



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 954**

51 Int. Cl.:

C07D 209/48 (2006.01)

C07D 239/54 (2006.01)

C07D 405/10 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/4035 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08163972 .6**

96 Fecha de presentación : **10.09.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **2042488**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.04.2009**

54

Título: **Inhibidores de metaloproteinasas de matriz.**

30

Prioridad: **13.09.2003 GB 0321538**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.07.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.07.2011

73

Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**
Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 0NN, ES

72

Inventor/es: **Gaines, Simon;**
Holmes, Ian Peter;
Martin, Stephen Lewis y
Watson, Stephen Paul

74

Agente: **Martín Santos, Victoria Sofía**

ES 2 362 954 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

o un derivado fisiológicamente funcional de los mismos seleccionado de ésteres, amidas y carbamatos, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- Las referencias a 'arilo' incluyen referencias a anillos aromáticos carbocíclicos monocíclicos (por ejemplo fenilo) y a anillos aromáticos carbocíclicos bicíclicos (por ejemplo naftilo) y las referencias a 'heteroarilo' incluyen referencias a
- 5 anillos heterocíclicos aromáticos mono y bicíclicos que contienen 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En un grupo aromático heterocíclico bicíclico pueden estar uno o más heteroátomos en cada uno de los anillos, o sólo en un anillo. Ejemplos de anillos aromáticos heterocíclicos monocíclicos incluyen piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, uracilo o imidazolilo, y ejemplos de anillos aromáticos heterocíclicos bicíclicos incluyen benzofuranilo, bencimidazolilo, quinolinilo o indolilo.
- 10 Los anillos aromáticos carbocíclicos o heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos, por ejemplo por uno o más grupos alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, halógeno, alcoxi C₁₋₆, ciano, hidroxilo, nitro, amino, -N(CH₃)₂, -NHCO-alquilo C₁₋₆, -OCF₃, -CF₃, -COO-alquilo C₁₋₆, -OCHCF₂, -SCF₃, -CONR⁶R⁷-SO₂N(CH₃)₂, -SO₂CH₃ o -SCH₃, o por anillos cicloalquilo o heterocíclicos condensados que pueden estar sustituidos ellos mismos, por ejemplo por grupos carbonilo.
- 15 R⁷ representa H, halo, alquilo C₁₋₆ o alquilarilo C₁₄.

Las referencias a 'alquilo' incluyen referencias tanto a isómeros alifáticos de cadena lineal como de cadena ramificada del alquilo correspondiente. Se apreciará que las referencias a alqueno y a alcoxi se interpretarán de manera similar.

- Los sustituyentes opcionales para E incluyen uno o más grupos alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, halógeno, alcoxi C₁₋₆, ciano, hidroxilo, nitro, amino, -N(CH₃)₂, -NHCO-alquilo C₁₋₆, -OCF₃, -CF₃, -COO-alquilo C₁₋₆, -OCHCF₂, -SCF₃, -CONR⁵R⁶ -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂CH₃ o -SCH₃, o por anillos cicloalquilo o heterocíclicos condensados que pueden estar sustituidos ellos mismos, por ejemplo por grupos carbonilo.
- 20

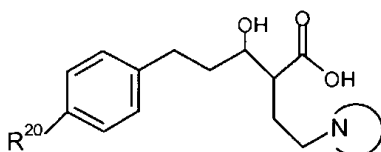
En un subgrupo de compuestos de acuerdo con la invención, E representa un heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido tal como un grupo heteroaromático que contiene nitrógeno, por ejemplo, uracilo.

- 25 En un subgrupo de compuestos adicional de acuerdo con la invención, E representa arilo, tal como fenilo, sustituido con un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido condensado, tal como un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno. Ejemplares de este subgrupo son compuestos de acuerdo con la invención en los que E representa ftalimido.

Adecuadamente Q representa fenilo no sustituido.

- 30 Adecuadamente R⁴ representa benzofuranilo, fenilo o pirimidinilo. Los sustituyentes opcionales adecuados para R⁴ incluyen uno o más grupos alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, halógeno, alcoxi C₁₋₆, ciano, hidroxilo, nitro, amino, -N(CH₃)₂, -NHCO-alquilo C₁₋₆, -OCF₃, -CF₃, -COO-alquilo C₁₋₆, -OCHCF₂, -SCF₃, -CONR⁵R⁶, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂CH₃ o -SCH₃. Preferentemente R⁴ representa fenilo opcionalmente sustituido o pirimidinilo opcionalmente sustituido.

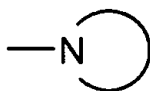
Un subgrupo de compuestos de acuerdo con la invención se representa por compuestos de fórmula (Id):



35

(Id)

en la que R²⁰ representa un grupo arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado a partir de fenilo, benzofuranilo y pirimidinilo; y



- 40 representa un grupo arilo sustituido o un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende al menos un átomo de nitrógeno y derivados funcionales fisiológicamente de los mismos.

En compuestos de fórmula (Id), R²⁰ representa adecuadamente fenilo no sustituido o sustituido, benzofuranilo no

inflamación pulmonar crónica, rinitis y trastornos inflamatorios del tracto respiratorio superior (URID), daño pulmonar inducido por ventilador, silicosis, sarcoidosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, displasia broncopulmonar, artritis, por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, artritis infecciosa, artritis psoriásica, artritis traumática, artritis de rubeola, síndrome de Reiter, artritis gotosa y fallo articular prostético, gota, sinovitis aguda, espondilitis y afecciones inflamatorias no articulares, por ejemplo síndrome de disco intervertebral herniado/roto/prolapsado, bursitis, tendinitis, síndrome tenosinovítico, síndrome fibromiálgico y otras afecciones inflamatorias asociadas con esguince ligamentoso y con esguince musculoesquelético regional, trastornos inflamatorios del tracto gastrointestinal, por ejemplo colitis ulcerosa, diverticulitis, enfermedad de Crohn, enfermedades inflamatorias intestinales, síndrome del colon irritable y gastritis, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, exocrinopatía autoinmune, encefalomiелitis autoinmune, diabetes, angiogénesis tumoral y metástasis tumoral, cáncer incluyendo carcinoma de la mama, del colon, del recto, del pulmón, del riñón, del ovario, del estómago, del útero, del páncreas, del hígado, oral, laríngeo y de la próstata, melanoma, leucemia aguda y crónica, enfermedad periodontal, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, epilepsia, degeneración muscular, hernia inguinal, degeneración retinal, retinopatía diabética, degeneración macular, inflamación ocular, enfermedades de resorción ósea, osteoporosis, osteopetrosis, reacción injerto contra huésped, rechazo de aloinjertos, sepsis, endotoxemia, síndrome de choque tóxico, tuberculosis, neumonía intersticial usual y neumonía organizada criptogénica, meningitis bacteriana, caquexia sistémica, caquexia secundaria a infección o malignidad, caquexia secundaria a síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), malaria, lepra, leishmaniasis, enfermedad de Lyme, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, fibrosis renal, fibrosis hepática, pancreatitis, hepatitis, endometriosis, dolor, por ejemplo aquel asociado con la inflamación y/o traumatismo, enfermedades inflamatorias de la piel, por ejemplo dermatitis, dermatosis, úlceras cutáneas, eczema, vasculitis sistémica, demencia vascular, trombosis, aterosclerosis, restenosis, daño por reperfusión, calcificación de placa, miocarditis, aneurisma, apoplejía, hipertensión pulmonar, remodelación ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca.

Las enfermedades de principal interés incluyen EPOC y enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias y articulaciones y enfermedades vasculares.

