

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 239**

51 Int. Cl.:
C07D 213/64 (2006.01) **C07D 413/04** (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) **C07D 237/14** (2006.01)
C07D 209/08 (2006.01) **C07D 213/82** (2006.01)
C07D 209/42 (2006.01) **C07D 213/56** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **A61K 31/4412** (2006.01)
C07C 233/20 (2006.01) **A61P 37/08** (2006.01)
C07C 233/60 (2006.01)
C07C 233/73 (2006.01)
C07C 233/18 (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07859872 .9**
 96 Fecha de presentación: **13.12.2007**
 97 Número de publicación de la solicitud: **2094662**
 97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.09.2009**

54 Título: **Compuestos de ácidos policíclicos útiles como antagonistas de CRTH2 y como agentes antialérgicos**

30 Prioridad:
14.12.2006 US 870014 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.06.2012

73 Titular/es:
ASTELLAS PHARMA INC.
3-11, NIHONBASHI-HONCHO 2-CHOME, CHUO-KU
TOKYO 103-8411, JP

72 Inventor/es:
TERASAKA, Tadashi;
ZENKOH, Tatsuya; HAYASHIDA, Hisashi;
MATSUDA, Hiroshi; SATO, Junji;
IMAMURA, Yoshimasa; NAGATA, Hiroshi ;
SEKI, Norio; TENDA, Yoshiyuki;
TASAKI, Mamoru; TAKEDA, Masahiro;
TABUCHI, Seiichiro; YASUDA, Minoru y
TSUBAKI, Kazunori

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

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 2 383 239 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos de ácidos policíclicos útiles como antagonistas de CRTH2 y como agentes antialérgicos

5 **Campo técnico**

Esta invención se refiere a un compuesto novedoso y a un medicamento que contiene el compuesto como un ingrediente activo y, más particularmente, a un agente para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.

10 **Antecedentes de la técnica**

Los mastocitos, conocidos como células conductoras en la inflamación alérgica, se activan mediante numerosos estímulos que incluyen los antígenos y que producen diversos mediadores inflamatorios.

15 La prostaglandina D₂ (PGD₂) es un prostanoido muy importante producido mediante los mastocitos activados. Algunos informes mostraron que la producción de antígeno provoca una producción sorprendente de PGD₂ en la vía respiratoria del paciente asmático (New England Journal of Medicine, 1986, 315 (13), pp. 800-804), en la mucosa nasal del paciente con rinitis alérgica o en la piel del paciente con dermatitis atópica (Journal of Immunology, 1991, 146 (2), pp. 671-676.).

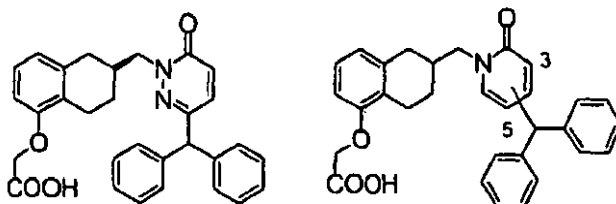
20 Fujitani et al. informaron que la expresión exagerada de la sintasa PGD en ratones transgénicos cuya producción de PGD₂ se aumenta conduce a una potenciación de la infiltración de eosinófilos en la vía respiratoria y a una producción de citoquina Th2 en un modelo de asma inducido por antígenos (Journal of Immunology, 2002, 168 (1), pp. 443-449.). De esta manera, se piensa que la PGD₂ está muy relacionada con la patogénesis de las enfermedades alérgicas y de su exacerbación.

En un comienzo, se pensó que la mayoría de las acciones biológicas de la PGD₂ son mediadas a través del receptor clásico DP de la PGD₂. Sin embargo, varias acciones de la PGD₂ tales como la activación de los eosinófilos no se pudieron imitar mediante BW245C, un agonista selectivo DP (Investigate Ophthalmology & Visual Science, 1990, 1, pp. 138-146,) y se propuso que los eosinófilos son activados mediante la PGD₂ a través de un receptor PGD₂ novedoso (Blood, 2001, 98 (6), pp. 1942-1948). Hacia la misma fecha, Hirai et al. informaron que la PGD₂ provoca la quimiotaxis de las células Th2, eosinófilos y basófilos a través de la molécula homóloga al receptor quimioatrayente expresada en las células Th2 (CRTH2) (The Journal of Experimental Medicine, 2001, 193 (2), pp. 255-261). Originalmente, se clonó CRTH2 como un receptor huérfano de tipo quimioatrayente y se descubrió la actividad del ligando en un medio acondicionado de mastocitos activados. Nagata et al. informaron que CRTH2 se expresa selectivamente mediante las células Th2, eosinófilos y basófilos que son células inflamatorias relacionadas con las reacciones alérgicas (Journal of Immunology, 1999, 162 (3), pp. 1278-1286, FEBS Letter, 1999, 459 (2), pp. 195-199).

40 Las funciones de CRTH2 se presentan como la inducción de la migración de las células (en las células Th2, de los eosinófilos o de los basófilos), la regulación ascendente en las moléculas de adhesión (en las células Th2 o en los eosinófilos), el ascenso en la producción de citoquina Th2 (en las células Th2), a partir de investigaciones anteriores usando el agonista y/o antagonista CRTH2/DP. Por otro lado, las funciones de DP se presentan como la inhibición de la agregación plaquetaria, vasodilatación, relajación del músculo liso, inhibición de la migración de las células (en los eosinófilos o en las células dendríticas), inducción de la apoptosis (en los eosinófilos), inducción del sueño. Por lo tanto, se piensa que la PGD₂ provoca una vasodilatación local a través de DP que potencia la permeabilidad vascular y provoca la infiltración de las células inflamatorias y la activación a través de CRTH2. De esta manera, el sistema PGD₂-CRTH2 desempeña un papel significativo en la inflamación alérgica (Prostaglandins Leukotrienes & Essential Fatty Acids, 2003, 69 (2-3), pp. 169-177, Natural Review Drug Discovery, 2007, 6 (4), pp. 313-325).

50 En conclusión, PGD₂, el prostanoido más importante producido por los mastocitos, activa las células inflamatorias que incluyen las células Th2, los eosinófilos y los basófilos y desempeña un papel importante en la inflamación alérgica a través de CRTH2. Por lo tanto, se espera que el antagonista de CRTH2 se desarrolle como un medicamento antiinflamatorio para tratamiento de los pacientes con enfermedades alérgicas.

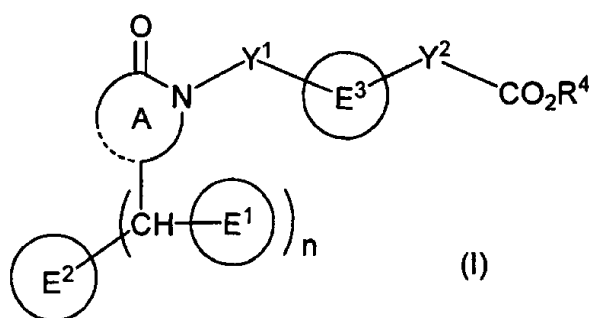
55 Los compuestos benzhidril-piridazinona y benzhidril-piridona se desvelan en la publicación International N° WO 95/24393 y en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2000, 10 (24), pp. 2787-2790.



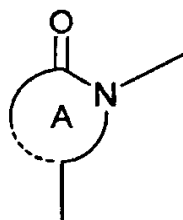
Las publicaciones desvelan que los compuestos de cada publicación se identifican como un agonista no prostanoide PGI₂ y que estos compuestos muestran una actividad inhibitora en la agregación plaquetaria, una actividad vasodilatadora, una actividad antihipertensiva y similares y que los compuestos son útiles como medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la obstrucción arterial, enfermedad cerebrovascular, cirrosis hepática, arteriosclerosis, insuficiencia cardiaca isquémica, la reestenosis después de la angioplastia transluminal percutánea coronaria, la hipertensión y similares. Sin embargo, cada una de las publicaciones no menciona ni da sugerencias sobre la reacción alérgica.

Divulgación de la invención

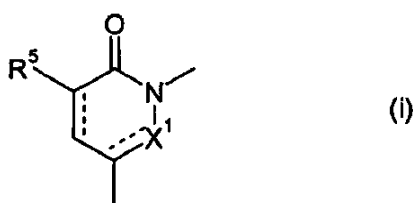
Esta invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es útil como un agente antialérgico. Esta invención se dirige a derivados que son antagonistas del receptor CRTH₂ y que son útiles en el tratamiento y/o prevención de las enfermedades mediadas con el receptor CRTH₂.



en la que

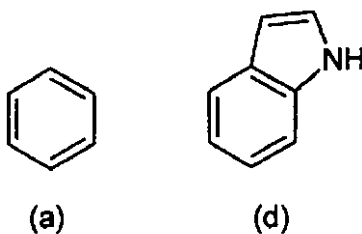


es el grupo (i),



en el que X¹ es -CH=, -CH₂- o -N=;

- ==== es un enlace sencillo o un doble enlace;
- Y¹ es alquileo C₁-C₆, en el que una unidad de metileno se puede sustituir por -O- o -S-, o alquenileno C₂-C₆, en el que una unidad de metileno se puede sustituir por -O- o -S-;
- Y² es alquileo C₁-C₆, en el que una unidad de metileno se puede sustituir por -O-, o alquenileno C₂-C₆, en el que una unidad de metileno se puede sustituir por -O-;
- E¹ es fenilo, que se puede sustituir por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R¹;
- E² es fenilo, que se puede sustituir por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R²;
- E³ es un anillo seleccionado del grupo que consiste en (a) y (d),



cada uno de los cuales se puede sustituir por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R³;

- 5 R¹ es halógeno, -CH₃ o -OCH₃;
 R² es R¹, fenilo o naftilo, en el que el grupo fenilo o el grupo naftilo se pueden sustituir por uno o más sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en R¹;
 R³ es halógeno o CH₃;
 R⁴ es -H o alquilo C₁-C₆ o un metal alcalino;
 10 R⁵ es -H o un halógeno; y
 n es 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 La presente invención se explicará con más detalle más adelante en el presente documento.

En la definición de la fórmula general (I) para el compuesto en la presente invención,

- 20 "Uno o más" adecuados incluye el número de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3.

El término "alquilo" como se usa en el presente documento incluye un grupo monovalente de un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 12 átomos de carbono.

- 25 El término "alquilo C₁-C₆" como se usa en el presente documento incluye un grupo "alquilo" de 1 a 6 átomos de carbono tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, terc-pentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo y similares. "Alquilo C₁-C₆" adecuado incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, terc-pentilo, neopentilo y similares.

- 30 El término "alquileno" como se usa en el presente documento incluye un grupo divalente con una cadena de carbonos lineal o ramificada.

- El término "alquileno C₁-C₆" como se usa en el presente documento incluye un grupo "alquileno" de 1 a 6 átomos de carbono tal como metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, dimetilmetileno, dimetiletileno y similares. Grupo "alquileno C₁-C₆" adecuado como se usa en el presente documento incluye metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno y similares.
- 35

El término "alquenilo" como se usa en el presente documento incluye un grupo monovalente de alqueno.

- 40 El término "alquenilo C₂-C₆" como se usa en el presente documento incluye un grupo "alquenilo" de 2 a 6 átomos de carbono tal como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, isopropenilo, neopentenilo y similares. Grupo "alquenilo C₂-C₆" como se usa en el presente documento incluye grupos tales como etenilo, alilo, propenilo y similares.

- 45 El término "alquenileno C₂-C₆" como se usa en el presente documento incluye un grupo alquenileno de cadena lineal o ramificada de 2 a 6 átomos de carbono tal como eten-1,1-diileno, eten-1,2-diileno, propendiileno, butendiileno, vinileno, 1-metilvinileno, 2-metilvinileno, 1-propenileno, 2-propenileno, 2-metil-1-propenileno, 2-metil-2-propenileno, 1-butenileno, 2-butenileno, 3-butenileno y similares. Grupo "alquenileno C₂-C₆" como se usa en el presente documento incluye grupos tales como eten-1,1-diileno, eten-1,2-diileno, propendiileno, butendiileno, vinileno, 1-metilvinileno, 2-metilvinileno, 1-propenileno, 2-propenileno, 2-metil-1-propenileno, 2-metil-2-propenileno y similares.
- 50

El término "halógeno" como se usa el presente documento significa cloro, bromo, yodo y flúor.

- 55 El término "metal alcalino", como se usa en el presente documento, se refiere a una fórmula (I) que incluye, pero no se limita a litio (Li⁺), sodio (Na⁺) o potasio (K⁺).

El compuesto de la presente invención representado mediante la fórmula general (I) puede comprender átomos de carbono asimétricos dependiendo de los tipos de grupos sustituyentes y pueden existir isómeros ópticos en base a

los átomos de carbono asimétrico. El compuesto de la presente invención incluye una mezcla de estos isómeros ópticos o de los isómeros aislados. Y pueden existir tautómeros en el compuesto de la presente invención y el compuesto de la presente invención incluye estos isómeros como una mezcla o como un isómero aislado. Y también se incluyen en la presente invención compuestos marcados, es decir, compuestos en los que se marcan uno o más átomos con radioisótopos o no radioisótopos.

Además, el compuesto de la presente invención puede formar una sal, que se incluye en la presente invención siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de la sal incluyen las sales de adición con un ácido mineral tal como el HCl, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, H₂SO₄, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o un ácido orgánico tal como el ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico y similares; una base inorgánica tal como la sal sódica, sal de potasio, sal de calcio, sal de magnesio y similares; o una base orgánica tal como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina y similares; y sales de amonio y similares. Y un hidrato y un solvato del compuesto y su sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención y también se incluyen en la presente invención aquellos compuestos que presentan polimorfismo.

Los compuestos preferidos de fórmula (1) son:

- (1) Ácido 4-{3-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1 (2H)-il]propil}-1H-indol-1-il)acético;
- (2) Ácido (3-{3-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1 (2H)-il]propil}fenoxi)acético;
- (3) Ácido 4-(3-{2-[3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1 (6H)-il]etoxi}fenoxi)butanoico;
- (4) Ácido (2S)-2-(3-{3-[3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1 (6H)-il]propil}fenoxi)-propanoico;
- (5) Ácido 4-(3-{3-[3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1 (6H)-il]propil}fenoxi)butanoico;
- (6) Ácido 4-[3-({3-[3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1 (6H)-il]etil}sulfanil)fenoxi]-butanoico,
- (7) Ácido 4-(3-{3-[3-(difenilmetil)-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1 (4H)-il]propil}fenoxi)butanoico;
- (8) Ácido 4-[3-({2-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1 (2H)-il]etil}sulfanil)fenoxi]-butanoico;
- (9) Ácido (2S)-2-[3-({3-[3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1 (6H)-il]propil}sulfanil)-fenoxi]propanoico;
- (10) Ácido 4-[3-({3-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1 (2H)-il]propil}sulfanil)fenoxi]-butanoico;
- (11) Ácido 4-[3-(3-[5-[bis(4-fluorofenil)metil]-2-oxopiridin-1 (2H)-il]propil)-4-fluoro-fenoxi]-butanoico,
- (12) Ácido 4-[3-(3-[3-[bis(4-fluorofenil)metil]-6-oxopiridazin-1 (6H)-il]propil)-4-fluorofenoxi]butanoico,
- (13) Ácido 4-[3-(3-[3-[bis(4-fluorofenil)metil]-6-oxopiridazin-1 (6H)-il]propil)fenoxi]-butanoico,
- (14) Ácido 4-[3-(3-[5-[bis(4-fluorofenil)metil]-2-oxopiridin-1 (2H)-il]propil)fenoxi]-butanoico, o
- (15) Ácido (3-{3-[3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propil}fenoxi)acético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

<Abreviaturas>

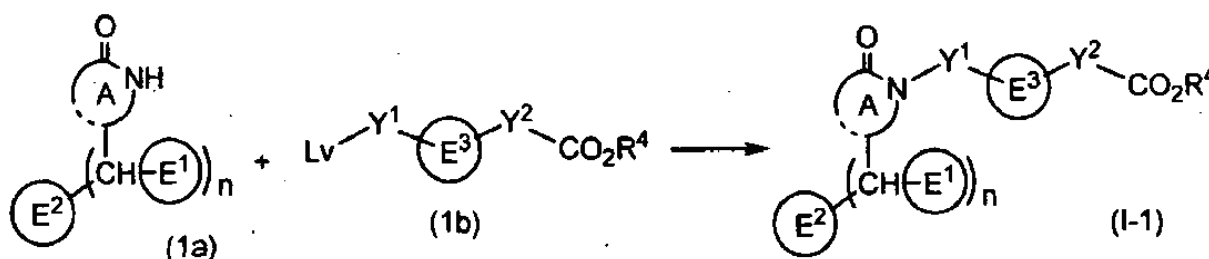
Las abreviaturas, los símbolos y los términos usados en este documento tienen el siguiente significado.

- BES: ácido N,N-bis(2-hidroxietil)-2-amino-etanosulfónico,
- Reactivo de Burgess: hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoyl)triethyl amonio,
- Salmuera: disolución acuosa saturada de cloruro sódico,
- CDI: carbonildiimidazol,
- Cs₂CO₃: carbonato de cesio,
- DCC: dicitclohexilcarbodiimida,
- DCM: diclorometano o cloruro de metileno,
- DEAD: azodicarboxilato de dietilo,
- DIAD: azodicarboxilato de diisopropilo,
- DIBAL: hidruro de diisobutilaluminio,
- DIPEA: diisopropiletilamina,
- DMAP: 4-(N,N-dimetilamino)piridina,
- DME: 1,2-dimetoxietano,
- DMF: N,N-dimetilformamida,
- DMSO: dimetilsulfóxido,
- EtOAc: acetato de etilo,
- EtOH: etanol,
- Disolución acuosa de HCl: disolución acuosa de ácido clorhídrico,
- HCl/EtOAc: cloruro de hidrógeno en EtOAc,
- HOBt: 1-hidroxil-1H-1,2,3-benzotriazol,
- ^tPrOH: alcohol isopropílico,
- K₂CO₃: carbonato potásico,
- KHCO₃: hidrogenocarbonato potásico,
- KOBu^t: terc-butóxido potásico,
- LiH: hidruro de litio,
- MEK: metil etil cetona,

- MeCN: acetonitrilo,
 MeOH: metanol,
 MgSO₄: sulfato de magnesio,
 N₂ gas: gas nitrógeno,
 5 Na₂CO₃: carbonato sódico,
 NaH: hidruro sódico,
 NaHCO₃: hidrogenocarbonato sódico, bicarbonato sódico,
 NaOH: hidróxido sódico,
 NMM: N-metilmorfolina,
 10 Pd(PPh₃)₄: tetraquis (trifenilfosfina) paladio,
 PPh₃: trifenilfosfina,
 Sal de Rochelle: (+)-tartrato de potasio y sodio tetrahidratado,
 H₂SO₄: ácido sulfúrico
 TEA: trietilamina,
 15 TFA: ácido trifluoroacético,
 THF: tetrahidrofurano,
 TMAD: N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida,
 WSCD • HCl: hidrocioruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida,
 20 **<Método de producción>**

El compuesto y su sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención se pueden preparar mediante diversos métodos de síntesis conocidos, usando características en base a su esqueleto básico o a los tipos de grupos sustituyentes. El compuesto objeto (I) de la presente invención se puede preparar mediante los siguientes procedimientos. Y, de acuerdo con los tipos de grupos funcionales, en términos de la preparación técnica, en algunos casos es ventajoso sustituir un grupo funcional por un grupo de protección adecuado, es decir, un grupo que se puede convertir fácilmente en el grupo funcional, en el material de partida o en la etapa intermedia. Entonces, si es necesario, se retira el grupo protector para obtener un compuesto deseado. Ejemplos de grupo funcional incluyen hidróxi, carboxilo, grupo amino y similares y los ejemplos de grupo protector incluyen aquellos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, editada por Greene y Wuts. Es preferente su uso adecuado dependiendo de las condiciones de la reacción.

Procedimiento 1

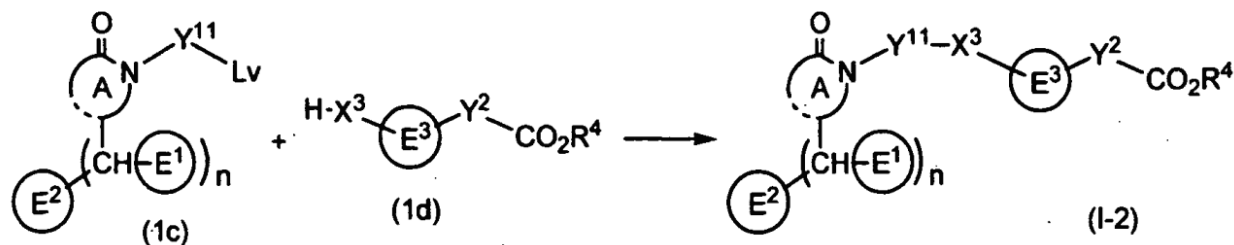


35 [en el que Lv es un grupo saliente; y A, E¹, E², E³, R⁴, Y¹, Y², n como se define cada uno en lo precedente.]

En este procedimiento, el compuesto (I-1) se prepara mediante la reacción de N-alkilación de (1a) con (1b). Los ejemplos de un grupo saliente incluyen halógeno, alquilsulfonilo sustituido por uno o más átomos de halógeno, arilsulfonilo y similares.

40 La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte tal como un hidrocarburo aromático (por ejemplo, tolueno, xileno y similares); un éter (por ejemplo, éter dietílico, THF, dioxano, diglima y similares); un alcohol (por ejemplo, MeOH, EtOH, ⁱPrOH y similares); un hidrocarburo halogenado (por ejemplo, cloroformo, DCM, dicloroetano y similares); MeCN, DMF, DMSO y similares; y sus disolventes mixtos enfriados, enfriados a temperatura ambiente, o de temperatura ambiente hasta el calentamiento. Dependiendo del tipo de sustrato de la reacción y de las condiciones de la reacción, se puede seleccionar un disolvente adecuado para la reacción.

Para que la reacción avance sin complicación, en algunos casos se prefiere añadir una base. Ejemplos específicos de la base son los carbonatos alcalinos (por ejemplo, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ y similares); hidróxido alcalino (por ejemplo, KOH, NaOH y similares); hidrogenocarbonatos alcalinos (por ejemplo, NaHCO₃, KHCO₃ y similares); hidruro alcalino (por ejemplo, NaH, LiH y similares); alcóxido alcalino (por ejemplo, KOBu^t y similares) y aminas orgánicas (por ejemplo, TEA, DIPEA, piridina y similares); NMM, N,N-dimetil-anilina, DMAP, picolina, lutidina y similares.

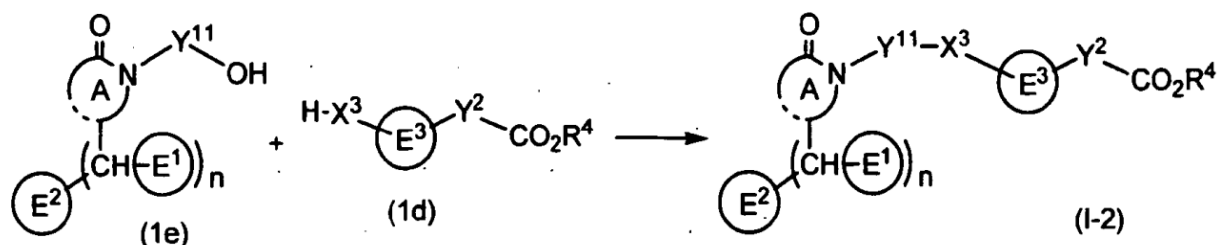
Procedimiento 2

[en el que X³ es -O- o -S-; Y¹¹-X³ es Y¹; y Lv, A, E¹, E², E³, R⁴, n como se define cada uno en lo precedente.]

- 5 En este procedimiento, el compuesto (I-2) se prepara mediante la reacción de alquilación O- o S- de (1c) con (1d). Los ejemplos de un grupo saliente incluyen halógeno, alquilsulfonilo sustituido por uno o más átomos de halógeno, arilsulfonilo y similares.

- 10 La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte tal como un hidrocarburo aromático (por ejemplo, tolueno, xileno y similares); una cetona (por ejemplo, acetona, MEK y similares); un éter (por ejemplo, incluyendo éter dietílico, THF, dioxano, diglima y similares); un alcohol (por ejemplo, MeOH, EtOH, ¹PrOH y similares); un hidrocarburo halogenado (por ejemplo, cloroformo, DCM, dicloroetano y similares); MeCN, DMF, DMSO, agua y similares; y sus disolventes mixtos; enfriados, enfriados a temperatura ambiente, o de temperatura ambiente hasta el calentamiento. Dependiendo del tipo de sustrato de la reacción y de las condiciones de reacción, se puede
15 seleccionar un disolvente adecuado para la reacción.

- Para que la reacción avance sin complicación, en algunos casos es ventajoso emplear una cantidad en exceso del compuesto (1c) o llevar a cabo la reacción en presencia de una base de carbonatos alcalinos (por ejemplo, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ y similares); hidrogenocarbonatos alcalinos (por ejemplo, NaHCO₃, KHCO₃ y similares); hidruro
20 alcalino (por ejemplo, NaH, LiH y similares).

Procedimiento 3

[en el que A, E¹, E², E³, R⁴, X³, Y¹, Y¹¹, Y² o n como se define cada uno en lo precedente.]

- 25 En este procedimiento, el compuesto (I-2) se prepara mediante la denominada reacción de Mitsunobu de (1e) con (1d). Al principio, a la disolución del compuesto que presenta el grupo hidroxilo (1e), el compuesto (1d) y PPh₃ (o trifenil fosfina) se le añadió DIAD, DEAD, TMAD o 1,1'-azobis(N,N-dimetilformamida) y similares.

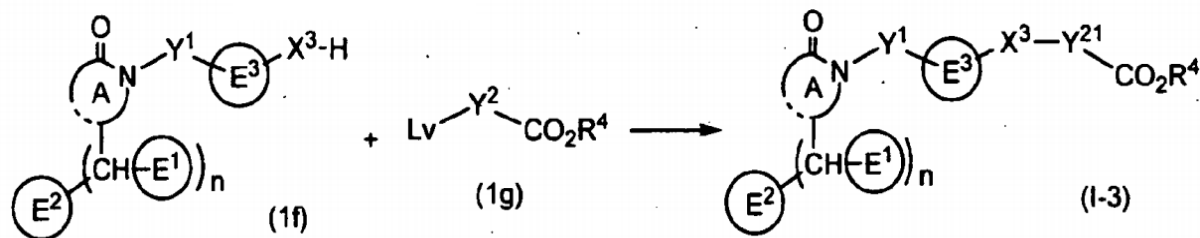
- 30 La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte tal como éter diisopropílico, THF, dioxano, tolueno, preferentemente THF. El disolvente que se puede emplear en este procedimiento no se limita particularmente mientras que sea inactivo en esta reacción.

- 35 La temperatura al añadir el agente deshidratante (DIAD y similares) varía dependiendo del material de partida, el disolvente y similares, pero normalmente es de -10 °C a 50 °C, preferentemente de 0 °C a 30 °C.

En los procedimientos anteriores, la transformación del grupo funcional se puede llevar a cabo en ese momento mientras que los otros sitios de los compuestos no se vean afectados.

- 40 Además de los procedimientos mencionados anteriormente, se puede preparar algo del compuesto (I) y de las sales del mismo, por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos que se ilustran en el Ejemplo o Ejemplos en la presente memoria descriptiva o de una manera similar a éste. Los compuestos de partida se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos que se ilustran en las Preparaciones en la presente memoria descriptiva o de una manera similar a éste.

45

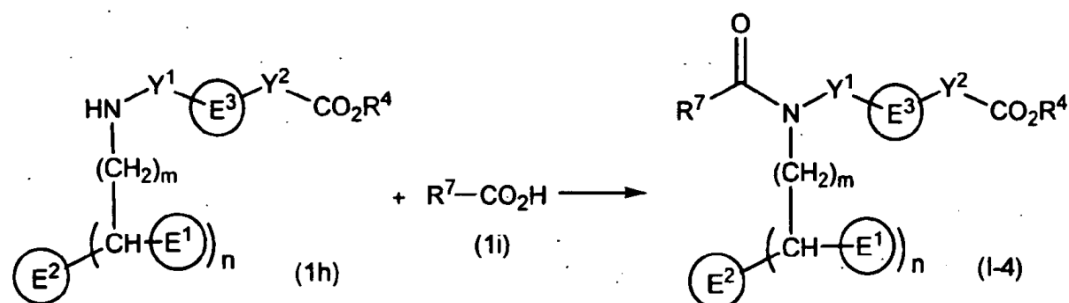
Procedimiento 4

[en el que X^3-Y^{21} es Y^2 ; en el que Lv, A, E^1 , E^2 , E^3 , R^4 , X^4 , Y^1 , Y^2 o n como se define cada uno en lo precedente.]

- 5 En este procedimiento, el compuesto (I-3) se prepara mediante la reacción de alquilación O- o S- de (1g) con (1f). Ejemplos de un grupo saliente incluyen halógeno, alquilsulfonilo sustituido por uno o más átomos de halógeno, arilsulfonilo y similares.

- 10 La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte tal como un hidrocarburo aromático (por ejemplo, tolueno, xileno y similares); una cetona (por ejemplo, acetona, MEK y similares); un éter (por ejemplo, éter dietílico, THF, dioxano, diglima y similares); un alcohol (por ejemplo, MeOH, EtOH, i PrOH y similares); un hidrocarburo halogenado (por ejemplo, cloroformo, DCM, dicloroetano y similares); MeCN, DMF, DMSO, agua y similares; y sus disolventes mixtos; enfriados, enfriados a temperatura ambiente, o de temperatura ambiente hasta el calentamiento. Dependiendo del tipo de sustrato de la reacción y de las condiciones de reacción, se puede seleccionar un disolvente adecuado para la reacción.

- 15 Para que la reacción avance sin complicación, en algunos casos se prefiere añadir una base. Ejemplos específicos de la base son hidruros alcalinos tales como NaH, LiH y similares; carbonatos alcalinos tales como Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 y similares; hidrogenocarbonatos alcalinos tales como $NaHCO_3$, $KHCO_3$ y similares; alcóxidos alcalinos tales como $KOBu^t$ y similares y aminas orgánicas tales como TEA, DIPEA, piridina, NMM, N,N-dimetilanilina, DMAP, picolina, lutidina y similares.

Procedimiento 5

- 25 [en el que E^1 , E^1 , E^3 , R^4 , R^7 , Y^1 , Y^2 , y n u otros poco frecuentes como se define cada uno en lo precedente.]

- 30 El compuesto (I-4) se obtiene mediante la reacción del compuesto (1i) con (1h) en la presencia de reactivos de condensación tales como DCC, CDI, WSCD • HCl, HOBt y similares. La reacción, aunque varía dependiendo de los reactivos derivados o del agente de condensación, se lleva a cabo en un disolvente inerte tal como un disolvente orgánico inerte tal como un hidrocarburo aromático (por ejemplo, tolueno, xileno y similares); una cetona (por ejemplo, acetona, MEK y similares); un éter (por ejemplo, éter dietílico, THF, dioxano, diglima y similares); un hidrocarburo halogenado (por ejemplo, cloroformo, DCM, dicloroetano y similares); DMF, DMSO y similares; y sus disolventes mixtos; enfriados, enfriados a temperatura ambiente, o de temperatura ambiente hasta el calentamiento. En el caso (ii) se hace reaccionar en su forma de haluro ácido, para que la reacción avance sin complicación, es ventajoso en algunos casos llevar a cabo la reacción en presencia de una base.

El intermedio se obtiene de acuerdo con los siguientes procedimientos o métodos desvelados en la Preparación o Preparaciones.

- 40 Y, los compuestos obtenidos de esta manera, se pueden someter a un procedimiento utilizado comúnmente en la técnica tal como la alquilación, acilación, sustitución, oxidación, reducción, hidrólisis y similares para preparar alguno de los compuestos de fórmula general (I).

Los compuestos la presente invención preparados de esta manera se aíslan y se purifican en su forma libre o como una sal de los mismos. Se puede preparar una sal del compuesto (I) sometiéndolo a una reacción de formación de una sal como se hace habitualmente. El aislamiento y la purificación se llevan a cabo mediante manipulaciones químicas habituales tales como la extracción, concentración, evaporación, cristalización, filtración, recristalización, diversos tipos de cromatografía y similares.

