

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 673**

51 Int. Cl.:
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 257/04 (2006.01)
C07D 213/79 (2006.01)
C07D 213/70 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05824420 .3**
96 Fecha de presentación: **15.11.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1817301**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.08.2007**

54 Título: **Potenciadores de receptores de glutamato**

30 Prioridad:
22.11.2004 US 630060 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2012

73 Titular/es:
**ELI LILLY AND COMPANY
LILLY CORPORATE CENTER
INDIANAPOLIS, IN 46285, US**

72 Inventor/es:
**AICHER, Thomas, Daniel;
CORTEZ, Guillermo, S.;
GROENDYKE, Todd, Michael;
KHILEVICH, Albert;
KNOBELSDORF, James, Allen;
MAGNUS, Nicholas, Andrew;
MARMSATER, Fredrik, Pehr;
SCHKERYANTZ, Jeffrey, Michael y
TANG, Tony, Pisal**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

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).

ES 2 378 673 T3

DESCRIPCIÓN

Potenciadores de receptores de glutamato

La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional de Estados Unidos con N° de serie 60/630.060 presentada el 22 de Noviembre de 2004.

- 5 La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, composiciones farmacéuticas del mismo y usos del mismo, así como procedimientos de preparación del mismo e intermedios del mismo.

Antecedentes de invención

10 El aminoácido excitador L-glutamato (a veces denominado en el presente documento simplemente glutamato) actúa de mediador a través de sus diversos receptores en casi toda la neurotransmisión excitadora dentro del sistema nervioso central (SNC) de mamíferos y se ha involucrado en numerosas rutas del sistema nervioso periférico (SNP). Los aminoácidos excitadores, entre ellos el glutamato, son de gran importancia fisiológica, desempeñando un papel en una diversidad de procesos neurológicos, fisiológicos y psiquiátricos, tales como plasticidad sináptica, control motor, respiración, regulación cardiovascular, percepción sensorial y respuestas emocionales.

15 El glutamato actúa a través de al menos dos tipos distintos de receptores. Un tipo se compone de los receptores ionotrópicos de glutamato (iGlu) que actúan como canales iónicos de apertura por ligando. Mediante la activación de los receptores iGlu, se considera que el glutamato regula la transmisión neuronal rápida dentro de la sinapsis de dos neuronas de conexión en el SNC. El segundo tipo general de receptor es el receptor "metabotrópico" de glutamato (mGlu) asociado a proteína G o segundo mensajero. Parece ser que ambos tipos de receptores no solamente actúan como mediadores de la transmisión sináptica normal a lo largo de las rutas excitadoras, sino que también participan en la modificación de las conexiones sinápticas durante el desarrollo y a lo largo de la vida. Schoepp, Bockaert y Sladeczek, Trends in Pharmacol. Sci., 11, 508 (1990); McDonald y Johnson, Brain Research Reviews, 15, 41 (1990).

20 Los receptores mGlu pertenecen a la familia de receptores acoplados a la proteína G (GPCR) de Clase C. Esta familia de GPCR, que incluye los receptores de detección de calcio, receptores GABA_B y receptores sensoriales, son únicos ya que los efectores se unen a la parte amino terminal de la proteína receptora transduciendo una señal mediante los segmentos transmembranales a la matriz intracelular a través de interacciones receptor/proteína G. Ozawa, Kamiya y Tsuzuski, Prog. Neurobio., 54, 581 (1998). Se ha demostrado que los receptores se localizan de un modo pre- y/o postsináptico en el que pueden regular la liberación de neurotransmisores, glutamato u otros neurotransmisores, o modular la respuesta postsináptica de los neurotransmisores, respectivamente.

30 Actualmente, hay ocho receptores mGlu que se han identificado de forma concluyente, clonado y presentado sus secuencias. Éstos se subdividen adicionalmente en base a la homología de sus secuencias de aminoácidos, su capacidad para efectuar determinados mecanismos de transducción de señales y sus propiedades farmacológicas conocidas. Ozawa, Kamiya y Tsuzuski, Prog. Neurobio., 54, 581 (1998). Por ejemplo, se sabe que los receptores mGlu del Grupo I, que incluyen el mGlu1 y el mGlu5, activan la fosfolipasa C (PLC) mediante las proteínas Gα dando como resultado de este modo una mayor hidrólisis de fosfoinosítidos y movilización intracelular del calcio. Hay varios compuestos que, según se ha informado, activan los receptores mGlu del Grupo I incluyendo DHPG, (+/-)-3,5-dihidroxifenilglicina. Schoepp, Goldworthy, Johnson, Salhoff y Baker, J. Neurochem., 63, 769 (1994); Ito, y col., Neurorep., 3, 1013 (1992). Los receptores mGlu del Grupo II consisten en dos receptores distintos, los receptores mGlu2 y mGlu3. Ambos receptores se acoplan negativamente a la adenilato ciclasa mediante la activación de la proteína G_i. Estos receptores se pueden activar mediante un compuesto selectivo de grupos tal como (1S,2S,5R,6S)-2-aminobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato. Monn, y col., J. Med. Chem., 40, 528 (1997); Schoepp, y col., Neuropharmacol., 36, 1 (1997). De forma análoga, los receptores mGlu del Grupo III, incluyendo mGlu4, mGlu6, mGlu7 y mGlu8, se acoplan negativamente a la adenilato ciclasa mediante G_{αi} y se activan potentemente mediante L-AP4 (ácido L-(+)-2-amino-4-fosfonobutírico). Schoepp, Neurochem. Int., 24, 439 (1994).

45 Debería señalarse que muchas de las herramientas farmacológicas disponibles no son ideales ya que tienen una reacción cruzada, no solamente en los receptores dentro de un grupo de receptores mGlu, sino que también a menudo tienen alguna actividad entre los grupos de los receptores mGlu. Por ejemplo, se cree que compuestos tales como 1S,3R-ACPD, ácido (1S,3R)-1-aminociclopentano-*trans*-1,3-dicarboxílico, activan todos los receptores mGlu del Grupo I, II y III dependiendo de la dosificación utilizada mientras que otros, tales como 1S,3S-ACPD, ácido (1S,3S)-1-aminociclopentano-*trans*-1,3-dicarboxílico, son más selectivos para los receptores del Grupo II (mGlu2/3) que para el Grupo I (mGlu1/5) o el Grupo III (mGlu4/6/7/8). Schoepp, Neurochem. Int., 24, 439 (1994). Hasta la fecha, hay muy pocos ejemplos de agentes selectivos para los receptores mGlu. Schoepp, Jane y Monn, Neuropharmacol., 38, 1431 (1999).

55 Resulta cada vez más claro que hay una asociación entre la modulación de los receptores de aminoácidos excitadores, que incluye el sistema glutamatérgico, a través de cambios en la liberación de glutamato o la alteración en la activación de receptores postsinápticos, y una diversidad de trastornos neurológicos, psiquiátricos y neuroinflamatorios. Por ejemplo, Monaghan, Bridges y Cotman, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 29, 365-402 (1989); Schoepp y Sacann, Neurobio. Aging, 15, 261-263 (1994); Meldrum y Garthwaite, Tr. Pharmacol. Sci., 11, 379-387

(1990). Las consecuencias médicas de tal disfunción de glutamato hacen del alivio de estos procedimientos neurológicos un objetivo terapéutico importante.

Los leucotrienos son potentes mediadores locales que desempeñan un papel importante en las respuestas inflamatorias y alérgicas que incluyen artritis, asma, psoriasis y enfermedad trombótica. Los leucotrienos son eicosanoides de cadena lineal producidos por la oxidación del ácido araquidónico mediante las lipoxigenasas en varios tipos de células que incluyen: eosinófilos, neutrófilos, mastocitos, leucocitos y macrófagos. Actualmente, hay dos receptores GPCR establecidos de Clase A para los cisteinil-leucotrienos (CysLT1 y CysLT2) que activan los leucotrienos LTC₄, LTD₄ y LTE₄, actuando como mediadores de sus efectos proinflamatorios. Cada uno de los receptores CysLT tiene distintas distribuciones tisulares y asociaciones con respuestas fisiológicas. También, el leucotrieno LTD₄ tiene una mayor afinidad por el receptor CysLT1 que los otros leucotrienos. Back, M. Life Sciences 71, 611-622, (2002). Los leucotrienos, especialmente LTD₄ y su receptor CysLT1, se han involucrado en la patogénesis de enfermedades de las vías respiratorias y alérgicas tales como el asma por contribución a la broncoconstricción, secreción mucosa y migración de eosinófilos. De esta manera, se ha mostrado que los leucotrienos desempeñan un papel importante en la patología del asma. Se ha proporcionado una prueba rigurosa para el papel de los leucotrienos en el asma mediante varios ensayos clínicos fundamentales en los que antagonistas del receptor LTD₄ administrados por vía oral producen un claro beneficio terapéutico en pacientes con asma. Estos beneficios incluyen reducción en el uso de terapias clásicas para el asma tales como corticosteroides. Kemp, J.P., Amer. J. Resp. Medi. 2, 139-156, (2003).

Numerosas investigaciones también confirman la importancia de los leucotrienos en trastornos alérgicos. De esta manera, después de una provocación alérgica, se detectó un marcado aumento en la concentración de LT en el fluido de lavado nasal de pacientes con rinitis alérgica tanto en la fase temprana como en la fase tardía. Creticos, P.S., S.P. Peters, N.F. Adkinson, R.M. Naclerio, E.C. Hayes, P.S. Norman, L.M. Lichtenstein, N. Eng. J. Med. 310:1626 (1984). Además, el tratamiento con antihistaminas clínicamente eficaces, tales como azelastina, ha mostrado una reducción en la formación de cisteinil-leucotrienos, que establece una relación correlativa de los síntomas de reacción alérgica con el grado de formación del leucotrieno y, de esta manera, una activación del receptor CysLT. Achterrath-Tuckermann, U., Th. Simmet, W. Luck, I. Szelenyi, B. A. Peskar, Agents and Actions 24:217, 1988; Shin, M. H., F. M. Barody, D. Proud, A. Kagey-Sobotka, L. M. Lichtenstein, M. Naclerio, Clin. Exp. Allergy 22:289, 1992.

La patente de Estados Unidos Nº 6.194.432 B1 desvela un procedimiento para el uso de fármacos antagonistas de leucotrieno para prevenir y tratar dolores de cabeza primarios recurrentes que incluyen la migraña.

La patente de Estados Unidos Nº 5.977.177 desvela que ciertos compuestos derivados de fenilo sustituido son moduladores de la endotelina y, como tales, son útiles en el tratamiento de muchas afecciones diferentes que incluyen el asma.

La patente de Estados Unidos Nº 4.853.398 desvela que ciertos compuestos derivados del benceno son antagonistas selectivos de los leucotrienos y, como tales, son útiles en el tratamiento de trastornos alérgicos que incluyen el asma.

La solicitud de patente Europea Nº EP 28063 A1 y la solicitud de patente del Reino Unido Nº GB 2058785 desvelan que determinados compuestos derivados del fenol son antagonistas de la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia y, como tales, son útiles en el tratamiento del asma, fiebre del heno y afecciones cutáneas.

Brown, F. J. y col., J. Med Chem. 32, p. 807-826 (1989) desvela que ciertos compuestos derivados de la hidroxiacetofenona son antagonistas de los leucotrienos y, como tales, desempeñan un papel en el tratamiento del asma.

La publicación de la solicitud de patente Internacional Nº WO 2001056990 A2 y la Patente de Estados Unidos Nº 6.800.651 B2 desvelan que ciertos compuestos derivados de la piridina son potenciadores de la función del receptor metabotrópico de glutamato, específicamente; potenciadores de la función del receptor mGlu2 y, como tales, son útiles en el tratamiento de muchas afecciones diferentes, entre ellas la ansiedad y la migraña.

La publicación de la solicitud de patente Internacional Nº WO 2004018386 y Pinkerton, A. B. y col Bioorg. Med Chem. Lett., 14, p.5329-5332 (2004) desvelan que ciertos compuestos derivados de la acetofenona son potenciadores de la función del receptor de glutamato, específicamente; potenciadores de la función del receptor de mGlu2 y, como tales, son útiles en el tratamiento de muchas afecciones diferentes, entre ellas ansiedad, esquizofrenia y migraña.

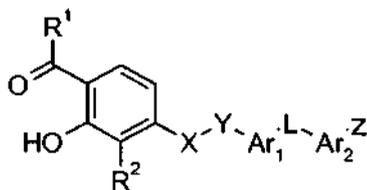
Recientemente, Pinkerton, A. B. y col., Bioorg. Med. Chem. Lett., 14, p. 5867-5872 (2004) desvelan que determinados compuestos derivados de 4-tiopiridil acetofenona son potenciadores de la función del receptor de glutamato, específicamente; potenciadores de la función del receptor mGlu2 y, como tales, pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del SNC que incluyen ansiedad, esquizofrenia y epilepsia.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I que son potenciadores del receptor mGlu2 y antagonistas del receptor CysLT1. Como tales, los compuestos de fórmula I proporcionarían un medio para tratar

trastornos asociados con glutamato o leucotrienos. Además, se espera que en los trastornos con un componente glutamato y leucotrieno al comienzo, propagación y/o síntomas, los compuestos de fórmula I proporcionen un tratamiento eficaz para el paciente. Las consecuencias médicas de tal disfunción de glutamato hacen del alivio de estos procedimientos neurológicos un objetivo terapéutico importante.

5 **Sumario de la invención**

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



I

en la que

R¹ es metilo o etilo;

10 R² se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, flúor, cloro, yodo, fenilo, 4-fluorofenilo, trifluorometilo, CN, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, 2-tiazolilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, y 4-piridinilo;

X se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, SO₂, NH y NCH₃;

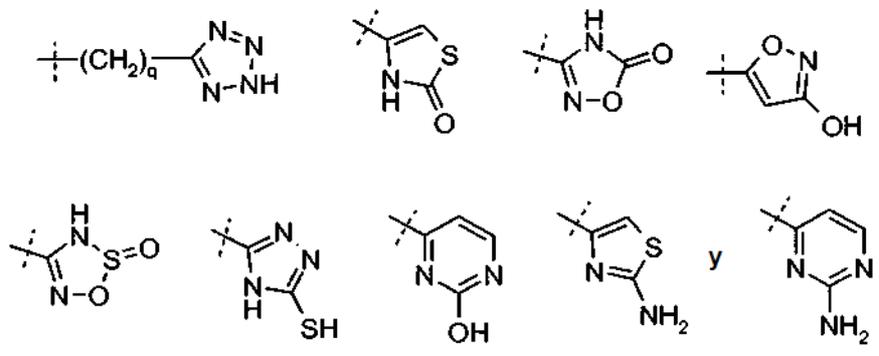
Y es metileno;

Ar₁ es fenileno o 1,2,4-oxadiazol-3,5-diilo;

15 Ar₂ se selecciona entre el grupo que consiste en fenileno, fluorofenileno, metoxifenileno y piridindiilo;

L se selecciona entre el grupo que consiste en CH₂, CHCH₃, CH(OH), CH(F), CHN₃, CH(OCH₃), CHNH₂, CHNH(C=O)CH₃, CHNH(SO₂)CH₃, C=O, y CH=CH₂;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en (CH₂)_nCOOH,



20 n es 0; y
q es 0; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas novedosas, que comprenden un compuesto de fórmula I y un diluyente farmacéuticamente aceptable.

25 Debido a que los compuestos de fórmula I son potenciadores del receptor mGlu₂, los compuestos de fórmula I son útiles para el tratamiento de una diversidad de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de glutamato, que incluyen: trastornos neurológicos agudos y psiquiátricos tales como déficit cerebral posterior a la revascularización quirúrgica cardiaca e injerto, apoplejía, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo craneal, hipoxia perinatal, paro cardiaco, daño neuronal hipoglucémico, demencia (incluyendo demencia inducida por el SIDA), enfermedad de Alzheimer, Corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, lesión ocular, retinopatía, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos, espasmo muscular y trastornos asociados con la espasticidad muscular, entre ellos temblores, epilepsia, convulsiones, migraña (incluyendo dolor de cabeza por migraña), incontinencia urinaria, tolerancia a sustancias, síndrome de abstinencia de sustancias (incluyendo sustancias tales como opiáceos, nicotina, productos del tabaco, alcohol, benzodiacepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etcétera.), psicosis, esquizofrenia, ansiedad (incluyendo trastorno de ansiedad generalizada, trastornos de pánico y trastorno compulsivo obsesivo), trastornos anímicos (incluyendo depresión, manía, trastornos bipolares), neuralgia del trigémino, pérdida auditiva, acúfenos, degeneración macular del ojo, emesis, edema cerebral, dolor (incluyendo estados de dolor agudo y crónico, dolor severo, dolor intratable, dolor neuropático y dolor postraumático), discinesia tardía, trastornos del sueño (incluyendo

narcolepsia), trastorno de déficit de atención/hiperactividad y trastorno de conducta.

De los trastornos anteriores, el tratamiento de la migraña, ansiedad, esquizofrenia y epilepsia son de particular importancia.

5 En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento de la migraña.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento de la ansiedad. Son trastornos de ansiedad particularmente preferidos el trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico y el trastorno obsesivo compulsivo.

10 En otra realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento de esquizofrenia.

En aún otra realización preferida, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados a la disfunción de glutamato.

15 En aún otra realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para uso como un medicamento.

En aún otra realización preferida, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la migraña.

20 En aún otra realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados a la disfunción de glutamato que contiene como un ingrediente activo un compuesto de fórmula I.

En aún otra realización preferida la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento de la epilepsia.

25 Debido a que tales potenciadores, incluyendo los compuestos de fórmula I, modulan positivamente la respuesta del receptor metabotrópico de glutamato al glutamato, es una ventaja que los procedimientos presentes utilicen glutamato endógeno.

30 Debido a que tales potenciadores modulan positivamente la respuesta del receptor metabotrópico de glutamato a los agonistas de glutamato, se entiende que la presente invención se extiende al tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de glutamato mediante la administración de una cantidad eficaz de un potenciador metabotrópico de glutamato, que incluye los compuestos de fórmula I, junto con una cantidad potenciada de un agonista del receptor metabotrópico de glutamato. Tal combinación puede ser ventajosa ya que puede aumentar la actividad y selectividad de un agonista de los receptores metabotrópicos de glutamato, en particular un potenciador de los receptores mGlu2.

35 Debido a que muchos de los compuestos de fórmula I son antagonistas del receptor CysLT1, muchos de los compuestos de fórmula I son útiles para el tratamiento de una diversidad de trastornos mediados por uno o más leucotrienos tales como los trastornos inflamatorios y alérgicos asociados con la mediación de leucotrieno que incluyen la enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome inflamatorio intestinal, artritis, asma, psoriasis y enfermedad trombótica.

40 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en una diversidad de trastornos mediados por uno o más leucotrienos. Es decir, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o composición farmacéutica del mismo para el tratamiento de trastornos inflamatorios y alérgicos asociados con la mediación de leucotrieno.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento de asma.

45 En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Descripción detallada de la invención

50 La presente invención proporciona compuestos para su uso en la potenciación de los receptores metabotrópicos de glutamato, en particular los receptores mGlu2. En la presente invención se administra un potenciador de receptores metabotrópicos de glutamato 2, que incluye un compuesto de fórmula I, que modula positivamente el efecto del glutamato o de los agonistas de glutamato en el sujeto receptor.

Antes de describir la presente invención con mayor detalle, se entiende que la invención en su sentido más amplio no se limita a realizaciones particulares descritas en el presente documento, ya que variaciones de las realizaciones particulares descritas en el presente documento están dentro del alcance de la invención reivindicada.

- 5 De esta manera, son compuestos útiles en la presente invención aquellos que son potenciadores de los receptores metabotrópicos de glutamato, particularmente, aquellos que potencian los efectos del glutamato y los agonistas de glutamato en los receptores metabotrópicos de glutamato mGlu2, e incluso más particularmente, aquellos que potencian los efectos del glutamato y de los agonistas de glutamato en los receptores mGlu2.

Los compuestos de fórmula I potencian la función de los receptores de glutamato. Específicamente, los compuestos de fórmula I son potenciadores del receptor mGlu2.

- 10 Los compuestos de fórmula I en la presente invención también incluyen aquellos que son moduladores de los receptores de leucotrieno, particularmente, aquellos que antagonizan el receptor CysLT1.

Como se usa en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados indicados:

- 15 El término "alquilo C1-C5" se refiere a un alquilo de cadena lineal o ramificada de uno a cinco átomos de carbono, e incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y similares. Valores particulares de "alquilo C1-C5" son metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

El término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático monovalente. Dentro del significado de "alquilo" está el término "alquilo C1-C3".

El término "alquilo C1-C3" se refiere a un alquilo de cadena lineal o ramificada de uno a tres átomos de carbono e incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo y similares.

- 20 El término "alquilo C1-C5 sustituido" se refiere a un alquilo de cadena lineal o ramificada de uno a cinco átomos de carbono e incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo y pentilo de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, azido, alcoxi, aciloxi, carboxi, alcoxycarbonilo, amido, amido sustituido, amino, acilamino, sulfonilamido, sulfonamida, fenilo, fenilo sustituido, fenoxi, fenoxi sustituido, benciloxi, benciloxi sustituido, piridilo, piridilo sustituido, tienilo, y tienilo sustituido.

- 25 El término "alcanodiil C1-C5" se refiere a un alquilo divalente de cadena lineal o ramificada de uno a cinco átomos de carbono e incluye metileno y etano-1,1-diilo.

- 30 El término "alcanodiil C1-C5 sustituido" se refiere a un alquilo divalente de cadena lineal o ramificada de uno a cinco átomos de carbono, e incluye metileno con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, flúor, azido, metoxi, amino, acetilamino y metilsulfonamida. Valores particulares de "alcanodiil C1-C5 sustituido" son CH(OH), CH(F), CHN₃, CH(OCH₃), CHNH₂, CHNH(C=O)CH₃, CHNH(SO₂)CH₃.

El término "alcanodiil C1-C3" se refiere a un alquilo divalente de cadena lineal o ramificada de uno a tres átomos de carbono e incluye metileno.

- 35 El término "alcanodiil C1-C3 sustituido" se refiere a un alquilo de cadena lineal o ramificada de uno a tres átomos de carbono e incluye metileno, con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, azido, alcoxi, aciloxi, carboxi, alcoxycarbonilo, amido, amido sustituido, amino, acilamino, sulfonilamido, sulfonamida, fenilo, fenilo sustituido, piridilo, piridilo sustituido, tienilo y tienilo sustituido.

El término "halógeno o halo" se refiere a cloro, flúor, bromo o yodo.

- 40 El término "fluoruro de alquilo C1-C3" se refiere a una cadena de alquilo de uno a tres átomos de carbono sustituido con uno o más átomos de flúor e incluye fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo y similares. Un valor particular de "fluoruro de alquilo C1-C3" es trifluorometilo.

El término "alcoxi" se refiere a un alquilo de cadena lineal o ramificada unido a un átomo de oxígeno. Dentro del significado de "alcoxi" está el término "alcoxi C1-C4".

- 45 El término "alcoxi C1-C4" se refiere a un alquilo de cadena lineal o ramificada de uno a cuatro átomos de carbono unidos a un átomo de oxígeno e incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, t-butoxi y similares.

El término "alcoxi sustituido" se refiere a un alquilo de cadena lineal o ramificada unido a un átomo de oxígeno con entre 1 y 3 sustituyentes. Dentro del significado de "alcoxi sustituido" está el término "alcoxi C1-C4 sustituido".

- 50 El término "alcoxi C1-C4 sustituido" se refiere un alquilo de cadena lineal o ramificada de uno a cuatro átomos de carbono unidos a un átomo de oxígeno e incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, t-butoxi y similares, con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alcoxi, carboxi, amido, amido sustituido, amino, acilamino, sulfonilamido, sulfonamida, fenilo y fenilo sustituido; y

cuando uno o más de los sustituyentes es hidroxilo, halógeno, alcoxi, amino, acilamino y sulfonamida, entonces aquellos sustituyentes no se unen al mismo carbono como el átomo de oxígeno del alcoxi.

El término "cicloalquilo C3-C7" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado de tres a siete átomos de carbono e incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

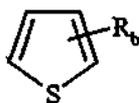
- 5 El término "cicloalquilalquilo C4-C8" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado de tres a siete átomos de carbono unidos al punto de sustitución mediante un radical hidrocarburo saturado divalente no sustituido de cadena lineal o de cadena ramificada de al menos 1 átomo de carbono e incluye, ciclopropilmetilo, ciclopropil-2-propilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo y similares.

- 10 Los términos "fenilo y fenilo sustituido" o "fenileno y fenileno sustituido" se refieren al radical monovalente o divalente, respectivamente, de fórmula



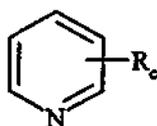
- 15 en el que R_a es de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, alcoxi, alcoxi sustituido, halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo, amido, amido sustituido, amino, acilamino, sulfonilamido, sulfonamida, ciano, nitro, fenilo y fenilo sustituido. Valores particulares de R_a son hidrógeno, metoxi y flúor.

Los términos "tiofenilo y tiofenilo sustituido" o "tiofendiilo y tiofendiilo sustituido" se refieren, al radical monovalente o divalente, respectivamente, de fórmula



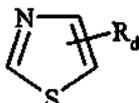
- 20 en el que R_b es 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, alcoxi, alcoxi sustituido, halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo, amido, amido sustituido, amino, acilamino, sulfonilamido, sulfonamida, ciano, nitro, fenilo y fenilo sustituido. Un valor particular de R_b es hidrógeno.

Los términos "piridinilo y piridinilo sustituido" o "piridindiilo y piridindiilo sustituido" se refieren al radical monovalente o divalente, respectivamente, de fórmula



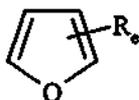
- 25 en el que R_c es de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, alcoxi, alcoxi sustituido, halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo, amido, amido sustituido, amino, acilamino, sulfonilamido, sulfonamida, ciano, nitro, fenilo y fenilo sustituido. Un valor particular de R_c es hidrógeno.

- 30 Los términos "tiazolilo y tiazolilo sustituido" o "tiazoldiilo y tiazoldiilo sustituido" se refieren al radical monovalente o divalente, respectivamente, de fórmula



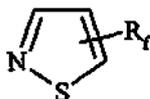
- 35 en el que R_d es 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, alcoxi, alcoxi sustituido, halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo, amido, amido sustituido, amino, acilamino, sulfonilamido, sulfonamida, ciano, nitro, fenilo y fenilo sustituido. Un valor particular de R_d es hidrógeno.

Los términos "furanilo y furanilo sustituido" o "furandiilo y furandiilo sustituido" se refieren al radical monovalente o divalente, respectivamente, de fórmula



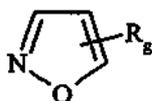
- 5 en el que R_e es 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, alcoxi, alcoxi sustituido, halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo, amido, amido sustituido, amino, acilamino, sulfonilamido, sulfonamida, ciano, nitro, fenilo y fenilo sustituido. Un valor particular de R_e es hidrógeno.

Los términos "isotiazolilo e isotiazoilo sustituido" o "isotiazoldiilo e isotiazoldiilo sustituido" se refieren al radical monovalente o divalente, respectivamente, de fórmula



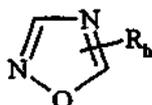
- 10 en el que R_f es 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, alcoxi, alcoxi sustituido, halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo, amido, amido sustituido, amino, acilamino, sulfonilamido, sulfonamida, ciano, nitro, fenilo y fenilo sustituido. Un valor particular de R_f es hidrógeno.

Los términos "isoxazolilo e isoxazolilo sustituido" o "isoxazoldiilo e isoxazoldiilo sustituido" se refieren al radical monovalente o divalente, respectivamente, de fórmula



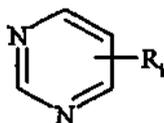
- 15 en el que R_g es 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, alcoxi, alcoxi sustituido, halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo, amido, amido sustituido, amino, acilamino, sulfonilamido, sulfonamida, ciano, nitro, fenilo y fenilo sustituido. Un valor particular de R_g es hidrógeno.

- 20 Los términos "1,2,4-oxadiazolilo y 1,2,4-oxadiazolilo sustituido" o "1,2,4-oxadiazol-3,5-diilo" refieren a un radical monovalente o a un radical divalente carente de R_h , respectivamente, de fórmula



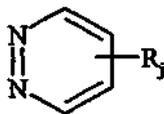
- 25 en el que R_h se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, alcoxi, alcoxi sustituido, halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo, amido, amido sustituido, amino, acilamino, sulfonilamido, sulfonamida, ciano, nitro, fenilo y fenilo sustituido. Un valor particular de R_h es hidrógeno.

Los términos "pirimidinilo y pirimidinilo sustituido" o "pirimidindiilo y pirimidindiilo sustituido" se refieren a un radical monovalente o divalente, respectivamente, de fórmula



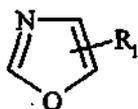
- 30 en el que R_i es de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, alcoxi, alcoxi sustituido, halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo, amido, amido sustituido, amino, acilamino, sulfonilamido, sulfonamida, ciano, nitro, fenilo y fenilo sustituido. Un valor particular de R_i es hidrógeno.

Los términos "piridazinilo y piridazinilo sustituido" o "piridazindiilo y piridazindiilo sustituido" se refieren a un radical monovalente o divalente, respectivamente, de fórmula



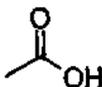
5 en el que R_j es de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, alcoxi, alcoxi sustituido, halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo, amido, amido sustituido, amino, acilamino, sulfonilamido, sulfonamida, ciano, nitro, fenilo y fenilo sustituido. Un valor particular de R_j es hidrógeno.

Los términos "oxazolilo y oxazolilo sustituido" o "oxazolidiilo y oxazolidiilo sustituido" se refieren a un radical monovalente o divalente, respectivamente, de fórmula

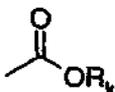


10 en el que R_1 es 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, alcoxi, alcoxi sustituido, halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo, amido, amido sustituido, amino, acilamino, sulfonilamido, sulfonamida, ciano, nitro, fenilo y fenilo sustituido. Un valor particular de R_1 es hidrógeno.

El término "carboxi" se refiere a un radical de fórmula

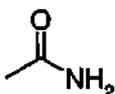


15 El término "alcoxycarbonilo" se refiere a un radical de fórmula



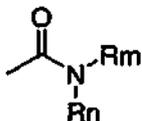
en el que R_k se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, fenilo y fenilo sustituido. Valores particulares de R_k son metilo y etilo.

El término "amido" se refiere a un radical de fórmula



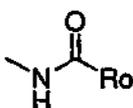
20

El término "amido sustituido" se refiere a un radical de fórmula



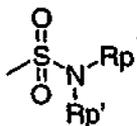
25 en el que R_m se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo y R_n se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, fenilo y fenilo sustituido. Un valor particular para R_m es metilo. Los valores particulares para R_n son hidrógeno y metilo.

El término "acilamino" se refiere a un radical de fórmula



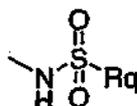
en el que R_o se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, fenilo y fenilo sustituido. Un valor particular de R_o es metilo.

El término "sulfonilamido" se refiere a un radical de fórmula



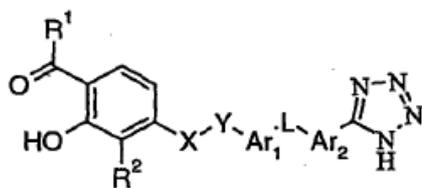
- 5 en el que R_p se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, fenilo y fenilo sustituido; y $R_{p'}$ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo. Un valor particular para R_p es metilo. Los valores particulares para $R_{p'}$ son hidrógeno y metilo.

El término "sulfonamida" se refiere a un radical de fórmula

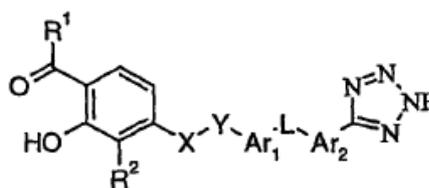


en el que R_q se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, fenilo y fenilo sustituido. Un valor particular de R_q es metilo.

- 10 Como es inmediatamente obvio para los expertos en la materia, los compuestos de fórmula I pueden existir como tautómeros. En el que existe el tautómero, cada forma tautomérica y mezclas de la misma, se contemplan como incluidas en la presente invención. Cuando se da cualquier referencia en esta solicitud a uno de los tautómeros específicos de los compuestos de fórmula I, se entiende que abarca cada forma tautomérica y mezclas de la misma. Por ejemplo, en el que el grupo Z es tetrazolilo, existe un compuesto de fórmula I como tautómero I y tautómero II.
- 15 Como tal, se entiende que cualquier referencia a un compuesto de fórmula I en el que el grupo Z es tetrazolilo como tautómero I abarca el tautómero II así como las mezclas de tautómero I y tautómero II.



Tautómero I



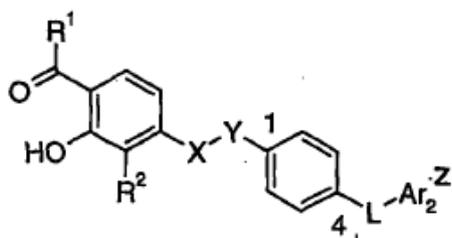
Tautómero II

- 20 Se entiende que los compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros. Todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos, se contemplan en la presente invención. En el que se identifican las estereoquímicas específicas en esta solicitud, las denominaciones Cahn-Ingold-Prelog de (*R*)- y (*S*)- y la denominación *cis*- y *trans*- de estereoquímica relativa se usan para referirse a isómeros específicos y estereoquímica relativa. Las rotaciones ópticas conocidas se designan como (+) y (-) para dextrógiro y levógiro, respectivamente. En el que se resuelve un compuesto quiral en sus enantiómeros, pero no se determinan las configuraciones absolutas, los isómeros se denominan isómero 1, isómero 2, etcétera.

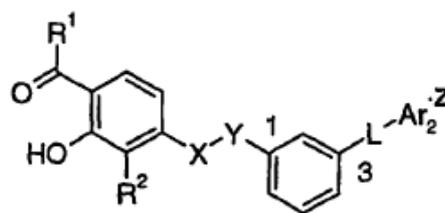
- 25 Se pueden preparar estereoisómeros específicos mediante síntesis estereoespecífica empleando materiales de partida enantioméricamente puros o enriquecidos. Los estereoisómeros específicos de los materiales de partida o de los compuestos de fórmula I se pueden resolver mediante técnicas bien conocidas en la técnica, tales como aquellas encontradas en Stereochemistry of Organic Compounds, E. I. Eliel y S. H. Wilen (Wiley 1994) y Enantiomers, Racemates, y Resolutions, J. Jacques, A. Collet, y S. H. Wilen (Wiley 1991), que incluyen cromatografía en fase quiral estacionaria, resoluciones enzimáticas, o cristalización fraccionada o cromatografía de diastereómeros formados con este propósito, tales como sales diastereoméricas.
- 30

Mientras que todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos, se contemplan dentro de la presente invención, realizaciones preferidas son enantiómeros sencillos y diastereómeros sencillos.

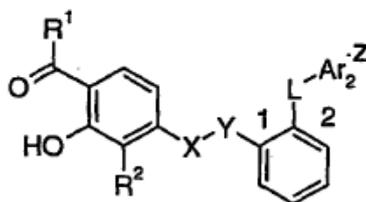
- 35 "Ar₁" se refiere a fenileno o 1,2,4-oxadiazol-3,5-diilo. "Ar₂" se refiere a fenileno, fluorofenileno, metoxifenileno o piridindiilo. Se entiende que Ar₁ y Ar₂ siendo al menos dos radicales pueden unirse en una posición regioisomérica 1-2, 1-3 o 1-4 dependiendo de la naturaleza del anillo y del número y posición de los sustituyentes. Se entiende adicionalmente que la presente invención abarca todas las combinaciones regioisoméricas posibles de unión a Ar₁ y Ar₂. Por ejemplo, en el que Ar₁ es fenileno existen tres posibles regioisómeros, denominados 1-2 (*orto* u *o*-), 1-3 (*meta* o *m*-) y 1-4 (*para* o *p*-), todos los que se abarcan en la presente invención por un compuesto de fórmula I en el que Ar₁ es fenileno.
- 40



Fórmula I
1-4, para o p-



Fórmula I
1-3, meta o m-



Fórmula I
1-2, orto u o-

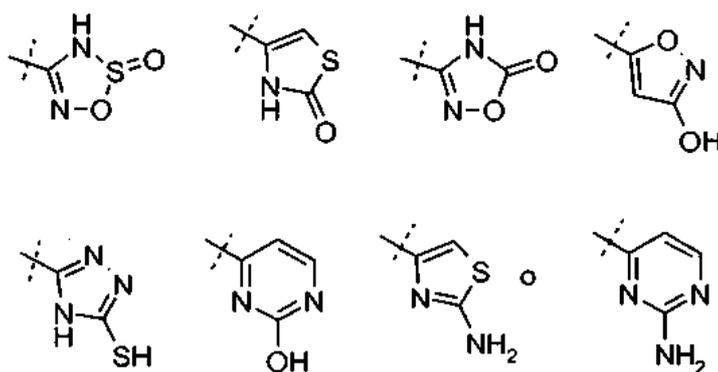
- El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición que existe en conjunto con la porción ácida y/o básica de un compuesto de fórmula I. Tales sales incluyen las sales farmacéuticamente aceptables relacionadas en Hybook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection y Use, P. H. Stahl y C. G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, New York, 2002 que son conocidas por los expertos en la materia. Las sales farmacéuticamente aceptables que son de adición ácida se forman cuando un compuesto de fórmula I y los intermedios descritos en el presente documento que contienen una funcionalidad básica se hacen reaccionar con un ácido farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables empleados comúnmente para formar tales sales de adición ácida incluyen ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, nítrico, ácidos sulfúrico o fosfórico y ácidos orgánicos tales como el acético, cítrico, esílico, fumárico, glicólico, glucurónico, glutárico, láctico, maleico, málico, mandélico, mesílico, napadesílico, oxálico, succínico, tartárico, salicílico, o-acetoxibenzoico, o p-toluenosulfónico. Las sales farmacéuticamente aceptables que son de adición básica se forman cuando un compuesto de fórmula I y los intermedios descritos en el presente documento que contienen una funcionalidad ácida se hacen reaccionar con una base farmacéuticamente aceptable. Las bases farmacéuticamente aceptables comúnmente empleadas para formar sales de adición básica incluyen bases orgánicas tales como amoniaco, arginina, benetamina, benzatina, bencilamina, betaína, butilamina, colina, dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, etilendiamina, glucosamina, imidazol, lesina, piperazina, procaína y bases inorgánicas tales como calcio, potasio, sales de hidróxido de sodio y cinc, carbonato o bicarbonato y similares.
- Además de sales farmacéuticamente aceptables, se incluyen otras sales en la invención. Pueden servir como intermedios en la purificación de los compuestos o en la preparación de otros, por ejemplo sales de adición ácida, farmacéuticamente aceptables, o son útiles para la identificación, caracterización o purificación.

- El término "grupo protector o Pg," como se usa en el presente documento, se refiere a aquellos grupos que pretenden proteger o bloquear grupos funcionales de reacciones no deseables durante los procedimientos sintéticos. En el caso de un grupo funcional amino o hidroxilo, el grupo protector adecuado usado dependerá de las condiciones que se emplearán en etapas de reacción posteriores en las que se requiere protección. Por ejemplo, se puede desear el empleo de protección de grupos funcionales múltiples, tales como amino e hidroxilo y controlar su protección y desprotección independientemente. Se desvelan grupos protectores amino e hidroxilo usados comúnmente en Protective Groups In Organic Syntheses, T.W. Greene y P.G.M. Wuts 3rd Ed. (John Wiley & Sons, New York (1999)). Los grupos protectores amino adecuados incluyen grupos acilo tales como formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, t-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, ftalilo, o-nitrofenoxiacetilo, alfa-clorobutirilo, benzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-bromobenzoilo, 4-nitrobenzoilo y similares; grupos sulfonilo tales como bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo y similares, grupos formadores de carbamato tales como benciloxicarbonilo, p-clorobenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo, p-bromobenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenciloxicarbonilo, 1-(p-bifenilil)-1-metiloxicarbonilo, alfa, alfa-dimetil-3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, bencihidroxiloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, etoxicarbonilo,

5 metoxicarbonilo, aliloxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, fenoxycarbonilo, 4-nitrofenoxycarbonilo, fluorenil-9-metoxicarbonilo, ciclopentiloxycarbonilo, adamantiloxycarbonilo, ciclohexiloxycarbonilo, feniltiocarbonilo y similares; grupos alquilo tales como bencilo, trifenilmetilo, benciloximetilo y similares; y grupos sililo tales como trimetilsililo y similares. Grupos protectores amino adecuados referidos son acetilo, metiloxycarbonilo, benzoílo, pivaloílo, aliloxycarbonilo, *t*-butilacetilo, bencilo, *t*-butiloxycarbonilo (Boc) y benciloxycarbonilo (Cbz). Los grupos protectores hidroxilo adecuados incluyen éteres tales como los de metoximetilo, 1-etoxietilo, *terc*-butilo, alilo, bencilo, tetrahidropiraniilo y similares; éteres de sililo tales como los de trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, *terc*-butildimetilsililo y similares; ésteres tales como formiato, acetato, pivaloato, benzoato y similares; y sulfonatos tales como mesilato, bencilsulfonato, tosilato y similares. Los grupos protectores hidroxilo adecuados preferentes son acetilo, trimetilsililo, triisopropilsililo, *terc*-butildimetilsililo y bencilo.

10 Como en el caso de cualquier grupo de compuestos farmacéuticamente activos, algunos grupos son preferidos en la solicitud de su aplicación final. Realizaciones preferidas para un compuesto de fórmula I de la presente invención se dan más adelante.

- Se prefieren compuestos en los que R¹ es metilo.
- 15 Se prefieren compuestos en los que R² es metilo, propilo, trifluorometilo, o cloro.
- Se prefieren compuestos en los que X es O.
- Se prefieren compuestos en los que Ar₁ es fenileno.
- Se prefieren compuestos en los que Ar₂ es fenileno.
- Se prefieren compuestos en los que Ar₂ es fenileno o piridindiilo. Incluso son más preferidos compuestos en los que Ar₂ es piridindiilo unido en la posición 1-4 o 1-3.
- 20 Se prefieren compuestos en los que Ar₁ es fenileno.
- Se prefieren compuestos en los que Ar₂ es piridindiilo.
- Se prefieren compuestos en los que Ar₂ está unido en la posición 1-4. Se prefieren compuestos en los que Ar₂ está unido en la posición 1-3.
- 25 Se prefieren compuestos en los que Ar₁ está unido en la posición 1-3 o en la posición 1-4.
- Se prefieren compuestos en los que L es -CH(OH)-, -CH(F)- o -CH₂-.
- Se prefieren compuestos en los que Z es



30 Son más preferidos compuestos en los que Z es



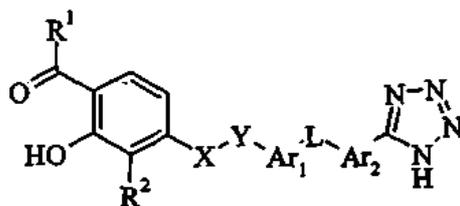
Incluso son más preferidos compuestos en los que Z es



5 Se prefiere un compuesto de fórmula I seleccionado del grupo que consiste en ácido (+)-3- {[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzoico (isómero 1) y ácido (-)-3- {[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzoico (isómero 2). Es más preferido un compuesto de fórmula I que es ácido 3- {[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(S)-hidroximetil}-benzoico.

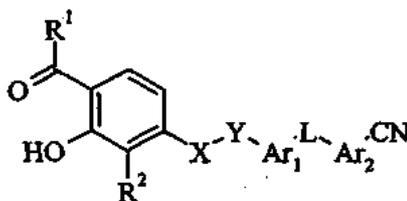
Realizaciones adicionales de la invención incluyen un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende

(A) para un compuesto de fórmula I en la que Z es tetrazolilo,



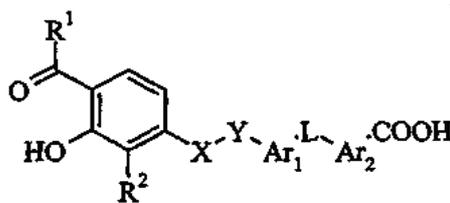
I, Z es tetrazolilo

10 cicloadición de un compuesto de fórmula II en la que R¹⁰ es ciano con un reactivo azida;



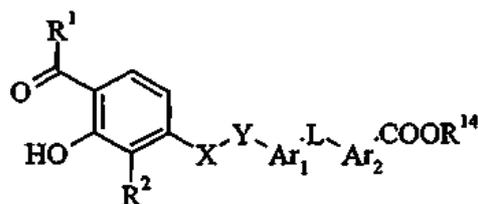
II, R¹⁰ es ciano

(B) para un compuesto de fórmula I en la que Z es COOH,



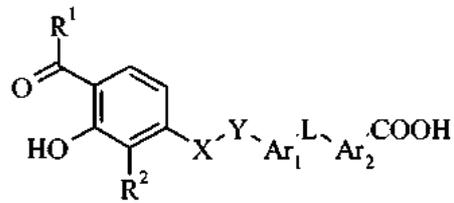
I, Z es COOH

15 hidrólisis de un compuesto de fórmula II en la que R¹⁰ es COOR¹⁴ y R¹⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C1-C5, fenilo y bencilo;



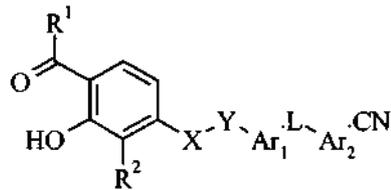
II, R¹⁰ es COOR¹⁴

(C) para un compuesto de fórmula I en la que Z es COOH,



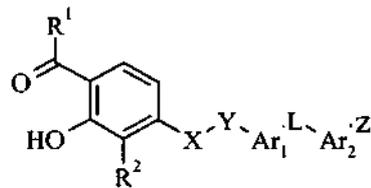
I, Z es COOH

hidrólisis de un compuesto de fórmula II en la que R¹⁰ es ciano; y



II, R¹⁰ es ciano

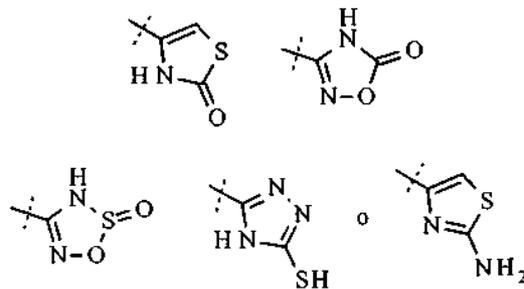
(D) para un compuesto de fórmula I



I

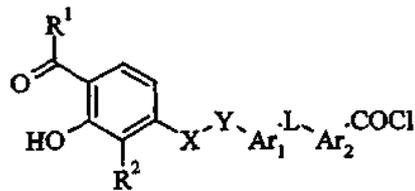
5

en la que Z es



10

ciclocondensación de un compuesto de fórmula II en la que R¹⁰ es un cloruro de acilo

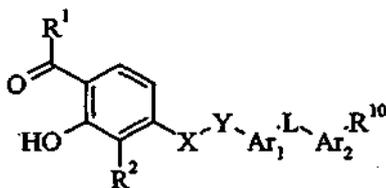


II, R¹⁰ es un cloruro de acilo

a continuación, cuando se requiere una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I, se obtiene mediante la reacción del ácido de fórmula I con una base fisiológicamente aceptable o mediante la reacción de un compuesto básico de fórmula I con un ácido fisiológicamente aceptable o mediante cualquier otro procedimiento convencional.