Se apreciará por aquellos expertos en la técnica que la referencia en el presente documento al tratamiento se extiende a la profilaxis así como al tratamiento de las afecciones establecidas.

Se proporciona así como un aspecto adicional de la invención un compuesto de fórmula (I) o un derivado fisiológicamente aceptable del mismo para usar en medicina.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o un derivado fisiológicamente aceptable del mismo para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias o de trastornos autoinmunes.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden formular para administración en cualquier modo conveniente, y la invención incluye también por lo tanto dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o un derivado fisiológicamente aceptable de las mismas conjuntamente, si es deseable, con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Se proporciona también un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica tal que comprende mezclar los ingredientes.

Los compuestos de acuerdo con la invención podrían, por ejemplo, formularse para administración oral, inhalada, intranasal, tópica, bucal, parenteral o rectal, preferentemente para administración oral.

Los comprimidos y cápsulas para administración oral puede contener excipientes convencionales tales como agentes de unión, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de maíz, celulosa o polivinilpirrolidina; cargas, por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio o sorbitol; lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo, almidón de patata, croscarmelosa de sodio o glicolato de sodio de almidón; o agentes humectantes tales como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos pueden revestirse de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas y aceitosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden presentarse como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de usar. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas hidrogenadas comestibles; agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres aceitosos, propilenglicol o alcohol etílico; o conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o p-hidroxibenzoato de propilo o ácido sórbico. Las preparaciones pueden contener también sales de tampón, agentes aromatizantes, colorantes y/o edulcorantes (por ejemplo manitol) según sea apropiado.

Los compuestos de acuerdo con la invención para la administración tópica pueden formularse como cremas, geles, pomadas o lociones o como un parche transdérmico. Tales composiciones pueden formularse por ejemplo con una base acuosa o aceitosa con la adición de agentes espesantes, gelificantes, emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, de suspensión, y/o colorantes adecuados.

- 5 Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa y en general también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, o agentes colorantes. También pueden contener un conservante.

Para administración bucal las composiciones puede tomar la forma de comprimidos o de grageas formuladas de modo convencional.

- 10 Los compuestos también se pueden formular como supositorios, por ejemplo que contengan bases convencionales de supositorios tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden estar formulados para administración parenteral por inyección en bolo o por infusión continua y pueden presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo como ampollas, viales, infusiones de pequeño volumen o jeringuillas pre-cargadas, o en contenedores de multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar tales formas como soluciones, suspensiones, o emulsiones en vehículos acuosos o no acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como antioxidantes, tampones, agentes antimicrobianos y/o agentes de ajuste de la tonicidad. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua libre de pirógeno, estéril, antes de usar. La presentación en sólido seco se puede preparar cargando asépticamente

- 15 un polvo estéril dentro de contenedores estériles individuales o cargando asépticamente una solución estéril dentro de cada contenedor y liofilizando.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención también pueden usarse en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo agentes antiinflamatorios (tales como corticosteroides (e.g. propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, furoato de mometasona, acetona de budesonida o triamcinolona) o

- 25 NSAID (por ejemplo cromoglicato de sodio, nedocromil sodio, inhibidores de PDE-4, antagonistas de leucotrieno, antagonistas de CCR-3, inhibidores de la iNOS, inhibidores de triptasa e inhibidores de elastasa, antagonistas de beta-2 integrina y agonistas de 2a adenosina)) o agentes beta adrenérgicos (tales como salmeterol, salbutamol, formoterol, fenoterol o y terbutalina y sales de los mismos) o agentes antiinfecciosos (por ejemplo antibióticos, antivirales).

- 30 Se apreciará que cuando los compuestos de la presente invención se administran en combinación con otros agentes terapéuticos administrados normalmente por la vía inhalada o intranasal, la composición farmacéutica resultante puede administrarse por la vía inhalada o intranasal.

Los compuestos de la invención pueden administrarse convenientemente en cantidades de, por ejemplo, 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal, preferentemente 0,1 a 25 mg/kg de peso corporal, más preferentemente 0,3 a 5 mg/kg de peso corporal. Los compuestos pueden administrarse más de una vez al día para ser equivalentes a la dosis diaria total. Las dosis precisas dependerán por supuesto de la edad y de la afección del paciente y la vía de administración elegida y estarán definitivamente a discreción del médico responsable.

- 35 No se esperan efectos toxicológicos cuando se administra un compuesto de acuerdo con la presente invención en el intervalo de dosis mencionado anteriormente.

- 40 Los compuestos de la invención se pueden poner a prueba para determinar la actividad *in vitro* de acuerdo con el ensayo siguiente:

El sustrato de péptido fluorescente usado en el ensayo de MMP-12 es FAM-Gly-Pro-Leu-Gly-Leu-Phe-Ala-Arg-Lys (TAMRA), donde FAM representa carboxifluoresceína y TAMRA representa tetrametilrodamina. La proteína de dominio catalítico MMP12 (residuos 106-268) se expresó en *E. coli* en forma de cuerpos de inclusión insolubles y se

- 45 almacenó en una solución concentrada en condiciones desnaturalizantes (clorhidrato de guanidina 8M). La enzima se replegó en forma activa *in situ* por dilución directa en las reacciones de ensayo. Las reacciones de 51 µl se llevan a cabo en placas de 384 pocillos cuadradas, negras de marca NUNC, conteniendo cada pocillo sustrato 2 µM, enzima 20 nM e inhibidor 0,001-100 µM, en HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, CaCl₂ 10 mM, ZnAc 1 µM, CHAPS 0,6 mM y DMSO al 2%. Los pocillos de control positivo no contienen nada de inhibidor. Los pocillos de control negativo se realizan bien pre-dispensando el inactivador EDTA (véase más adelante) u omitiendo enzima. Las reacciones se incuban a temperatura ambiente durante 120 min, después se desactivan por la adición de 15 µl de EDTA 100 mM. La formación del producto en cada pocillo se cuantifica midiendo la fluorescencia con un Acquest de Molecular Devices. La longitud de onda de excitación se fija a 485 nM y la longitud de onda de emisión es 530 nM. Se obtuvieron valores de CI₅₀ calculando primero la inhibición porcentual (%I) a cada concentración de inhibidor
- 55 (%I = 100 * (1-(I-C2)/(C1-C2)), donde C1 es la media de los controles positivos, y C2 es la media de los controles negativos), ajustando después los datos de %I frente a la concentración de inhibidor [I] a: %I = A + ((B -

$A/(1+((C/[I]^D)))$, donde A es la asíntota inferior, B es la asíntota superior, C es el valor de Cl_{50} y D es el factor de pendiente. Cuando se probaron en este ensayo, los compuestos de los Ejemplos 1 a 12 tenían Cl_{50} por debajo de 100 micromolar.

La invención puede ilustrarse por referencia a los siguientes ejemplos.

5 Detalles generales del experimento

Los datos de CL/EM se obtuvieron en las siguientes condiciones:

- Columna: 3,3 cm x 4,6 mm DI, 3 μ m ABZ + PLUS
 - Volumen de Inyección: 5 μ l
 - Temperatura: TA
- 10 • Intervalo de Detección de UV: 215 a 330 nm

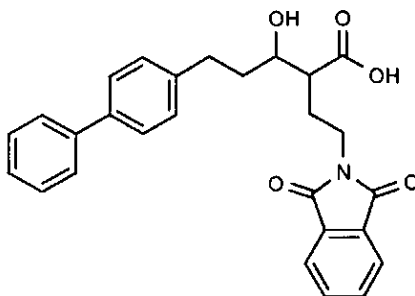
Disolventes: A: Ácido Fórmico al 0,1% + Acetato de Amonio 10 mMolar.