Se pueden separar diversos tipos de isómeros mediante un método habitual usando la diferencia en las propiedades físicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, una mezcla racémica se puede separar mediante un método general de resolución de mezcla racémica, por ejemplo, un método en el que la mezcla racémica se convierte en sales de diastereómeros con un ácido ópticamente activo tal como el ácido tartárico y similares y después se somete a resolución óptica. Y, se pueden separar los diastereómeros mediante cristalización fraccionada o mediante diversos tipos de cromatografía y similares. También, se pueden preparar los compuestos ópticamente activos usando los materiales de partida ópticamente activos adecuados.

Y, los compuestos obtenidos de esta manera, se pueden someter a un procedimiento usado comúnmente en la técnica, tal como la alquilación, acilación, sustitución, oxidación, reducción, hidrólisis y similares para preparar algunos de los compuestos de fórmula general (I).

Aplicación industrial

El compuesto de la invención y la sal del mismo tienen una fuerte actividad antagonista de CRTH2. Por consiguiente, el compuesto de la invención es útil para el tratamiento y/o la prevención de diversos tipos de enfermedades que se relacionan con las células inflamatorias.

Las actividades farmacológicas del compuesto de la invención se confirmaron mediante el siguiente ensayo farmacológico.

Ensayo de unión de CRTH2 humano

Para valorar las actividades de unión de CRTH2 de los compuestos ejemplo, se realizó un ensayo de unión de PGD₂ como modificaciones al documento anterior en papel (Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 2003, 306 (2), pp. 463-470).

Las células HEK293 transfectadas de manera estable con ADNc de CRTH2 humano se suspendieron en un tampón de ensayo (BES 10 mM, EDTA 1 mM, MnCl₂ 10 mM, pH=7,0) y se fragmentó en trozos mediante una mezcla fuerte usando una aguja de inyección. La preparación de la membrana a la concentración de 50 µg de proteína se mezcló con diversas concentraciones de los compuestos. Se inició la reacción de unión mediante la adición de PGD₂ marcado con ³H hasta una concentración final de 2 nM y la mezcla de reacción se incubó a 4 °C durante 120 minutos. La reacción se interrumpió mediante filtración usando una placa GF/B (PerkinElmer) que se lavó con un tampón de lavado (BES 10 mM, BSA al 0,01%). El PGD₂ marcado con ³H que se une a CRTH2 se fijó en esta placa y se midió la radiactividad. La unión total y no específica se determinó por la ausencia y la presencia de DK-PGD₂ 10 µM. La actividad de unión de cada compuesto se expresó como un valor de IC₅₀.

Como resultado del ensayo de unión de CRTH2 humano, los siguientes compuestos Ejemplo mostraron los siguientes valores de IC₅₀:

Tabla 1: ensayo de unión de CRTH2 humano in vitro

Ejemplo N°	IC ₅₀ (nM)
Ejemplo 4	3,6
Ejemplo 10	42
Ejemplo 59	13
Ejemplo 69	14
Ejemplo 72*	5,5
Ejemplo 84	8,1
Ejemplo 99*	4,8
Ejemplo 111	18
Ejemplo 112	24
Ejemplo 123*	7,6
*: no forma parte de la invención	

El resultado sugiere claramente que el compuesto de la invención posee actividad de unión de CRTH2.

Modelo de hipersensibilidad inducida por antígeno en cobayas

5 Para evaluar la eficacia antiasma de los compuestos, se administraron al modelo de hipersensibilidad inducida por antígeno en cobayas que se cita en la bibliografía con modificaciones menores (Agents Actions, 1992, 37, pp. 162-164).

10 Se sensibilizaron activamente a la ovoalbúmina (OVA) cobayas macho de Hartley mediante la inyección intraperitoneal (i. p.) de 20 mg en suero salino al 0,9 % en el día 0 y 1 mg en el día 2. Los animales se expusieron durante 10 minutos en los días 14-21 a un aerosol de una disolución de OVA al 0,5 % en suero salino al 0,9 % o solamente en suero salino generado a partir de un nebulizador. Todos los animales se trataron con el compuesto mediante la administración por vía oral (p.o.) 60 minutos antes del aerosol y con 1 mg/kg de pirilamina mediante la inyección i. p. 30 minutos antes del aerosol. En el día 22, el animal se anestesió con uretano (1,5 g/kg). Se canuló la tráquea y el animal se ventiló mecánicamente (60 impulsos/minuto; 1 ml/100 g de peso corporal) con un pequeño respirador para animales. Se monitorizó la presión de inspiración pulmonar (PIP) con un transductor de presión. Las dosificaciones de metacolina (0-14 µg/kg) se administraron secuencialmente (intervalos de 3 minutos) en la vena yugular derecha de cada animal. Se calculó para cada animal el área bajo el pico de presión de inspiración contra la curva de dosificación de metacolina (AUC).

20 Como un resultado del ensayo de unión de CRTH2 humano, los siguientes compuestos Ejemplo mostraron la siguiente actividad inhibitoria:

Tabla 2: modelo de hipersensibilidad inducida por antígeno en cobayas.

Ejemplo N°	Dosificación (mg/kg)	inhibición (%)
Ejemplo 10	10	100
Ejemplo 59	3	93
Ejemplo 84	3	100
Ejemplo 111	3	89
Ejemplo 112	1	60

25 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos representados mediante la fórmula (I) como un ingrediente activo, que es útil como un antagonista de CRTH2, especialmente como un medicamento para el trastorno que participa en las células inflamatorias que incluyen las células Th2, eosinófilos y basófilos, por ejemplo, el trastorno alérgico tal como asma, rinitis alérgica, dermatitis alérgica, inflamación de la conjuntiva, urticaria, bronquitis eosinofílica, alergia alimentaria, inflamación de los senos nasales, esclerosis múltiple, vasculitis o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y similares.

30 La composición farmacéutica que contiene, como un ingrediente activo, uno o más de los compuestos de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se puede preparar mediante el uso de un excipiente, un vehículo y otros aditivos usados generalmente en la formulación de las composiciones farmacéuticas. Se puede administrar por vía oral o parenteral en cualquier forma de comprimidos, polvos, gránulos finos, gránulos, cápsulas, píldoras, líquidos, inyecciones, supositorios, pomadas o cataplasmas.

35 La dosificación clínica del compuesto de la invención se puede determinar adecuadamente, dependiendo de la afección, el peso corporal, la edad y el sexo de los pacientes a los que se le administra, pero en general, es favorable de 0,1 a 500 mg/adulto/día para la administración oral y de 0,01 a 100 mg/adulto/día para la administración parenteral. Todo esto se puede administrar a los pacientes al mismo tiempo, o se puede dividir en unas pocas porciones para su administración en varias veces. Ya que la dosificación varía dependiendo de diversas afecciones, puede ser menor que el intervalo mencionado anteriormente.

40 Como una composición sólida para la administración oral de los compuestos de la invención, se usan comprimidos, polvos, gránulos y similares. La composición sólida de estos tipos comprende una o más sustancias activas mezcladas con al menos un diluyente inerte, tal como la lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropil celulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinil pirrolidona, aluminato metasilicato de magnesio. De una manera ordinaria, la composición puede contener cualquier otro aditivo excepto los diluyentes inertes indicados anteriormente, por ejemplo, un lubricante tal como estearato de magnesio, un desintegrador tal como celulosa glicolato de calcio, un estabilizador tal como la lactosa y un solubilizador o un promotor de la disolución tal como el ácido glutámico o ácido aspártico. Si se desea, los comprimidos y las píldoras se pueden recubrir con una película de azúcar o sustancias gástricas o entéricas tales como la sacarosa, gelatina, hidroxipropil celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa.

55

Una composición líquida para la administración oral incluye, por ejemplo, emulsiones farmacéuticamente aceptables, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires y similares, que contienen diluyentes inactivos ordinarios tales como agua pura o alcohol etílico. Además de los diluyentes inertes, esas composiciones pueden contener adicionalmente adyuvantes farmacéuticos tales como solubilizadores, adyuvantes de la disolución, promotores de la humedad, promotores de la suspensión y también edulcorantes, saborizantes, aromas y conservantes.

La inyección para la administración parenteral incluye, por ejemplo, ausencia de gérmenes, disoluciones acuosas y no acuosas, suspensiones y emulsiones. El diluyente para las disoluciones acuosas y la suspensiones incluye, por ejemplo, agua destilada y suero salino fisiológico para las inyecciones. El diluyente para las disoluciones no acuosas incluye, por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, alcoholes tales como alcohol etílico, Polisolvato 80 (marca comercial registrada)).

Esas composiciones pueden contener adicionalmente aditivos tales como reguladores de isotonicidad, conservantes, promotores de la humedad, emulsionantes, dispersantes, estabilizantes (por ejemplo, lactosa), solubilizantes, promotores de la disolución. Estos se esterilizan mediante su filtración a través de filtros de trampa de bacterias o mediante la adición de microbicidas a esto o mediante su exposición a radiaciones. Se pueden producir previamente composiciones sólidas sin gérmenes y se pueden disolver en agua sin gérmenes o en disolventes sin gérmenes para la inyección, antes de su uso.

Las preparaciones farmacéuticas del antagonista del receptor de CRTH2, tales como el compuesto (I), por sí sólo o junto con uno o más agentes adicionales que pueden incluir pero que no se limitan a glucocorticosteroides (por ejemplo, Adrenocorticoides, Corticosteroides, Glucocorticoides, Beclometasona, hidrocortisona, Fluticasona, Budesonida y similares), cromoglicato sódico (por ejemplo, Cromolín (marca comercial registrada)) y similares), agonistas β_2 (por ejemplo, Formoterol, Salmeterol, Salbutamol, Fenoterol y similares), antagonistas de Leucotrieno (por ejemplo, Montelukast, Pranlukast, Zafirlukast y similares), Inmunomoduladores (por ejemplo, Omalizumab, Anti-IgE y similares), Anticolinérgicos (por ejemplo, bromuro de Ipratropio, bromuro de Oxitropio, bromuro de Tiotropio y similares), Inhibidores de PDE4 (por ejemplo, Roflumilast y similares), Antihistamina [por ejemplo, ketotifeno, mequitazina, azelastina, oxatomida, fexofenadina {allegra (marca comercial registrada)}, cetirizina {zyrtec (marca comercial registrada)}, desloratadina {clarinex (marca comercial registrada)} y similares], Teofilina, Aminofilina y similares, se pueden administrar como parte de las mismas o como formas de dosificación separadas, mediante las mismas o diferentes vías de administración y en los mismos o diferentes programas de administración de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar.

Mejor manera de llevar a cabo la invención

Lo siguiente describe la invención más ilustrativamente con referencia a los Ejemplos, pero la presente invención no se limita a estos ejemplos. A este respecto, se incluyen los materiales novedosos en los materiales de partida para su uso en el Ejemplo o Ejemplos y se describen los métodos de producción de los materiales de partida a partir de los materiales conocidos como se describen en la Preparación o Preparaciones.

En lo sucesivo en este documento se explican con más detalle la reacción de cada Preparación o Preparaciones y de cada Ejemplo o Ejemplos para la preparación del compuesto (I) de la presente invención. La invención no se debería limitar de ninguna manera mediante las siguientes Preparación o Preparaciones y Ejemplo o Ejemplos.

Preparación 1

A una disolución de 5-(difenilmetil)-1-etoxicarbonilmetil-2(1H)-piridinona (565 mg) en EtOH (11,3 ml) se le añadió gota a gota una disolución acuosa de NaOH 1M (4,9 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se diluyó con agua (25 ml) y se acidificó con una disolución acuosa de HCl 1M (10 ml). El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua (10 ml) para dar 5-(difenilmetil)-1-carboxilmetil-2(1H)-piridinona (472 mg) en forma de cristales incoloros.
MS (ESI, m/z): 320 (M+H)⁺.

Preparación 2

A una disolución de (2E,2'E)-3,3'-(1,3-fenileno)bisacrilato de dietilo (27,9 g) en una mezcla de EtOH (300 ml) y THF (200 ml) se le añadió una disolución acuosa de NaOH 1M (92 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 5 horas. Los disolventes orgánicos de la mezcla de reacción se evaporaron al vacío y el líquido resultante se lavó con EtOAc. La fase acuosa se neutralizó con una disolución acuosa de HCl 1M (92 ml) y el precipitado se recogió mediante filtración. El precipitado se recristalizó en EtOH-agua dos veces para producir ácido (2E)-3-{3-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]fenil}acrílico (10,5 g) en forma de cristales incoloros.
MS (ESI, m/z): 245 (M-H)⁻

Preparación 3

A una suspensión de LiH (45,6 mg) en DMF (6,0 ml) se le añadió en porciones 5-(difenilmetil)-2(1H)-piridinona (500

mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadió gota a gota a la mezcla bromoacetato de etilo (255 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La reacción se interrumpió con una disolución acuosa de HCl 1M (10,0 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre

- 5 MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 3:2) para producir 5-(difencilmetil)-1-etoxicarbonilmetil-2(1H)-piridinona (574 mg) en forma de un amorfo incoloro.
- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,27 (3H, t, J = 7,2 Hz) 4,21 (2H, c, J = 7,2 Hz) 4,53 (2H, s), 5,26 (1H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,67 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,10-7,17 (4H, m), 7,19-7,38 (7H, m).
- MS (ESI, m/z): 348 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 3.

Preparación 3-1

- 15 2-{2-[5-(Difencilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.
- RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 3,85-3,93 (2H, m), 3,97-4,05 (2H, m), 5,18 (1H, s), 6,35 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,74 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,82-6,91 (4H, m), 7,09-7,21 (7H, m), 7,83-7,93 (4H, m).

20 Preparación 4

- A una disolución de 5-(difencilmetil)-2(1H)-piridinona (232 mg) en DMF (2 ml) se le añadió KOBu^t (100 mg) a temperatura ambiente. Después de 5 minutos, se añadió (200 mg) de 4-[(1E)-3-cloro-1-propen-1-il]-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo en DMF (1 ml) a la disolución a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La
- 25 mezcla resultante se interrumpió con una disolución acuosa de HCl 1M y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:MeOH = 100:0-97:3) para dar un 4-[(1E)-3-[5-

- 30 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,68 (9H, s), 4,70 (2H, d, J = 6,5 Hz), 6,26 (1H, s), 6,35 (1H, dt, J = 15,5, 6,5 Hz), 6,57 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,62 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,80 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,89-6,88 (1H, m), 7,12-7,10 (4H, m), 7,3, 17 (9H, m), 7,62 (1H, d, J = 3,5 Hz), 8,08 (1H, d, J = 6,5 Hz).
- MS (ESI, m/z): 517 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 4.

- 35 Preparación 4-1
- 4-[[5-(Difencilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil] metil]-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo.
- 40 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,69 (9H, s) 5,11 (1H, s) 5,28 (2H, s) 6,64-6,55 (3H, m), 7,01-6,95 (5H, m), 7,23-7,18 (8H, m), 7,56 (1H, d, J = 3,5 Hz), 8,11 (1H, d, J = 8,5 Hz).
- MS (ESI, m/z): 491 (M+H)⁺.

Preparación 4-2

- 45 {3-[(2-[[3-(Difencilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]metil]ciclohexil)metil]fenoxi}acetato de etilo.
- MS (ESI, m/z): 551 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 170.

50 Preparación 5-1

- 3-{3-[5-(Difencilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]propil}-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo.
- 55 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,67 (9H, s), 1,93-2,27 (2H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,95 (2H, t, J = 7,6 Hz), 5,21 (1H, s), 6,53 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,72 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,0-7,5 (15H, m), 8,12 (1H, d, J = 7,9 Hz).
- MS (ESI, m/z): 519 (M+H)⁺.

Preparación 5-2

- 60 4-(4-[[5-(Difencilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo.
- RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,70 (9H, s), 5,03 (2H, s), 5,26 (1H, s), 6,53 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,09-7,33 (13H, m), 7,39 (1H, dd, J = 7,6, 8,2 Hz), 7,68 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,78 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,29 (1H, d, J = 8,2 Hz).
- MS (ESI, m/z): 558 (M+H)⁺.

Preparación 5-3

65

5-(Difenilmetil)-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-2(1H)-piridinona.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,32-1,72 (6H, m), 3,36-3,48 (1H, m), 3,56-3,70 (2H, m), 3,88-4,00 (2H, m), 4,10-4,24 (1H, m), 4,44-4,52 (1H, m), 5,24 (1H, s), 6,52 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,92 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,08-7,44 (11H, m).

MS (ESI, m/z): 390 (M+H)⁺.

5

Preparación 5-4

4-{3-[5-(Difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]propil}-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,67 (9H, s), 2,04-2,18 (2H, m), 2,85 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,88 (2H, t, J = 7,3 Hz), 5,22 (1H, s), 6,50-6,56 (2H, m), 6,70 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,93 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,05-7,37 (12H, m), 7,57 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,20 Hz).

10

Preparación 5-5

15 (3-{3-[5-(Difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propoxi}fenoxi)acetato de etilo.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,0-2,1 (2H, m), 3,88 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,95 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,16 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,74 (2H, s), 5,28 (1H, s), 6,3-6,6 (4H, m), 7,0-7,3 (13H, m).

MS (ESI, m/z): 520.

20

Preparación 5-6

5-(Difenilmetil)-1-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil]piridin-2(1H)-ona.

MS (ESI, m/z): 426 (M+Na)⁺.

25

Preparación 5-7

4-(3-{3-[5-(Difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)butanoato de etilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,00-2,13 (4H, m), 2,51 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,85 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,97 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,14 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,24 (1H, s), 6,56-6,74 (5H, m), 7,10-7,18 (5H, m), 7,23-7,34 (7H, m).

30

MS (ESI, m/z): 532 (M+Na)⁺.

Preparación 5-8

35 6-(Difenilmetil)-2-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]piridazin-3(2H)-ona.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,32-1,55 (6H, m), 3,28-3,33 (1H, m), 3,48-3,53 (1H, m), 3,66-3,71 (1H, m), 3,87-3,92 (1H, m), 4,13-4,22 (2H, m), 4,48 (1H, t, J = 4,0 Hz), 5,55 (1H, s), 6,90 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,21-7,34 (11H, m).

MS (ESI, m/z): 413 (M+Na)⁺.

40

Preparación 5-9

(2S)-2-(3-{3-[3-(Difenilmetil)-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]propil}fenoxi)propanoato de metilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,62 (3H, d, J = 5,2 Hz), 1,87-1,95 (2H, m), 2,39-2,90 (4H, m), 2,54-2,58 (2H, m), 3,74-3,79 (5H, m), 4,74-4,79 (1H, m), 5,10 (1H, s), 6,65-6,76 (3H, m), 7,12-7,36 (11H, m).

45

Preparación 5-10

4-(3-{3-[3-(Difenilmetil)-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]propil}fenoxi)butanoato de etilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,91-1,94 (2H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,39-2,41 (4H, m), 2,50-2,59 (4H, m), 3,79 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,98 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,12-4,17 (2H, m), 5,10 (1H, s), 6,69-6,73 (3H, m), 7,12-7,35 (11H, m).

50

MS (ESI, m/z): 513 (M+H)⁺.

Preparación 5-11

55

(3-{3-[3-(Difenilmetil)-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]propil}fenoxi)acetato de etilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,90-1,94 (2H, m), 2,38-2,40 (4H, m), 2,57 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,78 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,27 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,60 (2H, s), 5,10 (1H, s), 6,70-6,78 (3H, m), 7,14-7,36 (11H, m).

MS (ESI, m/z): 507 (M+Na)⁺.

60

Preparación 5-12

{2-[5-(Difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]etil}carbamato de terc-butilo.

MS (ESI, m/z): 405 (M+H)⁺.

65

Preparación 5-13

(2S)-2-(3-{3-[3-Cloro-5-(Difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)propanoato de metilo.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,59-1,62 (3H, m), 2,00-2,06 (2H, m), 2,53-2,58 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,86-4,23 (2H, m), 4,72-4,78 (1H, m), 5,23, 5,30 (1H, s), 6,65-6,71 (4H, m), 7,09-7,36 (12H, m).
MS (ESI, m/z): 516 (M)⁺.

Preparación 5-14

10 (3-{3-[3-Cloro-5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acetato de etilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,01-2,07 (2H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,88 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,27 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,59 (2H, s), 5,23 (1H, s), 6,68-6,72 (4H, m), 7,08-7,18 (6H, m), 7,25-7,36 (6H, m).
MS (ESI, m/z): 516 (M)⁺.

15 Preparación 5-15

(2S)-2-(3-{4-[5-(Difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]butil}fenoxi)propanoato de metilo.

MS (ESI, m/z): 518 (M+Na)⁺.

20 Preparación 5-16

4-(3-{3-[3-(Difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propil}-4-fluorofenoxi)butanoato de etilo.

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,16 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,8-2,0 (4H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,5-2,6 (2H, m), 3,93 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,0-4,1 (4H, m), 5, 55 (1H, s a), 6,7-7,4 (15H, m).
MS (ESI, m/z): 551 (M+Na)⁺.

Preparación 5-17

(2S)-2-(3-{3-[3-(Difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propil}-4-fluorofenoxi)propanoato de metilo.

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,48 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,8-2,0 (2H, m), 3,65 (3H, s), 4,02 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,93 (1H, c, J = 6,7 Hz), 5,55 (1H, s a), 6,6-7,4 (15H, m).
MS (ESI, m/z): 523 (M+Na)⁺.

Preparación 5-18

35 (2S)-2-(3-{3-[3-(Difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propil}fenoxi)propanoato de metilo.

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,61 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,05-2,11 (2H, m) 2,59 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,74 (3H, s), 4,15 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,76 (1H, c, J = 6,8 Hz), 5,46 (1H, s), 6,65-6,76 (3H, m), 6,84-6,86 (1H, m), 7,07-7,17 (6H, m), 7,24-7,35 (6H, m).
MS (ESI, m/z): 483 (M+H)⁺.

Preparación 5-19

(2S)-2-(3-{4-[3-(Difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]butil}fenoxi)propanoato de metilo.

45 MS (ESI, m/z): 519 (M+Na)⁺.

Preparación 5-20

4-(3-{3-[3-(Difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propil}fenoxi)butanoato de etilo.

50 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,05-2,13 (4H, m), 2,51 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,60 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,97 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,11-4,18 (4 H, m), 5,46 (1H, s), 6,70-6,73 (3H, m), 6,84-6,87 (1H, m), 7,07-7,17 (6H, m), 7,24-7,35 (6H, m).
MS (ESI, m/z): 533 (M+Na)⁺.

55 Preparación 5-21

4-(3-{3-[5-(Difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}-4-fluorofenoxi)butanoato de etilo.

60 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,17 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,8-2,0 (4H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,5-2,6 (2H, m), 3,85 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,93 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,06 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,36 (1H, s a), 6,36 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,7-7,4(15H, m).
MS (ESI, m/z): 528 (M+H)⁺.

Preparación 5-22

(2S)-2-(3-{3-[5-(Difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}-4-fluorofenoxi)propanoato de metilo.

65 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,48 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,8-1,9 (2H, m), 2,5-2,6 (2 H, m), 3,65 (3H, s), 3,8-3,9 (2H, m), 4,94

(1H, c, J = 6,7 Hz), 5,36 (1H, s a), 6,37 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,7-7,4 (15H, m).
MS (ESI, m/z): 500 (M+H)⁺.

Preparación 5-23

5 (3-{3-[5-(Difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}-4-fluorofenoxi)acetato de etilo.
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,8-1,9 (2H, m), 2,4-2,6 (2 H, m), 3,86 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,15 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,74 (2H, s), 5,36 (1H, s), 6,37 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,7-7,4 (15H, m).
MS (ESI, m/z): 522 (M+Na)⁺.

10 Preparación 5-24

4-(3-{3-[(4S)-4-(Difenilmetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]propil}fenoxi)butanoato de etilo.
MS (ESI, m/z): 502 (M+H)⁺.

15 Preparación 5-25

(3-{3-[(4S)-4-(Difenilmetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]propil}fenoxi)acetato de etilo.
MS (ESI, m/z): 474 (M+H)⁺.

20 Preparación 5-26

(3-{3-[(4R)-4-(Difenilmetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]propil}fenoxi)acetato de etilo.
MS (ESI, m/z): 474 (M+H)⁺.

25 Preparación 5-27

6-(Difenilmetil)-2-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil]piridazin-3(2H)-ona.
MS (ESI, m/z): 427 (M+Na)⁺.

30 Preparación 5-28

3-(3-{3-[5-(Difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenil)propanoato de etilo.
MS (ESI, m/z): 502 (M+Na)⁺.

35 Preparación 5-29

3-(3-{3-[3-(Difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propil}fenil)propanoato de etilo.
MS (ESI, m/z): 503 (M+Na)⁺.

40 Preparación 5-30

(3-{4-[3-(Difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]butil}fenoxi)acetato de etilo.
MS (ESI, m/z): 519 (M+Na)⁺.

45 Preparación 5-31

(3-{3-[3-(Difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propil}-4-fluorofenoxi)acetato de etilo.
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,8-2,0 (2H, m), 2,5-2,6 (2H, m), 4,0-4,1 (2H, m), 4,15 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,73 (2H, s), 5,55 (1H, s a), 6,7-7,4 (15H, m).
MS (ESI, m/z): 523 (M+Na)⁺.

50 Preparación 5-32

1-{3-[3-(Benciloxi)fenil]propil}-5-(difenilmetil)piridin-2(H)-ona.
MS (ESI, m/z): 508 (M+Na)⁺.

55 Preparación 5-33

60 (2R)-2-(3-{3-[3-(Difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propil}fenoxi)propanoato de metilo.
RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,61 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,05-2,11 (2H, m), 2,59 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,74 (3H, s), 4,15 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,76 (1H, c, J = 6,8 Hz), 5,46 (1H, s), 6,65-6,76 (3H, m), 6,84-6,86 (1H, m), 7,07-7,17 (6H, m), 7,24-7,35 (6H, m).
MS (ESI, m/z): 483 (M+H)⁺.

65

Preparación 5-34

{3-[3-(5-Bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)propil]fenoxi}acetato de etilo.
MS (ESI, m/z): 394, 396 (M+H)⁺.

5

Preparación 5-35

4-{3-[3-(2-Oxo-4,5-difenil-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)propil]fenoxi}butanoato de etilo.
RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,78-1,84 (2H, m), 2,09-2,11 (2H, m), 2,47-2,51 (4H, m), 3,66 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,93 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,14 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,57-6,67 (3H, m), 7,07-7,44 (11H, m), 10,58 (1H, s).
MS (ESI, m/z): 485 (M+H)⁺.

10

Preparación 5-36

{3-[3-(2-Oxo-4,5-difenil-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)propil]fenoxi}acetato de etilo.
RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,77-1,81 (2H, m), 2,48-2,52 (2H, m), 3,63-3,67 (2H, m), 4,26 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,55 (2H, s), 6,61-6,69 (3H, m), 7,08-7,25 (6H, m), 7,30-7,32 (2H, m), 7,40-7,44 (3H, m), 10,44 (1H, s).
MS (ESI, m/z): 457 (M+H)⁺.

15

Preparación 5-37

(3-[3-[2-Oxo-5-(2-quinolin-8-ilfenil)piridin-1(2H)-il]propil]fenoxi)butanoato de etilo.
MS (ESI, m/z): 569 (M+Na)⁺.

Preparación 5-38

4-(3-[3-[3-Cloro-5-(2'-metilbifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil]fenoxi)butanoato de etilo.
MS (ESI, m/z): 566 (M+Na)⁺.

Preparación 5-39

3-[3-[3-Cloro-5-(2'-metilbifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil]fenoxi}acetato de etilo:
MS (ESI, m/z): 538 (M+Na)⁺.

Preparación 5-40

(3-[3-[2-Oxo-5-(2-quinolin-8-ilfenil)piridin-1(2H)-il]propil]fenoxi)acetato de etilo.
MS (ESI, m/z): 541 (M+Na)⁺.

Preparación 5-41

4-[3-[(2-[(4S)-4-Bencil-5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]etil]sulfanil]fenoxi]butanoato de etilo.
MS (ESI, m/z): 472 (M+H)⁺.

Preparación 5-42

(3-[3-[(4S)-4-Bencil-5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]propil]-4-fluorofenoxi)acetato de etilo.
MS (ESI, m/z): 444 (M+H)⁺.

Preparación 5-43

{4-Fluoro-3-[3-(2-oxo-4,5-difenil-1,3-oxazol-3(2H)-il)propil]fenoxi}acetato de etilo.
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,76-1,80 (2H, m), 2,51 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,52 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,27 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,55 (2H, s), 6,63-6,67 (2H, m), 6,83-6,88 (1H, m), 7,18-7,26 (5H, m), 7,36-7,38 (2H, m), 7,47-7,51 (3H, m).
MS (ESI, m/z): 498 (M+Na)⁺.

55

Preparación 5-44

{4-Fluoro-3-[3-(2-oxo-4,5-difenil-1,3-tiazol-3(2H)-il)propil]fenoxi}acetato de etilo.
RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,75-1,79 (2H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,61 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,27 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,54 (2H, s), 6,59-6,67 (2H, m), 6,81-6,86 (1H, m), 6,98-7,01 (2H, m), 7,11-7,15 (3 H, m), 7,23-7,26 (2H, m), 7,35-7,41 (3H, m).
MS (ESI, m/z): 514 (M+Na)⁺.

65

Preparación 5-45

4-{3-[3-(2-Oxo-4,5-difenil-1,3-tiazol-3(2H)-il)propil]fenoxi}butanoato de etilo.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,76-1,80 (2H, m), 2,07-2,11 (2H, m), 2,43 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,51 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,61 (2H, t, J = 7, 7 Hz), 3,95 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,15 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,53-6,55 (2H, m), 6,65-6,67 (1H, m), 6,98-7,42 (11H, m).

MS (ESI, m/z): 524 (M+Na)⁺.

Preparación 5-46

10

(2S)-2-[3-({3-[(4S)-4-Bencil-5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]propil}sulfanil)fenoxi]propanoato de metilo.

MS (ESI, m/z): 480 (M+Na)⁺.

Preparación 5-47

15

(2S)-2-[3-({3-[(4S)-4-(Difenilmetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]propil}sulfanil)fenoxi]propanoato de metilo.

MS (ESI, m/z): 528 (M+Na)⁺.

Preparación 5-48

20

(2S)-2-[3-({3-[5-(2'-Metilbifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}sulfanil)fenoxi]propanoato de metilo.

MS (ESI, m/z): 536 (M+Na)⁺.

Preparación 5-49

25

4-[3-({2-[5-(2'-Metilbifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]etil}sulfanil)fenoxi]butanoato de etilo.

MS (ESI, m/z): 550 (M+Na)⁺.

Preparación 5-50

30

4-(3-{3-[(4S)-4-Bencil-5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]propil}fenoxi)butanoato de etilo.

MS (ESI, m/z): 454 (M+H)⁺.

Preparación 5-51

35

4-{4-Fluoro-3-[3-(2-oxo-4,5-difenil-1,3-oxazol-3(2H)-il)propil]fenoxi}butanoato de etilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,58 (1H, s), 1,77-1,81 (2H, m), 2,06-2,10 (2H, m), 2,48-2,52 (3H, m), 3,53 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,92 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,15 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,57-6,63 (2H, m), 6,81-6,86 (1H, m), 7,17-7,26 (5H, m), 7,36-7,38 (2H, m), 7,46-7,51 (3H, m).

40 MS (ESI, m/z): 526 (M+Na)⁺.

Preparación 5-52

45

(3-{3-[(4S)-4-Bencil-5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]propil}fenoxi)acetato de etilo.

MS (ESI, m/z): 42,6 (M+H)⁺.

Preparación 5-53

50

(3-{3-[(4R)-4-Bencil-5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]propil}fenoxi)acetato de etilo.

MS (ESI, m/z): 426 (M+H)⁺.

Preparación 5-54

55

4-(3-{3-[5-(2'-Metilbifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)butanoato de etilo.

MS (ESI, m/z): 532 (M+Na)⁺.

Preparación 5-55

60

{3-[3-(2-Oxo-4,5-difenil-1,3-oxazol-3(2H)-il)propil]fenoxi}acetato de etilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,78-1,81 (2H, m), 2,49 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,51 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,27 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,57 (2H, s), 6,61-6,70 (3H, m), 7,17-7,53 (11H, m).

MS (ESI, m/z): 480 (M+Na)⁺.

Preparación 5-56

65

4-[3-({2-[(4S)-4-(Difenilmetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]etil}sulfanil)fenoxi]butanoato de etilo.

MS (ESI, m/z): 520 (M+H)⁺.

Preparación 5-57

5 (3-{3-[(4S)-4-Bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]propil}fenoxi)acetato de etilo.

MS (ESI, m/z): 398 (M+H)⁺.