15

Una realización adicional de la presente invención proporciona compuestos intermedio útiles para la preparación de un compuesto de fórmula I. Más específicamente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II



II

5 en la que

R^1 , R^2 , X, Y, Ar_1 , Ar_2 y L se definen como se hizo anteriormente; y

R^{10} es CN o $COOR^{14}$ en el que R^{14} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C1-C5, fenilo y bencilo. Un valor particular de R^{14} es metilo.

10 Una realización adicional de la presente invención proporciona un procedimiento para preparar ácido 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(S)-hidroximetil]-benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende

(i) alquilación de 2,4-dihidroxi-3-propil-acetofenona con 3-[4-(metanosulfoniloximetilfenil)-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo en presencia de carbonato potásico para producir 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-fenil]-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo;

15 (ii) hidrolización de 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-fenil]-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo en presencia de hidróxido potásico en el que la reacción de hidrólisis se sigue de acidificación con ácido clorhídrico para producir ácido 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(S)-hidroximetil]-benzoico; a continuación, cuando se requiere una sal farmacéuticamente aceptable del ácido 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(S)-hidroximetil]benzoico, se obtiene mediante reacción del ácido 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-Fenoximetil)-fenil]-(S)-hidroximetil]-benzoico con una base fisiológicamente aceptable o mediante cualquier otro procedimiento convencional.

20 Una realización de la presente invención proporciona el material de partida mencionado anteriormente 3-[4-(metanosulfoniloximetilfenil)-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo que se prepara empleando un procedimiento que comprende

25 (i) arilación enantioselectiva de 3-cianobenzaldehído con 2,4,6-tris-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-ciclotriboroxano en presencia de un dialquilo cinc y un catalizador quiral en la que el dialquilo de cinc es dietil cinc; y el catalizador quiral es (R)-(-)-2-piperidin-1,1,2-trifenil etanol para producir 3-[[4-(*terc*-butildimetilsilaniloximetil) fenil]-(S)-hidroximetil]-benzonitrilo;

30 (ii) acilación de 3-[[4-(*terc*-butildimetilsilaniloximetil)fenil]-(S)-hidroximetil]-benzonitrilo con anhídrido acético seguido de hidrolización del grupo 4-(*terc*-butil-dimetil-silanil con ácido clorhídrico para producir 3-[4-(hidroximetilfenil)-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo;

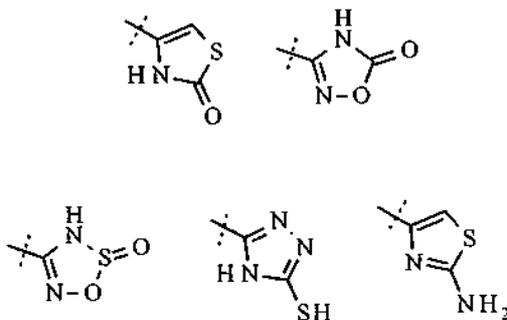
(iii) sulfonación de 3-[4-(hidroximetilfenil)-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo con cloruro de metanosulfonilo para producir 3-[4-(metanosulfoniloximetilfenil)-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo.

35 Una realización adicional de la presente invención proporciona compuestos intermedios útiles para la preparación de un compuesto de fórmula I. Más específicamente, la presente invención proporciona un compuesto que es 3-[4-(hidroximetilfenil)-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo.

40 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante un procedimiento que es análogo a uno conocido en la técnica química para la fabricación de compuestos estructurales análogos o mediante un procedimiento novedoso descrito en el presente documento. Se proporcionan tales procedimientos útiles para la fabricación de un compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente como características adicionales de la invención y se ilustran mediante los siguientes procedimientos en que, a menos que se indique lo contrario, los significados de los radicales genéricos son como se han definido anteriormente y todos los reactivos son bien conocidos y apreciados en la técnica.

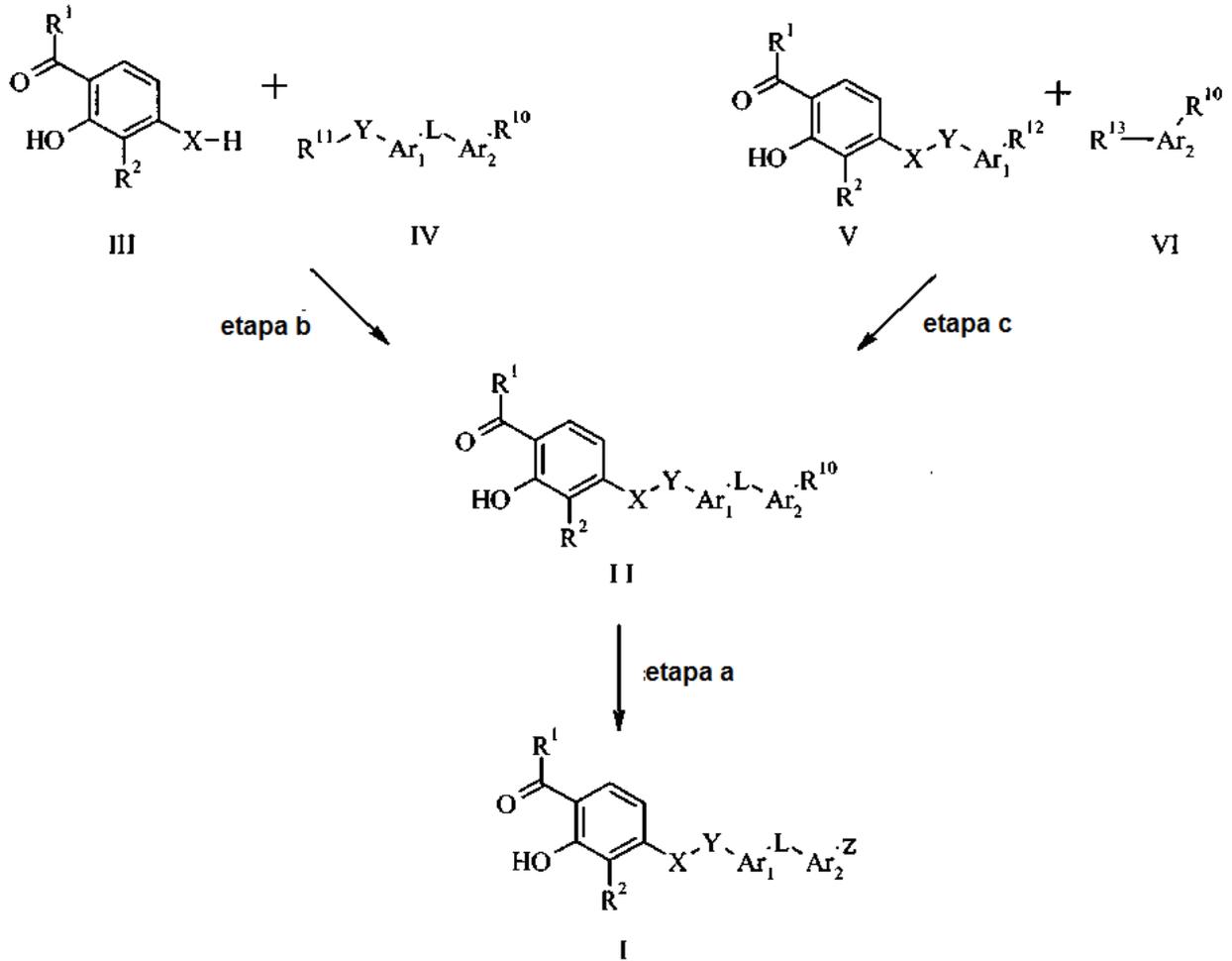
45 Generalmente, un compuesto de fórmula I se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula II en el que R^{10} representa un precursor de Z (Esquema de Reacción A, etapa a). Más específicamente, un compuesto de fórmula II en el que R^{10} es ácido carboxílico, éster o nitrilo reacciona con una base adecuada tal como hidróxido potásico en un disolvente adecuado tal como agua para producir un compuesto de fórmula I en el que Z es ácido carboxílico. Adicionalmente, un compuesto de fórmula II en el que R^{10} es ciano reacciona con un reactivo azida para producir un

- 5 compuesto de fórmula I en el que Z es tetrazolilo. Reactivos azida incluyen HN_3 en los que HN_3 se proporciona a partir de la reacción de azida sódica y un ácido prótico tal como hidrócloruro de trietilamina o cloruro de amonio. La reacción se produce convenientemente en un disolvente tal como soluciones de agua y un cosolvente orgánico en el que el cosolvente orgánico es un alcohol tal como alcohol isopropílico o una amida terciaria tal como N-metil pirrolidinona. Otros ejemplos de reactivos azida incluyen complejos azida con metales de transición tales como los proporcionados a partir de la reacción de bromuro de cinc y azida sódica, así como las trialquilsililazidas tales como la trimetilsililazida. Un compuesto de fórmula II en el que R^{10} es haluro de ácido reacciona en una o más etapas con agentes de ciclocondensación para producir un compuesto de fórmula I en el que Z es



- 10 Un compuesto de fórmula II se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula III (Esquema de Reacción A, etapa b) o, alternativamente, a partir de un compuesto de fórmula V (Esquema de Reacción A, etapa c). Más específicamente en la etapa b, un compuesto de fórmula III en el que X es O reacciona en condiciones de Mitsunobu con un compuesto de fórmula IV en el que R^{11} es OH en presencia de una organofosfina tal como tributilfosfina y un reactivo azodicarbonilo adecuado tal como 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina para producir un compuesto de fórmula II.
- 15 Disolventes adecuados incluyen tolueno y diclorometano. En la etapa b, un compuesto de fórmula II también se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III en el que X es O, S, NH con un compuesto de fórmula IV en el que R^{11} es un grupo saliente en presencia de una base adecuada tal como carbonato de cesio y un disolvente adecuado tal como acetona. Los grupos salientes adecuados incluyen haluros tales como yoduro y ésteres de ácidos sulfónicos tales como el éster del ácido metanosulfónico.

Esquema de Reacción A

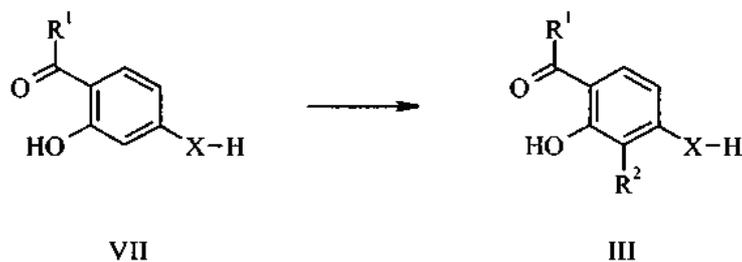


Alternativamente, se puede preparar un compuesto de fórmula II a partir de un compuesto de fórmula V (Esquema de Reacción A, etapa c) en el que R¹² es un precursor adecuado del grupo L.

5 Un compuesto de fórmula III en el que R² es halo, fenilo, fenilo sustituido, tiofenilo y similares se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula VII (Esquema de Reacción B). Más específicamente, un compuesto de fórmula VII en el que X es O reacciona en las condiciones de halogenación adecuadas para producir un compuesto de fórmula III en el que X es O y R² es un halógeno tal como cloro, bromo o yodo. Un compuesto de fórmula III en el que X es O y R² es un halógeno tal como cloro, bromo o yodo reacciona con un ácido borónico de fenilo, fenilo sustituido, tiofenilo y similares en presencia de un catalizador de metal de transición tal como Pd(dppf)₂Cl₂ y una base tal como hidróxido de cesio para producir un compuesto de fórmula III en el que R² es el correspondiente fenilo, fenilo sustituido, tiofenilo y similares. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como disoluciones de tetrahidrofurano y agua.

10

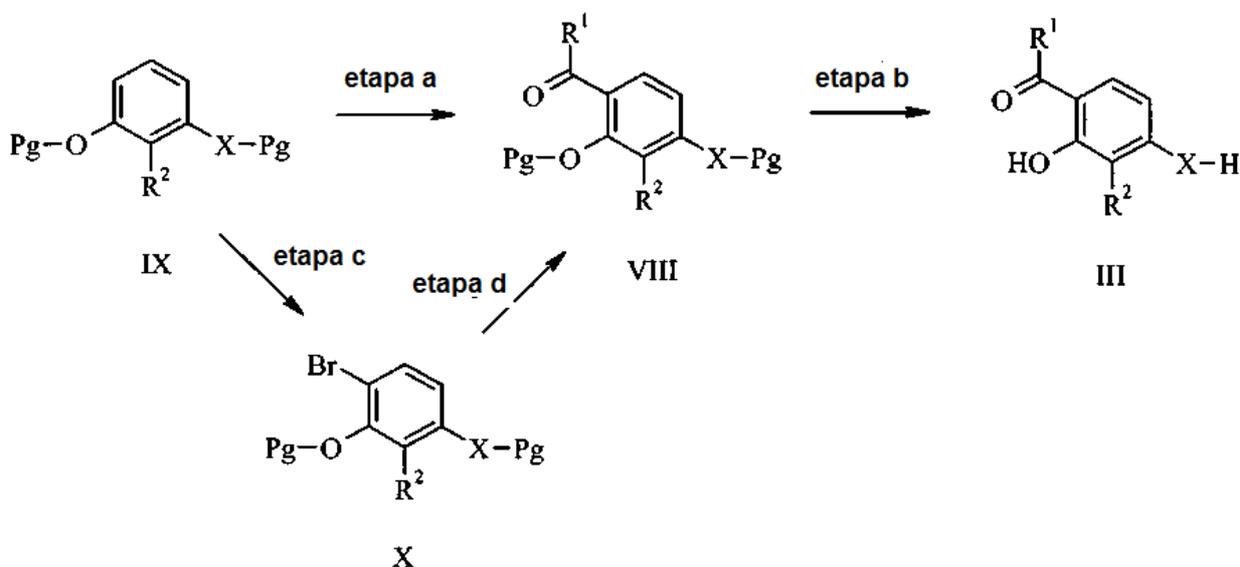
Esquema de Reacción B



Un compuesto de fórmula III en el que X es S se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula III en el que X es O. Más específicamente, un compuesto de fórmula III en el que X es O reacciona con cloruro de dimetiltiocarbamoilo en un disolvente adecuado tal como diclorometano. El tiocarbamato resultante se calienta en un disolvente adecuado tal como dodecano y se trata con hidróxido sódico para producir un compuesto de fórmula III en el que X es S.

Un compuesto de fórmula III se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula IX en el que el grupo Pg representa un grupo protector adecuado (Esquema de Reacción C). Más específicamente en la etapa a, un compuesto de fórmula IX en el que R² es un halógeno tal como yodo y Pg es metilo, reacciona con un ácido fenil borónico, fenilo sustituido, tiofenilo y similares en presencia de un catalizador de metal de transición tal como Pd(dppf)₂Cl₂ y una base tal como hidróxido de cesio para producir un compuesto de fórmula IX en el que R² es fenilo, fenilo sustituido, tiofenilo y similares, y Pg es metilo. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como una disolución de tetrahidrofurano y agua. Adicionalmente en la etapa a, un compuesto de fórmula IX en el que R² es fenilo, fenilo sustituido, tiofenilo y similares reacciona con un haluro de acilo R¹ tal como cloruro de acetilo y un ácido de Lewis tal como cloruro de aluminio en un disolvente adecuado para producir un compuesto de fórmula VIII en el que R¹ es metilo y R² es fenilo, fenilo sustituido, tiofenilo y similares. Disolventes adecuados incluyen diclorometano. En la etapa b, un compuesto de fórmula VIII en el que el grupo Pg es metilo reacciona con agentes de desprotección tales como hidrocloreuro de piridina en presencia de radiación microondas para producir un compuesto de fórmula III en el que R² es fenilo, fenilo sustituido, tiofenilo y similares.

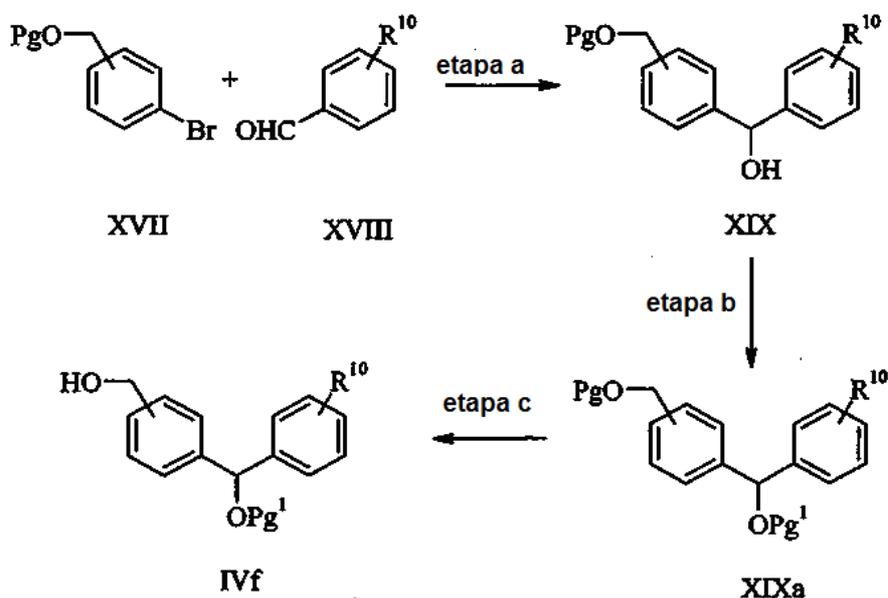
Esquema de Reacción C



Adicionalmente en el Esquema de Reacción C, un compuesto de fórmula III en el que R² es fluoroalquilo C1-C3 se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula IX en el que R² es un halógeno. Más específicamente, un compuesto de fórmula IX en el que R² es yodo, X es O y Pg es un grupo protector adecuado tal como el bencilo, reacciona con un éster de alquilo del ácido difluoro-fluorosulfonil-acético en presencia de hexametilfosforamida y un catalizador de metal de transición tal como yoduro de cobre en un disolvente adecuado para producir un compuesto de fórmula IX en el que R² es trifluorometilo, X es O y Pg es bencilo. Los disolventes adecuados incluyen dimetilformamida. En la etapa c, un compuesto de fórmula IX en el que R² es trifluorometilo, X es O y Pg es bencilo reacciona con N-bromosuccinimida en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida para producir un compuesto de fórmula X. En la etapa d, un compuesto de fórmula X reacciona con tributil-(1-etoxi-vinil)-estannano y un catalizador de metal de transición tal como tetraakis(trifenilfosfina)paladio en un disolvente tal como dioxano seguido de hidrólisis ácida para producir un compuesto de fórmula VIII en el que R¹ es metilo, R² es trifluorometilo, X es O, y Pg es bencilo. En la etapa b, un compuesto de fórmula VIII en el que R¹ es metilo, R² es trifluorometilo, X es O, y Pg es bencilo reacciona con un catalizador de metal de transición tal como hidróxido de paladio en presencia de una fuente eficaz de hidrógeno tal como ciclohexeno para producir un compuesto de fórmula III en el que R¹ es metilo, R² es trifluorometilo y X es O. Los disolventes adecuados incluyen etanol.

En el Esquema de Reacción D, un compuesto de fórmula IIa en el que Pg¹ es un grupo hidroxilo protector adecuado se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula IVf en el que Pg¹ es el mismo. Más específicamente en la etapa a, un compuesto de fórmula XVII en el que Pg es un trialquilsililo tal como terc-butildimetilsililo reacciona con magnesio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano. El reactivo de Grignard resultante de XVII reacciona con un compuesto de fórmula XVIII en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano para producir un compuesto de fórmula XIX en el que Pg es terc-butildimetilsililo y R¹⁰ es un precursor adecuado de Z tal como ciano.

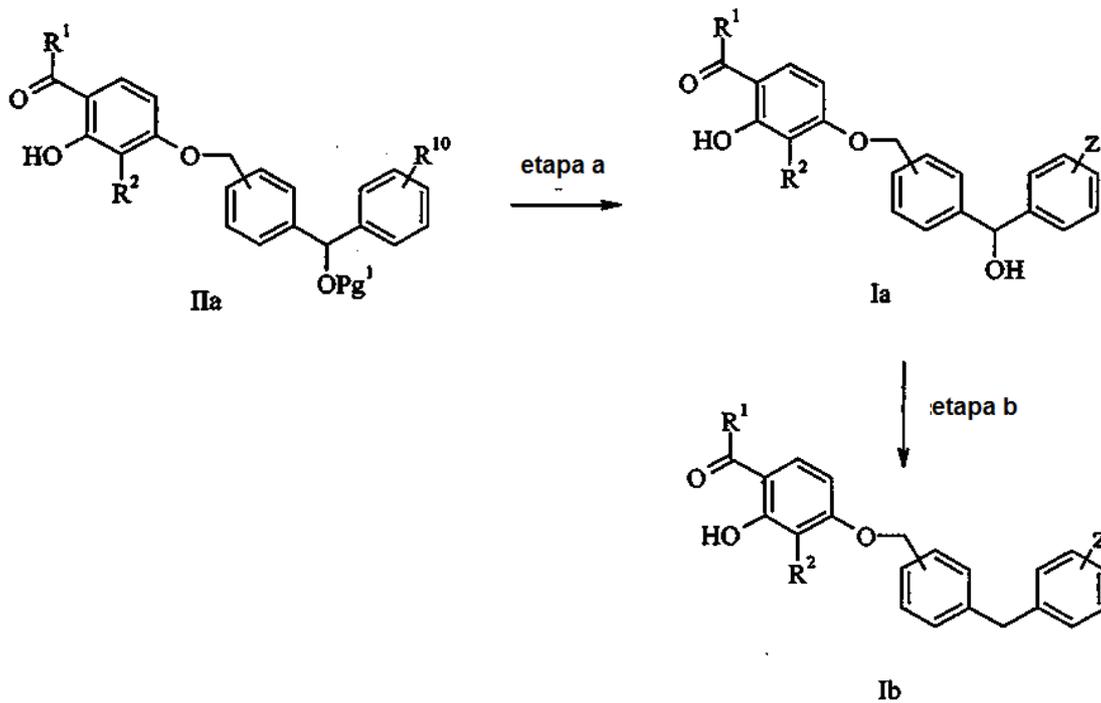
Esquema de Reacción D



En la etapa b, un compuesto de fórmula XIX en el que Pg es terc-butildimetilsililo reacciona con un segundo agente protector tal como 3,4-dihidro-2H-pirano y un catalizador adecuado tal como *para*-toluensulfonato de piridinio para producir un compuesto de fórmula XIXa en el que Pg es terc-butildimetilsililo y Pg^1 es tetrahydro-2H-pirano. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como diclorometano. Se pueden usar segundos agentes de protección adicionales tales como ácido acético anhídrido en presencia de una base tal como trietilamina para producir un compuesto de fórmula XIXa en el que Pg es terc-butildimetilsililo y Pg^1 es acetilo. En la etapa c, un compuesto de fórmula XIXa reacciona con un agente que elimina el grupo protector Pg sin se elimina el grupo protector Pg^1 . Más específicamente en la etapa c, un compuesto de fórmula XIXa en el que Pg es terc-butildimetilsililo y Pg^1 es tetrahydro-2H-pirano reacciona con fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente adecuado tal como tetrahydrofurano para producir un compuesto de fórmula IVf en el que Pg^1 es tetrahydro-2H-pirano. Alternativamente, un compuesto de fórmula XIXa en el que Pg es terc-butildimetilsililo y Pg^1 es acetilo reacciona con un ácido tal como ácido clorhídrico a aproximadamente la temperatura ambiente para producir un compuesto de fórmula IVf en el que Pg^1 es acetilo.

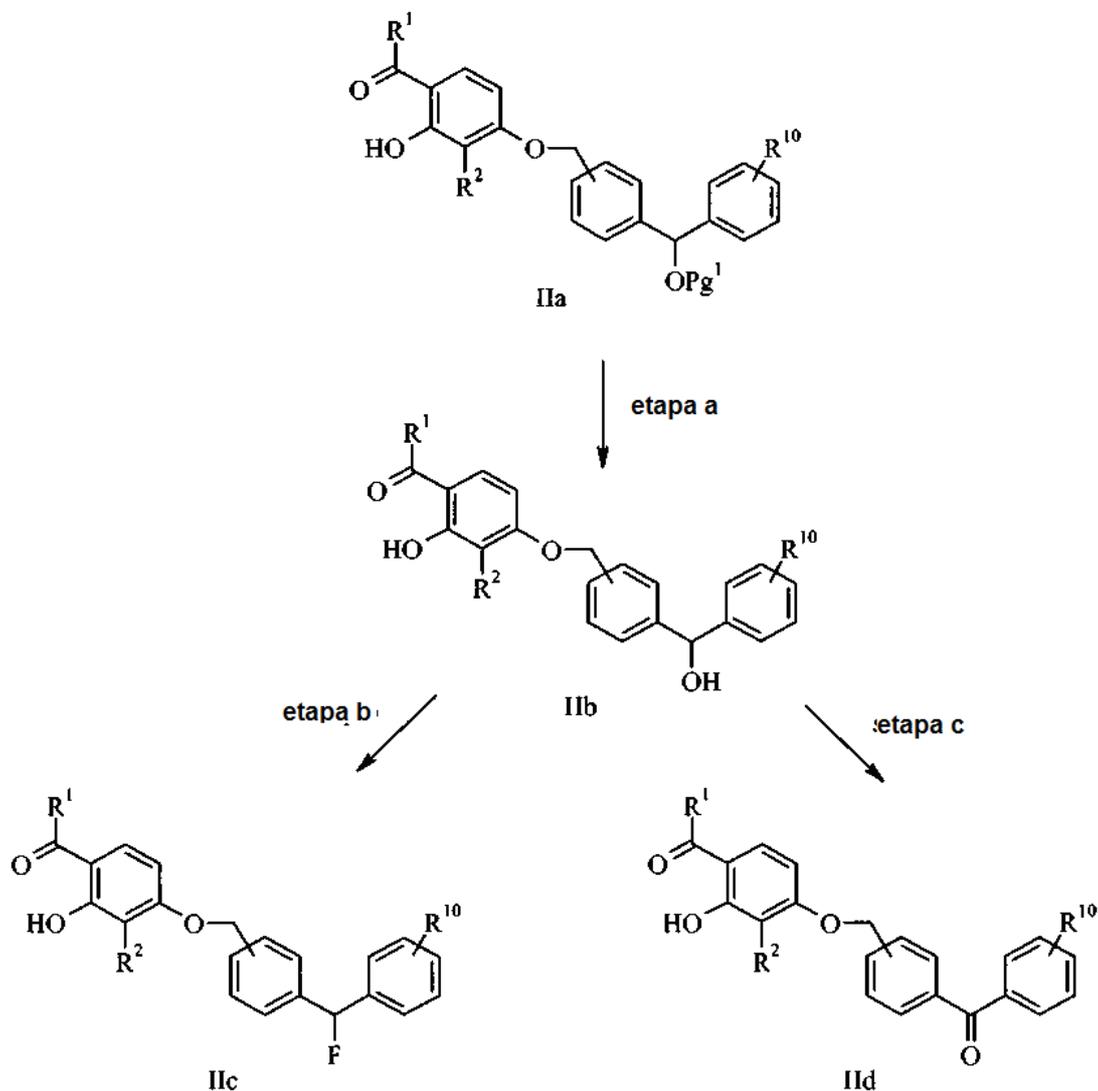
En el Esquema de Reacción E, los compuestos de fórmula Ia y Ib se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula IIa en el que Pg^1 representa un grupo protector adecuado. Más específicamente en la etapa a, un compuesto de fórmula IIa en el que R^{10} es un precursor adecuado de Z tal como nitrilo reacciona con una fuente de azida tal como azida sódica en presencia de un ácido de Lewis adecuado tal como bromuro de cinc para producir un compuesto de fórmula Ia en el que Z es tetrazolilo. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como agua y alcohol isopropílico. En la etapa b, un compuesto de fórmula Ia reacciona con agentes reductores tales como trietilsilano en presencia de un ácido de Lewis adecuado tal como trifluoruro de boro dietil eterato para producir un compuesto de fórmula Ib en el que Z es tetrazolilo. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como diclorometano.

Esquema de Reacción E



5 En el Esquema de Reacción F, los compuestos de IIc y IId se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula IIa en el que Pg^1 es un grupo protector adecuado. Más específicamente en la etapa a, un compuesto de fórmula IIa reacciona con un ácido adecuado tal como ácido p-toluenosulfónico para producir un compuesto de fórmula IIb. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como metanol. En la etapa b, un compuesto de fórmula IIb reacciona con un agente de halogenación tal como fluoruro de dietilaminosulfuro

Esquema de Reacción F

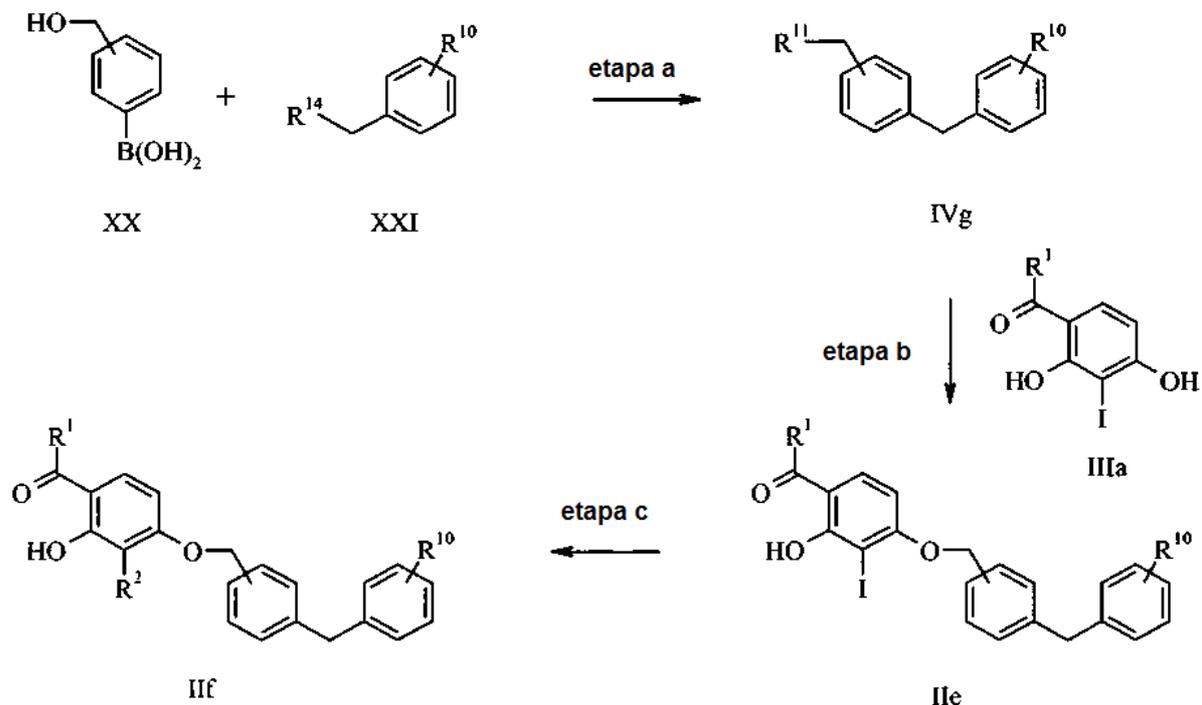


5 en un disolvente tal como diclorometano para producir un compuesto de fórmula IIc. En la etapa c, un compuesto de fórmula IIb reacciona con agente oxidante tal como peryodinano de Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(*H*)-ona) en un disolvente adecuado tal como diclorometano para producir un compuesto de fórmula IIId.

10 En el Esquema de Reacción G, un compuesto de IIIf en el que R² es fenilo, fenilo sustituido, tiofenilo, tiazolilo, o piridinilo se puede preparar a partir de un compuesto en el que R² es un grupo de acoplamiento adecuado tal como el halógeno yodo. Más específicamente en la etapa a, un compuesto de fórmula XXI en el que R¹⁴ es un grupo de acoplamiento adecuado tal como el halógeno bromo reacciona con un compuesto de fórmula XX en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado tal como tetraquistrifenil-fosfina paladio (0) y una base adecuada tal como carbonato sódico acuoso para producir un compuesto de fórmula IVg en el que R¹¹ es hidroxilo. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como tolueno. En la etapa b, un compuesto de fórmula IVg en el que R¹¹ es un grupo de acoplamiento adecuado tal como hidroxilo o el halógeno yodo reacciona con un compuesto de fórmula IIIa, como se ha descrito en el Esquema A para un compuesto de fórmula II, para producir un compuesto de fórmula IIe.

15

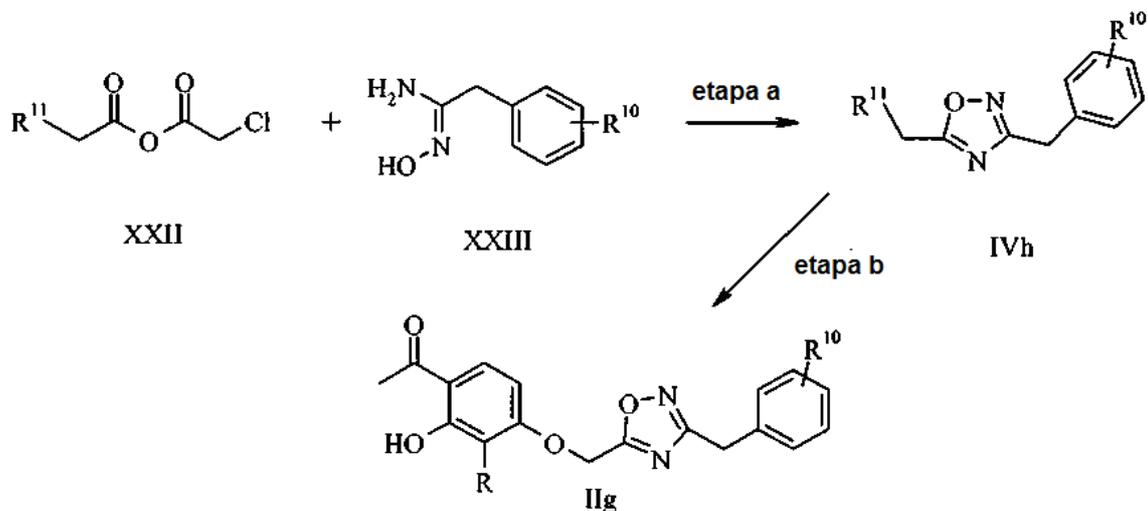
Esquema de Reacción G



En la etapa c, un compuesto de fórmula IIe reacciona con un trialkylestannil derivado de fenilo, fenilo sustituido, tiofenilo, tiazolilo, o piridinilo, en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado tal como tetraquitrifenilfosfina paladio (0) para producir un compuesto de fórmula IIf en el que R² es fenilo, fenilo sustituido, tiofenilo, tiazolilo o piridinilo. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como tolueno.

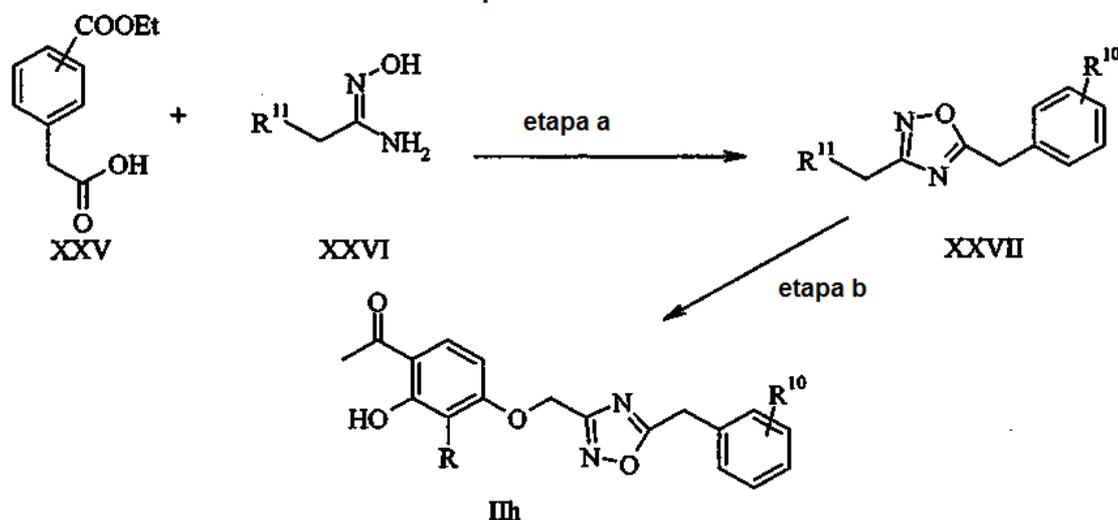
En el Esquema de Reacción H, un compuesto de fórmula IVh en el que Ar₁ es un anillo heterocíclico tal como 1,2,4-oxadiazol-3,5-diilo se puede preparar mediante condensación de dos precursores heterocíclicos. Más específicamente en la etapa a, un anhídrido cloroacético de fórmula XXII reacciona con una N-hidroxifenilacetamida de fórmula XXIII en condiciones de eliminación de agua para producir un compuesto de fórmula IVh en el que Ar₁ es 1,2,4-oxadiazol-3,5-diilo. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como tolueno. El compuesto IVh se puede acoplar después a un compuesto de fórmula III como se ha descrito en la etapa b del Esquema A para producir un compuesto de fórmula IIg en el que Ar₁ es un anillo heterocíclico tal como 1,2,4-oxadiazol-3,5-diilo y R¹⁰ es un halógeno tal como un yoduro. Un compuesto de fórmula IIg en el que Ar₁ es un anillo heterocíclico tal como 1,2,4-oxadiazol-3,5-diilo y R¹⁰ es yoduro se puede transformar después en un compuesto de fórmula I en el que Ar₁ es un anillo heterocíclico tal como 1,2,4-oxadiazol-3,5-diilo y Z es a ácido carboxílico a través de carbonilación con catalizador metal de transición adecuado tal como (CH₃CN)₂PdCl₂ en presencia de monóxido de carbono. Un disolvente adecuado para esta transformación es agua.

Esquema de Reacción H



En el Esquema de Reacción I, un compuesto de fórmula XXVII en el que Ar₁ es un anillo heterocíclico tal como 1,2,4-oxadiazol-3,5-diil se puede preparar mediante la condensación de dos precursores heterocíclicos. Más específicamente, un ácido carboxílico de fórmula XXV reacciona con una N-hidroxiacetamida sustituida adecuadamente de fórmula XXVI en condiciones de eliminación de agua como se muestra en la etapa a para producir un compuesto de fórmula XXVII en el que Ar₁ es el 1,2,4-oxadiazol-3,5-diilo. El compuesto XXVII (R¹¹ = OPg) se puede transformar después en un compuesto de fórmula XXVII en el que R¹¹ es un hidroxilo y se puede acoplar a un compuesto de fórmula III como se ha descrito la etapa b del Esquema A para producir un compuesto de fórmula IIh en el que Ar₁ es un anillo heterocíclico tal como 1,2,4-oxadiazol-3,5-diilo y R¹⁰ es un éster.

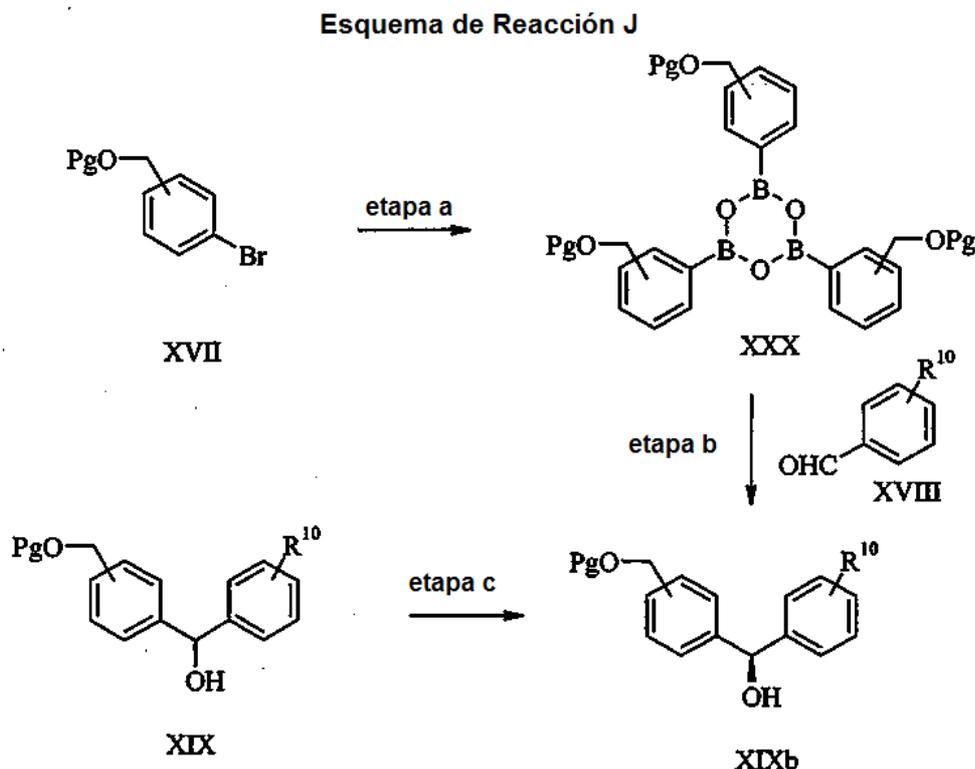
Esquema de Reacción I



En el Esquema de Reacción J, etapa c, un compuesto enantiomérico de fórmula XIXb se puede preparar mediante resolución de un compuesto racémico de fórmula XIX mediante los procedimientos convencionales que incluyen la separación cromatográfica empleando una fase quiral estacionaria. Alternativamente, en la etapa b, un compuesto enantiomérico de fórmula XIXb se puede preparar mediante la arilación enantioselectiva de un compuesto de fórmula XVII con un compuesto de fórmula XXX. Más específicamente, en la etapa a, un compuesto de fórmula XVII en el que Pg es un grupo hidroxilo protector tal como terc-butildimetilsililo reacciona en condiciones de boración en el que las condiciones de boración comprenden un trialkilborato tal como triisopropil borato y un alquil-litio tal como n-hexillitio para producir un borato trímero de fórmula XXX. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente adecuado tal como tolueno. También se contemplan en el ámbito del compuesto de fórmula XXX las correspondientes formas dímero y monómero del ácido aril borónico. En la etapa b, un compuesto enantiomérico de fórmula XIXb se prepara mediante arilación de un aldehído de fórmula XVIII con un borato trímero de fórmula XXX en presencia de un catalizador quiral y un dialquilo de cinc. Más específicamente, un compuesto de fórmula XXX reacciona con un dialquilo de cinc de 12 a 18 horas en un disolvente adecuado tal como tolueno a una temperatura de 20 °C a 80 °C. Se prefiere una temperatura de 40°C a 80 °C siendo más preferida 60°C. Se prefieren los

5 dialquilos de cinc tales como dimetil cinc y diisopropil cinc siendo dietil cinc más preferido. Siguiendo a la reacción con un dialquilo de cinc, la reacción se enfría de 10°C a -20 °C siendo preferido 10°C y se añade un catalizador quiral, preferiblemente en un disolvente adecuado tal como tolueno. Catalizadores quirales preferidos incluyen alcoholes amino quirales como 1-[(R)-[metil[(1R)-1-feniletil]-amino]-1-naftalenilmetil]-2-naftalenol, [(S)-1-naftalenil]1-[(1S)-1-feniletil]amino]metil]-2-naftalenol y [(S)-[metil[(1S)-1-feniletil]amino]fenilmetil]-2-naftalenol siendo más preferido (R)-(-)-2-piperidin-1,1,2-trifenil etanol. La reacción mantenida de 15 a 90 minutos con 30 minutos de modo preferido. Se añade un compuesto de fórmula XVIII en el que R¹⁰ es ciano y la reacción se mantiene de 2 a 6 horas con 4 horas de modo preferido. La reacción se interrumpe y se somete a técnicas de extracción estándar para producir un compuesto enantiomérico de fórmula XIXb en el que Pg es un grupo hidroxilo protector tal como terc-butildimetilsililo y R¹⁰ es un precursor adecuado de grupo Z tal como ciano.

10



Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en forma de una composición farmacéutica, es decir, combinados con vehículos farmacéuticamente aceptables o excipientes, la proporción y la naturaleza de los cuales se determinan mediante la solubilidad y propiedades químicas del compuesto seleccionado, la ruta escogida para la administración y la práctica farmacéutica estándar. Los compuestos de la presente invención, a la vez que efectivos por sí mismos, se pueden formular y administrar en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, con propósitos de estabilidad, conveniencia de cristalización, mayor solubilidad, y similares.

15

En la práctica, los compuestos de fórmula I se administran normalmente en forma de composiciones farmacéuticas, es decir, en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables o diluyentes, la proporción y naturaleza de los cuales se determina mediante propiedades químicas del compuesto seleccionado de fórmula I, la vía escogida para la administración y la práctica farmacéutica estándar.

20

De esta manera, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente.

Los compuestos de fórmula I se puede administrar mediante una diversidad de vías. En la realización del tratamiento de un paciente afectado con los trastornos descritos anteriormente, se puede administrar un compuesto de fórmula I en cualquier forma o modo que haga al compuesto biodisponible en una cantidad eficaz, incluyendo las vías oral y parenteral. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I se pueden administrar oralmente, mediante inhalación, de forma subcutánea, intramuscularmente, de forma intravenosa, de forma transdérmica, de forma intranasal, de forma rectal, de forma ocular, de forma tópica, de forma sublingual, de forma bucal y similares. La administración oral se prefiere generalmente para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en el presente documento.

