iar un amestec de 0,23 ml de acid acetic și 1 ml de apă a fost adăugat prin picurare și această suspensie a fost agitată timp de 1,5 h, la 50°C. Apoi, după ce a fost adăugată prin picurare o soluție de 1,42 g de hidroxid de sodiu în 2 ml de apă, la care s-au adăugat 40 ml de apă și 20 ml de 1,4-dioxan, această soluție a fost agitată 3,5 h, timp în care a fost încălzită sub reflux. Amestecul de reacție, din care solidul precipitat a fost filtrat, a fost răcit ca gheața și apoi au fost adăugați 30 ml de apă și 3 ml de acid clorhidric 6M la solidul rezultat, care a fost apoi agitat 1,5 h, timp în care a fost încălzit sub reflux. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, iar precipitatul rezultat din acesta a fost filtrat și spălat cu apă în vederea obținerii a 1,17 g de 6-metil-2,4-(1H,3H)-chinazolindionă sub forma unui solid alb.

RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ: 2,32 (3H, s), 7,07 (1H, d, J=8,4Hz), 7,46 (1H, dd, J=8,4; 2,0Hz), 7,69 (1H, d, J=0,8Hz), 11,09 (1H, brs), 11,18 (1H, brs)

Exemplul 82 de referință. 0,636 de hidrură de bor sodiu au fost adăugate la 22 ml de etanol răcit ca gheața, la care a fost adăugată prin picurare o soluție de 1,09 g de clorură de calciu în 14 ml de etanol, după care s-au adăugat 1,20 g de 5-(etoxicarbonil)-2-acid piridincarboxilic sare hemicalcică și acest amestec a fost agitat timp de o oră, la temperatura camerei. Amestecul de reacție, la care au fost adăugați 2,8 ml de acid sulfuric concentrat, a fost agitat 6 h, timp în care a fost încălzit sub reflux. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și a fost concentrat sub presiune redusă, după care a urmat adăugarea succesivă a unei soluții apoase, saturate de carbonat acid de sodiu și de cloroform, iar apoi faza organică a fost separată din acesta. Faza organică, rezultată a fost spălată cu o soluție saturată de clorură de sodiu și a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu și solventul a fost distilat din aceasta sub presiune redusă în vederea obținerii a 0,34 g de etil 5-(hidroximetil)-2-piridincarboxilat sub forma unui solid galben deschis.

RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 1,45 (3H, t, J=7,1Hz), 2,32 (1H, brs), 4,48 (2H, q, J=7,1Hz), 4,84 (2H, s), 7,86 (1H, dd, J=8,1; 2,0Hz), 8,13 (1H, d, J=7,9Hz), 8,71 (1H, d, J=1,3Hz)

Exemplul 83 de referință. 23,30 g de hidroxid de sodiu au fost dizolvate în 118 ml de apă și soluția a fost răcită ca gheața, adăugându-se la aceasta, prin picurare, 9,23 ml de bromură pe parcursul a 20 min și apoi a fost adăugată, prin picurare, o soluție de 9,80 g de 1-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-etanonă în 88 ml de 1,4-dioxan, pe parcursul unei ore, la -10°C. Amestecul de reacție rezultat, la care s-a adăugat apă, a fost răcit la temperatura camerei și apoi o fază apoasă a fost separată din acesta. La faza apoasă s-a adăugat o soluție de 7,23 g de tiosulfat de sodiu în 100 ml de apă și apoi a fost adăugat în continuare acid clorhidric 12M până când valoarea pH-ului acestei faze apoase a ajuns la 2, Precipitatul rezultat a fost filtrat din aceasta și a fost spălat cu apă în vederea obținerii a 8,20 g de 2-fluoro-4-acid metoxibenzoic sub forma unui solid alb.

RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ: 3,83 (3H, s), 6,84-6,92 (2H, m), 7,83 (1H, t, J=8,8Hz), 12,86 (1H, brs)

Exemplul 84 de referință. 1,70 g de 4-(metoximetoximetil)-2-metilbenzaldehydă au fost dizolvate în 10 ml de acetonitril, la care s-au adăugat succesiv, la 5-10°C, 3,69 g de fosfat acid monosodic dihidrat dizolvate în 7 ml de apă și 1,5 ml dintr-o soluție apoasă 30% de peroxid de hidrogen și apoi această soluție a fost agitată timp de 20 min la temperatura camerei. După aceea s-au adăugat apă și acetat de etil la amestecul de reacție, iar faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv

RO 123430 B1

1 cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat
anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat din aceasta sub presiune redusă. Reziduul
3 rezultat a fost dizolvat în 18 ml de etanol, la care s-au adăugat 9 ml de acid clorhidric 6M și
acest amestec a fost agitat 4,5 h, timp în care a fost încălzit sub reflux. Amestecul de reacție
5 a fost răcit la temperatura camerei și a fost turnat într-un amestec de cloroform și apă, apoi
faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată
7 succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste
sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat din aceasta sub presiune redusă.
9 Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent;
hexan:acetat de etil = 1:1] în vederea obținerii a 1,30 g de metil 4-(hidroximetil) -2-
11 metilbenzoat sub forma unui ulei galben deschis.

13 RMN (400MHz, CDCl_3) valori δ : 1,89 (1H, brs), 2,61 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,71 (3H,
s), 7,22-7,26 (2H, m), 7,91 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$)

15 **Exemplul 85 de referință.** 14,17 g de 4-bromo-2-acid hidroxibenzoic, 16,3 ml de
iodometan și 27,07 g de carbonat de potasiu au fost aduse în stare de suspensie în 142 ml
de N,N-dimetilformamidă și această suspensie a fost agitată timp de 5 h, la 75°C.
17 Suplimentar s-au adăugat la aceasta 4,1 ml de iodometan și 9,02 g de carbonat de potasiu
și amestecul a fost agitat timp de 30 min, la 105°C. Amestecul de reacție a fost răcit la
19 temperatura camerei, a fost adăugat la un amestec de acetat de etil și apă rece ca gheața
și a fost ajustat la pH 2 cu acid clorhidric 6M în vederea separării fazei organice. După ce
21 faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de
sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat
23 din aceasta sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe
coloană cu silicagel [eluent; hexan:acetat de etil = 3:1] obținându-se 5,62 g de ulei galben.
25 Uleiul rezultat a fost dizolvat în 30 ml de metanol, la care s-au adăugat 10 ml dintr-o soluție
apoașă 20% de hidroxid de sodiu, iar această soluție a fost agitată timp de o oră, la
27 temperatura camerei. Amestecul de reacție, la care s-a adăugat apă, a fost ajustat la pH 2
cu acid clorhidric 6M, după care s-a adăugat cloroform, iar faza organică a fost separată din
29 acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție
saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu,
31 iar solventul a fost distilat din aceasta sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat
prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; toluen: acetat de etil = 5:1] în vederea
33 obținerii a 5,62 g de 4-bromo-2-acid metoxibenzoic sub forma unui solid galben deschis.

35 RMN (400MHz, DMSO-d_6) valori δ : 3,84 (3H, s), 7,20 (1H, dd, $J=8,0; 1,6\text{Hz}$), 7,33
(1H, d, $J=1,6\text{Hz}$), 7,58 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 12,81 (1H, brs)

37 **Exemplul 86 de referință.** 4-izobutoxi-2-acidul metilbenzoic a fost obținut într-un
mod similar celui din exemplul 85 de referință.