Preparación 5-58

10 {3-[3-(2-Oxo-4,5-difenil-1,3-tiazol-3(2H)-il)propil]fenoxi}acetato de etilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,74-1,81 (2H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,61 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,27 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,57 (2H, s), 6,58-6,61 (2H, m), 6,66-6,98 (1H, m), 6,98-7,00 (2H, m), 7,08-7,15 (4 H, m), 7,23-7,25 (2H, m), 7,36-7,45 (3H, m).

MS (ESI, m/z): 496 (M+Na)⁺.

15

Preparación 5-59

(3-{3-[5-(2-Bromofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acetato de etilo.

MS (ESI, m/z): 492, 494 (M+Na)⁺.

20

Preparación 5-60

(3-{3-[6-Oxo-3-(2-fenoxifenil)piridazin-1(6H)-il]propil}fenoxi)acetato de etilo.

MS (ESI, m/z): 485 (M+H)⁺.

25

Preparación 5-61

[3-(3-{5-[Bis(4-metoxifenil)metil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acetato de etilo.

30

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,99-2,03 (2H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,79 (6H, s), 3,84 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,27 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,59 (2H, s), 5,14 (1H, s), 6,53 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,70-6,73 (4H, m), 6,84-6,87 (4H, m), 6,99-7,02 (4H, m), 7,13-7,17 (2H, m).

MS (ESI, m/z): 564 (M+Na)⁺.

35

Preparación 5-62

[3-(3-{5-[Bis(4-fluorofenil)metil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acetato de etilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,90-2,10 (2H, m), 2,59 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,84 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,27 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,60 (2H, s), 5,21 (1H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,67-6,73 (4H, m), 7,00-7,26 (10H, m).

MS (ESI, m/z): 540 (M+Na)⁺.

40

Preparación 5-63

[3-(3-{5-[Bis(4-clorofenil)metil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acetato de etilo.

45

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,98-2,05 (2H, m), 2,59 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,84 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,27 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,59 (2H, s), 5,12 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,68-6,73 (4H, m), 7,01-7,35 (10H, m).

MS (ESI, m/z): 572 (M+Na)⁺.

Preparación 5-64

50

[3-(3-{5-[Bis(4-metoxifenil)metil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]propoxi}fenoxi)acetato de etilo.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,0-2,1 (2H, m), 3,70 (6H, s), 3,89 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,95 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,15 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,74 (2H, s), 5,14 (1H, s), 6,36 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,4-6,6 (3H, m), 6,81 (4H, d, J = 8,8 Hz), 6,94 (4H, d, J = 8,8 Hz), 7,1-7,2 (3H, m).

MS (ESI, m/z): 580 (M+Na)⁺.

55

Preparación 5-65

4-[3-(3-{3-[Bis(4-fluorofenil)metil]-6-oxopiridazin-1 (6H)-il]propil}fenoxi)butanoato de etilo

60

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,16 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,8-2,0 (4H, m), 2,4-2,5 (4H, m), 3,95 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,99 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,06 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,61 (1H, s), 6,6-6,8 (3H, m), 6,90 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,1-7,3 (9H, m), 7,30 (1H, d, J = 9,5 Hz).

MS (ESI, m/z): 569 (M+Na)⁺.

Preparación 5-66

4-[3-(3-[3-[Bis(4-fluorofenil)metil]-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propil)-4-fluorofenoxi]butanoato de etilo.

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,16 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,8-2,0 (4H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,48-2,56 (2H, m), 3,93 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,0-4,1 (4H, m), 5,60 (1H, s a), 6,7-7,4 (13H, m).

MS (ESI, m/z): 563 (M-H)⁻.

Preparación 5-67

10 4-[3-(3-[5-[Bis(4-fluorofenil)metil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil)fenoxi]butanoato de etilo.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,17 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,8-2,0 (4H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,47-2,55 (2H, m), 3,82 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,95 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,06 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,40 (1H, s a), 6,37 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,6-6,8 (3H, m), 7,1-7,3 (11H, m).

MS (ESI, m/z): 568 (M+Na)⁺.

15

Preparación 5-68

5-[Bis(4-fluorofenil)metil]-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]piridin-2(1H)-ona.

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,2-1,5 (6H, m), 3,2-3,6 (3H, m), 3,7-3,8 (1H, m), 3,9-4,1 (2H, m), 4,47 (1H, s a), 5,42 (1H, s a), 6,38 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,1-7,3 (10H, m).

MS (ESI, m/z): 448 (M+Na)⁺.

Preparación 5-69

25 4-[3-(3-[5-[Bis(4-fluorofenil)metil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil)-4-fluorofenoxi]butanoato de etilo.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,17 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,8-2,0 (4H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,5-2,6 (2H, m), 3,8-3,9 (2H, m), 3,93 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,06 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,39 (1H, s a), 6,37 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,7-7,3 (13H, m).

MS (ESI, m/z): 586 (M+Na)⁺.

Preparación 5-70

(2S)-2-[3-(3-[5-[Bis(4-metoxifenil)metil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil)fenoxi]propanoato de metilo.

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,61 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,96-2,04 (2H, m), 2,57 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,75 (3H, s), 3,80 (6H, s), 3,84 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,75 (1H, c, J = 6,8 Hz), 5,14 (1H, s), 6,52-6,55 (1H, m), 6,65-6,71 (4H, m), 6,83-6,87 (4H, m), 6,99-7,02 (4H, m), 7,12-7,16 (2H, m).

MS (ESI, m/z): 564 (M+Na)⁺.

Preparación 5-71

40 (2S)-2-(3-[3-[2-Oxo-5-(9H-xanten-9-il)piridin-1(2H)-il]propil]fenoxi)propanoato de metilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,62 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,06-2,12 (2H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,76 (3H, s), 3,92 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,78 (1H, c, J = 6,8 Hz), 5,00 (1H, s), 6,49-6,51 (1H, m), 6,68-6,79 (3H, m), 7,02-7,27 (11H, m).

MS (ESI, m/z): 518 (M+Na)⁺.

Preparación 5-72

(2S)-2-[3-(3-[5-[Bis(4-fluorofenil)metil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil)fenoxi]propanoato de metilo.

50 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,62 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,96-2,04 (2H, m), 2,57 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,75 (3H, s), 3,84 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,75 (1H, c, J = 6,8 Hz), 5,21 (1H, s), 6,53-6,55 (1H, m), 6,65-6,71 (4H, m), 6,99-7,17 (10H, m).

MS (ESI, m/z): 540 (M+Na)⁺.

Preparación 5-73

(3-[3-[2-Oxo-5-(9H-xanten-9-il)piridin-1(2H)-il]propil]fenoxi)acetato de etilo.

55 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,09 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,65 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,92 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,27 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,62 (2H, s), 5,00 (1H, s), 6,52 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,79-6,81 (3H, m), 7,04-7,26 (11H, m).

MS (ESI, m/z): 518 (M+Na)⁺.

Preparación 5-74

60 [3-(3-[5-[Bis(4-metilfenil)metil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil)fenoxi]acetato de etilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,99-2,05 (2H, m), 2,33 (6H, s), 2,58 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,84 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,27 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,60 (2H, s), 5,16 (1H, s), 6,53 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,70-6,74 (4H, m), 6,97-7,01 (4H, m), 7,07-7,18 (6H, m).

65 MS (ESI, m/z): 532 (M+Na)⁺.

Preparación 5-75

4- $\{3-\{3-(2\text{-Oxo-4,5-difenil-1,3-oxazol-3(2H)-il)propil}]\text{fenoxi}\}$ butanoato de etilo.
MS (ESI, m/z): 508 (M+Na)⁺.

5

Preparación 6

A una disolución de 6-(difenilmetil)piridazin-3(2H)-ona (97,2 mg) en DMF (2,7 ml) se le añadió LiH (5,89 mg) a temperatura ambiente. Después de 5 minutos, se añadió a la disolución $[(3'-\{[(\text{metilsulfonil}]\text{oxi}]\text{metil}\})\text{bifenil-3-il}]\text{oxi}]\text{acetato}$ de etilo (135 mg) en DMF (1 ml) y yoduro potásico (12,3 mg) a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La mezcla resultante se interrumpió con una disolución acuosa de HCl 1M y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:MeOH = 100:0-97:3) para dar $[(3'-\{3-(\text{difenilmetil})-6\text{-oxopiridazin-1(6H)-il}\})\text{metil}\}\text{bifenil-3-il}]\text{oxi}]\text{acetato}$ de etilo (187 mg) en forma de una goma incolora.
MS (ESI, m/z): 531 (M+H)⁺.

10

15

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 6

Preparación 6-1

$[3-(6-\{3-(\text{Difenilmetil})-6\text{-oxopiridazin-1(6H)-il}\})\text{metil}\}\text{piridin-2-il}]\text{fenoxi}]\text{acetato}$ de etilo.
MS (ESI, m/z): 532 (M+H)⁺.

20

Preparación 6-2

$[3-(6-\{5-(\text{Difenilmetil})-2\text{-oxopiridin-1(2H)-il}\})\text{metil}\}\text{piridin-2-il}]\text{fenoxi}]\text{acetato}$ de etilo.
MS (ESI, m/z): 531 (M+H)⁺.

25

Preparación 7

A una disolución de 6-(difenilmetil)piridazin-3(2H)-ona (158 mg) en DMF (2 ml) se le añadió NaH (en aceite al 60%, 26 mg) a 5 °C. Después de agitar durante una hora a temperatura ambiente, se añadió a la mezcla de reacción una disolución de $(3-\{3-[(\text{metilsulfonil}]\text{oxi}]\text{propoxi}\})\text{fenoxi}]\text{acetato}$ de etilo (200 mg) en DMF (0,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se agitó a 50 °C durante 5 horas. Después de un periodo de enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml) y se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml) dos veces. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para dar un aceite en bruto. El aceite en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc:n-hexano = 3:1) para dar $(3-\{3-[3-(\text{difenilmetil})-6\text{-oxopiridazin-1(6H)-il}]\text{propoxi}\})\text{fenoxi}]\text{acetato}$ de etilo (230 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

35

40

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,0-2,2 (2H, m), 3,92 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,1-4,2 (4H, m), 4,73 (2H, s), 5,51 (1H, s), 6,4-6,5 (3H, m), 6,90 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,1-7,4 (12H, m).
MS (ESI, m/z): 521 (M+Na)⁺.

Preparación 8

Una mezcla de bis(4-metilfenil)metanol (5 g) y piridin-2(1H)-ona (6,72 g) se agitó a 180 °C. Se añadió a la disolución H₂SO₄ concentrado (0,07 ml), y la mezcla se agitó a 250 °C durante 2 horas. Se vertieron agua (15 ml) y DCM (15 ml) en la mezcla de reacción. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano: EtOAc). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó al vacío y el residuo se lavó con MeCN y se secó al vacío para dar 5- $[\text{bis}(4\text{-metilfenil})\text{metil}]\text{piridin-2(1H)-ona}$ (0,94 g) en forma de cristales blancos.

45

50

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,32 (6H, s), 5,19 (1H, s), 6,50 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,86 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,97 (4H, d, J = 8,1 Hz), 7,10 (4H, d, J = 8,0 Hz), 7,31-7,34 (1H, m).
MS (ESI, m/z): 312 (M+Na)⁺.

55

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 8.

Preparación 8-1

5- $[\text{Bis}(4\text{-clorofenil})\text{metil}]\text{piridin-2(1H)-ona}$.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 5,22 (1H, s), 6,54 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,86-6,86 (1H, m), 6,99-7,03 (4H, m), 7,25-7,31 (5H, m).
MS (ESI, m/z): 352 (M+Na)⁺.

60

Preparación 8-2

5- $[\text{Bis}(4\text{-fluorofenil})\text{metil}]\text{piridin-2(1H)-ona}$.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 5,25 (1H, s), 6,54 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,86 (1H, m), 6,9 7-7,06 (8H, m), 7,28-7,31 (1H, m).

65

MS (ESI, m/z): 320 (M+Na)⁺.

Preparación 8-3

5 5-[Bis(4-metoxifenil)metil]piridin-2(1H)-ona.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 3,79 (6H, s), 5,18 (1H, s), 6,52 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,81-6,87 (5H, m), 6,98-7,01 (4H, m), 7,32-7,35 (2H, m).

MS (ESI, m/z): 344 (M+Na)⁺.

10 Preparación 8-4

5-(9H-Xanten-9-il)piridin-2(1H)-ona.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 5,05 (1H, s), 6,50 (1H, d, J = 10,2 Hz), 7,03-7,29 (11H, m).

MS (ESI, m/z): 298 (M+Na)⁺.

15

Preparación 9

Una mezcla de ácido 4-oxo-5,5-difenilpentanoico (2,47 g) y monohidrato de hidrazina (1,4 ml) en tolueno (49 ml) se calentó a reflujo durante 3,5 horas. Se vertieron agua y EtOAc en la mezcla de reacción. La fase orgánica se separó, se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se lavó con MeCN para dar 6-(difenilmetil)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona (0,85 g) en forma de un polvo blanco.

20

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 2,26-2,30 (2H, m), 2,37-2,42 (2H, m), 5,14 (1H, s), 7,19-7,24 (6H, m), 7,30-7,34 (4H, m), 10,60 (1H, s).

25 MS (ESI, m/z): 265 (M+H)⁺.

Preparación 10

A una disolución de 5,5-bis(4-fluorofenil)-2-hidroxi-4-oxopentanoato etilo (796 mg) en 1-butanol (4 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (137 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo resultante se agitó a 160 °C durante 3 horas. Después de un periodo de enfriamiento, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc:n-hexano = 2:1) y se cristalizó a partir del disolvente (EtOAc:n-hexano = 1:2) para dar 6-[bis(4-fluorofenil)metil]piridazin-3(2H)-ona (344 mg) en forma de un sólido de color marrón pálido.

30

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 5,59 (1H, s a), 6,84 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,1-7,3 (9H, m), 12,88 (1H, s a).

35

MS (ESI, m/z): 321 (M+Na)⁺.

Preparación 11

Una mezcla de 1-(2-fenoxifenil)etanona (2,0 g) y ácido glioxílico (2,79 g) en DME (6 ml) se calentó a reflujo durante 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó al vacío y absorbió EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica separada se lavó con agua (20 ml) y se evaporó al vacío. El residuo se suspendió en una disolución acuosa de NH₃ al 28% (20 ml) y monohidrato de hidrazina (2,51 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 7 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se recogió un sólido separado y se lavó con agua. El sólido en bruto se suspendió en EtOH (4 ml) y agua (1 ml) y se recogió para dar 6-(2-fenoxifenil)piridazin-3(2H)-ona (1,02 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

40

MS (ESI, m/z): 287 (M+Na)⁺.

45

50 El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 11.

Preparación 11-1

6-(3-Fenoxifenil)piridazin-3(2H)-ona.

55 MS (ESI, m/z): 287 (M+Na)⁺.

Preparación 12

A una suspensión de N-[2-acetamido-3-(benciloxi)fenil]glicinato de etilo (2,82 g) en EtOH (28,2 ml) se le añadió H₂SO₄ (1,62 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 hora. Después de un periodo de enfriamiento, se añadió hielo a la mezcla de reacción y se alcalinizó con una disolución acuosa de NaOH 2M (pH = 8) enfriando con hielo. El precipitado formado se recogió por filtración y se lavó con agua para dar [4-(benciloxi)-2-metil-1H-benzimidazol-1-il]acetato de etilo (2,65 g) en forma de un sólido de color blanco.

60

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,44 (3H, s), 4,17 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,15 (2H, s), 5,32 (2H, s), 6,7-6,8 (1H, m), 7,0-7,1 (2H, m), 7,3-7,6 (5H, m).

65

MS (ESI, m/z): 325 (M+H)⁺.

Preparación 13

- 5 A una disolución de [3-(3-yodopropil) fenoxi]acetato de etilo (2,5 g) en DMF (50 ml) se le añadió (3,3-difenilpropil) amina (1,7 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 8 horas a la misma temperatura. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:MeOH = 100:0-95:5) para dar (3-{3-[(3,3-difenilpropil)amino]propil}fenoxi)acetato de etilo (1,25 g).
- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,79-1,69 (2H, m), 2,23 (2H, dd, J = 7,5, 7,5 Hz), 2,60-2,53 (6H, m), 3,99 (1H, t, J = 7,5 Hz), 4,26 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,59 (2H, s), 6,80-6,69 (3H, m), 7,30-7,15 (11H, m).
MS (ESI, m/z): 432 (M+H)⁺.

- 15 El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 13.

Preparación 13-1

- 4-(4-[(3,3-Difenilpropil)amino]metil)-1,3-oxazol-2-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo
- 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,69 (9H, s), 2,25-2,35 (2H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,76 (2H, s), 4,05 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,13-7,30 (10H, m), 7,38 (1H, dd, J = 7,7, 8,1 Hz), 7,42 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,94 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,28 (1H, d, J = 8,1 Hz).
MS (ESI, m/z): 508 (M+H)⁺.

Preparación 13-2

- [(2-[(3,3-Difenilpropil)amino]metil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]oxi]acetato de etilo.
- 30 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,2-2,35 (2,5H, m), 2,55-2,75 (7H, m), 2,95-3,35 (2,5H, m), 3,9-4,05 (1H, m), 4,25 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,61 (2H, s), 6,52 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,83 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,1, 7,4 Hz), 7,15-7,35 (10H, m).

Preparación 13-3

- {2-[(3,3-Difenilpropil)amino]etil}carbamato de terc-butilo.
- 35 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,45 (9H, s), 2,22 (2H, dt, J = 7,2, 7,8 Hz), 2,56 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,65 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,09-3,20 (2H, m), 4,01 (1H, t, J = 7,8 Hz), 4,82-4,91 (1H, s a), 7,13-7,33 (10H, m).
MS (ESI, m/z): 355 (M+H)⁺.

Preparación 13-4

- (5-{3-[(3,3-Difenilpropil)amino]propil}-2-fluorofenoxi)acetato de etilo.
- 40 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,28 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,70 (2H, m), 2,23(2H, c, J = 7, 2 Hz), 2,48-2,60 (6H, m), 3,99 (1H, t, J = 7,7 Hz), 4,25 (2H, c, J = 7,4 Hz), 6,66 (2H, s), 6,68-6,76 (2H, m), 6,92-7,02 (1H, m), 7,13-7,32 (10H, m).
MS (ESI, m/z): 450 (M+H)⁺.
- 45

Preparación 13-5

- 3-{3-[(3,3-Difenilpropil)amino]propil}-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo.
- 50 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,66 (9H, s), 1,78-1,92 (2H, m), 2,20-2,30 (2H, m), 2,5-2,8 (6H, m), 4,0 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,1-7,4 (13H, m), 7,49 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,06-8,16 (1H, m).
MS (ESI, m/z): 469 (M+H)⁺.

Preparación 13-6

- 4-[(1E)-3-[(3,3-Difenilpropil)amino]-1-propen-1-il]-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo.
- 55 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,67 (9H, s), 3,4-2,26 (2H, m), 2,67 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,42 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,04 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,41-6,31 (1H, m), 6,71 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,80 (1H, d, J = 15,5 Hz), 7,32-7,14 (12H, m), 7,60 (1H, d, J = 3,5 Hz), 8,05-8,03 (1H, m).
MS (ESI, m/z): 467 (M+H)⁺.
- 60

Preparación 13-7

- N-{3-[2-(Benciloxi)fenil]propil}-3,3-difenil-1-propanamina.
- 65 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,81-1,71 (2H, m), 2,21-2,14 (2H, m), 2,59-2,49 (4H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,95 (1H, t, J = 7,5 Hz), 5,06 (2H, s), 6,91-6,86 (2H, m), 7,43-7,11 (16H, m), 8,01 (1H, s).

MS (ESI, m/z): 436 (M+H)⁺.

Preparación 14

- 5 A una mezcla de N-[2-amino-6-(benciloxi)fenil]acetamida (2,95 g) y bromoacetato de etilo (2,11 g) en DMF (29,5 ml) se le añadió yoduro sódico (1,73 g) y K₂CO₃ (1,91 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C durante 6 horas. Después de un periodo de enfriamiento, se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción. El precipitado formado se recogió mediante filtración y se lavó con agua y se recristalizó en disolvente (EtOAc y n-hexano) para dar N-[2-acetamido-3-(benciloxi)fenil]glicinato de etilo (2,86 g) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,02 (3H, s), 3,89 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,04 (2H, s a), 5,32 (1H, t, J = 5,9 Hz), 6,11 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,37 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,98 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,2-7,5 (5H, m), 8,83 (1H, s a).
- MS (ESI, m/z): 365 (M+Na)⁺.

15 Preparación 15

- A una disolución de {3-[[2-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]etil]amino]metil]fenoxi}acetato de etilo (90 mg) en EtOH (3 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (326 mg) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Y después la mezcla de reacción se evaporó al vacío y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:MeOH = 20:1) para dar {3-[[2-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]etil](metil)amino]metil]fenoxi}acetato de etilo (61,9 mg) en forma de un aceite incoloro.
- 20 MS (ESI, m/z): 511 (M+H)⁺.

25

Preparación 16

- A una disolución de hidrocloreto de 1-(2-aminoetil)-5-(difenilmetil)piridin-2(1H)-ona (350 mg), (3-formil-fenoxi)acetato de etilo (214 mg) y TEA (114 mg) en DCM (10 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (326 mg) a la temperatura de un baño de hielo y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Y después la mezcla de reacción se repartió entre DCM y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:MeOH = 99:1-90:10) para dar {3-[[2-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]etil]amino]metil]fenoxi}acetato de etilo (321 mg).
- 30 MS (ESI, m/z): 497 (M+H)⁺.

35

Preparación 17

- En una atmósfera de gas inerte, a una disolución de 4-{3-[3-(2-oxo-4,5-difenil-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)propil]fenoxi}butanoato de etilo (100 mg) en DMF (2 ml) se le añadió NaH en porciones (en aceite mineral al 60%, 9 mg) a una temperatura enfriada con hielo. Después de 1,5 horas, se añadió gota a gota yodometano (35 mg) en DMF (0,2 ml) a la solución a temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. La mezcla resultante se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 1:1) para dar un 4-{3-[3-(3-metil-2-oxo-4,5-difenil-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)propil] fenoxi}butanoato de etilo (71 mg) en forma de un aceite incoloro.
- 40 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,77-1,85 (2H, m), 2,05-2,12 (2H, m), 2,46-2,52 (4H, m), 3,25 (3H, s), 3,75 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,94 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,14 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,57-6,68 (3H, m), 7,08-7,15 (5H, m), 7,23-7,30 (6H, m).
- 45 MS (ESI, m/z): 499 (M+H)⁺.

50

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del [Ejemplo 177](#).

Preparación 18-1

- 55 (4-Nitro-1H-indol-1-il)acetato de etilo.
- RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1:29 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,25 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,95 (2H, s), 7,20-7,40 (3H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,19 (1H, d, J = 7,3 Hz).
- MS (ESI, m/z): 249 (M+H)⁺.

60

Preparación 18-2

- (4-[[Terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1H-indol-1-il)acetato de etilo.
- 65 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 0,23 (6H, s), 1,05 (9H, s), 1,25 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,20 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,80 (2H, s), 6,53 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,59 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,98 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz).

MS (ESI, m/z): 334 (M+H)⁺.

Preparación 19

- 5 A una disolución de 3-(3-hidroxipropil)fenol (100 g) en MeCN (750 ml) se le añadió K₂CO₃ (109 g) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota bromoacetato de etilo (87,4 ml) a la mezcla a 0 °C durante 30 minutos y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y a 60 °C durante 7 horas. Se añadió agua (800 ml) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (1 l) dos veces. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 1:1) para producir [3-(3-hidroxipropil)fenoxi]acetato de etilo (121 g) en forma de un aceite incoloro.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,82-1,93 (2H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,9 Hz), 3,67 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,27 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,61 (2H, s), 6,72 (1H, dd, J = 2,0, 7,9 Hz), 6,77-6,80 (1H, m), 6,84 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,20 (1H, t, J = 7,9 Hz).

- 15 MS (ESI, m/z): 239 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 19.

Preparación 19-1

- 20 {3-[(1E)-3-Hidroxi-1-propen-1-il]fenoxi}acetato de etilo.
RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,31 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,33-4,25 (4H, m), 4,63 (2H, s), 6,35 (1H, dt, J = 15,8, 5,5 Hz), 6,58 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,81-6,78 (1H, m), 6,95 (1H, s), 7,03 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,0 Hz).

Preparación 19-2

[2-(3-Hidroxipropil)fenoxi]acetato de etilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,32 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,93-1,84 (2H, m), 2,84 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,60 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,30 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,63 (2H, s), 6,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,99-6,94 (1H, m), 7,21-7,15 (2H, m).

- 30 MS (ESI, m/z): 239 (M+H)⁺.

Preparación 19-3

[3-(4-Hidroxibutil)fenoxi]acetato de etilo.

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,72-1,56 (4H, m), 2,62 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,67-3,64 (2H, m), 4,28 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,61 (2H, s), 6,84-6,70 (3H, m), 7,20 (1H, t, J = 7,5 Hz).

MS (ESI, m/z): 275 (M+Na)⁺.

Preparación 19-4

- 40 {[2-(Hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]oxi}acetato de etilo.
RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,6-2,85 (3H, m), 3,00-3,20 (2H, m), 3,55-3,75 (2H, m), 9,26 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,62 (2H, s), 6,53 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,86 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,1, 7,4 Hz).

Preparación 19-5

[2-Fluoro-5-(3-hidroxipropil)fenoxi]acetato de etilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,24-1,38 (4H, m), 1,78-1,90 (2H, m), 2,65 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,65 (2H, dt, J = 6,2,5,2 Hz), 4,27 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,68 (2H, s), 6,73-6,82 (2H, m), 6,93-7,06 (1H, m).

- 50 MS (ESI, m/z): 257 (M+H)⁺.

Preparación 19-6

[4-Fluoro-3-(3-hidroxipropil)-fenoxi]acetato de etilo.

55 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,6-1,8 (2H, m), 2,5-2,7 (2H, m), 3,3-3,5 (2H, m), 4,16 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,50 (1H, t, J = 5,2 Hz), 4,73 (2H, s), 6,7-7,1 (3H, m).

MS (ESI, m/z): 279 (M+Na)⁺.

Preparación 19-7

- 60 4-[3-(3-Hidroxipropil)fenoxi]butanoato de etilo.
RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,47 (1H, s), 1,85-1,92 (2H, m), 2,05-2,14 (2H, m), 2,51 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,68 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,67 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,99 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,15 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,71-6,80 (3H, m), 7,19 (1H, t, J = 7,8 Hz).

- 65 MS (ESI, m/z): 289 (M+Na)⁺.

Preparación 19-8

4-[4-Fluoro-3-(3-hidroxiopropil)fenoxi]butanoato de etilo.

- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,18 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,6-1,8 (2H, m), 1,9-2,0 (2H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,5-2,7 (2H, m), 3,3-3,5 (2H, m), 3,93 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,06 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,49 (1H, t, J = 5,1 Hz), 6,7-7,1 (3H, m).
MS (ESI, m/z): 307 (M+Na)⁺.

Preparación 19-9

- 10 4-{3-[(2-Hidroxietil)sulfanil]fenoxi}butanoato de etilo.
MS (ESI, m/z): 307 (M+Na)⁺.

Preparación 19-10

- 15 (3-[[2-(hidroximetil)ciclohexil]metil]fenoxi)-acetato de etilo.
MS (ESI, m/z): 307 (M+H)⁺.

Preparación 20

- 20 A una disolución de (4-hidroxi-1H-indol-1-il)acetato de etilo (160 mg) en DMF (3,5 ml) se le añadió K₂CO₃ (151 mg) y 2-(3-bromopropoxi)tetrahydro-2H-pirano (488 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 15 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una disolución de ácido cítrico al 5%, una disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 80:20-50:50) para dar a {4-[3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propoxi]-1H-indol-1-il}acetato de etilo.

- 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,25 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,56-1,51 (4H, m), 1,85-1,68 (2H, m), 2,21-2,12 (2H, m), 3,53-3,46 (1H, m), 3,69-3,62 (1H, m), 3,90-3,83 (1H, m), 4,03-3,95 (1H, m), 4,23 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,63-4,61 (1H, m), 4,81 (2H, s), 6,56 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,66 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,98 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz).
30 MS (ESI, m/z): 362 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 20.

35 Preparación 20-1

{3-[3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propoxi]fenoxi}acetato de etilo.

- 40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,3-1,8 (6H, m), 1,9-2,0 (2H, m), 3,3-3,5 (2H, m), 3,6-3,8 (2H, m), 4,02 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,16 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,5-4,6 (1H, m), 4,75 (2H, s), 6,4-6,6 (3H, m), 7,17 (1H, t, J = 8,5 Hz).
MS (ESI, m/z): 361 (M+Na)⁺.

Preparación 21

- 45 A una disolución de 3-(3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]propil)fenol (1,78 g) en MeCN (10 ml) se le añadió propiolato de metilo (0,667 ml) y NMM (0,0441 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 97:3) para producir (2E)-3-[3-(3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]propil)fenoxi]-acrilato de metilo (1,80 g) en forma de un aceite incoloro.

- 50 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 0,05 (6H, s), 0,91 (9H, s), 1,78-1,88 (2H, m), 2,69 (2H, t, J = 8,1 Hz), 3,63 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,73 (3H, s), 5,55 (1H, d, J = 12,2 Hz), 6,86-6,91 (2H, m), 7,02 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,27 (1H, dt, J = 1,1, 7,7 Hz), 7,80 (1H, d, J = 12,2 Hz).

Preparación 22

- 55 A una mezcla de 4-fluoro-3-(3-hidroxiopropil)fenol (1,5 g), (2R)-2-cloropropanoato de metilo (1,30 g) en DMSO (7,5 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (3,45 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó sucesivamente con agua (30 ml) dos veces y salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para dar un aceite en bruto. El aceite en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 4:1-2:1) para dar (2S)-2-[4-fluoro-3-(3-hidroxiopropil)fenoxi]propanoato de metilo (1,51 g) en forma de un aceite incoloro.

- 60 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,48 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,6-1,7 (2H, m), 2,5-2,6 (2H, m), 3,3-3,5 (2H, m), 3,67 (3H, s), 4,50 (1H, t, J = 5,2 Hz), 4,93 (1H, c, J = 6,7 Hz), 6,6-7,1 (3H, m).
65 MS (ESI, m/z): 279 (M+Na)⁺.

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 22.

Preparación 22-1

- 5 (2R)-2-[3-(3-Hidroxipropil)fenoxi]propanoato de metilo.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,40-1,52 (1H, m), 1,62 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,84-1,91 (2H, m), 2,64-2,69 (2H, m), 3,61-3,68 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,77 (1H, c, J = 6,8 Hz), 6,67-6,71 (1H, m), 6,74-6,75 (1H, m), 6,81-6,83 (1H, m), 7,18 (1H, t, J = 7,9 Hz).
 MS (ESI, m/z): 261 (M+Na)⁺.

10

Preparación 22-2

- (2S)-2-[3-({2-[3-(Difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]etil}sulfanil)fenoxi]propanoato de metilo.
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,49 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,29 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,65 (3H, s), 4,19 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,01 (1H, c, J = 6,7 Hz), 5,53 (1H, s), 6,71 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,86-6,91 (3H, m), 7,16-7,34 (12H, m).
 MS (ESI, m/z): 523 (M+Na)⁺.

15

Preparación 22-3

- 20 (2S)-2-[3-({2-[5-(Difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]etil}sulfanil)fenoxi]propanoato de metilo.
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,49 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,27 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,65 (3H, s), 3,96 (2H, t, J = 6,6 Hz), 5,03 (1H, c, J = 6,8 Hz), 5,32 (1H, s), 6,37 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,68-6,71 (1H, m), 6,82-6,85 (3H, m), 7,11-7,34 (13H, m).
 MS (ESI, m/z): 522 (M+Na)⁺.

Preparación 22-4

- 25 (2S)-2-[3-(3-Hidroxipropil)fenoxi]propanoato de metilo.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,40-1,53 (1H, m), 1,61 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,83-1,91 (2H, m), 2,64-2,69 (2H, m), 3,61-3,68 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,77 (1H, c, J = 6,8 Hz), 6,65-6,71 (1H, m), 6,74-6,75 (1H, m), 6,81-6,83 (1H, m), 7,18 (1H, t, J = 7,9 Hz).
 MS (ESI, m/z): 261 (M+Na)⁺.