25

30

Alguien experto en la técnica de preparación de formulaciones puede seleccionar rápidamente la forma y modo adecuados de administración dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, el trastorno o afección a tratar, la fase del trastorno o afección y otras circunstancias pertinentes. (Remington's

Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990)).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan de un modo bien conocido la técnica farmacéutica. El vehículo o excipiente puede ser un material sólido, semisólido o líquido que puede servir como vehículo o medio para el ingrediente activo. Los vehículos o excipientes adecuados se conocen bien en la técnica.

5 La composición farmacéutica se puede adaptar para uso oral, inhalación, parenteral o tópico y se puede administrar al paciente en forma de comprimidos, cápsulas, aerosoles, inhaladores, supositorios, soluciones, suspensiones o similares.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar oralmente, por ejemplo, con un diluyente inerte o cápsulas o en comprimidos. Para el propósito de la administración terapéutica oral, los compuestos se pueden incorporar con excipientes y usar en forma de comprimidos, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, barquillos, chicles y similares. Estas preparaciones deberían contener al menos un 4% del compuesto de la presente invención, el ingrediente activo, pero se puede variar dependiendo de la forma particular y convenientemente puede estar entre el 4% a aproximadamente el 70% del peso de la unidad. La cantidad del compuesto presente en las composiciones es tal que se obtendrá una dosis adecuada. Una persona experta en la técnica puede determinar composiciones y preparaciones preferidas de acuerdo con la presente invención.

15 Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares también pueden contener uno o más de los siguientes adyuvantes: aglutinantes tales como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; excipientes tales como almidón o lactosa, agentes disgregantes tales como ácido algínico, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como estearato de magnesio o Sterotex; deslizantes tales como dióxido de silicón coloidal; y se pueden añadir agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina un agente saporífero tal como menta, metil salicilato o sabor a naranja. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como polietilenglicol o un ácido graso. Otras formas de dosificación unitaria pueden contener otros materiales diversos que modifiquen la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos. De esta manera, los comprimidos o píldoras se pueden recubrir con azúcar, goma laca, u otros agentes de recubrimiento. Un jarabe puede contener, además de los compuestos presentes, sacarosa como un agente edulcorante y determinados conservantes, tintes y colorantes y sabores. Los materiales usados en la preparación de estas composiciones diversas debería ser farmacéuticamente pura y no tóxica en las cantidades usadas.

20 Para el propósito de la administración terapéutica parenteral, los compuestos de la presente invención se pueden incorporar en una solución o suspensión. Estas preparaciones contienen típicamente al menos un 0,1% de un compuesto de la invención, pero puede variar entre 0,1 y alrededor del 90% del peso del mismo. La cantidad del compuesto de fórmula I presente en tales composiciones es tal que se tendrá una dosificación adecuada. Las soluciones o suspensiones también pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, aceites esenciales, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabeno; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminetetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. La preparación parenteral se puede incluir en ampollas, jeringas desechables o viales de múltiples dosificación hechos de cristal o de plástico. Composiciones y preparaciones preferidas se pueden determinar por alguien experto en la técnica.

30 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar tópicamente y cuando se hace así el vehículo puede comprender adecuadamente una solución, pomada o gel base. La base, por ejemplo, puede comprender una o más de las siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abejas, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsificantes y estabilizadores. Las formulaciones tópicas pueden contener una concentración de fórmula I o de su sal farmacéutica de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% p/v (peso por unidad de volumen).

35 Los compuestos de fórmula I son potenciadores de la función del receptor metabotrópico de glutamato (mGlu), en particular son potenciadores de los receptores mGlu2. Por esto los compuestos de fórmula I aumentan la respuesta del receptor mGlu2 a glutamato o al agonista glutamato, mejorando la función de los receptores. El comportamiento de los potenciadores de fórmula I en los receptores mGlu2 en el Ejemplo A se muestra que es adecuado para identificar los potenciadores útiles para llevar a cabo la presente invención. De esta manera, se espera que los potenciadores de la presente invención sean útiles en el tratamiento de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de glutamato descritos para ser tratados en el presente documento y otros que se pueden tratar mediante tales potenciadores ya que son apreciados por aquellos expertos en la técnica.

55 **Ejemplo A**

Potenciación del Incremento de Calcio Intracelular Inducido por Glutamato con una Línea Celular de Expresión de mGlu2.

Las líneas celulares que expresan los receptores humanos mGlu2 se obtienen como se describió previamente (Desai, Burnett, Mayne, Schoepp, Mol. Pharmacol. 48, 648-657, 1995) y se cultivan en DMEM con suero fetal bovino dializado al 5%, glutamina 1 mM, piruvato sódico 1 mM, piruvato sódico, 50 µg/ml de Geneticina G418, y 0,2 mg/ml de higromicina B. Los cultivos confluentes se examinan semanalmente. Estas células se denominan células RGT para Transportador de Glutamato en Rata, y se han cotransfectado con el transportador glutamato/aspartato GLAST. La línea celular RGT que expresa los receptores mGlu2 se transfecta de manera estable con la promiscua proteína G, Galfa15 para cambiar la señalización de la secuencia del receptor mGlu2 a uno que pueda ser fácilmente medido a través de la liberación de calcio intracelular. De esta manera, los niveles de calcio intracelular se monitorizan antes y después de la adición de fármacos con un Lector de Placas de Formación de Imagen Fluorométrica (es decir FLIPR, Molecular Devices). El siguiente tampón se usa totalmente como un tampón de ensayo: KCl 10 mM, NaCl 138 mM, CaCl₂ 5 mM, MgCl₂ 1 mM, NaH₂PO₄ 4 mM, Glucosa 10 mM, HEPES 10 mM, pH 7,4. Las células que se habían sembrado en placa 48 horas antes con una densidad de 30-40.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos se cargan con un tinte sensible al calcio durante 90 minutos a 25 °C. Se mezclan Fluo-3 (2 mM en DMSO, Molecular Probes) con el mismo volumen de ácido plurónico al 10% en DMSO, y se diluye a 8 µM en el tampón descrito anteriormente que contiene suero fetal bovino al 10% para hacer el tampón de carga. Siguiendo la carga de las células, se retira el tampón de carga y se sustituye con un tampón de ensayo antes de la adición del fármaco y se monitoriza en FLIPR. La señal resultante de la adición de compuestos de fórmula (I) y concentraciones submáximas del agonista del sitio de glutamato (por ejemplo, glutamato 1 µM) se determinó tomando la diferencia de altura del pico de fluorescencia máxima menos los antecedentes de fluorescencia en cada pocillo y se expresan los resultados como un porcentaje de la señal vista con una respuesta máxima de glutamato (30 µM glutamato, típicamente alrededor de 30-50.000 Unidades de Fluorescencia Relativa). Las curvas de ajuste por mínimos cuadrados con una ecuación de cuatro parámetros se aplican entonces a la dosificación resultante - curva de respuesta en % para determinar los valores resultantes de EC₅₀.

Los compuestos ejemplificados de fórmula I afectan típicamente a la potenciación de los receptores mGlu2 con valores EC₅₀ menores que 12,5 µM. Más específicamente, los ejemplos 47, 65, 81, 82, 83 y 84 afectan a la potenciación de los receptores mGlu2 con valores o EC₅₀ menores que 100 nM.

Los compuestos de fórmula I son moduladores de la función de receptor de leucotrieno, en particular son antagonistas de los receptores de leucotrieno. Esto es que los compuestos de fórmula I antagonizan el receptor cisteinil-leucotrieno D4 (LTD4). El comportamiento del antagonismo del receptor de cisteinil-leucotrieno D4 (LTD4) mediante compuestos de fórmula I se muestra en el Ejemplo B que es adecuado para identificar los antagonistas útiles para llevar a cabo la presente invención. De esta manera, los antagonistas de leucotrieno de la presente invención son útiles en el tratamiento de diversos trastornos inflamatorios y alérgicos mediados por leucotrienos y se describen para ser tratados en el presente documento y otros trastornos que se pueden tratar mediante tales antagonistas ya que son apreciados por aquellos expertos en la técnica.

35 Ejemplo B

Antagonismo del Incremento Inducido de Cisteinil-leucotrieno D4 (LTD4) en Calcio Intracelular dentro de una Línea Celular de Expresión del Receptor Cisteinil-Leucotrieno 1 (CysLT1).

Las líneas celulares que expresan el receptor humano CysLT1 [AV12-664 (ATCC-9595)] se derivan y mantienen en medio de cultivo: DMEM con suero bovino fetal dializado al 5%, glutamina 1 mM, y piruvato sódico 1 mM. Los cultivos confluentes se examinan semanalmente. Los niveles de calcio intracelular se monitorizan en las células de expresión CysLT1 con la adición de LTD4, con o sin exposición anterior a los compuestos que se ensayan como antagonistas con un Lector de Placas de Formación de Imagen Fluorométrica (FLIPR, Molecular Devices). El siguiente tampón se usa totalmente como tampón de ensayo: Solución Salina Tamponada de Hanks sin rojo fenol (GIBCO), con HEPES 10 mM pH 7,4. Las células que se habían sembrado 48 horas antes con una densidad de 20-25.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos se cargan con un tinte sensible al calcio durante 90 minutos a 25 °C. Se mezcla Fluo-3 (2 mM en DMSO, Molecular Probes) con el mismo volumen de ácido plurónico al 10% en DMSO, y se diluye en 8 µM en el tampón descrito anteriormente que contiene suero fetal bovino al 10% para hacer el tampón de carga. Siguiendo la carga de las células, se retira el tampón de carga y se sustituye con un tampón de ensayo antes de la adición del fármaco y se monitoriza en FLIPR durante varios minutos. La señal resultante de la adición de 6 nM LTD4 (proporciona aproximadamente el 90% de la señal máxima con 25 nM LTD4) se determina tomando la diferencia de altura del pico de fluorescencia máxima menos los antecedentes de fluorescencia en cada pocillo y se expresan los resultados como un porcentaje de la señal vista sin tratamiento previo de los compuestos de ensayo. Las curvas de ajuste por mínimos cuadrados con una ecuación de cuatro parámetros se aplican entonces a la dosificación resultante - curva de respuesta en % para determinar los valores resultantes de IC₅₀.

Los compuestos ejemplificados de fórmula I típicamente afectan los receptores de antagonismo de CysLT1 con valores IC₅₀ menores que 12,5 µM. Más específicamente, los ejemplos 47, 60, 65, 81, 82, 83 y 84 afectan a los receptores del antagonismo de CysLT1 con valores IC₅₀ menores que 750 nM.

En una realización de la presente invención se proporciona un potenciador de los receptores metabotrópicos de glutamato 2 para uso en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de glutamato.

Específicamente, la presente invención proporciona un potenciador de los receptores mGlu2 y/o antagonista del receptor de CysLT 1 para uso en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de glutamato.

5 En otra realización preferida la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento de migraña.

En otra realización preferida la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento de ansiedad.

Los trastornos de ansiedad preferidos particularmente son generalmente trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de pánico y trastorno obsesivo compulsivo.

10 En otra realización preferida la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento de esquizofrenia.

En aun otra realización preferida más la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento de epilepsia.

15 Debido a que los compuestos de fórmula I mejoran la función fisiológica normal de los receptores mGlu, los compuestos de fórmula I son útiles para el tratamiento de una diversidad de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de glutamato, que incluyen: trastornos neurológicos agudos y psiquiátricos tales como déficit cerebral posterior a la revascularización quirúrgica e injerto, apoplejía, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo craneal, hipoxia perinatal, parada cardíaca, daño neuronal hipoglucémico, demencia (incluyendo SIDA-demencia inducida), enfermedad de Alzheimer, Corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, lesión ocular, retinopatía, trastornos cognitivos, enfermedad idiopática y Parkinson inducido por fármacos, espasmo muscular y trastornos asociados con la espasticidad muscular entre ellos temblores, epilepsia, convulsiones, migraña (incluyendo dolor de cabeza por migraña), incontinencia urinaria, tolerancia a sustancias, síndrome de abstinencia de sustancias (incluyendo sustancias tales como opiáceos, nicotina, productos del tabaco, alcohol, benzodiazepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etcétera.), psicosis, esquizofrenia, ansiedad (incluyendo 20 trastorno generalizado de ansiedad, trastornos de pánico y trastorno obsesivo compulsivo), trastornos anímicos (incluyendo depresión, manía, trastornos bipolares), neuralgia del trigémino, pérdida auditiva, acúfenos, degeneración macular del ojo, emesis, edema cerebral, dolor (incluyendo estados de dolor agudo y crónico, dolor severo, dolor intratable, dolor neuropático y dolor postraumático), disquinesia tardía, trastornos del sueño (incluyendo narcolepsia), déficit de atención/trastorno hiperactividad y trastorno de conducta.

30 En el momento actual, la cuarta edición de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV™) (1994, American Psychiatric Association, Lavarington, D.C.), proporciona una herramienta de diagnóstico para la identificación de muchos de los trastornos descritos en el presente documento. Los expertos en la técnica reconocerán que ahí nomenclaturas alternativas, nosologías y sistemas de clasificación para los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en el presente documento y que estos sistemas evolucionan con el progreso científico médico.

35 Los compuestos de fórmula I potencian la respuesta del receptor mGlu, en particular la respuesta del receptor mGlu2 al glutamato y los agonistas de glutamato. Tales agonistas se reconocen fácilmente y algunos están disponibles en la técnica. Schoepp, D.D., Jane, D.E., Monn, J.A., Neuropharmacology 38: 1431-1476, (1999).

40 De esta manera, una realización más particular, entiende que la presente invención se extiende a un potenciador mGlu2, en particular un compuesto de fórmula I, para uso en combinación con una cantidad potenciada del receptor agonista mGlu para potenciar la acción de un receptor agonista de glutamato a los receptores mGlu del Grupo II. Tal combinación puede ser ventajosa ya que puede aumentar la actividad y selectividad del agonista mGlu.

45 Como se usa en el presente documento, el término "paciente" se refiere a un animal de sangre caliente tal como un mamífero que es afectado con uno o más trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de glutamato. Se entiende que cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, caballos, vacas, ovejas y humanos, particularmente humanos, son ejemplos de animales dentro del ámbito del significado del término. También se entiende que esta invención se refiere específicamente a la potenciación de los receptores metabotrópicos de mamíferos.

50 También se reconoce que un experto en la técnica puede afectar los trastornos neurológicos y psiquiátricos tratando al paciente afectado con los trastornos en el momento presente o mediante el tratamiento profiláctico del paciente afectado con los trastornos con una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I. De esta manera, los términos "tratamiento" y "trato" intentan referirse a todo los procedimientos en los que puede haber una disminución, interrupción, arresto, control o parada de la progresión de los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en el presente documento, pero no indican necesariamente la eliminación total de todos los síntomas de los trastornos y 55 pretenden incluir el tratamiento profiláctico de tales trastornos neurológicos y psiquiátricos.

Como se usa en el presente documento, el término "cantidad efectiva" de un compuesto de fórmula I se refiere a una cantidad, esto es, a la dosificación respectiva en el tratamiento de los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en el presente documento.

5 El especialista en diagnóstico responsable, como alguien experto en la técnica, debe rápidamente determinar una cantidad eficaz mediante el uso de técnicas convencionales y mediante la observación de los resultados obtenidos en circunstancias análogas. En la determinación de una cantidad eficaz, la dosificación de un compuesto de fórmula I, el especialista en diagnóstico responsable considera un número de factores, que incluyen, pero no se limita a: el compuesto de fórmula I que se administra; la coadministración del agonista mGlu, si se usa; las especies de mamíferos; su tamaño, edad, y salud general; el trastorno específico involucrado; el grado de involucración o de
10 severidad del trastorno; la respuesta del paciente individual; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosificación seleccionado; el uso de otra medicación concomitante; y otras circunstancias pertinentes.

Una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I se espera que varíe de aproximadamente 0,01 miligramos por kilogramo de peso corporal por día (mg/kg/día) a aproximadamente 100 mg/kg/día. Se pueden determinar
15 cantidades preferidas por alguien experto en la técnica.

Como se usa en el presente documento, el término "cantidad potenciada" se refiere a una cantidad de agonista mGlu, es decir, a la dosificación de agonista que es efectiva en el tratamiento de los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en el presente documento cuando se administra junto con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I. Se espera que una cantidad potenciada sea menor que la cantidad que se requiere para producir el mismo efecto cuando el agonista mGlu se administra sin una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.
20

El especialista en diagnóstico responsable, como un experto en la técnica, puede determinar rápidamente la cantidad mediante el uso de técnicas convencionales y mediante la observación de los resultados obtenidos en circunstancias análogas. En la determinación de la cantidad potenciada, la dosificación de un agonista mGlu para su administración junto con un compuesto de fórmula I, el especialista en diagnóstico responsable considera un número de factores, que incluyen, pero no se limita a: el agonista mGlu seleccionado para su administración, que incluye su potencia y selectividad; el compuesto de fórmula I para su coadministración; las especies de mamífero; su tamaño, edad y salud general; el trastorno específico involucrado; el grado de involucración o de severidad del trastorno; la respuesta del paciente individual; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosificación seleccionado; el uso de otra medicación concomitante; y otras circunstancias pertinentes.
25
30

Se espera que una cantidad potenciada de un agonista mGlu administrado junto con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I varíe de aproximadamente 0,1 miligramos por kilogramo de peso corporal por día (mg/kg/día) a aproximadamente 100 mg/kg/día y se espera que sea menor que la cantidad que se requiere para producir el mismo efecto que cuando se administra sin una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I. Se pueden determinar por alguien experto en la técnica cantidades preferidas de agonista mGlu coadministrado.
35

De los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de glutamato que se tratan de acuerdo con la presente invención, se prefieren particularmente el tratamiento de migraña, ansiedad, esquizofrenia, y epilepsia. Trastornos de ansiedad preferidos particularmente son el trastorno de ansiedad generalizado, el trastorno de pánico, y el trastorno obsesivo compulsivo.
40

De esta manera, en una realización referida la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica del mismo para uso en el tratamiento de migraña.

En una de las herramientas disponibles de fuentes de diagnóstico, Dorly's Medical Dictionary (23rd Ed., 1982, W.B. Saunders Company, Philadelphia, PA), la migraña se define como un síntoma complejo de dolor de cabeza periódico, normalmente temporal y unilateral, a menudo con irritabilidad, náusea, vómito, estreñimiento o diarrea, y fotofobia. Como se usa en el presente documento, el término "migraña" incluye esos dolores de cabeza periódicos, tanto temporal como unilateral, la irritabilidad asociada, náusea, vómito, estreñimiento o diarrea, fotofobia y otros síntomas asociados. Los expertos en la técnica reconocerán que hay nomenclaturas alternativas, nosologías y sistemas de clasificación para los trastornos neurológicos y psiquiátricos, incluyendo la migraña y que estos sistemas evolucionan con el progreso científico médico.
45
50

En otra realización preferida la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica del mismo para uso en el tratamiento de ansiedad.

En el momento actual, la cuarta edición de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV™) (1994, American Psychiatric Association, Lavarington, D.C.), proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye la ansiedad y trastornos relacionados. Estos incluyen: trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de pánico, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de stress postraumático, trastorno de stress agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad debida a una afección médica general, trastorno de ansiedad inducida por sustancias y trastorno de ansiedad no especificado en
55

otra categoría. Como se usa en el presente documento el término "ansiedad" incluye el tratamiento de aquellos trastornos de ansiedad y trastornos relacionados como se ha descrito en DSM-IV. El especialista en la técnica reconocerá que hay nomenclaturas alternativas, nosologías y sistemas de clasificación para los trastornos neurológicos y psiquiátricos y ansiedad en particular y que estos sistemas evolucionan con el progreso científico médico. De esta manera, el término "ansiedad" pretende incluir trastornos que se han descrito en otras fuentes de diagnóstico.

Se han descrito un número de modelos de animales de laboratorio preclínicos para la migraña y la ansiedad. Un modelo comúnmente usado para la migraña es el modelo de extravasación dural que se ha descrito en Phebus y col., *Life Sci.*, 61(21), 2117-2126 (1997) que se puede usar para evaluar los presentes compuestos.

10 Ejemplo C

Modelo Animal de Extravasación de Proteína de Plasma Dural (PPE).

Se anestesian ratas de Harlan Sprague-Dawley macho (250-350 g) con pentobarbital sódico (65 mg/kg, i.p.) y se colocan en un bastidor estereotáxico (David Kopf Instruments) con la barra de incisión colocada a -2,5 mm. Siguiendo a la incisión en la línea media sagital del cuero cabelludo, se taladran dos pares de agujeros bilaterales a través del cráneo (3,2 mm posteriormente, 1,8 y 3,8 mm lateralmente, toda las coordenadas referencias a bregma). Pares de electrodos estimulantes de acero inoxidable, aislados excepto en las puntas (Rhodes Medical Systems, Inc.), se introducen a través de los agujeros en ambos hemisferios a una profundidad de 9,2 mm.

Se expone la vena femoral y se inyecta intravenosamente una dosis del compuesto ensayo (i.v.) a un volumen de dosificación de 1 ml/kg. Aproximadamente 8 minutos después de la inyección i.v., una dosis de 20 mg/kg de isotiocianato de Fluoresceína - albúmina de suero bovino (FITC-BSA) se inyecta también intravenosamente. Las funciones FITC-BSA como marcador para la extravasación de proteína. Exactamente 10 minutos después de la inyección del compuesto ensayo, el ganglio trigémino izquierdo se estimula durante 5 minutos a una intensidad de corriente de 1,0 mA (5 Hz, 5 ms de duración) con el Modelo Estimulador S48 de Grass Instrument con unidad de aislamiento fotoeléctrico (Grass-Telefactor).

Alternativamente, las ratas que estuvieron en ayunas durante la noche se dosifican oralmente con el compuesto ensayo por sonda gástrica a un volumen de 2 ml/kg. Aproximadamente 50 minutos después los animales se anestesian y se colocan en el bastidor estereotáxico como se ha descrito anteriormente. Exactamente 58 minutos después de la dosificación p.o., los animales se dosifican con FITC-BSA (20 mg/kg, i.v.). Exactamente una hora después de la dosificación p.o., los animales se estimulan como se ha descrito anteriormente.

Cinco minutos después de la estimulación, se sacrifican los animales mediante exsanguinación con 40 ml de salino. Se retira la parte superior del cráneo para facilitar la recogida de las membranas durales. Las muestras de membrana se retiran de ambos hemisferios, se aclaran con agua, y se extienden de un modo liso en las platinas del microscopio. Una vez secado, los tejidos se cubren con una solución de glicerol/agua al 70% .

Se usa un microscopio de fluorescencia (Zeiss) equipado con un monocromador de rejilla y un espectrofotómetro para cuantificar la cantidad de FITC-BSA en cada muestra. Se utiliza una excitación de la longitud de onda de aproximadamente 490 nm y se determinó la intensidad de emisión en 535 nm. El microscopio está equipado con una fase motorizada y también con una interfaz a un ordenador personal. Esto facilita el movimiento controlado del ordenador del montaje con las medidas de fluorescencia a 25 puntos (etapas de 500 μ m) en cada muestra dural. La media y la desviación estándar de las medidas se determina mediante el ordenador.

La extravasación inducida por la estimulación del ganglio trigémino es un efecto ipsilateral (es decir sucede solamente en el lado de la dura en el que se estimuló el ganglio trigémino). Esto permite el uso de la otra mitad (no estimulada) de la dura como un control. Se calcula la relación de la cantidad de extravasación en la dura desde el lado estimulado y la cantidad extravasación en el lado no estimulado. Los animales de control dosificados sólo con salino, revelaron una relación de aproximadamente 2,0. A diferencia, un compuesto que prevenía eficazmente la extravasación en la dura desde el lado estimulado reveló una relación de 1,0 aproximadamente.

Los ejemplos 60, 65, 83 y 84 afectan una extravasación en la dura con valores ID₁₀₀ menores que o iguales a 0,1 mg/kg p.o.

El modelo de respuesta de sobresalto potenciado por miedo se ha usado ampliamente como modelo de ansiedad y se puede usar para evaluar los compuestos presentes. Daves, *Psychopharmacol.*, 62, 1 (1979); Daves, *Behav. Neurosci.*, 100, 814 (1986); Daves, *Tr. Pharmacol. Sci.*, 13, 35 (1992).

Ejemplo D

Paradigma de Sobresalto Potenciado por Miedo.

Se adquieren ratas Sprague-Dawley macho con peso 325-400 g en Harlan Sprague-Dawley, Inc. (Cumberly, IN) y se les proporciona un período de aclimatación de una semana antes del ensayo. Las ratas se alojan individualmente

con comida y agua a voluntad en una habitación animal con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas con las luces encendidas entre las 6:00 A.M. y las 6:00 P.M. El compuesto de ensayo de fórmula I se prepara en una suspensión de etanol al 5%, CMC al 0,5%, Tween 80 al 0,5% y agua al 99%. El ácido 2S-2-amino-2-(1S, 2S-2-carboxiciclopropan-1-il)-3-(xant-9-il) propiónico se prepara en agua estéril. Se proporciona a las ratas de control el vehículo respectivo.

El paradigma de sobresalto potenciado por miedo se realiza durante tres días consecutivos. Los tres días comienzan con un período de adaptación de 5 minutos antes del comienzo del ensayo. El día uno (punto de partida del sobresalto) después del periodo de adaptación, el animal recibe 30 ensayos de ruido auditivo de 120dB. La amplitud media del sobresalto (V_{max}) se usa para asignar a los animales a grupos con medios similares antes de comenzar el acondicionamiento. El día dos consiste en el acondicionamiento de los animales. Cada animal recibe una sacudida de 0,5 mA durante 500 ms precedido por una presentación de luz de 5 segundos que permanece durante la duración de la sacudida. Se administran diez presentaciones de luz y sacudida. El día tres es el ensayo en el que se produce la administración del fármaco antes del ensayo. Veinticuatro horas después del acondicionamiento, se realizan las sesiones de ensayo de sobresalto. Diez ensayos de sobresalto acústico (120 dB), sin combinación de luz, se presentan al comienzo de la sesión. Esto es seguido de 20 ensayos aleatorios solamente con el ruido y 20 ensayos aleatorios de ruido precedidos por la luz. Excluyendo los primeros 10 ensayos, las amplitudes de respuesta al sobresalto para cada tipo de ensayo se promedian para cada animal. Los datos se presentan como la diferencia entre luz + ruido y sólo ruido. Las diferencias en las amplitudes de respuesta al sobresalto se analizan con un software estadístico JMP empleando un Anova de una vía (análisis de varianza, t-test). Las diferencias del grupo se considera significativas a $p < 0,05$.

En otra realización preferida la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica del mismo para uso en el tratamiento de epilepsia.

En el momento actual, hay varios tipos y subtipos de convulsiones asociadas con epilepsia que incluyen idiopática, sintomática, y criptogénica. Estas convulsiones epilépticas pueden ser focales (parciales) o generalizadas. También pueden ser simples o complejas. La epilepsia se describe en la técnica, tal como *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Ed. by Jerome Engel, Jr. y Timothy A. Pedley. (Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997). En el momento actual, la Clasificación Internacional de Enfermedades, novena revisión, (ICD-9) proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye perfiles y trastornos relacionados. Estos incluyen: epilepsia no convulsiva generalizada, epilepsia convulsiva generalizada, estado epiléptico con convulsiones de ausencia, estado epiléptico de gran mal, epilepsia parcial con pérdida de conciencia, epilepsia parcial sin pérdida de conciencia, espasmos infantiles, epilepsia parcial continua, otras formas epilepsia, epilepsia, no especificado, NOS. Como se usa en el presente documento el término "epilepsia" incluye todos estos tipos y subtipos. El especialista en la técnica reconocerá que hay nomenclaturas alternativas, nosologías y sistemas de clasificación de los trastornos neurológicos y psiquiátricos, que incluyen la epilepsia, y que estos sistemas evolucionan con el progreso científico médico.

Se han usado ampliamente diversos modelos de electroshock inducido como modelo de trastornos de convulsiones.

Ejemplo E

Convulsiones inducidas por electroshock.

La aplicación de estimulación eléctrica mediante electrodos corneales a los ratones puede inducir convulsiones tónicas del extensor de las extremidades inferiores. El bloqueo de las convulsiones tónicas del extensor inducido por electroshock se considera predictivo para fármacos que bloquean la propagación de las convulsiones y puede ser eficaz en la prevención de diversas convulsiones en los humanos, incluyendo las convulsiones epilépticas.

Se administran el vehículo o una dosificación del fármaco del ensayo a grupos de 5 a 10 ratones cada uno. Treinta minutos más tarde, se administra un electroshock (10 mA, 0,2 s de duración) mediante los electrodos transcorneales. Se registra el número de ratones que presentan convulsiones tónicas en el extensor en cada grupo. Los datos se presentan como el porcentaje de ratones que se protegen de las convulsiones.

La presente invención se ilustra adicionalmente con los siguientes ejemplos y preparaciones. Estos ejemplos y preparaciones son solamente ilustrativos y no pretenden limitar la invención en ninguna modo.

La nomenclatura química usada en los ejemplos y preparaciones proviene de una o más convenciones estándar. El experto en la técnica reconocerá el significado técnico cuando los nombres provienen de dos o más convenciones.

Los términos usados en los ejemplos y preparaciones tienen sus significados normales a menos que se designe otro modo. Por ejemplo, "°C" se refiere a grados Celsius; "N" se refiere a normal o normalidad; "M" se refiere a molar o molaridad; "mol" se refiere a mol o moles; "mmol" se refiere a milimol o milimoles; "μmol" se refiere a micromol o micromoles; "kg" se refiere a kilogramo o kilogramos; "g" se refiere a gramo o gramos; "mg" se refiere a microgramo o microgramos; "mg" se refiere a miligramo o miligramos; "ml" se refiere a microlitro o microlitros; "ml" se refiere a mililitro o mililitros; "L" se refiere a litro o litros; "bp" se refiere a punto de ebullición; "mp" se refiere a punto de fusión; "salmuera" se refiere a una disolución acuosa saturada de cloruro sódico; "h o hr" se refiere a hora u horas; "min" se refiere a minuto o minutos; "MS" se refiere a espectrometría de masas; "RMN" se refiere a espectroscopia

resonancia magnético nuclear; "TFA" se refiere a ácido trifluoroacético; "CH₂Cl₂" o "DCM" se refiere a diclorometano; "DCE" se refiere a dicloroetano; "MeOH" se refiere a metanol; "NH₄OH" se refiere a disolución acuosa concentrada de amoníaco; "HCl" se refiere a cloruro de hidrógeno; "MTBE" se refiere a *tert*-butil metil éter; "DSC" se refiere a calorimetría de exploración diferencial; "DMEM" se refiere a medio de eagle modificado por Dulbecco. El desplazamiento químico se da en δ y los espectros RMN se obtuvieron en CDCl₃, a menos que se indique otra cosa.

Preparación 1

Síntesis de 2-fluoro-3-metoxi-fenol.

Se agita una mezcla de 2-fluoroanisol (1,8 ml, 15,85 mmol), pentametildietientriamina (3,6 ml, 17,45 mmol) y tetrahidrofurano (10 ml) a -78 °C. Se añade una solución de *n*-butilitio en hexano 2,5 M (7 ml, 17,45 mmol) gota a gota y se agita la solución resultante a -78 °C 2 h. Se añade trimetilborato (2 ml, 17,45 mmol) y la reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita 1 h. Se añade ácido acético (1,4 ml, 23,8 mmol) seguido de una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% (1,8 ml, 17,45 mmol) y la mezcla resultante se agita rápidamente 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (3 X 50 ml). Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a aproximadamente un volumen de 10 ml. La mezcla resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos a hexanos:acetato de etilo en proporción 8:1 para dar el compuesto del título (1,65 g, 73%) en forma de un aceite incoloro. MS ES 141 M-1.

Preparación 2

Síntesis de 1-(3-fluoro-2,4-dihidroxi-fenil)-etanona.

Se agita una solución de 2-fluoro-3-metoxi-fenol (0,5 g, 3,53 mmol) y diclorometano a -78 °C. Se añade lentamente una solución de tribromuro de boro 1 M en diclorometano (3,9 ml, 3,9 mmol) y la mezcla se agita 10 min en frío, y después se calienta hasta 0 °C y se agita 1 h. La reacción se interrumpe con hielo y se agita a temperatura ambiente durante una noche. El producto se extrae con acetato de etilo (2 X 50 ml), se seca sobre sulfato de magnesio, se seca y se concentra. El residuo resultante se combina con trifluoruro de boro dietil eterato (1,3 ml, 10,3 mmol) y ácido acético (0,2 ml, 3,28 mmol) y se calienta a reflujo 8 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua (50 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 X 50 ml). Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a aproximadamente un volumen de 10 ml. La mezcla resultante se diluye con hexanos (50 ml), se enfría hasta 0 °C y se filtra para dar el compuesto del título (310 mg, 58%) en forma de un sólido de color castaño. MS ES 171 M+1.

Preparación 3

Síntesis de 1-(3-cloro-2,4-dihidroxi-fenil)-etanona.

Se agita una solución de 2,4,-dihidroxiacetofenona (6 g, 39,4 mmol), hidróxido sódico acuoso 1M (41,4 ml, 41,4 mmol) y agua (200 ml) a temperatura ambiente. Se añade una solución de hipoclorito sódico acuoso 1,6M (32 ml) durante un periodo de 1 h. La solución resultante de color marrón oscuro se agita 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se ajusta a un pH entre 2-3 con ácido clorhídrico concentrado acuoso. La suspensión resultante se filtra y se lava con agua (4 X 100 ml). El sólido filtrado se secó al vacío a 45 °C durante 2,5 días para dar el compuesto del título (4,8 g, 65%) en forma de un sólido de color pardo. LCMS 1 187 M+.

Preparación 4

Síntesis de 1-(3-cloro-2,4-dihidroxi-fenil)-propan-1-ona.

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 1-(3-cloro-2,4-dihidroxi-fenil)-etanona (Preparación 3) empleando 2,4-dihidroxiopropiofenona para dar 4,5 g, 37% de un sólido de color blanquecino. LCMS 1 201 M+.

Preparación 5

Síntesis de (4-bromo-benciloxi)-triisopropil-silano.

Se agita una disolución de alcohol 4-bromobencílico (50 g, 267,3 mmol), DBU (48 ml, 320,8 mmol) y diclorometano (600 ml) en un baño de hielo/agua. Se añade triisopropilsililcloruro (63 ml, 294 mmol) durante 10 min mediante un embudo de adición y se agita la mezcla de reacción durante 20 horas a temperatura ambiente. Se lava la mezcla con agua (2X600 ml), se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos:acetato de etilo en proporción 9:1 para dar el compuesto del título (91,5 g, 99%) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDC13) δ 7,47-7,50 (m, 2H), 7,28-7,30 (m, 2H), 4,81 (s, 1,11-1,24 (m, 21H).

Preparación 6

Síntesis de (3-bromo-benciloxi)-triisopropil-silano.

El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito en la Preparación 5 empleando alcohol 3-bromobencílico para dar un aceite incoloro, 100%. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,54 (s, 1H), 7,20-7,42 (m, 3H), 4,84 (s, 2H), 0,99-1,27 (m, 21H).

Preparación 7

5 Síntesis de 3-[hidroxi-(4-triisopropilsilaniloximetil-fenil)-metil]-benzonitrilo.

Se agita una solución de (4-bromo-benciloxi)-triisopropil-silano (72 g, 209,7 mmol) y tetrahidrofurano (500 ml) a -78 °C. Se añade una disolución de n-butillitio 1,6 M en hexanos (143 ml) durante 10 min. Después de la adición, se permite que la mezcla de reacción alcance -20 °C y se agita durante 5 minutos. Se enfría la mezcla de reacción hasta -78 °C. En otro matraz, se agita una solución de 3-cianobenzaldehído (25 g, 190,6 mmol) y tetrahidrofurano (250 ml) a -78 °C. Se añade la disolución de anión litio a una cantidad de la disolución de aldehído mediante una gran cánula tal que la temperatura interna del aldehído no aumente por encima de -50 °C. Después de la adición completar, se agita la mezcla de reacción 18 horas a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla de reacción con cloruro de amonio acuoso saturado (500 ml) y acetato de etilo (200 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3 X 100 ml). Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos a hexanos:acetato de etilo en proporción 9:1 para producir el compuesto del título (56,1 g, 75%) en forma de un aceite incoloro. LCMS (m/z) 396 M+1,

Preparación 8

Síntesis de 3-[(tetrahydro-piran-2-iloxi)-(4-triisopropilsilaniloximetil-fenil)-metil]-benzonitrilo.

20 Se agita una solución de 3-[hidroxi-(4-triisopropilsilaniloximetil-fenil)-metil]-benzonitrilo (12 g, 30,3 mmol), 3,4-dihidro-2H-pirano (3,6 ml, 39,4 mmol) y diclorometano (250 ml) a temperatura ambiente. Se añade *p*-toluenosulfonato de piridinio (0,8 g, 3,03 mmol) y se agita la mezcla resultante 18 horas a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla de reacción con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa y se lava con diclorometano (2 X 50 ml), se combinan las fases orgánicas, se secan con sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos a hexanos:acetato de etilo en proporción 8:2 para producir el compuesto del título (14,6 g, 100%) en forma de un aceite incoloro. LCMS (m/z) 478 M-1, Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se ha descrito en la Preparación 8.

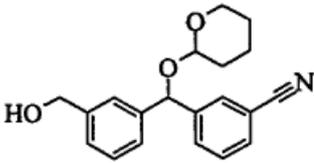
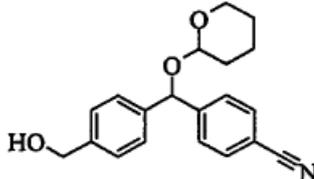
Prep. N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
9	3-[(Tetrahydro-piran-2-iloxi)-(3-triisopropilsilaniloximetil-fenil)-metil]-benzonitrilo		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 7,76 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,26-7,48 (m, 5H), 5,89 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 2,29 (s a, 1H), 1,03-1,21 (m, 21H).
10	4-[(Tetrahydro-piran-2-iloxi)-(4-triisopropilsilaniloximetil-fenil)-metil]-benzonitrilo		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ 7,79-7,84 (m, 2H), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,29-7,40 (m, 4H), 5,88 (d, 1H), 4,78 (d, 2H), 4,59-4,60 (m, 1H), 3,64-3,74 (m, 1H), 3,39-3,49 (m, 1H), 1,40-1,89(m, 6H), 0,96-1,23 (m, 21H).

30 Preparación 11

Síntesis de 3-[(4-hidroximetil-fenil)-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo.

Se añade una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano 1M (37 ml, 37 mmol) a una solución de 3-[(tetrahydro-piran-2-iloxi)-(4-triisopropilsilaniloximetil-fenil)-metil]-benzonitrilo (14,6 g, 30,4 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y tetrahidrofurano y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentra la reacción, Se diluye con agua (200 ml) y se extrae con acetato de etilo (2X100 ml). Se combinan los extractos, se secan con sulfato de

magnesio, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos:acetato de etilo en proporción 9:1 a hexanos acetato de etilo en proporción 1:1 para producir el compuesto del título (8,0 g, 82%), en forma de un aceite incoloro espeso. LCMS (m/z) 323 M+1, Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se ha descrito en la Preparación 11.

Prep. N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
12	3-[(3-Hidroximetil-fenil)-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		LCMS 322 M-1
13	4-[(4-Hidroximetil-fenil)-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		LCMS 322 M-1

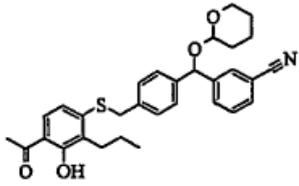
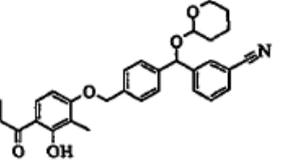
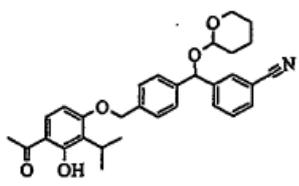
5

Preparación 14

Síntesis de 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidropiran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo.

Se agita una solución de 1-(2,4-dihidroxi-3-propil-fenil)-etanona (1,75 g, 9 mmol), 3-[(4-hidroximetil-fenil)-(tetrahidropiran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo (2,9 g, 9 mmol), tolueno (10 ml) y diclorometano (10 ml) a -20 °C. Se añade 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (4,5 g, 18 mmol) seguido de tributilfosfina (4,5 ml, 18 mmol) y se permite la agitación de la solución amarilla a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra la mezcla espesa de reacción y se diluye con éter (50 ml). Se enfría el lodo a 0 °C con agitación, durante 30 minutos. Se filtra la mezcla de reacción, se concentra, se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos en proporción 1:1:(hexanos:diclorometano:acetato de etilo en proporción 5:4:1) para dar el compuesto del título (3 g, 67%), en forma de un aceite espeso naranja. LCMS (m/z) 498-M-1, Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se ha descrito en la Preparación 14.

15

Prep. N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
15	3-[[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenilsulfanilmetil)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		LCMS (m/z) 514 M-1.
16	3-[[4-(3-Hidroxi-2-metil-4-propionil-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		LCMS (m/z) m-THP 400.
17	3-[[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-isopropil-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		LCMS 498 M-1.

(continúa)

Prep. N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
18	3-[[[4-(4-Acetil-2-fluoro-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		LC/MS 474 M-1.
19	3-[[[4-(4-Acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		LCMS 490 M-1.
20	3-[[[4-(2-Cloro-3-hidroxi-4-propionil-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		LCMS 504 M-1.
21	3-[[[3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		LCMS 498 M-1.
22	3-[[[3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		LCMS 470 M-1.
23	3-[[[3-(3-Hidroxi-2-metil-4-propionil-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		LCMS 484 M-1.
24	3-[[[3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		LCMS 498 M-1.
25	3-[[[3-(4-Acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 13,20 (s, 1H), 7,30-7,70 (m, 9H), 6,55 (d, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,65-4,69 (m, 1H), 3,80-3,85 (m, 1H), 3,50-3,60 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,50-1,80 (m, 6H).
26	4-[[[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		LCMS 498 M-1.

(continúa)

Prep. Nº	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
27	3-[[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ 1,43-1,85 (m, 6H), 2,63 (s,3H),3,42 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 4,59 (m,1H),5,34 (d, 2H), 5,87 (d, 1H), 6,89 (d d, 1H), 7,39-7,59 (m, 5H), 7,73 (m,2H),7,86 (d, 1H), 8,19 (m, 1H), 13,77 (s, 1H).
28	3-[[4-(4-Acetil-2-etil-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		MS (esi negativo) m/ z (intensidad relativa) 484 (100).
29	3-[[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-tiofen-3-il-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		LCMS 538 M -1.
30	3-[[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-tiofen-2-il-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		LCMS 538 M -1.
31	3-[[4-(5-Acetil-4'-fluoro-6-hidroxi-bifenil-2-iloximetil)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		LCMS 550 M -1.
32	3-[[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-piridin-2-il-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		LCMS 533 M -1.

Preparación 33

Síntesis de 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroximetil]-benzonitrilo.

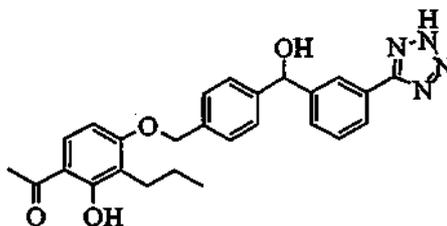
- 5 Se agita una mezcla de 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo (13,4 g, 26,88 mmol), ácido p-toluenosulfónico monohidrato (5,1 g, 26,88 mmol), metanol (100 ml), diclorometano (50 ml) y acetato de etilo (50 ml) a temperatura ambiente durante una hora. Se concentra la mezcla de reacción, se diluye con acetato de etilo (150 ml) y se lava con agua (2 X 100 ml). Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se diluye el residuo con hexanos:diclorometano en proporción 5:1 (50 ml), se enfría hasta 0 °C y se filtra. Se recoge una segunda y tercera cosecha del compuesto del título (10,3 g,93%), en
- 10

forma de sólido blanco. LCMS 416 M+1. Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se ha descrito en la Preparación 33.

Prep. N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
34	3-{{4-(2-Cloro-3-hidroxi-4-propionil-fenoximetil)-fenil}-hidroxi-metil}-benzonitrilo		LCMS 420 M-1.
35	3-{{4-(4-Acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil}-hidroxi-metil}-benzonitrilo		LCMS 406 M-1.
36	3-{{3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-fenil}-hidroxi-metil}-benzonitrilo		LCMS 388 M+1.
37	3-{{Hidroxi-[3-(3-hidroxi-2-metil-4-propionil-fenoximetil)-fenil]-metil}-benzonitrilo		LCMS 400 M-1.
38	3-{{3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil}-hidroxi-metil}-benzonitrilo		LCMS 414 M-1.
39	3-{{3-(4-Acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil}-hidroxi-metil}-benzonitrilo		LCMS 406 M-1.
40	4-{{4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil}-hidroxi-metil}-benzonitrilo		LCMS 416 M+1.
41	3-{{4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-fenil}-hidroxi-metil}-benzonitrilo		LC-MS (m/e): 440 (M-1)

Ejemplo 1

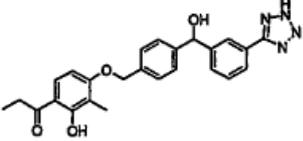
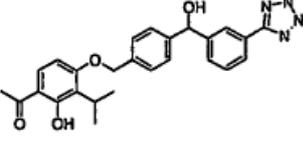
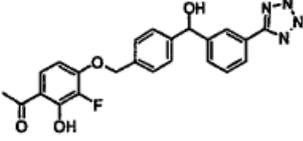
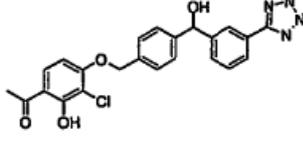
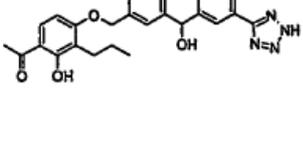
Síntesis de 1-[2-hidroxi-4-(4-{hidroxi-[3-(2*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-metil)-benciloxi)-3-propil-fenil]-etanona.