39 RMN (90MHz, DMSO-d_6) valori δ : 0,98 (6H, d, $J=6,6\text{Hz}$), 1,7-2,3 (1H, m), 2,52 (3H,
s), 3,79 (2H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 6,77-6,84 (2H, m), 7,84 (1H, d, $J=9,3\text{Hz}$)

41 **Exemplul 87 de referință.** 2,20 g de metil 2-metil-1,3-benzotiazol-5-carboxilat au fost
dizolvate în 165 ml de benzen, la care s-au adăugat succesiv 16,63 g de N-
bromosuccinimidă și 1,22 g de 2,2'-azobisisobutironitril, la temperatura camerei și această
43 soluție a fost agitată 15 h, timp în care a fost încălzită sub reflux. Amestecul de reacție a fost
răcit la temperatura camerei și apoi solventul a fost distilat din acesta sub presiune redusă.
45 Reziduul rezultat a fost dizolvat în 22 ml de N,N-dimetilformamidă, la care s-au adăugat la
temperatura camerei 5,21 g de acetat de potasiu și această soluție a fost agitată timp de 30
47 min la aceeași temperatură. Amestecul de reacție a fost adăugat prin picurare la un amestec

RO 123430 B1

de apă și acetat de etil, iar apoi faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat din aceasta sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; hexan:acetat de etil = 5:1] în vederea obținerii a 0,64 g de metil 2-[(acetiloxi) metil]-1,3-benzotiazol-5-carboxilat sub forma unui solid galben.

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 2,22 (3H, s), 3,98 (3H, s), 5,51 (2H, s), 7,95 (1H, d, J=8,4Hz), 8,10 (1H, dd, J=8,4; 1,6Hz), 8,70 (1H, d, J=1,6Hz)

Exemplul 88 de referință. 3,00 g de 4-acid metilbenzoic au fost aduse în stare de suspensie într-un solvent mixt din 30 ml de clorură de metilen și 20 μl de N,N-dimetilformamidă, la care s-au adăugat 2,9 ml de clorură de oxalil, prin picurare la temperatura camerei și această suspensie a fost agitată timp de 5,5 h la temperatura camerei. Apoi s-au adăugat 1,79 g de clorhidrat de monometilamină la amestecul de reacție, la care au fost adăugate prin picurare, într-o baie de gheață, 15,4 ml de trietilamină și amestecul a fost agitat timp de o oră, la temperatura camerei. Amestecul de reacție, la care s-a adăugat apă, a fost ajustat la pH 3 cu acid clorhidric 6M, iar apoi faza organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat din aceasta sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent; cloroform: acetonă = 5:1] în vederea obținerii a 2,11 g de N,4-dimetilbenzamidă sub forma unui solid portocaliu deschis.

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 2,39 (3H, s), 3,01 (3H, d, J=4,8Hz), 6,11 (1H, brs), 7,23 (2H, d, J=7,6Hz), 7,66 (2H, d, J=8,0Hz)

Exemplul 89 de referință. N,N,4-trimetilbenzamidă a fost obținută într-un mod similar celui din exemplul 88 de referință.

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 2,37 (3H, s), 2,99 (3H, brs), 3,10 (3H, brs), 7,19 (2H, d, J=7,6Hz), 7,32 (2H, d, J=8,0Hz)

Exemplul 90 de referință. 1,00 g de 2-[4-(bromometil)fenil]acid acetic a fost adus în stare de suspensie în 5 ml dintr-o soluție 5M de clorură de hidrogen în etanol și această suspensie a fost agitată timp de 2 h la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă, în vederea obținerii a 0,954 g de etil 2-[4-(bromometil)fenil]acetat sub forma unui ulei brun deschis.

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 1,25 (3H, t, J=7,2Hz), 3,61 (2H, s), 4,15 (2H, q, J=7,2Hz), 4,57 (2H, s), 7,28 (1H, d, J=7,8Hz), 7,34 (2H, d, J=7,9Hz)

Exemplul 91 de referință. 5,00 g de etantioamidă au fost aduse în stare de suspensie în 50 ml de etanol, la care s-au adăugat prin picurare, la temperatura camerei, 9,3 ml de etil 3-bromo-2-oxopropanat și această suspensie a fost agitată o oră, timp în care a fost încălzită sub reflux. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și a fost adăugat la un amestec de acetat de etil și apă, după care a urmat separarea fazei organice din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu și solventul a fost distilat din aceasta sub presiune redusă în vederea obținerii a 2,30 g de etil 2-metil-1,3-tiazol-4-carboxilat sub forma unui solid alb.