B: Acetonitrilo al 95% + Ácido Fórmico al 0,05%

Gradiente: Tiempo	A%	B%
0,00	100	0
0,70	100	0
4,20	0	100
5,30	0	100
5,50	100	0

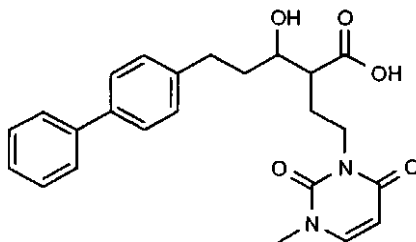
Los espectros de RMN de 1H se obtuvieron a 400 MHz en un espectrofotómetro Bruker-Spectrospin Ultrashield 400.

15 Ejemplo 1: Ácido 5-bifenil-4-il-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanoico



Se añadió ftalimida de potasio (8,8 mg, 60 μ mol) en una parte a una solución agitada de 5-(4-bifenilil)-3-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-2-{2-[(metilsulfonyl)oxi]etil}pentanoato de 1,1-dimetiletilo (28,4 mg, 50 μ mol) en dimetilformamida (0,5 ml) en nitrógeno a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó a 80°C, durante 1 h 45 min después se enfrió a temperatura ambiente. Los volátiles se evaporaron y el residuo se recogió en diclorometano (0,5 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) en una parte y la solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Los volátiles se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC autopreparativa dirigida de masas dando el *compuesto del título* como un sólido blanco (6,0 mg, al 27%). CL/EM: 3,43 min; z/e 444, calculada (M+1) 444. RMN de 1H (400 MHz: $CDCl_3$): 7,85 (2H), 7,70 (2H), 7,55 (1H), 7,50 (1H), 7,45 (2H), 7,30 (1H), 7,25 (4H), 3,85 (3H), 2,95 (1H), 2,75 (1H), 2,60 (1H), 2,20 (1H), 2,05 (1H), 1,90 (2H).

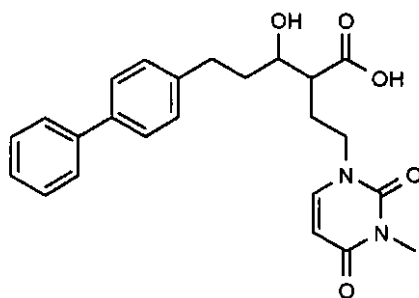
Ejemplo 2: Ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1-(2H)-il)etil]pentanoico



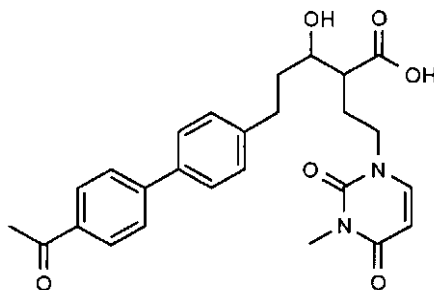
Preparado por una secuencia de reacción análoga al ejemplo 1. CL/EM: 2,96 min; z/e 423, calculada (M+1) 423.

Ejemplo 3: Ácido 5-bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1-(2H)-il)etil]pentanoico

5 Elaborado por una secuencia de reacción análoga al ejemplo 1. CL/EM: 2,98 min; z/e 423, calculada (M+1) 423.



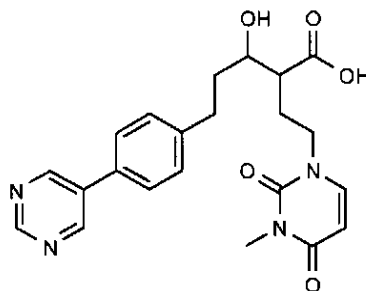
Ejemplo de Referencia 4: Ácido 5-(4'-acetilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin- 1(2H)-il)etil]pentanoico



- 10 Se añadió una solución de ácido 3-hidroxi-5-(4-yodofenil)-2-[2-(3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2H)-pirimidinil)etil]pentanoico (10 mg, 21 μmol) en dimetilformamida (0,5 ml) en una parte a una mezcla de ácido p-acetilbencenobórico (4,0 mg, 25 μmol) y FibreCat FC1001 (Pd al 2,71%; 8,3 mg, 2,0 μmol) en un vial de reacción de microondas de Smith. Se añadió solución acuosa de carbonato de sodio (1,0 M; 53 μl , 53 μmol) y el vial se tapó. La mezcla de reacción en bruto se calentó a 150°C durante 15 min usando un reactor de microondas Smith
- 15 Synthesiser. Se abrió el vial en enfriamiento y los contenidos se filtraron a través de un tubo de filtro de Whatman 5 μM , lavando la torta del filtro con metanol (2 x 1 ml). El filtrado se evaporó y el residuo resultante se purificó usando la HPLC en fase reversa autopreparativa dirigida de masas dando el *compuesto del título* (6,0 mg, al 61%) como un sólido blanco. CL/EM: 2,82 min; z/e 465, calculada (M+1) 465. RMN de ^1H (400 MHz: DMSO- d_6): 8,00 (2H), 7,80 (2H), 7,60 (4HB), 7,30 (2H), 6,65 (1H), 3,70 (3H), 3,10 (3H), 2,80 (1H), 2,60 (2H), 2,0 (1H), 1,85 (2H), 1,60 (1H).

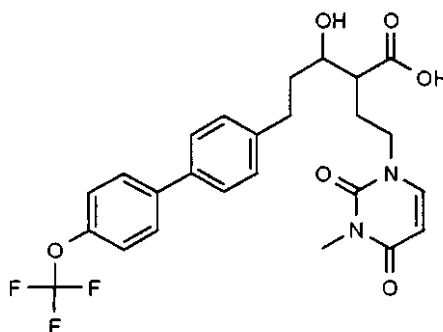
20

Ejemplo 5: Ácido 3-hidroxi-2-[2-(3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)etil]-5-(4-pirimidin-5-ilfenil)pentanoico



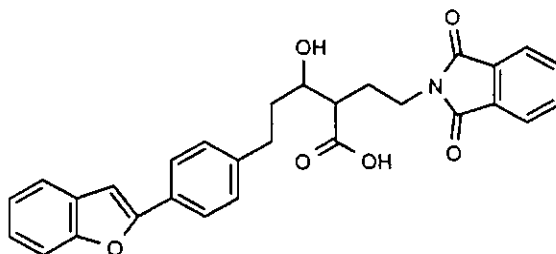
Preparado por una secuencia de reacción análoga al ejemplo 4. CL/EM: 2,27 min; z/e 425, calculada (M+1) 425.

Ejemplo 6: Ácido 3-hidroxi-2-[2-(3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il] pentanoico



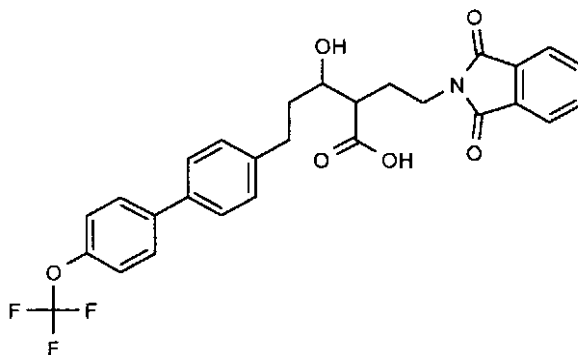
Preparado por una secuencia de reacción análoga a ejemplo 4. CL/EM: 3,28 min; z/e 506, calculada (M+1) 506.