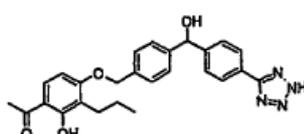
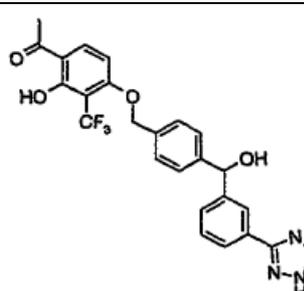
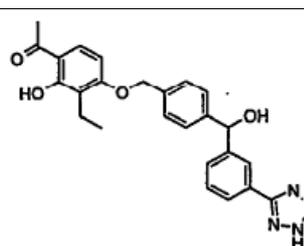
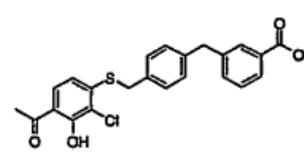
5 Se lleva a reflujo fuerte, una mezcla de 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo (3,0 g, 6 mmol), bromuro de cinc (II) (4,1 g, 18 mmol), azida sódica (2,34 g, 36 mmol), agua (20 ml) y alcohol isopropílico (20 ml) durante 18 horas. Se enfría y se diluye la mezcla de reacción con agua (100 ml) y ajustar el pH a 2 con ácido clorhídrico 1M. Se extrae el producto con acetato de etilo (2 X 150 ml), Se combinan los extractos y se lavan con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. Se agita el residuo en metanol (50 ml), y se añade ácido p-toluenosulfónico monohidrato (4 g, 21 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante una hora. Se concentra la mezcla y se diluye con agua (100 ml). Se extrae el producto con acetato de etilo (2 X 100 ml). Se lavan los extractos combinados con agua (2 X 100 ml) y salmuera (100 ml), se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo resultante mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos:acetato de etilo en proporción 1:1 a acetato de etilo:acetona en proporción 1:1 a acetona para dar el compuesto del título (2,6 g, 95%) en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,86 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,39-7,55 (m, 6H), 6,72 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,57-2,60 (m, 2H), 1,44-1,52 (m, 2H), 0,87 (t, 3H). LCMS (m/z) 457 M-1, Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 1.

Ej. N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
2	1-[2-Hidroxi-4-(4-{hidroxi-[3-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-fenil]-metil)-bencilulfanil]-3-propil-fenil]-etanona		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,83 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,40 (s, 4H), 6,97 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,60 (m, 5H), 1,45 (m, 2H), 0,88 (m, 3H). LCMS (m/z) 473 M-1.
3	1-[2-Hidroxi-4-(4-{hidroxi-[3-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-fenil]-metil)-fenilmetanosulfonil]-3-propil-fenil]-etanona		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,80 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,88-7,89 (m, 1H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,14 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 4,64 (s, 2H), 2,68-2,75 (m, 5H), 1,40-1,50 (m, 2H), 0,83-0,91 (m, 3H). LCMS (m/z) 505 M-1.

(continúa)

Ej. N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
4	1-[2-Hidroxi-4-(4-{hidroxi-[3-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benciloxi)-3-metil-fenil]-propan-1-ona		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,90 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,81-7,90 (m, 2H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,41-7,49 (m, 4H), 6,72 (d, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,04 (c, 2H), 0,88 (t, 3H). LCMS 443 M-1.
5	1-[2-Hidroxi-4-(4-{hidroxi-[3-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benciloxi)-3-isopropil-fenil]-etanona		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,06 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,41-7,49 (m, 4H), 6,71 (d, 1H), 6,14-6,15 (m, 1H), 5,84-5,85 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,52-3,59 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,24 (d, 6H). LCMS 457 M-1.
6	1-[3-Fluoro-2-hidroxi-4-(4-{hidroxi-[3-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benciloxi)-fenil]-etanona		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,34 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,69-7,75 (2H), 7,39-7,58 (m, 5H), 6,85-6,91 (m, 1H), 6,15-6,19 (m, 1H), 5,77-5,85 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,60 (s, 3H). LCMS 433 M-1.
7	1-[3-Cloro-2-hidroxi-4-(4-{hidroxi-[3-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benciloxi)-fenil]-etanona		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,14 (s, 1H), 7,75-7,95 (m, 2H), 7,69-7,75 (m, 2H), 7,42-7,56 (m, 5H), 6,90 (d, 1H), 6,17-6,19 (m, 1H), 5,80-5,82 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,62 (s, 3H). LCMS 449 M-1.
8	1-[2-Hidroxi-4-(3-{hidroxi-[3-(2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benciloxi)-3-propil-fenil]-etanona		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,84 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,87-7,91 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,51-7,59 (m, 3H), 7,30-7,45 (m, 3H), 6,72 (d, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 2,56-2,59 (m, 5H), 1,39-1,47 (m, 2H), 0,81 (t, 3H). LCMS 457 M-1.

(continúa)

Ej. N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
9	1-[2-Hidroxi-4-(4-{hidroxi-[4-(2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benciloxi)-3-propil-fenil]-etanona		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,85 (s, 1H), 7,99 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,39-7,47 (m, 4H), 6,72 (d, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,56-2,65 (m, 5H), 1,45-1,53 (m, 2H), 0,87 (t, 3H). LCMS 459 M+1.
10	1-[2-Hidroxi-4-(4-{hidroxi-[3-(2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benciloxi)-3-trifluorometil-fenil]-etanona		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,62 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 5,83 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,35-7,59 (m, 6H), 7,87 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 13,77 (s, 1H); MS (esi negativo) <i>m/z</i> 483 (M-1).
11	1-[3-Etil-2-hidroxi-4-(4-{hidroxi-[3-(2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benciloxi)-fenil]-etanona		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,02 (t, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,58 (c, 2H), 5,22 (s, 2H), 5,82 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 7,39-7,47 (m, 4H), 7,51-7,60 (m, 2H), 7,87 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 12,82 (s, 1H); MS (esi negativo) <i>m/z</i> 443 (M-1).
12	Ácido 3-[4-(4-Acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenilsulfanilmetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (acetona- <i>d</i> ₆) δ 13,10 (s, 1H), 7,80-7,89 (m, 3H), 7,49 (d, 1H), 7,41-7,43 (m, 3H), 7,25 (d, 2H), 6,99 (d, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,63 (s, 3H). LCMS 425 M-1.

Preparación 42

Síntesis del éster S-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil) del ácido dimetil-tiocarbámico

- 5 Se agita una mezcla de 1-(2,4-dihidroxi-3-propil-fenil)-etanona (2 g, 10,3 mmol), trietilamina (1,6 ml 11,3 mmol), y diclorometano (40 ml) a temperatura ambiente. Se añade cloruro de dimetiltiocarbámico (1,27 g, 10,3 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se lava la mezcla con ácido clorhídrico 1 M (25 ml), se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos hexanos:acetato de etilo en proporción 7:3 para producir el éster O-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil) del ácido dimetil-tiocarbámico (1,2 g, 41%) en forma de un sólido de color amarillo claro.
- 10 Se agita el sólido amarillo en tetradecano (10 ml) a 250 °C durante una hora y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos a hexanos:acetato de etilo en proporción 6:4 para dar el compuesto del título (1,08 g, 90%) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (*m/z*) 280 M-1.

Preparación 43

Síntesis de 1-(2-hidroxi-4-mercapto-3-propil-fenil)-etanon.

5 Pasar a reflujo una mezcla agitada del éster S-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil) del ácido dimetil-tiocarbámico (1,08 g, 3,84 mmol), hidróxido potásico (1,1 g, 19,2 mmol), etanol (25 ml), y agua (10 ml) durante 2 horas. Se enfría la reacción en un baño de hielo/agua y ajustar el pH a 2 con ácido clorhídrico 5N. Se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 X 50 ml). Se combinan los extractos y se lavan con agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para producir el compuesto del título (0,76 g, 94%) en forma de un aceite de color pardo que solidifica después de un periodo de reposo. LCMS (m/z) 211 M-1,

Preparación 44

10 Síntesis del 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-bencenosulfonilmetil)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo.

Se agita una mezcla de 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenilsulfanilmetil)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo (140 mg, 0,271 mmol) y diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente. Se añade ácido 3-cloroperoxibenzoico (50-55% puro) (100 mg, 0,29 mmol) y se agita la reacción durante 10 minutos. Se añade una porción adicional de ácido 3-cloroperoxibenzoico (50-55% puro) (280 mg, 0,81 mmol) y se agita la reacción durante 15 una hora adicional a temperatura ambiente. Se diluye la reacción con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y agua (50 ml). Se extrae el producto con diclorometano (2 X 50 ml). Se lavan los extractos combinados con agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos a acetato de etilo:hexanos en proporción 3:1 para dar el compuesto del título (147 mg, 99%) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (m/z) 546 M-1.

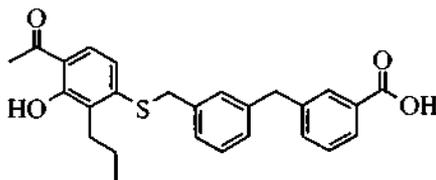
Preparación 45

Síntesis del éster metílico del ácido 3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenilsulfanilmetil)-bencil]-benzoico.

Se agita una mezcla de 1-(2-hidroxi-4-mercapto-3-propil-fenil)-etanon (132 mg, 0,63 mmol), éster metílico del ácido 3-(3-Yodometil-bencil)-benzoico (230 mg, 0,63 mmol) y carbonato de cesio (410 mg, 1,26 mmol) en 2-butanona (6 ml) a temperatura ambiente en argón durante 20 horas. Se vierte la mezcla en agua (60 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se combinan los extractos orgánicos y se lavan con agua y salmuera, entonces se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexanos en proporción 1:4 para dar el compuesto del título (240 mg, 85%). MS (m/z) 447 (M-H).

Ejemplo 13

30 Síntesis del ácido 3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenilsulfanilmetil)-bencil]-benzoico.



Se disuelve el éster metílico del ácido 3-[3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenilsulfanilmetil)-bencil]-benzoico (238 mg, 0,53 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (4 ml). Se añade hidróxido de litio monohidrato (89 mg, 2,1 mmol) y agua (1,5 ml), entonces se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se enfría hasta 0°C y ajustar a pH 3 con ácido clorhídrico 1 N. Se diluye con agua (35 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se combinan los extractos orgánicos, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran hasta un sólido. Se purifica el producto en bruto por HPLC de fase inversa empleando un gradiente de 90:10 a 20:80 (agua / 0,1% TFA): acetonitrilo como eluyente para dar el compuesto del título (196 mg, 85%). MS (m/z) 433 (M-H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 12,85 (s, 1H), 7,80-7,75 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 3H), 7,17- 7,14 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,63-2,59 (m, 5H), 1,43 (sexteto, 2H), 0,90 (t, 3H). Los siguientes compuestos se prepara esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 13.

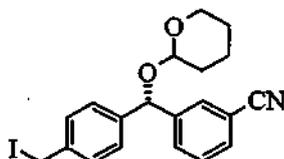
Ej. N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
14	Ácido 4-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenilsulfanilmetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) 12,85 (s,1H), 7,85-7,83 (m,2H), 7,68 (d, 1H), 7,32-7,24 (m, 5H), 7,17-7,13 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,32 (s,2H), 4,00 (s,2H), 2,63-2,59 (m, 5H), 1,44 (sexteto, 2H), 0,90 (t, 3H). MS (m/z) 433 (M-H).
15	Ácido 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenilsulfanilmetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) 12,8 (s,1H), 7,80-7,76 (m,2H), 7,73 (d,1H), 7,50-7,35 (m, 4H), 7,23-7,20 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,63-2,60 (m, 5H), 1,45 (sexteto, 2H), 0,90 (t, 3H). MS (m/z) 433 (M-H).
16	Ácido 4-[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenilsulfanilmetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) 12,75 (2H), 7,86 (d, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,37-7,33 (m, 4H), 7,21 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 4,30 (s,2H), 4,00 (s, 2H), 2,62-2,60 (m, 5H), 1,45 (sexteto, 2H), 0,90 (t, 3H). MS (m/z) 433 (M-H).
17	Ácido 3-[3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-metilfenilsulfanilmetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) 12,9 (s, 1H), 12,8 (s, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,69 (d,1H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,33-7,32 (m, 1H), 7,28-7,27 (m, 2H), 7,17-7,14 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). MS (m/z) 405 (M-H).
18	Ácido 4-[3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-metilfenilsulfanilmetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ 12,81 (s, 2H), 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31-7,22 (m, 5H), 7,13 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); MS (m/e): 407 (M+1).

(continúa)

Ej. Nº	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
19	Ácido 3-[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilsulfanilmetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ 12,85 (s, 1H), 12,81 (s, 1H), 7,77-7,69 (m, 3H), 7,47 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 3H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); MS (m/e): 407 (M+1).
20	Ácido 4-[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilsulfanilmetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ 12,81 (s, 1H), 12,78 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); MS (m/e): 407 (M+1).
21	1-(2-Hidroxi-3-metil-4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-bencilsulfanil}-fenil)-etanona		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) 12,85 (s, 1H), 7,94-7,93 (m, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). MS (m/z) 429 (M-H).
22	1-(2-Hidroxi-3-propil-4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-bencilsulfanil}-fenil)-etanona		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) 12,80 (s, 1H), 7,94-7,93 (m, 1H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 2,63-2,60 (m, 5H), 1,45 (sexteto, 2H), 0,89 (t, 3H). MS (m/z) 457 (M-H).

Preparación 46

Síntesis de (S)-3-[(4-Yodometil-fenil)-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo.



5

Se añade secuencialmente una solución de (S)-3-[(4-hidroximetil-fenil)-(tetrahidropiran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo (2,0 g, 6,18 mmol) diclorometano (20 ml) y una solución de yodo (1,72 g, 6,80 mmol) en diclorometano (30 ml) a una solución fría (0°C) de trifenilfosfina (1,78 g, 6,80 mmol) e imidazol (635 mg, 9,33 mmol) en diclorometano (20 ml). Se permite calentar a temperatura ambiente, entonces se agita durante 1,5 horas. Se vierte la mezcla en una solución

fría (0°C) de tiosulfato sódico (3,63 g, 23 mmol) en una mezcla de hielo/agua (250 g) y se agita durante 30 minutos. Se extrae la fase acuosa con diclorometano (30 ml). Se combinan los extractos orgánicos y se lavan con agua, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexanos en proporción 15:85 para dar el compuesto del título (2,19 g, 82%). MS (m/z). No se observó el ion precursor.

Preparación 47

Síntesis de (S)-3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenilsulfanilmetil)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo.

Se agita una mezcla de 1-(2-hidroxi-4-mercapto-3-propil-fenil)-etanona (250 mg, 1,18 mmol), (S)-3-[[4-(4-Yodometil-fenil)-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo (515 mg, 1,18 mmol) y carbonato de cesio (769 mg, 2,36 mmol) en 2-butanona (10 ml) a temperatura ambiente en argón durante 24 horas. Se vierte la mezcla en agua (85 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se combinan los extractos orgánicos y se lavan con agua y salmuera, después se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexanos en proporción 1:4 para dar el compuesto del título (325 mg, 53%). MS (m/z) 514 (M-H).

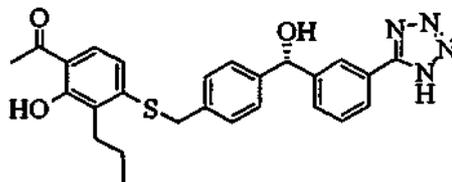
Preparación 48

Síntesis de (S)-3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenilsulfanilmetil)-fenil]-hidroxi-metil]-benzonitrilo.

Se añade ácido p-toluenosulfónico monohidrato (78 mg, 0,41 mmol) a una solución de (S)-3-[[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenilsulfanilmetil)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo (177 mg, 0,34 mmol) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente. Se combina la mezcla durante 1,5 horas, se concentra y se disuelve el residuo en acetato de etilo (25 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (35 ml). Se lava la fase orgánica con bicarbonato sódico acuoso saturado, salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Se purifica el producto en bruto cromatografía en sílica eluyendo con acetato de etilo:hexanos en proporción 1:2 para dar el compuesto del título (122 mg, 84%). MS (m/z) 430 (M-H).

Ejemplo 23

Síntesis de (S)-1-[2-hidroxi-4-(4-{hidroxi-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-bencilsulfanil)-3-propil-fenil]-etanona.



Se añade azida sódica (66 mg, 0,25 mmol) y bromuro de cinc (131 mg, 0,50 mmol) a una solución de (S)-3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenilsulfanilmetil)-fenil]-hidroxi-metil]-benzonitrilo (110 mg, 0,25 mmol) en N-metilpirrolidiona (2,0 ml). Se calienta la mezcla a 140°C durante 12 horas, entonces se enfría a temperatura ambiente y se agita durante 18 horas. Se vierte la mezcla en agua (25 ml) y se agita la suspensión sólida durante 20 minutos. se filtra y se lava el sólido filtrado con agua. Se disuelve el sólido en una mezcla HCl 1 N (25 ml) y acetato de etilo (20 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (25 ml), Se combinan los extractos orgánicos y entonces se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se concentran. Se purifica el producto en bruto por HPLC de fase inversa empleando un gradiente de 90:10 a 20:80 (agua / 0,1% TFA) : acetonitrilo como eluyente para dar el compuesto del título (37 mg, 31%). MS (m/z) 473 (M-H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 12,83 (s, 1H), 8,13-8,11 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 4H), 6,96 (d, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 2,65-2,60 (m, 5H), 1,45 (sexteto, 2H), 0,90 (t, 3H).

Preparación 49

Síntesis de 1-(2-hidroxi-3-metil-4-nitro-fenil)-etanona.

A una solución de 2-metil-3-nitrofenol (2,0 g, 13 mmol) en nitrobenzono (16 ml) a TA en gas Ar se añade AlCl₃ (3,9 g, 29 mmol). La mezcla rojiza se calienta a 50 °C. A la mezcla rojiza se le añade gota a gota mediante un embudo de adición una solución de cloruro de acetilo (1,2 ml, 17 mmol) en nitrobenzono (10 ml). La reacción se calienta a 120°C. Después de 2 h a 120 °C, la mezcla de reacción se enfría a TA y se inactiva lentamente en una mezcla de HCl 1 N/ hielo. La mezcla resultante se agita durante 30 min y se extrae con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se mezclan y se concentran. Se usa agua para se elimina el azeótropo del nitrobenzono. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida empleando EtOAc/ hexano al 20%. Se obtiene el compuesto del título en forma de aceite rojizo (1,2 g). El compuesto del título tiene un 60% de pureza mediante LC-MS. El compuesto se usa como tal en la siguiente etapa. LC-MS (m/e): 194 (M-1).

Preparación 50

Síntesis de 1-(4-Amino-2-hidroxi-3-metil-fenil)-etanona.

5 A una solución de 1-(2-hidroxi-3-metil-4-nitro-fenil)-etanona (720 mg, 3,7 mmol) en EtOH (30 ml) se le añade consecutivamente Fe en polvo (4 g, 74 mmol), agua (7,2 ml), y HCl concentrado (145 µl). La mezcla de reacción se calienta a 95 °C durante 4h. El hierro se filtra a través de celite y el filtrado se vierte lentamente en NaHCO₃ acuoso saturado. Cuando el borboteo cesa, la mezcla se extrae con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran. El residuo se purifica empleando EtOAc/ hexano al 25%. Se obtiene el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (455 mg). LC-MS (m/e): 166 (M+1).

Preparación 51

10 Síntesis de 1-(4-Amino-2-hidroxi-3-propil-fenil)-etanona.

Al N1-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)acetamida (1,0 g, 4,3 mmol) en etanol absoluto (15 ml) se añade HCl 6 N (15 ml). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3h. La mezcla de reacción se enfría a TA y se inactiva en NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla se extrae con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran. Se obtiene el compuesto del título (827 mg, 99%). LC-MS (m/e): 194 (M+1).

Preparación 52

Síntesis de 3-[[4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilamino)-metil]-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo.

20 A una solución de 1-(4-amino-2-hidroxi-3-metil-fenil)-etanona (300 mg, 1,8 mmol) y 3-[(4-Yodometil-fenil)-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo (865 mg, 2,0 mmol) en DMF anhidro (1,5 ml) en gas Ar a TA se añade K₂CO₃ (303 mg, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se inactiva en agua y se extrae con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida empleando EtOAc/ hexano al 25% como eluyente. Se obtiene el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (538 mg, 64%). LC-MS (m/e): 469 (M-1). Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el procedimiento de preparación 52.

Prep. Nº	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
53	éster metílico del ácido 3-[3-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilamino)-metil]-bencil]-benzoico		LC-MS (m/e): 404 (M+1).
54	éster metílico del ácido 4-[4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilamino)-metil]-bencil]-benzoico		LC-MS (m/e): 404 (M+1).
55	éster metílico del ácido 4-[3-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilamino)-metil]-bencil]-benzoico		LC-MS (m/e): 404 (M+1).
56	éster metílico del ácido 3-[4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilamino)-metil]-bencil]-benzoico		LC-MS (m/e): 404 (M+1).
57	3-[4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilamino)-metil]-bencil]-benzonitrilo		LC-MS (m/e): 414 (M+1).

25

(continúa)

Prep. N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
58	éster metílico del ácido 3-{4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenilamino)-metil]-bencil}-benzoico		LC-MS (m/e): 432 (M+1).
59	3-{4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenilamino)-metil]-fenil}-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		LC-MS (m/e): 499 (M+1).
60	4-{4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilamino)-metil]-fenil}-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo		LC-MS (m/e): 469 (M-1).

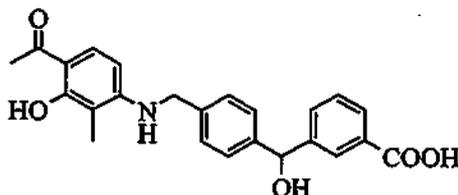
Preparación 61

Síntesis de 3-((4-((4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilamino)-metil)-fenil)-hidroxi-metil)-benzonitrilo.

- 5 A 3-((4-((4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilamino)-metil)-fenil)-hidroxi-metil)-benzonitrilo (538 mg, 1,1 mmol) en MeOH (5 ml) se le añade HCl concentrado (0,33 ml). La mezcla de reacción se agita a TA durante 6h. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se reparte entre NaHCO₃ acuoso saturado y EtOAc. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas se mezclan, se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida empleando EtOAc/ hexano al 40% como eluyente. Se obtiene el compuesto del título como espuma amarilla (305 mg, 72%). LC-MS (m/e): 385 (M-1).

Ejemplo 24

Síntesis del ácido 3-((4-((4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilamino)-metil)-fenil)-hidroxi-metil)-benzoico.



- 15 Al 3-((4-((4-Acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilamino)-metil)-fenil)-hidroxi-metil)-benzonitrilo (160 mg, 0,41 mmol) en EtOH/H₂O (6:1, 2,1 ml) en un tubo de microondas se le añade KOH en polvo (140 mg, 2,0 mmol). El tubo se precinta, se coloca en un reactor de microondas y se calienta a 150 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidifica a pH = 7 y se concentra. El residuo se purifica por HPLC de fase inversa empleando de 90:10 a 20:80 (H₂O/ TFA) 0,1%/ CH₃CN. Se obtiene el compuesto del título en forma de un sólido de color parduzco (86 mg, 52%). LC-MS (m/e): 404 (M-1); RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 13,16 (1H, s), 12,85 (1H, s a), 7,90 (1H, m), 7,73 (1H, m), 7,56 (1H, m), 7,32 - 7,45 (2H, m), 7,27 (2H, d), 7,20 (2H, d), 6,76 (1H, t), 6,00 (1H, d), 5,69 (1H, s), 4,38 (2H, d), 2,35 (3H, s), 1,93 (3H, s).

Preparación 62

Síntesis de 3-((4-((4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil)-fenil)-hidroximetil]-benzonitrilo.

5 A 3-({4-[(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenil-amino)-metil]-fenil)-hidroximetil)-benzonitrilo (138 mg, 0,36 mmol) en acetonitrilo (14 ml) se le añade una disolución acuosa de formaldehído al 37% (140 μ l) y NaCNBH₃ (69 mg, 1,1 mmol). El pH de la mezcla se ajusta a aproximadamente 2 mediante la adición gota a gota de HCl 1 N durante un periodo de 15 minutos. La reacción se completó después de 1,5 h, tiempo durante el que el pH de la mezcla de reacción se monitoriza 15 minutos empleando papel pH y manteniéndolo alrededor de 2 mediante la adición de HCl 1 N. La mezcla de reacción se inactiva en H₂O y se basifica con NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla se extrae con EtOAc (3 x), se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. Se obtiene el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (135 mg, 94%). LC-MS (m/e): 399 (M-1).

El siguiente compuesto se prepara esencialmente mediante el procedimiento de preparación 62.

Prep. N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
63	3-(4-[[4-Acetil-3-hidroxi-2-metil-fenil)-metil-amino]-metil]-bencil)-benzonitrilo		LC-MS (m/e): 404 (M-1).

10

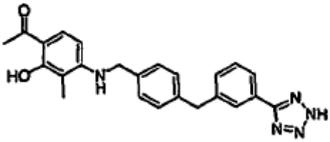
Ejemplo 25

Síntesis del ácido 3-[(4-[(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenil)-metil-amino]-metil)-fenil]-hidroxi-metil]-benzoico.

15 El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito para el ácido 3-[(4-[(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenil-amino)-metil]-fenil)-hidroximetil]-benzoico empleando 3-[(4-[(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenil)-metil-amino]-metil)-fenil]-hidroximetil]-benzonitrilo. LC-MS (m/e): 420 (M+1). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,87 (1H, s), 7,91 (1H, m), 7,73 (1H, m), 7,63 (1H, d), 7,57 (1H, m), 7,37 (1H, d), 7,29 (2H, d), 7,19 (2H, d), 6,55 (1H, d), 5,71 (1H, s), 4,17 (2H, s), 2,62 (3H, s), 2,50 (s, 3H), 2,08 (3H, s). Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 25.

Ej. N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
26	Ácido 4-[(4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-metil-fenil-amino)-metil]-fenil)-hidroxi-metil]-benzoico		LC-MS (m/e): 404 (M-1); RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ 13,16 (1H, s), 12,75 (1H, s a), 7,81 (2H, d), 7,43 (3H, m), 7,15-7,30(4H, m), 6,77 (1H, m), 5,99 (1H, d), 5,68 (1H, s), 4,37 (2H, d), 2,35 (3H, s), 1,93 (3H, s).
27	Ácido 3-[(4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil-amino)-metil]-fenil)-hidroxi-metil]-benzoico		LC-MS (m/e): 432 (M-1); RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ 13,15 (1H, s), 12,85 (1H, s a), 7,89 (1H, m), 7,72 (1H, m), 7,55 (1H, m), 7,34-7,43 (2H, m), 7,27 (2H, d), 7,18 (2H, d), 6,87 (1H, t), 5,97 (1H, d), 5,69 (1H, s), 4,37 (2H, d), 2,48 (2H, m), 2,34 (3H, s), 1,41 (2H, m), 0,90 (3H, t).
28	Ácido 3-(4-[[4-Acetil-3-hidroxi-2-metil-fenil)-metil-amino]-metil]-bencil)-benzoico		LC-MS (m/e): 404 (M+1); RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ 12,87 (1H, s), 12,85 (1H, s), 7,73 (2H, m), 7,63 (1H, d), 7,44 (1H, m), 7,37 (1H, d), 7,16 (4H, s), 6,54 (1H, d), 4,17 (2H, s), 3,95 (2H, s), 2,63 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,08 (3H, s).

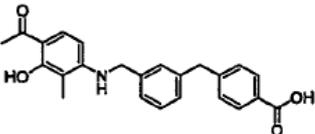
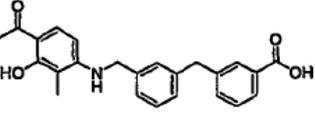
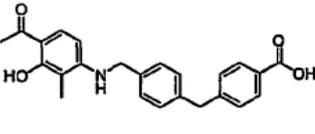
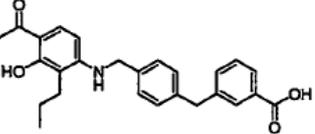
(continúa)

Ej. N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
29	1-(2-Hidroxi-3-metil-4-{4-[3-(2H-tetrazol-5-il)-bencil]-bencilamino}-fenil)-etanona		LC-MS (m/e): 414 (M+1); RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ 13,16 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,79 (1H, m), 7,47 (1H, d d), 7,41 (2H, m), 7,19 (4H, m), 6,76 (1H, t), 6,01 (1H, d), 4,39 (2H, d), 3,96 (2H, s), 2,35 (3H, s), 1,94 (3H, s)

Ejemplo 30

Síntesis del ácido 3-{4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilamino)-metil]-bencil}-benzoico.

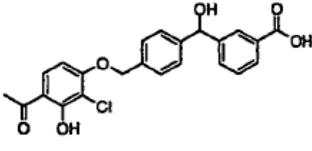
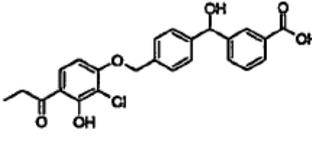
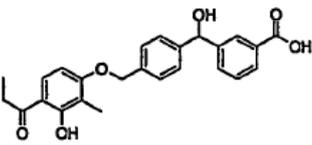
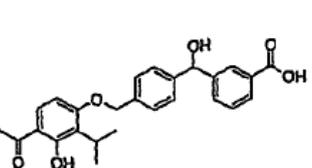
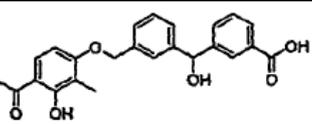
- 5 Al éster metílico del ácido 3-{4-[(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilamino)-metil]-bencil}-benzoico (356 mg, 0,88 mmol) en THF (14 ml) se le añade una solución de LiOH·H₂O (185 mg, 4,4 mmol) en H₂O (7 ml). La mezcla de reacción se agita a TA durante una noche. La mezcla de reacción se acidifica a pH = 7 y se concentra. El residuo se purifica por HPLC de fase inversa empleando 90:10 a 20:80 (H₂O/0,1% TFA)/ CH₃CN. Se obtiene el compuesto del título en forma de un sólido de color pardusco (158 mg, 46%). LC-MS (m/e): 390 (M+1); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 13,16 (1H, s), 12,84 (1H, s), 7,71 (2H, m), 7,43 (2H, m), 7,36 (1H, d), 7,19 (2H, d), 7,14 (2H, d), 6,75 (1H, t), 6,05 (1H, d), 4,38 (2H, d), 3,92 (2H, s), 2,35 (3H, s), 1,94 (3H, s). Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 30.
- 10

Ej. N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
31	Ácido 4-{3-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilamino)-metil]-bencil}-benzoico		LC-MS (m/e): 390 (M+1); RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ 13,17 (1H, s), 12,75 (1H, s), 7,79 (2H, d), 7,41 (1H, d), 7,25 (2H, d), 7,17 (2H, m), 7,07 (2H, m), 6,74 (1H, t), 5,99 (1H, d), 4,39 (2H, d), 3,93 (2H, s), 2,36 (3H, s), 1,93 (3H, s).
32	Ácido 3-{3-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilamino)-metil]-bencil}-benzoico		LC-MS (m/e): 390 (M+1); RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ 13,16 (1H, s), 12,85 (1H, s), 7,72 (2H, m), 7,40 (2H, m), 7,35 (1H, d d), 7,19 (1H, d d), 7,15 (1H, s), 7,17 (2H, m), 6,75 (1H, t), 6,00 (1H, d), 4,38 (2H, d), 3,93 (2H, s), 2,36 (3H, s), 1,93 (3H, s).
33	Ácido 4-{4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-metil-fenilamino)-metil]-bencil}-benzoico		LC-MS (m/e): 390 (M+1); RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ 13,17 (1H, s), 12,75 (1H, s), 7,80 (2H, d), 7,42 (1H, d), 7,28 (2H, d), 7,19 (2H, d), 7,14 (2H, d), 6,75 (1H, t), 6,01 (1H, d), 4,38 (2H, d), 3,92 (2H, s), 2,35 (3H, s), 1,94 (3H, s).
34	Ácido 3-{4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenilamino)-metil]-bencil}-benzoico		LC-MS (m/e): 418 (M+1); RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ 13,15 (1H, s), 12,84 (1H, s), 7,72 (2H, m), 7,32 - 7,47 (3H, m), 7,15 (4H, m), 6,86 (1H, t), 5,98 (1H, d), 4,38 (2H, d), 3,91 (2H, s), 2,48 (2H, m), 2,33 (3H, s), 1,41 (2H, m), 0,90 (3H, t).

Ejemplo 35

Síntesis del ácido 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroximetil]-benzoico.

Una mezcla de 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroximetil]-benzonitrilo (320 mg, 0,772 mmol), hidróxido potásico (1,0 g, 17,85 mmol), agua (2 ml) y etanol (10 ml) se agita a reflujo durante una noche. La reacción se enfría, el pH se ajusta a 2 con ácido clorhídrico acuoso 5N y se diluye con agua (50 ml). El producto se extrae con acetato de etilo (2 X 50 ml). Los extractos combinados se lavan con agua (50 ml), se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para dar el compuesto del título (250 mg, 75%) en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,85 (s a, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,38-7,47 (m, 5H), 6,72 (d, 1H), 6,05 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,56-2,61 (m, 5H), 1,45-1,53 (m, 2H), 0,87 (t, 3H). LCMS 433 M-1. Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 35.

Ej. N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
36	Ácido 3-[[4-(4-Acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-hidroximetil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) d 13,14 (s, 1H), 12,9 (s a, 1H), 9,93-7,99 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,43-7,47 (m, 5H), 6,89 (d, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,62 (s, 3H). LCMS 425 M-1.
37	Ácido 3-[[4-(2-Cloro-3-hidroxi-4-propionil-fenoximetil)-fenil]-hidroximetil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) d 13,20 (s a, 1H), 13,18 (s, 1H), 7,94-7,98 (m, 3H), 7,80 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,42-7,47 (m, 4H), 6,88 (d, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,06-3,11 (m, 2H), 1,08 (t, 3H). LCMS 439 M-1.
38	Ácido 3-{Hidroxi-[4-(3-hidroxi-2-metil-4-propionil-fenoximetil)-fenil]-metil}-benzoico		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) d 12,99 (s, 1H), 12,91 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,40-7,51 (m, 5H), 6,72 (d, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,01-3,09 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,10 (t, 3H). LCMS 419 M-1.
39	Ácido 3-[[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-isopropil-fenoximetil)-fenil]-hidroximetil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) d 13,06 (s, 1H), 12,92 (s, 1H), 7,78-7,82 (m, 3H), 7,51-7,52 (m, 1H), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,29-7,32 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,14-6,15 (m, 1H), 5,84-5,85 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,52-3,59 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,24 (d, 6H). LCMS 433 M-1.
40	Ácido 3-[[3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-fenil]-hidroximetil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ 12,9 (s, 1H), 12,85 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78-7,81 (m, 2H), 7,62-7,64 (m, 1H), 7,31-7,48 (m, 5H), 6,73 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,24 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,01 (s, 3H). LCMS 405 M-1.

(continúa)

Ej. N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
41	Ácido 3-{Hidroxi-[3-(3-hidroxi-2-metil-4-propionil-fenoximetil)-fenil]-metil}-benzoico		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,93 (s, 1H), 12,91 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72-7,84 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,30-7,48 (m, 5H), 6,72 (d, 1H), 6,08(d, 1H), 5,82 (d, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,05 (c, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,11 (t, 3H). LCMS 419 M-1.
42	Ácido 3-[[3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,93 (s, 1H), 12,85 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,29-7,48 (m, 5H), 6,72 (d, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,53-2,58 (m, 5H), 1,43-1,50 (m, 2H), 0,85 (t, 3H). LCMS 433 M-1.
43	Ácido 3-[[3-(4-Acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,15 (s, 1H), 12,92 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,62(d, 1H), 7,35-7,51 (m, 5H), 6,89 (d, 1H), 6,10 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,34 (s, 2H), 2,63 (s, 3H). LCMS 425 M-1.
44	Ácido 3-[[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-yodo-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,97-7,90 (m, 2H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,46-7,32 (m, 5H), 6,72 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 2,58 (s, 3H); MS (m/e): 517 (M-1).

Preparación 64

Síntesis de 2-fluoro-5-formil-benzonitrilo.

- 5 Se añade magnesio recién molido (1,72 g, 70,7 mmol) a una solución de 5-cloro-2-fluoro-benzonitrilo (10,0 g, 64,3 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (5,64 g, 77,1 mmol) en tetrahidrofurano (0,2 M). Se añade yodo (0,816 g, 3,21 mmol). Se calienta la solución a reflujo durante 6 h. Se inactiva la reacción con ácido clorhídrico 1N y se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x). Se secan las fases orgánicas mezcladas con sulfato sódico y se concentran para producir el compuesto del título (9,20 g, 61,7 mmol, 96%): RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,15 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,66 (m, 10

Preparación 65Síntesis de 5- [[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-hidroxi-metil]-2-fluoro-benzonitrilo.

- Se añade magnesio recién molido (0,887 g, 36,5 mmol) a una solución de (4-bromo-benciloxi)-*terc*-butil-dimetil-silano (10,0 g, 33,2 mmol) en tetrahidrofurano (0,2 M). Se añade yodo (0,400 g, 1,50 mmol). Se calienta la solución a reflujo durante 6 h. Se añade 2-fluoro-5-formil-benzonitrilo (4,95 g, 33,2 mmol) a -40°C. y se agita la reacción durante 18 h mientras se calienta la reacción a temperatura ambiente. Se inactiva la reacción con cloruro de amonio (saturado) y se extrae la mezcla con acetato de etilo (3 x). Se secan las fases orgánicas combinadas con sulfato sódico y se concentran. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con hexanos, aumentando el acetato de etilo/hexanos al 50% para eluir el compuesto del título (8,60 g, 23,1 mmol, 70%): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,10 (s, 6H), 0,94 (s, 9H), 4,73 (s, 2H), 5,81 (m, 1H), 7,15 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,65 (m, 1H).

Preparación 66

Síntesis de 5-[[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-2-fluoro-benzonitrilo.

- 5 Se añade 3,4-dihidro-2H-pirano (0,340 g, 4,04 mmol) a una solución de 5-[[4-(*terc*-butildimetil-silaniloximetil)-fenil]-hidroximetil]-2-fluoro-benzonitrilo (1,00 g, 2,69 mmol) y M-toluenosulfonato de piridinio (0,068 g, 0,269 mmol) en diclorometano (0,2M). Se agita la reacción durante 3h a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente y se filtra a través de un poco de relleno de gel de sílice. El compuesto del título (1,20 g, 2,63 mmol, 98%) se lleva directamente a la siguiente etapa (Preparación 67). MS (m/z): 456 (M+1).

Preparación 67

Síntesis de 2-fluoro-5-[[4-(4-hidroximetil-fenil)-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo.

- 10 Se añade fluoruro de tetrabutilamonio (1,0M *en* tetrahidrofurano, 5,27 ml, 5,27 mmol) en 5-[[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-2-fluoro-benzonitrilo (1,20 g, 2,64 mmol) y se agita la solución durante una noche. Se diluye con diclorometano y se lava con agua y salmuera. Se seca la fase orgánica y se concentra la solución para producir el compuesto del título (0,890 g, 2,60 mmol, 99%, mezcla de diastereómeros):
 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,55 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 5,78 (s, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,55 (m, 1H), 7,64 (m, 1H).

Preparación 68

Síntesis de 5-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidropiran-2-iloxi)-metil]-2-fluoro-benzonitrilo.

- 20 Empleando el procedimiento como se ha descrito esencialmente en la Preparación 14 usando 2-fluoro-5-[[4-(4-hidroximetil-fenil)-(tetrahidropiran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo (1,00 g, 2,93 mmol), se obtiene el compuesto del título (0,400 g, 0,773 mmol, 26%): MS (m/z): 516 (M-1).

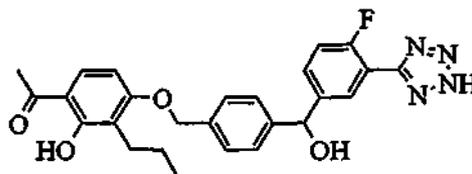
Preparación 69

Síntesis de 1-(4-{4-[[4-fluoro-3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benciloxi}-2-hidroxi-3-propil-fenil)-etanona.

- 25 Empleando el procedimiento como se ha descrito esencialmente en el Ejemplo 1 usando 5-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidropiran-2-iloxi)-metil]-2-fluoro-benzonitrilo (0,400 g, 0,773 mmol), se obtuvo el compuesto del título (0,120 g, 0,214 mmol, 28%): MS (m/z): 559 (M-1).

Ejemplo 45

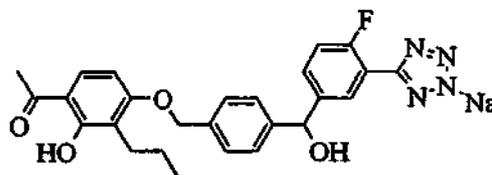
Síntesis de 1-[4-(4-[[4-fluoro-3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-hidroximetil]-benciloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]- etanona.



- 30 Se añade ácido p-toluenosulfónico (2,00 mg, 0,012 mmol) a una solución de 1-(4-{4-[[4-fluoro-3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benciloxi}-2-hidroxi-3-propil-fenil)-etanona (0,130 g, 0,232 mmol) en metanol (0,2 M) y se agita durante 24 h. Se evapora el disolvente y se filtra a través de una fase de gel de sílice para producir el compuesto del título (0,100 g, 0,220 mmol, 91%): MS (m/z): 475 (M-1).

Ejemplo 46

- 35 Síntesis de la sal sódica de 1-[4-(4-[[4-fluoro-3-(2Na-tetrazol-5-il)-fenil]-hidroximetil]-benciloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona.



Se añade disolución de metóxido sódico en exceso (0,5 M en metanol) a una solución de 1-[4-(4-[[4-fluoro-3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-hidroximetil]-benciloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona y se agita durante 30 min. Se evapora el

disolvente. Se añade tetrahidrofurano/ éter 1:10 y sonicar el residuo. Se filtra y se recoge el producto sólido. Se obtiene el compuesto del título: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,45-1,50 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 3,37-3,39 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,74 (s, 1H), 6,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,11-7,15 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 12,8 (s, 1H). MS (m/z): 475 (M-1).

5 Preparación 70

Síntesis de 5-formil-2-metoxi-benzonitrilo.

Se añade cianuro de cobre (I) (4,58 g, 51,2 mmol) a una solución de 3-bromo-4-metoxibenzaldehído (10,0 g, 46,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,2 M). Se calienta la solución a 120°C y se agita la solución durante 1 día. Se inactiva con carbonato potásico (saturado) y se extrae con éter dietílico (5x). Se lavan las fases orgánicas con agua, se secan con sulfato sódico y se concentran para producir el compuesto del título (5,00 g, 31,0 mmol, 67%): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,04 (s, 3H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 9,91 (s, 1H).

Preparación 71

Síntesis de 5-[[4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-hidroxi-metil]-2-metoxi-benzonitrilo.

El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito en la Preparación 65 empleando 5-formil-2-metoxi-benzonitrilo (2,67 g, 16,6 mmol) y (4-bromo-benciloxi)-*tert*-butil-dimetilsilano (5,00 g, 16,6 mmol), se obtiene el compuesto del título (3,50 g, 9,12 mmol, 55%): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,10 (s, 6H), 0,94 (s, 9H), 4,66 (s, 2H), 5,78 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,53 (m, 2H).

Preparación 72

Síntesis de 5-[[4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-metil]-2-metoxi-benzonitrilo.

El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito en la Preparación 66 empleando 5-[[4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-hidroxi-metil]-2-metoxi-benzonitrilo (2,00 g, 5,21 mmol), se obtiene el compuesto del título (2,44 g, 5,21 mmol, 99%): MS (m/z): 468 (M+1).

Preparación 73

Síntesis de 5-[[4-(4-hidroximetil-fenil)-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-metil]-2-metoxi-benzonitrilo.

El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito en la Preparación 67 empleando 5-[[4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-metil]-2-metoxi-benzonitrilo (2,44 g, 5,22 mmol), se obtiene el compuesto del título (1,60 g, 4,53 mmol, 87%, mezcla de diastereómeros): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,55 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,60 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,50 (m, 1H), 7,59 (m, 1H).

30 Preparación 74

Síntesis de 5-[[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidropiran-2-iloxi)-metil]-2-metoxi-benzonitrilo.

El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito en la Preparación 68 empleando 5-[[4-(4-hidroximetil-fenil)-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-metil]-2-metoxi-benzonitrilo (1,60 g, 4,53 mmol), se obtiene el compuesto del título (2,28 g, 4,83 mmol, 95%, mezcla de diastereómeros): MS (m/z): 528 (M-1).

35 Preparación 75

Síntesis de 1-(2-hidroxi-4-{4-[[4-metoxi-3-(2*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-(tetrahidropiran-2-iloxi)-metil]-benciloxi}-3-propil-fenil)-etanona.

Usando el procedimiento de formación de tetrazol descrito en el Ejemplo 1 con 5-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-metil]-2-metoxi-benzonitrilo (1,00 g, 1,89 mmol), se obtiene el compuesto del título (0,620 g, 1,10 mmol, 58%): MS (m/z): 571 (M-1).

Preparación 76

Síntesis de 1-[2-hidroxi-4-(4-((tetrahydro-piran-2-iloxi)-[3-(2*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-metil)-benciloxi)-3-trifluorometil-fenil]-etanona.

Empleando el procedimiento del Ejemplo 1 usando 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-fenil]-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo (384 mg, 0,731 mmol), azida sódica (475 mg, 7,31 mmol) e hidrocloreto de trietilamina (1,01 g, 7,31 mmol) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (400 mg, 96%): RMN ¹H (CD₃CN) δ 1,44-1,91 (m, 6H), 2,56 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,66 (c, 1H), 5,23 (d, 2H), 5,91 (d, 1H), 6,73 (d d, 1H), 7,39-7,62 (m, 5H), 7,89-8,08 (m, 3H), 13,75 (s, 1H).

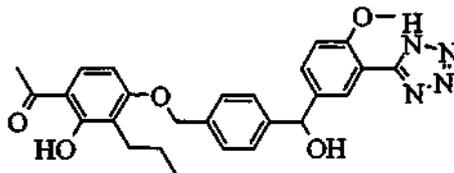
Preparación 77

Síntesis de 1-[3-etil-2-hidroxi-4-(4-((tetrahidro-piran-2-iloxi)-[3-(2*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-metil)-benciloxi)-fenil]-etanona.

5 Empleando el procedimiento del Ejemplo 1 usando 3-[[4-(4-acetil-2-etil-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo (869 mg, 1,79 mmol), azida sódica (1,16 g, 17,9 mmol) e hidrocloreto de trietilamina (2,46 g, 17,9 mmol), se obtiene el producto del título en forma de un aceite transparente (900 mg, 66%): MS (esi negativo) m/z (intensidad relativa) 527 (100).

Ejemplo 47

Síntesis de 1-[2-hidroxi-4-(4-{hidroxi-[4-metoxi-3-(2*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benciloxi)-3-propil-fenil]-etanona.



10 El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 45 empleando 1-(2-hidroxi-4-{4-[[4-metoxi-3-(2*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benciloxi)-3-propil-fenil)-etanona (0,620 g, 1,10 mmol) para producir el compuesto del título (0,350 g, 0,700 mmol, 72%): RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,47 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 5,78 (s, 1H), 6,70 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,56 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 12,83 (s, 1H). MS (m/z): 487 (M-1).