RMN (90MHz, CDCl₃) valori δ: 1,40 (3H, t, J=7,1Hz), 2,77 (2H, s), 4,42 (2H, q, J=7,1Hz), 8,04 (1H, s)

RO 123430 B1

1 **Exemplul 92 de referință.** 25,0 g de acid 2-sulfanilbenzoic au fost aduse în stare de
suspensie în 125 ml de etanol, la care s-au adăugat succesiv 14,3 g de hidroxid de sodiu și
3 31,7 g de 2-bromo-1,1 -dietoxiefan și această suspensie a fost agitată 3,5 h, timp în care a
fost încălzită sub reflux. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă, iar
5 reziduul rezultat a fost dizolvat în 250 ml de N,N-dimetilformamidă, la care s-au adăugat 15,1
ml de iodometan și 67,2 g de carbonat de potasiu și apoi, acest amestec a fost agitat timp
7 de o oră, la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost adăugat la un amestec de
acetat de etil și apă, din care faza organică a fost separată. După ce faza organică, rezultată
9 a fost spălată succesiv cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost
uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat din aceasta sub presiune
11 redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel [eluent;
hexan:acetat de etil = 2:1] obținându-se un ulei galben. Acest produs a fost dizolvat în 250
13 ml de toluen, la care s-au adăugat 100 ml de acid fosforic 85% și această soluție a fost
agitată 4,5 h, timp în care a fost încălzită sub reflux. Amestecul de reacție, la care s-a
15 adăugat apă, a fost răcit la temperatura camerei și a fost filtrat prin filtru Celite pentru
separarea fazei organice din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv
17 cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat
anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat din aceasta sub presiune redusă. Purificarea
19 prin cromatografie în coloana cu silicagel [eluent; hexan:acetat de etil = 10:1] a condus la
obținerea a 20,5 g de metil 1-benzotiofen-7-carboxilat sub forma unui ulei galben.

21 RMN (400MHz, DMSO-d₆) valori δ: 4,03 (3H, s), 7,40 (1H, d, J=1,6Hz), 7,45 (1H, t,
J=7,6Hz), 7,58 (1H, d, J=5,6Hz), 8,03 (1H, dd, J=8,2; 0,8Hz), 8,11-8,13 (1H, m)

23 **Exemplul 93 de referință.** 4,42 g de 2-(hidroximetil)-1-benzotiofen-5-carbaldehidă
au fost aduse în stare de suspensie în 44 ml de clorură de metilen, la care s-au adăugat
25 succesiv prin picurare, la 25-30°C, 20,0 ml de N-etildiizopropilamină și 5,2 ml de clorometil
metil eter, iar acest amestec a fost agitat timp de o oră, la temperatura camerei. Amestecul
27 de reacție a fost turnat în apă și a fost ajustat la pH 7,5 cu acid clorhidric 6M, iar apoi faza
organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv
29 cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat
anhidru de sodiu și solventul a fost distilat din aceasta sub presiune redusă obținându-se
31 5,40 g de ulei maro. Uleiul rezultat a fost dizolvat în 20 ml de tetrahidrofuran și această
soluție a fost adăugată prin picurare în 40 ml ai unei suspensii apose de oxid de argint
33 preparată din 7,62 g de nitrat de argint și 3,78 g de hidroxid de sodiu într-o baie de gheață
și apoi, acest amestec a fost agitat timp de 1,5 h la temperatura camerei. Amestecul de
35 reacție a fost filtrat prin filtru Celite, iar filtratul, la care s-a adăugat acid clorhidric 6M, a fost
ajustat la pH 2 urmând adăugarea de acetat de etil, după care faza organică a fost separată
37 din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată cu o soluție saturată de clorură
de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost
39 distilat din aceasta sub presiune redusă. 6,00 g din solidul galben, rezultat au fost dizolvate
în 60 ml de N,N-dimetilformamidă, la care s-au adăugat 7,90 g de carbonat de potasiu și 2,1
41 ml de iodometan, iar acest amestec a fost agitat timp de 30 min la temperatura camerei.
Amestecul de reacție a fost adăugat la un amestec de acetat de etil și apă, după care faza
43 organică a fost separată din acesta. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv
cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat
45 anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat din aceasta sub presiune redusă, obținându-
se un solid galben. Solidul rezultat a fost dizolvat în 50 ml de metanol, la care s-au adăugat
47 10 ml de acid clorhidric 6M și acest amestec a fost agitat 30 min, timp în care a fost încălzit
sub reflux. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și a fost turnat într-un