30

Preparación 23

- 35 Una mezcla de metanosulfonato de 2-[3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]metilo (200 mg), 4-(3-hidroxifenoxi)butanoato de etilo (140 mg), K₂CO₃ (93 mg), yoduro sódico (94 mg) y DMF (2 ml) se agitó a 80 °C durante 2 horas. Después de un periodo de enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml) dos veces. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para dar un aceite en bruto. El aceite en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 1:1) para dar 4-(3-{2-[3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]etoxi}fenoxi)butanoato de etilo (87 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,16 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,8-2,0 (2H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,93 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,05 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,2-4,4 (4H, m), 5,53 (1H, s), 6,4-6,6 (3H, m), 6,92 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,1-7,4 (12H, m).
 MS (ESI, m/z): 535 (M+Na)⁺.

45

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 23.

Preparación 23-1

- 50 (4-{2-[5-(Difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]etoxi}-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)acetato de etilo.
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,40 (3H, s), 4,17 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,22 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,49 (2H, t, J = 5,0 Hz), 5,16 (2H, s), 5,33 (1H, s), 6,38 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,56 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,9-7,4 (14H, m).
 MS (ESI, m/z): 522 (M+H)⁺.

Preparación 24

- 60 A una disolución de 5-(difenilmetil)-1-[3-(3-hidroxifenil)propil]piridin-2(1H)-ona (200 mg) en MeCN (3 ml) se le añadió K₂CO₃ (84 mg) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota 2-bromopropanoato de etilo (78 µL) a la mezcla y después la mezcla se agitó a 60 °C durante 14 horas. Se añadió agua a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc=1:1) para producir 2-(3-{3-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)propanoato de etilo (238 mg) en forma de un aceite incoloro.
 MS (ESI, m/z): 518 (M+Na)⁺.

65

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 24.

Preparación 24-1

- 5 (2S)-2-(3-{3-[5-(Difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)propanoato de metilo.
MS (ESI, m/z): 509 (M+Na)⁺.

Preparación 24-2

- 10 (2S)-2-[3-({3-[3-(Difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propil}sulfanil)fenoxi]propanoato de metilo.
MS (ESI, m/z): 515 (M+H)⁺.

Preparación 24-3

- 15 [3-({3-[3-(Difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propil}sulfanil)fenoxi]acetato de etilo.
MS (ESI, m/z): 515 (M+H)⁺.

Preparación 24-4

- 20 (2S)-2-[3-(4-Hidroxibutil)fenoxi]propanoato de metilo.
MS (ESI, m/z): 275 (M+Na)⁺.

Preparación 24-5

- 25 2-[3-({3-[5-(Difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}sulfanil)fenoxi]propanoato de etilo.
MS (ESI, m/z): 550 (M+Na)⁺.

Preparación 24-6

- 30 [3-({3-[5-(Difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}sulfanil)fenoxi]acetato de etilo.
MS (ESI, m/z): 536 (M+Na)⁺.

Preparación 24-7

- 35 (2R)-2-(3-{3-[5-(Difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)propanoato de metilo.
MS (ESI, m/z): 504 (M+Na)⁺.

Preparación 24-8

- 40 4-[3-({2-[3-(Difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]etil}sulfanil)fenoxi]butanoato de etilo.
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,16 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,91-1,98 (2H, m), 2,43 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,29-3,33 (2H, m), 3,97 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,05 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,19 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,52 (1H, s), 6,75 (1H, dd, J = 8,2, 2,4 Hz), 6,84-6,90 (3H, m), 7,16-7,33 (12H, m).
MS (ESI, m/z): 551 (M+Na)⁺.

45

Preparación 24-9

- 4-[3-({2-[5-(Difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]etil}sulfanil)fenoxi]butanoato de etilo.
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,16 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,91-1,98 (2H, m), 2,43 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,28 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,95-3,99 (4H, m), 4,05 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,31 (1H, s), 6,36 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,72-6,86 (3H, m), 7,10-7,33 (13H, m).
MS (ESI, m/z): 550 (M+Na)⁺.

55

Preparación 24-10

(3-{3-[5-(Difenilmetil)-2-oxopiperidin-1-il]propil}fenoxi)acetato de etilo.
MS (ESI, m/z): 508 (M+Na)⁺.

Preparación 24-11

- 60 4-{3-[(2-Hidroxietil)sulfanil]fenoxi}butanoato de etilo.
MS (ESI, m/z): 307 (M+Na)⁺.

Preparación 24-12

- 65 (2S)-2-(3-{3-[(tetrahydro-2H-piran-2-ilo)propil}sulfanil]fenoxi)propanoato de metilo.

MS (ESI, m/z): 377 (M+Na)⁺.

Preparación 25

- 5 A una disolución de 3-hidroxitiofenol (222 mg) en DMF (15 ml) se le añadió K₂CO₃ (243 mg) y metanosulfonato de 3-[5-(difenil-metil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propilo (700 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 7 horas. Se añadió agua a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 1:1) para producir 5-(difenilmetil)-1-{3-[(3-hidroxifenil)sulfanil]propil}piridin-2(1H)-ona (610 mg) en forma de un aceite incoloro.
- 10 MS (ESI, m/z): 450 (M+Na)⁺.

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 25.

15 Preparación 25-1

6-(Difenilmetil)-2-{3-[(3-hidroxifenil)sulfanil]propil}piridazin-3(2H)-ona.
MS (ESI, m/z): 451 (M+Na)⁺.

20 Preparación 25-2

5-(Difenilmetil)-1-{2-[(3-hidroxifenil)sulfanil]etil}piridin-2(1H)-ona.
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 3,23 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,95 (2H, t, J = 6,5 Hz), 5,32 (1H, s), 6,36 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,58-6,71 (3H, m), 7,04-7,33 (13H, m), 9,54 (1H, s).

25 MS (ESI, m/z): 436 (M+Na)⁺.

Preparación 25-3

- 4-[(3-metoxifenil)sulfanil]butanoato de etilo.
- 30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,17 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,81 (2H, tt, J = 7,2, 7,2 Hz), 2,43 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,98 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,75 (3H, s), 4,05 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,73-6,76 (1H, m), 6,86-6,89 (2H, m), 7,23 (1H, dd, J = 7,9, 8,0 Hz).
- MS (ESI, m/z): 277 (M+Na)⁺.

Preparación 25-4

- 35 3-[[3-(Tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propil]sulfanil]fenol.
MS (ESI, m/z): 291 (M+Na)⁺.

Preparación 25-5

- 40 3-[(2-Hidroxietil)sulfanil]fenol.
MS (ESI, m/z): 169 (M-H)⁻.

Preparación 26

- 45 A una disolución de 5-(difenilmetil)-1-(2-hidroxietil)piridin-2(1H)-ona (300 mg) en tolueno (4,0 ml) se le añadió 1,1'-azobis(N,N-dimetilformamida) (203 mg) y tributilfosfina (291 μL) a temperatura ambiente. Y después se le añadió a la mezcla una disolución de 4-[(3-hidroxifenil)sulfanil]butanoato de etilo (378 mg) en tolueno (2,0 ml) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml). La mezcla se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para dar un aceite en bruto. El aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 4:1-1:1) para dar 4-[(3-{2-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]etoxi}fenil)sulfanil]butanoato de etilo (436 mg) en forma de un aceite incoloro.
- 50 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ : 1,15 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,79 (2H, tt, J = 7,2, 7,2 Hz), 2,42 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,96 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,03 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,17 (4H, s)', 5,37 (1H, s), 6,38 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,60 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,74 (1H, s), 6,90 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,12-7,34 (13H, m).
- 55 MS (ESI, m/z): 550 (M+Na)⁺.

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 26.

60 Preparación 26-1

- 4-[(3-{2-[3-(Difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]etoxi}fenil)sulfanil]butanoato de etilo.
- 65 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,15 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,79 (2H, tt, J = 7,2, 7,2 Hz), 2,41 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,97 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,03 (2H, c, J = 7,2 Hz), 5,53 (1H, s), 6,67 (1H, dd, J = 2,3, 8,1 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 1,7, 2,0 Hz), 6,89-6,93 (2H, m), 7,16-7,34 (12H, m).

MS (ESI, m/z): 551 (M+Na)⁺.

Preparación 27

- 5 A una mezcla de 6-(difenilmetil)-2-(2-hidroxi-etil)piridazin-3(2H)-ona (100 mg), 3-sulfanilfenol (33,3 µl), 1,1-azobis(N,N-dimetilformamida) (62 mg) y tolueno (2,0 ml) se le añadió tributilfosfina (89 µl) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para dar a un aceite en bruto. El aceite en bruto se purificó por cromatografía en capa fina (n-hexano:EtOAc = 1:1) para dar 6-(difenilmetil)-2-[(3-hidroxifenil)sulfanil]etilpiridazin-3(2H)-ona (86 mg) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 3,26 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,19 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,53 (1H, s), 6,61 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 6,70-6,74 (2H, m), 6,89 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 7,9, 7,9 Hz), 7,21-7,33 (11H, m), 9,55 (1H, s).
MS (ESI, m/z): 437 (M+Na)⁺.

15 Preparación 28

- A una mezcla de (4-hidroxi-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)acetato de etilo (476 mg), 5-[bis(4-fluorofenil)metil]-1-(2-hidroxi-etil)piridin-2(1H)-ona (694 mg), 1,1'-azobis(N,N-dimetilformamida) (385 mg) y tolueno (9,5 ml) se le añadió tributilfosfina (452 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una mezcla de EtOAc (50 ml) y THF (20 ml), y se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para dar un aceite en bruto. El aceite en bruto se cristalizó en un disolvente (EtOAc y n-hexano) para dar [4-(2-{5-[bis(4-fluorofenil)metil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]etoxi}-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)acetato de etilo (1,07 g) en forma de un sólido de color blanco.
- 20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,39 (3H, s), 4,16 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,23 (2H, t, J = 4,8 Hz), 4,47 (2H, t, J = 4,8 Hz), 5,17 (2H, s), 5,38 (1H, s a), 6,39 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,57 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,0-7,3 (12H, m).
MS (ESI, m/z): 558 (M+H)⁺.

Preparación 29

- 30 A una disolución de 4-formil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (812 mg) en THF (8 ml) se le añadió (trifenilfosforaniliden)acetato de etilo (1,15 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 7 horas a la misma temperatura. La mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío.
- 35 El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 90:10-70:30) para dar 4-[(1E)-3-etoxi-3-oxo-1-propen-1-il]-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo.
RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,36 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,68 (9H, s), 4,30 (2H, c, J = 7, 0 Hz), 6,57 (1H, d, J = 15,0 Hz), 6,86 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,32 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,50 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,69 (1H, d, J = 3,5 Hz), 8,06 (1H, d, J = 15,0 Hz), 8,21 (1H, d, J = 7,5 Hz).
40 MS (ESI, m/z): 316 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 29.

Preparación 29-1

- 45 4-[(1E)-3-Metoxi-3-oxo-1-propen-1-il]-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo.
RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,68 (9H, s), 3,84 (3H, s), 6,57 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,85 (1H, d, J = 4,1 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 8,2, 7,5 Hz), 7,50 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,69 (1H, d, J = 4,1 Hz), 8,08 (1H, d, J = 16,0 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,2 Hz).
MS (ESI, m/z): 302 (M+H)⁺.

Preparación 29-2

- (2E)-3-[3-(Benciloxi)-4-fluorofenil]acrilato de metilo.
55 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 3,8 (3H, s), 5,17 (2H, s), 6,29 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,06-7,18 (3H, m), 7,30-7,50 (5H, m), 7,59 (1H, d, J = 16,1 Hz).

Preparación 29-3

- (2E)-3-(2-Fluoro-5-metoxifenil)acrilato de etilo.
60 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,79 (3H, s), 4,21 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,76 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,0-7,5 (3H, m), 7,67 (1H, d, J = 16,1 Hz).
MS (ESI, m/z): 247 (M+Na)⁺.

Preparación 30

5 A una disolución de (3-bromofenoxi)acetato de etilo (488 mg) en DME (10 ml) se le añadió ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico (429 mg), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (77 mg) y una disolución acuosa de Na₂CO₃ 2M (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 7 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:MeOH = 100:0-97:3) para dar {3'-(hidroximetil)-3-bifenilil]oxi}acetato de etilo.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,31 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,74 (1H, t, J = 6,0 Hz), 4,29 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,68 (2H, s), 4,77 (2H, d, J = 5,5 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,16 (1H, s), 7,25-7,22 (1H, m), 7,39-7,34 (2H, m), 7,43 (1H, dd, J = 7,5, 7,5 Hz), 7,50 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,58 (1H, s).

Preparación 31

15 A una disolución de (6-bromopiridin-2-il)metanol (811 mg) en DME (20 ml) se le añadió Pd(PPh₃)₄ (453 mg) a temperatura ambiente en atmósfera de gas N₂. Después de agitar durante 20 minutos, se añadió [3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]acetato de etilo (1,20 g) y una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ 2M (5,88 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 7 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (40 ml) y agua. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y después salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 10:1) para dar {3-[6-(hidroximetil)piridin-2-il]fenoxi}acetato de etilo (297 mg) en forma de un aceite incoloro.

20 MS (ESI, m/z): 288 (M+H)⁺.

Preparación 32

25 Una mezcla de {3-[3-(5-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)propil]fenoxi}acetato de etilo (187,5 mg), ácido 2-bifenilborónico (104 mg), Na₂CO₃ (504 mg), Pd(PPh₃)₄ (27 mg), agua (4 ml) y tolueno (8 ml) se agitaron en atmósfera de gas N₂ a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con una disolución de cloruro sódico acuoso al 5% y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 70:30-50:50) para dar {3-[3-(5-bifenil-2-il-2-oxopiridin-1(2H)-il)propil]fenoxi}acetato de etilo (184 mg) en forma de un aceite incoloro.

30 MS (ESI, m/z): 490 (M+Na)⁺.

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 32.

Preparación 32-1

40 [3-(3-{2-Oxo-5-[2-(3-tienil)fenil]piridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acetato de etilo.
MS (ESI, m/z): 496 (M+Na)⁺.

Preparación 32-2

45 (3-{3-[2-Oxo-5-(2-fenoxifenil)piridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acetato de etilo.
MS (ESI, m/z): 506 (M+Na)⁺.

Preparación 32-3

50 (3-{3-[5-(3'-Metilbifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acetato de etilo.
MS (ESI, m/z): 504 (M+Na)⁺.

Preparación 32-4

55 (3-{3-[5-(4'-Metoxibifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acetato de etilo.
MS (ESI, m/z): 520 (M+Na)⁺.

Preparación 32-5

60 (3-{3-[5-(3',4'-Dimetilbifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acetato de etilo.
MS (ESI, m/z): 518 (M+Na)⁺.

Preparación 32-6

65 8-[2-(6-Metoxipiridin-3-il)fenil]quinolina.

MS (ESI, m/z): 313 (M+H)⁺.

Preparación 32-7

- 5 (3-{3-[5-(2',5'-Dimetilbifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acetato de etilo.
MS (ESI, m/z): 518 (M+Na)⁺.

Preparación 32-8

- 10 (3-{3-[5-(2',3'-Dimetilbifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acetato de etilo.
MS (ESI, m/z): 518 (M+Na)⁺.

Preparación 32-9

- 15 (3-{3-[5-(2',4'-Dimetilbifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acetato de etilo.
MS (ESI, m/z): 518 (M+Na)⁺.

Preparación 32-10

- 20 (3-{3-[5-(2'-Metilbifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acetato de etilo.
MS (ESI, m/z): 504 (M+Na)⁺.

Preparación 32-11

- 25 [3-{3-[5-[2-(1-Naftil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi]acetato de etilo.
MS (ESI, m/z): 518 (M+H)⁺.

Preparación 32-12

- 30 (3-{3-[5-(3',5'-Dimetilbifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acetato de etilo.
MS (ESI, m/z): 496 (M+H)⁺.

Preparación 32-13

- 35 (3-{3-[5-(4'-Terc-butilbifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acetato de etilo.
MS (ESI, m/z): 546 (M+Na)⁺.

Preparación 32-14

- 40 (3-{3-[5-(4'-Fluorobifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acetato de etilo.
MS (ESI, m/z): 508 (M+Na)⁺.

Preparación 32-15

- 45 2-Metoxi-5-(2'-metilbifenil-2-il)piridina.
MS (ESI, m/z): 276 (M+H)⁺.

Preparación 32-16

- 50 5-(2-Bromofenil)-2-metoxipiridina.
MS (ESI, m/z): 264, 266 (M+H)⁺.

Preparación 32-17

- 55 (3-{3-[5-(4'-Metilbifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acetato de etilo.
MS (ESI, m/z): 482 (M+H)⁺.

Preparación 32-18

- 60 (3-{3-[5-(4'-Clorobifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acetato de etilo.
MS (ESI, m/z): 524 (M+Na)⁺.

Preparación 33

- 65 Una mezcla de (3-{3-[5-(2-bromofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acetato de etilo (235 mg), ácido (2-metoxifenil)borónico (114 mg), Na₂CO₃ (159 mg), Pd(PPh₃)₄ (29 mg) en tolueno (8 ml) y agua (4 ml) se agitó en

atmósfera de gas N₂ a 98 °C durante 30 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. La fase acuosa de la mezcla de reacción se acidificó con una disolución acuosa de HCl 1M y se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. Se combinaron el filtrado y el residuo del primer extracto y se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en EtOH (20 ml). Se añadió a la disolución H₂SO₄ concentrado (1,5 ml) a temperatura ambiente y se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 60:40) para producir (3-{3-[5-(2'-metoxibifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acetato de etilo (75 mg) en forma de un aceite incoloro.
MS (ESI, m/z): 520 (M+Na)⁺.

Preparación 34

Una mezcla de (3-{3-[5-(2-bromofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acetato de etilo (255 mg), ácido (2,6-dimetilfenil)borónico (122 mg), 2'-(diclohexilfosfino)-N,N-dimetilbifenil-2-amina (26 mg), fosfato tripotásico (345 mg) acetato de paladio (II) (4 mg) en tolueno (10 ml) se agitó en atmósfera de gas N₂ a 100 °C durante 40 horas y se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió 2'-(diclohexilfosfino)-N,N-dimetilbifenil-2-amina (26 mg), ácido (2,6-dimetilfenil) borónico (50 mg) acetato de paladio (II) (4 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de gas N₂ a 100 °C durante 60 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con una disolución acuosa de HCl 1M y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en EtOH (10 ml). Se añadió a la disolución H₂SO₄ concentrado (1,5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 70:30) para dar (3-{3-[5-(2',6'-dimetilbifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acetato de etilo (55,1 mg) en forma de un aceite incoloro.
MS (ESI, m/z): 518 (M+Na)⁺.

Preparación 35

A una disolución de 1-(2-aminoetil)-5-(difenilmetil)-2(1H)-piridinona (75,0 mg), una mezcla de ácido indol-4-carboxílico (39,7 mg), HOBt (36,6 mg) y DMF (3,0 ml) se le añadió WSCD-HCl (52,0 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. La mezcla resultante se diluyó con agua (10,0 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de HCl 1M, una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (cloroformo:MeOH = 90:10) para producir N-{2-[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]etil}-1H-indol-4-carboxamida (65 mg) en forma de un polvo amorfo de color amarillo.
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,83 (2H, dt, J = 5,1, 5,8 Hz), 4,21 (2H, t, J = 5,8 Hz), 5,16 (1H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,85 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,97-7,04 (4H, m), 7,15-7,28 (10H, m), 7,31 (1H, t, J = 2,8 Hz), 7,46 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,41-8,48 (1H, s a).
MS (ESI, m/z): 448 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 35.

Preparación 35-1

N-{2-[Benzoil(3,3-difenilpropil)amino]etil}-1H-indol-4-carboxamida.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,24-2,37 (2H, m), 3,20-3,30 (2H, m), 3,64-3,72 (1H, m), 3,76-3,90 (2H, m), 6,98-7,40 (21H, m), 7,48-7,57 (2H, m), 8,38-8,47 (1H, s a).
MS (ESI, m/z): 502 (M+H)⁺.

Preparación 35-2

3-[(2-[Benzoil(3,3-difenilpropil)amino]etil)amino]carbonil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,20 (9H, s), 2,24-2,36 (2H, m), 3,20-3,30 (2H, m), 3,64-3,88 (5H, m), 6,96-7,40 (17H, m), 8,04-8,24 (3H, m).
MS (ESI, m/z): 602 (M+H)⁺.

Preparación 35-3

4-[(2-[5-(Difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]etil)amino]carbonil-1-indolincarboxilato de terc-butilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,56 (9H, s), 3,31-3,40 (2H, m), 3,67-3,75 (2H, m), 3,90-4,00 (2H, m), 4,12-4,19 (2H, m), 5,22 (1H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,80 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,03-7,13 (5H, m), 7,15-7,32 (9H, m), 7,38-7,45 (1H, s a).
MS (ESI, m/z): 550 (M+H)⁺.

Preparación 35-4

4-[(2-[(Benzoil(3,3-difenilpropil)amino)etil]amino)carbonil]-1-indolincarboxilato de terc-butilo.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,56 (9H, s), 2,23-2,34 (2H, m), 3,18-3,27 (2H, m), 3,36-3,45 (2H, m), 3,63-3,72 (3H, m), 3,75-3,83 (2H, m), 3,92-4,01 (2H, m), 6,98-7,05 (4H, m), 7,10-7,40 (14H, m).
MS (ESI, m/z): 604 (M+H)⁺.

Preparación 35-5

- 10 Acetato de 3-[(2-[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]etil]amino)carbonil]fenilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,31 (3H, s), 3,68-3,77 (2H, m), 4,13-4,20 (2H, m), 5,23 (1H, s), 6,57 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,78 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,03-7,11 (4H, m), 7,18-7,34 (8H, m), 7,43 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,59 (1H, s), 7,64 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,85-7,90 (1H, s a).
MS (ESI, m/z): 467 (M+H)⁺.

15

Preparación 36

A una disolución de 3-hidroxibencilamina (40,0 mg), 5-(difenilmetil)-1-carboxilmetil-2(1H)-piridinona (103,7 mg) y HOBT (48,3 mg) en DMF (1,6 ml) se le añadió WSCD-HCl (68,5 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 horas. La mezcla resultante se diluyó con agua (10,0 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de HCl 1M, una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (cloroformo:MeOH = 9:1) para producir 2-[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]-N-(3-hidroxibencil)acetamida (137 mg) en forma de un polvo amorfo blanquecino.

- 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 4,32 (2H, d, J = 5,1 Hz), 4,63 (2H, s), 5,28 (1H, s), 6,33 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,47 (1H, s), 6,64 (1H, dd, J = 1,8, 8,3 Hz), 6,67 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,95 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,06 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,13-7,22 (5H, m), 7,25-7,38 (6H, m), 7,53-7,63 (1H, a), 8,15 (1H, t, J = 4,8 Hz).
MS (ESI, m/z): 425 (M+H)⁺.

Preparación 37

A una disolución de hidrocloreuro (2S)-2-amino-3-hidroxiopropanoato de metilo (1,25 g), ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-1H-indol-4-carboxílico (2,10 g) y N-etil-N-isopropil-2-propanamina (2,94 ml) en DMF (25,0 ml) se le añadió gota a gota DPPA (1,91 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla resultante se diluyó con agua (50,0 ml) y se extrajo con EtOAc (75 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de HCl 1M, una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:MeOH = 99:1) para producir 4-([(1S)-1-(hidroximetil)-2-metoxi-2-oxoetil]amino)carbonil]-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (2,12 g) en forma de un jarabe incoloro.

- 40 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,68 (9H, s), 2,56-2,63 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,08-4,15 (2H, m), 4,93-4,99 (1H, m), 7,10-7,17 (1H, m), 7,14 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 7,5, 8,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,70 (1H, d, J = 3,5 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,0 Hz).
MS (ESI, m/z): 363 (M+H)⁺.

- 45 El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 193.

Preparación 38-1

(3-{3-[(3,3-Difenilpropil)(2-tienilcarbonil)amino]propil}fenoxi)acetato de etilo.

- 50 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,62-1,92 (2H, m), 2,35-2,55 (4H, m), 3,37-3,47 (5H, m), 4,27 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,59, 4,63 (2H, s), 6,72-6,90 (3H, m), 6,90-7,38 (13H, m), 8,52-8,53 (1H, m).
MS (ESI, m/z): 564 (M+Na)⁺.

Preparación 38-2

(3-{3-[(3,3-Difenilpropil)(3-tienilcarbonil)amino]propil}fenoxi)acetato de etilo.

- 55 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,70-1,95 (2H, m), 2,20-2,70 (4H, m), 3,15-4,10 (5H, m), 4,27 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,59, 4,61 (2H, s), 6,50-6,90 (3H, m), 7,00-7,35 (14H, m).
MS (ESI, m/z): 564 (M+Na)⁺.

60

Preparación 38-3

(3-{3-[(3-Acetamidobenzoil)(3,3-difenilpropil)amino]propil}fenoxi)acetato de etilo.

- 65 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,31 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,71-1,89 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,32-4,00 (9H, m), 4,29 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,58, 4,60 (2H, s), 6,52-8,26 (19H, m).

MS (ESI, m/z): 593 (M+H)⁺.

Preparación 38-4

- 5 [3-(3-((3,3-Difenilpropil){3-(metilsulfonyl)benzoil}amino)propil)fenoxi]acetato de etilo.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,72-1,74 (1H, m), 1,95-1,97 (1H, m), 2,18-2,20 (1H, m), 2,34-2,36 (1H, m), 2,42-2,44 (1H, m), 2,64-2,67 (1H, m), 3,01 (3H, s), 3,03-3,09 (2H, m), 3,42-3,55 (2H, m), 3,63-4,05 (1H, m), 4,27 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,57, 4,61 (2H, s), 6,57-6,85 (3H, m), 7,00-7,02 (2H, m), 7,10-7,29 (9H, m), 7,46-7,55 (2H, m), 7,85-7,94 (2H, m).
- 10 MS (ESI, m/z): 614 (M+H)⁺.

Preparación 38-5

- 15 (3-(3-((3,3-Difenilpropil){3-((metilsulfonyl)amino)benzoil}amino)propil)fenoxi)acetato de etilo.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,65-1,72 (1H, m), 1,90-1,95 (1H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 2,34-2,42 (2H, m), 2,62-2,64 (1H, m), 2,90, 2,94 (3H, s), 3,03-3,09 (2H, m), 3,39-3,52 (2H, m), 3,60-4,05 (1H, m), 4,25-4,31 (2H, m), 4,57-4,60 (2H, m), 6,51-6,78 (3H, m), 7,00-7,41 (16H, m).
 MS (ESI, m/z): 629 (M+H)⁺.

20 Preparación 38-6

- [3-(3-((3-(Aminosulfonyl)benzoil){3,3-difenilpropil)amino)propil)fenoxi]acetato de etilo.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,65-1,70 (1H, m), 1,92-1,96 (1H, m), 2,16-2,18 (1H, m), 2,32-2,43, (2H, m), 2,63-2,66 (1H, m), 3,00-3,10 (2H, m), 3,41-4,05 (3H, m), 4,24-4,29 (2H, m), 4,56,4,59 (2H, s), 6,46-6,84 (3H, m), 7,00-7,48 (15H, m), 7,75-7,87 (2H, m).
 MS (ESI, m/z): 615 (M+H)⁺.

Preparación 38-7

- 30 3-((3,3-Difenilpropil){3-((2-etoxi-2-oxoetoxi)fenil)propil)carbamoil]benzoato de metilo.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,72-1,96 (2H, m), 2,18-2,67 (4H, m), 3,10-3,20 (2H, m), 3,43-3,63 (3H, m), 3,93 (3H, s), 4,27 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,56, 4,61 (2H, s), 6,56-6,85 (3H, m), 6,98-7,00 (2H, m), 7,11-7,45 (11H, m), 7,95-8,05 (2H, m).
 MS (ESI, m/z): 594 (M+H)⁺.

35

Preparación 38-8

- 40 [3-(3-((3,3-Difenilpropil){5-metilisoxazol-3-il)carbonil}amino)propil)fenoxi]acetato de etilo.
 MS (ESI, m/z): 563 (M+Na)⁺.

Preparación 38-9

- 45 (3-(3-((4-Carbamoilbenzoil){3,3-difenilpropil)amino)propil)fenoxi)acetato de etilo.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,68-1,72 (1H, m), 1,92-1,95 (1H, m), 2,16-2,17 (1H, m), 2,32-2,44 (2H, m), 2,62-2,66 (1H, m), 3,05-3,11 (2H, m), 3,41-4,00 (3H, m), 4,27 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,56, 4,60 (2H, s), 6,51-6,84 (3H, m), 6,98-7,30 (15H, m), 7,72-7,74 (2H, m).
 MS (ESI, m/z): 601 (M+Na)⁺.

Preparación 38-10

- 50 [3-(3-((4-(Benciloxi)benzoil){3,3-difenilpropil)amino)propil)fenoxi]acetato de etilo.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,65-1,94 (2H, m), 2,15-2,65 (4H, m), 3,10-4,00 (5H, m), 4,26 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,58 (2H, s), 5,08 (2H, s), 6,55-6,95 (5H, m), 7,00-7,46 (18H, m).
 MS (ESI, m/z): 664 (M+Na)⁺.

55

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 194.

Preparación 39-1

- 60 4-(4-((Benzoil{3,3-difenilpropil)amino}metil)-1,3-oxazol-2-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,70 (9H, s), 2,39-2,55 (2H, a), 3,31-3,40 (1H, a), 3,48-3,57 (1H, m), 3,69-3,78 (1H, m), 4,35-4,41 (1H, m), 4,70-4,75 (1H, m), 7,02-7,45 (16H, m), 7,60-7,78 (3H, m), 7,88-7,97 (1H, m), 8,30 (1H, d, J = 8,2 Hz).
 MS (ESI, m/z): 612 (M+H)⁺.

65

Preparación 39-2

{2-[Benzoil(3,3-difenilpropil)amino]etil}carbamato de terc-butilo.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,42 (9H, s), 2,20-2,31 (2H, m), 3,15-3,24 (2H, m), 3,35-3,43 (2H, m), 3,58-3,68 (2H, m), 5,03-5,11 (1H, a), 6,98-7,40 (15H, m).
MS (ESI, m/z): 459 (M+H)⁺.

Preparación 39-3

- 10 3-{3-[Benzoil(3,3-difenilpropil)amino]propil}-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,67 (9H, s), 1,73-1,88 (1H, m), 1,96-2,10 (1H, m), 2,12-2,28 (1H, m), 2,33-2,51 (2H, m), 2,66-2,81 (1H, m), 3,09-3,29 (2H, m), 3,37-3,50 (1H, m), 3,51-3,68 (1,5H, m), 3,91-4,06 (0,5H, m), 6,85-7,05 (2H, m), 7,05-7,6 (17H, m), 8,05-8,2 (1H, m).
MS (ESI, m/z): 573 (M+H)⁺.

15

Preparación 39-4

4-{(1E)-3-[Benzoil(3,3-difenilpropil)amino]-1-propen-1-il}-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo.

- 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,68 (9H, s), 2,52-2,29 (2H, m), 3,24-3,22 (1H, m), 3,53-3,52 (1H, m), 4,01-3,99 (2H, m), 4,36-3,35 (1H, m), 6,13-6,08 (1H, m), 6,38-6,33 (1H, m), 7,45-7,03 (18H, m), 7,63 (1H, d, J = 3,5 Hz), 8,09-8,07 (1H, m).
MS (ESI, m/z): 571 (M+H)⁺.

Preparación 39-5

- 25 N-{3-[2-(Benciloxi)fenil]propil}-N-(3,3-difenilpropil)benzamida.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,76-1,75 (1H, m), 1,95-1,93 (1H, m), 2,13-2,11 (1H, m), 2,42-2,34 (3H, m), 2,75-2,73 (1H, m), 3,16-3,09 (2H, m), 3,57-3,55 (1H, m), 3,79-3,68 (1H, m), 5,05,4,98 (2H, s), 7,01-6,83 (5H, m), 7,46-7,44 (19H, m).
MS (ESI, m/z): 540 (M+H)⁺.

Preparación 39-6

(3-{3-[(3,3-Difenilpropil)(4-fluorobenzoil)amino]propil}fenoxi)acetato de etilo.

- 35 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,65-1,75 (1H, m), 1,85-1,95 (1H, m), 2,15-2,25 (1H, m), 2,28-2,45 (2H, m), 2,58-2,70 (1H, m), 3,10-3,20 (2H, m), 3,38-4,10 (3H, m), 4,27 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,59 (2H, s), 6,58-6,83 (3H, m), 6,98-7,00 (4H, m), 7,15-7,28 (1H, m).
MS (ESI, m/z): 576 (M+Na)⁺.