Preparación 78

Síntesis del ácido 5-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-fenil]-(tetrahidropiran-2-iloxi)-metil]-2-metoxi-benzoico.

20 Se calienta una solución de 5-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-2-metoxi-benzonitrilo (0,650 g, 1,23 mmol) e hidróxido potásico (1,38 g, 24,6 mmol) en etanol (0,2 M) a reflujo durante 96 h. Se evapora el disolvente, se acidifica con ácido clorhídrico 1N, se extrae después con diclorometano (5x). Se secan las fases orgánicas mezcladas y se concentran para producir el compuesto del título (0,600 g, 1,09 mmol, 89%): MS (m/z): 547 (M-1).

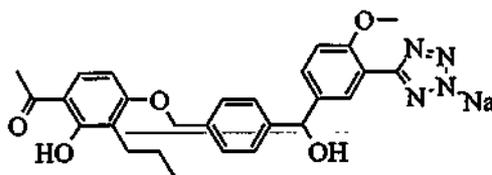
Preparación 79

Síntesis de 5-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidropiran-2-iloxi)-metil]-2-metoxi-benzamida.

25 Se añade *N,N*-diisopropilcarbodiimida (0,114 g, 0,902 mmol) a una solución de ácido 5-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidropiran-2-iloxi)-metil]-2-metoxibenzoico (0,450 g, 0,820 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (0,122 g, 0,902 mmol) en diclorometano (0,2M). Se agita la solución durante 1h a temperatura ambiente. Saturar la solución con gas amoníaco y se agita la solución durante 24 h. Se recoge el precipitado en forma del compuesto del título (0,440 g, 0,815 mmol, 98%): MS (m/z): 546 (M-1).

Ejemplo 48

Síntesis de la sal sódica de 1-[2-hidroxi-4-(4-{hidroxi-[4-metoxi-3-(2*Na*-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benciloxi)-3-propil-fenil]-etanona.



35 Empleando el procedimiento general 3 con 1-[2-hidroxi-4-(4-{hidroxi-[4-metoxi-3-(2*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benciloxi)-3-propil-fenil]-etanona (0,200 g, 0,409 mmol), se obtiene el compuesto del título (0,190 g, 0,372 mmol, 91%): RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,47 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,56 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 5,67 (s, 1H), 5,80 (s a, 1H), 6,54 (s a, 1H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,26 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 12,76 (s a, 1H). MS (m/z): 487 (M-1).

40

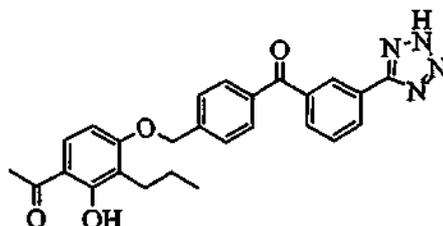
Preparación 80

Síntesis de 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-benzoil]-benzonitrilo.

Se agita una solución de 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroximetil]-benzonitrilo (110 mg, 0,264 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 °C. Se añade peryodinato de Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(H)-ona) (120 mg, 0,29 mmol) y se agita la reacción durante 1,5 h a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla de reacción con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 X 50 ml). Se secan los extractos mezclados sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos:acetato de etilo en proporción 7:3 para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (105 mg, 95%). Espectro de masas (M+H) 414.

Ejemplo 49

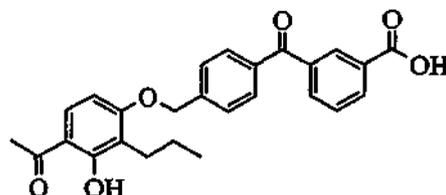
Síntesis de 1-(2-hidroxi-3-propil-4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-il)-benzoil]-benciloxi}-fenil)-etanona.



El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito para 1-[4-(4-{fluoro-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-metil]-benciloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona. Se aísla el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño, 115 mg, 99%. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,89 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,80-7,89 (m, 4H), 7,68 (d, 2H), 6,76 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,54 (c, 2H), 0,92 (t, 3H). LC/MS M-1 455.

Ejemplo 50

Síntesis del ácido 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-benzoil]-benzoico.



El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito para el ácido 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroximetil]-benzoico empleando 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-benzoil]-benzonitrilo, para dar el compuesto del título (52 mg, 100%), en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 13,34 (s a, 1H), 12,89 (s, 1H), 8,22-8,26 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 7,82-7,87 (m, 3H), 7,75 (t, 1H), 7,65-7,68 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 2,60-2,68 (m, 5H), 1,50-1,55 (m, 2H), 0,91 (t, 3H). LCMS M-1 431.

Preparación 81

Síntesis de 5-bromo-N-metoxi-N-metil-nicotinamida.

Se calienta una solución de ácido 5-bromo-nicotínico (50 g, 248 mmol) en cloruro de tionilo (200 ml) a reflujo. Después de 4 horas, se enfría a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida para dar un residuo. Se disuelve el residuo en diclorometano (1,0 l). Se añade piridina (58,7 g, 743 mmol) seguido de hidrocloreto de O,N-ditnetil-hidroxilamina (26,6 g, 272 mmol) y se agita. Después de 18 horas se añade agua (1,0 l) y se extrae con diclorometano. Se combinan las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un aceite transparente (59,1 g, 97%): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,29 (s a, 3H), 3,57 (s a, 3H), 8,24 (d d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,83 (d, 1H).

Preparación 82

Síntesis de (5-bromo-piridin-3-il)-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-metanona.

Se añade n-butilitio (4,56 ml, 7,30 mmol) a una solución de (4-bromo-benciloxi)-*terc*-butil-dimetilsilano (2,0 g, 6,64 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) enfriado a -78 °C. Después de 2 horas, se añade 5-bromo-N-metoxi-N-metilnicotinamida (1,63 g, 6,64 mmol) y se permite que la solución se caliente gradualmente a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añade ácido clorhídrico acuoso al 1% (60 ml) y se agita. Después de 20 minutos, se extrae

la solución con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida para dar un residuo. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo: hexanos al 12,5% para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,10 g, 41%): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,11 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 4,84 (s a, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 8,31 (t, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,98 (d, 1H).

Preparación 83

Síntesis de 5-[4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-benzoil]-nicotinonitrilo.

Se añade tetraquis(trifenilfosfina)paladio (284 mg, 0,246 mmol) a una solución de (5-bromo-piridin-3-il)-[4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-metanona (1,0 g, 2,46 mmol) y cianuro de cinc (578 mg, 4,92 mmol) en dimetilformamida (25 ml) y se agita. Se purga la solución con nitrógeno y se calienta a 80 °C. Después de 18 horas, se añade agua (100 ml) y se extrae con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida para dar un residuo. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo: hexanos al 12,5% para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (550 mg, 63%): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,11 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 4,84 (s a, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 8,61 (t, 1H), 9,09 (d, 1H), 9,26 (d, 1H).

Preparación 84

Síntesis de 5-(4-hidroximetil-benzoil)-nicotinonitrilo.

Se disuelve 5-[4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-benzoil]-nicotinonitrilo (510 mg, 1,45 mmol) en ácido clorhídrico acuoso al 10% (10 ml) y tetrahidrofurano (50 ml) y se agita. Después de 1 hora, se añade bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y se extrae con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (325 mg, 94%): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 4,64 (d, 2H), 5,44 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 8,59 (t, 1H), 9,09 (d, 1H), 9,27 (d, 1H).

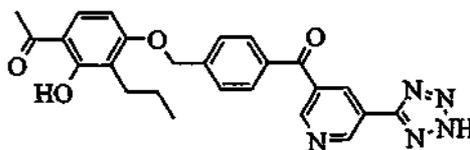
Preparación 85

Síntesis de 5-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-benzoil]-nicotinonitrilo.

El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito en la Preparación 14 empleando 5-(4-hidroximetil-benzoil)-nicotinonitrilo (325 mg, 1,36 mmol) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (448 mg, 79%): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,90 (t, 3H), 1,52 (sexteto, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,64 (t, 2H), 5,41 (s a, 2H), 6,74 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,62 (t, 1H), 9,11 (d, 1H), 9,27 (d, 1H), 12,86 (s, 1H).

Ejemplo 51

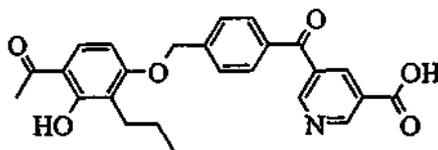
Síntesis de 1-(2-hidroxi-3-propil-4-{4-[5-(2*H*-tetrazol-5-il)-piridina-3-carbonil]-benciloxi}-fenil)-etanona.



El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 1 usando 5-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-benzoil]-nicotinonitrilo (448 mg, 1,08 mmol), azida sódica (703 mg, 10,8 mmol) e hidrocloreto de trietilamina (1,49 g, 10,8 mmol) para producir el producto del título en forma de un sólido de color blanco (338 mg, 66%): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,90 (t, 3H), 1,53 (sexteto, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,64 (t, 2H), 5,43 (s, 2H), 6,76 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,68 (t, 1H), 9,05 (d, 1H), 9,46 (d, 1H), 12,86 (s, 1H); MS (esi negativo) *m/z* (intensidad relativa) 456 (100).

Ejemplo 52

Síntesis del ácido 5-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-benzoil]-nicotínico.



Se añade hidróxido de litio (289 mg, 12,06 mmol) a una solución de 5-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-benzoil]-nicotinonitrilo (500 mg, 1,21 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (10 ml) y se agita. Se calienta la solución a

- reflujo. Después de 1 hora se enfría a temperatura ambiente, se añade agua (100 ml) y se lava con acetato de etilo. Se acidifica con ácido clorhídrico acuoso al 10% (15 ml) y se extrae con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida para dar un residuo. Se purifica el residuo mediante sonicación en éter durante 1 hora. Se filtra el precipitado resultante para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (262 mg, 50%): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,86 (t, 3H), 1,48 (sexteto, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,84 (d, 2H), 8,42 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 12,82 (s, 1H), 13,72 (s a, 1H); MS (esi negativo) *m/z* (intensidad relativa) 432 (100).

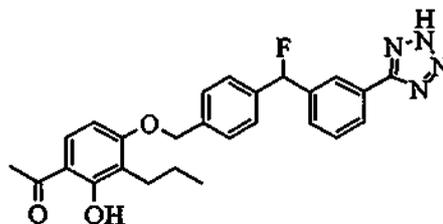
Preparación 86

Síntesis de 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-fluorometil]-benzonitrilo.

- 10 Una solución de 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil]-benzonitrilo (5,0 g, 12,06 mmol) y diclorometano (100 ml) se agita a -78 °C. Se añade trifluoruro de dietilaminosulfuro (1,8 ml, 13,74 mmol), se retira el baño de refrigeración y la reacción se agita a temperatura ambiente 1 h. La mezcla de reacción se diluye con agua (100 ml), se separan las fases y la fase acuosa se extrae con diclorometano (2 X 100 ml). Las fases orgánicas se combinan, se lavan con agua (50 ml), se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para dar 5,1 g, 100%, del compuesto del título en forma de un sólido de color castaño. LCMS M+1 = 418.

Ejemplo 53

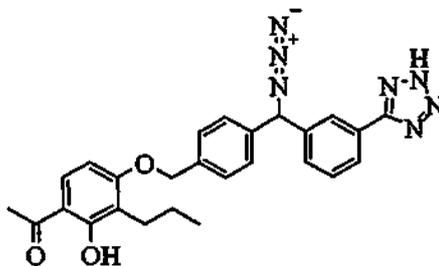
Síntesis de 1-[4-(4-{fluoro-[3-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benciloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona.



- 20 Una mezcla de 3-[[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-fluoro-metil]-benzonitrilo (4,7 g, 11,26 mmol), bromuro de cinc (II) (10,1 g, 45 mmol), azida sódica (5,85 g, 90 mmol), y N-metilpirrolidiona (50 ml) se calienta a 140 °C y se agita 1 h. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua (200 ml). El pH se ajusta a 2 con ácido clorhídrico acuoso 5N y se extrae con acetato de etilo (3 X 100 ml). Los extractos se mezclan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía de fase reversa C18 eluyendo con acetonitrilo: (ácido trifluoroacético al 0,1%) agua en proporción 4:6 a acetonitrilo: (ácido trifluoroacético al 0,1%) agua en proporción 7:3 en 8 desarrollos para dar 3,08 g, 59%, del compuesto del título como agujas finas blancas. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,86 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,61-7,70 (m, 2H), 7,48 (m, 4H), 6,78-6,93 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 2,58-2,63 (m, 5H), 1,46-1,53 (m, 2H), 0,88 (t, 3H). LCMS M-1 459.

Ejemplo 54

- 30 Síntesis de 1-[4-(4-{azido-[3-(2*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benciloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona.



- 35 El compuesto del título se obtiene como un producto adicional en la purificación del Ejemplo 53 1-[4-(4-{fluoro-[3-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benciloxi)-2-hidroxi-3-propilfenil]-etanona, en forma de un sólido de color blanco, 340 mg, 7%. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,86 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,59-7,68 (m, 2H), 7,45-7,51 (m, 4H), 6,73 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,28 (2H), 2,58-2,62 (m, 5H), 1,45-1,53 (m, 2H), 0,87 (t, 3H). LC/MS M-1 482.

Preparación 87

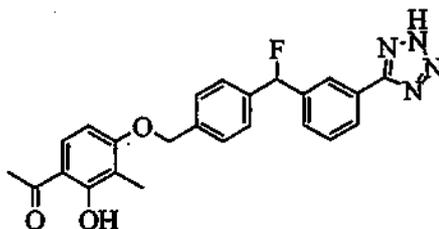
Síntesis de 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-fenil]-fluorometil]-benzonitrilo.

Se agita una mezcla de 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil]-benzonitrilo (0,5 g, 1,29 mmol)

y diclorometano (15 ml) a -78 °C. Se añade trifluoruro de dietilaminosulfuro (0,2 ml, 1,48 mmol) y la reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita 30 min. La mezcla se enfría a 0 °C y se diluye con agua (50 ml). Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con diclorometano (3 X 50 ml). Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos a hexanos: acetato de etilo en proporción 7:3 para dar el compuesto del título (400 mg, 80%) en forma de un sólido de color blanco. LCMS M+1 390.

Ejemplo 55

Síntesis de 1-[4-(4-(fluoro-[3-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-metil)-benciloxi)-2-hidroxi-3-metilfenil]-etanona.

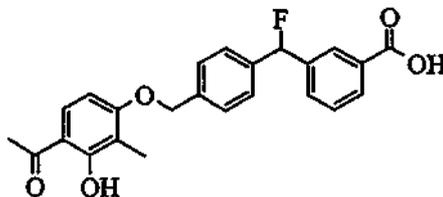


10 Se agita una mezcla de 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-fenil]-fluorometil]-benzonitrilo (400 mg, 1,03 mmol), bromuro de cinc (II) (280 mg, 1,24 mmol), azida sódica (160 mg, 2,48 mmol) y *N*-metilpirrolidiona (10 ml) a 140 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfría, se diluye con agua, y el pH se ajusta a 2 con ácido clorhídrico acuoso. El producto se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía de fase reversa C-18 eluyendo con acetonitrilo: (ácido trifluoroacético al

15 0,1%) agua en proporción 4:6 con acetonitrilo para dar el compuesto del título (100 mg, 22%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,85 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,6107,70 (m, 2H), 7,48-7,55 (m, 4H), 6,78-6,94 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). LCMS M-1 431.

Ejemplo 56

Síntesis del ácido 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-fenil]-fluorometil]-benzoico.



20 Se agita una suspensión de ácido 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-fenil]-hidroximetil]-benzoico (100 mg, 0,246 mmol) y diclorometano (5 ml) a -78 °C. Se añade trifluoruro de dimetilamino sulfuro (35 ml, 0,271 mmol) y la mezcla se calienta a temperatura ambiente. Se añade una porción adicional de trifluoruro de dimetilamino sulfuro (35 ml, 0,271 mmol) y la suspensión se convierte en una solución. La mezcla de reacción se diluye con hidróxido sódico acuoso 2N (5 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) y se agita 10 min. El pH se ajusta a 2 con ácido clorhídrico acuoso 5N y se extrae con acetato de etilo (2 X 20 ml). Los extractos mezclados se concentran y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos con hexanos: acetato de etilo en proporción 1:1 para dar el compuesto del título (70 mg, 70%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 13,12 (s, 1H), 12,86 (s, 1H), 7,93-7,95 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,44-7,59 (m, 5H), 6,75-6,90 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,06 (s, 3H). LCMS M-1 407.

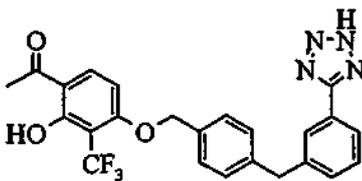
Preparación 88

Síntesis de 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-bencil]-benzonitrilo.

35 Al 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-fenil]-hidroximetil]-benzonitrilo (211 mg, 0,48 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (5 ml) a temperatura ambiente en Ar se le añade Et₃SiH (0,61 ml, 3,8 mmol) y complejo BF₃-éter (0,12 ml, 0,96 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h y se inactiva en NH₄Cl acuoso saturado (20 ml). La mezcla acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 25 ml). Las fases orgánicas se mezclan, se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida empleando acetato de etilo/ hexano al 50% como eluyente para dar el compuesto del título (108 mg, 53%). LC-MS (m/e): 424 (M-1).

Ejemplo 57

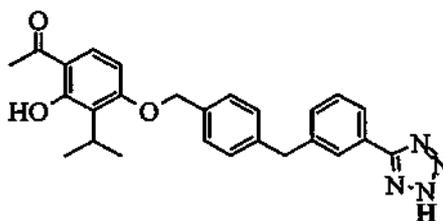
Síntesis de 1-(2-hidroxi-4-[4-[3-(2*H*-tetrazol-5-il)-bencil]-benciloxi]-3-trifluorometilfenil)-etanona.



El compuesto del título se prepara esencialmente como se describe para 1-(2-hidroxi-4-{4-[3-(2*H*-tetrazol-5-il)-fenoxi]-benciloxi}-3-trifluorometil-fenil)-etanona empleando 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-bencil]-benzonitrilo (58%). LC-MS (m/e): 467 (M-1); RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 13,79 (1 H, s), 8,21 (1 H, d), 7,80 - 8,00 (2 H, m), 7,30 - 7,60 (6 H, m), 6,92 (1 H, d), 5,35 (2 H, s), 4,08 (2 H, s), 2,65 (3 H, s).

Ejemplo 58

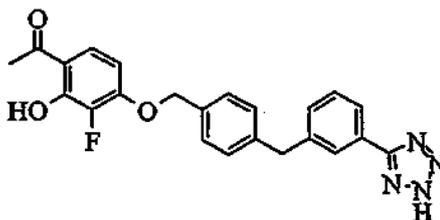
Síntesis de 1-(2-hidroxi-3-isopropil-4-{4-[3-(2*H*-tetrazol-5-il)-bencil]-benciloxi}-fenil)-etanona.



A 1-[2-Hidroxi-4-(4-{hidroxi-[3-(2*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-metil)-benciloxi]-3-isopropil-fenil]- etanona (100 mg, 0,22 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (5,4 ml) se le añade Et₃SiH (281 μl, 1,76 mmol) y complejo BF₃ éter (56 μl, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1,5h. La mezcla de reacción se inactiva en NH₄Cl acuoso saturado (10 ml) y se extrae con una solución tetrahidrofurano/ acetato de etilo al 50% (3x 30 ml). Las fases orgánicas se mezclan, se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se concentran hasta un aceite. El residuo se purifica por HPLC de fase inversa empleando un gradiente de 90:10 a 20:80 (H₂O/ TFA al 0,1%): CH₃CN como eluyente para dar el compuesto del título (29 mg, 30%). LC-MS (m/e): 441(M-1); RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 13,1 (1H, s), 7,82 - 8,00 (2 H, m), 7,78 (1 H, d), 7,30 -7,55 (6 H, m), 6,72 (1H, d), 5,22 (2 H, s), 4,08 (2H, s), 3,57 (1 H, m), 2,57 (3 H, s), 1,26 (3 H, s), 1,23 (3 H, s).

Ejemplo 59

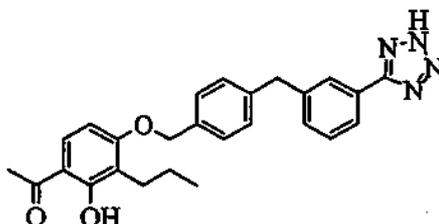
Síntesis de 1-(3-fluoro-2-hidroxi-4-{4-[3-(2*H*-tetrazol-5-il)-bencil]-benciloxi}-fenil)-etanona.



El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 57 empleando 1-[3-fluoro-2-hidroxi-4-(4-{hidroxi-[3-(2*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-metil)-benciloxi]-fenil]-etanona y agita 2h a temperatura ambiente. Se obtiene el compuesto del título (18 mg, 27%). LC-MS (m/e): 417 (M-1); RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,34 (1 H, s), 7,82 - 8,00 (2H, m), 7,73 (1H, d d), 7,47-7,60 (2H, m), 7,42 (2H, d), 7,34 (2H, d), 6,89 (1H, d d), 5,28 (2H, s), 4,08 (2H, s), 2,61 (3H,s).

Ejemplo 60

Síntesis de 1-(2-hidroxi-3-propil-4-{4-[3-(1*H*-tetrazol-5-il)-bencil]-benciloxi}-fenil)-etanona.

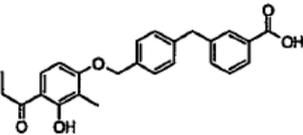
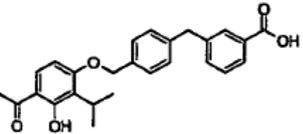
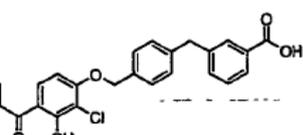
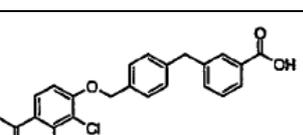
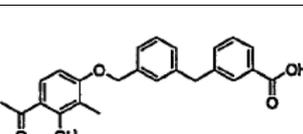
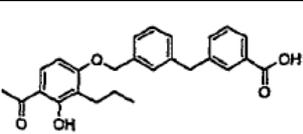


El compuesto del título se prepara de una manera análoga a 1-[4-(4-(fluoro-[3-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-metil)-benciloxi)-2-hidroxi-3-propilfenil]-etanona empleando 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-bencil]-benzonitrilo. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía preparativa de fase reversa C 18 sobre 8 desarrollos para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (6,3 g, 58%). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,86 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86-7,89 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,48-7,58 (m, 2H), 7,33-7,42 (m, 4H), 6,73 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 2,56-2,61 (m, 5H), 1,45-1,53 (m, 2H), 0,88 (t, 3H). LCMS M-1 441.

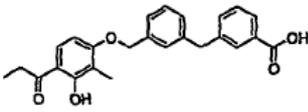
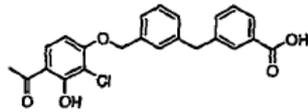
Ejemplo 61

Síntesis del ácido 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-bencil]-benzoico.

Una solución de ácido 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-fenil]-hidroximetil-benzoico (80 mg, 0,197 mmol), trietilsilano (250 μl, 1,57 mmol), dietileterato de trifluoruro de boro (70 μl, 0,542 mmol), y diclorometano (2 ml) se agita 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (2 X 10 ml). Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El residuo se recrystaliza a partir de diclorometano/ hexanos para dar (54 mg, 70%) el compuesto del título, en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,92 (s a, 1H), 12,85 (s, 1H), 7,78-7,82 (m, 3H), 7,27-7,49 (m, 6H), 6,72 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 4:06-(s, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). LCMS M-1 389. Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se ha descrito para el Ejemplo 61.

Ej. N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
62	Ácido 3-[4-(3-Hidroxi-2-metil-4-propionil-fenoximetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,92 (s a, 1H), 12,91 (s, 1H), 7,77-7,85 (m, 3H), 7,28-7,60 (m, 5H), 7,15 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,02-3,09 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,08 (t, 3H). LCMS M-1 403.
63	Ácido 3-[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-isopropil-fenoximetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,06 (s, 1H), 12,92 (s, 1H), 7,78-7,82 (m, 3H), 7,51-7,52 (m, 1H), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,29-7,32 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,57 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,24 (d, 6H). LCMS M-1 417.
64	Ácido 3-[4-(2-Cloro-3-hidroxi-4-propionil-fenoximetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,19 (s, 1H), 12,92 (s a, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,77-7,82 (m, 2H), 7,53-7,55 (m, 1H), 7,40-7,46 (m, 3H), 7,29-7,32 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,06-3,14 (m, 2H), 1,11 (t, 3H). LCMS M-1 423.
65	Ácido 3-[4-(4-Acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,15 (s, 1H), 12,94 (s a, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,77-7,82 (m, 2H), 7,30-7,51 (m, 6H), 6,91 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,63 (s, 3H). LCMS M-1 409.
66	Ácido 3-[3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,92 (s a, 1H), 12,85 (s, 1H), 7,78-7,82 (m, 3H), 7,27-7,49 (m, 6H), 6,72 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,01 (s, 3H). LCMS M-1 389.
67	Ácido 3-[3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,92 (s a, 1H), 12,85 (s, 1H), 7,78-7,82 (m, 3H), 7,27-7,49 (m, 6H), 6,72 (d, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,53-2,59 (m, 5H), 1,41-1,47 (m, 2H), 0,83 (t, 3H). LCMS M-1 417.

(continúa)

Ej. Nº	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
68	Ácido 3-[3-(3-Hidroxi-2-metil-4-propionil-fenoximetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,90 (s a, 1H), 12,90 (s, 1H), 7,78-7,82 (m, 3H), 7,27-7,49 (m, 6H), 6,72 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,02-3,09 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,11 (t, 3H). LCMS M-1 403.
69	Ácido 3-[3-(4-Acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,15 (s, 1H), 12,93 (s a, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,77-7,82 (m, 2H), 7,25-7,46 (m, 6H), 6,89 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,63 (s, 3H). LCMS M+1 411.

Preparación 89

Síntesis de 3-[metoxi-(4-triisopropilsilaniloximetil-fenil)-metil]-benzonitrilo.

- 5 Una solución de 3-[hidroxi-(4-triisopropilsilaniloximetil-fenil)-metil]-benzonitrilo (0,64 g, 1,62 mmol) y tetrahidrofurano (10 ml) se agita a 0 °C. Se añade hidruro sódico, aceite mineral al 60%, (80 mg, 1,95 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente 10 min. La mezcla se enfría a 0 °C y se añade yodometano (0,12 ml, 1,8 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente 18 h. La mezcla se diluye con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se concentra. El residuo se purifica mediante
- 10 cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos a hexanos:acetato de etilo en proporción 9:1 para producir 400 mg, el compuesto del título al 60%, en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDC₁₃) δ 7,70 (s, 1H), 7,55-7,69 (m, 2H), 7,27-7,46 (m, 5H), 5,27 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 1,05-1,29 (m, 21H).

Preparación 90

Síntesis de 3-[(4-hidroximetil-fenil)-metoxi-metil]-benzonitrilo.

- 15 Una solución de 3-[metoxi-(4-triisopropilsilaniloximetil-fenil)-metil]-benzonitrilo (0,4 g, 0,976 mmol), tetrahidrofurano (10 ml) y una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano 1M (1,2 ml, 1,2 mmol) se agita a temperatura ambiente 18 h. La mezcla se diluye con agua (100 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 X 50 ml) y los extractos combinados se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos a hexanos:acetato de etilo en proporción 1:1 para dar el compuesto del título (188 mg, 76%) en forma de
- 20 un aceite incoloro. LCMS M+1 254.

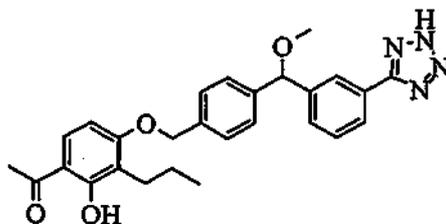
Preparación 91

Síntesis de 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-metoximetil]-benzonitrilo.

- 25 El compuesto del título se prepara de una manera análoga a 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-metoximetil]-benzonitrilo empleando 3-[[4-(4-Hidroximetil-fenil)-metoxi-metil]-benzonitrilo para producir 248 mg, al 78%, en forma de un aceite incoloro. LCMS M+1 430.

Ejemplo 70

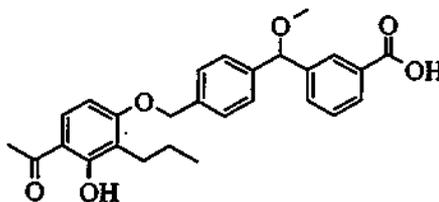
Síntesis de 1-[2-hidroxi-4-(4-{metoxi-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benciloxi)-3-propil-fenil]-etanona.



- 30 El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito para 1-[4-(4-{fluoro-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benciloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona, empleando 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-metoximetil]-benzonitrilo para dar (129 mg, 47%) del compuesto del título como una espuma lavanda. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,85 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,42-7,49 (m, 4H), 6,71 (d, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 2,57-2,61 (m, 5H), 2,09 (s, 3H), 1,47-1,56 (m, 2H), 0,84-0,92 (m, 3H). LCMS M-1 471.

Ejemplo 71

Síntesis del ácido 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-metoximetil]-benzoico.



- 5 El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito para el ácido 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroximetil]-benzoico empleando 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-metoximetil]-benzonitrilo para dar un sólido de color blanco, al 82%. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 13,00 (s a, 1H), 12,85 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79-7,85 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,40-7,48 (m, 5H), 6,72 (d, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,58-2,61 (m, 5H), 1,44-1,52 (m, 2H), 0,84-0,88 (m, 3H). LCMS M+1 449,

Preparación 92

- 10 Síntesis de 3-(4-triisopropilsilaniloximetil-benzoil)-benzonitrilo.

Una solución de 3-[hidroxi-(4-triisopropilsilaniloximetil-fenil)-metil]-benzonitrilo (2,06 g, 5,21 mmol), peryodinano de Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(H)-ona) (2,7 g, 6,25 mmol), y diclorometano (50 ml) se agita a temperatura ambiente 24 h. La mezcla se diluye con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y se extrae con diclorometano (2 X 50 ml). Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos a hexanos:acetato de etilo en proporción 8:2 para dar el compuesto del título (1,2 g, 60%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,06-8,10 (m, 2H), 7,89-7,91 (m, 1H), 7,79-7,81 (m, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,54-7,56 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 1,17-1,31 (m, 21H).

Preparación 93

- 20 Síntesis de 3-[1-(4-triisopropilsilaniloximetil-fenil)-vinil]-benzonitrilo.

Una mezcla de bromuro de metiltrifenilfosfonio (0,2 g, 0,56 mmol) y tetrahidrofurano (10 ml) se agita a 0°C. Se añade *tert*-butóxido potásico (72 mg, 0,64 mmol) y la solución amarilla se agita 10 min a temperatura ambiente. La solución se enfría a 0 °C y se añade 3-(4-Triisopropilsilaniloximetil-benzoil)-benzonitrilo (0,2 g, 0,51 mmol). La reacción naranja resultante se agita 1 h a temperatura ambiente. La reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (2 X 50 ml). Los extractos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos a hexanos:acetato de etilo en proporción 9:1 para dar 90 mg, al 45%, en forma de una cera incolora. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,60-7,67 (m, 3H), 7,47 (t, 1H), 7,37-7,40 (m, 2H) 7,27-7,28 (2H), 5,60 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 1,10-1,29 (m, 21H).

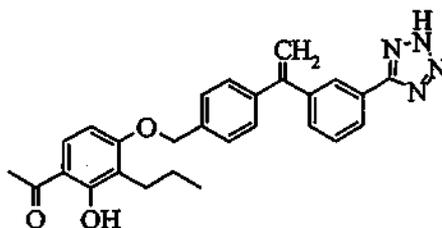
Preparación 94

- 30 Síntesis de 3-{1-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-vinil}-benzonitrilo.

El compuesto del título se prepara de una manera análoga a 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-tetrahidropiran-2-iloxi]-metil]-benzonitrilo, empleando 3-[1-(4-triisopropilsilaniloximetil-fenil)-vinil]-benzonitrilo para dar 0,46 g, al 47%, del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LCMS M+1 412.

Ejemplo 72

- 35 Síntesis de 1-[2-hidroxi-3-propil-4-(4-{1-[3-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-vinil]-benciloxi)-fenil]-etanona.



El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito para 1-[4-(4-{fluoro-[3-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-metil]-benciloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona empleando 3-[1-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-vinil]-benzonitrilo para dar 72 mg, del compuesto del título en forma de un sólido de color castaño al 65%. RMN ¹H

(CDCl₃) δ 12,87 (s, 1H), 8,00-8,07 (m, 2H), 7,83-7,86 (m, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,39-7,54 (m, 4H), 6,76 (d, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 2,58-2,65 (m, 5H), 1,48-1,53 (m, 2H), 0,89 (t, 3H). LCMS M-1 453.

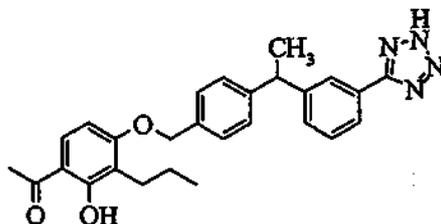
Preparación 95

Síntesis de 3-{1-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-etil}-benzonitrilo.

- 5 Se añade 3-{1-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-vinil}-benzonitrilo (0,105 g, 0,255 mmol), acetato de etilo (50 ml) y PtO₂ (0,010 g) a un recipiente presión Parr. Se purga el recipiente de reacción con nitrógeno, presurizar la mezcla de reacción con hidrógeno (400 KPa), se precinta el recipiente y se agita la reacción a temperatura ambiente. Se continúa la reacción durante 2,5 horas. Se ventila el exceso de hidrógeno del recipiente y se purga el recipiente con nitrógeno. Se filtra la mezcla de reacción para retirar el catalizador de platino. Se añade el filtrado y PtO₂ (0,019 g) a un recipiente presión Parr. Se purga el recipiente de reacción con nitrógeno, se presuriza la mezcla de reacción con hidrógeno (400 KPa), se precinta el recipiente y se agita la reacción a temperatura ambiente. Se continúa la reacción durante 6 horas. Se ventila el exceso de hidrógeno del recipiente y se purga el recipiente con nitrógeno. Se filtra la mezcla de reacción para retirar el catalizador de platino al vacío. Se añade el concentrado, acetato de etilo (50 ml) y PtO₂ (0,022 g) a un recipiente presión Parr. Se purga el recipiente de reacción con nitrógeno, presurizar la mezcla de reacción con hidrógeno (400 KPa), se precinta el recipiente y se agita la reacción a temperatura ambiente. Se continúa la reacción durante 18 horas. Se ventila el exceso de hidrógeno del recipiente y se purga el recipiente con nitrógeno. Se filtra la mezcla de reacción para retirar el catalizador platino y se elimina el disolvente al vacío. Se añade el concentrado, acetato de etilo (150 ml), el catalizador Pt de las filtraciones anteriores y el PtO₂ (0,105 g) a un recipiente presión Parr. Se purga el recipiente de reacción con nitrógeno, presurizar la mezcla de reacción con hidrógeno (400 KPa), se precinta el recipiente y se agita la reacción a temperatura ambiente. Continuar la reacción durante 22,5 horas. Se ventila el exceso de hidrógeno del el recipiente y se purga el recipiente con nitrógeno. Se filtra la mezcla de reacción para retirar el catalizador de platino. La mezcla se filtran y se concentran para dar 25 mg, al 25%, en forma de una película. LCMS M-1 412.

Ejemplo 73

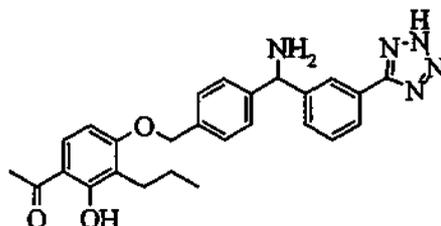
- 25 Síntesis de 1-[2-hidroxi-3-propil-4-(4-{1-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-etil} - benciloxi)-fenil]-etanona.



- El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito para 1-[4-(4-fluoro-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-metil)-benciloxi]-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona empleando 3-{1-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-etil}-benzonitrilo. El compuesto del título se obtiene (12,5 mg, 45%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,85 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75-7,85 (m, 2H), 7,35-7,54 (m, 6H), 6,73 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,32 (m, 1H), 2,55-2,60 (m, 5H), 1,66 (d, 3H), 1,46-1,50 (m, 2H), 0,87 (t, 3H). LCMS M+1 457.

Ejemplo 74

Síntesis de 1-[4-(4-{amino-[3-(1H tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benciloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona.

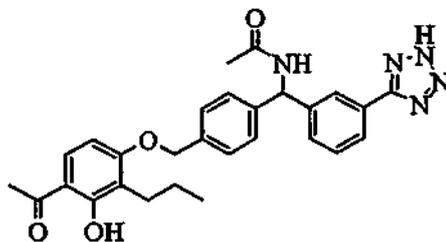


- 35 Una mezcla de 1-[4-(4-{azido-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benciloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona (340 mg, 0,703-mmol); trifetilfosfina (195 mg, 0,74 mmol), agua (0,5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se agita a temperatura ambiente 48 h. La mezcla se filtra, la torta se lava con tetrahidrofurano (2 ml) y se seca al vacío para dar el compuesto del título 169 mg, al 52%, en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,86 (s, 1H), 8,9 (s a, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,35-7,58 (m, 6H), 6,72 (d, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,58-2,62 (m, 5H), 1,46-1,54 (m, 2H), 0,88 (t, 3H). LCMS M-1 456.

40

Ejemplo 75

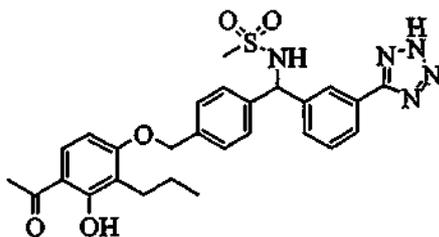
Síntesis de *N*-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-[3-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-metil]-acetamida.



Una mezcla de 1-[4-(4-{amino-[3-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-metil]-benciloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona (80 mg, 0,175 mmol), cloruro de acetilo (15 μ l, 0,211 mmol) y diclorometano (1,5 ml) se agita a temperatura ambiente. Se añade piridina (50 μ l, 0,62 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente 24 h. Se añade una porción adicional de cloruro de acetilo (20 μ l, 0,28 mmol) y la reacción se agita durante un periodo adicional de 24 h. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía preparativa de fase reversa C18 eluyendo con acetonitrilo:agua en una proporción 4:6 (ácido trifluoroacético al 0,1%) a acetonitrilo:agua en una proporción 8:2 (ácido trifluoroacético al 0,1%) para dar el compuesto del título (53 mg, 61%), en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,85 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,36-7,61 (m, 6H), 6,73 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 2,59-2,62 (m, 5H), 1,97 (s, 3H), 1,46-1,53 (m, 2H), 0,88 (t, 3H). LCMS M-1 = 498.

Ejemplo 76

Síntesis de *N*-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-[3-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-metil]-metanosulfonamida.



El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 74 empleando cloruro de metanosulfonilo y 1-[4-(4-{amino-[3-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-metil]-benciloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona para dar 22 mg, 28%, en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,86 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91-7,94 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60-7,62 (m, 2H), 7,44-7,51 (m, 4H), 6,72 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,57-2,62 (m, 5H), 1,46-1,53 (m, 2H), 0,87 (t, 3H). LCMS M+1 536.

Preparación 96

Síntesis de 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-azidometil]-benzonitrilo.

Una mezcla de 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroximetil]-benzonitrilo (3 g, 7,22 mmol), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (2,3 ml, 15,2 mmol), difenilfosforil azida (3,3 ml, 15,2 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml) se agita a 50 °C 2 h. La mezcla se concentra y el residuo en bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos a hexanos:acetato de etilo en una proporción 7:3 para dar el compuesto del título 1,77 g, en forma de un sólido de color blanco al 56%. LCMS M-1 439.

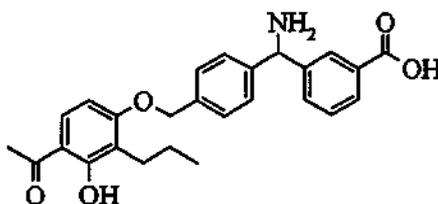
Preparación 97

Síntesis de 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-aminometil]-benzonitrilo.

Una mezcla de 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-azidometil]-benzonitrilo (1,77 g, 4,02 mmol), trifenilfosfina (1,16 g, 4,42 mmol), agua (0,5 ml) y tetrahidrofurano (25 ml) se agita 18 h. La mezcla se concentra, se diluye con agua (100 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 X 50 ml). Los extractos combinados se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran dando un residuo amarillo brillante. El compuesto se usa sin purificación adicional. LCMS M-1 413.

Ejemplo 77

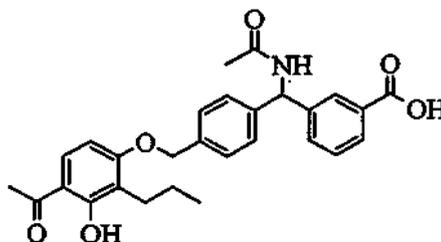
Síntesis del ácido 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-aminometil]-benzoico.



Una solución de 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-aminometil]-benzonitrilo, hidróxido sódico acuoso 5N (15 ml, 75 mmol) y etanol (50 ml) se agita a reflujo 3 h. El pH se ajusta a 2 con ácido clorhídrico acuoso concentrado y se extrae con acetato de etilo (3X 50 ml). Los extractos combinados se lavan con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El residuo se purifica en 4 desarrollos mediante cromatografía preparatoria de fase reversa C18 eluyendo con agua (ácido trifluoroacético al 0,1%):acetonitrilo en una proporción 8:2 a acetonitrilo para dar, en forma de un sólido cristalino de color blanco, 1,5 g, 87%. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 13,25 (s a, 1H), 12,86 (s, 1H), 9,00 (s a, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,51-7,62 (m, 5H), 6,73 (d, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,57-2,62 (m, 5H), 1,46-1,53 (m, 2H), 0,88 (t, 3H). LCMS M-1 432.

Ejemplo 78

Síntesis del ácido 3-{acetilamino-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-metil}-benzoico.



El compuesto del título se prepara de una manera análoga a *N*-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-[3-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-metil]-acetamida empleando ácido 3-[[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-aminometil]-benzoico para dar un sólido de color blanco (48%). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 13,01 (s a, 1H), 12,86 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 7,80-7,88 (m, 3H), 7,37-7,57 (m, 6H), 6,72 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 2,57-2,62 (m, 5H), 1,95 (s, 3H), 1,46-1,53 (m, 2H), 0,88 (1, 3H). LCMS M+1 476.

Procedimiento General 1

Procedimiento general para la separación cromatografía de una mezcla racémica en enantiómeros individuales.

El compuesto racémico adecuado tal como 1-[2-hidroxi-4-(4-{hidroxi-[3-(1*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-metil]-benciloxi)-3-metil-fenil]-propan-1-ona (56 mg, 0,126 mmol) se disuelve en una solución de acetona, tetrahidrofurano, y alcohol isopropílico. La solución se concentra hasta un aceite y se diluye con alcohol isopropílico (1 ml). La solución se separa mediante cromatografía quiral en dos inyecciones utilizando una columna Chiralcel OD, de 2 X 25 cm, eluyendo de modo isocrático con heptano:alcohol isopropílico en una proporción 3:1 con un caudal de 14 ml/min, para producir 27 mg de la primera fracción de elución, denominada isómero 1 (Ejemplo 79, 100% ee) y 25 mg de la segunda fracción de elución, denominada isómero 2 (Ejemplo 80, 95% ee). Los siguientes ejemplos se preparan esencialmente como se ha descrito en el Procedimiento General 1.

En los Ejemplos 83 y 84, la estereoquímica proporcionada es una corrección de la representación del documento original.

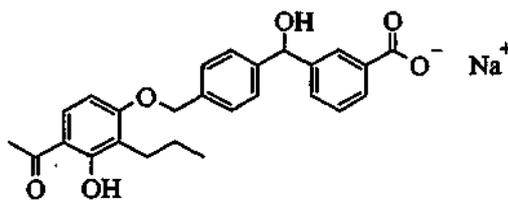
Ejemplo N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
79	Isómero 1 de 1-[2-Hidroxi-4-(4-{hidroxi-[3-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-fenil]-metil]-benciloxi)-3-metil-fenil]-propan-1-ona		100% e.e. ES MS 443 M-1.

(continúa)

Ejemplo N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
80	Isómero 2 de 1-[2-Hidroxi-4-(4-{hidroxi-[3-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benciloxi)-3-metil-fenil]-propan-1-ona		95% e.e. ES MS 443 M-1.
81	Isómero 1 de 1-[4-(4-{Fluoro-[3-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benciloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona		100% e.e. ES MS 459 M-1.
82	Isómero 2 de 1-[4-(4-{Fluoro-[3-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benciloxi)-2-hidroxi-3-propil-fenil]-etanona		95,5% e.e. ES MS 459 M-1.
83	Isómero 1 del ácido (+)-3-[[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil]-benzoico		100% e.e. ES MS 433 M-1, [α] _D ²⁰ = +12,6° (C = 1,0, DMSO)
84	Isómero 2 del ácido (-)-3-[[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil]-benzoico		100% e.e. ES MS (m/z) (m±1) 433, [α] _D ²⁰ = -11,4° (C = 1,0, DMSO)

Ejemplo 85

Síntesis de 3-{ [4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroximetil}-benzoato sódico.



5

El compuesto ácido 3-[[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil]-benzoico (357 mg, 0,822 mmol) se agita en una solución de acetato de etilo (4 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) a temperatura ambiente. Se añade una solución de 2-etilhexanoato sódico (150 mg, 0,904 mmol) en acetato de etilo (2 ml) y la reacción se agita durante una noche. La reacción se concentra y el aceite espeso resultante se diluye con éter (5 ml) y se agita de forma vigorosa. El precipitado blanco resultante se filtra y se seca al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (94%). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,85 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,38-7,39 (m, 4H), 7,33 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,84 (d, 1H), 5,70 (d, 1H), 5,22 (s, 2H), 2,57-2,62 (m, 5H), 1,46-1,53 (m, 2H), 0,88 (t, 3H). LCMS M-1 433 (ácido precursor).