RO 123430 B1

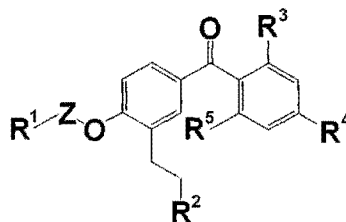
amestec de acetat de etil și apă în vederea separării fazei organice. După ce faza organică, rezultată a fost spălată succesiv cu o soluție apoasă, saturată de carbonat acid de sodiu, cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu, faza spălată a fost uscată peste sulfat anhidru de magneziu, iar solventul a fost distilat din aceasta sub presiune redusă pentru a se obține 3,50 g de 2-(hidroximetil)-1-benzotiofen-5-carboxilat de metil sub forma unui solid galben.

RMN (400MHz, CDCl₃) valori δ: 2,03 (1H, t, J=5,4Hz), 3,96 (3H, s), (2H, d, J=4,8Hz), 7,29 (1H, s), 7,86 (1H, d, J=8,8Hz), (1H, dd, J=8,8; 1,6Hz), 8,43 (1H, d, J=1,6Hz).

Noii derivați de benzofenonă și sărurile acestora, în conformitate cu această invenție, au excelente activități antiartrite și efect inhibitor asupra distrugerii oaselor cauzată de artrită și în plus, asigură o siguranță ridicată precum și o excelentă farmacocinetică în vivo, fiind astfel utili ca agenți terapeutici pentru artrită. Agenții preventivi/terapeutici pentru bolile în care este implicată manifestarea excesivă a AP-1 și a inhibitorilor față de activitatea AP-1, care conțin derivații de benzofenonă de mai sus sau sărurile acestora sunt utili ca agenți preventivi/terapeutici pentru bolile în care manifestarea excesivă a AP-1 este implicată datorită activității inhibitorii a acestora asupra activității AP-1.

Revendicări

1. Derivat de benzofenonă reprezentat prin următoarea formulă generală:



în care:

R¹ reprezintă o grupare heterociclică, substituită sau nesubstituită, sau o grupare fenil substituită;

Z reprezintă o grupare alchilen substituită sau nesubstituită;

R² reprezintă o grupare heterociclică, substituită sau nesubstituită, grupare carbonil heterociclică, substituită sau nesubstituită sau o grupare carboxil protejată sau neprotejată;

R³ reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen, o grupare ciano, o grupare nitro, o grupare carboxil protejată sau neprotejată, o grupare hidroxil protejată sau neprotejată, o grupare amino protejată sau neprotejată, o grupare mercapto, o grupare carbamoil sau o grupare alchil, alchenil, cicloalchil, aril, aralchil, alcoxi, ariloxi, acil, alcoxycarbonil, ariloxycarbonil, alchiltio, alchilsulfinil, alchilsulfonil, alchilamino, acilamino, alchilsulfonilamino, arilsulfonilamino sau o grupare heterociclică, substituită sau nesubstituită;

R⁴ reprezintă o grupare alcoxi, cicloalchiloxi, cicloalcheniloxi, alchil, cicloalchil, oxiheterociclică sau heterociclică, substituită sau nesubstituită;