Ejemplo 7: Ácido 5-[4-(1-benzofuran-2-il)fenil]-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4-yodofenil)pentanoico



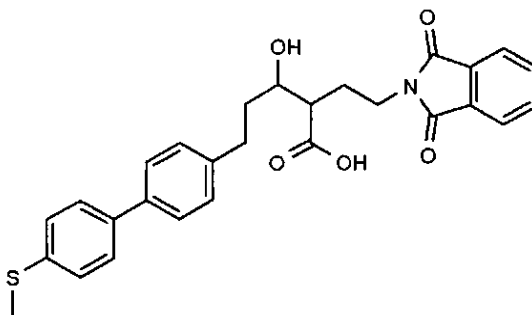
- 10 Una solución de ácido 2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4-yodofenil)pentanoico (25 mg, 50 μ mol) en dimetilformamida (1,0 ml) se añade en una parte a una mezcla ácido benzofuran-2-ilbórico (11 mg, 70 μ mol) y FibreCat FC1001 (Pd 2,71%; 20 mg, 5,0 μ mol) en un vial de reacción de microondas de Smith. Se añadió carbonato de cesio (41,0 mg, 125 μ mol) y el vial se tapó. La mezcla de reacción en bruto se calentó a 150°C durante 15 min usando un reactor de microondas Smith Synthesiser. Durante el enfriamiento el vial se abrió y los
- 15 contenidos se fraccionaron entre metanol/diclorometano (10:90; 10 ml) y una solución de ácido clorhídrico acuosa (2,0 M; 10 ml). La fase orgánica se separó y se filtró a través de un tubo de filtro Whatman 5 μ M, lavando la torta del filtro con metanol (2 x 1 ml). El filtrado se evaporó y el residuo resultante se purificó usando HPLC de fase reversa auto-preparativa dirigida de masas dando el *compuesto del título* (3,0 mg, al 12%) como un sólido de color amarillo pálido. CL/EM: 3,69 min; z/e484, calculada (M+1) 484. RMN de ^1H (400 MHz: DMSO- d_6): 7,80 (6H), 7,65 (2H), 7,30
- 20 (5H), 3,65 (1H), 3,60 (2H), 2,75 (1H), 2,55 (1H), 2,40 (1H mayor), 2,25 (1H menor), 1,85 (2H), 1,65 (2H).

Ejemplo 8: Ácido 2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]pentanoico



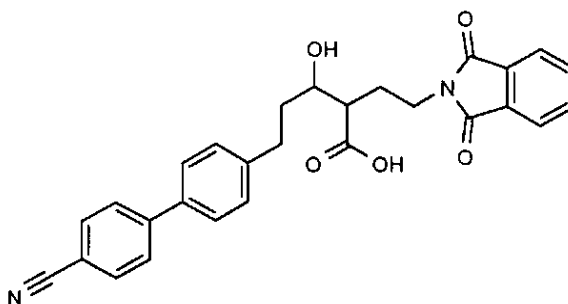
Preparado por una secuencia de reacción análoga al ejemplo 7. CL/EM: 3,72 min; z/e 528, calculada (M+1) 528.

5 **Ejemplo 9:** Ácido 2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(metiltio)bifenil-4-il]pentanoico

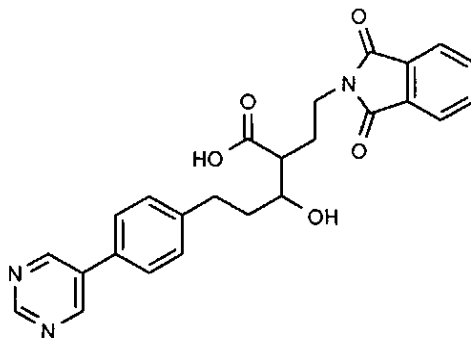


Preparado por una secuencia de reacción análoga al ejemplo 7. CL/EM: 3,61 min; z/e 490, calculada (M+1) 490.

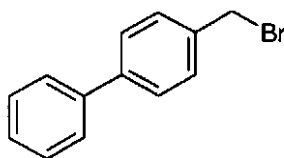
Ejemplo 10: Ácido 5-(4'-cianobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-pentanoico



10 Preparado por una secuencia de reacción análoga al ejemplo 7. CL/EM: 3,34 min; z/e 469, calculada (M+1) 469.

Ejemplo 11: Ácido 2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4-pirimidin-5-ilfenil)pentanoico

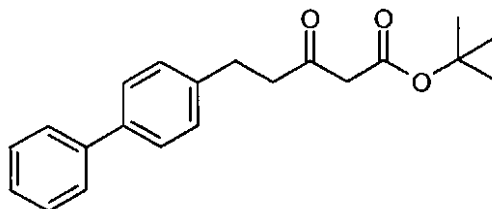
Preparado por una secuencia de reacción análoga al ejemplo 7. CL/EM: 2,70 min; z/e 446, calculada (M+1) 446.

Intermedio 1: 4-bromometil-bifenilo

5

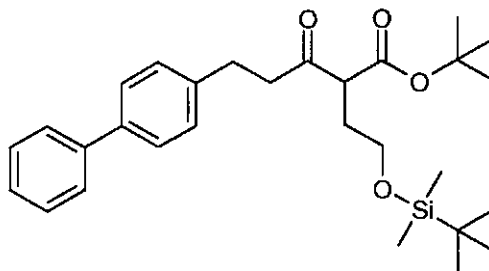
Se añadieron tetrabromuro de carbono (8,99 g, 27,1 mmol) y trifenilfosfina (7,11 g, 27,1 mmol) a una solución agitada de bifenil-4-il-metanol (5,00 g, 27,1 mmol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente. La agitación se prolongó a temperatura ambiente durante 1,5 horas después el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter dietílico: ciclohexano 1:20) dando el *compuesto del título* (6,37 g, al 95%) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz: CDCl_3): 7,6 (4 H), 7,45 (4 H), 7,35 (1H), 4,55 (2 H).

10

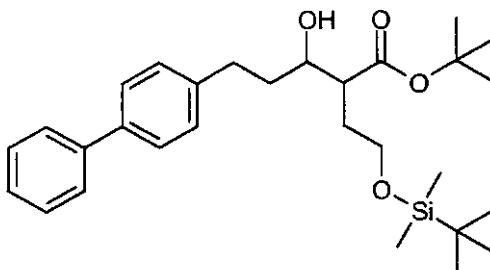
Intermedio 2: Éster *tert*-butílico del ácido 5-bifenil-4-il-3-oxo-pentanoico

Una solución del acetoacetato de *t*-butilo (1,84 ml, 11,1 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió a una suspensión de hidruro de sodio (488 mg, 12,2 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C en nitrógeno. Después de agitar durante 10 minutos *n*-butillitio (1,6 M en hexanos; 7,3 ml, 11,6 mmol) se añadió gota a gota durante 2 minutos, después la agitación se continuó durante 10 minutos adicionales. Se añadió gota a gota una solución de 4-bromometil-bifenilo (Intermedio 1, 3,00 g, 12,2 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) gota a gota durante 10 minutos y la solución resultante se agitó a 0°C durante 1,5 horas. Se añadió ácido clorhídrico 6 M (15 ml); después la mezcla de reacción en bruto se extrajo con éter dietílico (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO_4), después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter dietílico: ciclohexano 1:20) dando el *compuesto del título* (1,37 g, al 38%) como un sólido amarillo. CL/EM: 3,78 min; z/e 342, calculada (M+ NH_4) 342. RMN de ^1H (400 MHz: CDCl_3): 7,55 (2H), 7,50 (2H), 7,43 (2H), 7,32 (1H), 7,25 (2 H), 3,34 (2H), 2,95 (4H), 1,45 (9H).