10

Preparación 98

15 Síntesis de 1-(2,6-dihidroxi-bifenil-3-il)-etanona.

Una solución de 1-(2,4-dihidroxi-3-yodofenil)-etanona (1,0 g, 3,59 mmol; 581938, se puede preparar como se ha descrito en G. Batu y R. Stevenson, J. Org. Chem. 1979, 44, 3948) en tetrahidrofurano/agua (15 ml/3 ml) a temperatura ambiente se añade ácido fenilborónico (0,877 g, 7,19 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0,088 g, 0,107 mmol) e hidróxido de cesio monohidrato (1,81 g, 10,8 mmol). Después de se agita durante 15 horas, la mezcla se filtra a través de una fase de Celite®, lavando con acetato de etilo. El residuo se diluye con 30 ml de ácido clorhídrico 1N y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera; se secan sobre sulfato de

20

magnesio; se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo/hexanos al 30% para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro: MS (m/z) 228(M⁺); RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 13,1 (s, 1H), 10,6 (s a, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41-7,28 (m, 5H), 6,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H); R_f = 0,58 en acetato de etilo/hexanos al 40%.

5 Los siguientes compuestos se tratarán esencialmente como se ha descrito en la Preparación 98.

Prep. N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
99	1-(2,4-Dihidroxi-3-tiofen-3-il-fenil)-etanona		MS (m/e): 235 (M+1)
100	1-(2,4-Dihidroxi-3-tiofen-2-il-fenil)-etanona		MS (m/e): 235 (M+1)
101	1-(4'-Fluoro-2,6-dihidroxi-bifenil-3-il)-etanona		MS (m/e): 247 (M+1)
102	1-(2,4-Dihidroxi-3-piridin-2-il-fenil)-etanona		MS (m/e): 230 (M+1)

Preparación 103

Síntesis de 3-[[4-(5-acetil-6-hidroxi-bifenil-2-iloimetil)-fenil]-(hidroximetil)-benzonitrilo.

10 A una solución de 1-(2,6-dihidroxi-bifenil-3-il)-etanona (446 mg, 1,95 mmol) y 3-[[4-(4-yodometil-fenil)-(tetrahidropiran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo (848 mg, 1,95 mmol) en acetona (50 ml) se le añade carbonato potásico (450 mg, 3,25 mmol). La suspensión se calienta a 50 °C durante 14 horas. Después de se enfría a temperatura ambiente, la mezcla se vierte en cloruro de amonio saturado (15 ml) y se extrae con acetato de etilo (4x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se combinan; se lavan con salmuera; se secan sobre sulfato de magnesio; se filtran y se concentran a presión reducida hasta obtener un aceite amarillo claro: MS (m/z): 523(M+). El residuo se disuelve después en metanol y se añade ácido p-toluenosulfónico monohidrato. Después de 1 hora, el disolvente se retira a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (acetato a etilo/hexanos del 20% al 45%) para dar el compuesto del título en forma de una espuma: MS (m/z): 449(M+), 432(M-OH).

Preparación 104

Síntesis de 3-[4-(5-acetil-6-hidroxibifenil-2-iloimetil)-benzoil]-benzonitrilo.

20 A una solución de 3-[[4-(5-acetil-6-hidroxibifenil-2-iloimetil)-fenil]-(hidroximetil)-benzonitrilo (100 mg, 0,22 mmol) en diclorometano (10 ml) se añade peryodinato de Dess-Martin (113,5 mg, 0,266 mmol) y carbonato potásico (33,8 mg). Después de cinco minutos, la mezcla se carga directamente en un cartucho de sílice. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente lineal de hexanos a acetato de etilo/hexanos al 50%) da el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento 98%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 12,8 (2, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,76-7,70 (m, 3H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,48-7,33 (m, 7H), 6,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 2,59 (2, 3H); R_f = 0,29 en acetato de etilo/hexanos al 40%.

Preparación 105

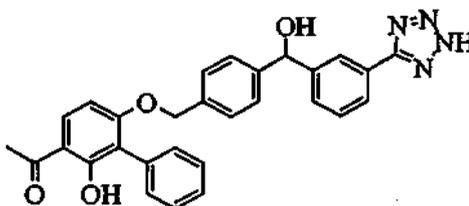
Síntesis de 1-(2-hidroxi-6-{4-[3-(2*H*-tetrazol-5-il)-benzoil]-benciloxi}-bifenil-3-il)-etanona.

30 A una solución de 3-[[4-(5-acetil-6-hidroxibifenil-2-iloimetil)-fenil]-(hidroximetil)-benzonitrilo a -10 °C (100 mg, 0,22 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añade trietilsilano (2,0 equivalentes) y BF₃•Et₂O (2,0 equivalentes). Después de 30 minutos, se añaden 2 equivalentes adicionales de cada reactivo. La reacción se completa en 1 hora. La mezcla se inactiva con 3 ml de NaOH 1 N y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera; se secan sobre sulfato de magnesio; se filtran y se concentran a sequedad. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos del 15% al 35%) para dar el

compuesto del título en forma de un sólido incoloro: RMN ¹H (CDCl₃) δ 12,8 (2, 1H), 7,72 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,50-7,32 (m, 8H), 7,19-7,08 (m, 4H), 6,58 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,59 (s, 3H).

Ejemplo 86

Síntesis de 1-[2-hidroxi-6-(4-{hidroxi-[3-(2*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-metil)-benciloxi]-bifenil-3-il]-etanona.



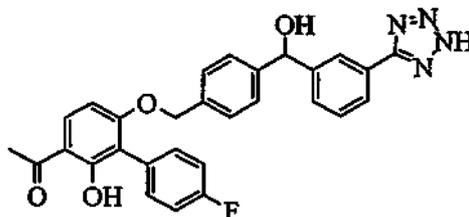
5

A una solución de 3-[4-(5-acetil-6-hidroxi-bifenil-2-iloximetil)-fenil]-(hidroximetil)-benzonitrilo 185 (230 mg, 0,430 mmol) en isopropanol/agua (9 ml, 2/1) se le añade azida sódica (4,0 equiv.) y bromuro de cinc (2,0 equivalentes). La solución se calienta después a 110 °C durante 2,5 días. Después de se enfría a temperatura ambiente, se añaden 5 ml de ácido clorhídrico 1N y la mezcla se extrae con acetato de etilo (5 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se combinan, se lavan con salmuera; se secan sobre sulfato de magnesio; se filtran y se concentran a presión reducida a sequedad. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente lineal de diclorometano a 9/1/0/0,2 diclorometano/ACN/ AcOH) para dar el compuesto del título en forma de un residuo blanco: MS (m/z): 492(M+); RMN ¹H (acetona-*d*₆) δ 12,9(s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,62-7,50 (m, 5H), 7,29-7,25 (m, 4H), 6,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 2,60 (s, 3H).

10

Ejemplo 87

Síntesis de 1-[4'-fluoro-2-hidroxi-6-(4-{hidroxi-[3-(2*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-metil)-benciloxi]-bifenil-3-il]-etanona.

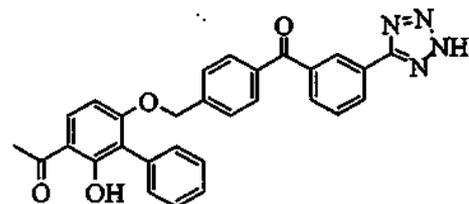


El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito anteriormente para el Ejemplo 86 empleando el benzonitrilo correspondiente: MS (m/z): 509(M-1); RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,8 (s a, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,53-7,15 (m, 10H), 6,79 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,07 (s a, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 2,59 (s, 3H).

20

Ejemplo 88

Síntesis de 1-(2-hidroxi-6-{4-[3-(2*H*-tetrazol-5-il)-benzoil]-benciloxi}-bifenil-3-il)-etanona.



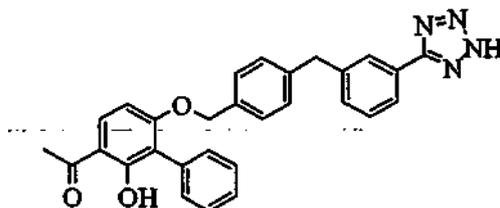
El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito para el Ejemplo 86 usando 3-[4-(5-Acetil-6-hidroxi-bifenil-2-iloximetil)-benzoil]-benzonitrilo: MS (m/z): 489(M-1); RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,8 (s, 1H), 8,34-8,30 (m, 2H), 7,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,88-7,73 (m, 4H), 7,46-7,27 (m, 7H), 6,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 2,61 (s, 3H).

25

Ejemplo 89

Síntesis de 1-(2-hidroxi-6-{4-[3-(2*H*-tetrazol-5-il)-bencil]-benciloxi}-bifenil-3-il)-etanona.

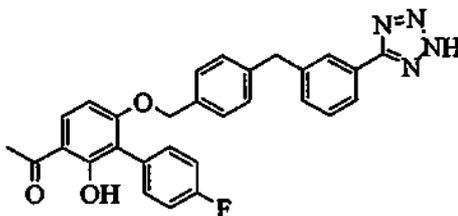
30



El compuesto del título se puede preparar esencialmente como se ha descrito para el Ejemplo 61 usando 1-(2-hidroxi-6-(4-[3-(2H-tetrazol-5-il)-benzoil]-benciloxi)-bifenil-3-il)-etanona de la preparación 187: MS (m/z): 475(M-1).

Ejemplo 90

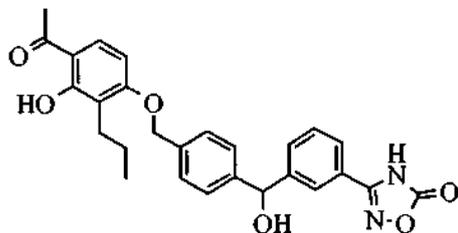
- 5 Síntesis de 1-(4'-fluoro-2-hidroxi-6-(4-[3-(2H-tetrazol-5-il)-bencil]-benciloxi)-bifenil-3-il)-etanona.



- 10 El compuesto del título se puede preparar esencialmente como se ha descrito anteriormente para el Ejemplo 61 usando el correspondiente compuesto hidroxilo del Ejemplo 87: MS (m/z): 495(M+1); RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,8 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,90-7,81 (m, 2H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,24-7,14 (m, 6H), 6,80 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,00 (s, 1H), 2,58 (s, 3H).

Ejemplo 91

Síntesis de 3-{3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(hidroxi)-metil]-fenil}-4H[1,2,4]oxadiazol-5-ona.



- 15 Se añade hidroxilamina (agua en solución al 50%, 0,128 ml, 2,09 mmol) a una solución de 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo (950 mg, 1,90 mmol) en etanol (20 ml) y se agita. Se calienta la solución a reflujo durante 3 horas. Se enfría la reacción a temperatura ambiente y se concentra a sequedad. Se disuelve el residuo resultante en tetrahidrofurano (20 ml) y se enfría a 0 °C. Se añade piridina (226 mg, 2,85 mmol) y clorofornato de 2-etilhexilo (403 mg, 2,09 mmol) y se agita. Después de 30 minutos, se añade agua (50 ml) y se extrae con acetato de etilo. Se combinan los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a sequedad. Se disuelve el residuo resultante en xilenos (20 ml) y se calienta a 130 °C. Después de 4 horas, se enfría a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida a sequedad. Se purifica el residuo resultante mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetona:ácido acético:hexanos (25%:1%:74%) para dar un sólido de color blanco. Se disuelve el sólido en una solución al 1% de ácido clorhídrico acuoso:metanol, y se agita. Después de 1 hora, se concentra a presión reducida a sequedad. Se purifica el residuo resultante mediante cromatografía de fase reversa eluyendo con metanol:ácido acético:agua para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (22 mg, 2,4%): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,86 (t, 3H), 1,48 (sexteto, 2H), 2,56 (m, 5H), 5,21 (s, 2H), 5,79 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,49 (t, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 12,83 (s, 1H), 12,96 (s a, 1H); MS (esi negativo) *m/z* (intensidad relativa) 473 (100).
- 20
- 25

Preparación 106

- 30 Síntesis de 1-[4-(4-bromometil-benciloxi)-3-cloro-2-hidroxi-fenil]-etanona.

Se combinan 1-(3-cloro-2,4-dihidroxi-fenil)-etanona (6,00 g, 32,2 mmol) y 1,4-bis-bromometil-benceno (8,48 g, 31,2 mmol) y carbonato potásico (4,44 g, 32,2 mmol) en acetona (400 ml) y se calienta a reflujo. Después de 1 h, se enfría a temperatura ambiente y se añade ácido clorhídrico al 10% (300 ml). Se filtra para recoger y triturar sólido resultante en 1:1 éter/ hexanos. Se purifica mediante cromatografía en columna, eluyendo con

tetrahidrofurano/hexanos al 40% para obtener 1-[4-(4-bromometil-benciloxi)-3-cloro-2-hidroxifenil]-etanona (3,00 g, 8,12 mmol) en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z): 368,9 (M-1).

Preparación 107

Síntesis de 1-(3-bromo-fenil)-3-dimetilamino-propenona.

- 5 Se combinan 1-(3-bromo-fenil)-etanona (10 g, 50,2 mmol) y dimetilformamida dimetilacetil (60 g, 502 mmol) en un tubo precintado, se calienta a 150 °C durante 12 horas. Se enfría la solución y se evapora el exceso de dimetilformamida dimetilacetil. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (3,05 g, 12,0 mmol) en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z): 254,1 (M).

Preparación 108

- 10 Síntesis de 4-(3-bromo-fenil)-pirimidin-2-ol.

Se combinan 1-(3-bromo-fenil)-3-dimetilamino-propenona (3,00 g, 11,8 mmol), urea (544 mg, 11,8 mmol), que etóxido sódico (4,00 g, 21% en peso en etanol) y etanol (24 ml) y se calienta a 150 °C en un tubo precintado durante una noche. Se enfría a temperatura ambiente y se vierte en ácido clorhídrico al 1% (50 ml). Se recoge el sólido blanco por filtración para obtener 4-(3-bromofenil)-pirimidin-2-ol (2,60 g, 10,4 mmol). MS (m/z): 251,2 (M+1).

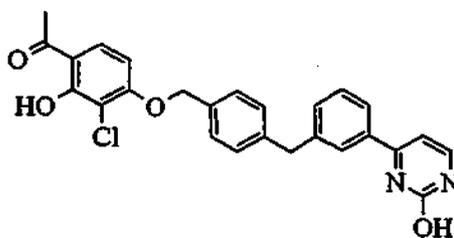
- 15 **Preparación 109**

Síntesis de 4-[3-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-fenil]-pirimidin-2-ol.

- 20 Se combinan 4-(3-bromo-fenil)-pirimidin-2-ol (1,50 g, 5,97 mmol), bis(neopentil glicolato)diboro (1,62 g, 7,17 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (505 mg, 0,597 mmol) y acetato potásico (1,76 g, 17,9 mmol) en un matraz purgado (N₂), se añade DMSO seco (50 ml) y sumergir en un baño a 80 °C. Se calienta durante una noche, entonces se vierte en ácido clorhídrico al 1% (100 ml). Se neutraliza con bicarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo, se seca, se filtra y se condensa para producir 4-[3-(5,5-dimetil-[1,3,2] dioxaborinan-2-il)-fenil]-pirimidin-2-ol (300 mg) en forma de un sólido de color pardo. MS (m/z): 173,1 (M-C₅H₁₀BO₂+1).

Ejemplo 92

Síntesis de 1-(3-cloro-2-hidroxi-4-{4-[3-(2-hidroxi-pirimidin-4-il)-bencil]-benciloxi}-fenil)-etanona.



- 25 Se prepara una solución de 1-[4-(4-bromometil-benciloxi)-3-cloro-2-hidroxifenil]-etanona (402 mg, 1,06 mmol) y éster borónico (300 mg, 1,05 mmol) en carbonato sódico acuoso (2 M, 3 ml) y DME (10 ml). Se trata con tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (61 mg, 0,05 mmol) y se airea cinco veces (vacío doméstico/nitrógeno). Se calienta la partición amarilla claro 70 °C, hasta el momento en que pase de amarillo negro. Se enfría la mezcla hasta el tiempo de retención, entonces se diluye con agua y acetato de etilo. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas y se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran al vacío para producir un residuo sólido. Se purifica el residuo por HPLC de fase inversa (columna C-18) eluyendo con un gradiente de 15 a 85% acetonitrilo/agua para producir 1-(3-cloro-2-hidroxi-4-{4-[3-(2-hidroxi-pirimidin-4-il)-bencil]-benciloxi}-fenil)-etanona (5 mg, 0,01 mmol) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,60 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,92 (d, 1H), 8,12 (d, 2H), 8,45 (d, 1H), 13,12 (s, 1H); MS (m/z): 459,1 (M-1).

Preparación 110

Síntesis de 4-(3-bromo-fenil)-pirimidin-2-ilamina.

- 40 Se combinan 1-(3-bromo-fenil)-3-dimetilamino-propenona (3,00 g, 11,8 mmol) y cloruro de guanidinio (1,12 g, 11,8 mmol), etóxido sódico (5 ml, solución al 21% en peso en etanol), EtOH absoluto (24 ml) y se calienta a reflujo durante una noche. Se enfría a temperatura ambiente y se vierte en ácido clorhídrico al 1% (200 ml). Se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato sódico y se condensa para producir 4-(3-bromo-fenil)-pirimidin-2-ilamina (930 mg, 3,72 mmol) en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z): 250,2 (M).

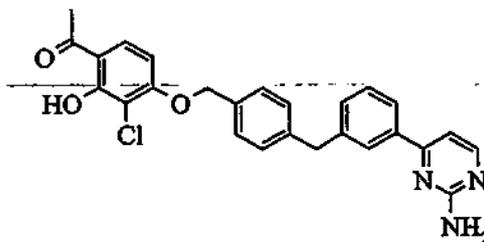
Preparación 111

Síntesis de 4-[3-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-fenil]-pirimidin-2-ilamina.

El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito para la Preparación 109 usando 4-(3-bromo-fenil)-pirimidin-2-ilamina (2,00 g, 8,00 mmol). El compuesto del título se aísla (1,71 g, 6,04 mmol) en forma de un sólido de color pardo. MS (m/z): 216,2 (M-C₅H₈+1).

Ejemplo 93

Síntesis de 1-(4-(4-[3-(2-amino-pirimidin-4-il)-bencil]-benciloxi)-3-cloro-2-hidroxi-fenil)-etanona.



El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 92 usando 4-[3-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-fenil]-pirimidin-2-ilamina (327 mg, 1,15 mmol) y 1-[4-(4-bromometil-benciloxi)-3-cloro-2-hidroxi-fenil]-etanona (400 mg, 1,08 mmol). El compuesto del título se aísla (109 mg, 0,237 mmol) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 2,10 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,62 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,40 (m, 4H), 7,92 (m, 3H), 8,28 (d, 1H), 13,12 (s, 1H); MS (m/z): 458,2 (M-1).

Preparación 112

Síntesis de 3-[[4-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidropiran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo.

Se añade diisopropilazodicarboxilato (DIAD, 5,418 g, 26,80 mmol) a una solución de 1-(3-cloro-2,4-dihidroxi-fenil) etanona (5,000 g, 26,80 mmol), 3-[[4-(4-hidroximetilfenil)-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo (8,666 g, 26,80 mmol) y trifetilfosfina (7,028 g, 26,80 mmol) en tetrahidrofurano (0,200M) a 0 °C. Se agita durante 2 horas mientras se calienta a temperatura ambiente. Se añade gel de sílice y se evapora el disolvente. Cromatografiar con Biotage Flash 75, eluyendo con acetato de etilo/hexanos al 50-90% para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (13,00 g, 26,42 mmol, 98%): MS (m/z): 490 (M-H).

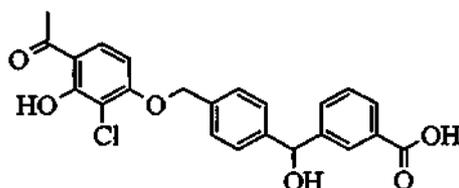
Preparación 113

Síntesis del ácido 3-[[4-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidropiran-2-iloxi)-metil]-benzoico.

Se calienta una solución de 3-[[4-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo (10,00 g, 20,33 mmol) e hidróxido potásico (22,81 g, 406,5 mmol) en etanol (100 ml) y agua (25 ml) a reflujo durante 3 días. Se evaporan los volátiles y se acidifica con ácido clorhídrico 1N y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x). Se combinan las fases orgánicas, se secan (sulfato sódico) y se evapora para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (10,00 g, 19,57 mmol, 96%): MS (m/z): 510 (M-H).

Ejemplo 94

Síntesis del ácido 3-[[4-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-hidroximetil]-benzoico.



Se añade ácido p-toluenosulfónico (16,8 mg, 0,098 mmol) a una solución de ácido 3-[[4-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzoico (1,00 g, 1,96 mmol) en metanol (0,20M) y se agita durante una noche. Se evaporan los disolventes, se diluyen con acetato de etilo y se lavan con agua (1x) y salmuera (1x). Se secan se concentra para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,786 mg, 1,84 mmol, 94%): MS (m/z): 426 (M-H).

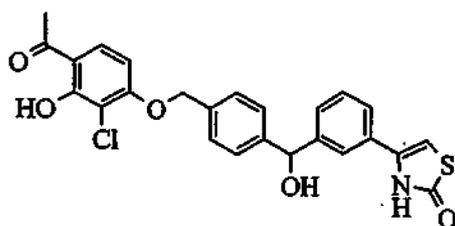
Preparación 114

Síntesis de 1-(3-[[4-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-hidroximetil]-fenil)-2-cloro-etanona.

Se añade cloruro de oxalilo (256 mg, 2,02 mmol) a una solución de ácido 3-[[4-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-hidroximetil]-benzoico (0,786 mg, 1,84 mmol) en tetrahidrofurano (0,20M). Se añade dimetilformamida (5 gotas). Se añade una solución etérea de diazometano (1,90 mmol) y se agita durante 2 horas. Se añade ácido clorhídrico (4N en dioxano) para se inactiva el diazometano no reactivo y se evaporan los disolventes para producir el compuesto del título (0,786 mg, 1,84 mmol, 94%): MS (m/z): 457 (M-H).

Ejemplo 95

Síntesis de 4-(3-[[4-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-hidroximetil]-fenil)-3H-tiazol-2-ona.



Se calienta una solución de 1-(3-[[4-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-hidroximetil]-fenil)-2-cloro-etanona (0,075 mg, 0,163 mmol) y tiocianato potásico (159 mg, 1,63 mmol) en etanol (0,20M) durante una noche a 70 °C. Se evaporan los disolventes y cromatografiar el residuo. La mayor fracción aislada fue el compuesto del título (0,005 g, 0,010 mmol, 6,1%): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,61 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 5,82 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,49 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 13,12 (s, 1H). MS (m/z): 480 (M-H).

Preparación 115

Síntesis de 3-[[4-(3-hidroxi-2-metil-4-propionil-fenoximetil)-fenil]-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo.

El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito en la Preparación 112 empleando 1-(2,4-dihidroxi-3-metil-fenil)-propan-1-ona (5,00 g, 27,7 mmol). El compuesto del título se aísla en forma de un polvo de color blanco (10,0 g, 20,5 mmol, 74%). MS (m/z): 484 (M-H).

Preparación 116

Síntesis del ácido 3-[[4-(3-hidroxi-2-metil-4-propionil-fenoximetil)-fenil]-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-metil]-benzoico.

El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito en la Preparación 113 empleando 3-[[4-(3-hidroxi-2-metil-4-propionil-fenoximetil)-fenil]-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo (5,00 g, 10,3 mmol) y hidróxido potásico (11,6 g, 206 mmol) en etanol (100 ml) y agua (25 ml) a reflujo durante 3 días. Se concentra la mezcla de reacción y se acidifica con ácido clorhídrico 1N, se extrae después con diclorometano (3 x). Se combinan las fases orgánicas, se secan (sulfato sódico) y se evaporan para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,11 g, 4,18 mmol, 40%): MS (m/z): 503 (M-H).

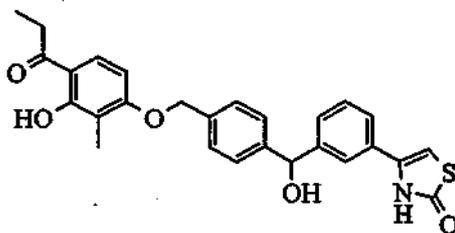
Preparación 117

Síntesis de 1-(4-{4-[[3-(2-cloro-acetil)-fenil]-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-metil]-benciloxi}-2-hidroxi-3-metil-fenil)-propan-1-ona.

Se añade cloruro de oxalilo (0,660 mg, 5,20 mmol) a una solución de ácido 3-[[4-(3-hidroxi-2-metil-4-propionil-fenoximetil)-fenil]-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-metil]-benzoico (2,50 g, 5,00 mmol) en tetrahidrofurano (0,20M). Se añade dimetilformamida (5 gotas). Se añade una solución etérea de diazometano (15,0 mmol) y se agita durante 2 horas. Se añade ácido clorhídrico (4N en dioxano) para inactivar el diazometano no reactivo y se evaporan los disolventes para producir el compuesto del título (2,25 g, 4,19 mmol, 85%): MS (m/z): 536 (M-H).

Ejemplo 96

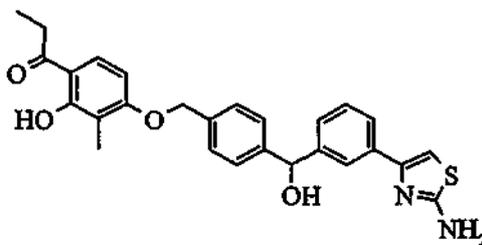
Síntesis de 4-(3-{hidroxi-[4-(3-hidroxi-2-metil-4-propionil-fenoximetil)-fenil]-metil}-fenil)-3H-tiazol-2-ona.



Se calienta una solución de 1-(4-(4-[[3-(2-cloro-acetil)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benciloxi)-2-hidroxi-3-metil-fenil)-propan-1-ona (0,250 mg, 0,466 mmol) y tiocianato potásico (90,5 mg, 0,931 mmol) en etanol (0,20 M) durante una noche a 70 °C. Se añade ácido *p*-toluenosulfónico (10 mg) y se agita durante una noche. Se evaporan los disolventes y cromatografiar el residuo. La mayor fracción aislada fue el compuesto del título (0,086 g, 0,179 mmol, 39%): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,09 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 2,02 (s, 3H), 3,03 (c, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 5,82 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,42 (c, *J* = 11,2 Hz, 4H), 7,51 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 12,88 (s, 1H). MS (m/z): 474 (M-H).

10 Ejemplo 97

Síntesis de 1-[4-(4-[[3-(2-amino-tiazol-4-il)-fenil]-hidroxi-metil]-benciloxi)-2-hidroxi-3-metil-fenil]-propan-1-ona.



Se calienta una solución de 1-(4-(4-[[3-(2-cloro-acetil)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benciloxi)-2-hidroxi-3-metil-fenil)-propan-1-ona (0,250 mg, 0,466 mmol) y tiourea (71 mg, 0,931 mmol) en etanol (0,20 M) durante una noche y se calienta a 70 °C. Se añade ácido *p*-toluenosulfónico (10 mg) y se agita durante una noche. Se evaporan los disolventes y cromatografiar el residuo. La mayor fracción aislada fue el compuesto del título (0,115 g, 0,243 mmol, 52%): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,09 (t, *J* = 10,5 Hz, 3H), 2,02 (s, 3H), 3,03 (c, *J* = 14,4 Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 5,75 (s, 1H), 6,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 6,43 Hz, 1H), 7,42 (m, 6H), 7,60 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 12,89 (s, 1H). MS (m/z): 473 (M-H).

20 Preparación 118

Síntesis de 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidropiran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo.

El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito en la Preparación 112 empleando 1-(2,4-dihidroxi-3-metil-fenil)-etanona (5,00 g, 30,1 mmol). El compuesto del título se aísla en forma de un polvo de color blanco (3,20 g, 6,79 mmol, 23%). MS (m/z): 470 (M-H).

25 Preparación 119

Síntesis del ácido 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidropiran-2-iloxi)-metil]-benzoico.

El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito en la Preparación 113 empleando 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidropiran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo (3,20 g, 6,79 mmol) e hidróxido potásico (7,62 g, 136 mmol) en etanol (100 ml) y agua (25 ml) a reflujo durante 3 días. Se evaporan los volátiles y se acidifica con ácido clorhídrico 1N y se extrae con tres porciones de cloruro de metileno. Se combinan las fases orgánicas, se secan (sulfato sódico) y se evapora para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,10 g, 2,24 mmol, 33%): MS (m/z): 490 (M-H).

Preparación 120

Síntesis de la tiosemicarbazida del ácido 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidropiran-2-iloxi)-metil]-benzoico.

Se añade cloruro de oxalilo (0,660 mg, 5,20 mmol) a una solución de ácido 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzoico, (1,00 g, 2,04 mmol) en tetrahidrofurano (0,20M). Se añade dimetilformamida (5 gotas). Se añade piridina (0,322 g, 4,08 mmol) y tiosemicarbazida (0,223 g, 2,45 mmol). Se agita

la reacción durante una noche. Se evaporan los disolventes. Se disuelve el alquitrán marrón en acetona / agua. Se extrae con CH_2Cl_2 (3 x) y acetato de etilo (3 x). Se combinan las fases orgánicas, se secan y se concentran para producir el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional (1,20 g, 2,04 mmol, 99%): MS (m/z): 563 (M-H).

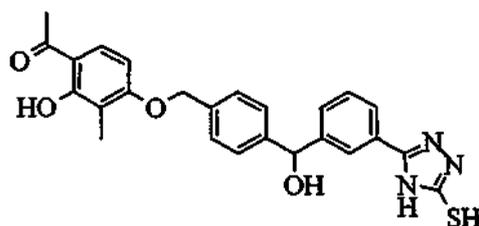
Preparación 121

- 5 Síntesis de 1-(2-hidroxi-4-{4-[[3-(5-mercapto-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benciloxi}-3-metil-fenil)-etanona.

Se calienta una solución de tiosemicarbazida del ácido 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzoico (1,20 g, 2,04 mmol) e hidróxido potásico (0,228 g, 4,08 mmol) en acetona (5,0 ml) y agua (5,0 ml) durante una noche. Se acidifica con ácido clorhídrico 2 N y se extrae con acetato de etilo (5x). Se combinan las fases orgánicas y se lavan con salmuera, se secan y se concentran para producir el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (1,12 g, 2,04 mmol, 99%). MS (m/z): 544 (M-H).

Ejemplo 98

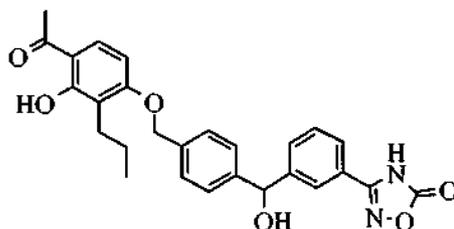
Síntesis de 1-[2-hidroxi-4-(4-{hidroxi-[3-(5-mercapto-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-metil]-benciloxi)-3-metil-fenil]-etanona.



15 Se agita una solución de 1-(2-hidroxi-4-{4-[[3-(5-mercapto-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benciloxi}-3-metil-fenil)-etanona (1,12 g, 2,04 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (50 mg) en metanol (0,2M). Se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. Se seca la fase orgánica y se concentra para producir el compuesto del título (0,250 g, 0,551 mmol, 27% del global del cloruro de ácido). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,02 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 5,76 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,71 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,39 (m, 6H), 7,53 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,78 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 12,83 (s, 1H). MS (m/z): 460 (M-H).

Ejemplo 99

Síntesis de 3-{3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(hidroxi)-metil]-fenil}-4H 1,2,4]oxadiazol-5-ona.



25 Se añade hidroxilamina (solución al 50% en agua, 0,128 ml, 2,09 mmol) a una solución de 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-metil]-benzonitrilo (950 mg, 1,90 mmol) en etanol (20 ml) y se agita. Se calienta la solución a reflujo. Después de 3 horas, se enfría a temperatura ambiente y se concentra para dar un residuo. Se disuelve el residuo en tetrahidrofurano (20 ml) y se enfría a 0 °C. Se añade piridina (226 mg, 2,85 mmol) y cloroformiato de 2-etilhexilo (403 mg, 2,09 mmol) y se agita. Después de 30 minutos, se añade agua (50 ml) y se extrae con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico se filtran y se concentran para dar un residuo. Se disuelve el residuo en xilenos (20 ml) y se calienta a 130 °C. Después de 4 horas, se enfría a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida para dar un residuo. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetona:ácido acético:hexanos (25%:1%:74%) para dar un sólido de color blanco. Se disuelve el sólido en una solución de ácido clorhídrico acuoso:metanol al 1%, y se agita. Después de 1 hora, se concentra a presión reducida para dar un residuo. Se purifica el residuo mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con metanol:ácido acético:agua para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (22 mg, 2,4%): RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,86 (t, 3H), 1,48 (sexteto, 2H), 2,56 (m, 5H), 5,21 (s, 2H), 5,79 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,49 (t, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 12,83 (s, 1H), 12,96 (s a, 1H); MS (esi negativo) m/z (intensidad relativa) 473 (100).

Preparación 122

Síntesis de 3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-benzonitrilo.

- 5 Se añade ácido *p*-toluenosulfónico (2,11 g, 12,2 mmol) a una solución de 3-hidroximetil-benzonitrilo (16,30 g, 122,4 mmol) y 3,4-dihidro-2*H*-pirano (51,5 g, 612 mmol) en diclorometano (500 ml) y se agita. Después de 90 minutos, se vierte la reacción en bicarbonato sódico saturado, se elimina materia orgánica, se seca con sulfato sódico, se filtran y se concentran para dar un aceite marrón oscuro. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de 10-15% acetato de etilo:hexanos para producir el producto del título en forma de un aceite transparente (16,20 g, 61%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,53-1,91 (m, 6H), 3,56 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,72 (t, 1H), 4,81 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,69 (s, 1H)

Preparación 123

- 10 Síntesis de 3-[3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-fenil]-4*H*-[1,2,4]oxadiazol-5-ona.

- 15 Se añade hidroxilamina acuosa al 50% (9,73 g, 147 mmol) gota a gota a una solución a reflujo de 3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-benzonitrilo (8,00 g, 36,8 mmol) en isopropanol (0,1M). Después de 2 horas, se enfría a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida para dar un residuo. Se disuelve el residuo en dioxano (0,1M). Se añade carbonildiimidazol (7,16 g, 44,2 mmol) y se calienta a 110 °C. Después de 30 minutos, se enfría a temperatura ambiente y se vierte en agua. Se extrae con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida para producir el producto del título en forma de un sólido de color blanco (9,10 g, 89%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,53-1,95 (m, 6H), 3,59 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,77 (t, 1H), 4,88 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 11,16 (s a, 1H)

Preparación 124

- 20 Síntesis de 3-(3-hidroximetil-fenil)-4*H*-[1,2,4]oxadiazol-5-ona.

- 25 Se añade ácido clorhídrico al 10% (100 ml) a una solución de 3-[3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-fenil]-4*H* [1,2,4]oxadiazol-5-ona (4,50 g, 16,3 mmol) en tetrahidrofurano (0,1M) y se agita. Después de 18 horas, se vierte la reacción en salmuera y se extrae con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida para producir el producto del título en forma de un sólido de color blanco (3,10 g, 99%): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 4,57 (s, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,67 (d t, 1H), 7,81 (m, 1H), 12,95 (s a, 1H).

Preparación 125

Síntesis de 3-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzaldehído.

- 30 Se añade PCC (5,22 g, 24,2 mmol) a una solución de 3-(3-hidroximetil-fenil)-4*H* [1,2,4]oxadiazol-5-ona (3,10 g, 16,1 mmol) en tetrahidrofurano:diclorometano (125 ml:125 ml) y se agita. Después de 4 horas se concentra a presión reducida para dar un residuo. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos:ácido acético (50%:50%:0,1%) para producir el producto del título en forma de un sólido de color blanco (2,20 g, 72%): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,83 (t, 1H), 8,10-8,17 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 10,09 (s, 1H), 13,15 (s a, 1H).

- 35 **Preparación 126**

Síntesis de 1-[2-hidroxi-4-(4-yodo-benciloxi)-3-propil-fenil]-etanona.

- 40 Se añade 1-bromometil-4-yodo-benceno (10,00 g, 33,7 mmol) a una solución de 1-(2,4-dihidroxi-3-propil-fenil)-etanona (6,54 g, 33,7 mmol) y carbonato de cesio (13,2 g, 40,4 mmol) en acetona (500 ml) y se agita. Después de 48 horas, se vierte la reacción en agua y se extrae con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida para dar un residuo. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:hexanos para producir el producto del título en forma de un sólido de color amarillo (7,20 g, 52%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,95 (t, 3H), 1,56 (sexteto, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,69 (t, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,43 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 12,74 (s, 1H).

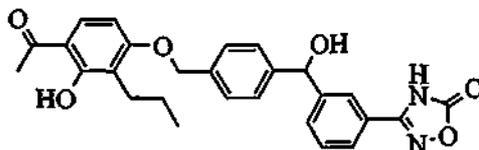
Preparación 127

- 45 Síntesis de 1-(4-yodo-benciloxi)-2-propil-3-trimetilsilaniloxi-4-(1-trimetil-silaniloxi-vinil)-benceno.

- 50 Se añade hexametildisilazida de litio (solución 1 M en tetrahidrofurano, 5,36 ml, 5,36 mmol) a una solución de 1-[2-hidroxi-4-(4-yodo-benciloxi)-3-propil-fenil]-etanona (1,00 g, 2,44 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) se enfría a -78 °C. Después de 1 hora, se añade cloruro de trimetilsililo (794 mg, 7,31 mmol). Después de 1 hora, se calienta la reacción a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Se vierte la reacción en bicarbonato sódico saturado y se extrae con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se seca en alto vacío durante una noche para producir el producto del título en forma de un aceite de color amarillo oscuro (1,35 g, 99%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,16 (s, 9H), 0,23 (s, 9H), 0,94 (t, 3H), 1,52 (sexteto, 2H), 2,60 (t, 2H), 4,49 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 6,49 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,71 (d, 2H).

Ejemplo 100

Síntesis de 3-(3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroximetil]-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona.



5 Se añade cloruro de isopropil magnesio (solución 2M en tetrahidrofurano, 0,496 ml, 0,992 mmol) a una solución de 1-(4-yodo-benciloxi)-2-propil-3-trimetilsilaniloxi-4-(1-trimetilsilaniloxi-vinil)-benceno (500 mg, 0,901 mmol) en tetrahidrofurano (0,1M) a 0 °C. Después de 15 minutos, se calienta a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se enfría a -78 °C. Se añade hidruro sódico (dispersión al 60%, 24 mg, 0,992 mmol) a una solución de 3-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzaldehído (189 mg, 0,992 mmol) en tetrahidrofurano (0,1M). Sonicar la solución durante 5 minutos, después se añade la mediante una jeringa al reactivo de gringard. Después de 30 minutos se calienta la reacción a temperatura ambiente. Se inactiva con ácido clorhídrico acuoso al 10% (3 ml). Se vierte la reacción en salmuera y se extrae con alcohol isopropílico al 25%:diclorometano al 75%. Se combinan las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida para dar un residuo. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos:ácido acético 50%:50%:0,1% para producir el producto del título en forma sólido blanquecino (110 mg, 26%): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,86 (t, 3H), 1,47 (sexteto, 2H), 2,56 (m, 5H), 5,21 (s, 2H), 5,79 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,41 (c, 4H), 7,51 (t, 1H), 7,63 (t, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 12,83 (s, 1H), 12,97 (s a, 1H); MS (esi negativo) *m/z* (intensidad relativa) 473 (100).

Preparación 128

Síntesis de 1-[3-cloro-2-hidroxi-4-(4-yodo-benciloxi)-fenil]-etanona.

20 Se añade 1-bromometil-4-yodo-benceno(10,00 g,33,7 mmol) a una solución de 1-(3-cloro-2,4-dihidroxi-fenil)-etanona (7,92 g, 42,4 mmol) y carbonato de cesio (16,6 g, 50,9 mmol) en dimetilformamida (250 ml) y se agita. Después de 18 horas, se vierte la reacción en agua y se extrae con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas y se lavan con NaOH 2N. se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida para dar un residuo. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:hexanos para producir el producto del título en forma de un sólido de color castaño (4,00 g, 23%): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 2,62 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,94 (d, 1H), 13,13 (s, 1 H).

Preparación 129

Síntesis de 2-cloro-1-(4-yodo-benciloxi)-3-trimetilsilaniloxi-4-(1-trimetil-silaniloxi-vinil)-benceno.

30 Se añade hexametildisilazida sódica (solución 1 M en tetrahidrofurano, 21,9 ml, 21,9 mmol) a una solución de 1-[3-cloro-2-hidroxi-4-(4-yodo-benciloxi)-fenil]-etanona (4,00 g, 9,94 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) enfriada a -78 °C. Después de 1 hora, se añade cloruro de trimetilsililo (3,24 g, 29,8 mmol). Después de 1 hora, se calienta la reacción a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Se vierte la reacción en bicarbonato sódico saturado y se extrae con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se seca al vacío durante una noche para producir el producto del título en forma de un aceite de color amarillo oscuro (5,30 g, 98%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,21 (s, 9H), 0,28 (s, 9H), 4,55 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,56 (d, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,71 (d, 2H).

Preparación 130

Síntesis de 3-(3-[[[4-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-hidroximetil]-fenil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona.

40 Se añade cloruro de isopropil magnesio (solución 2M en tetrahidrofurano, 1,01 ml, 2,02 mmol) a una solución de 2-cloro-1-(4-yodo-benciloxi)-3-trimetilsilaniloxi-4-(1-trimetilsilaniloxi-vinil)-benceno (1,00 g, 1,83 mmol) en tetrahidrofurano (0,1M) a 0 °C. Después de 15 minutos, se calienta a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se enfría a -78 °C. Se añade hidruro sódico (dispersión al 60%, 80 mg, 2,01 mmol) a una solución de 3-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzaldehído (348 mg, 1,83 mmol) en tetrahidrofurano (0,1M). Sonicar la solución durante 5 minutos, después se añade mediante una jeringa al reactivo de gringard. Después de 30 minutos, se calienta la reacción a temperatura ambiente. Se inactiva con ácido clorhídrico acuoso al 10%. Se vierte la reacción en salmuera y se extrae con alcohol isopropílico al 25%:diclorometano al 75%. Se combinan las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida para dar un residuo. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con metanol al 5%:cloruro de metileno para producir el producto del título como un sólido blanquecino (389 mg, 46%): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 2,61 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 5,80 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,43 (m, 4H), 7,51 (t, 1H), 7,64 (t t, 2H), 7,90 (t, 1H), 7,91 (d, 1H), 12,96 (s a, 1H), 13,12 (s, 1H); MS (esi negativo) *m/z* (intensidad relativa) 465 (100).

Preparación 131

Síntesis de 3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-benzonitrilo.

Se añade *tert*-butil-cloro-dimetil-silano (11,9 g, 78,9 mmol) a una solución de 3-hidroximetil-benzonitrilo (10,00 g, 75,10 mmol) e imidazol (6,14 g, 90,1 mmol) en diclorometano (1 l) y se agita. Después de 18 horas, se vierte la reacción en ácido clorhídrico al 1%. Se elimina la fase orgánica, se seca con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida para producir el producto del título en forma de un aceite de color amarillo transparente (18,5 g, 99%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,12 (s, 6H), 0,95 (s, 9H), 4,75 (s, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (s, 1H).

Preparación 132

10 Síntesis de [3-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ⁴-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)-fenil]-metanol.

Se añade hidroxilamina (solución acuosa al 50%, 5,34 g, 80,8 mmol) gota a gota a una solución al reflujo de 3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-benzonitrilo (5,00 g, 20,2 mmol) en isopropanol (0,1 M). Después de 2 horas, se concentra la reacción a presión reducida y formar el azeótropo con tolueno. Se añade diclorometano (0,1 M) y piridina (1,92 g, 24,3 mmol) y se enfría la reacción -78 °C. Se añade cloruro de tionilo (2,64 g, 22,2 mmol) mediante una jeringa. Después de 4 horas, se calienta la reacción a temperatura ambiente. Se concentra la reacción a presión reducida. Se añade tetrahidrofurano (0,1M) y ácido clorhídrico al 10% (0,1M) y se agita. Después de 18 horas, se añade salmuera y se extrae con alcohol isopropílico al 25%:diclorometano al 75%. Se combinan las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida para producir el producto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,90 g, 91%): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 4,63 (s, 2H), 5,42 (s a, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,75 (d t, 1H), 7,88 (s, 1H), 12,23 (s a, 1H).

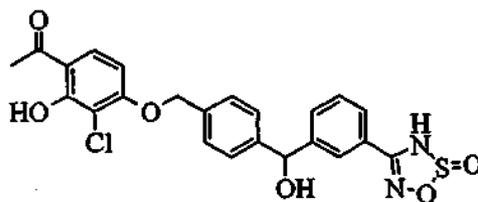
Preparación 133

Síntesis de 3-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ⁴-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)-benzaldehído.

Se añade PCC (5,94 g, 27,6 mmol) a una solución de [3-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ⁴-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)-fenil]-metanol (3,90 g, 18,4 mmol) en diclorometano (100 ml):tetrahidrofurano (100 ml) y se agita. Después de 2 horas, se concentra la reacción a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetona al 35%: hexanos para producir el producto del título en forma de un sólido de color blanco (2,0 g, 52%): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,83 (t, 1 H), 8,16 (m, 2H), 8,38 (t, 1 H), 10,10 (s, 1 H), 12,42 (s a, 1H).

Ejemplo 101

30 Síntesis de 1-[3-cloro-2-hidroxi-4-(4-{hidroxi-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ⁴-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)-fenil]-metil}-benciloxi)-fenil]-etanona.



Se añade cloruro de isopropil magnesio (solución 2M en tetrahidrofurano, 1,16 ml, 2,31 mmol) a una solución de 2-cloro-1-(4-yodo-benciloxi)-3-trimetilsilaniloxi-4-(1-trimetilsilaniloxi-vinil)-benceno (1,15 g, 2,10 mmol) en tetrahidrofurano (0,1M) enfriado a 0 °C. Después de 15 minutos se calienta a temperatura ambiente. Después de 1 hora se enfría la reacción a -78 °C. Se añade hidruro sódico (dispersión al 60%, 101 mg, 2,52 mmol) a una solución de 3-(2-oxo-2,3-dihidro-2λ⁴-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)-benzaldehído (442 mg, 2,10 mmol) en tetrahidrofurano (0,1M). Sonicar la solución durante 5 minutos, después se añade la mediante una jeringa al reactivo gringard. Después de 30 minutos se calienta la reacción a temperatura ambiente. Se inactiva con 10% aq ácido clorhídrico. Se vierte la reacción en salmuera y se extrae con alcohol isopropílico al 25%:diclorometano al 75%. Se combinan las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida para dar un residuo. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con metanol:diclorometano para producir el producto del título en forma de un sólido de color blanco (142 mg, 14%): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 2,61 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 6,13 (s a, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,43 (m, 4H), 7,51 (t, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,68 (d t, 1 H), 7,92 (m, 2H), 12,19 (s a, 1H), 13,12 (s, 1H); MS (esi negativo) *m/z* (intensidad relativa) 484,9 (100).