R⁵ reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen sau o grupare hidroxil; sau o sare corespunzătoare;

în care gruparea protectoare pentru gruparea carboxil este gruparea alchil, aril, aralchil, acil-alchil, heterociclicul conținând oxigen, halogenoalchil, alchilsililalchil, aciloxialchil, alchil heterociclicul conținând azot, cicloalchil, alcoxialchil, ar-alcoxi-alchil, alchiltio-alchil, ariltio-alchil, alchenil, sau silil substituită; gruparea protectoare pentru gruparea hidroxil este gruparea acil, alchil, alchenil, aralchil, heterociclicul conținând oxigen sau sulf, alcoxi-alchil, alchiltio-alchil, alchil- sau aril-sulfonil, sau silil substituită; gruparea protectoare pentru gruparea amino este gruparea acil, aralchil, alcoxi-alchil, alchiltio-alchil, ariltio, alchil- sau aril-sulfonil, dialchilamino-alchiliden, aralchiliden, alchiliden heterociclicul conținând azot, cicloalchiliden, diaril- sau diaralchilfosforil, alchil heterociclicul conținând oxigen, silil substituită, hidroxilamino; nitrozo sau nitro;

fiecare substituent al grupării R¹, R², R³ și R⁴ este opțional substituit cu una sau mai multe grupări selectate dintre grupările constând din ciano, nitro, halogen, carboxil care poate fi protejată, fosforil, hidroxil, amino, carbamoil, hidroxicarbamoil, aminosulfonil, sulfo, hidroxi alchil-C₁₋₆, amino alchil-C₁₋₆, amino ciclică, mono- sau di- alchil-C₁₋₆ amino și mono- sau di- alchil-C₁₋₆ amino alchil-C₁₋₆, alchil-C₁₋₆, alchenil-C₂₋₆, alcoxi-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆ carbonil, acil, aril, heterociclicul, cicloalchil, aralchil, alchiliden-C₁₋₆, mercapto, alchil-C₁₋₆ tio, alchil-C₁₋₆ sulfinil, alchil-C₁₋₆ sulfonil, alchil-C₁₋₆ sulfonilcarbamoil, mono- sau di- alchil-C₁₋₆ carbamoil, alchil-C₁₋₆ sulfonilamino, mono- sau di- alchil-C₁₋₆ aminosulfonil, carboxil alchenil-C₂₋₆, hidroxiheterociclicul, alchil-C₁₋₆ heterociclicul, alcoxi-C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆, halogeno alchil-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆ alchil-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆ carbonil alchil-C₁₋₆ și alcoxi-C₁₋₆ imino; gruparea heterociclică este gruparea pirolil, piperidinil, piperidil, piperazinil, imidazolil, pirazolil, piridil, tetrahidropiridil, pirimidinil, morfolinil, tiomorfolinil, chinolil, chinolizininil, tetrahydrochinolinil, tetrahydroizochinolinil, chinuclidinil, chinazolil, tiazolil, tetrazolil, tiadiazolil, pirolinil, imidazolinil, imidazolidinil, pirazolinil, pirazolidinil, purinil, indazolil, furil, tienil, 4-metil-2-oxo-1,3-dioxol, benzotienil, piranil, izobenzofuranil, oxazolil, benzofuranil, indolil, benzimidazolil, benzoxazolil, benzizoxazolil, benzotiazolil, chinoxalil, dihidrochinoxalinil, 2,3-dihydrobenzotienil, 2,3-dihydrobenzopirrolil, 2,3-dihidro-4H-1-tianafil, 2,3-dihydrobenzofuranil, benzo [b]dioxanil, imidazo