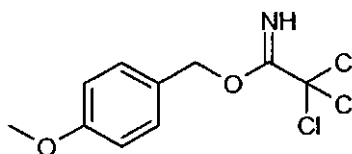
25

Intermedio 3: 5-bifenil-4-il-2-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-3-oxopentanoato de *tert*-butilo

Una solución de éster *tert*-butílico de 5-bifenil-4-il-3-oxo-pentanoico (13,7 g, 42,4 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se añadió gota a gota durante 20 min a una suspensión agitada de hidruro de sodio (suspensión de aceite mineral al 60%; 1,78 g, 44,4 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a 0°C en nitrógeno. Después de agitar durante 20 minutos (2-bromoetoxi)-butil-dimetilsilano (10,0 g, 46,4 mmol) se añadió gota a gota durante 20 minutos a 0°C después la reacción se calentó a 70°C durante 2,5 h. Durante el enfriamiento a temperatura ambiente la reacción se desactivó por una cuidadosa adición de agua (5 ml), después los productos volátiles se evaporaron. El resto se fraccionó entre una solución de cloruro de amonio saturado (200 ml) y diclorometano (200 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con diclorometano (3 x 200 ml), después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron (sulfato de sodio) y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (éter dietílico al 10%: ciclohexano) dando el *compuesto del título* (12,1 g, al 59%) como aceite incoloro que era una mezcla de diastereómeros. CL/EM: 4,70 min; *z/e* 483, calculada (M+1) 483. RMN de ¹H (400 MHz: CDCl₃): 7,55 (2H), 7,50 (2H), 7,40 (2H), 7,35 (1H), 7,25 (2H), 3,60 (2H), 2,95 (3H), 2,20 (1H menor) 2,0 (1H mayor), 1,55 (1H), 1,45 (11H), 0,85 (9H), 0,5 (6H).

Intermedio 4: 5-bifenil-4-il-2-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-3-hidroxi-pentanoato de *tert*-butilo

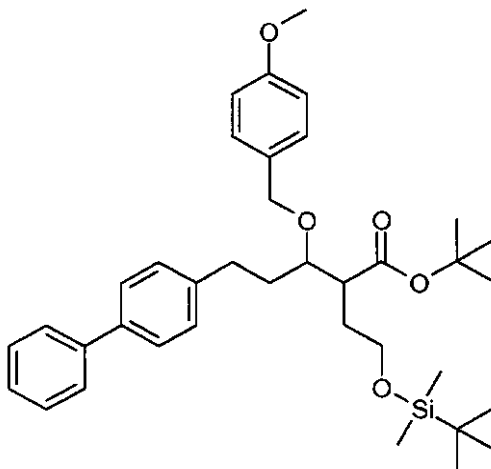
Se añadió borohidruro de sodio (1,05 g, 27,7 mmol) parte a parte a una solución agitada de 5-bifenil-4-il-2-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-3-oxopentanoato de *tert*-butilo (12,1 g, 25,2 mmol) en metanol (80 ml) a 0°C en nitrógeno. Tras completarse la adición la agitación se continuó durante 1,5 horas después la reacción se desactivó con una solución de cloruro de amonio acuosa saturada (80 ml). La mezcla resultante se extrajo con éter dietílico (3 x 200 ml), después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (éter dietílico al 10% al 50%: ciclohexano) dando el *compuesto del título* (8,47 g, al 69%) como un aceite incoloro que era una mezcla de diastereómeros. CL/EM 4.49 min; *z/e* 485, calculada (M+1) 485. RMN al ¹H (400 MHz: CDCl₃): 7,60 (2H), 7,50 (2H), 7,45 (2H), 3,90 (1H menor), 3,80 (1H menor), 3,70 (1H mayor), 3,65 (1H mayor), 3,25 (1H menor), 3,00 (1H mayor), 2,90 (1H), 2,75 (1H), 2,60 (1H mayor), 2,55 (1H menor), 1,90 (1H), 1,85 (2H), 1,45 (10 H), 0,90 (9H), 0,5 (6H).

Intermedio 5: 2,2,2-tricloroetanimidoato de 4-metoxibencilo

Se preparó 2,2,2-tricloroetanimidoato de 4-metoxibencilo usando el procedimiento de Smith, Amos B. lii; Qiu, Yuping; Kaufman, Michael; Arimoto, Hirokazu; Jones, David R.; Kobayashi, Kaoru; Beauchamp, Thomas J. "Preparation of intermediates for the synthesis of discodermolides and their polyhydroxy dienyl lactone derivatives

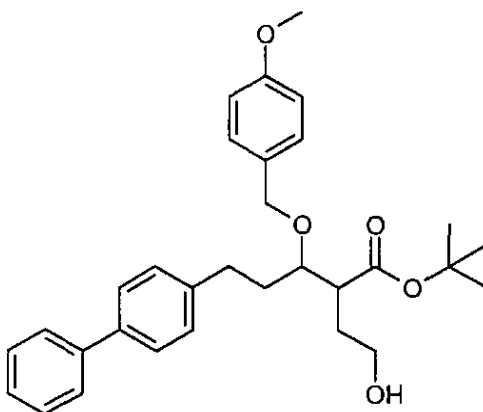
for pharmaceutical use" (documento WO 0004865).

Intermedio 6: 5-(4-bifenilil)-2-(2-((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)etil)-3-((4-(metil-oxi)fenil)metil)oxo)pentanoato de 1,1-dimetiletilo



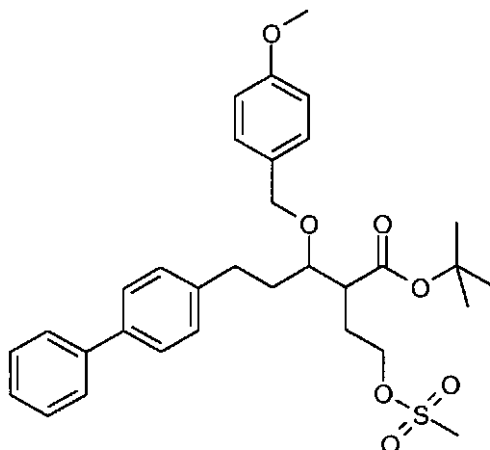
- 5 Se añadió eterato de trifluoruro de boro (8,0 μ l, 65 μ mol) a una solución agitada de 5-bifenil-4-il-2-(2-[[terc-butildimetil]silil]oxi) de etilo)-3-hidroxipentanoato de *terc*-butilo (7,88 g, 16,3 mmol) y 2,2,2-tricloroetanimidoato de 4-metoxibencilo (6,88 g, 24,5 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) a 0°C en nitrógeno. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente a la que se continuó la agitación durante 2 horas. Se añadió después una parte adicional de eterato de trifluoruro de boro (8,0 μ l, 65 μ mol) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante dos horas
- 10 más. Se llevaron a cabo dos adiciones más de eterato de trifluoruro de boro (8,0 μ l, 65 μ mol) seguidas de agitación a temperatura ambiente durante 2 h antes de la evaporación del disolvente. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (éter dietílico al 5% al 10%: ciclohexano) dando el *compuesto del título* (3,39 g, al 34%) como un aceite amarillo pálido que era una mezcla de diastereómeros. CL/EM: 4,81 min; *z/e*, 605 calculada (M+1 605). RMN de ^1H (400 MHz: CDCl_3): 7,55 (2H), 7,45 (4H), 7,35-6,80 (7H), 4,50 (2H), 3,80 (3H), 3,60 (3H), 2,95 (1H), 2,80 (1H),
- 15 2,65 (1H), 1,85 (4H), 1,45 (9H), 0,85 (9H), 0,5 (6H).