Preparación 134

Síntesis de 1-[3-cloro-2-hidroxi-4-(3-yodo-benciloxi)-fenil]-etanona.

Se añade trifenilfosfina (13,6 g, 51,7 mmol) y DIAD (10:5 g, 51,7 mmol) a una solución de (3-yodo-fenil)-metanol

(11,0 g, 47,0 mmol) y 1-(3-Cloro-2,4-dihidroxi-fenil)-etanon (8,77 g, 47,0 mmol) en diclorometano:tetrahidrofurano (250 ml:250 ml) y se agita. Después de 18 horas, se concentra la reacción y cargar directamente sobre sílice. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetona:hexanos para producir el producto del título en forma de un sólido de color blanco (12,2 g, 64%): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 2,62 (s, 3H), 5,34 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 13,14 (s, 1H).

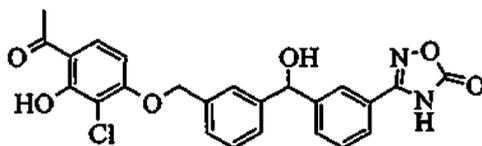
Preparación 135

Síntesis de 2-cloro-1-(3-yodo-benciloxi)-3-trimetilsilaniloxi-4-(1-trimetilsilaniloxi-vinil)-benceno.

Se añade hexametildisilazida sódica (solución 1 M en tetrahidrofurano, 20,2 ml, 20,2 mmol) a una solución de 1-[3-cloro-2-hidroxi-4-(4-yodo-benciloxi)-fenil]-etanon (3,70 g, 9,19 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) enfriada a -78 °C. Después de 1 hora, se añade cloruro de trimetilsililo (3,00 g, 27,6 mmol). Después de 1 hora, se calienta la reacción a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Se vierte la reacción en bicarbonato sódico saturado y se extrae con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se seca en alto vacío durante una noche para producir el producto del título en forma de un aceite de color amarillo oscuro (5,0 g, 99%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,21 (s, 9H), 0,28 (s, 9H), 4,55 (d, 1H), 4,79 (d, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,56 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,82 (s, 1H).

Ejemplo 102

Síntesis de 3-(3-[[3-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-fenil]-hidroximetil]-fenil)-4*H*-[1,2,4]oxadiazol-5-ona.



Se añade cloruro de isopropil magnesio (solución 2M en tetrahidrofurano, 1,01 ml, 2,02 mmol) a una solución de 2-cloro-1-(3-yodo-benciloxi)-3-trimetilsilaniloxi-4-(1-trimetilsilaniloxi-vinil)-benceno (1,00 g, 1,83 mmol) en tetrahidrofurano (0,1M) enfriada a 0 °C. Después de 15 minutos, se calienta a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se enfría a -78 °C. Se añade hidruro sódico (dispersión al 60%, 80 mg, 2,01 mmol) a una solución de 3-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzaldehído (348 mg, 1,83 mmol) en tetrahidrofurano (0,1 M). Sonicar la solución durante 5 minutos entonces se añade la mediante una jeringa al reactivo de gringard. Después de 30 minutos, se calienta la reacción a temperatura ambiente. Se inactiva con ácido clorhídrico acuoso al 10%. Se vierte la reacción en salmuera y se extrae con alcohol isopropílico al 25%:diclorometano al 75%. Se combinan las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida para dar un residuo. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos:ácido acético (50%:50%:0,1%) para producir el producto del título en forma de un sólido de color blanco (120 mg, 14%): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 2,61 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 5,79 (d, 1H), 6,15 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,32-7,41 (m, 3H), 7,49 (m, 2H), 7,59 (d t, 1H), 7,64 (d t, 1H), 7,89-7,92 (m, 2H), 12,96 (s a, 1H), 13,13 (s, 1H); MS (esi negativo) *m/z* (intensidad relativa)

465 (100).

Preparación 136

Síntesis de 5-bromo-*N*-metoxi-*N*-metil-nicotinamida.

Se calienta una solución ácido de 5-bromo-nicotínico (50 g, 248 mmol) en cloruro de tionilo (200 ml) a reflujo. Después de 4 horas, se enfría a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida para dar un residuo. Se disuelve el residuo en diclorometano (1,0 l). Se añade piridina (58,7 g, 743 mmol) seguido de clorhidrato de *O,N*-dimetil-hidroxilamina (26,6 g, 272 mmol) y se agita. Después de 18 horas, se añade agua (1,0 l) y se extrae con diclorometano. Se combinan las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida para producir el producto del título en forma de un aceite transparente (59,1 g, 97%): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 3,29 (s a, 3H), 3,57 (s a, 3H), 8,24 (d d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,83 (d, 1H).

Preparación 137

Síntesis de (5-bromo-piridin-3-il)-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-metanon.

Se añade *n*-butillitio (4,56 ml, 7,30 mmol) a una solución de (4-bromo-benciloxi)-*terc*-butil-dimetil-silano (2,0 g, 6,64 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) se enfría a -78 °C. Después de 2 horas, se añade 5-bromo-*N*-metoxi-*N*-metil-nicotinamida (1,63 g, 6,64 mmol) y se permite a la solución se calienta gradualmente a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añade ácido clorhídrico acuoso al 1% (60 ml) y se agita. Después de 20 minutos, se extrae la solución con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida para dar un residuo. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo al 12,5%:hexanos para producir el producto del título en forma de un sólido de color

blanco (1,10 g, 41%): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,11 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 4,84 (s a, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 8,31 (t, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,98 (d, 1H).

Preparación 138

Síntesis de 5-[4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-benzoil]-nicotinonitrilo.

- 5 Se añade tetraquis(trifenilfosfina)paladio (284 mg, 0,246 mmol) a una solución de (5-bromo-piridin-3-il)-[4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-metanona (1,0 g, 2,46 mmol) y cianuro de cinc (578 mg, 4,92 mmol) en dimetilformamida (25 ml) y se agita. Se purga la solución con nitrógeno y se calienta a 80°C. Después de 18 horas, se añade agua (100 ml) y se extrae con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida para dar un residuo. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo al 12,5%: hexanos para producir el producto del título en forma de un sólido de color blanco (550 mg, 63%): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,11 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 4,84 (s a, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 8,61 (t, 1H), 9,09 (d, 1H), 9,26 (d, 1H).

Preparación 139

Síntesis de 5-(4-hidroximetil-benzoil)-nicotinonitrilo.

- 15 Se disuelve 5-[4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-benzoil]-nicotinonitrilo (510 mg, 1,45 mmol) en ácido clorhídrico acuoso al 10% (10 ml) y tetrahidrofurano (50 ml) y se agita. Después de 1 hora, se añade bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y se extrae con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida para producir el producto del título en forma de un sólido de color blanco (325 mg, 94%): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 4,64 (d, 2H), 5,44 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 8,59 (t, 1H), 9,09 (d, 1H), 9,27 (d, 1H).

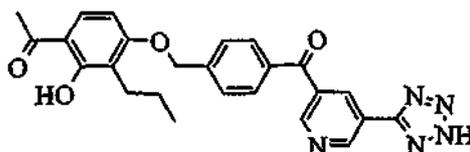
Preparación 140

Síntesis de 5-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-benzoil]-nicotinonitrilo.

- 25 El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito en la Preparación 14 empleando 5-(4-hidroximetil-benzoil)-nicotinonitrilo (325 mg, 1,36 mmol) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (448 mg, 79%): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,90 (t, 3H), 1,52 (sexteto, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,64 (t, 2H), 5,41 (s a, 2H), 6,74 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,62 (t, 1H), 9,11 (d, 1H), 9,27 (d, 1H), 12,86 (s, 1H).

Ejemplo 103

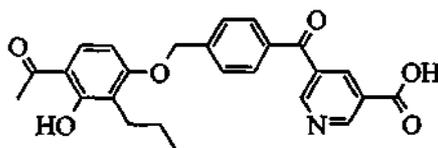
Síntesis de 1-(2-hidroxi-3-propil-4-{4-[5-(2*H*-tetrazol-5-il)-piridina-3-carbonil]-benciloxi}-fenil)-etanona.



- 30 Usando el procedimiento general del Ejemplo 1 usando 5-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-benzoil]-nicotinonitrilo (448 mg, 1,08 mmol), azida sódica (703 mg, 10,8 mmol) y clorhidrato de trietilamina (1,49 g, 10,8 mmol) para producir el producto del título en forma de un sólido de color blanco (338 mg, 66%) RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,90 (t, 3H), 1,53 (sexteto, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,64 (t, 2H), 5,43 (s, 2H), 6,76 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,68 (t, 1H), 9,05 (d, 1H), 9,46 (d, 1H), 12,86 (s, 1H); MS (esi negativo) *m/z* (intensidad relativa) 456 (100).

Ejemplo 104

Síntesis del ácido 5-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-benzoil]-nicotínico.



- 40 Se añade hidróxido de litio (289 mg, 12,06 mmol) a una solución de 5-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-benzoil]-nicotinonitrilo (500 mg, 1,21 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (10 ml) y se agita. Se calienta la solución a reflujo. Después de 1 hora se enfría a temperatura ambiente, se añade agua (100 ml) y se lava con acetato de etilo. Se acidifica con ácido clorhídrico acuoso al 10% (15 ml) y se extrae con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida para dar un residuo. Se purifica el residuo mediante sonicación en éter durante 1 hora. Se filtra el precipitado resultante para producir el compuesto

del título en forma de un sólido de color beige (262 mg, 50%): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,86 (t, 3H), 1,48 (sexteto, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,84 (d, 2H), 8,42 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 12,82 (s, 1H), 13,72 (s a, 1H); MS (esi negativo) *m/z* (intensidad relativa) 432 (100).

Preparación 141

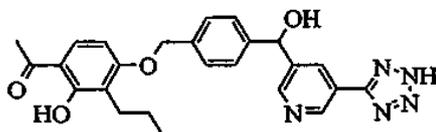
5 Síntesis de 5-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroximetil]-nicotinonitrilo.

Se añade cinc en polvo (5,00 g, 76,5 mmol) a una solución de 5-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-benzoil]-nicotinonitrilo (4,50 g, 10,9 mmol) en ácido acético (70 ml) y se agita vigorosamente. Después de 1 hora, se enfría la reacción en un baño de hielo y se añade ácido clorhídrico 1N (200 ml). Se extrae con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida para dar un residuo.

10 Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetona:hexanos para producir el producto del título en forma de un sólido de color blanco (2,80 g, 62%): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,86 (t, 3H), 1,47 (sexteto, 2H), 2,56 (m, 5H), 5,22 (s, 2H), 5,88 (m, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 7,44 (c, 4H), 7,79 (d, 1H), 8,27 (t, 1H), 8,88 (d d, 1H), 12,84 (s, 1H).

Ejemplo 105

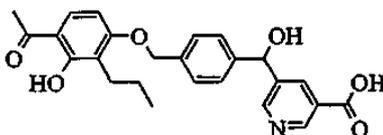
15 Síntesis de 1-[2-hidroxi-4-(4-{hidroxi-[5-(2*H*-tetrazol-5-il)-piridin-3-il]-metil}-benciloxi)-3-propil-fenil]-etanona.



20 Usando el procedimiento general del Ejemplo1 usando 5-[[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroximetil]-nicotinonitrilo (473 mg, 1,14 mmol), azida sódica (738 mg, 11,4 mmol) y hidrocloreto de trietilamina (1,56 g, 11,4 mmol) para producir el producto del título en forma de un sólido de color blanco (170 mg, 33%): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,85 (t, 3H), 1,35 (s, 1H), 1,47 (sexteto, 2H), 2,56 (m, 5H), 5,22 (s a, 2H), 5,93 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 7,45 (c, 4H), 7,78 (d, 1H), 8,39 (t, 1H), 8,77 (d, 1H), 9,07 (d, 1H), 12,83 (s, 1H); MS (esi negativo) *m/z* (intensidad relativa) 458 (100).

Ejemplo 106

Síntesis del ácido 5-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroximetil]-nicotínico.



25 Se añade hidróxido de litio (solución acuosa 1M, 11,4 ml, 11,4 mmol) a una solución de 5-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroximetil]-nicotinonitrilo (473 mg, 1,14 mmol) en dioxano (10 ml). Se calienta la reacción a 80 °C. Después de 2 horas, se enfría a temperatura ambiente y se vierte en agua (50 ml). Se lava la solución con acetato de etilo (25 ml) y desechar. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico al 10% y se extrae con alcohol isopropílico al 25%:diclorometano al 75%. Se combinan las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida para dar un residuo. Sonicar el residuo en acetonitrilo (10 ml) y se filtra para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (210 mg, 42%): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,86 (t, 3H), 1,47 (sexteto, 2H), 2,55-2,59 (m, 5H), 5,22 (s a, 2H), 5,90 (s a, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,43 (c, 4H), 7,79 (d, 1H), 8,21 (t, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,92 (d, 1H), 12,84 (s, 1H); MS (esi negativo) *m/z* (intensidad relativa) 434 (100).

Preparación 142

Síntesis de 2-hidroximetil-isonicotinonitrilo.

Se añade persulfato de amonio (70,1 g, 307 mmol) a una solución de isonicotinonitrilo (16,00 g, 154 mmol) en metanol:agua:ácido sulfúrico (275 ml:135 ml:11 ml). Se calienta la solución a reflujo. Después de 24 horas, se vierte la reacción en hielo y neutralizar con hidróxido de amonio (70 ml). Se extrae la solución con cloroformo (3x600 ml).

40 Se combinan las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida para dar un residuo. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetona:diclorometano (1:6) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,86 g, 28%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,17 (t, 1H), 4,84 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,74 (d, 1H).

Preparación 143

45 Síntesis de 2-formil-isonicotinonitrilo.

Se añade dióxido de selenio (2,69 g, 24,2 mmol) a una solución de 2-hidroximetil-isonicotinonitrilo (5,86 g, 43,7 mmol) en dioxano (120 ml). Se calienta la reacción a 80 °C. Después de 4 horas, se enfría a temperatura ambiente. Se añade diclorometano (500 ml) y celite y se agita. Después de 15 minutos, se filtra a través de un lecho de sílice eluyendo con diclorometano. Se concentra el filtrado a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (5,30 g, 92%): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,19 (d d, 1H), 8,34 (t, 1H), 9,07 (d d, 1H), 10,01 (s, 1H).

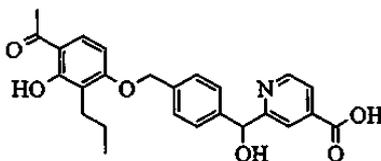
Preparación 144

Síntesis de 2-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroximetil]-isonicotinonitrilo.

Se añade cloruro de isopropil magnesio (solución 2M en tetrahidrofurano, 2,98 ml, 5,95 mmol) a una solución de 1-(4-yodo-benciloxi)-2-propil-3-trimetilsilaniloxi-4-(1-trimetilsilaniloxi-vinil)-benceno (3,00 g, 5,41 mmol) en tetrahidrofurano (0,1M) enfriado a 0 °C. Después de 15 minutos, se calienta la reacción a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se enfría la reacción a -78 °C. Se añade una solución de 2-formil-isonicotinonitrilo (612 mg, 5,95 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) mediante una jeringa. Después de 1 hora, se calienta la reacción a temperatura ambiente. Se añade ácido clorhídrico al 10% (30 ml). Después de 5 minutos, se vierte la reacción en agua y se extrae con acetato de etilo. Se combinan las sustancias orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida para dar un residuo. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con metanol:diclorometano seguido de trituración con acetonitrilo para producir el producto del título en forma de un sólido de color blanco (1,71 g, 76%): RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,95 (t, 3H), 1,56 (sexteto, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,69 (t, 2H), 4,50 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,84 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,51 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 12,74 (s, 1H).

Ejemplo 107

Síntesis del ácido 2-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroximetil]-isonicotínico.



Se añade hidróxido de litio (solución acuosa 2M, 20,4 ml, 40,8 mmol) a una solución de 2-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroximetil]-isonicotinonitrilo (1,70 g, 4,08 mmol) en dioxano (40 ml) y se agita. Se calienta la reacción a reflujo. Después de 4 horas, se enfría la reacción a temperatura ambiente. Se acidifica con ácido clorhídrico 1N y se extrae con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida para dar un residuo. Sonicar el residuo en acetonitrilo y se filtra para producir el producto del título en forma de un sólido de color beige (1,60 g, 90%): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,86 (t, 3H), 1,46 (sexteto, 2H), 2,56 (m, 5H), 5,21 (s, 2H), 5,82 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,68 (d d, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 12,83 (s, 1H); MS (esi negativo) *m/z* (intensidad relativa) 434 (100).

Preparación 145

Síntesis del éster metílico del ácido 3-(4-hidroximetil-bencil)-benzoico.

Se añade tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (550 mg, 0,476 mmol) a una mezcla de éster metílico del ácido 3-bromometil-benzoico (3,0 g, 13,09 mmol) y ácido 4-(hidroximetil)-fenilborónico (2,99 g, 19,68 mmol) en una mezcla de tolueno (125 ml) y carbonato sódico 2M (62 ml). La mezcla se desgasicó, se colocó en nitrógeno y se calentó a 85 °C durante 16 horas. Después de se enfría a temperatura ambiente, la mezcla se concentra al vacío y el residuo negro se reparte entre bicarbonato sódico saturado y diclorometano. Después de separar las fases, la fase acuosa se extrae dos veces más con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (tetrahidrofurano al 20% en hexanos) para dar 2,71 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo: MS (*m/z*): 239 (M-OH); RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,92 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,79 (s, 1H).

Los siguientes compuestos se preparan mediante un procedimiento análogo para la unión como se ha descrito en la Preparación 145.

Preparación 146

Éster metílico del ácido 4-(3-hidroximetil-bencil)-benzoico: MS (*m/z*): 239 (M-OH)

Preparación 147

Éster metílico del ácido 3-(3-hidroximetil-bencil)-benzoico: MS (*m/z*): 239 (M-OH)

Preparación 148

Éster metílico del ácido 4-(4-hidroximetil-bencil)-benzoico: MS (m/z): 239 (M-OH)

Preparación 149

3-[(4-hidroximetil-bencil)-benzonitrilo: MS (m/z): 206 (M-OH)

5 Preparación 150

Síntesis del éster metílico del ácido 3-(4-Yodometil-bencil)-benzoico.

La resina de unión trifenilfosfina (7,59 g, 22,77 mmol), yodo (5,79 g, 22,81 mmol) e imidazol (1,55 g, 22,76 mmol) en diclorometano (65 ml) se agitan cuidadosamente durante 1 hora a temperatura ambiente. Después se añade una solución de alcohol de la preparación 284 (2,92 g, 11,39 mmol) en diclorometano (65 ml) y se continúa agitando 1 hora más. Los sólidos se retiran por filtración a través de Celite. El agua madre se lava con bisulfito sódico saturado, agua y salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H δ (CDCl₃); 9,24 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).

Los siguientes compuestos se preparan mediante un procedimiento análogo como se ha descrito en la Preparación 150.

Preparación 151

Éster metílico del ácido 4-(3-yodometil-bencil)-benzoico: MS (m/z): 239 (M-I)

Preparación 152

3-[(4-yodometil-bencil)]-benzonitrilo: MS (m/z): 206 (M-I)

20 Preparación 153

Éster metílico del ácido 3-(3-yodometil-bencil)-benzoico: MS (m/z): 239 (M-I)

Preparación 154

Éster metílico del ácido 4-(4-yodometil-bencil)-benzoico: MS (m/z): 239 (M-I)

Preparación 155

25 Síntesis del éster metílico del ácido 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-yodo-fenoximetil)-bencil]-benzoico.

Se añade carbonato potásico (675 mg, 4,88 mmol) a una solución de 4-acetil-3-hidroxi-2-yodo-fenol (925 mg, 3,33 mmol) y éster metílico del ácido 3-(4-yodometil-bencil)-benzoico (1,21 g, 3,30 mmol) en acetona (65 ml). La suspensión resultante se calienta a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra al vacío. El residuo se recoge en diclorometano, se lava con ácido clorhídrico 1N y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra para dar un sólido de color amarillo. Este sólido se disuelve en diclorometano y se forma un precipitado de color blanco al se añade acetato de etilo. El sólido blanco se elimina por filtración y el agua madre se purifica mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexanos. El precipitado y los materiales cromatografiados se combinan para dar 1,04 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido: MS (m/z) 517 (M+1), 515 (M-1); RMN ¹H δ (CDCl₃); 13,58 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,45-7,38 (m, 4H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,50 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

Los siguientes compuestos se preparan mediante un procedimiento análogo como se ha descrito en la Preparación 155.

Preparación 156

40 3-{ [4-(4-acetil-3-hidroxi-2-yodo-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzonitrilo: MS (m/z) 500 (M+1)

Preparación 157

3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-yodo-fenoximetil)-bencil]-benzonitrilo: MS (m/z) 484 (M+1)

Preparación 158

Síntesis del éster metílico del ácido 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-piridin-2-il-fenoximetil)-bencil]-benzoico.

45 Una mezcla de éster metílico del ácido 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-yodo-fenoximetil)-bencil]-benzoico (417 mg, 0,808

5 mmol), 2-tributylestannanil-piridina (1,72 g, 4,67 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (O) (111 mg, 0,096 mmol) en tolueno (19 ml) se desgasifica, se coloca en nitrógeno y se calienta a 100 °C durante 16 horas. Después de se enfría a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra al vacío. El residuo obtenido de esta manera se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo del 20% al 40% en hexanos) para dar 230 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo: MS (m/z): 468 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,74 (m, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36-7,27 (m, 3H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

Los siguientes compuestos se preparan mediante un procedimiento análogo como se ha descrito en la Preparación 158.

10 Preparación 159

Éster metílico del ácido 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-piridin-2-il-fenoximetil)-bencil]-benzoico: MS (m/z) 468 (M+1)

Preparación 160

Éster metílico del ácido 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-piridin-3-il-fenoximetil)-bencil]-benzoico: MS (m/z) 468 (M+1)

Preparación 161

15 Éster metílico del ácido 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-piridin-4-il-fenoximetil)-bencil]-benzoico: MS (m/z) 468 (M+1)

Preparación 162

3-{ [4-(4-acetil-3-hidroxi-2-tiazol-2-il-fenoximetil)-fenil]-hidroximetil}-benzotrilo: MS (m/z) 457 (M+1)

Preparación 163

Éster metílico del ácido 3-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-tiofen-2-il-fenoximetil)-bencil]-benzoico: MS (m/z) 473 (M+1)

20 Preparación 164

Éster metílico del ácido 4-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-tiofen-2-il-fenoximetil)-bencil]-benzoico: MS (m/z) 473 (M+1)

Preparación 165

Éster metílico del ácido 3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-tiofen-2-il-fenoximetil)-bencil]-benzoico: MS (m/z) 473 (M+1)

Preparación 166

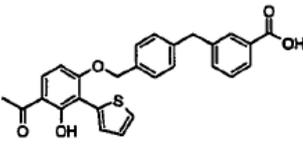
25 Ácido 4-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-tiofen-2-il-fenoximetil)-bencil]-benzoico metilo: MS (m/z) 473 (M+1)

Preparación 167

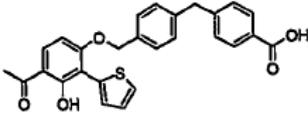
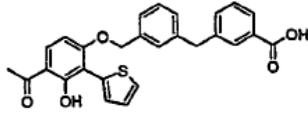
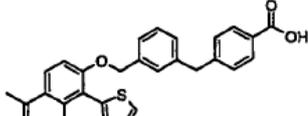
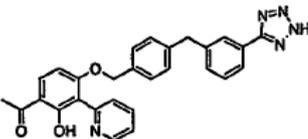
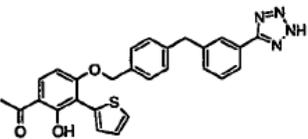
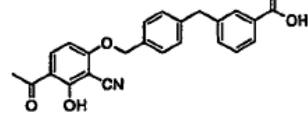
Éster metílico del ácido 3-[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-tiazol-2-il-fenoximetil)-bencil]-benzoico: MS (m/z) 474 (M+1)

Ejemplos 107-123

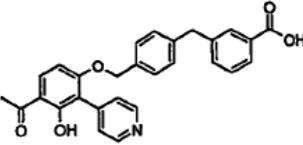
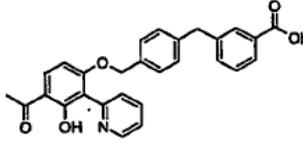
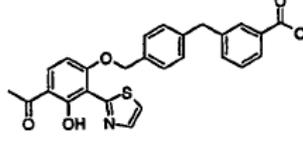
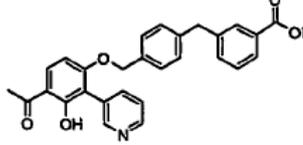
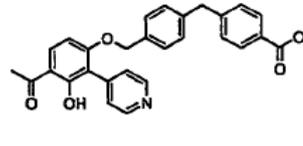
30 Los ejemplos en la tabla siguiente se preparan esencialmente como se ha descrito inicialmente en la Preparación 158, seguido de un procedimiento análogo descrito en el Ejemplo 1 para los compuestos de fórmula I en el que Z es tetrazolilo o un procedimiento análogo descrito en el Ejemplo 35 para los compuestos de fórmula I en el que Z es ácido carboxílico.

Ej. Nº	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
107	Ácido 3-[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-tiofen-2-il-fenoximetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ 13,46 (s, 1H), 12,79 (s a, 1H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,54 (d d, J = 5,0 Hz y 1,0 Hz, 1H), 7,49-7,37 (m, 4H), 7,33 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 2,60 (s, 3H); MS (m/e): 459 (M+1).

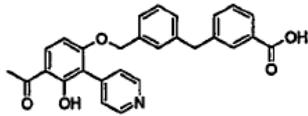
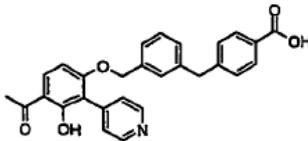
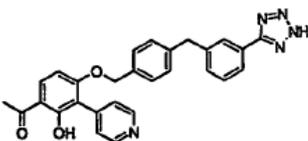
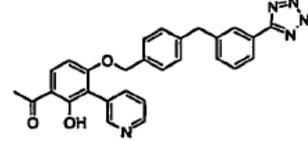
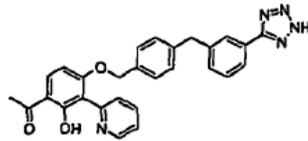
(continúa)

Ej. N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
108	Ácido 4-[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-tiofen-2-il-fenoximetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,45 (s, 1H), 12,78 (s, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,23 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,84 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 2,60 (s, 3H); MS (m/e): 459 (M+1).
109	Ácido 3-[3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-tiofen-2-il-fenoximetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,45 (s, 1H), 12,91 (s, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,46-7,37 (m, 3H), 7,31-7,19 (m, 4H), 7,04 (m, 1H), 6,84 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 2,61 (s, 3H); MS (m/e): 459 (M+1).
110	Ácido 4-[3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-tiofen-2-il-fenoximetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,45 (s, 1H) 12,79 (s a, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,31-7,18 (m, 6H), 7,04 (m, 1H), 6,83 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,61 (s, 3H); MS (m/e): 459 (M+1).
111	1-(2-Hidroxi-3-piridin-2-il-4-{4-[3-(2H-tetrazol-5-il)-bencil]-benciloxi}-fenil)-etanona		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,09 (s, 1H), 8,62 (m, 1H), 7,95-7,78 (m, 4H), 7,51-7,41 (m, 3H), 7,31 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 4H), 6,79 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 2,59 (s, 3H); MS (m/e): 478 (M+1).
112	1-(2-Hidroxi-4-{4-[3-(2H-tetrazol-5-il)-bencil]-benciloxi}-3-tiofen-2-il-fenil)-etanona		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,46 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,55-7,42 (m, 4H), 7,34 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,84 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 2,60 (s, 3H); MS (m/e): 483 (M+1).
113	Ácido 3-[4-(4-Acetil-2-ciano-3-hidroxi-fenoximetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,86 (s a, 1H), 12,58 (s, 1H), 7,83-7,73 (m, 3H), 7,48 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,42-7,34 (m, 3H), 7,25 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 6,57-6,51 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 2,53 (s, 3H); MS (m/e): 375 (M-CN).

(continúa)

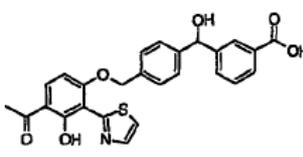
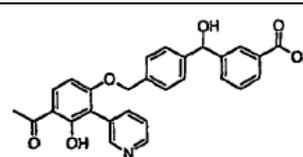
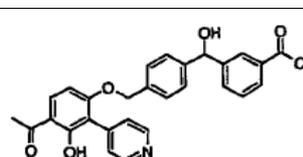
Ej. N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
114	Ácido 3-[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-piridin-4-il-fenoximetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ 13,2 (s, 1H), 8,87-8,85 (m, 2H), 8,12 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,76-7,73 (m, 2H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,27-7,19 (m, 4H), 6,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,63 (s, 3H); MS (m/e): 454 (M+1).
115	Ácido 3-[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-piridin-2-il-fenoximetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ 13,12 (s a, 1H), 8,9 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,16 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,0 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 4H), 6,95 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,64 (s, 3H); MS (m/e): 454 (M+1).
116	Ácido 3-[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-tiazol-2-il-fenoximetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ 12,85 (s a, 1H), 8,03 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,79-7,74 (m, 3H), 7,50-7,38 (m, 4H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,60 (s, 3H); MS (m/e): 460 (M+1).
117	Ácido 3-[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-piridin-3-il-fenoximetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ 12,93 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,0 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,78-7,73 (m, 3H), 7,47-7,36 (m, 3H), 7,20 (s, 4H), 6,86 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,61 (s, 3H); MS (m/e): 454 (M+1).
118	Ácido 4-[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-piridin-4-il-fenoximetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ 13,24 (s, 1H), 8,88 (m, 2H), 8,13 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,83 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,27-7,19 (m, 4H), 6,99 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,63 (s, 3H); MS (m/e): 454 (M+1).

(continúa)

Ej. N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
119	Ácido 3-[3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-piridin-4-il-fenoximetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ 13,20 (s, 1H), 8,83 (d, J = 6,6 Hz y 1,3 Hz, 2H), 8,1 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,16 (m, 3H), 6,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,64 (s, 3H); MS (m/e): 454 (M+1).
120	Ácido 4-[3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-piridin-4-il-fenoximetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ 13,23 (s, 1H), 8,88 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,29-7,24 (m, 3H), 7,18-7,14 (m, 3H), 6,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,64 (s, 3H); MS (m/e): 454 (M+1).
121	1-(2-Hidroxi-3-piridin-4-il-4-{4-[3-(2H-tetrazol-5-il)-bencil]-benciloxi}-fenil)-etanona		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ 12,96 (s, 1H), 8,65 (s a, 1H), 8,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,52-7,42 (m, 5H), 7,23 (s, 5H), 6,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 2,60 (s, 3H); MS (m/e): 478 (M+1).
122	1-(2-Hidroxi-3-piridin-3-il-4-{4-[3-(2H-tetrazol-5-il)-bencil]-benciloxi}-fenil)-etanona		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ 12,98 (s, 1H), 8,66-8,53 (m, 2H), 8,03 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,61-7,42 (m, 3H), 7,23 (m, 4H), 6,88 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 2,61 (s, 3H); MS (m/e): 478 (M+1).
123	1-(2-Hidroxi-3-piridin-2-il-4-{4-[3-(2H-tetrazol-5-il)-bencil]-benciloxi}-fenil)-etanona		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ 13,09 (s, 1H), 8,62 (m, 1H), 7,95-7,78 (m, 4H), 7,51-7,41 (m, 3H), 7,31 (m, 2H); 7,23-7,17 (m, 4H), 6,79 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 2,59 (s, 3H); MS (m/e): 478 (M+1).

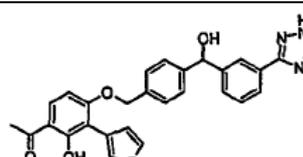
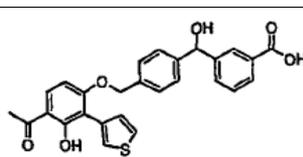
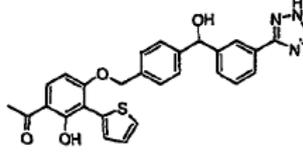
Ejemplos 124-126

5 Los ejemplos en la siguiente tabla se preparan mediante un procedimiento de unión análogo al que se ha descrito en la Preparación 158 seguido de un procedimiento análogo para la hidrólisis del éster como se ha descrito en el Ejemplo 35.

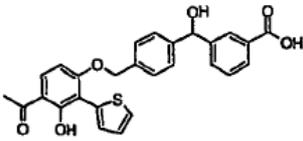
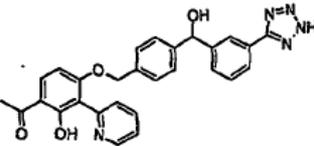
Ej. N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
124	Ácido 3-{{[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-tiazol-2-il-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzoico		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,03 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H), 7,95-7,92 (m, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 7,81-7,74 (m, 2H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 3H), 6,91 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 6,05-6,00 (s a, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 2,59 (s, 3H); MS (m/e): 474 (M-1).
125	Ácido 3-{{[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-piridin-3-il-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzoico		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,9 (s, 1H), 8,71-8,53 (m, 2H), 8,06-7,97 (m, 2H), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,64-7,54 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,26-7,18 (m, 2H), 6,87 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 2,61 (s, 3H); MS (m/e): 468 (M-1).
126	Ácido 3-{{[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-piridin-4-il-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzoico		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,60 (s a, 2H), 8,03 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,98-7,92 (s a, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,47-7,33 (m, 5H), 7,29-7,23 (m, 2H), 6,87 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 6,02 (s a, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 2,63 (s, 3H); MS (m/e): 468 (M-1).

Ejemplos 127-131

- 5 Los ejemplos en la siguiente tabla se preparan mediante un procedimiento de alquilación análogo al que se ha descrito en la Preparación 155. A continuación, para los compuestos de fórmula I en el que Z es tetrazolilo, los ejemplos se preparan mediante un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 1 o, para los compuestos de fórmula I en el que Z es ácido carboxílico, los ejemplos se preparan mediante un procedimiento para la desprotección análogo al que se ha descrito en la Preparación 33 seguido de un procedimiento análogo para la hidrólisis del éster como se ha descrito en el Ejemplo 35.

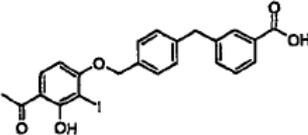
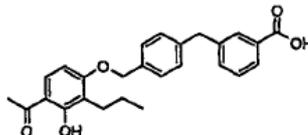
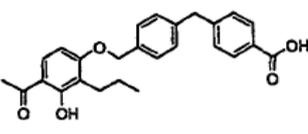
Ej. N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
127	1-[2-Hidroxi-4-(4-{hidroxi-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benciloxi)-3-tiofen-3-il-fenil]-etanona		¹ H RMN(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,1 (s, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,60-7,48 (m, 4H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 1H), 6,13-6,10 (m, 1H), 5,83-5,80 (m, 1H), 5,23 (m, 2H), 2,62 (m, 3H); MS (m/e): 497 (M-1).
128	Ácido 3-{{[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-tiofen-3-il-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil}-benzoico		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,96-7,93 (m, 2H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,61-7,56 (m, 2H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,44-7,25 (m, 6H), 6,83 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,63 (s, 3H); MS (m/e): 473 (M-1).
129	1-[2-Hidroxi-4-(4-{hidroxi-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-metil}-benciloxi)-3-tiofen-2-il-fenilo]-etanona		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,5 (s a, 1H), 8,16-8,10 (s a, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,62-7,50 (m, 3H), 7,49-7,36 (m, 5H), 7,14-7,07 (m, 1H), 6,87 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 6,14-6,11 (m, 1H), 5,84-5,82 (m, 1H), 5,31 (m, 2H), 2,64 (s, 3H); MS (m/e): 497 (M-1).

(continúa)

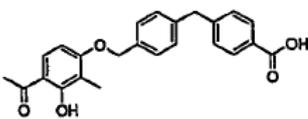
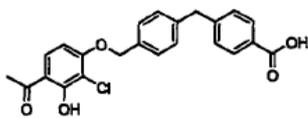
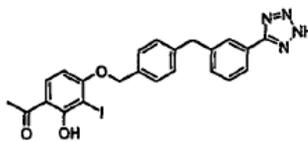
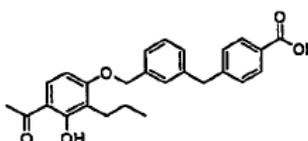
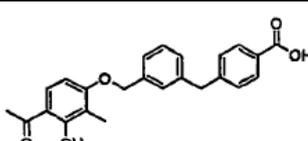
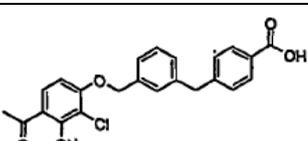
Ej. N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
130	Ácido 3-[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-tiofen-2-il-fenoximetil)-fenil]-hidroxi-metil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,5 (s, 1H), 7,97-7,90 (m, 2H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,46-7,31 (m, 6H), 7,10-7,04 (m, 1H), 6,83 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 6,00 (s a, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 2,60 (s, 3H); MS (m/e): 473 (M-1).
131	1-[2-Hidroxi-4-(4-(hidroxi-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-metil)-benciloxi)-3-piridin-2-il-fenil] -etanona		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,1 (s a, 1H), 8,68-8,60 (m, 1H), 8,12-8,02 (s a, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,88-7,78 (m, 2H), 7,50-7,43 (m, 3H), 7,41-7,31 (m, 3H), 7,27-7,21 (m, 2H), 6,82 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 6,03 bs, 1H), 5,76(s,1H),5,20(s, 2H), 2,62 (s, 3H); MS (m/e): 492 (M-1).

Ejemplos 132-141

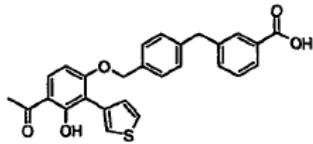
- 5 Los ejemplos en la siguiente tabla se preparan mediante un procedimiento de alquilación análogo al que se ha descrito en la Preparación 155, seguido de un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 1 para los compuestos de fórmula I en el que Z es tetrazolilo o un procedimiento análogo descrito en el Ejemplo 13 para los compuestos de fórmula I en el que Z es ácido carboxílico.

Ej. N°	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
132	Ácido 3-[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-yodo-fenoximetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,5 (s, 1H), 12,9 (s a, 1H), 8,0 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,84-7,77 (m, 2H), 7,54 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,46-7,41 (m, 3H), 7,31 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 6,78 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz), 5,33 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,63 (s, 3H); MS (m/e): 501 (M-1).
133	Ácido 3-[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,90 (s a, 1H), 12,82 (s, 1H), 7,79-7,73 (m, 3H), 7,49 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 3H), 7,26 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 6,69 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 2,54 (s, 5H), 1,50-1,40 (m, 2H), 0,84 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H); MS (m/e): 419 (M+1).
134	Ácido 4-[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,82 (s, 1H), 12,73 (s a, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,77 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,36-7,32 (m, 4H), 7,26 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 6,69 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 2,57-2,53 (m, 5H), 1,50-1,40 (m, 2H), 1,15 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H); MS (m/e): 419 (M+1).

(continúa)

Ej. Nº	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
135	Ácido 4-[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,82 (s, 1H), 12,77 (s a, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,77 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,38-7,32 (m, 4H), 7,25 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 6,70 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,0 (s, 3H); MS (m/e): 389 (M-1).
136	Ácido 4-[4-(4-Acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,11 (s, 1H), 12,83 (s, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 4H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 6,87 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 2,59 (s, 3H); MS (m/e): 411 (M+1).
137	1-(2-Hidroxi-3-yodo-4-[4-[3-(2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-bencil]-benciloxi]-fenil)-etanona		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,48 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,84 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 7,53-7,41 (m, 4H), 7,31 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 6,74 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,59 (s, 3H); MS (m/e): 527 (M+1).
138	Ácido 4-[3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,82 (s, 1H), 12,79 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,76 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,34-7,30 (m, 3H), 7,27-7,20 (m, 3H), 6,67 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 2,54-2,47 (m, 5H), 1,45-1,36 (m, 2H), 0,80 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H); MS (m/e): 419 (M+1).
139	Ácido 4-[3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,82 (s, 1H), 12,75 (s, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,77 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,34-7,25 (m, 5H), 7,20 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,68 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,97 (s, 3H); MS (m/e): 391 (M+1).
140	Ácido 4-[3-(4-Acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,12 (s, 1H), 12,83 (s, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,35-7,27 (m, 5H), 7,22 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 6,85 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,60 (s, 3H); MS (m/e): 409 (M-1).

(continúa)

Ej. Nº	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
141	Ácido 3-[4-(4-Acetil-3-hidroxi-2-tiofen-3-il-fenoximetil)-bencil]-benzoico		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,1 (s a, 1H), 7,95 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,84-7,75 (m, 2H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,34-7,22 (m, 5H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,63 (s, 3H); MS (m/e): 457 (M-1).

Preparación 168Síntesis de *N*-hidroxi-2-(4-metoxi-fenoxi)-acetamida.

- 5 Se añade acetato sódico (5,1 g, 62 mmol) a 4-metoxifenoxiacetonitrilo (5,0 g, 31 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (4,3 g, 62 mmol) en metanol (100 ml). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 20 horas. Se filtra la mezcla resultante a través de Celite, se concentra, se agita en cloroformo durante 18 horas y se filtra. Se concentra la solución resultante al compuesto del título (5,1 g). LC-MS (m/e): 197(M+1).

Preparación 169

- 10 Síntesis del éster etílico del ácido 4-[3-(4-metoxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzoico

Se añade cloruro de oxalilo (1,25 ml, 14 mmol) al éster etílico del ácido 4-carboximetil-benzoico (365 mg, 1,75 mmol) en benceno (11 ml) y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente en gas argón durante un periodo de 5 minutos. Se agita la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción hasta un aceite. Volver a disolver el aceite en dimetilformamida (10 ml) y se añade *N*-hidroxi-2-(4-metoxi-fenoxi)-acetamida (380 mg, 1,9 mmol). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se calienta la mezcla de reacción a 120 °C y se agita durante 7 horas. Después de se enfría a temperatura ambiente, se inactiva la mezcla de reacción con agua y se extrae con acetato de etilo (3 x). Se combinan las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se concentran. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo/hexano al 20% para dar el compuesto del título (201 mg, 31%). LC-MS (m/e): 369(M+1).

Preparación 170

Síntesis del éster etílico del ácido 4-(3-hidroximetil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-benzoico.

- 25 Se añade la mitad del nitrato de cerio (IV) y amonio (285 mg, 0,52 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 4-[3-(4-metoxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzoico (193 mg, 0,52 mmol) en acetonitrilo (9 ml) y agua (2,3 ml) a temperatura ambiente. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora y se añade la segunda mitad del nitrato de cerio (IV) y amonio (285 mg, 0,52 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante una hora más, se diluye la reacción con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se agita durante 5 minutos, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (3 x). Se lavan las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo/hexano al 50% para dar el compuesto del título (720 mg, 81%). LC-MS (m/e): 263 (M+1).

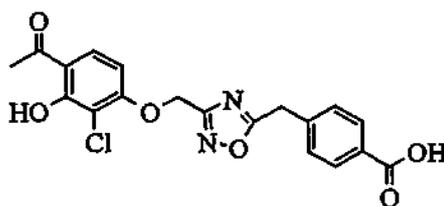
Preparación 171

Síntesis del éster etílico del ácido 4-[3-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzoico.

- 35 Se añade soporte polimérico de PPh₃ (287 mg, 0,86 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 4-(3-hidroximetil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-benzoico (80 mg, 0,41 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (8 ml) en gas argón a temperatura ambiente. Se añade 1-(3-cloro-2,4-dihidroxi-fenil)-etanona (115 mg, 0,62 mmol) a la mezcla, seguido de azodicarboxilato de diisopropilo (194 µl, 0,86 mmol). Después de 1,5 horas a temperatura ambiente, se elimina el polímero por filtración y se concentra el filtrado. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo/hexano al 30% para dar el compuesto del título (60 mg, 34%). LC-MS (m/e): 429 (M-1).

Ejemplo 142

Síntesis del ácido 4-[3-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzoico.



- 5 Se añade ácido clorhídrico 1N (3,6 ml) a una solución de éster etílico del ácido 4-[3-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4] oxadiazol-5-ilmetil]-benzoico (55 mg, 0,13 mmol) en EtOH (1,2 ml) en un tubo para microondas. Se precinta el tubo y se calienta en un reactor de microondas a 150 °C durante 30 min. Se purifica la mezcla de reacción por HPLC de fase inversa usando un gradiente de 90:10 a 20:80 (H₂O/TFA al 0,1%):CH₃CN como eluyente para dar el compuesto del título (17 mg, 33%). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 13,07 (s, 1H), 12,92 (s, 1H), 7,86 - 7,94 (m, 3 H), 7,44 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,59 (s, 3H). LC-MS (m/e): 401 (M-1).

Preparación 172

Síntesis de 3-[3-(4-metoxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzoico éster etílico del ácido.

- 10 El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito para el éster etílico del ácido 4-[3-(4-metoxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzoico, empleando éster etílico del ácido 3-carboximetil-benzoico (45%). LC-MS (m/e): 369 (M+1).

Preparación 173

Síntesis del éster etílico del ácido 3-(3-hidroximetil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-benzoico.

- 15 El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito para el éster etílico del ácido 4-(3-hidroximetil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-benzoico, empleando éster etílico del ácido 3-[3-(4-metoxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzoico (81%). LC-MS (m/e): 263 (M+1).

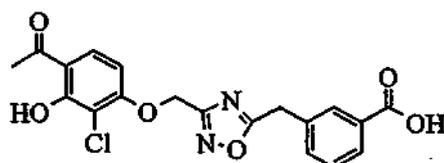
Preparación 174

Síntesis del éster etílico del ácido 3-[3-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzoico.

- 20 El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito para el éster etílico del ácido 4-[3-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzoico, empleando éster etílico del ácido 3-(3-hidroximetil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-benzoico (71%). LC-MS (m/e): 429 (M-1).

Ejemplo 143

Síntesis del ácido 3-[3-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzoico.