Preparación 39-7

- 40 (3-{3-[(3,3-Difenilpropil)(4-metoxibenzoil)amino]propil}fenoxi)acetato de etilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,73-1,95 (2H, m), 2,20-2,65 (4H, m), 3,10-4,00 (5H, m), 3,83 (3H, s), 4,27 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,58, 4,60 (2H, s), 6,60-6,85 (5H, m), 7,00-7,31 (13H, m).
MS (ESI, m/z): 588 (M+Na)⁺.

Preparación 39-8

{3-[(Acetil{2-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]etil}amino)metil]fenoxi}acetato de etilo.

MS (ESI, m/z): 539 (M+H)⁺.

Preparación 40

Se añadió gota a gota una disolución de n-Butillitio 1,59M en n-hexano (25 ml) a una disolución agitada de 1,1'-metilendibenceno (6,73 g) en THF (75 ml) a temperatura inferior a 35 °C en atmósfera de gas N₂. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una disolución de dihidrofuran-2,5-diona (2 g) en THF(50 ml) a temperatura inferior a 25 °C. Después de agitar durante 4 horas, se vertieron una disolución acuosa de HCl 1M (45 ml) y EtOAc en la mezcla de reacción. La fase orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó al vacío para dar ácido 4-oxo-5,5-difenilpentanoico (2,48 g) en forma de un sólido de color amarillo.

- 60 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,62 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,86 (2H, t, J = 6,5 Hz), 5,16 (1H, s), 7,12-7,37 (10H, m).

Preparación 41

- 65 A una disolución en agitación de ácido 3-(1H-indol-3-il)propanoico (0,3 g) en MeCN (9 ml) se le añadió K₂CO₃ (0,33 g) a temperatura ambiente seguido de la adición de yodometano (0,15 ml). Después de 3 horas, se añadió agua y la

mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (n-hexano:EtOAc = 3:1) para dar 3-(1H-indol-3-il)propanoato de metilo (0,32 g).

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,73 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,11 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,67 (3H, s), 6,96-7,02 (1H, m), 7,12 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,19 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,60 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,99 (1H, s a).

Preparación 42

10 A una disolución de ácido 3-(3-hidroxifenil)propanoico (135 g) en EtOH (670 ml) se le añadió H₂SO₄ concentrado (34,7 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó al vacío. Se añadió agua (400 ml) a la mezcla y la mezcla se extrajo con EtOAc (600 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para producir 3-(3-hidroxifenil)propanoato de etilo (163 g) en forma de un aceite de color ligeramente amarillo.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,61 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,90 (2 H, t, J = 7,5 Hz), 4,13 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,32-4,58 (1H, s a), 6,65-6,72 (2H, m), 6,76 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,15-7,18 (1H, m).

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 42.

Preparación 42-1

20 3-(2-Hidroxifenil)propanoato de etilo.
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,23 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,71 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,90 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 4,14 (2H, c, J = 7,0 Hz), 6,86 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,15-7,07 (2H, m).

25 MS (ESI, m/z): 195 (M+H)⁺.

Preparación 43

30 La mezcla de 1-terc-butil-1H-indol-1,4-dicarboxilato de 4-bencilo (6,37 g) y paladio al 10% sobre carbono (964 mg) en MeOH (95,6 ml) y agua (3,2 ml) se hidrogenó a 3,5 atm de hidrógeno durante 3,5 horas. La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en cloroformo (100 ml) y la solución se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se trituroó con MeOH frío (20 ml) para dar ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-1H-indol-4-carboxílico (2,90 g) en forma de cristales incoloros. El filtrado anterior se evaporó al vacío y el residuo se trituroó con disolvente (n-hexano:EtOAc = 5:1, 12 ml) para producir ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-1H-indol-4-carboxílico (1,31 g) en forma de cristales incoloros.

35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,64 (9H, s), 7,23 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 7,2, 8,3 Hz), 7,82 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,3 Hz).

MS (ESI, m/z): 279 (M+H₂O)⁺.

Preparación 44

40 A una disolución de [3-(3-hidroxipropil)fenoxi]acetato de etilo (107,4 g) en DCM (1,07 l) se le añadió TEA (113 ml) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota a la mezcla cloruro de metanosulfonilo (45,4 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se añadió agua (1 l) a la mezcla a la misma temperatura. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para producir 3-{3-[(metilsulfonil)oxi]propil}fenoxi]acetato de etilo (155,5 g) en forma de un aceite de color amarillo.

45 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,30 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,00-2,12 (2H, m), 2,73 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,00 (3H, s), 4,22 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,27 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,62 (2H, s), 6,72-6,78 (2H, m), 6,83 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,22 (1H, t, J = 7,7 Hz).

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 44.

50

Preparación 44-1

[(2-[(Metilsulfonil)oxi]metil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]oxi]acetato de etilo.

Preparación 44-2

[(3'-[(Metilsulfonil)oxi]metil)-3-bifenilil]oxi]acetato de etilo.

60 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,31 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,96 (3H, s), 4,29 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,69 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,91 (1H, dd, J = 8,0, 2,5 Hz), 7,16 (1H, s), 7,23 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,42-7,35 (2H, m), 7,49 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz), 7,61-7,59 (2H, m).

MS (ESI, m/z): 365 (M+H)⁺.

Preparación 44-3

65 (2-{3-[(Metilsulfonil)oxi]propil}fenoxi)acetato de etilo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,17-2,08 (2H, m), 2,82 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,00 (3H, s), 4,31-4,23 (4H, m), 4,65 (2H, s), 6,72 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,21-7,16 (2H, m).

Preparación 44-4

5 (3-{4-[(Metilsulfonil)oxi]butil}fenoxi)acetato de etilo.
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,77-1,74 (4H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,99 (3H, s), 4,31-4,21 (4H, m), 4,61 (2H, s), 6,83-6,71 (3H, m), 7,21 (1H, t, J = 8,0 Hz).

10 Preparación 44-5

Metanosulfonato de 3-[2-(benciloxi)fenil]propilo.
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,12-2,03 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,91 (3H, s), 4,22 (2H, dd, J = 6,5, 6,5 Hz), 5,08 (2H, s), 6,94-6,89 (2H, m), 7,22-7,15 (2H, m), 7,45-7,33 (5H, m).

15 Preparación 44-6

3-(3-{3-[(Metilsulfonil)oxi]propil}fenoxi)propanoato de metilo.
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,02-2,12 (2H, m), 2,72 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,81 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,00 (3H, s), 3,73 (3H, s), 4,22 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,24 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,73-6,81 (3H, m), 7,18-7,29 (1H, m).

Preparación 44-7

25 (4-{3-[(Metilsulfonil)oxi]propoxi}-1H-indol-1-il)acetato de etilo.

Preparación 44-8

30 Metanosulfonato de 2-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]etilo.
RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,29 (3H, s), 4,87 (2H, t, J = 9,4 Hz), 5,04 (2H, t, J = 9,4 Hz), 5,83 (1H, s), 7,15-7,40 (13H, m).

Preparación 44-9

35 Metanosulfonato de 2-[3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]etilo.
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,81 (3H, s), 4,4-4,7 (4H, m), 5,44 (1H, s), 6,87 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,1-7,4 (11H, m).

Preparación 44-10

40 (4-Fluoro-3-{3-[(metilsulfonil)oxi]propil}fenoxi)acetato de etilo.
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,0-2,1 (2H, m), 2,7-2,8 (2H, m), 3,01 (3H, s), 4,2-4,3 (4H, m), 4,58 (2H, s), 6,6-7,0 (3H, m).
MS (ESI, m/z): 357 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Preparación 44-11

45 (2S)-2-(4-Fluoro-3-{3-[(metilsulfonil)oxi]propil}fenoxi)propanoato de metilo.
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,60 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,0-2,1 (2H, m), 2,7-2,8 (2H, m), 3,01 (3H, s), 3,76 (3H, s), 4,22 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,70 (1H, c, J = 6,8 Hz), 6,6-7,0 (3H, m).
MS (ESI, m/z): 357 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

50 Preparación 44-12

(2S)-2-(3-{3-[(Metilsulfonil)oxi]propil}fenoxi)propanoato de metilo.
MS (ESI, m/z): 339 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

55 Preparación 44-13

(2R)-2-(3-{3-[(Metilsulfonil)oxi]propil}fenoxi)propanoato de metilo.
MS (ESI, m/z): 339 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

60 Preparación 44-14

65 4-(3-{3-[(Metilsulfonil)oxi]propil}fenoxi)butanoato de etilo.
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,04-2,14 (4H, m), 2,52 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,72 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,00 (3H, s), 4,00 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,15 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,23 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,73-6,78 (3H, m), 7,20 (1H, t, J = 7,7 Hz).

MS (ESI, m/z): 367 (M+Na)⁺.

Preparación 44-15

- 5 [3-(6-[[Metilsulfonyl]oxy]methyl)pyridin-2-yl)phenoxy]acetate of ethyl.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,32 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,12 (3H, s), 4,30 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,72 (2H, s), 5,45 (2H, s), 6,98-7,90 (7H, m).

Preparación 44-16

- 10 Metanesulfonate of 3-[5-(diphenylmethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl]propyl.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,43-2,51 (2H, m), 2,67 (3H, s), 4,76-4,87 (4H, m), 5,71 (1H, s), 7,08-7,36 (13H, m).

Preparación 44-17

- 15 (3-{3-[[Metilsulfonyl]oxy]propoxy}phenoxy)acetate of ethyl.
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,0-2,2 (2H, m), 3,18 (3H, s), 4,04 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,16 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,35 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,75 (2H, s), 6,4-6,6 (3H, m), 7,18 (1H, t, J = 8,5 Hz).
 MS (ESI, m/z): 355 (M+Na)⁺.

Preparación 44-18

- 25 Metanesulfonate of 3-[3-(diphenylmethyl)-6-oxopyridazin-1(6H)-yl]propyl.
 MS (ESI, m/z): 421 (M+Na)⁺.

Preparación 44-19

- 30 (2S)-2-(3-{4-[[Metilsulfonyl]oxy]butyl}phenoxy)propanoate of methyl.
 MS (ESI, m/z): 353 (M+Na)⁺.

Preparación 44-20

- 35 4-(4-Fluoro-3-{3-[[metilsulfonyl]oxy]propyl}phenoxy)butanoate of ethyl.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,0-2,2 (4H, m), 2,50 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,7-2,8 (2H, m), 3,01 (3H, s), 3,96 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,15 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,24 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,6-7,0 (3H, m).
 MS (ESI, m/z): 385 (M+Na)⁺.

Preparación 44-21

- 40 4-[3-({2-[[Metilsulfonyl]oxy]ethyl}sulfanyl)phenoxy]butanoate of ethyl.
 MS (ESI, m/z): 385 (M+Na)⁺.

Preparación 44-22

- 45 {[3'-(Chloromethyl)-3-biphenyl]oxy}acetate of ethyl.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,31 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,29 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,65 (2H, s), 4,68 (2H, s), 6,90 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,15 (1H, s), 7,22 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,46-7,34 (3H, m), 7,52 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,59 (1H, s).
 MS (ESI, m/z): 305 (M+H)⁺.

50 Preparación 45

- 55 A una disolución en agitación de [3-(benziloxy)-4-fluorofenil]metanol (14 mg) en DCM (0,7 ml) se le añadió dióxido de manganeso (140 mg) a temperatura ambiente. Después de 22 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 10:1) para dar 3-(benziloxy)-4-fluorobenzaldehído (13 mg).
 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 5,21 (2H, s), 7,20-7,30 (1H, m), 7,31-7,50 (6H, m), 7,55-7,60 (1H, m), 9,90 (1H, s).

Preparación 46

- 60 A una disolución de 2-[3-(benziloxy) fenil] etanol (700 mg) en DCM (10 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (1,43 g) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter dietílico (25 ml) y la suspensión resultante se añadió a una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (15 ml) y una disolución acuosa saturada de tiosulfato sódico (15 ml). Después de agitar la mezcla durante 10 minutos, la fase orgánica se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 90:10 - 70:30) para dar un

[3-(benciloxi)fenil] acetaldehído.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 3,65 (2H, d, J = 2,0 Hz), 5,06 (2H, s), 6,85-6,81 (2H, m), 6,92 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,45-7,25 (6H, m), 9,73 (1H, t, J = 2,0 Hz).

5 Preparación 47

A una disolución de [3-({3-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil]sulfanil]fenoxi]acetato de etilo (320 mg) en DCM (7 ml) se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (307 mg) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 1:1-1:2) para producir [3-({3-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil]sulfonil]fenoxi]acetato de etilo (236 mg) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI, m/z): 568 (M+Na)⁺.

15 El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 47.

Preparación 47-1

2-[3-({13-[5-(Difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil]sulfonil]fenoxi]propanoato de etilo.

20 MS (ESI, m/z): 582 (M+Na)⁺.

Preparación 48

A una disolución de 2-[3-({3-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil]sulfanil]fenoxi]propanoato de etilo (175 mg) en DCM (5 ml) se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (82 mg) a 0 °C durante 20 minutos. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 1:1-1:10) para producir 2-[3-({3-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil]sulfonil]fenoxi]propanoato de etilo (170 mg) en forma de un aceite incoloro.

30 MS (ESI, m/z): 566 (M+Na)⁺.

Preparación 49

A la mezcla de [3-({3-[3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propil]sulfanil]fenoxi]acetato de etilo (90 mg) e hidrógenosulfato de tetra-n-butilamonio (8,90 mg) en EtOAc (5 ml) se le añadió agua (3 ml) y 2KHSO₅ KHSO₄ K₂SO₄ (OXONE (marca comercial registrada)) (323 mg). Y después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 1:1) para dar [3-({3-[3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propil]sulfonil]fenoxi]acetato de etilo (89,7 mg).

40 MS (ESI, m/z): 547 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 49.

45 Preparación 49-1

(2S)-2-[3-({3-[3-(Difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propil]sulfonil]fenoxi]propanoato de metilo.

MS (ESI, m/z): 547 (M+H)⁺.

50 Preparación 50

A una disolución de 3-(3-hidroxifenil)propanoato de etilo (54,5 g) en DCM (926 ml) se le añadió gota a gota DIBAL 1,0M en DCM (926 ml) a 0 °C durante 1 hora en atmósfera de gas N₂. Se añadió una disolución acuosa de sal de Rochelle al 30% (1,34 l) a la mezcla de reacción con un embudo de decantación a la misma temperatura. La mezcla resultante se agitó durante 7 horas a temperatura ambiente y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se mantuvo durante 2 días y se extrajo 4 veces con cloroformo (1,5 l). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para producir 3-(3-hidroxipropil)fenol (40,2 g) en forma de un aceite de color amarillo.

60 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,31-1,42 (1H, s a), 1,84-1,94 (2H, m), 2,67 (2H, t, J = 8,1 Hz), 3,68 (2H, t, J = 6,4 Hz), 5,02-5,06 (1H, s a), 6,63-6,70 (2H, m), 6,77 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,15 (1H, t, J = 7,5 Hz).

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 50.

Preparación 50-1

65 3-[(1E)-3-Hidroxi-1-propen-1-il]fenol.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 4,12-4,08 (2H, m), 4,86 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,31-6,26 (1H, m), 6,45 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,64-6,61 (1H, m), 6,84-6,78 (2H, m), 7,11 (1H, t, J = 7,5 Hz), 9,37 (1H, s).

Preparación 50-2

5 2-(3-Hidroxipropil)fenol.
RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,92-1,89 (2H, m), 2,78 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,64 (2H, t, J = 7,0 Hz), 6,89-6,82 (2H, m), 7,13-7,07 (2H, m).

10 Preparación 50-3

(2E)-4-[3-(Benciloxi)fenil]-2-buten-1-ol.
RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 3,36 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,12 (2H, s a), 5,05 (2H, s), 5,89-5,65 (2H, m), 6,84-6,78 (3H, m), 7,24-7,19 (1H, m), 7,45-7,32 (5H, m).

15 Preparación 50-4

4-Fluoro-3-(3-hidroxipropil)fenol.
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,6-1,7 (2H, m), 2,4-2,6 (2H, m), 3,3-3,5 (2H, m), 4,48 (1H, s a), 6,5-7,0 (3H, m), 9,22 (1H, s).
MS (ESI, m/z): 169 (M-H) $^-$.

Preparación 51

25 A una disolución de 4-[(1E)-3-etoxi-3-oxo-1-propen-1-il]-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g) en DCM (12 ml) se le añadió DIBAL 1M en DCM (4 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 8 horas. La mezcla resultante se interrumpió con una disolución acuosa de sal de Rochelle y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO $_4$ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 80:20-50:50) para dar un 4-[(1E)-3-hidroxipropen-1-il]-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo.

30 RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,68 (9H, s), 4,40 (2H, d, J = 6,0 Hz), 6,49 (1H, dt, J = 1 5,0, 6,0 Hz), 6,76 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,98 (1H, d, J = 15,0 Hz), 7,28 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,37 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,62 (1H, d, J = 3,5 Hz), 8,07 (1H, d, J = 7,5 Hz).
MS (ESI, m/z): 529 (M+H) $^+$.

35 El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 51.

Preparación 51-1

40 4-(Hidroximetil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo.
RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,67 (9H, s), 4,93 (2H, s), 6,71 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,32-7,21 (2H, m), 7,62 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,11 (1H, d, J = 8,0 Hz).
MS (ESI, m/z): 477 (M+H) $^+$.

Preparación 51-2

45 (2E)-3-[3-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-2-propen-1-ol.
RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,45 (1H, t, J = 5,8 Hz), 4,27-4,34 (2H, m), 5,15 (2H, s), 6,23 (1H, ddd, J = 15,8, 5,8, 5,2 Hz), 6,53 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,88-7,95 (1H, m), 7,00-7,08 (2H, m), 7,10-7,48 (5H, m).

50 Preparación 52

55 A una disolución en agitación de 3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg) se le añadió hidruro de litio y aluminio (6 mg) a 0 °C. Después de 1 hora, a la mezcla se le añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 5:1) para dar 3-(3-hidroxipropil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (45 mg).

60 RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,67 (9H, s), 1,92-2,04 (2H, m), 2,79 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,68-3,78 (2H, m), 7,2-7,4 (3H, m), 7,53 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,12 (1H, d, J = 7,6 Hz).
MS (ESI, m/z): 276 (M+H) $^+$

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 52.

Preparación 52-1

65 [3-(Benciloxi)-4-fluorofenil]metanol.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 4,61 (2H, s), 5,14 (2H, s), 6,87 (1H, m), 7,02-7,12 (2H, m), 7,28-7,48 (5H, m).

Preparación 52-2

5 4-(3-Hidroxipropil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,30 (1H, t, J = 5,3 Hz), 1,67 (9H, s), 2,96 (2H, t, J = 7, 5 Hz), 3,79 (2H, dt, J = 6,5, 5,3 Hz), 6,64 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,06 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 8,4, 7,3 Hz), 7,60 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,01 (1H, d, J = 8,4 Hz).

10 Preparación 53

A una disolución de 4-[4-(metoxicarbonil)-1,3-oxazol-2-il]-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (512 mg) en DCM (10,2 ml) se le añadió gota a gota DIBAL 1M en una disolución de DCM (4,2 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. Se añadió gota a gota DIBAL 1M en una disolución de DCM (0,60 ml) a la misma temperatura durante 1,5 horas. Se añadió gota a gota DIBAL 1M en una disolución de DCM (0,60 ml) a la misma temperatura durante 1,5 horas. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 horas. A la disolución resultante se le añadió gota a gota una disolución acuosa 1M de sal de Rochelle (25,0 ml) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La suspensión se diluyó con cloroformo (50,0 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con una disolución de sal de Rochelle 0,5M, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 2:1) para dar 4-[4-(hidroximetil)-1,3-oxazol-2-il]-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo.

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,69 (9H, s), 2,17 (1H, t, J = 6,0 Hz), 4,72 (2H, d, J = 6, 0 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 7,6, 8,2 Hz), 7,43 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,72 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,30 (1H, d, J = 8,2 Hz).
MS (ESI, m/z): 315 (M+H) $^+$.

25 Preparación 54

A una disolución de ácido 3-[3-(3-etoxi-3-oxopropil)fenil]propanoico (10,7 g) y TEA (6,28 ml) en THF (100 ml) se le añadió cloroformiato de isobutilo (5,82 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos y se filtró. Y el precipitado se aclaró con THF (50 ml). El filtrado y el líquido de aclarado se combinaron y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro sódico (2,43 g) a la mezcla resultante seguido de una adición de agua (1,21 ml) gota a gota a la misma temperatura. La mezcla de reacción se inactivó y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 7:3) para producir 3-[3-(3-hidroxipropil)fenil]propanoato de etilo (5,60 g) en forma de un aceite incoloro.

35 MS (ESI, m/z): 259 (M+Na) $^+$.

Preparación 55

A una disolución de {3-[3-(benciloxi)fenil]propoxi} (terc-butil) dimetilsilano (2,90 g) en MeOH (30 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (300 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas en atmósfera de hidrógeno (3 atm). La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se evaporó al vacío para producir 3-(3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]propil)fenol (1,78 g) en forma de un aceite incoloro.

45 RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 0,07 (6H, s), 0,92 (9H, s), 1,68-1,80 (2H, m), 2,52 -2,56 (2H, m), 3,61 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,57-6,64 (3H, m), 7,08 (1H, t, J = 8,2 Hz).

Preparación 56

A una disolución de (2E)-3-[3-(3-hidroxipropil)fenoxi]acrilato de metilo (300 mg) en MeOH (4,0 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (50 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas en atmósfera de hidrógeno (3 atm). La mezcla se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se evaporó al vacío para producir 3-[3-(3-hidroxipropil)fenoxi]propanoato de metilo (275 mg) en forma de un aceite incoloro.

50 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,84-1,94 (2H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,9 Hz), 2,80 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,47-3,51 (1H, s a), 3,63-3,71 (2H, m), 3,73 (3H, s), 4,24 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,71-6,83 (3H, m), 7,20 (1H, t, J = 7,5 Hz).

55 Preparación 57

A una disolución de [4-(benciloxi)-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il]acetato de etilo (2,57 g) en una mezcla de EtOH (25,7 ml) y THF (12,9 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (húmedo al 50%, 0,78 g) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se hidrogenó a presión atmosférica de hidrógeno durante 2 horas. El catalizador se retiró por filtración y se evaporó al vacío para dar un sólido en bruto. El sólido en bruto se recrystalizó en un disolvente (EtOAc:n-hexano) para dar (4-hidroxil-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)acetato de etilo (1,73 g) en forma de un sólido de color blanco.

60 RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,43 (3H, s), 4,17 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,10 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J = 0,9, 7,7 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 0,8, 8,1 Hz), 6,94 (1H, t, J = 7,9 Hz), 9,67 (1H, s a).

65 MS (ESI, m/z): 235 (M+H) $^+$.

Preparación 58

A una disolución de (2E)-4-[3-(benciloxi)fenil]-2-buten-1-ol (650 mg) en EtOH (6 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (70 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas en atmósfera de hidrógeno (3 atm). La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 90:10-70:30) para dar un 3-(4-hidroxibutil)fenol.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,76-1,57 (4H, m), 2,59 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,67 (2H, t, J = 6,5 Hz), 5,60 (1H, s a), 6,67-6,64 (2H, m), 6,74 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,16-7,11 (1H, m).

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 58.

Preparación 58-1

Ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-1H-indol-3-carboxílico.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,70 (9H, s), 7,32-7,44 (2H, m), 8,16-8,24 (2H, m), 8,39 (1H, s).

Preparación 58-2

4-(3-Metoxi-3-oxopropil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,67 (9H, s), 2,71 (2H, t, J = 7,9 Hz), 3,20 (2H, t, J = 7,9 Hz), 3,67 (3H, s), 6,63 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,05 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 8,2, 7,3 Hz), 7,61 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8,2 Hz).

Preparación 58-3

2-Fluoro-5-(3-hidroxipropil)fenol.

RMN ¹H (CDCl₃-CD₃OD (10:1), δ) : 1,76-1,88 (2H, m), 2,60 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,60 (2H, t, J = 6,6 Hz), 6,60 (1H, ddd, J = 8,0, 4,5, 2,2 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 11,0, 8,0 Hz).

Preparación 58-4

N-(3,3-Difenilpropil)-N-[3-(2-hidroxifenil)propil] benzamida.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,70-1,75 (1H, m), 1,96-1,93 (1H, m), 2,21-2,19 (1H, m), 2,43-2,34 (2H, m), 2,70-2,67 (1H, m), 3,18-3,17 (2H, m), 3,45-3,42 (1H, m), 3,56-3,52 (1H, m), 3,64, 3,99 (1H, t, J = 7,5 Hz), 5,28, 6,27 (1H, s a), 7,38-6,64 (19H, m).

MS (ESI, m/z): 450 (M+H)⁺.

Preparación 59

A una disolución de ácido (2E)-3-{3-[(1E)-3-etoxi-3-oxo-1-propen-1-il]fenil}acrílico (10,40 g) en un disolvente mixto (THF:EtOAc = 150 ml:100 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono activado (húmedo al 50%, 1,6 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas y se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó al vacío para producir ácido 3-[3-(3-etoxi-3-oxopropil)fenil]propanoico (10,57 g) en forma de un aceite incoloro.

MS (ESI, m/z): 249 (M-H)⁻.

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 59.

Preparación 59-1

3-(2-Fluoro-5-metoxifenil)propanoato de etilo.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,15 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,60 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,83 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,71 (3H, s), 4,05 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,7-7,1 (3H, m).

MS (ESI, m/z): 249 (M+Na)⁺.

Preparación 60

A 5-(Difenilmetil)-1-[3-(3-hidroxifenil)propil]piridin-2(1H)-ona (1 g) en EtOH (20 ml) se le añadió dioxoplatino (70 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día en atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 1:3) para producir 5-(difenilmetil)-1-[3-(3-hidroxifenil)propil]piperidin-2-ona (550 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

MS (ESI, m/z): 422 (M+Na)⁺

Preparación 61

A la mezcla de 1-{3-[3-(benciloxi)fenil]propil}-5-(difenilmetil)piridin-2(1H)-ona (200 mg) y TFA (3,0 ml) se le añadió 1,2,3,4,5-pentametilbenceno (305 mg) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 12 horas, la mezcla resultante se evaporó al vacío y se añadió al residuo una disolución acuosa de K₂CO₃ al 10%. La disolución acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 1:1-1:2) para dar una 5-(difenilmetil)-1-[3-(3-hidroxifenil) propil]piridin-2(1H)-ona (147 mg) en forma de un aceite incoloro.
MS (ESI, m/z): 418 (M+Na)⁺.

Preparación 62

A una disolución de 4-[(1E)-3-hidroxi-1-propen-1-il]-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg) y TEA (167 mg) en DCM (6 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (138 mg) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 7 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para dar un 4-[(1E)-3-cloro-1-propen-1-il]-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,68 (9H, s), 4,32 (2H, d, J = 7,0 Hz), 6,44 (1H, dt, J = 1 5,5, 7,0 Hz), 6,74 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,00 (1H, d, J = 15,5 Hz), 7,30 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,37 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,63 (1H, d, J = 3,5 Hz), 8,07 (1H, d, J = 7,5 Hz).

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 62.

Preparación 62-1

4-(Clorometil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,68 (9H, s), 4,86 (2H, s), 6,74 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,31-7,22 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 3,5 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,0 Hz).

Preparación 62-2

1-(2-Cloroetil)-5-(difenilmetil)-2(1H)-piridinona.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 3,84 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,12 (2H, t, J = 5,6 Hz), 5,26 (1H, s), 6,53 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,80 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,08-7,40 (11H, m).

MS (ESI, m/z): 324 (M+H)⁺.

Preparación 62-3

{3-[(1E)-3-Cloro-1-propen-1-il]fenoxi}acetato de etilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,3 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,32-4,23 (4H, m), 4,63 (2H, s), 6,30 (1H, dt, J = 15,0, 7,0 Hz), 6,62 (1H, d, J = 15,0 Hz), 6,87-6,80 (1H, m), 6,94 (1H, s), 7,03 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,28-7,23 (1H, m).

Preparación 63

A una disolución de 4-[4-(hidroximetil)-1,3-oxazol-2-il]-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (330 mg) y PPh₃ (330 mg) en DCM (6,6 ml) se le añadió tetrabromuro de carbono en porciones (418 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. La mezcla resultante se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 5:1) para producir 4-[4-(bromometil)-1,3-oxazol-2-il]-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (396 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,69 (9H, s), 4,50 (2H, s), 7,39 (1H, dd, J = 7,6, 8,3 Hz), 7,44 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,72 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,78 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,31 (1H, d, J = 8,3 Hz).

MS (ESI, m/z): 377 (M+H)⁺.

Preparación 64

A una disolución de (3-{3-[(metilsulfonil)oxi]propil}fenoxi)acetato de etilo (155 g) en acetona (1,55 l) se le añadió yoduro sódico (293,7 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió a la mezcla EtOAc (1 l) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para producir [3-(3-yodopropil)fenoxi]acetato de etilo (142 g) en forma de un aceite de color rojo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,05-2,17 (2H, m), 2,71 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,16 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,28 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,62 (2H, s), 6,70-6,80 (2H, m), 6,84 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,21 (1H, t, J = 7,7 Hz).

MS (ESI, m/z): 349 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 64.

Preparación 64-1

{[2-(Yodometil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]oxi}acetato de etilo.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,6-2,9 (3H, m), 3,05-3,25 (2 H, m), 3,25-3,45 (2H, m), 4,26 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,63 (2H, s), 6,54 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,84 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,1 (1H, dd, J = 8,1, 7,5 Hz).

Preparación 64-2

3-[3-(3-Yodopropil)fenoxi]propanoato de metilo.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,12 (2H, quint, J = 7,4 Hz), 2,70 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,81 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,17 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,74 (3H, s), 4,25 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,74-6,82 (3H, m), 7,20 (1H, dd, J = 7,5, 8,8 Hz).

Preparación 64-3

15 1-(Benciloxi)-3-(3-yodopropil)benceno.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,07-2,16 (2H, m), 2,70 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,15 (2H, t, J = 7,2 Hz), 5,05 (2H, s), 6,77-6,85 (3H, m), 7,17-7,46 (6H, m).

Preparación 64-4

20 [3-(3-Yodopropoxi)fenoxi]acetato de etilo.
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,1-2,2 (2H, m), 3,37 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,00 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,16 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,75 (2H, s), 6,4-6,6 (3H, m), 7,18 (1H, t, J = 8,5 Hz).
 MS (ESI, m/z): 387 (M+Na)⁺.

Preparación 64-5

[4-Fluoro-3-(3-yodopropil)fenoxi]acetato de etilo.

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,9-2,1 (2H, m), 2,6-2,7 (2 H, m), 3,25 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,16 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,75 (2H, s), 6,7-7,1 (3H, m).
 MS (ESI, m/z): 389 (M+Na)⁺.

Preparación 64-6

35 (2S)-2-[4-Fluoro-3-(3-yodopropil)fenoxi]propanoato de metilo.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,48 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,9-2,1 (2H, m), 2,6-2,7 (2H, m), 3,2-3,3 (2H, m), 3,67 (3H, s), 4,95 (1H, c, J = 6,7 Hz), 6,7-7,1 (3H, m).
 MS (ESI, m/z): 389 (M+Na)⁺.

Preparación 64-7

4-[4-Fluoro-3-(3-yodopropil)fenoxi]butanoato de etilo.

45 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,18 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,9-2,1 (4H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,6-2,7 (2H, m), 3,26 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,94 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,06 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,7-7,1 (3H, m).
 MS (ESI, m/z): 417 (M+Na)⁺.

Preparación 64-8

(2S)-2-[3-(4-Yodobutil)fenoxi]propanoato de metilo.

50 MS (ESI, m/z): 385 (M+Na)⁺.

Preparación 64-9

(2R)-2-[3-(3-Yodopropil)fenoxi]propanoato de metilo.

55 MS (ESI, m/z): 371 (M+Na)⁺.

Preparación 64-10

4-[3-(3-Yodopropil)fenoxi]butanoato de etilo.

60 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,04-2,15 (4H, m), 2,52 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,69 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,17 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,00 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,15 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,73-6,79 (3H, m), 7,17-7,22 (1H, m).
 MS (ESI, m/z): 399 (M+Na)⁺.

Preparación 64-11

(2S)-2-[3-(3-Yodopropil)fenoxi]propanoato de metilo.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,62 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,04-2,14 (2H, m), 2,66-2,73 (2H, m), 3,11-3,18 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,77 (1H, c, J = 6,8 Hz), 6,67-6,75 (2H, m), 6,81-6,83 (1H, m), 7,20 (1H, t, J = 7,9 Hz).
MS (ESI, m/z): 371 (M+Na)⁺.