Intermedio 7: 5-(4-bifenilil)-2-(2-hidroxietil)-3-((4-(metiloxi)fenil)metil)oxi)pentanoato de 1,1-dimetiletilo



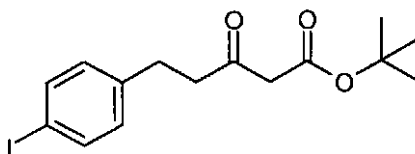
- Se añadió gota a gota una solución de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (1,0 M en THF; 6,2 ml, 6,2 mmol) durante 15 minutos a una solución agitada de 5-(4-bifenilil)-2-(2-((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)etil)-3-((4-(metiloxi)fenil)metil)oxi)pentanoato de 1,1-dimetiletilo (3,39 g, 5,61 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0°C en nitrógeno. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente a la que continuó la agitación durante 2 horas. Los productos volátiles se evaporaron y el residuo se fraccionó entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se evaporó. Los residuos se
- 25 cromatografiaron sobre gel de sílice (éter dietílico al 50% al 75%: ciclohexano) dando el *compuesto del título* (1,6 g, al 58%) como un aceite amarillo que era una mezcla de diastereómeros. CL/EM: 3,98 min; *z/e* 491, calculada (M+1) 491. RMN de ^1H (400 MHz: CDCl_3): 7,55 (2H), 7,45 (4H), 7,30 (5H), 6,90 (2H), 4,50 (2H), 3,80 (3H), 3,65 (2H), 2,80 (2H), 2,65 (1H mayor), 2,05 (1H menor), 1,85 (3H), 1,60-1,35 (11H).

Intermedio 8: 5-(4-bifenilil)-3-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-2-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}pentanoato de 1,1-dimetiletilo



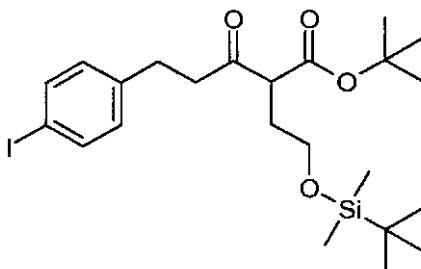
Se añadió cloruro de metanosulfonilo (64 μ l, 0,83 mmol) en una parte a una solución agitada de 5-(4-bifenilil)-2-(2-hidroxietil)-3-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)pentanoato de 1,1-dimetiletilo (368 mg, 0,751 mmol) y trietilamina (15,4 mg, 209 μ l, 1,52 mmol) en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h la mezcla en bruto se fraccionó entre una solución de ácido cítrico acuosa saturada (20 ml) y diclorometano (20 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se evaporó dando el *compuesto del título* (409 mg, al 79%) como un aceite amarillo que era una mezcla de diastereómeros. CL/EM: 4,08 min; z/e 586, calculada (M+1) 586. RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3): 7,50 (6H), 7,5 (4H), 7,15 (1H), 6,90 (2H), 4,50 (2H), 4,25 (2H), 3,80 (3H), 3,75 (1H), 2,95 (3H), 2,90-2,50 (3H), 2,05 (2H), 1,95-1,65 (2H), 1,55-1,35 (9H).

Intermedio 9: Éster *tert*-butílico del ácido 5-(4-yodo-fenil)-3-oxo-pentanoico



Se añadió gota a gota acetoacetato de *tert*-butilo (1,5 ml, 9,2 mmol) durante 2 minutos a una suspensión agitada de hidruro de sodio (suspensión en aceite mineral al 60%; 400 mg, 10,0 mmol) en tetrahidrofurano a 0°C en nitrógeno. Después de agitar durante 10 minutos se añadió *n*-butillitio en hexano (1,6 M; 6,0 ml, 9,6 mmol) después la agitación se continuó durante 10 minutos adicionales. La solución resultante se trató gota a gota con una solución de bromuro de 4-yodobencilo (2,97 g, 10,0 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) y después se calentó a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente y después se desactivó con HCl 6 M (5 ml). La mezcla resultante se extrajo con éter dietílico (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron (MgSO_4), después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (1:20 a 1:10 de acetato de etilo/ciclohexano) dando el *compuesto del título* (1,88 g, al 54%) como un aceite amarillo. CL/EM: 3,66 min; z/e 375, calculada (M+1) 375. RMN de ^1RMN (400 MHz; CDCl_3): 7,6 (2H), 6,93 (2 H), 3,33 (2 H), 2,85 (4 H), 1,45 (9 H).

Intermedio 10: 2-(2-[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi)etil)-5-(4-yodofenil)-3-oxopentanoato de 1,1-dimetiletilo

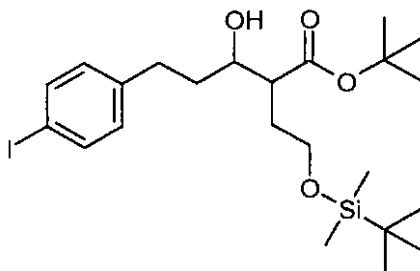


25

Una solución de éster *tert*-butílico de ácido 5-(4-yodo-fenil)-3-oxo-pentanoico (10,0 g, 26,7 mmol) en

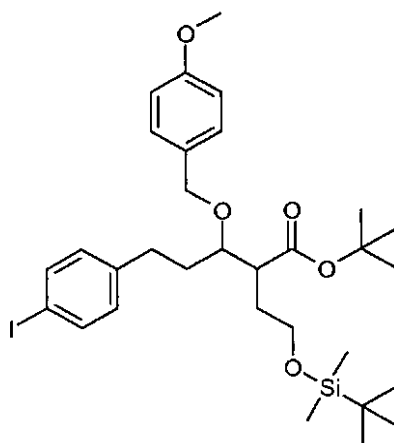
dimetilformamida (25 ml) se añadió gota a gota durante 20 min a una suspensión de hidruro de sodio (suspensión de aceite mineral al 60%; 1,12 g, 28,0 mmol) en dimetilformamida (25 ml) a 0°C en nitrógeno. Después de agitar durante 20 minutos se añadió (2-bromoetoxi)-butildimetilsilano (7,03 g, 6,31 ml, 29,4 mmol) gota a gota durante 20 minutos a 0°C después la reacción se calentó a 70°C durante 3,5 horas. Durante el enfriamiento a temperatura ambiente la reacción se desactivó por adición cuidadosa de agua (2 ml) después los productos volátiles se evaporaron. El residuo se fraccionó entre una solución de cloruro de amonio acuosa saturada (150 ml) y diclorometano (150 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con diclorometano (3 x 150 ml), después se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron (sulfato de sodio) y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (éter dietílico al 25%: ciclohexano) dando el *compuesto del título* (10,0 g, al 70%) como un aceite incoloro que era una mezcla de diastereómeros. CL/EM: 4,55 min; z/e 533, calculada (M+1) 533. RMN de ¹H (400 MHz: CDCl₃): 7,55 (2H), 6,90 (2H), 3,55 (3H), 2,85 (4H), 2,15 (2H menor), 1,95 (2H mayor), 1,40 (9H), 0,85 (9H), 0,5 (6H).