- 25 El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito para el ácido 4-[3-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzoico, empleando éster etílico del ácido 3-[3-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzoico. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 13,06 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,46 (d d, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 2,59 (s, 3H). LC-MS (m/e): 401 (M-1).
- 30

Preparación 175

Síntesis de *N*-hidroxi-2-(3-yodo-fenil)-acetamida.

- 35 Se añade carbonato sódico (2,0 g, 18,5 mmol) a una mezcla de 3-yodofenilacetamida (4,5 g, 18,5 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (1,3 g, 18,5 mmol) en EtOH:H₂O en proporción 10:1 (11 ml). Se calienta la mezcla de reacción a 50 °C durante 2 días. Se enfría a TA, después se filtra para retirar los sólidos. Se concentra el filtrado para producir el compuesto del título (4,94 g). LC-MS (m/e): 277 (M+1).

Preparación 176

Síntesis de 5-clorometil-3-(3-yodo-bencil)-[1,2,4]oxadiazol.

Se añade una solución de anhídrido cloroacético (1,5 g, 9 mmol) en tolueno (20 ml) a N-hidroxi-2-(3-yodo-fenil)-acetamidina (2,5 g, 9 mmol) en tolueno anhidro (20 ml). Equipar el matraz con un purgador Dean-Stark y se calienta a reflujo durante 7 h. Se concentra la mezcla y se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida usando tetrahidrofurano/hexano al 15% para dar el compuesto del título (1,45 g, 48%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,65 (s, 1 H), 7,59 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,04 (d d, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,01 (s, 2H).

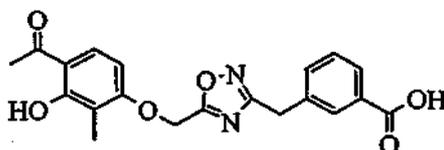
Preparación 177

Síntesis de 1-{2-hidroxi-4-[3-(3-yodo-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-etanona.

Se añade carbonato de litio (49 mg, 0,66 mmol) y 5-clorometil-3-(3-yodo-bencil)-[1,2,4]oxadiazol (200 mg, 0,60 mmol) a una solución de 1-(2,4-dihidroxi-3-metilfenil)-etanona (110 mg, 0,66 mmol) en dimetilformamida anhidra (20 ml) 4]oxadiazol (200 mg, 0,60 mmol). Se calienta la mezcla de reacción a 60 °C durante una noche. Se enfría la mezcla de reacción a TA, se vierte en H₂O, y se extrae con éter dietílico (3 x). Se combinan las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se concentran para producir el compuesto del título (150 mg). LC-MS (m/e): 463 (M-1).

Ejemplo 144

Síntesis del ácido 3-[5-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-benzoico.



Se combinan 1-{2-hidroxi-4-[3-(3-yodo-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-etanona (150 mg, 0,32 mmol), dodecilsulfato sódico (300 mg, 1,0 mmol), K₂CO₃ (45 mg, 0,32 mmol), 1-butanol (200 ml), y 1 gota de tolueno en H₂O (4 ml) en un recipiente a presión, después desgasificar en Ar durante 5 min. Se añade PdCl₂(MeCN)₂ (18 mg, 0,07 mmol) a la mezcla de reacción. Intercambiar la atmósfera sobre monóxido de carbono y se calienta la mezcla a 70 °C en monóxido de carbono a una presión de 137,89 kPa. La reacción se calienta hasta que se completa. Se filtra la mezcla de color negro a través de filtro de celite. Se acidifica el filtrado con 5 N ácido clorhídrico a pH=1. Se forma una mezcla blanca lechosa. Se añade una pequeña cantidad de metanol para inducir la cristalización. Se recogen los cristales por filtración para dar el compuesto del título (79 mg, 65%). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,99 (s, 1H), 12,79 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,42 (d d, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,99 (s, 3H). LC-MS (m/e): 381 (M-1).

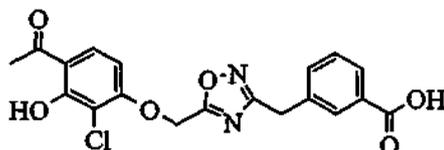
Preparación 178

Síntesis de 1-{3-cloro-2-hidroxi-4-[3-(3-yodo-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-etanona.

El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito para 1-{2-hidroxi-4-[3-(3-yodo-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-etanona, empleando 1-(3-cloro-2,4-dihidroxi-fenil)-etanona (57%). LC-MS (m/e): 483 (M-1).

Ejemplo 145

Síntesis del ácido 3-[5-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-benzoico.



El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito para el ácido 3-[5-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-benzoico del Ejemplo 140 empleando 1-(3-cloro-2-hidroxi-4-[3-(3-yodo-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-fenil)-etanona. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 13,06 (s, 1H), 12,94 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,42 (d d, 1H), 6,84 (d, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,60 (s, 3H). LC-MS (m/e): 401 (M-1).

Preparación 179

Síntesis de N-hidroxi-2-(4-yodo-fenil)-acetamidina.

El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito para N-hidroxi-2-(3-yodofenil)-acetamidina,

empleando (4-yodo-fenil)-acetonitrilo. LC-MS (m/e): 277 (M+1).

Preparación 180

Síntesis de 5-clorometil-3-(4-yodo-bencil)-[1,2,4]oxadiazol.

5 El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito para 5-clorometil-3-(3-yodo-bencil)-[1,2,4]oxadiazol, empleando *N*-hidroxi-2-(4-yodo-fenil)-acetamidina. LC-MS (m/e): 335 (M+1).

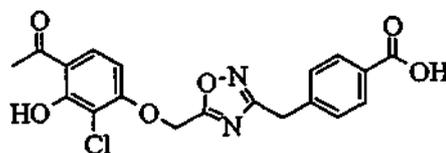
Preparación 181

Síntesis de 1-{3-cloro-2-hidroxi-4-[3-(4-yodo-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-etanona.

10 El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito para 1-{2-hidroxi-4-[3-(3-yodo-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-etanona, empleando 1-(3-cloro-2,4-dihidroxi-fenil)-etanona y 5-Clorometil-3-(4-yodo-bencil)-[1,2,4]oxadiazol. LC-MS (m/e): 485 (M+1).

Ejemplo 146

Síntesis del ácido 4-[5-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-benzoico.



15 El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito para el ácido 3-[5-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-benzoico del Ejemplo 140, empleando 1-(3-cloro-2-hidroxi-4-[3-(4-yodo-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-fenil)-etanona. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 13,05 (s, 1H), 12,86 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 2,59 (s, 3H). LC-MS (m/e): 401 (M-1).

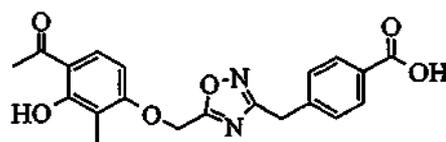
Preparación 182

Síntesis de 1-{2-Hidroxi-4-[3-(4-yodo-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-etanona.

20 El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito para 1-{2-hidroxi-4-[3-(3-yodo-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-etanona, empleando 5-clorometil-3-(4-yodo-bencil)-[1,2,4]oxadiazol y 1-(2,4-Di-hidroxi-3-metilfenil)-etanona. LC-MS (m/e): 463 (M-1).

Ejemplo 147

Síntesis del ácido 4-[5-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-benzoico.



25 El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito para el ácido 3-[5-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-benzoico, empleando 1-{2-hidroxi-4-[3-(4-yodo-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-3-metilfenil}-etanona. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,84 (s, 1H), 12,80 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,99 (s, 3H). LC-MS (m/e): 381 (M-1).

Preparación 183

Síntesis de *N*-hidroxi-2-(4-metoxi-fenoxi)-acetamidina.

35 Se añade acetato sódico (5,1 g, 62 mmol) a 4-metoxifenoxiacetonitrilo (5,0 g, 31 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (4,3 g, 62 mmol) en metanol (100 ml). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 20 horas. Se filtra la mezcla resultante a través de Celite, se concentra, se agita en cloroformo durante 18 horas y se filtra. Se concentra solución resultante al compuesto del título (5,1 g). LC-MS (m/e): 197(M+1).

Preparación 184

Síntesis del éster etílico del ácido 4-[3-(4-metoxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzoico.

Se añade cloruro de oxalilo (1,25 ml, 14 mmol) al éster etílico del ácido 4-carboximetil-benzoico (365 mg, 1,75 mmol)

en benceno (11 ml) y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente en gas argón durante un periodo 5 minutos. Se agita la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción hasta un aceite. Volver a disolver el aceite en dimetilformamida (10 ml) y se añade *N*-hidroxi-2-(4-metoxifenoxi)-acetamidina (380 mg, 1,9 mmol). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se calienta la mezcla de reacción a 120 °C y se agita durante 7 horas. Después de se enfría a temperatura ambiente, se inactiva la mezcla de reacción con agua y se extrae con acetato de etilo (3 x). Se combinan las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se concentran. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida empleando acetato de etilo/hexano al 20% para dar el compuesto del título (201 mg, 31%). LC-MS (m/e): 369(M+1).

10 Preparación 185

Síntesis del éster etílico del ácido 4-(3-hidroximetil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-benzoico.

Se añade la mitad del nitrato de cerio (IV) y amonio (285 mg, 0,52 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 4-[3-(4-metoxifenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzoico (193 mg, 0,52 mmol) en acetonitrilo (9 ml) y agua (2,3 ml) a temperatura ambiente. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora y se añade la segunda mitad del nitrato cerio (IV) y amonio (285 mg, 0,52 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante una hora más, se diluye la reacción con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado CO₃, se agita durante 5 minutos, se diluye con agua, y se extrae con acetato de etilo (3 x). Se lavan las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida empleando acetato de etilo/hexano al 50% para dar el compuesto del título (720 mg, 81%). LC-MS (m/e): 263 (M+1).

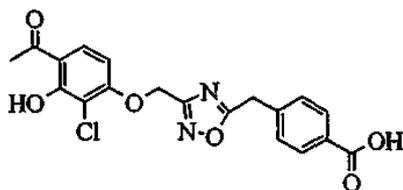
20 Preparación 186

Síntesis del éster etílico del ácido 4-[3-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzoico.

Se añade soporte polimérico de PPh₃ (287 mg, 0,86 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 4-(3-hidroximetil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-benzoico (80 mg, 0,41 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (8 ml) en gas argón a temperatura ambiente. Se añade 1-(3-cloro-2,4-dihidroxi-fenil)-etanona (115 mg, 0,62 mmol) a la mezcla, seguido de azodicarboxilato de diisopropilo (194 µl, 0,86 mmol). Después de 1,5 horas a temperatura ambiente, se elimina el polímero por filtración y se concentra el filtrado. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida empleando acetato de etilo/hexano al 30% para dar el compuesto del título (60 mg, 34%). LC-MS (m/e): 429 (M-1).

Ejemplo 148

30 Síntesis del ácido 4-[3-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzoico.



Se añade ácido clorhídrico 1N (3,6 ml) a una solución de éster etílico del ácido 4-[3-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4] oxadiazol-5-ilmetil]-benzoico (55 mg, 0,13 mmol) en EtOH (1,2 ml) en un tubo para microondas. Se precinta el tubo y se calienta en un reactor de microondas a 150 °C durante 30 min. Se purifica la mezcla de reacción por HPLC de fase inversa empleando un gradiente de 90:10 a 20:80 (H₂O/TFA al 0,1%):CH₃CN como eluyente para dar el compuesto del título (17 mg, 33%). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 13,07 (s, 1H), 12,92 (s, 1H), 7,86 - 7,94 (m, 3 H), 7,44 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,59 (s, 3H). LC-MS (m/e): 401 (M-1).

Preparación 187

Síntesis del éster etílico del ácido 3-[3-(4-metoxifenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzoico.

40 El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito para el éster etílico del ácido 4-[3-(4-metoxifenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzoico, empleando éster etílico del ácido 3-carboximetil-benzoico (45%). LC-MS (m/e): 369 (M+1).

Preparación 188

Síntesis del éster etílico del ácido 3-(3-hidroximetil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-benzoico.

45 El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito para el éster etílico del ácido 4-(3-hidroximetil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-benzoico, empleando éster etílico del ácido 3-[3-(4-metoxifenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzoico (81%). LC-MS (m/e): 263 (M+1).

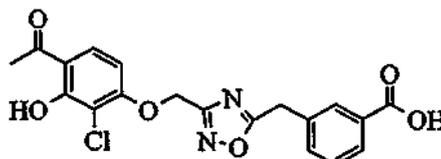
Preparación 189

Síntesis del éster etílico del ácido 3-[3-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzoico.

El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito para el éster etílico del ácido 4-[3-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzoico, empleando éster etílico del ácido 3-(3-Hidroxiacetil-
5 [1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-benzoico (71%). LC-MS (m/e): 429 (M-1).

Ejemplo 149

Síntesis del ácido 3-[3-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzoico.



El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito para el ácido 4-[3-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzoico, empleando éster etílico del ácido 3-[3-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-benzoico. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 13,06 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,46 (d d, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 2,59 (s, 3H). LC-MS (m/e): 401 (M-1).

Preparación 190

15 Síntesis de *N*-hidroxi-2-(3-yodo-fenil)-acetamidina.

Se añade carbonato sódico (2,0 g, 18,5 mmol) a una mezcla de 3-yodofenilacetnitrilo (4,5 g, 18,5 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (1,3 g, 18,5 mmol) en EtOH:H₂O en proporción 10:1 (11 ml). Se calienta la mezcla de reacción a 50 °C durante 2 días. Se enfría a TA, después se filtra para retirar los sólidos. Se concentra el filtrado para producir el compuesto del título (4,94 g). LC-MS (m/e): 277 (M+1).

Preparación 191

20 Síntesis de 5-clorometil-3-(3-yodo-bencil)-[1,2,4]oxadiazol.

Se añade una solución de anhídrido cloroacético (1,5 g, 9 mmol) en tolueno (20 ml) a *N*-hidroxi-2-(3-yodo-fenil)-acetamidina (2,5 g, 9 mmol) en tolueno anhidro (20 ml). Equipar el matraz con un purgador Dean-Stark y se calienta a reflujo durante 7 h. Se concentra la mezcla y se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida usando tetrahidrofurano/hexano al 15% para dar el compuesto del título (1,45 g, 48%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,65 (s, 1 H), 7,59 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,04 (d d, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,01 (s, 2H).

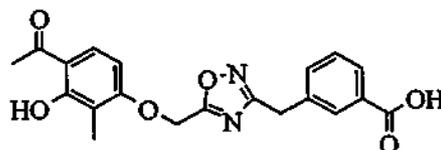
Preparación 192

30 Síntesis de 1-{2-hidroxi-4-[3-(3-yodo-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-etanona.

Se añade carbonato de litio (49 mg, 0,66 mmol) y 5-clorometil-3-(3-yodobencil)-[1,2,4]oxadiazol (200 mg, 0,60 mmol) a una solución de 1-(2,4-dihidroxi-3-metil-fenil)-etanona (110 mg, 0,66 mmol) en dimetilformamida anhidra (20 ml) 4]oxadiazol (200 mg, 0,60 mmol). Se calienta la mezcla de reacción a 60 °C durante una noche. Se enfría la mezcla de reacción a TA, se vierte en H₂O, y se extrae con éter dietílico (3 x). Se combinan las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se concentran para producir el compuesto del título (150 mg). LC-MS (m/e): 463 (M-1).

Ejemplo 150

35 Síntesis del ácido 3-[5-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-benzoico.



Se combinan 1-{2-hidroxi-4-[3-(3-yodo-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-etanona (150 mg, 0,32 mmol), dodecilsulfato sódico (300 mg, 1,0 mmol), K₂CO₃ (45 mg, 0,32 mmol), 1-butanol (200 μl) y 1 gota de tolueno en H₂O (4 ml) en un recipiente a presión, después desgasificar en Ar durante 5 min. Se añade PdCl₂(MeCN)₂ (18

40

mg, 0,07 mmol) a la mezcla de reacción. Intercambiar la atmósfera sobre monóxido de carbono y se calienta la mezcla a 70 °C en monóxido de carbono a una presión de 137,89 kPa. La reacción se calienta hasta que se completa. Se filtra la mezcla de color negro a través de celite. Se acidifica el filtrado con 5 N ácido clorhídrico a pH=1. Se forma una mezcla blanca lechosa. Se añade una pequeña cantidad de metanol para inducir la cristalización. Se recogen los cristales por filtración para dar el compuesto del título (79 mg, 65%). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,99 (s, 1H), 12,79 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,42 (d d, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,99 (s, 3H). LC-MS (m/e): 381 (M-1).

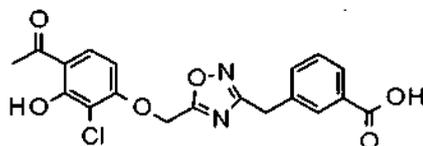
Preparación 193

Síntesis de 1-{3-cloro-2-hidroxi-4-[3-(3-yodo-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-etanona.

- 10 El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito para el 1-{2-hidroxi-4-[3-(3-yodo-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-etanona, empleando 1-(3-cloro-2,4-dihidroxi-fenil)-etanona (57%). LC-MS (m/e): 483 (M-1).

Ejemplo 151

Síntesis del ácido 3-[5-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-benzoico.



- 15 El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito para el ácido 3-[5-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-benzoico del Ejemplo 146 empleando 1-(3-cloro-2-hidroxi-4-[3-(3-yodo-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-fenil)-etanona. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 13,06 (s, 1H), 12,94 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,42 (d d, 1H), 6,84 (d, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,60 (s, 3H). LC-MS (m/e): 401 (M-1).

Preparación 194

Síntesis de *N*-hidroxi-2-(4-yodo-fenil)-acetamidina.

El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito para el *N*-hidroxi-2-(3-yodofenil)-acetamidina, empleando (4-yodo-fenil)-acetonitrilo. LC-MS (m/e): 277 (M+1).

25 Preparación 195

Síntesis de 5-clorometil-3-(4-yodo-bencil)-[1,2,4]oxadiazol.

El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito para el 5-clorometil-3-(3-yodo-bencil)-[1,2,4]oxadiazol, empleando *N*-hidroxi-2-(4-yodo-fenil)-acetamidina. LC-MS (m/e): 335 (M+1).

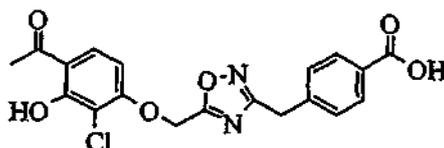
Preparación 196

- 30 Síntesis de 1-{3-cloro-2-hidroxi-4-[3-(4-yodo-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-etanona.

El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito para el 1-{2-hidroxi-4-[3-(3-yodo-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-etanona, empleando 1-(3-cloro-2,4-dihidroxi-fenil)-etanona y 5-Clorometil-3-(4-yodo-bencil)-[1,2,4]oxadiazol. LC-MS (m/e): 485 (M+1).

Ejemplo 152

- 35 Síntesis del ácido 4-[5-(4-acetil-2-cloro-3-hidroxi-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-benzoico.



- 40 El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito para el ácido 3-[5-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-benzoico del Ejemplo 146, empleando 1-(3-cloro-2-hidroxi-4-[3-(4-yodo-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-fenil)-etanona. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 13,05 (s, 1H), 12,86 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 2,59 (s, 3H). LC-MS (m/e): 401 (M-1).

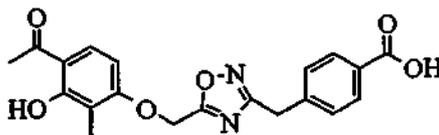
Preparación 197

Síntesis de 1-{2-hidroxi-4-[3-(4-yodo-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-etanona.

El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito para 1-{2-hidroxi-4-[3-(3-yodo-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-etanona, empleando 5-clorometil-3-(4-yodo-bencil)-[1,2,4]oxadiazol y 1-(2,4-Di-hidroxi-3-metilfenil)-etanona. LC-MS (m/e): 463 (M-1).

Ejemplo 153

Síntesis del ácido 4-[5-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-benzoico.



El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito para el ácido 3-[5-(4-acetil-3-hidroxi-2-metil-fenoximetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-benzoico del Ejemplo 146, empleando 1-{2-hidroxi-4-[3-(4-yodo-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-etanona. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,84 (s, 1H), 12,80 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,99 (s, 3H). LC-MS (m/e): 381 (M-1).

Preparación 198

Síntesis de 5-(3-bromofenil)isoxazol-3-ol.

Se añade una solución de hidroxiamina (en agua al 50%, 0,50 ml, 16,3 mmol) en agua y NaOH (197 mg, 4,92 mmol) a una solución de metil 3-(3-bromofenil)propiolato (980 mg, 4,10 mmol) en una mezcla de MeOH y THF (6,0 ml/12,0 ml). Se elimina los disolventes después de 2 d. Se disuelve el residuo en agua. Ajustar el pH de la fase acuosa a 2 y se extrae con EtOAc. Se seca, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con una mezcla de EtOAc y hexanos (50:50) para producir el compuesto del título (856 mg, 87%): RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 11,54 (s, 1 H), 8,08 (d d, 1 H, J = 2,0, 1,6 Hz), 7,87 (d d d, 1 H, J = 8,6, 1,6, 0,8 Hz), 7,75 (d d d, 1 H, J = 8,2, 2,0, 0,8 Hz), 7,54 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,75 (s, 1 H).

Preparación 199

Síntesis del ácido 3-(3-hidroxiisoxazol-5-il)fenilborónico.

Se añade una solución de n-butilitio 2,5 M en hexano (0,60 ml, 1,10 mmol) a una solución de 5-(3-bromofenil)isoxazol-3-ol (120 mg, 0,50 mmol) y borato de triisopropilo (113 mg, 0,60 mmol) en una mezcla de tolueno (2,5 ml) y THF (2,5 ml) a -78 °C. Después de 1,5 h, se calienta la mezcla a -20 °C y se añade a una solución acuosa de HCl 2,0 N (1 ml). Se extrae la mezcla con EtOAc después de calentar a temperatura ambiente. Se seca, se filtra y se concentra la fase orgánica a un sólido de color blanco.

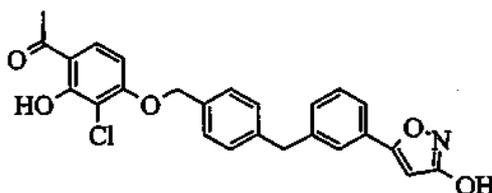
Preparación 200

Síntesis de 1-(4-(4-(bromometil)benciloxi)-3-cloro-2-hidroxifenil)etanona.

Se añade K₂CO₃ (1,48 g, 10,7 mmol) a una solución de 1-(3-cloro-2,4-dihidroxifenil)etanona (2,00 g, 10,7 mmol) y 1,4-bis(bromometil)benceno (2,83 g, 10,7 mmol) en acetona (100 ml). Se enfría y desarrollar con una solución de HCl al 10% y EtOAc. Triturar en acetona para retirar el material insoluble. Se seca, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (731 mg, 18%): MS (esi negativo) *m/z* 368,9 (intensidad relativa) (M-H, 55%), 367,0 (45%).

Ejemplo 154

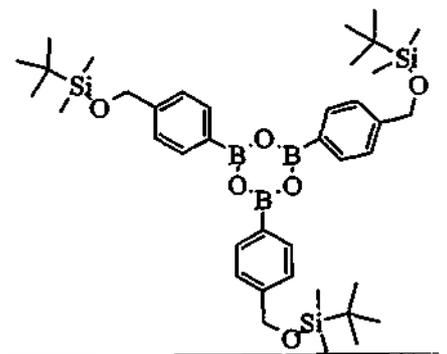
Síntesis de 1-(4-(4-(3-(3-Hidroxiisoxazol-5-il)bencil)benciloxi)-3-cloro-2-hidroxifenil) etanona.



- 5 Se añade 1-(4-(4-(bromometil)benziloxi)-3-cloro-2-hidroxifenil)etanona (180 mg, 0,487 mmol) y ácido 3-(3-hidroxiisoxazol-5-il)fenilborónico (218 mg, 1,06 mmol) a una solución 2,0 M de Na₂CO₃ en agua (2,36 ml), dimetoxietano (4,72 ml), y n-PrOH (4,72 ml). Desgasificar la solución. Se añade tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (123 mg, 0,106 mmol) y desgasificar la mezcla. Se calienta la mezcla a 70 °C durante 12 h. Se inactiva la reacción con agua. Se extrae con EtOAc. Se seca, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (12 mg, 5%): RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 2,61 (s, 3 H), 4,02 (s, 2 H), 5,31 (s, 2 H), 6,51 (s, 1 H), 6,89 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,31-7,36 (m, 3 H), 7,39-7,44 (m, 3 H), 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,93 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 11,34 (s, 1 H), 13,13 (s, 1 H); MS (APCI- modo neg) m/z (intensidad relativa): 448 (M-H, 100%).

Preparación 201

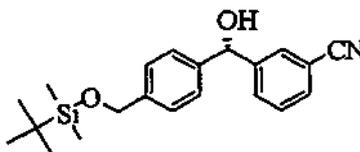
- 10 Síntesis de 2,4,6-Tris-[4-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-fenil]-ciclotriboroxano.



- 15 Se combinan (4-bromobenciloxi)-*terc*-butildimetilsilano (390,0 g, 1,29 mol), THF (3,90 l), tolueno (827 ml) y borato de triisopropilo (353,0 g, 1,88 mol) en un matraz de fondo redondo 12 l a TA. Se agita durante 30 min. Se enfría la solución a -78 °C. Se añade n-hexillitio manteniendo la solución a temperatura <-68 °C. Se calienta a -20 °C. Se añade la mezcla de reacción a HCl 2 N (1325 ml). Se calienta la mezcla a 0 °C y se agita durante 30 min. Se añade acetato de etilo (2,1 l) y se agita la mezcla resultante a 0 °C durante 30 min. Se separan las fases y se lava la fase orgánica con 2 l de NaHCO₃ acuoso al 5% que contiene NaCl (90 g). Se concentra la fase orgánica *al vacío* hasta aproximadamente 3 l de volumen total. Se añade acetonitrilo (3 l) y se concentra *al vacío* hasta 3 l de volumen total. Se repite después el procedimiento tres veces. Se añade acetonitrilo (3 l) y se agita durante una noche a TA. Se enfría la suspensión a 0 °C, se agita durante 30 min y se filtra. Se lava la torta de filtro con acetonitrilo (500 ml). Se seca el sólido blanquecino resultante *al vacío* a 45 °C para producir el compuesto del título: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (d, J = 8,2 Hz, 6 H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 6 H), 4,85 (s, 6 H), 0,98 (s, 27 H), 0,14 (s, 18 H).

Preparación 202

- Síntesis de 3-[[4-(*terc*-butildimetilsilaniloximetil)fenil]- (S)-hidroximetil]-benzonitrilo.

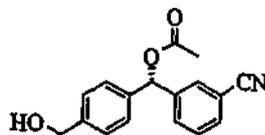


- 25 En una purga de nitrógeno, se añade 1,1 M de dietil cinc en tolueno (312,3 ml, 343,5 mmol) a 2,4,6-Tris-[4-(*terc*-butildimetil-silaniloximetil)-fenil]-ciclotriboroxano (30,1 g, 40,4 mmol) a temperatura ambiente y se agita. Después de 5 minutos, se calienta a 60 °C y se agita durante una noche. Se enfría a -10 °C y se añade mediante una jeringa, una mezcla de (R)-(-)-2-Piperidin-1,1,2-trifeniletanol (6,7 g, 18,7 mmol) en tolueno (70 ml) y se agita 30 minutos. Mediante una jeringa, se añade una mezcla de 3-cianobenzaldehído (12,2 g, 93,3 mmol) en tolueno (40 ml) y continuar agitando de -10 a -5 °C. Después de 4 horas, se añade una mezcla de ácido acético (59,0 ml, 1030 mmol) y agua desionizada (14 ml) a la mezcla durante 20 minutos. Se elimina por filtración los sólidos resultantes y aclarar con tolueno (50 ml). Se lava el filtrado secuencialmente con 0,5 N HCl (2x200 ml), agua (2x100 ml), 0,5N NaOH (200 ml) y agua (100 ml). Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida para dar un residuo en bruto. Se purifica el residuo disolviendo en acetonitrilo (330 ml) y llevando a cabo extracciones en heptano (1 x 66 ml, 5 x 33 ml). Se concentra la porción de acetonitrilo a presión reducida para dar el compuesto del título en formar un aceite espeso, transparente: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0,04 (s, 6H), 0,87 (s, 9H), 4,64 (s, 2H), 5,74 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 7,22 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,33 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,49 (t, 1H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,78 (s, 1H). Tiempo de retención HPLC: 6,3 minutos; columna micrométrica de Rápida Resolución Zorbax SB-C8 de 4,6 x 75 mm 3,5. Longitud de onda 220nm, temperatura de la columna 30 °C, caudal 2 ml/min, A = 0,1% H₃PO₄/ agua milli-q, B = Acetonitrilo, Tiempo = 0 minutos, 80% A, Tiempo = 0,5 minutos, 80% A, Tiempo = 7 minutos, 10% A, Tiempo = 8 minutos 10% A, Tiempo = 8,5 minutos 80% A, Tiempo = 9 minutos 80% A. Tiempo de retención del

ensayo quiral: isómero deseado 7,1 minutos; 95,5% ee; columna ChiralCell AD-H 46 x 150 mm, longitud de onda 240 nm, columna a temperatura ambiente, caudal 0,8 ml/min. Eluyente =3A-Etanol al 1%, Metanol al 4%, Heptano al 95% (v/v), tiempo de ejecución isocrático = 15 minutos.

Preparación 203 .

5 Síntesis de 3-[4-(hidroximetilfenil)-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo.



Se añade anhídrido acético a un matraz (10,64 g, 104,20 mmol), trietilamina (11,37 g, 112,35 mmol) y N,N-dimetil-4-piridinamina (226,00 mg, 1,85 mmol) a 3-[[4-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)fenil]- (S)-hidroximetil]-benzonitrilo (28,35 g, 80,19 mmol) en una solución de acetonitrilo y heptano (280 ml) en atmósfera de nitrógeno y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente para producir ácido acético y 3-[4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil-fenil)-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo. A esta solución reacción se añade HCl 5 N (28 ml, 140 mmol) y se agita durante 2,75 horas a temperatura ambiente. Se lava la solución de reacción con heptano (3 x 320 ml) y transferir a un embudo de decantación. Se añade tolueno (476 ml) y agua desionizada (320 ml), se agita y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con tolueno (320 ml) y Se combinan las fases orgánicas. Se lavan las fases orgánicas combinadas con una solución de NaHCO₃ saturado (320 ml), agua (320 ml), se concentra hasta 40 ml de volumen total mediante destilación al vacío. Se añade tolueno (286 ml) para producir a solución del compuesto del título. Esta solución se puede obtener en la etapa siguiente sin purificación. Tiempo de retención HPLC: 3,69 minutos; columna micrométrica de Rápida Resolución Zorbax SB-C8 de 4,6 x 75 mm 3,5. Longitud de onda 220nm, temperatura de la columna 30 °C, caudal 2 ml/min, A = 0,1% H₃PO₄/ agua milli-q, B = Acetonitrilo, Tiempo = 0 minuto, 80% A, Tiempo = 0,5 minutos, 80% A, Tiempo = 7 minutos, 10% A, Tiempo = 8 minutos 10% A, Tiempo = 8,5 minutos 80% A, Tiempo = 9 minutos 80% A.

Preparación 204

Síntesis de 3-[4-(metanosulfoniloximetilfenil)-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo.

Se añade trietilamina (8,94 g, 88,39 mmol) a una solución de 3-[4-(hidroximetilfenil)-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo (20,70 g, 73,58 mmol) en tolueno (~310 ml) a -2 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añade cloruro de metanosulfonilo (9,69 g, 84,63 mmol) durante un periodo de 30 minutos y se agita durante 1 hora a 0 °C. Se lava la solución de reacción con agua (2 x 210ml), se concentra al vacío hasta un total de 75 ml para producir a solución del compuesto del título y se lleva directamente a la etapa de avance: Tiempo de retención HPLC: 4,52 minutos; columna micrométrica de Rápida Resolución Zorbax SB-C8 de 4,6 x 75 mm 3,5. Longitud de onda 220 nm, temperatura de la columna 30 °C, 2 ml/min caudal, A = 0,1% H₃PO₄/agua milli-q, B = Acetonitrilo, Tiempo = 0 minuto, 80% A, Tiempo = 0,5 minutos, 80% A, Tiempo = 7 minutos, 10% A, Tiempo = 8 minutos 10% A, Tiempo = 8,5 minutos 80% A, Tiempo = 9 minutos 80% A.

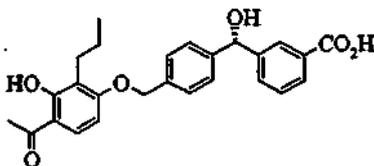
Preparación 205

Síntesis de 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-fenil]- (S)-acetoximetil]-benzonitrilo.

Se añade 3-[4-(metanosulfoniloxi-metilfenil)-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo (26,45 g, 73,59 mmol) en tolueno (~53 ml) a un matraz con acetona (344 ml), 2',4'-dihidroxi-3'-propil-acetofenona (12,91 g, 66,47 mmol) y K₂CO₃ (10,21 g, 73,88 mmol) y se agita en una atmósfera de nitrógeno. Se calienta a 60 °C durante 6,5 horas. Se añade 2',4'-dihidroxi-3'-propil-acetofenona (670 mg, 3,44 mmol) y se agita la suspensión durante 5,5 h. Se enfría la reacción a temperatura ambiente y se filtra. Se lava la torta de filtro con tolueno (3 volúmenes) y se concentra al vacío hasta 132 ml. Se lava el concentrado con agua desionizada (2x132 ml) y se concentra adicionalmente *al vacío* hasta 60 ml. Se añade EtOH absoluto caliente (240 ml) y se concentra al *vacío* hasta 234 ml. Se añade EtOH caliente (66 ml) a la solución y se concentra hasta 100 ml. Se añade a la solución caliente EtOH absoluto (190 ml), se agita y lentamente se enfría a temperatura ambiente. Se agita la suspensión durante 15 horas y se filtra. Se lava la torta de filtro con EtOH absoluto (34 ml) y se seca el sólido resultante en un horno de *vacío* a 45 °C. Se añade 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-fenil]- (S)-acetoximetil]-benzonitrilo (24,54 g) cristalino, seco y MTBE (123 ml) a un matraz y se calienta a reflujo durante 10 minutos. Se enfría la solución resultante a 27 °C antes de la adición de heptano (50 ml) gota a gota durante 20 minutos. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante dos horas y se filtra. Se lavan la torta de filtro y el matraz con 50/50 MTBE/heptano y se seca en un horno de *vacío* a 45 °C para producir el compuesto del título: espectro de masas (m/e): 456,5 (M⁻); RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ12,82 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,55 (t, 1H, 7 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,42 (d, 2H, J = 8 Hz), 6,83 (s, 1H), 6,68 (d, 1H, J = 8 Hz), 5,21 (s, 2H), 2,55-2,58 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,42-1,49 (m, 2H), 0,84 (t, 3H, J = 7 Hz), ppm.

Ejemplo 155

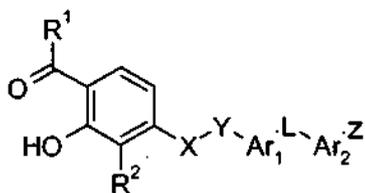
Síntesis del ácido 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-fenil]-(S)-hidroximetil]-benzoico.



- 5 A un matraz en atmósfera de nitrógeno se añade 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi-metil)-fenil]-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo (19,40 g, 42,40 mmol) y DI agua (390 ml). Se calienta la suspensión a 60 °C y se agita durante 30 minutos. Se añade KOH (16,86 g, 255,32 mmol) y se calienta el matraz a 101 °C durante 22,5 horas. Se enfría la solución a 36 °C y se acidifica con HCl 5N (59,4 ml, 296,8 mmol) durante 30. Se enfría la mezcla a 25 °C durante 1 hora y se filtra. Se lavan la torta y el matraz con agua desionizada (3 x 100 ml). Se coloca la torta de filtro en un
- 10 horno de vacío a 45 °C durante 24 horas. Se añade el sólido seco a un matraz con EtOH absoluto (278 ml) y se agita a reflujo durante 30 min. Se enfría la suspensión a temperatura ambiente y se añade agua desionizada (278 ml) gota a gota durante 25 minutos. Se agita la suspensión durante 1 hora a temperatura ambiente y se filtra. Se lavan el matraz y la torta con 50% EtOH acuoso (20 ml) y se seca en un horno de vacío a 45 °C durante una noche para producir el compuesto del título. Espectro de masas (m/e): 433,5(M-); RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 0,84 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,45 (c, 2H, J = 7 Hz), 2,54 (s, 3H), 2,49-2,57 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 5,77 (d, 1H), 6,02 (d, 1H), 6,67 (d, 1H),
- 15 7,36-7,43 (m, 5H), 7,61 (d, 1H), 7,77 (d d, 2H), 7,95 (s, 1H), 12,82 (s, 1H), 12,90 (s, 1H) ppm; punto de fusión (comienzo DSC) = 198,35 °C.

REIVINDICACIONES

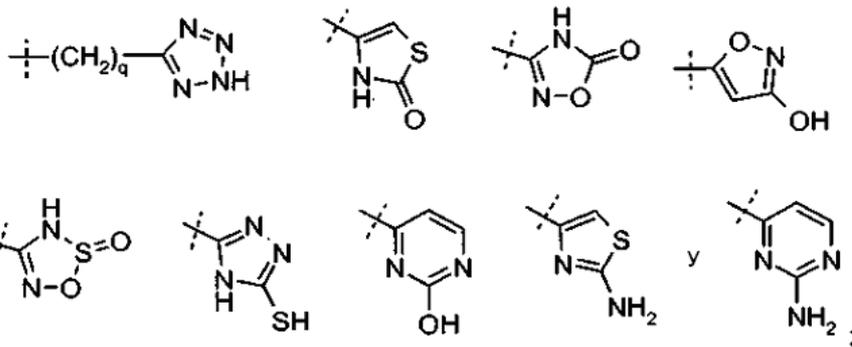
1. Un compuesto de fórmula I



I

en la que

- 5 R¹ es metilo o etilo;
 R² se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, flúor, cloro, yodo, fenilo, 4-fluorofenilo, trifluorometilo, CN, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, 2-tiazolilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, y 4-piridinilo;
 X se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, SO₂, NH y NCH₃;
 Y es metileno;
- 10 Ar₁ es fenileno o 1,2,4-oxadiazol-3,5-diilo;
 Ar₂ se selecciona entre el grupo que consiste en fenileno, fluorofenileno, metoxifenileno y piridinadiilo; L se selecciona entre el grupo que consiste en CH₂, CHCH₃, CH(OH), CH(F), CHN₃, CH(OCH₃), CHNH₂, CHNH(C=O)CH₃, CHNH(SO₂)CH₃, C=O, y CH=CH₂;
 Z se selecciona entre el grupo que consiste en (CH₂)_nCOOH,



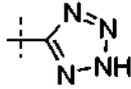
15

n es 0; y
 q es 0; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que X es O.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R¹ es metilo.
- 20 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R² es metilo, propilo, trifluorometilo o cloro.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que Ar₁ es fenileno.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que Ar₂ es fenileno o piridinadiilo.
7. Un compuesto de acuerdo con reivindicación 1 en el que Ar₂ está unido en la posición 1-3.
8. Un compuesto de acuerdo con reivindicación 1 en el que L es -CH(OH)-, -CH(F)- o -CH₂-.
- 25 9. Un compuesto de acuerdo con reivindicación 1 en el que Z es

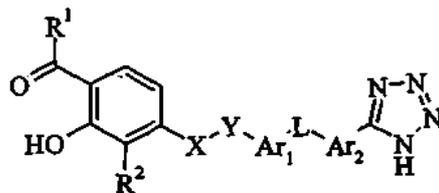


o



10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona entre el grupo que consiste en ácido (+)-3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-hidroximetil]benzoico (isómero 1) y ácido (-)-3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)fenil]-hidroxi-metil]-benzoico (isómero 2).
- 5 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(S)-hidroximetil]-benzoico.
12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso como un medicamento.
- 10 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para uso en el tratamiento de la migraña.
15. Un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 , R^2 , X, Y, Ar_1 , L y Ar_2 se definen como en la reivindicación 1 que comprende la etapa seleccionada de

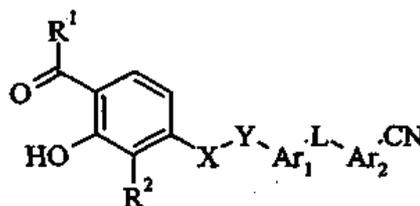
(A) para un compuesto de fórmula I en el que Z es tetrazolilo,



I, Z es tetrazolilo

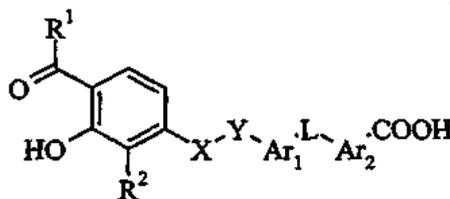
15

cicloadición de un compuesto de fórmula II en el que R^{10} es ciano con un reactivo azida;



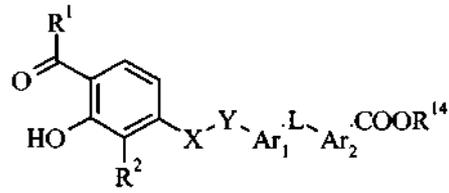
II, R^{10} es ciano

(B) para un compuesto de fórmula I en el que Z es COOH,



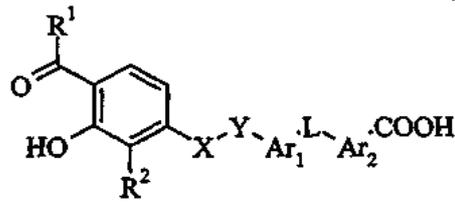
I, Z es COOH

- 20 hidrólisis de un compuesto de fórmula II en el que R^{10} es $COOR^{14}$ y R^{14} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C1-C5, fenilo y bencilo;



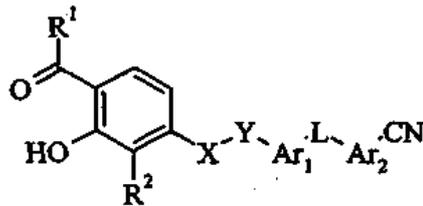
II

(C) para un compuesto de fórmula I en el que Z es COOH,



I, Z es COOH

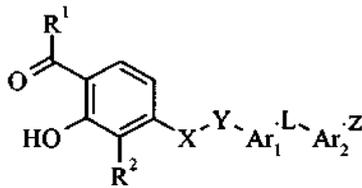
hidrólisis de un compuesto de fórmula II en el que R¹⁰ es ciano; y



II, R¹⁰ es ciano

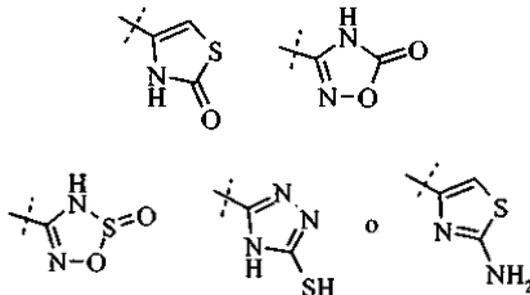
5

(D) para un compuesto de fórmula I



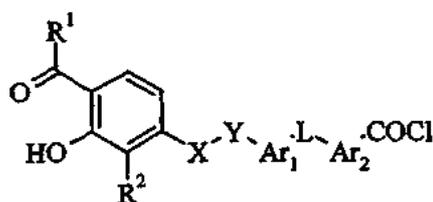
I

en el que Z es



10

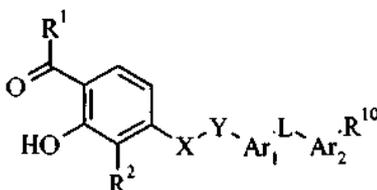
ciclocondensación un compuesto de fórmula II en el que R¹⁰ es un haluro de acilo tal como el cloruro de acilo;

II, R¹⁰ es un cloruro de acilo

tras lo cual, cuando se requiera una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I, se obtiene haciendo reaccionar el ácido de fórmula I con una base fisiológicamente aceptable o haciendo reaccionar un compuesto básico de fórmula I con un ácido fisiológicamente aceptable o mediante cualquier otro procedimiento convencional.

5

16. Un compuesto de fórmula II



en la que

R¹, R², X, Y, Ar₁, Ar₂ y L se definen como en la reivindicación 1;

10

y

R¹⁰ es CN o COOR¹⁴ en el que R¹⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C1-C5, fenilo y bencilo.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 en el que R¹⁴ es metilo.

15

18. Un procedimiento para preparar el ácido 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(S)-hidroximetil]-benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende

(i) alquilación de 2,4-dihidroxi-3-propil-acetofenona con 3-[4-(metano-sulfoniloximetilfenil)-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo en presencia de carbonato potásico para dar 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo;

20

(ii) hidrolización del 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil)-fenil]-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo en presencia de hidróxido potásico en el que tras la reacción de hidrólisis sigue una acidificación con ácido clorhídrico para dar ácido 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(S)-hidroximetil] benzoico; tras lo cual, cuando se requiere una sal farmacéuticamente aceptable del ácido 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(S)-hidroximetil]-benzoico, se obtiene haciendo reaccionar el ácido 3-[[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenoximetil)-fenil]-(S)-hidroximetil]-benzoico con una base fisiológicamente aceptable o mediante cualquier otro procedimiento convencional.

25

19. El procedimiento de la reivindicación 18 en el que el 3-[4-(metanosulfoniloximetilfenil)-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo de partida se prepara empleando un procedimiento que comprende

(i) arilación enantioselectiva de 3-cianobenzaldehído con 2,4,6-tris-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-ciclotriboroxano en presencia de un dialquilo de cinc y un catalizador quiral en el que el dialquilo de cinc es dietil cinc; y el catalizador quiral es (R)-(-)-2-piperidin-1,1,2-trifeniletanol para dar 3-[[4-(*terc*-butildimetilsilaniloximetil)fenil]-(S)-hidroximetil]-benzonitrilo;

30

(ii) acilación de 3-[[4-(*terc*-butildimetilsilaniloximetil)fenil]-(S)-hidroximetil]-benzonitrilo con anhídrido acético tras lo cual se hidroliza el grupo 4-(*terc*-butil-dimetilsilanilo con ácido clorhídrico para dar 3-[4-(hidroximetilfenil)-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo;

35

(iii) sulfonación de 3-[4-(hidroximetilfenil)-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo con cloruro de metano sulfonilo para dar 3-[4-(metanosulfoniloximetilfenil)-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo.

20. Un compuesto que es 3-[4-(hidroximetilfenil)-(S)-acetoximetil]-benzonitrilo.