Preparación 64-12

- 10 [3-(4-Yodobutil)fenoxi]acetato de etilo.
MS (ESI, m/z): 385 (M+Na)⁺.

Preparación 64-13

- 15 4-{3-[(2-Yodoetil)sulfanil]fenoxi}butanoato de etilo.
MS (ESI, m/z): 417 (M+Na)⁺.

Preparación 65

- 20 A una disolución de 3-[3-(3-hidroxipropil)fenil]propanoato de etilo (5,20 g) en DCM (100 ml) se le añadió TEA (4,3 ml) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (2,0 ml) a la mezcla a 0 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se azeotropizó con tolueno y el metanosulfonato en bruto se disolvió en acetona (120 ml). A una disolución del
25 metanosulfonato en acetona se le añadió yoduro sódico (13,2 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 14 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 9:1) para producir
30 3-[3-(3-yodopropil)fenil]propanoato de etilo (5,79 g) en forma de un aceite incoloro.
MS (ESI, m/z): 369 (M+Na)⁺.

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 65.

Preparación 65-1

- 35 (2S)-2-{3-[(3-Yodopropil)sulfanil]fenoxi}propanoato de metilo.
MS (ESI, m/z): 403 (M+Na)⁺.

Preparación 66

- 40 A una disolución en agitación de 3-(3-hidroxipropil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo en MeCN se le añadió imidazol (44 mg), PPh₃ (129 mg) y yodo (124 mg) a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 15:1)
45 para dar 3-(3-yodopropil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (63 mg).
RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,67 (9H, s), 1,93-2,27 (2H, m), 2,82 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,24 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,2-7,35 (2H, m), 7,41 (1H, s a), 7,53 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,12 (1H, d, J = 7,7 Hz).

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 66.

- 50 Preparación 66-1
4-(3-Yodopropil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo.
55 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,67 (9H, s), 2,15-2,26 (2H, m), 2,98 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,19 (2H, t, J = 7,4 Hz), 6,65 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,06 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,24 (1H, t, J = 8,3, 7,3 Hz), 7,61 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8,3 Hz).

Preparación 66-2

- 60 [2-Fluoro-5-(3-yodopropil)fenoxi]acetato de etilo.
RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,07 (2H, m), 2,67 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,14 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,28 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,69 (2H, s), 6,75-6,82 (2H, m), 6,96-7,05 (1H, m).

Preparación 67

- 65 A una disolución en agitación de 3-(1H-indol-3-il)propionato de metilo (320 mg) en MeCN (6,4 ml) se le añadió dicarbonato de di-t-butilo (0,412 g) y DMAP (0,02 g) a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se añadió agua a

la mezcla y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 5:1) para dar 3-(3-metoxi-3-oxopropil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,67 (9H, s), 2,73 (2H, t, J = 8,2 Hz), 3,04 (2H, t, J = 8,2 Hz), 3,70 (3H, s), 7,2-7,4 (3H, m), 7,53 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,12 (1H, d, J = 7,6 Hz).

Preparación 68

10 A una disolución de 4-formilindol (1,0 g) y DMAP (841 mg) en MeCN (20 ml) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,5 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc. La disolución se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para dar un 4-formil-1H-indol-1-carboxilato de di-terc-butilo.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,69 (9H, s), 7,40 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,47 (1H, t, J = 7, 5 Hz), 7,77 (1H, d, J = 3,5 Hz), 8,48 (1H, d, J = 7,5 Hz), 10,24 (1H, s).
MS (ESI, m/z): 246 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 68.

20 Preparación 68-1

1-Terc-butil-1H-indol-1,3-dicarboxilato de 3-bencilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,68 (9H, s), 5,40 (2H, s), 7,28-7,52 (7H, m), 8,12-8,20 (2H, m), 8,31 (1H, s).

25 Preparación 69

30 La mezcla de 4-[[{2-[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]etil]amino}carbonil]-1-indolincarboxilato de terc-butilo (142 mg) y TFA (4,0 ml) se mantuvo a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla resultante se evaporó al vacío y se añadió al residuo una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (5,0 ml). La disolución acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para producir N-{2-[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]etil}-4-indolincarboxamida (96 mg) en forma de un amorfo de color amarillo.

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 3,32 (2H, t, J = 8,4 Hz), 3,57 (2H, t, J = 8,4 Hz), 3,68-3,76 (2H, m), 4,08-4,19 (2H, m), 5,22 (1H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,71 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,81 (1H, d, J = 1, 5 Hz), 6,87 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,99-7,10 (5H, m), 7,17-7,33 (9H, m).
MS (ESI, m/z): 450 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 69.

40 Preparación 69-1

N-{2-[Benzoil-(3,3-difenilpropil)amino]etil}-4-indolincarboxamida.

45 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,22-2,34 (2H, m), 3,17-3,28 (2H, m), 3,31-3,40 (2H, m), 3,52-3,61 (2H, m), 3,62-3,73 (3H, m), 3,75-3,83 (2H, m), 6,70 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,99-7,07 (4H, m), 7,10-7,42 (14H, m).
MS (ESI, m/z): 504 (M+H)⁺.

Preparación 70

50 A una suspensión de {2-[benzoil-(3,3-difenilpropil)amino]etil}carbamato de terc-butilo (225 mg) en EtOAc (675 µl) se le añadió HCl/EtOAc 4M (1,23 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla resultante se diluyó con n-hexano (5,0 ml) y el precipitado se recogió por filtración seguido de lavado con n-hexano (10 ml) para producir hidrocloreto de N-(2-aminoetil)-N-(3,3-difenilpropil) benzamida (166 mg) en forma de cristales incoloros.

55 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,20-2,33 (2H, m), 2,98-3,14 (4H, m), 3,55-3,74 (3H, m), 7,03-7,45 (15H, m), 7,95-8,07 (2H, s a).
MS (ESI, m/z): 359 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 70.

Preparación 70-1

60 Hidrocloreto de 1-(2-aminoetil)-5-(difenilmetil)piridin-2(1H)-ona.
MS (ESI, m/z): 305 (M+H)⁺.

Preparación 71

A una disolución de 4-((1E)-3-[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]-1-propen-1-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (247 mg) en MeOH (5 ml) se le añadió una disolución acuosa de NaOH 1M (1,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 80:20:50:50) para dar 5-(difenilmetil)-1-[(2E)-3-(1H-indol-4-il)-2-propen-1-il]-2(1H)-piridinona.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 4,77 (2H, d, J = 6,5 Hz), 5,24 (1H, s), 6,40 (1H, dt, J = 1 5,5, 6,5 Hz), 6,57 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,64 (1H, m), 6,87 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,94-6,93 (1H, m), 7,35-7,09 (15H, m), 8,34 (1H, s a).

MS (ESI, m/z): 417 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 71.

15 Preparación 71-1

N-{2-[Benzoil(3,3-difenilpropil)amino]etil}-1H-indol-3-carboxamida.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,20-2,36 (2H, m), 3,16-3,32 (2H, m), 3,60-3,88 (5H, m), 6,96-7,40 (18H, m), 7,60-7,65 (1H, m), 8,16-8,24 (1H, m), 8,86-8,96 (1H, m).

MS (ESI, m/z): 502 (M+H)⁺.

Preparación 71-2

5-(Difenilmetil)-1-(1H-indol-4-ilmetil)-2(1H)-piridinona.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 5,11 (1H, s), 5,35 (2H, s), 6,98 (1H, m), 6,58 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,77-6,76 (1H, m), 6,88 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,99-6,96 (4H, m), 7,25-7,08 (8H, m), 7,34 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,38 (1H, s a).

MS (ESI, m/z): 391 (M+H)⁺.

Preparación 71-3

5-(Difenilmetil)-1-[3-(1H-indol-3-il)propil]-2(1H)-piridinona.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,08-2,20 (2H, m), 2,75 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,90 (2H, t, J = 7,0 Hz), 5,22 (1H, s), 6,53 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,72-6,76 (1H, m), 6,84-6,88 (1H, m), 7,05-7,4 (14H, m), 7,52 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,14 (1H, s a).

MS (ESI, m/z): 419 (M+H)⁺.

Preparación 71-4

5-(Difenilmetil)-1-[3-(1H-indol-4-il)propil]-2(1H)-piridinona.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,10-2,24 (2H, m), 2,90 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,90 (2H, t, J = 7,7 Hz), 5,22 (1H, s), 6,47-6,51 (1H, m), 6,53 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,74 (1H, d, J = 2,9 Hz), 6,81 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,04-7,36 (14H, m), 8,24-8,30 (1H, m).

MS (ESI, m/z): 419 (M+H)⁺.

Preparación 71-5

N-(3,3-Difenilpropil)-N-[3-(1H-indol-3-il)propil]benzamida.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,74-1,92 (1H, m), 1,95-2,25 (2H, m), 2,35-2,6 (2H, m), 2,73-2,88 (1H, m), 3,05-3,3 (2H, m), 3,35-3,5 (1H, m), 3,5-3,75 (1,5H, m), 3,9-4,05 (0,5H, m), 6,60-6,70 (0,5H, m), 6,9-7,65 (19,5H, m), 7,83-8,08 (1H, m).

MS (ESI, m/z): 473 (M+H)⁺.

Preparación 71-6

N-(3,3-Difenilpropil)-N-[(2E)-3-(1H-indol-4-il)-2-propen-1-il]benzamida.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,31-2,29 (1H, m), 2,55-2,49 (2H, m), 3,25-3,22 (1H, m), 3,56-3,52 (1H, m), 4,09-4,00, 3,68-3,65 (1H, m), 4,40-4,38 (1H, m), 6,19-6,15 (0,5H, m), 6,42-6,38 (0,5H, m), 6,72-6,64 (2H, m), 7,02-6,84 (2H, m), 7,43-7,16 (16H, m), 8,30 (1H, s a).

MS (ESI, m/z): 471 (M+H)⁺.

Preparación 71-7

5-(Difenilmetil)-1-[[2-(1H-indol-4-il)-1,3-oxazol-4-il]metil]-2(1H)-piridinona.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 5,04 (2H, s), 5,42 (1H, s), 6,41 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,15-7,35 (12H, m), 7,48 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,52 (1H, t, J = 2,3 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,64 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,11 (1H, s), 11,46 (1H, s).

MS (ESI, m/z): 458 (M+H)⁺.

Preparación 71-8

N-(3,3-Difenilpropil)-N-[[2-(1H-indol-4-il)-1,3-oxazol-4-il]metil]benzamida.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,38-2,55 (2H, m), 3,31-3,41 (1H, m), 3,48-3,58 (1H, m), 3,94-4,05 (1H, m), 4,34-4,43 (1H, s a), 4,70-4,77 (1H, s a), 7,00-7,44 (16H, m), 7,50 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,62-7,69 (1H, m), 7,74-7,90 (2H, m), 8,38-8,47 (1H, m).

MS (ESI, m/z): 512 (M+H)⁺.

Preparación 71-9

10

3-[[2-(Hidroximetil)ciclohexil]metil]fenol.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 0,80-1,80 (10H, m), 2,20 (1H, m), 2,50 (1H, m), 3,56-3,80 (2H, m), 6,60-6,80 (3H, m), 7,05-7,20 (1H, m).

Preparación 72

15 A una disolución de 4-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}fenoxi)acetato de etilo (2,5 g) en EtOAc (7,5 ml) se le añadió HCl/EtOAc 4M (10 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 horas a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó al vacío para dar un hidrocloruro de [4-(3-aminopropil)fenoxi] acetato de etilo.

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,21 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,87-1,77 (2H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,74 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,16 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,74 (2H, s), 6,85 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,13 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,99 (2H, s a).

Preparación 73

25 A una disolución de 3-(3-hidroxi)propil)fenol (1,27 g) en MeCN (12,7 ml) se le añadió K₂CO₃ (1,73 g) y bromuro de bencilo (1,05 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas. Se añadió agua (15 ml) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (20 ml, dos veces). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 3:1) para producir 3-[3-(benciloxi)fenil]-1-propanol (1,77 g) en forma de un aceite incoloro.

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,64-1,75 (2H, m), 2,57 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,40 (2H, c, J = 6,0 Hz), 4,46 (1H, t, J = 5,2 Hz), 5,07 (2H, s), 6,75-6,86 (3H, m), 7,18 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,29-7,48 (5H, m).

Preparación 74

35

A una disolución de 3-(2-hidroxietil)fenol (1,0 g) y K₂CO₃ (1,5 g) en acetona (20 ml) se le añadió (bromometil) benceno (1,49 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 17 horas. La mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 90:10-70:30) para dar 2-[3-(benciloxi)fenil]etanol.

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,85 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,86 (2H, s a), 5,07 (2H, s), 6,89-6,83 (3H, m), 7,25-7,22 (1H, m), 7,46-7,33 (5H, m).

MS (ESI, m/z): 229 (M+H)⁺.

45 El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 74.

Preparación 74-1

3-[2-(Benciloxi)fenil]-1-propanol.

50 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,63 (1H, t, J = 6,0 Hz), 1,91-1,82 (2H, m), 2,78 (2H, dd, J = 7,0, 7,0 Hz), 3,59 (2H, c, J = 6,0 Hz), 5,09 (2H, s), 6,94-6,90 (2H, m), 7,20-7,15 (2H, m), 7,46-7,33 (5H, m).

MS (ESI, m/z): 243 (M+H)⁺.

Preparación 74-2

55

3-(Benciloxi)-4-fluorobenzoato de bencilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 5,17 (2H, s), 5,34 (2H, s), 7,13 (1H, dd, J = 10,6, 8,4 Hz), 7,34-7,46 (10H, m), 7,68 (1H, ddd, J = 8,4, 4,5, 2,2 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 8,0, 1,7 Hz).

Preparación 75

60 A una disolución de 2-{2-[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (295 mg) en un disolvente mixto (EtOH:THF = 4,4 ml:2,2 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (329 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con cloroformo (10 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna

65

sobre gel de sílice (cloroformo:MeOH = 99:1-96:4) para producir 1-(2-aminoetil)-5-(difenilmetil)-2(1H)-piridinona (154 mg) en forma de cristales incoloros.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,72 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,76 (2H, t, J = 6,4 Hz), 5,35 (1H, s), 6,36 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,05-7,40 (12H, m).

5

Preparación 76

A una disolución de acetato de 3-[(2-[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]etil]amino)carbonil]fenilo (77,0 mg) en MeOH (2,3 ml) se le añadió K_2CO_3 (68,4 mg) en porciones a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. La mezcla resultante se diluyó con agua (5,0 ml) y la solución acuosa se extrajo con EtOAc (10,0 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de HCl 1M, una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para dar N-[2-[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]etil]-3-hidroxibenzamida (70 mg) en forma de un polvo amorfo blanquecino. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,68-3,77 (2H, m), 4,11-4,20 (2H, m), 5,22 (1H, s), 6,59 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,83 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,98-7,08 (5H, m), 7,18-7,39 (9H, m), 7,40 (1H, s), 7,72 (1H, t, J = 4,8 Hz), 8,36-8,49 (1H, s a). MS (ESI, m/z): 425 (M+H) $^+$.

10

15

Preparación 77

A una disolución en agitación de 5-(difenilmetil)-1-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-2(1H)-piridinona (46 mg) en MeOH (1,38 ml) se le añadió p-toluenosulfonato de piridinio (9 mg) a temperatura ambiente. Después de 48 horas, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (cloroformo:EtOAc = 1:2) para dar 5-(difenilmetil)-1-(2-hidroxietil)-2(1H)-piridinona (20 mg).

20

25

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,72-3,80 (1H, m), 3,83-3,92 (2H, m), 4,02 (2H, t, J = 4,4 Hz), 5,25 (1H, s), 6,53 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,83 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,08-7,36 (11H, m).

MS (ESI, m/z): 306 (M+H) $^+$.

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 77.

30

Preparación 77-1

[4-(3-Hidroxipropoxi)-1H-indol-1-il]acetato de etilo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,98 (1H, t, J = 5,5 Hz), 2,13 (2H, quint, J = 5,8 Hz), 3,93 (2H, c, J = 5,5 Hz), 4,20 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,29 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,81 (2H, s), 6,56 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,63 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,00 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,13 (1H, t, J = 8,0 Hz).

35

MS (ESI, m/z): 278 (M+H) $^+$.

Preparación 77-2

40

(2S)-2-{3-[(3-Hidroxipropil)sulfanil]fenoxi}propanoato de metilo.

MS (ESI, m/z): 293 (M+Na) $^+$.

Preparación 78

45

A una disolución de {3-[3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propoxi] fenoxi}acetato de etilo (3,54 g en bruto) en EtOH (34,5 ml) se le añadió una disolución acuosa de HCl 1M (20,4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se evaporó al vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para dar un aceite en bruto. El aceite en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 2:1-1:1) para dar [3-(3-hidroxipropoxi)fenoxi]acetato de etilo (2,1 g) en forma de un aceite incoloro.

50

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,0-2,1 (2H, m), 3,86 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,10 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,27 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,60 (2H, s), 6,4-6,6 (3H, m), 7,18 (1H, t, J = 8,1 Hz).

55

MS (ESI, m/z): 277 (M+Na) $^+$.

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 78.

Preparación 78-1

60

6-(Difenilmetil)-2-(2-hidroxietil)piridazin-3(2H)-ona.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,64-3,68 (2H, m), 4,06 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,78 (1H, t, J = 5,8 Hz), 5,53 (1H, s), 6,88 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,87-7,35 (11H, m).

MS (ESI, m/z): 329 (M+Na) $^+$.

65

Preparación 78-2

6-(Difenilmetil)-2-(3-hidroxiopropil)piridazin-3(2H)-ona.
MS (ESI, m/z): 343 (M+Na)⁺.

5

Preparación 78-3

5-(Difenilmetil)-1-(3-hidroxiopropil)piridin-2(1H)-ona.
MS (ESI, m/z): 34-2 (M+Na)⁺.

10

Preparación 78-4

5-[Bis(4-fluorofenil)metil]-1-(2-hidroxietyl)piridin-2(1H)-ona.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 3,5-3,6 (2H, m), 3,85 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,83 (1H, t, J = 5,1 Hz), 5,40 (1H, s a), 6,3-6,4 (1H, m), 7,1-7,3 (10H, m).

15

MS (ESI, m/z): 364(M+Na)⁺.

Preparación 79

20 A una disolución de 1H-indol-4-ol (2,4 g) en DMF (50 ml) se le añadió terc-butildimetilclorosilano (2,7 g) y 1H-imidazol (1,5 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se evaporó al vacío y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 80:20-60:40) para dar 4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1H-indol.

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 0,24 (6H, s), 1,06 (9H, s), 6,54-6,52 (1H, m), 6,60-6,58 (1H, m), 7,09-7,02 (2H, m), 7,11-7,09 (1H, m), 8,11 (1H, s a).

MS (ESI, m/z): 248 (M+H)⁺.

Preparación 80

30

A una disolución de 3-[3-(benciloxi)fenil]-1-propanol (1,73 g) en DMF (20 ml) se le añadió imidazol (1,07 g) y terc-butildimetilclorosilano (1,83 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml) dos veces. La fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de NaCl al 12% y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para producir {3-[3-(benciloxi)fenil]propoxi}(terc-butil)dimetilsilano (2,96 g) en forma de un aceite incoloro.

35

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 0,06 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,77-1,88 (2H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,62 (2H, t, J = 6,4 Hz), 5,04 (2H, s), 6,76-6,85 (3H, m), 7,18 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,30-7,45 (5H, m).

Preparación 81

40

A una disolución de (2E)-3-[3-(3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]propil)fenoxi]acrilato de metilo (1,77 g) en THF (17,7 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1,0M en THF (5,05 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de gas N₂ y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió una disolución acuosa de HCl 1M (15 ml) a la mezcla a temperatura ambiente. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 2:1) para producir (2E)-3-[3-(3-hidroxiopropil)fenoxi]acrilato de metilo (1,02 g) en forma de un aceite incoloro.

45

50 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,71 (2H, m), 2,63 (2H, t, J = 7,9 Hz), 3,40, (2H, c, J = 6,1 Hz), 3,65 (3H, s), 4,48 (1H, t, J = 6,1 Hz), 5,59 (1H, d, J = 12,1 Hz), 7,04 (3H, m), 7,33 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,85 (1H, d, J = 12,1 Hz).

Preparación 82

55 A una disolución de 4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1H-indol-1-il)acetato de etilo (3,7 g) en THF (74 ml) se le añadió fluoruro de tetra n-butilamonio (3,5 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 7 horas. La mezcla resultante se evaporó al vacío y se diluyó con EtOAc. La disolución orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 80:20-60:40) para dar 4-hidroxi-1H-indol-1-il)acetato de etilo.

60

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,21 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,82 (2H, s), 5,21 (1H, s), 6,53 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,61 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,03 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz).

MS (ESI, m/z): 220 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 82.

65

Preparación 82-1

2-(Hidroximetil)-4-indanol.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,60-2,85 (3H, m), 2,90-3,15 (2H, m), 3,60-3,75 (2H, m), 4,90-5,10 (1H, m), 6,61 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,80 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 8,0, 7,4 Hz).

Preparación 83

10 A una disolución de 3-(2-fluoro-5-metoxifenil)propanoato de etilo (100 mg) en DCM (0,5 ml) se le añadió gota a gota tribromuro de borano (disolución 1M en DCM, 1,33 ml) enfriando en hielo. Después de agitar durante una hora a 5 °C, se añadió EtOH (5 ml) a la mezcla de reacción y después agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para dar 3-(2-fluoro-5-hidroxifenil)propanoato de etilo (93 mg) en forma de un aceite incoloro.

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,15 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,55 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,77 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,04 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,5-7,0 (3H, m), 9,27 (1H, s a).
MS (ESI, m/z): 235 (M+Na)⁺.

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 83.

20 Preparación 83-1

4-[(3-Hidroxifenil)sulfanil]butanoato de etilo.

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,17 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,80 (2H, tt, J = 7,2, 7,3 Hz), 2,42 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,05 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,56-6,59 (1H, m), 6,69-6,74 (2H, m), 7,10 (1H, dd, J = 7,9, 7,9 Hz), 9,53 (1H, s).
MS (ESI, m/z): 263 (M+Na)⁺.

Preparación 84

30 A una disolución de 5-(2-bromofenil)-2-metoxipiridina (7,2 g) en 1,2-dicloroetano (75 ml) se le añadió cloruro de aluminio (9,09 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con un disolvente mixto (THF:EtOAc = 3:1) y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. Se añadió al residuo gel de sílice (150 g) y se evaporó la mezcla del filtrado y el gel de sílice al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:MeOH = 97:3) para producir 5-(2-bromofenil)piridin-2(1H)-ona (4,72 g) en forma de cristales de color amarillo.

35 MS (ESI, m/z): 248, 250 (M-H)⁻

Preparación 85

40 A una disolución de 2-metoxi-5-(2'-metilbifenil-2-il)piridina (2,20 g) en DCM (50 ml) se le añadió yodo(trimetil) silano (5,0 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. A la mezcla de reacción se le añadió salmuera (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc:cloroformo = 3:7) para producir 5-(2'-metilbifenil-2-il)piridin-2-ol (1,35 g) en forma de cristales de color amarillo pálido.

45 MS (ESI, m/z): 260 (M-H)⁻.

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 85.

50 Preparación 85-1

5-(2-quinolin-8-ilfenil)piridin-2-ol.

MS (ESI, m/z): 321 (M+Na)⁺.

55 Preparación 86

60 A una disolución de 4-(((1S)-1-(hidroximetil)-2-metoxi-2-oxoetil)amino)carbonil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (2,09 g) en THF (21,0 ml) se le añadió reactivo de Burgess (1,44 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 70 °C durante 45 minutos. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (60 ml) y se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 2:1) para producir 4-[(4S)-4-(metoxicarbonil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (1,35 g) en forma de un amorfo incoloro.

65 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,68 (9H, s), 3,84 (3H, s), 4,63 (1H, dd, J = 8,7, 10,5 Hz), 4,73 (1H, dd, J = 7,9, 8,7 Hz), 5,03 (1H, dd, J = 7,9, 10,5 Hz), 7,30 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,67 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 8,0, 8,3 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,3 Hz).

MS (ESI, m/z): 345 (M+H)⁺.

Preparación 87

- 5 Una disolución de 4-[4S]-4-(metoxicarbonil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (750 mg) en DCM (22,5 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina (358 µl) a la mezcla. Después se añadió bromotriclorometano (235 µl) gota a gota a la mezcla anterior durante 5 minutos. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3,5 horas y a temperatura ambiente durante 16,5 horas. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml).
- 10 La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El sólido residual se trituró con EtOAc (2,0 ml) para dar 4-[4-(metoxicarbonil)-1,3-oxazol-2-il]-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (520 mg) en forma de un sólido incoloro.
- RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,69 (9H, s), 3,98 (3H, s), 7,41 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,45 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,73 (1H, d, J = 3,7 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,35 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,36 (1H, s).
- 15 MS (ESI, m/z): 343 (M+H)⁺.

Preparación 88

- 20 Una mezcla de 1,1-bis(4-fluorofenil)acetona (2,4 g) glioxilato de dietilo (disolución al 47% en tolueno, 2,1 g) se agitó a 130 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 4:1) para dar 5,5-bis(4-fluorofenil)-2-hidroxi-4-oxopentanoato (800 mg) en forma de un aceite de color marrón.
- RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,14 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,7-3,0 (2H, m), 4,05 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,3-4,5 (1H, m), 5,46 (1H, s), 5,62 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,1-7,3 (8H, m).
- 25 MS (ESI, m/z): 371 (M+Na)⁺.

Preparación 89

- 30 Una mezcla de 5-(difenilmetil)piridin-2(1H)-ona (0,3 g) y N-clorosuccinimida (0,184 g) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. La mezcla de reacción se vertió en una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y los precipitados resultantes se recogieron por filtración y se lavó con agua para producir 3-cloro-5-(difenilmetil)piridin-2(1H)-ona (0,31 g) en forma de un polvo de color blanco.
- RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 5,42 (1H, s), 6,86 (1H, m), 7,09-7,55 (11H, m), 12,01 (1H, s).
- 35 MS (ESI, m/z): 296 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 89.

Preparación 89-1

- 40 3-Cloro-5-(2'-metilbifenil-2-il)piridin-2-ol.
MS (ESI, m/z): 318 (M+Na)⁺.

Preparación 90

- 45 A una mezcla agitada de hidruro de litio y aluminio (0,703 g) en THF (9 ml), en atmósfera de gas N₂, se le añadió ácido 2-(3-metoxibencil)ciclohexanocarboxílico (2,3 g) en THF (9 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante una hora, a temperatura ambiente durante una hora, a 60 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una disolución mixta (disolución acuosa de HCl 1M:THF = 10:90). La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico dos veces. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. La mezcla se purificó por cromatografía en capa fina (n-hexano:EtOAc = 5:1) para dar [2-(3-metoxibencil)ciclohexil]metanol (1,74 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.
- 50 MS (ESI, m/z): 235 (M+H)⁺.

Preparación 91

- A una disolución de [2-(3-metoxibencil)ciclohexil]metanol (1,5 g) en piridina (7,5 ml) se le añadió anhídrido acético (4,1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa de HCl 1M y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de HCl 1M y con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para producir acetato de [2-(3-metoxibencil)ciclohexil]metilo (1,57 g) en forma de un aceite incoloro.
- 60 MS (ESI, m/z): 277 (M+H)⁺.

65

Preparación 92

La mezcla de la reacción de acetato de [2-(3-metoxibencil)ciclohexil]metilo (66 mg), DL-metionina (357 mg) y ácido metanosulfónico (1,55 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió a la mezcla de reacción éter dietílico y agua. La mezcla de reacción se agitó. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. La mezcla se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 5:1) para producir acetato de [2-(3-hidroxibencil)ciclohexil]metilo (42 mg) en forma de un aceite incoloro.

MS (ESI, m/z): 263 (M+H)⁺.

Ejemplo 1

A una disolución de 3-(3-{3-[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]propil}fenoxi)propanoato de metilo (155 mg) en MeOH (2,0 ml) se le añadió una disolución acuosa de NaOH 1M (0,482 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se acidificó a pH = 3 con una disolución acuosa de HCl 1M y se extrajo con cloroformo (4,0 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (cloroformo:MeOH = 9:1) para producir ácido 3-(3-{3-[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]propil}fenoxi)propanoico (27,8 mg) en forma de cristales de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 2,02 (2H, quint, J = 7,3 Hz), 2,59 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,82 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,83 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,30 (2H, t, J = 6,4 Hz), 5,25 (1H, s), 6,58 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,67 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,72-6,80 (3H, m), 7,08-7,17 (5H, m), 7,20 (1H, dd, J = 2,6, 9,3 Hz), 7,25-7,35 (6H, m).

MS (ESI, m/z): 468 (M+H)⁺.

Ejemplo 2

A una disolución de 4-((1E)-3-[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]-1-propen-1-il)-1H-indol-1-il)acetato de etilo (70 mg) en MeOH (1,5 ml) se le añadió una disolución acuosa de NaOH 1M (0,2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 5 horas. La reacción se interrumpió con una disolución acuosa de HCl 1M (0,2 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:MeOH = 100:0-97:3) para dar ácido 4-((1E)-3-[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]-1-propen-1-il)-1H-indol-1-il)acético.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 4,70 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,02 (2H, s), 5,41 (1H, s), 6,47-6,38 (2H, m), 6,50 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,78 (1H, d, J = 15,5 Hz), 7,33-7,09 (14H, m), 7,43-7,39 (2H, m).

MS (ESI, m/z): 475 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 2.

Ejemplo 3 (no forma parte de la invención)

Ácido 4-((1E)-3-[benzoil(3,3-difenilpropil)amino]-1-propen-1-il)-1H-indol-1-il)acético.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 2,42-2,31 (2H, m), 2,89-2,83 (0,5H, m), 3,11-3,07 (1H, m), 3,74-3,72 (0,5H, m), 4,02-3,99 (2H, m), 4,30-4,28 (1H, m), 5,01 (2H, s), 6,34-6,22 (1H, m), 6,72-6,57 (2H, m), 7,42-7,06 (19H, m).

MS (ESI, m/z): 529 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

Ácido 4-{3-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}-1H-indol-1-il)acético.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,90-2,04 (2H, m), 2,76 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,91 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,99 (2H, s), 5,39 (1H, s), 6,35 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,78 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 8,0, 7,3 Hz), 7,11-7,38 (14H, m).

MS (ESI, m/z): 477 (M+H)⁺.

Ejemplo 5 (no forma parte de la invención)

Ácido 3-{3-[benzoil(3,3-difenilpropil)amino]propil}-1H-indol-1-il)acético.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,70-2,00 (2H, m), 2,05-2,25 (1H, m), 2,30-2,55 (2H, m), 2,60-2,80 (1H, m), 3,00-3,25 (2H, m), 3,35-3,65 (2,5H, m), 3,90-4,05 (0,5H, m), 4,53 (2H, s a), 6,30-6,80 (2,5H, m), 6,85-7,55 (17,5H, m).

MS (ESI, m/z): 531 (M+H)⁺.

Ejemplo 6 (no forma parte de la invención)

Ácido {3-(((2-[benzoil(3,3-difenilpropil)amino]etil)amino)carbonil)-1H-indol-1-il)acético.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 2,20-2,52 (2H, m), 3,09-3,76 (7H, m), 5,06 (2H, s), 7,00-7,48 (17H, m), 7,80-8,24 (3H, m).

MS (ESI, m/z): 560 (M+H)⁺.

Ejemplo 7

- 5 Ácido (4-{3-[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]propoxi}-1H-indol-1-il)acético.
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 2,08-2,20 (2H, m), 3,96-4,40 (4H, m), 4,98 (2H, s), 5,20 (1H, s), 6,36-6,43 (2H, m), 6,44-6,52 (1H, m), 6,95-7,08 (6H, m), 7,10-7,28 (9H, m).
 MS (ESI, m/z): 493 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 8

Ácido (4-{2-[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]etoxi}-1H-indol-1-il)acético.
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 4,25 (4H, m), 4,93 (2H, s a), 5,38 (1H, s), 6,08 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,37 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,45 (1H, dd, J = 5,6, 2,6 Hz), 6,90-7,00 (2H, m), 7,08-7,35 (12H, m), 7,38-7,42 (1H, m).

- 15 MS (ESI, m/z): 479 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

Ácido (4-[[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]metil]-1H-indol-1-il)acético.