Intermedio 11: 2-(2-((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)etil)-3-hidroxi-5-(4-yodofenil)pentanoato de 1,1-dimetiletilo



Se añadió borohidruro de sodio (0,59 g, 15,6 mmol) parte a parte a una solución agitada de 2-(2-((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)etil)-5-(4-yodofenil)-3-oxopentanoato de 1,1-dimetiletilo (7,55 g, 14,2 mmol) en metanol (100 ml) a 0°C en nitrógeno. Tras completarse la adición la agitación se continúa durante 1,5 horas después la reacción se desactivó con una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con éter dietílico (3 x 200 ml) después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (sulfato de sodio) y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (éter dietílico al 25% al 50%: ciclohexano) dando el *compuesto del título* (5,14 g, al 68%) como un aceite incoloro que era una mezcla de diastereómeros. CL/EM: 4,72 min; z/e 535, calculada (M+1) 535. RMN de ¹H (400 MHz: CDCl₃): 7,55 (2H), 6,95 (2H), 3,85-3,55 (3H), 3,30 (1H menor), 3,00 (1H mayor), 2,80 (1H), 2,65 (1H), 2,55 (1H mayor), 2,50 (1H menor), 1,95-1,65 (4H), 1,45 (9H), 0,90 (9H), 0,5 (6H).

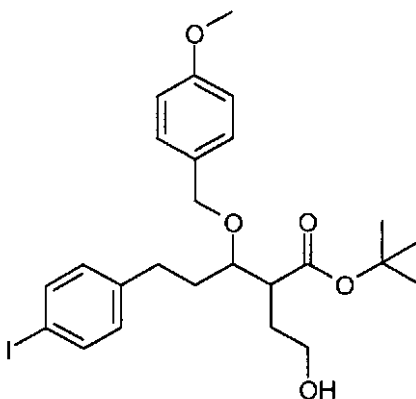
Intermedio 12: 2-(2-((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)etil)-5-(4-yodofenil)-3-((4-(metiloxi)fenil)metil)oxi)pentanoato de 1,1-dimetiletilo



Se añadió eterato de trifluoruro de boro (5,0 µl, 39 µmol) a una solución agitada de 2-(2-((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)etilo)-3-hidroxi-5-(4-yodofenil)pentanoato de 1,1-dimetiletilo (5,14 g, 9,63 mmol) y 2,2,2-tricloroetanimidoato de 4-metoxibencilo (4,05 g, 14,4 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) a 0°C en nitrógeno. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente a la que continuó la agitación durante 2 h. Una parte adicional de eterato de trifluoruro de boro (5,0 µl, 39 µmol) se añadió después y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante unas 2 horas adicionales. Dos adiciones adicionales de eterato de trifluoruro de boro (5,0 µl, 39 µmol)

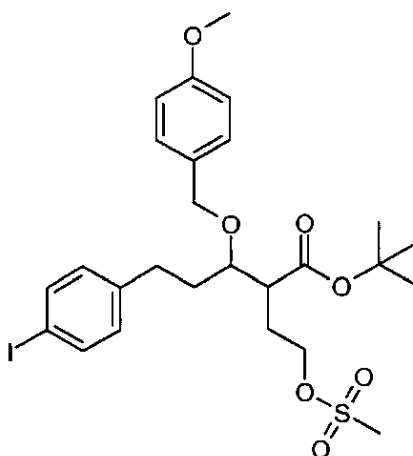
seguidas por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas se llevaron a cabo antes de la evaporación del disolvente. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (éter dietílico al 0% al 10%: ciclohexano) dando el *compuesto del título* (4,14 g, al 66%) como un aceite amarillo que era una mezcla de diastereómeros. CL/EM: 4,78 min; z/e 655, calculada (M+1) 655. RMN de ^1H (400 MHz: CDCl_3): 7,55 (2H), 7,25 (2H), 6,90 (2H), 6,80 (2H), 4,55 (1H), 4,35 (1H), 3,80 (3H), 3,65 (1H), 3,55 (1H), 2,95 (1H mayor), 2,80 (1H menor), 2,70 (1H), 2,55 (1H), 1,95-1,60 (4H), 1,45 (9H), 0,85 (9H), 0,5 (6H).

Intermedio 13: 2-(2-hidroxiethyl)-5-(4-yodofenil)-3-([4-(metiloxi)fenil]metil)oxi)pentanoato de 1,1-dimetiletilo



Se añadió gota a gota una solución de fluoruro de tetra-n-butilamonio (1,0 M en THF; 7,0 ml, 7,0 mmol) durante 15 min a una solución agitada de 2-([1,1-dimetiletil](dimetil)silil]oxi)etil)-5-(4-yodofenil)-3-([4-(metiloxi)fenil]metil)oxi)pentanoato de 1,1-dimetiletilo (4,14 g, 6,33 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) a 0°C en nitrógeno. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente a la que la agitación se continuó durante 2 h. Los productos volátiles se evaporaron y el residuo se fraccionó entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 25% al 50%: ciclohexano) dando el *compuesto del título* (2,87 g, al 84%) como un aceite amarillo que era una mezcla de diastereómeros. CL/EM: 3,86 min; z/e 541, calculada (M+1) 541. RMN de ^1H (400 MHz: CDCl_3): 7,55-7,25 (4H), 6,90-6,75 (4H), 4,55-4,35 (2H), 3,80 (3H), 3,65 (3H), 2,90-2,45 (3H), 1,90-1,60 (4H), 1,35 (9H).

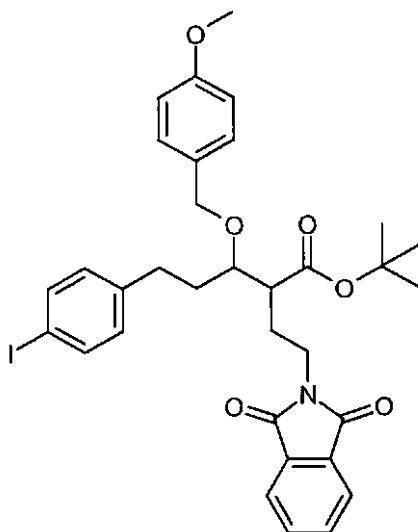
Intermedio 14 5-(4-yodofenil)-3-([4-(metiloxi)fenil]metil)oxi)-2-[(metilsulfonyl)oxi]etil)pentanoato de 1,1-dimetiletilo



Se añadió cloruro de metanosulfonyl (315 μl , 5,91 mmol) en una parte a una solución agitada de 2-(2-hidroxiethyl)-5-(4-yodofenil)-3-([4-(metiloxi)fenil]metil)oxi)pentanoato de 1,1-dimetiletilo (2,00 g, 3,70 mmol) y trietilamina (1,03 ml, 7,39 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora la mezcla en bruto se fraccionó entre una solución de ácido cítrico acuosa saturada (40 ml) y diclorometano (40 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se evaporó dando el *compuesto del título* (2,3 g, al 100%) como un aceite amarillo que era una mezcla de diastereómeros. CL/EM: 4,00 min; z/e 636, calculada (M+18) 636. RMN de ^1H (400 MHz: CDCl_3): 7,60-7,20 (4H), 6,90-6,75 (4H), 4,60-4,20 (5H), 3,80 (3H), 2,95 (3H),

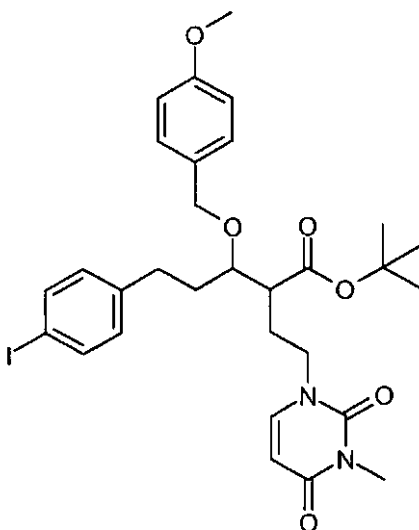
2,90-2,45 (3H), 2,10-1,70 (4H), 1,40 (9H).