- [2,3-a]piridil, benzo[b]piperazinil, cromenil, izotiazolil, izoxazolil, tiadiazolil, oxadiazolil, piridazinil, izoindolil, sau izochinolil; gruparea carbonil heterociclică este 4-hidroxi-2-(5H)-furancarbonil, morfolinocarbonil, piperazinocarbonil sau pirolidinocarbonil; gruparea oxiheterociclică este gruparea pirolidiniloxi, piperidiniloxi, tetrahidrofuraniloxi, tetrahidropiraniloxi sau tetrahidrotiopiraniloxi. 1
2. Derivat de benzofenonă sau o sare corespunzătoare conform revendicării 1, în care R¹ este o grupare heterociclică, substituită sau nesubstituită sau o grupare fenil substituită; R² este o grupare carboxil protejată sau neprotejată cu o grupare alchil; R³ este o grupare hidroxil protejată sau neprotejată; R⁴ este o grupare cicloalchiloxi substituită sau nesubstituită; R⁵ este un atom de hidrogen; iar Z este o grupare alchilen. 7
3. Derivat de benzofenonă sau o sare corespunzătoare conform revendicării 1 sau 2, în care R¹ este o grupare heterociclică, substituită sau nesubstituită; R² este o grupare carboxil; și R³ este o grupare hidroxil. 9
4. Derivat de benzofenonă sau o sare corespunzătoare conform revendicării 1, în care R¹ este o grupare heterociclică, substituită sau nesubstituită sau o grupare fenil substituită; R² este o grupare carboxil protejată cu o grupare alchil substituită; R³ este o grupare hidroxil protejată sau neprotejată; R⁴ este o grupare cicloalchiloxi substituită sau nesubstituită; R⁵ este un atom de hidrogen; iar Z este o grupare alchilen. 13
5. Derivat de benzofenonă sau o sare corespunzătoare conform revendicării 1 sau 4, în care R¹ este o grupare heterociclică, substituită sau nesubstituită; R² este o grupare carboxil protejată cu o grupare alchil substituită; și R³ este o grupare hidroxil. 15
6. Derivat de benzofenonă sau o sare corespunzătoare conform revendicării 1, care este acidul 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-[(3-hidroxi-1,2-benzizoxazol-6-il)metoxi]fenil}propanoic. 17
7. Derivat de benzofenonă sau o sare corespunzătoare conform revendicării 1, care este 3-{5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-[(3-hidroxi-1,2-benzizoxazol-6-il)metoxi]fenil}propanoat de 2-(4-morfolinil)etil. 19
8. Derivat de benzofenonă sau o sare corespunzătoare conform revendicării 1, care este acidul 4-({2-(2-carboxietil)-4-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]fenoxi}metil)benzoic. 21
9. Derivat de benzofenonă sau o sare corespunzătoare conform revendicării 1, care este acidul 3-(5-[4-(ciclopentiloxi)-2-hidroxi-benzoil]-2-[[4-(3-hidroxi-5-izoxazolil)benzil]oxi]fenil)propanoic. 23
10. Agent preventiv sau terapeutic pentru bolile autoimune, o varietate de boli netratabile care au la bază o inflamație, bolile pulmonare însoțite de granuloame, șocul endotoxinic; sepsis; colita inflamatorie; diabetul, leucemia mieloblastică acută, meningita; hepatita; tulburările hepatice; icterul; ciroza hepatică; insuficiența hepatică, mixomul atrial, sindromul Castleman, mielomul multiplu; cancerul, metastazele canceroase; SIDA, epilepsia, boala cardiacă ischemică, boala endotelială proliferativă (arterioscleroza), boala Alzheimer și moartea neuronală ischemică, și respingerea alogrefei în transplant, cuprinzând compusul sau o sare corespunzătoare conform oricăreia din revendicările de la 1 la 9. 25
11. Agent preventiv sau terapeutic pentru o boală autoimună, cuprinzând compusul sau o sare corespunzătoare conform oricăreia din revendicările de la 1 la 9. 27
12. Agent preventiv sau terapeutic conform revendicării 11, în care boala autoimună este artrita reumatoidă. 29
13. Inhibitor de AP-1 cuprinzând compusul sau o sare corespunzătoare conform oricăreia din revendicările de la 1 la 9. 31