- 20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 5,02 (2H, s), 5,29 (2H, s), 5,33 (2H, s), 6,45-6,41 (2H, m), 6,75 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,08-7,02 (5H, m), 7,34-7,18 (10H, m).
 MS (ESI, m/z): 449 (M+H)⁺.

Ejemplo 10

- 25 A una disolución de (3-{3-[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]propil}fenoxi)acetato de etilo (113 g) en MeOH (1,01 l) se le añadió una disolución acuosa de NaOH 1M (352 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se evaporó al vacío y se añadió una disolución acuosa de HCl 1M (360 ml) a la mezcla a 0 °C. La mezcla se extrajo con cloroformo (3 l). La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se cristalizó en EtOH. Los cristales (100 g) se suspendieron con un disolvente mixto (EtOH:agua = 1:2) a temperatura ambiente durante 3 horas y se recogieron por filtración y se lavaron con agua (100 ml) dos veces. Los cristales (92 g) se recrystalizaron en ⁱPrOH (1,25 l) para producir ácido (3-{3-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acético (69,7 g) en forma de cristales incoloros.
 30 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,01 (2H, quint, J = 7,3 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,84 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,64 (2H, s), 5,26(1H, s), 6,66 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,70 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,75-6,81 (3H, m), 7,08-7,35 (12H, m).
 35 MS (ESI, m/z): 454 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 10.

40 Ejemplo 11 (no forma parte de la invención)

Ácido {4-[(2-[benzoíl(3,3-difenilpropil)amino]etil)amino]carbonil}-1H-indol-1-il}acético.

- RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 2,21-2,33 (2H, m), 3,06-3,17 (2H, m), 3,28-3,45 (2H, m), 3,52-3,59 (1H, m), 3,62-3,74 (2H, m), 5,07 (2H, s), 6,88 (1H, s), 7,02-7,95 (18H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,35-8,45 (1H, s a).
 45 MS (ESI, m/z): 560 (M+H)⁺.

Ejemplo 12

Ácido (3-{4-[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]butil}fenoxi)acético.

- 50 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,62-1,60 (4H, m), 2,61-2,60 (2H, m), 3,83-3,82 (2H, m), 4,64 (2H, s), 5,25 (1H, s), 6,63 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,80-6,73 (4H, m), 7,09-7,07 (4H, m), 7,33-7,14 (8H, m).
 MS (ESI, m/z): 468 (M+H)⁺.

Ejemplo 13 (no forma parte de la invención)

- 55 Ácido (3-{3-[(2E)-(2-butenóil) (3,3-difenilpropil)amino]propil}fenoxi)acético.
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,78-1,70 (5H, m), 2,27-2,18 (2H, m), 2,95-2,42 (2H, m), 3,26-3,17 (4H, m), 3,93-3,91 (1H, m), 4,63 (2H, s), 6,18, 5,92 (1H, d, J = 14,5 Hz), 6,74-6,56 (4H, m), 7,21-7,14 (3H, m), 7,35-7,29 (8H, m).
 60 MS (ESI, m/z): 427 (M+H)⁺.

Ejemplo 14 (no forma parte de la invención)

Ácido {3-[(2-[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]etil)amino]carbonil}fenoxi}acético.

- 65 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 3,46-3,58 (2H, m), 3,87-3,99 (2H, m), 4,72 (2H, s), 5,23 (1H, s), 6,38 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,86 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,92-7,02 (5H, m), 7,05-7,22 (6H, m), 7,30-7,45 (4H, m), 8,55-8,65 (1H, m).

MS (ESI, m/z): 483 (M+H)⁺.

Ejemplo 15

- 5 Ácido (3-{(1E)-3-[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]-1-propen-1-il}fenoxi)acético.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 4,61-4,60 (4H, m), 5,27 (1H, s), 6,30-6,20 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 15,0 Hz), 6,92-6,69 (6H, m), 7,11-7,08 (5H, m), 7,32-7,17 (6H, m).
 MS (ESI, m/z): 452 (M+H)⁺.

- 10 Ejemplo 16 (no forma parte de la invención)

Ácido (3-{3-[(ciclopentilcarbonil)(3,3-difenilpropil)amino]propil}fenoxi)acético.
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,71-1,23 (11H, m), 2,27-2,15 (2H, m), 2,46-2,40 (2H, m), 3,25-3,09 (4H, m), 3,94-3,87 (1H, m), 4,62 (2H, s), 6,77-6,69 (3H, m), 7,20-7,13 (3H, m), 7,36-7,27 (8H, m).

- 15 MS (ESI, m/z): 500 (M+H)⁺.

Ejemplo 17 (no forma parte de la invención)

Ácido (3-{3-[(3,3-difenilpropil)(isonicotinoil)amino]propil}fenoxi)acético.

- 20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,70-1,65 (1H, m), 1,85-1,81 (1H, m), 2,36-2,21 (3H, m), 2,59-2,54 (1H, m), 3,05-2,96 (2H, m), 3,50-3,45 (2H, m), 3,74, 4,02 (1H, t, J = 7,5 Hz), 4,64, 4,61 (2H, s), 6,82-6,55 (4H, m), 7,37-7,11 (12H, m), 8,57-8,52 (2H, m).

MS (ESI, m/z): 509 (M+H)⁺.

- 25 Ejemplo 18 (no forma parte de la invención)

Ácido (4-[(2-[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]etil)amino]carbonil]-1H-indol-1-il)acético.

- 30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 3,54-3,64 (2H, m), 3,95-4,03 (2H, m), 5,07 (2H, s), 5,22 (1H, s), 6,39 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,89 (1H, d, J = 3,1 Hz), 6,93-7,05 (5H, m), 7,07-7,21 (8H, m), 7,37-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,38 (1H, t, J = 5,4 Hz).

MS (ESI, m/z): 506 (M+H)⁺.

Ejemplo 19 (no forma parte de la invención)

Ácido {3-[(2-[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]acetil)amino]metil}fenoxi}acético.

- 35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 4,26 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,55 (2H, s), 4,66 (2H, s), 5,36 (1H, s), 6,38 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,82-6,88 (2H, m), 7,12-7,37 (13H, m), 8,67 (1H, t, J = 5,7 Hz).

MS (ESI, m/z): 483 (M+H)⁺.

- 40 Ejemplo 20

Ácido (3-{3-[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]propil}-1H-indol-1-il)acético.

- 45 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,88-2,04 (2H, m), 2,62 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,91 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,92 (2H, s), 5,37 (1H, s), 6,38 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,9-7,5 (17H, m).

MS (ESI, m/z): 477 (M+H)⁺.

Ejemplo 21 (no forma parte de la invención)

Ácido (2-{3-[benzoil(3,3-difenilpropil)amino]propil}fenoxi)acético.

- 50 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,82-1,70 (2H, m), 2,33-2,20 (3H, m), 2,62-2,60 (1H, m), 3,19-3,06 (3H, m), 3,49-3,47 (1H, m), 9,02, 3,72 (1H, t, J = 7,5Hz), 4,64, 4,59 (2H, s), 6,90-6,79 (3H, m), 7,37-7,10 (16H, m).

MS (ESI, m/z): 508 (M+H)⁺.

Ejemplo 22 (no forma parte de la invención)

- 55 Ácido [(2-{[benzoil(3,3-difenilpropil)amino]metil}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi]acético.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,1-3,1 (7H, m), 3,15-3,35 (2H, m), 3,4-3,75 (2,5H, m), 4,0-4,1 (0,5H, m), 4,55-4,7 (2H, m), 6,45-7,7 (18H, m).

MS (ESI, m/z): 520 (M+H)⁺.

- 60

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 206.

Ejemplo 23 (no forma parte de la invención)

- 65 (5-{3-[Benzoil(3,3-difenilpropil)amino]propil}-2-fluorofenoxi)acetato sódico.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,50-1,84 (2H, m), 2,08-2,52 (4H, m), 2,95-3,80 (4,5H, m), 3,96-4,20 (2,5H, m), 6,30-7,48 (18H, m).
MS (ESI, m/z): 526 (M+H)⁺.

5 El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 10.

Ejemplo 24 (no forma parte de la invención)

Ácido (3-{3-[acetil(3,3-difenilpropil)amino]propil}fenoxi)acético.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,80-1,72 (2H, m), 1,90, 1,84 (3H, s), 2,30-2,23 (2H, m), 2,55-2,46 (2H, m), 3,16-3,07 (2H, m), 3,30-3,20 (2H, m), 3,89-3,80 (1H, m), 4,59 (2H, s), 6,74-6,69 (3H, m), 7,31-7,12 (11H, m).
MS (ESI, m/z): 446(M+H)⁺.

Ejemplo 25 (no forma parte de la invención)

15 Ácido [4-(4-([N-benzoil-N-(3,3-difenilpropil)amino]metil)-1,3-oxazol-2-il)-1H-indol-1-il]acético.
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 2,36-2,47 (2H, m), 3,21-3,45 (2H, m), 3,97-4,05 (1H, m), 4,35-4,44 (1H, m), 4,67-4,74 (1H, m), 5,11 (2H, s), 7,05-7,67 (18H, m), 7,73 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,93-7,99 (1H, m), 8,10-8,16 (1H, m).
MS (ESI, m/z): 570 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 26 (no forma parte de la invención)

[4-({2-[5-(Difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]etil}amino)-1H-indol-1-il]acético.

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 3,90-4,08 (4H, m), 4,73 (2H, s), 5,2 (1H, s), 5,80-5,92 (1H, m), 6,05 (1H, d, J = 6,6 Hz), 6,37 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,45-6,53 (1H, m), 6,57 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,76-6,88 (1H, m), 6,92-7,30 (12H, m), 8,3 (1H, s).
MS (ESI, m/z): 478 (M+H)⁺.

Ejemplo 27

30 Ácido (3-{3-[3-(difenilmetil)-6-oxo-1(6H)-piridazinil]propil}fenoxi)acético.
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,95-1,91 (2H, m), 2,48-2,46 (2H, m), 4,01 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,62 (2H, s), 5,67 (1H, s), 6,72-6,69 (3H, m), 6,90 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,36-7,12 (12H, m).
MS (ESI, m/z): 455 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 28 (no forma parte de la invención)

Ácido (3-{3-[(3,3-difenilpropil)(3-piridinilcarbonil)amino]propil}fenoxi)acético.

40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,68-1,67 (1H, m), 1,84-1,82 (1H, m), 2,35-2,21 (3H, m), 2,58-2,56 (1H, m), 3,10-3,01 (3H, m), 3,51-3,46 (1H, m), 4,03, 3,74 (1H, t, J = 7,5 Hz), 4,64, 4,61 (2H, s), 6,83-6,55 (5H, m), 7,35-7,12 (10H, m), 7,68 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,49 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 4,5 Hz).
MS (ESI, m/z): 509 (M+H)⁺.

Ejemplo 29 (no forma parte de la invención)

45 Ácido (3-{3-[(3,3-difenilpropil)(2-piridinilcarbonil)amino]propil}fenoxi)acético.

50 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,83-1,72 (2H, m), 2,36-2,24 (3H, m), 2,59-2,54 (1H, m), 3,20-3,07 (3H, m), 3,49-3,44 (1H, m), 4,02,3,74 (1H, t, J = 7,5 Hz), 4,64, 4,60 (2H, s), 6,57 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,82-6,65 (2H, m), 7,18-7,09 (8H, m), 7,46-7,27 (5H, m), 7,86-7,81 (1H, m), 8,49-8,44 (1H, m).
MS (ESI, m/z): 509 (M+H)⁺.

Ejemplo 30

Ácido (2-(3-[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]propil}fenoxi)acético.

55 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,11-2,01 (2H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,91 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,59 (2H, s), 5,24 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,73 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,88-6,84 (2H, m), 7,18-7,01 (8H, m), 7,34-7,22 (5H, m).
MS (ESI, m/z): 454 (M+H)⁺.

Ejemplo 31 (no forma parte de la invención)

60 Ácido [(3'-[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]metil]-3-bifenilil]oxi]acético.

65 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 4,76 (2H, s), 5,13 (2H, s), 5,39 (1H, s), 6,93 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,14-7,12 (5H, m), 7,33-7,21 (9H, m), 7,42-7,39 (2H, m), 7,46 (1H, s), 7,51 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 7,5 Hz).
MS (ESI, m/z): 502 (M+H)⁺.

Ejemplo 32 (no forma parte de la invención)

Ácido (3-{3-[benzoíl(3,3-difenilpropil)amino]propil}fenoxi)acético.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,95-1,67 (2H, m), 2,69-2,18 (4H, m), 3,18-3,12 (2H, m), 3,52-3,40 (2H, mj), 3,91-3,88, 3,66-3,61 (4H, m), 9,60, 4,58 (2H, s), 6,83-6,55 (4H, m), 7,01-6,96 (2H, m), 7,36-7,10 (13H, m).

MS (ESI, m/z): 508 (M+H)⁺.

Ejemplo 33 (no forma parte de la invención)

10 Ácido [3-(3-[(3,3-difenilpropil)[(2E)-3-(4-piridinil)-2-propenoíl]amino]propil}fenoxi)acético.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,80-1,72 (2H, m), 2,38-2,24 (2H, m), 2,56-2,51 (2H, m), 3,98-3,27 (4H, m), 3,99-3,95 (1H, m), 4,64 (2H, s), 6,78-6,70 (3H, m), 7,19-7,16 (3H, m), 7,44-7,24 (9H, m), 7,58 (1H, s a), 7,71 (1H, s a), 8,70 (1H, s a).

MS (ESI, m/z): 534 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 34 (no forma parte de la invención)

Ácido (2E)-3-(2-{3-[benzoíl(3,3-difenilpropil)amino]propil}fenoxi)acrílico.

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,79-1,63 (2H, m), 2,32-2,20 (4H, m), 2,58-2,56 (1H, m), 3,11-3,04 (2H, m), 3,49-3,46 (1H, m), 4,01, 3,71 (1H, t, J = 7,5 Hz), 5,32-5,23 (1H, m), 7,37-7,11 (19H, m), 7,73, 7,63 (1H, d, J = 12,0 Hz).

MS (ESI, m/z): 520 (M+H)⁺.

Ejemplo 35 (no forma parte de la invención)

25 Ácido (3-{3-[(3,3-difenilpropil)(fenoxicarbonil)amino]propil}fenoxi)acético.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,84-1,77 (2H, m), 2,41-2,31 (2H, m), 2,57-2,50 (2H, m), 3,27-3,18 (4H, m), 3,98-3,96 (1H, m), 4,62 (2H, s), 6,79-6,70 (3H, m), 7,07 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,40-7,15 (14H, m).

MS (ESI, m/z): 524 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 36 (no forma parte de la invención)

Ácido [4-(4-[[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]metil]-oxazol-2-il)-1H-indol-1-il]acético.

35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 5,05 (2H, s), 5,12 (2H, s), 5,42 (1H, s), 6,41 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,03 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,15-7,35 (12H, m), 7,48 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,54 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,68 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,12 (1H, s).

MS (ESI, m/z): 516 (M+H)⁺.

Ejemplo 37 (no forma parte de la invención)

40 Ácido (4-{2-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]etoxi}-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)acético.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 2,40 (3H, s), 4,22 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,49 (2H, t, J = 5,0 Hz), 5,02 (2H, s), 5,34 (1H, s), 6,38 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,55 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,9-7,4 (14H, m), 13,3 (1H, s a).

MS (ESI, m/z): 492 (M-H)⁻.

45 Ejemplo 38

Ácido (3-{3-[3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propoxi}fenoxi)acético.

50 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 2,0-2,2 (2H, m), 3,92 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,16 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,62 (2H, s), 5,51 (1H, s), 6,3-6,5 (3H, m), 6,90 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,1-7,4 (12H, m), 12,97 (1H, s a).

MS (ESI, m/z): 469 (M-H)⁻.

Ejemplo 39

Ácido 4-(3-{2-[3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]etoxi}fenoxi)butanoico.

55 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,8-2,0 (2H, m), 2,37 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,93 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,2-4,4 (4H, m), 5,53 (1H, s), 6,4-6,6 (3H, m), 6,92 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,1-7,4 (12H, m), 12,18 (1H, s a).

MS (ESI, m/z): 483 (M-H)⁻.

Ejemplo 40

60

Ácido (3-{3-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propoxi}fenoxi)acético.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 2,0-2,1 (2H, m), 3,88 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,95 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,63 (2H, s), 5,28 (1H, s), 6,3-6,6 (4H, m), 7,0-7,3 (13H, m), 12,98 (1H, s a).

MS (ESI, m/z): 468 (M-H)⁻.

65

Ejemplo 41

Ácido 2-(2-[3-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil]fenoxi)propanoico.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,65 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,90-2,08 (2H, m), 2,48-2,63 (2H, m), 3,72-3,88 (2H, m), 4,78 (1H, c, J = 6,7 Hz), 5,27 (1H, s), 6,63-6,68 (2H, m), 6,72-6,80 (3H, m), 7,16-7,36 (12H, m).
MS (ESI, m/z): 490 (M+Na)⁺.

Ejemplo 42

10 Ácido 2-[3-({3-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}sulfanil)fenoxi]propanoico.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,67 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,75-1,87 (1H, m), 1,93-2,06 (1H, m), 2,60-2,68 (1H, m), 2,97-3,07 (1H, m), 3,54-3,63 (1H, m), 4,24-4,33 (1H, m), 4,71 (1H, c, J = 6,8 Hz), 5,26 (1H, s), 6,66-6,91 (4H, m), 7,05-7,35 (13H, m).

15 MS (ESI, m/z): 522 (M+Na)⁺.

Ejemplo 43 (no forma parte de la invención)

Ácido (3-{3-[(4-carbamoi]benzoil)(3,3-difenilpropil)amino]propil}fenoxi)acético.

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,60-1,70 (1H, m), 1,83-1,84 (1H, m), 2,27-2,36 (3H, m), 2,57-2,29 (1H, m), 3,01-3,09 (3H, m), 3,45-3,48 (1H, m), 3,74, 4,02 (1H, t, J = 7,1 Hz), 4,59, 4,63 (2H, s), 6,55-6,82 (3H, m), 7,06-7,45 (14H, m), 7,84-8,04 (3H, m), 13,00 (1H, s a).

MS (ESI, m/z): 573 (M+Na)⁺.

Ejemplo 44 (no forma parte de la invención)

25 Ácido (3-{3-[(3,3-difenilpropil)(4-fluorobenzoi]amino]propil}fenoxi)acético.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,65-1,90 (2H, m), 2,15-2,40 (3H, m), 2,55-2,63 (1H, m), 3,00-3,15 (3H, m), 3,45-3,55 (1H, m), 3,70-4,05 (1H, m), 4,63 (2H, s), 6,55-6,85 (3H, m), 7,13-7,34 (15H, m), 12,95 (1H, s a).

30 MS (ESI, m/z): 548 (M+Na)⁺.

Ejemplo 45 (no forma parte de la invención)

Ácido (3-{3-[(3,3-difenilpropil)(3-tienilcarbonil)amino]propil}fenoxi)acético.

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,75-2,61 (5H, m), 3,26-4,00 (6H, m), 4,60 (2H, s), 6,66-6,74 (3H, m), 6,99-7,52 (14H, m).

MS (ESI, m/z): 536 (M+Na)⁺.

Ejemplo 46

40 Ácido 4-(3-{3-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil]-4-fluorofenoxi)butanoico.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,8-2,0 (4H, m), 2,36 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,85 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,92 (2H, t, J = 6,4 Hz), 5,36 (1H, s), 6,37 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,7-7,4 (15H, m), 12,19 (1H, s a).

MS (ESI, m/z): 498 (M-H).

Ejemplo 47 (no forma parte de la invención)

45 Ácido [3-({3-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}sulfonil)fenoxi]acético.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,00-2,11 (2H, m), 3,06-3,12 (2H, m), 3,87-3,94 (2H, m), 4,73 (2H, s), 5,29 (1H, s), 6,70-6,84 (2H, m), 7,06-7,12 (4H, m), 7,24-7,54 (11H, m).

50 MS (ESI, m/z): 540 (M+Na)⁺.

Ejemplo 48

55 Ácido 4-(3-{3-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)butanoico.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,03 (2H, m), 2,11 (2H, m), 2,52-2,59 (4H, m), 3,86 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,04 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,26 (1H, s), 6,65-6,85 (5H, m), 6,98-7,34 (12H, m).

MS (ESI, m/z): 504 (M+Na)⁺.

Ejemplo 49 (no forma parte de la invención)

60 Ácido 2-[3-({3-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}sulfonil)fenoxi]propanoico.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,67 (1,5H, d, J = 6,6 Hz), 1,68 (1,5H, d, J = 6,6 Hz), 1,80-2,08 (2H, m), 2,56-2,98 (2H, m), 3,68-4,08 (2H, m), 4,77 (0,5H, c, J = 7,0 Hz), 4,87 (0,5H, c, J = 7,0 Hz), 5,26 (0,5H, s), 5,27 (0,5H, s), 6,62-6,82 (4H, m), 7,07-7,46 (13H, m).

65 MS (ESI, m/z): 538 (M+Na)⁺.

Ejemplo 50 (no forma parte de la invención)

Ácido 2-[3-({3-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}sulfonil)fenoxi]propanoico.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,68 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,88-2,11 (2H, m), 2,96-3,17 (2H, m), 3,78-3,92 (2H, m), 4,83 (1H, c, J = 6,7 Hz), 5,28 (1H, s), 6,62-6,80 (2H, m), 7,06-7,12 (4H, m), 7,21-7,53 (11H, m).
MS (ESI, m/z): 554 (M+Na)⁺.

Ejemplo 51 (no forma parte de la invención)

- 10 Ácido [3-(6-[[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil]piridin-2-il)fenoxi]acético.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 4,63 (2H, s), 5,18 (2H, s), 5,60 (1H, s), 6,41 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,95-7,90 (19H, m).
MS (ESI, m/z): 503 (M+H)⁺.

Ejemplo 52 (no forma parte de la invención)

- 15 Ácido [3-(3-{{3,3-difenilpropil}}[(5-metilisoxazol-3-il)carbonil]amino}propil)fenoxi]acético.
RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,77-1,96 (2H, m), 2,29-2,54 (6H, m), 2,60 (1H, t, J = 7,6 Hz), 3,32-3,55 (4H, m), 3,82 (0,5H, t, J = 7,6 Hz), 3,95 (0,5H, t, J = 7,6 Hz), 4,64 (2H, s), 6,14 (0,5H, s), 6,23 (0,5H, s), 6,65-6,86 (3H, m), 7,11-7,33 (11H, m).
20 MS (ESI, m/z): 511(M-H)⁻.

Ejemplo 53 (no forma parte de la invención)

- 25 Ácido [3-(6-[[3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]metil]piridin-2-il)fenoxi]acético.
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 4,65 (2H, s), 5,39 (2H, s), 5,56 (1H, s), 6,90-7,95 (19H, m), 13,10 (1H, s a).
MS (ESI, m/z): 504 (M+H)⁺.

Ejemplo 54 (no forma parte de la invención)

- 30 Ácido [(3'-{{3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il}metil}bifenil-3-il)oxi]acético.
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 4,73 (2H, s), 5,24 (2H, s), 5,57 (1H, s), 6,90-7,70 (20H, m), 13,1 (1H, s a).
MS (ESI, m/z): 503 (M+H)⁺.

Ejemplo 55

- 35 Ácido 3-(3-{{3-{{3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il}propil}fenil}propanoico.
RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,02-2,18 (2H, m), 2,56-2,67 (4H, m), 2,92 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,12 (2H, t, J = 7,3 Hz), 5,47 (1H, s), 6,85-7,41 (16H, m).
40 MS (ESI, m/z): 451 (M-H)⁻.

Ejemplo 56

- 45 Ácido 3-(3-{{3-{{5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il}propil}fenil}propanoico.
RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,96-2,06 (2H, m), 2,56-2,68 (4H, m), 2,93 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,79 (2H, t, J = 7,6 Hz), 5,25 (1H, s), 6,59 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,92 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,00-7,40 (14H, m).
MS (ESI, m/z): 450 (M-H)⁻.

Ejemplo 57 (no forma parte de la invención)

- 50 Ácido (3-{{3-{{3,3-difenilpropil}}[3-{{(metilsulfonil)amino}benzoil}amino}propil}fenoxi}acético.
RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,66-1,70 (1H, m), 1,92-1,95 (1H, m), 2,17-2,21 (1H, m), 2,32-2,35 (1H, m), 2,39-2,45 (1H, m), 2,61-2,65 (1H, m), 2,87 (3H, s), 3,03-3,11 (2H, m), 3,40-3,44 (1H, m), 3,48-3,52 (1H, m), 3,62-4,01 (1H, m), 4,55,4,58 (2H, s), 6,49-6,80 (3H, m), 6,97-7,06 (4H, m), 7,11-7,96 (12H, m).
55 MS (ESI, m/z): 601 (M+H)⁺.

Ejemplo 58

- 60 Ácido (3-{{4-{{3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il}butil}fenoxi}acético.
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,42-1,52 (2H, m), 1,60-1,70 (2H, m), 2,44-2,50 (2H, m), 4,00 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,28 (2H, s), 5,53 (1H, s), 6,60-6,70 (2H, m), 6,86-6,90 (1H, m), 7,00-7,40 (13H, m).
MS (ESI, m/z): 491 (M+Na)⁺.

Ejemplo 59

- 65 Ácido (2S)-2-(3-{{3-{{3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il}propil}fenoxi}propanoico.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,64 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,01-2,14 (2H, m), 2,59 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,07-4,21 (2H, m), 4,77 (1H, c, J = 6,8 Hz), 5,46 (1H, s), 6,72-6,76 (3H, m), 6,91-6,93 (1H, m), 7,09-7,20 (6H, m), 7,24-7,34 (6H, m).
MS (ESI, m/z): 491 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

5 Ejemplo 60

Ácido (3-{3-[3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propil}-4-fluorofenoxi)acético.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,8-2,0 (2H, m), 4,0-4,1 (2H, m), 4,63 (2H, s), 5,56 (1H, s), 6,7-7,4 (15H, m), 13,02 (1H, s a).
MS (ESI, m/z): 471 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

10

Ejemplo 61

Ácido 4-(3-{3-[3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propil}-4-fluorofenoxi)butanoico.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,8-2,0 (4H, m), 2,37 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,92 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,03 (2H, t, J = 6,9 Hz), 5,55 (1H, s), 6,7-7,4 (15H, m), 12,17 (1H, s a).
MS (ESI, m/z): 499 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

15

Ejemplo 62

20 Ácido (2S)-2-(3-(3-[3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propil)-4-fluorofenoxi)propanoico.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,47 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,8-2,0 (2H, m), 4,02 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,77 (1H, c, J = 6,7 Hz), 5,56 (1H, s), 6,6-7,4 (15H, m), 13,02 (1H, s a).
MS (ESI, m/z): 485 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

25 Ejemplo 63

Ácido (2S)-2-(3-(4-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]butil)fenoxi)propanoico.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,65 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,48-1,70 (4H, m), 2,50-2,69 (2H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 3,90-3,99 (1H, m), 4,75 (1H, c, J = 6,6 Hz), 5,25 (1H, s), 6,57-6,82 (5H, m), 7,04-7,34 (12H, m).
MS (ESI, m/z): 504 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

30

Ejemplo 64 (no forma parte de la invención)

Ácido [3-(3-{(3,3-difenilpropil) [3-(metilsulfonyl)benzoil]amino}propil)fenoxi]acético.

35 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,69-1,71 (1H, m), 1,94-1,97 (1H, m), 2,18-2,22 (1H, m), 2,32-2,36 (1H, m), 2,42-2,46 (1H, m), 2,64-2,67 (1H, m), 3,00 (3H, s), 3,04-3,09 (2H, m), 3,42-3,46 (1H, m), 3,51-3,59 (1H, m), 3,63, 3,99 (1H, t, J = 7,8 Hz), 4,59, 4,62 (2H, s), 6,52-6,86 (3H, m), 7,00-7,02 (2H, m), 7,09-7,29 (9H, m), 7,45-7,53 (2H, m), 7,83-7,92 (2H, m).
MS (ESI, m/z): 584 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

40

Ejemplo 65

Ácido (2S)-2-(3-{4-[3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]butil}fenoxi)propanoico.

45 RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,41 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,42-1,52 (2H, m), 1,60-1,70 (2H, m), 2,42-2,52 (2H, m), 4,00 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,54 (1H, c, J = 6,7 Hz), 5,49 (1H, s), 6,60-6,66 (3H, m), 6,88 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,04-7,35 (12H, m).
MS (ESI, m/z): 505 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Ejemplo 66 (no forma parte de la invención)

50 Ácido 3-[(3-[3-(carboximetoxi)fenil]propil)(3,3-difenilpropil)carbamoyl]benzoico.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,70-1,75 (1H, m), 1,96-1,98 (1H, m), 2,17-2,19 (1H, m), 2,32-2,35 (1H, m), 2,44-2,46 (1H, m), 2,63-2,65 (1H, m), 3,06-3,10 (2H, m), 3,43-3,47 (1H, m), 3,51-3,54 (1H, m), 3,62, 9,01 (1H, t, J = 7,8 Hz), 4,55, 4,63 (2H, s), 6,49-7,30 (14H, m), 7,35-7,52 (2H, m), 7,91-8,05 (4H, m).
MS (ESI, m/z): 574 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

55

Ejemplo 67 (no forma parte de la invención)

Ácido (3-{3-[(3-acetamidobenzoil)(3,3-difenilpropil)amino]propil}fenoxi)acético.

60 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,64-1,88 (2H, m), 2,00 (3H, s), 2,08-2,59 (4H, m), 3,01-3,47 (4H, m), 3,61-3,98 (1H, m), 4,51, 4,57 (2H, s), 6,36-7,63 (19H, m), 8,80 (1H, s).
MS (ESI, m/z): 565 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 68

65 Ácido (2S)-2-(3-(3-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil)-4-fluorofenoxi)propanoico.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,47 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,8-2,0 (2H, m), 3,85 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,78 (1H, c, J = 6,8 Hz), 5,36 (1H, s), 6,37 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,6-7,4 (15H, m), 13,02 (1H, s a).
MS (ESI, m/z): 484 (M-H)⁻.

5 Ejemplo 69

Ácido 4-(3-{3-[3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propil}fenoxi)butanoico.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,06-2,14 (4H, m), 2,54-2,61 (4H, m), 4,02 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,16 (2H, t, J = 7,2 Hz), 5,46 (1H, s), 6,69-6,72 (3H, m), 6,90-6,94 (1H, m), 7,09-7,20 (6H, m), 7,23-7,52 (6H, m).

10 MS (ESI, m/z): 505 (M+Na)⁺.

Ejemplo 70

Ácido (3-{3-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}-4-fluorofenoxi)acético.

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,8-2,0 (2H, m), 2,4-2,6 (2H, m), 3,86 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,63 (2H, s), 5,36 (1H, s), 6,37 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,7-7,4 (15H, m), 13,02 (1H, s a).

MS (ESI, m/z): 470 (M-H)⁻.

Ejemplo 71

20

Ácido (3-{3-[5-(difenilmetil)-2-oxopiperidin-1-il]propil}fenoxi)acético.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,30-1,43 (1H, m), 1,69-1,81 (2H, m), 2,27-2,40 (1H, m), 2,47-2,65 (4H, m), 2,89-2,96 (1H, m), 3,06-3,13 (1H, m), 3,24-3,32 (2H, m), 3,57-3,63 (1H, m), 4,65 (2H, s), 6,71-6,82 (3H, m), 7,15-7,33 (11H, m).

MS (ESI, m/z): 458 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 72 (no forma parte de la invención)

Ácido (3-{3-[(4S)-4-(difenilmetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]propil}fenoxi)acético.

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,40-1,75 (2H, m), 2,00-2,45 (3H, m), 3,07 (1H, m), 3,78 (1H, m), 4,22 (2H, m), 4,62 (2H, s), 4,93 (1H, m), 6,60-7,55 (14H, m), 13,00 (1H, s a).

MS (ESI, m/z): 468 (M+Na)⁺.

Ejemplo 73 (no forma parte de la invención)

35

Ácido (3-{3-[(4R)-4-(difenilmetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]propil}fenoxi)acético.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,40-1,75 (2H, m), 2,00-2,45 (3H, m), 3,07 (1H, m), 3,78 (1H, m), 4,22 (2H, m), 4,64 (2H, s), 4,93 (1H, m), 6,60-7,55 (14H, m), 13,02 (1H, s a).

MS (ESI, m/z): 468 (M+Na)⁺.