Intermedio 15: 2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(4-yodofenil)-3-([4-(metiloxi)fenil]metil)oxi pentanoato de 1,1-dimetiletilo



- 5 Se añadió ftalimida de potasio (0,33 g, 2,2 mmol) en una parte a una solución agitada de 5-(4-yodofenil)-3-([4-(metiloxi)fenil]metil)oxi-2-[2-[(metilsulfonyl)oxi]etil]pentanoato de 1,1-dimetiletilo (1,15 g, 1,86 mmol) en dimetilformamida (6 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La solución resultante se calentó a 80°C, durante 1 h 45 min después se enfrió a temperatura ambiente. Los productos volátiles se evaporaron y el residuo se fraccionó entre diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se evaporó a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50%: ciclohexano) dando el *compuesto del título* (0,26 g, al 21%) como un aceite amarillo que era una mezcla de diastereoisómeros. CL/EM: 4,29 min; z/e 687, calculada (M+18) 687. RMN de ¹H (400 MHz: CDCl₃): 7,85 (2H), 7,70 (2H), 7,55-7,20 (4H), 6,90-6,75 (4H), 4,55-4,30 (2H), 3,80 (3H), 3,75 (1H), 3,65 (2H), 2,80-2,45 (3H), 2,10-1,50 (4H), 1,40 (9H).

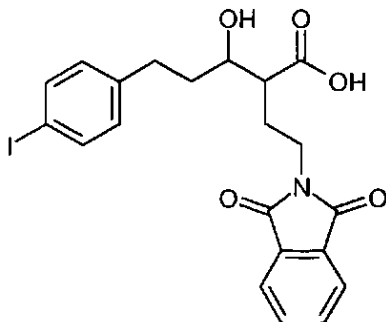
Intermedio 16 5-(4-yodofenil)-2-[2-(3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2H)-pirimidinil)etil]-3-([4-(metiloxi)fenil]metil)oxi pentanoato de 1,1-dimetiletilo



- 20 Se añadió 3-metil-2,4(1H,3H)-pirimidinadiona (0,28 g, 2,2 mmol) en una parte a una suspensión agitada de hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral; 80 mg, 2,0 mmol) en dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La suspensión resultante se agitó durante 5 minutos después se añadió una solución de 5-(4-yodofenil)-3-([4-(metiloxi)fenil]metil)oxi-2-[2-[(metilsulfonyl)oxi]etil]pentanoato de 1,1-dimetiletilo (1,15 g, 1,86 mmol) en dimetilformamida (3 ml) en una parte. La solución resultante se calentó a 80°C, durante 1 h 45 min después se enfrió a temperatura ambiente. Los productos volátiles se evaporaron y el residuo se fraccionó entre

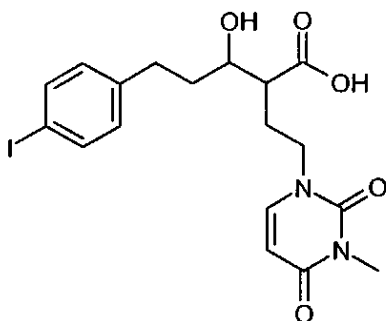
diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se evaporó a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (metanol al 10%: diclorometano) dando el *compuesto del título* (0,33 g, al 27%) como un aceite amarillo que era una mezcla de diastereómeros. CL/EM: 3,87 min; *z/e* 649, calculada (M+1) 649. RMN de ^1H (400 MHz: CDCl_3): 7,55 (2H), 7,25 (2H), 7,10 (1H), 6,90-6,75 (4H), 5,70 (1H), 4,40 (2H), 3,85-3,60 (6H), 3,75-2,45 (3H), 2,00-1,70 (4H), 1,40 (9H).

Intermedio 17 Ácido 2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4-yodofenil)pentanoico



Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) en una parte a una solución agitada de 2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(4-yodofenil)-3-([4-(metiloxi)fenil]metil)oxi)pentanoato de 1,1-dimetiletilo (261 mg, 0,390 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 45 min después los productos volátiles se evaporaron dando el *compuesto del título* (192 mg, al 100%) como un sólido amarillo que era una mezcla de diastereómeros. CL/EM: 3,32 min; *z/e* 493, calculada (M+1) 493. RMN de ^1H (400 MHz: CDCl_3): 7,85 (4H), 7,55 (2H), 6,95 (2H), 4,90 (1H), 3,80-3,50 (3H), 2,70-2,20 (3H), 1,85 (2H), 1,55 (2H).

Intermedio 18: Ácido 3-hidroxi-5-(4-yodofenil)-2-[2-(3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2H)-pirimidinil)etil]pentanoico

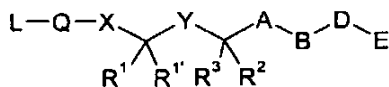


15

Preparado por una reacción análoga al intermedio 17. CL/EM: 2,85 min; *z/e* 473, calculada (M+1) 473.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o un derivado fisiológicamente funcional del mismo seleccionado de ésteres, amidas y carbamatos, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo en el que R⁴ es fenilo o pirimidinilo en cualquier caso opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, halógeno, alcoxi C₁₋₆, ciano, hidroxilo, nitro, amino, -N(CH₃)₂, -NHCO-alquilo C₁₋₆, -OCF₃, -CF₃, -COO-alquilo C₁₋₆, -OCHCF₂, -SCF₃, -CONR⁵R⁶, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂CH₃ o -SCH₃.
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o un derivado fisiológicamente funcional del mismo seleccionado de ésteres, amidas y carbamatos, sales y solvatos del mismo para usar en medicina.
8. Un compuesto según la reivindicación 7 o un derivado fisiológicamente funcional del mismo seleccionado de ésteres, amidas y carbamatos, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo para usar en el tratamiento de afecciones inflamatorias o trastornos autoinmunes.
9. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o un derivado fisiológicamente funcional del mismo seleccionado de ésteres, amidas y carbamatos, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de afecciones inflamatorias o trastornos autoinmunes.
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o un derivado fisiológicamente funcional del mismo seleccionado de ésteres, amidas y carbamatos, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para ello, y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos distintos.
11. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o un derivado fisiológicamente funcional del mismo seleccionado de ésteres, amidas y carbonatos, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo procedimiento que comprende:

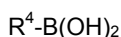
(A) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

en la que R¹, R^{1'}, y R³, representan cada uno H;

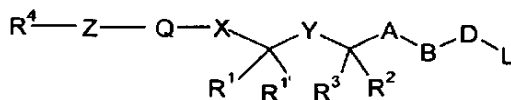
- A, B, D, E, X, Y, R² y Q son según se definen por la fórmula general (I) en la reivindicación 1; y L representa un grupo saliente;
- con un agente:



en el que R⁴ es según se define por la fórmula general (I) en la reivindicación 1;

- en presencia de un catalizador de metal noble y una base; o

(B) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII):



(VII)

en la que Q, X, Y, R¹, R^{1'}, R², R³, R⁴, A, B y D son según se definen previamente para fórmula (I), Z representa un enlace,

L representa un grupo saliente;

- con un compuesto H-E en condiciones básicas

en la que E es según se define en la fórmula general (I) en la reivindicación 1; o

- (C) llevando a cabo un procedimiento seleccionado a partir de los procedimientos (A) y (B) seguido por la interconversión de uno o más grupos funcionales.