40 Ejemplo 74

Ácido (2S)-2-[3-({2-[3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]etil}sulfanil)fenoxi]propanoico.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,48 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,29 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,19 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,85 (1H, c, J = 6,8 Hz), 5,54 (1H, s), 6,68-6,71 (1H, m), 6,84-6,91 (3H, m), 7,16-7,34 (12H, m).

45 MS (ESI, m/z): 485 (M-H)⁻.

Ejemplo 75

Ácido 4-[3-({2-[3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]etil}sulfanil)fenoxi]butanoico.

50 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,88-1,95 (2H, m), 2,36 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,27-3,32 (2H, m), 3,97 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,19 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,52 (1H, s), 6,76 (1H, dd, J = 8,2, 2,4 Hz), 6,84 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,88-6,90 (2H, m), 7,15-7,33 (12H, m), 12,12 (1H, s a).

MS (ESI, m/z): 499 (M-H)⁻.

55 Ejemplo 76 (no forma parte de la invención)

532_Ácido {3-[(acetil{2-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]etil}amino)metil]fenoxi}acético.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,86 (3H, s), 3,48 (2H, m), 4,01 (2H, m), 4,40 (2H, s), 4,63 (2H, s), 5,34 (1H, s), 6,30-7,40 (17H, m), 13,02 (1H, s a).

60 MS (ESI, m/z): 533 (M+Na)⁺.

Ejemplo 77 (no forma parte de la invención)

Ácido (3-[[{2-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]etil}(metil)amino]metil]fenoxi)acético.

65 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 2,09 (3H, s), 2,55 (2H, m), 3,42 (2H, s), 3,92 (2H, m), 4,60 (2H, s), 5,37 (1H, s), 6,33 (1H, d, J

= 10,1 Hz), 6,60-7,40 (16H, m), 13,00 (1H, s a).
MS (ESI, m/z): 483 (M+H)⁺.

Ejemplo 78

5 Ácido (2S)-2-[3-({2-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]etil}sulfanil)fenoxi]propanoico.
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,47 (3H, d, J = 6,8 Hz), 3,26 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,96 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,83 (1H, c, J = 6,8 Hz), 5,33 (1H, s), 6,37 (1H, d, J = 9, 3 Hz), 6,68 (1H, d, J = 5,9 Hz), 6,79-6,82 (2H, m), 7,12-7,34 (13H, m).
MS (ESI, m/z): 484 (M-H)⁻.

10 Ejemplo 79 (no forma parte de la invención)

15 Ácido {3-[(2-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]etil)amino]metil}fenoxi}acético.
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 2,79 (2H, m), 3,33 (2H, s a), 3,91 (2H, m), 4,60 (2H, s), 5,34 (1H, s), 6,36 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,70-7,40 (16H, m).
MS (ESI, m/z): 469 (M+H)⁺.

Ejemplo 80

20 Ácido 4-(3-{3-[3-(difenilmetil)-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]propil}fenoxi)butanoico.
RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,89-1,97 (2H, m), 2,05-2,13 (2H, m), 2,35-2,45 (4H, m), 2,55-2,60 (4H, m), 3,78 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,01 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,10 (1H, s), 6,69-6,73 (3H, m), 7,12-7,35 (11H, m).
MS (ESI, m/z): 485 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 81 (no forma parte de la invención)

30 Ácido 4-[(3-{2-[3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]etoxi}fenil)sulfanil]butanoico.
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,77 (2H, tt, J = 7,2, 7,2 Hz), 2,34 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,96 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,32-4,35 (4H, m), 5,53 (1H, s), 6,66 (1H, dd, J = 2,3, 8,2 Hz), 6,81 (1H, s), 6,89-6,93 (2H, m), 7,16-7,34 (12H, m).
MS (ESI, m/z): 499 (M-H)⁻.

Ejemplo 82 (no forma parte de la invención)

35 Ácido 4-[(3-{2-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]etoxi}fenil)sulfanil]butanoico.
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,76 (2H, tt, J = 7,2, 7,2 Hz), 2,34 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,96 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,17 (4H, s), 5,38 (1H, s), 6,38 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,58 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,74 (1H, s), 6,90 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,12-7,34 (13H, m).
MS (ESI, m/z): 498 (M-H)⁻.

40 Ejemplo 83 (no forma parte de la invención)

45 Ácido 4-(3-{3-[(4S)-4-(difenilmetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]propil}fenoxi)butanoico.
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,40-1,70 (2H, m), 1,93 (2H, m), 2,05-2,45 (5H, m), 3,08 (1H, m), 3,79 (1H, m), 3,96 (2H, m), 4,22 (2H, m), 4,92 (1H, m), 6,60-7,60 (14H, m), 12,10 (1H, s a).
MS (ESI, m/z): 496 (M+Na)⁺.

Ejemplo 84

50 Ácido 4-[3-({2-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]etil}sulfanil)fenoxi]butanoico.
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,88-1,95 (2H, m), 2,36 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,27-3,34 (2H, m), 3,95-3,98 (4H, m), 5,32 (1H, s), 6,37 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,73-6,86 (3H, m), 7,10-7,33 (13H, m).
MS (ESI, m/z): 498 (M-H)⁻.

55 Ejemplo 85 (no forma parte de la invención)

60 Ácido (2S)-2-[3-({3-[3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propil}sulfonil)fenoxi]propanoico.
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,52 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,93 (2H, m), 3,30 (2H, m), 4,04 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,01 (1H, c, J = 6,8 Hz), 5,51 (1H, s), 6,88 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,10-7,60 (15H, m), 13,20 (1H, s a).
MS (ESI, m/z): 555 (M+Na)⁺.

Ejemplo 86 (no forma parte de la invención)

65 Ácido [3-({3-[3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propil}sulfonil)fenoxi]acético.
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,93 (2H, m), 3,33 (2H, m), 4,04 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,81 (2H, s), 5,51 (1H, s), 6,88 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,10-7,60 (15H, m), 13,15 (1H, s a).

MS (ESI, m/z): 541 (M+Na)⁺.

Ejemplo 87

- 5 Ácido (3-{3-[3-(difenilmetil)-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]propil}fenoxi)acético.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,89-1,97 (2H, m), 2,33-2,43 (4H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,76 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,64 (2H, s), 5,09 (1H, s), 6,72-6,78 (3H, m), 7,12-7,35 (11H, m).
 MS (ESI, m/z): 479 (M+Na)⁺.

10 Ejemplo 88

Ácido (2S)-2-[3-({3-[3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propil}sulfanil)fenoxi]propanoico.
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,47 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,94 (2H, m), 2,90 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,10 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,82 (1H, c, J = 6,7 Hz), 5,54 (1H, s), 6,60-7,40 (16H, m), 13,05 (1H, s a).
 MS (ESI, m/z): 523 (M+Na)⁺.

Ejemplo 89

- 20 Ácido [3-({3-[3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propil}sulfanil)fenoxi]acético.
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,94 (2H, m), 2,91 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,11 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,66 (2H, s), 5,54 (1H, s), 6,70-7,40 (16H, m), 13,02 (1H, s a).
 MS (ESI, m/z): 509 (M+Na)⁺.

Ejemplo 90

- 25 Ácido (3-{3-[3-cloro-5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acético.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,99-2,08 (2H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,89 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,65 (2H, s), 5,24 (1H, s), 6,71-6,78 (4H, m), 7,08-7,35 (12H, m).
 MS (ESI, m/z): 488 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 91

- Ácido 4-[3-({3-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}sulfanil)fenoxi]butanoico.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,00-2,12 (4H, m), 2,53 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,83-2,88 (2H, m), 3,95-4,05 (4H, m), 5,24 (1H, s), 6,60-6,87 (4H, m), 7,05-7,33 (13H, m).
 MS (ESI, m/z): 536 (M+Na)⁺.

Ejemplo 92

- 40 Ácido [3-({3-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}sulfanil)fenoxi]acético.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,90-2,00 (2H, m), 2,81-2,87 (2H, m), 3,92-3,98 (2H, m), 4,65 (2H, s), 5,26 (1H, s), 6,64-6,92 (4H, m), 7,05-7,36 (13H, m).
 MS (ESI, m/z): 508 (M+Na)⁺.

45 Ejemplo 93 (no forma parte de la invención)

Ácido (3-{3-[3-(3,3-difenilpropil)(4-metoxibenzoil)amino]propil}fenoxi)acético.
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,60-1,90 (2H, m), 2,15-2,60 (4H, m), 3,00-3,50 (4H, m), 3,78 (3H, s), 3,70-4,10 (1H, m), 4,62 (2H, s), 6,55-6,90 (5H, m), 7,10-7,50 (13H, m), 12,98 (1H, s a).
 MS (ESI, m/z): 560 (M+Na)⁺.

50

Ejemplo 94 (no forma parte de la invención)

- 55 Ácido [3-({3-[4-(benciloxi)benzoil](3,3-difenilpropil)amino]propil}fenoxi)acético.
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,65-2,50 (5H, m), 2,50-2,60 (1H, m), 3,00-4,10 (5H, m), 4,62 (2H, s), 5,13 (2H, s), 6,60-6,96 (5H, m), 7,14-7,49 (18H, m), 13,01 (1H, s a).
 MS (ESI, m/z): 612 (M-H)⁻.

Ejemplo 95 (no forma parte de la invención)

- 60 Ácido (3-{3-[3-(3,3-difenilpropil)(2-tienilcarbonil)amino]propil}fenoxi)acético.
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,76-1,84 (2H, m), 2,30-2,36 (3H, m), 3,15-3,50 (5H, m), 3,88-4,00 (1H, m), 4,63 (2H, s), 6,71-6,74 (3H, m), 7,11-7,31 (13H, m), 7,65-7,67 (1H, m), 13,00 (1H, s a).
 MS (ESI, m/z): 536 (M+Na)⁺.

65

Ejemplo 96

Ácido 2(2S)-2-(3-{3-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)propanoico.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,65 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,90-2,08 (2H, m), 2,48-2,63 (2H, m), 3,72-3,88 (2H, m), 4,78 (1H, c, J = 6,7 Hz), 5,27 (1H, s), 6,63-6,68 (2H, m), 6,72-6,80 (3H, m), 7,16-7,36 (12H, m).
MS (ESI, m/z): 490 (M+Na)⁺.

Ejemplo 97

10 Ácido 2-(3-{3-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)propanoico.

- RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,65 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,90-2,08 (2H, m), 2,48-2,63 (2H, m), 3,72-3,88 (2H, m), 4,78 (1H, c, J = 6,7 Hz), 5,27 (1H, s), 6,63-6,68 (2H, m), 6,72-6,80 (3H, m), 7,16-7,36 (12H, m).
MS (ESI, m/z): 490 (M+Na)⁺.

15 Ejemplo 98

Ácido 2(2S)-2-(3-{3-[3-cloro-5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)propanoico.

- 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,64-1,67 (3H, m), 1,98-2,05 (2H, m), 2,54-2,58 (2H, m), 3,82-3,88 (2H, m), 4,76-4,81 (1H, m), 5,24, 5,30 (1H, s), 6,68-6,76 (4H, m), 7,08-7,38 (12H, m).
MS (ESI, m/z): 502 (M+H)⁺.

Ejemplo 99 (no forma parte de la invención)

Ácido [3-(3-{[3-(aminosulfonyl)benzoil](3,3-difenilpropil)amino]propil}fenoxi)acético.

- 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,65-1,67 (1H, m), 1,93-1,96 (1H, m), 2,17-2,18 (1H, m), 2,30-2,34 (1H, m), 2,42-2,43 (1H, m), 2,60-2,62 (1H, m), 3,03-3,10 (2H, m), 3,40-3,50 (2H, m), 3,62, 3,98 (1H, t, J = 7,6 Hz), 4,49, 4,54 (2H, s), 6,38-6,81 (3H, m), 6,99-7,34 (15H, m), 7,76-7,86 (2H, m).
MS (ESI, m/z): 585 (M-H)⁻.

30 Ejemplo 100

Ácido (2R)-2-(3-{3-[3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propil}fenoxi)propanoico.

- 35 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,64 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,01-2,14 (2H, m), 2,59 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,07-4,14 (2H, m), 4,77 (1H, c, J = 6,8 Hz), 5,30, 5,46 (1H, s), 6,72-6,76 (3H, m), 6,91-6,93 (1H, m), 7,09-7,20 (6H, m), 7,24-7,36 (6H, m).
MS (ESI, m/z): 491 (M+Na)⁺.

Ejemplo 101

40 Ácido [3-(3-{5-[bis(4-clorofenil)metil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acético.

- RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,00-2,06 (2H, m), 2,60 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,85 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,64 (2H, s), 5,21 (1H, s), 6,70-6,78 (5H, m), 6,99-7,03 (4H, m), 7,15-7,18 (2H, m), 7,23-7,31 (4H, m).
MS (ESI, m/z): 545 (M+Na)⁺.

Ejemplo 102

45 Ácido [3-(3-{5-[bis(4-metoxifenil)metil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acético.

- 50 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,94-2,20 (2H, m), 2,59 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,79 (6H, s), 3,85 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,64 (2H, s), 5,17 (1H, s), 6,70-7,24 (15H, m).
MS (ESI, m/z): 536 (M+Na)⁺.

Ejemplo 103

55 Ácido [3-(3-{5-[bis(4-metilfenil)metil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acético.

- RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,96-2,10 (2H, m), 2,33 (6H, s), 2,58 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,86 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,64 (2H, s), 5,18 (1H, s), 6,68-6,80 (5H, m), 6,95-6,97 (4H, m), 7,10-7,24 (6H, m).
MS (ESI, m/z): 504 (M+Na)⁺.

Ejemplo 104

60 Ácido [3-(3-{5-[bis(4-fluorofenil)metil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acético.

- 65 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,97-2,10 (2H, m), 2,59 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,85 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,64 (2H, s), 5,23 (1H, s), 6,68-6,79 (5H, m), 6,99-7,03 (8 H, m), 7,13-7,18 (2H, m).
MS (ESI, m/z): 512 (M+Na)⁺.

65 Ejemplo 105 (no forma parte de la invención)

Ácido (3-{3-[2-oxo-5-(9H-xanten-9-il)piridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acético.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,00-2,15 (2H, m), 2,62 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,90 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,64 (2H, s), 4,95 (1H, s), 6,61 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,74-6,83 (3H, m), 7,01-7,27 (11H, m).

5 MS (ESI, m/z): 466 (M-H)⁻.

Ejemplo 106

Ácido [3-(3-[5-[bis(4-metoxifenil)metil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]propoxi)fenoxi]acético.

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 2,0-2,1 (2H, m), 3,70 (6H, s), 3,8-4,0 (4H, m), 4,63 (2H, s), 5,14 (1H, s), 6,3-6,6 (4H, m), 6,81 (4H, d, J = 8,7 Hz), 6,94 (4H, d, J = 8,7 Hz), 7,1-7,2 (3H, m), 12,98 (1H, s a).

MS (ESI, m/z): 528 (M-H)⁻.

Ejemplo 107

15 Ácido (2S)-2-[3-(3-[5-[bis(4-metoxifenil)metil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)propanoico.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,65 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,93-2,02 (2H, m), 2,53-2,57 (2H, m), 3,76-3,85 (2H, m), 3,79 (6H, s), 4,77 (1H, c, J = 6,8 Hz), 5,16, 5,30 (1H, s), 6,62-6,67 (2H, m), 6,72-6,77 (3H, m), 6,83-6,86 (4H, m), 6,98-7,00 (4H, m), 7,09-7,13 (1H, m), 7,18-7,21 (1H, m).

20 MS (ESI, m/z): 528 (M+H)⁺.

Ejemplo 108 (no forma parte de la invención)

Ácido (2S)-2-(3-[3-[2-oxo-5-(9H-xanten-9-il)piridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)propanoico.

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,49 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,91-1,99 (2H, m), 2,57 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,89 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,82 (1H, c, J = 6,7 Hz), 5,21 (1H, s), 6,28 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,68-6,70 (2H, m), 6,75-6,80 (1H, m), 6,91-6,94 (2H, m), 7,06-7,34 (8H, m), 7,76-7,77 (1H, m), 13,03 (1H, s).

MS (ESI, m/z): 504 (M+Na)⁺.

Ejemplo 109

Ácido 4-[3-(3-[5-[bis(4-fluorofenil)metil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil)-4-fluorofenoxi]butanoico.

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,8-2,0 (4H, m), 2,38 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,4-2,6 (2H, m), 3,86 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,93 (2H, t, J = 6,4 Hz), 5,39 (1H, s), 6,37 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,7-6,9 (2H, m), 7,0-7,3 (11H, m), 12,18 (1H, s a).

35 MS (ESI, m/z): 534 (M-H)⁻.

Ejemplo 110

Ácido 4-[3-(3-[3-[bis(4-fluorofenil)metil]-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propil)-4-fluorofenoxi]butanoico.

40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,8-2,0 (4H, m), 2,37 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,4-2,6 (2H, m), 3,92 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,01 (2H, t, J = 6,9 Hz), 5,60 (1H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 6,90 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,0-7,4 (10H, m), 12,14 (1H, s a).

MS (ESI, m/z): 535 (M-H)⁻.

Ejemplo 111

Ácido 4-[3-(3-[3-[bis(4-fluorofenil)metil]-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propil)fenoxi]butanoico.

45 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,8-2,0 (4H, m), 2,37 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,42-2,55 (2H, m), 3,94 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,99 (2H, t, J = 6,9 Hz), 5,61 (1H, s), 6,6-6,8 (3H, m), 6,90 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,1-7,4 (10H, m), 12,15 (1H, s a).

MS (ESI, m/z): 517 (M-H)⁻.

50

Ejemplo 112

Ácido 4-[3-(3-[5-[bis(4-fluorofenil)metil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil)fenoxi]butanoico.

55 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,8-2,0 (4H, m), 2,37 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,46-2,55 (2H, m), 3,82 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,94 (2H, t, J = 6,4 Hz), 5,40 (1H, s), 6,37 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,6-6,8 (3H, m), 7,1-7,3 (11H, m), 12,16 (1H, s a).

MS (ESI, m/z): 516 (M-H)⁻.

Ejemplo 113

Ácido (2S)-2-(3-[3-[3-(difenilmetil)-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]propil]fenoxi)propanoico.

60 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,64 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,65-1,95 (2H, m), 2,31-2,39 (4H, m), 2,56 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,70-3,77 (2H, m), 4,77 (1H, c, J = 6,8 Hz), 5,09 (1H, s), 6,70-6,74 (3H, m), 7,09-7,35 (11H, m).

MS (ESI, m/z): 471 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 114 (no forma parte de la invención)

Ácido [4-(2-{5-[bis(4-fluorofenil)metil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]etoxi}-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il]acético.

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 2,39 (3H, s), 4,23 (2H, t, J = 4,7 Hz), 4,47 (2H, t, J = 4,7 Hz), 5,04 (2H, s), 5,38 (1H, s), 6,38 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,56 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,0-7,4 (12H, m), 13,28 (1H, s a).

MS (ESI, m/z): 528 (M-H)⁻.

Ejemplo 115

10 Ácido (2S)-2-[3-(3-{5-[bis(4-fluorofenil)metil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)propanoico.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,65 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,90-2,03 (2H, m), 2,50-2,59 (2H, m), 3,74-3,86 (2H, m), 4,77 (1H, c, J = 6,8 Hz), 5,23, 5,30 (1H, s), 6,63-6,66 (2H, m), 6,71-6,78 (3H, m), 6,98-7,30 (10H, m).

MS (ESI, m/z): 526 (M+Na)⁺.

15 Ejemplo 116 (no forma parte de la invención)

Ácido (3-{3-[5-(4'-metilbifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acético.

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,79-1,90 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,51 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,81 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,66 (2H, s), 6,66 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,72-6,82 (3H, m), 6,97 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,20-7,43 (10H, m).

MS (ESI, m/z): 452 (M-H)⁻.

Ejemplo 117 (no forma parte de la invención)

Ácido {3-[3-(5-bifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi}acético.

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,68-1,79 (2H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,81 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,05 (2H, s), 6,21 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,71-6,79 (3H, m), 7,03-7,46 (12H, m).

MS (ESI, m/z): 438 (M-H)⁻.

Ejemplo 118 (no forma parte de la invención)

30 Ácido (3-{3-[2-oxo-5-(2-fenoxifenil)piridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acético.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,00-2,15 (2H, m), 2,63 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,93 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,65 (2H, s), 6,69-7,37 (14H, m), 7,50 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 2,4, 9,3 Hz).

MS (ESI, m/z): 454 (M-H)⁻.

35

Ejemplo 119 (no forma parte de la invención)

Ácido 4-{3-[3-(2-oxo-4,5-difenil-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)propil]fenoxi}butanoico.

40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,57-1,64 (2H, m), 1,88-1,95 (2H, m), 2,35-2,39 (4H, m), 3,42-3,46 (2H, m), 3,89-3,97 (2H, m), 6,55-6,69 (2H, m), 6,73-6,80 (1H, m), 7,07-7,21 (6H, m), 7,35-7,37 (2H, m), 7,42-7,52 (3H, m), 10,77 (1H, s), 12,16 (1H, s a).

MS (ESI, m/z): 457 (M+H)⁺.

Ejemplo 120 (no forma parte de la invención)

45 Ácido (3-{3-[6-oxo-3-(2-fenoxifenil)piridazin-1(6H)-il]propil}fenoxi)acético.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,98 (2H, m), 2,56 (2H, t, J = 3,9 Hz), 4,08 (2H, t, J = 3,6 Hz), 4,63 (2H, s), 6,65-7,80 (15H, m), 12,98 (1H, s a).

MS (ESI, m/z): 457 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 121 (no forma parte de la invención)

Ácido (3-{3-[5-(4'-clorobifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acético.

55 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,81-1,95 (2H, m), 2,57 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,82 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,66 (2H, s), 6,65 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,74-6,82 (3H, m), 6,97 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,07-7,45 (10H, m).

MS (ESI, m/z): 472 (M-H)⁻.

Ejemplo 122 (no forma parte de la invención)

60 Ácido (3-{3-[5-(3'-metilbifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acético.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,77-1,88 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,50 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,80 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,66 (2H, s), 6,65 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,72-6,83 (3H, m), 6,90-7,21 (4H, m), 7,13-7,43 (7H, m).

MS (ESI, m/z): 452 (M-H)⁻.

65

Ejemplo 123 (no forma parte de la invención)

Ácido [3-(3-[5-[2-(1-naftil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil)fenoxi]acético.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,40-1,51 (2H, m), 2,17-2,34 (2H, m), 3,47-3,64 (2H, m), 4,65 (2H, s), 6,59-6,70 (3H, m), 6,76-6,88 (2H, m), 7,16-7,56 (11H, m), 7,70-7,78 (2H, m).

MS (ESI, m/z): 488 (M-H)⁻.

Ejemplo 124 (no forma parte de la invención)

10 Ácido [3-(3-[2-oxo-5-[2-(3-tienil)fenil]piridin-1(2H)-il]propil)fenoxi]acético.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,88-1,99 (2H, m), 2,59 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,84 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,66 (2H, s), 6,68 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,74-6,82 (4H, m), 7,03 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,09-7,44 (8H, m).

MS (ESI, m/z): 444 (M-H)⁻.

15 Ejemplo 125 (no forma parte de la invención)

Ácido (3-{3-[4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]propil}fenoxi)acético.

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,70-1,90 (2H, m), 2,40-3,50 (6H, m), 3,90-4,20 (3H, m), 4,63 (2H, s), 6,60-6,90 (3H, m), 7,10-7,40 (6H, m), 13,0 (1H, s a).

MS (ESI, m/z): 370/392 (M+Na)⁺.

Ejemplo 126 (no forma parte de la invención)

Ácido (3-{3-[5-(2',6'-dimetilbifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acético.

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,69-1,79 (2H, m), 1,91 (6H, s), 2,48 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,71 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,66 (2H, s), 6,59 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,74-6,83 (4H, m), 6,98-7,09 (3H, m), 7,14-7,30 (3H, m), 7,35-7,45 (3H, m).

MS (ESI, m/z): 466 (M-H)⁻.

Ejemplo 127 (no forma parte de la invención)

30 Ácido (3-{3-[5-(2'-metoxibifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acético.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,66-1,82 (2H, m), 2,48 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,47 (3H, s), 3,55-4,02 (2H, m), 4,66 (2H, s), 6,65 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,70-6,99 (5H, m), 7,15-7,70 (9H, m).

MS (ESI, m/z): 468 (M-H)⁻.

35

Ejemplo 128 (no forma parte de la invención)

Ácido (3-{3-[5-(2',4'-dimetilbifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acético.

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,70-1,83 (2H, m), 1,85 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,48 (2 H, t, J = 7,5 Hz), 3,62-3,72 (1H, m), 3,76-3,85 (1H, m), 4,65 (2H, s), 6,63 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,72-6,82 (3H, m), 6,87-7,03 (4H, m), 7,18 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,24-7,44 (5H, m).

MS (ESI, m/z): 466 (M-H)⁻.

Ejemplo 129 (no forma parte de la invención)

45 Ácido (3-{3-[5-(2',5'-dimetilbifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acético.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,69-1,83 (2H, m), 1,83 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,48 (2 H, t, J = 7,5 Hz), 3,62-3,72 (1H, m), 3,76-3,85 (1H, m), 4,65 (2H, s), 6,64 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,72-6,83 (3H, m), 6,88-7,02 (4H, m), 7,19 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,24-7,44 (5H, m).

50 MS (ESI, m/z): 466 (M-H)⁻.

Ejemplo 130 (no forma parte de la invención)

Ácido (3-{3-[5-(2',3'-dimetilbifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acético.

55 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,58-1,84 (2H, m), 1,76 (3H, s), 2,13 (3H, s), 2,39-2,54 (2H, m), 3,53-3,65 (1H, m), 3,77-3,91 (1H, m), 4,66 (2H, s), 6,63 (1 H, d, J = 9,2 Hz), 6,72-6,87 (4H, m), 6,97-7,12 (3H, m), 7,16-7,45 (6H, m).

MS (ESI, m/z): 466 (M-H)⁻.

Ejemplo 131 (no forma parte de la invención)

60 Ácido (3-{3-[5-(2'-metilbifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acético.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,66-1,84 (2H, m), 1,89 (3H, s), 2,48 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,61-3,70 (1H, m), 3,74-3,82 (1H, m), 4,66 (2H, s), 6,67 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,71-6,83 (3H, m), 6,87 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,08-7,22 (5H, m), 7,25-7,46 (5H, m).

65 MS (ESI, m/z): 452 (M-H)⁻.

Ejemplo 132 (no forma parte de la invención)

Ácido (3-{3-[5-(3',5'-dimetilbifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acético.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,78-1,87 (2H, m), 2,21 (6H, s), 2,49 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,82 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,66 (2H, s), 6,68-6,83 (7H, m), 6,98 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,19 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,26-7,42 (5H, m).

MS (ESI, m/z): 466 (M-H)⁻.

Ejemplo 133 (no forma parte de la invención)

10 Ácido (3-{3-[5-(3',4'-dimetilbifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acético.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,78-1,89 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,49 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,81 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,66 (2H, s), 6,66 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,71-6,88 (4H, m), 6,94-7,05 (3H, m), 7,14-7,43 (6H, m).

MS (ESI, m/z): 466 (M-H)⁻.

15 Ejemplo 134 (no forma parte de la invención)

Ácido 4-(3-{3-[3-cloro-5-(2'-metilbifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)butanoico.

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,66-1,84 (2H, m), 1,90 (3H, s), 2,08-2,16 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,64-3,73 (1H, m), 3,74-3,83 (1H, m), 4,03 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,68-6,81 (4H, m), 7,09-7,51 (10H, m).

MS (ESI, m/z): 514 (M-H)⁻.

Ejemplo 135 (no forma parte de la invención)

Ácido (3-{3-[3-cloro-5-(2'-metilbifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acético.

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,64-1,83 (2H, m), 1,90 (3H, s), 2,47 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,63-3,73 (1H, m), 3,75-3,84 (1H, m), 4,66 (2H, s), 6,71-6,80 (4H, m), 7,08-7,46 (9H, m), 7,50 (1H, d, J = 2,4 Hz).

MS (ESI, m/z): 486 (M-H)⁻.

Ejemplo 136 (no forma parte de la invención)

30 Ácido 4-(3-{3-[2-oxo-5-(2-quinolin-8-ilfenil)piridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)butanoico.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,68-1,81 (2H, m), 1,99-2,12 (2H, m), 2,34-2,45 (4H, m), 3,53-3,76 (2H, m), 3,98-4,16 (2H, m), 6,16 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,60-6,82 (3H, m), 6,94-7,80 (11H, m), 8,12 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,82 (1H, s a).

MS (ESI, m/z): 517 (M-H)⁻.

35

Ejemplo 137 (no forma parte de la invención)

Ácido (3-{3-[2-oxo-5-(2-quinolin-8-ilfenil)piridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acético.

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,44-1,88 (2H, m), 2,17-2,54 (2H, m), 3,30-3,88 (2H, m), 4,56 (1,9H, s), 4,81 (0,1H, s), 6,21 (0,95H, d, J = 9,2 Hz), 6,27 (0,05H, d, J = 9,2 Hz), 6,58-7,81 (14H, m), 8,01 (0,05H, d, J = 7,6 Hz), 8,17 (0,95H, d, J = 7,6 Hz), 8,75 (0,05H, s a), 8,92 (0,95H, s a).

MS (ESI, m/z): 489 (M-H)⁻.

Ejemplo 138 (no forma parte de la invención)

45 Ácido (3-{3-[(4S)-4-Bencil-5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]propil}-4-fluorofenoxi)acético.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,17 (3H, s), 1,27 (3H, s), 1,57 (2H, m), 2,20-2,50 (2H, m), 2,70-3,40 (4H, m), 3,90 (1H, t), 4,59 (2H, s, J = 3,5 Hz), 6,70-7,40 (8H, m), 13,0 (1H, s a).

MS (ESI, m/z): 438 (M+Na)⁺.

50

Ejemplo 139 (no forma parte de la invención)

Ácido {4-fluoro-3-[3-(2-oxo-4,5-difenil-1,3-oxazol-3(2H)-il)propil]fenoxi}acético.

55 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,72-1,84 (2H, m), 2,51 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,51 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,62 (2H, s), 6,68-6,71 (2H, m), 6,85-7,00 (1H, m), 7,18-7,24 (5H, m), 7,36-7,38 (2H, m), 7,49-7,51 (3H, m).

MS (ESI, m/z): 470 (M+Na)⁺.

Ejemplo 140 (no forma parte de la invención)

60 Ácido {4-fluoro-3-[3-(2-oxo-4,5-difenil-1,3-tiazol-3(2H)-il)propil]fenoxi}acético.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,75-1,85 (2H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,61 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,62 (2H, s), 6,65-6,69 (2H, m), 6,83-6,88 (1H, m), 6,98-7,00 (2H, m), 7,12-7,14 (3H, m), 7,23-7,26 (2H, m), 7,38-7,40 (3H, m).

MS (ESI, m/z): 486 (M+Na)⁺.

65

Ejemplo 141 (no forma parte de la invención)

Ácido {3-[3-(2-oxo-4,5-difenil-1,3-tiazol-3(2H)-il)propil]fenoxi}acético.

- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,60-1,68 (2H, m), 2,34-2,37 (2H, m), 3,51 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,60 (2H, s), 6,55-6,59 (2H, m), 6,65-6,67 (1H, m), 6,98-7,22 (6H, m), 7,39-7,51 (5H, m), 12,90 (1H, s a).
MS (ESI, m/z): 468 (M+Na)⁺.

Ejemplo 142 (no forma parte de la invención)

- 10 Ácido 4-{3-[3-(2-oxo-4,5-difenil-1,3-tiazol-3(2H)-il)propil]fenoxi}butanoico.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,61-1,68 (2H, m), 1,88-1,95 (2H, m), 2,34-2,39 (4H, m), 3,50 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,91 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,52-6,57 (2H, m), 6,67-6,69 (1H, m), 6,98-7,26 (6H, m), 7,38-7,50 (5H, m), 12,20 (1H, s a).
MS (ESI, m/z): 496 (M+Na)⁺.

- 15 Ejemplo 143 (no forma parte de la invención)

Ácido 4-(3-{3-[(4S)-4-bencil-5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]propil}fenoxi)butanoico.

- 20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,18 (3H, s), 1,26 (3H, s), 1,56 (2H, m), 1,93 (2H, m), 2,20-2,40 (4H, m), 2,70-3,40 (4H, m), 3,89 (1H, t, J = 3,5 Hz), 3,94 (2H, t, J = 3,2 Hz), 6,60-6,80 (3H, m), 7,10-7,40 (6H, m).
MS (ESI, m/z): 448 (M+Na)⁺.

Ejemplo 144 (no forma parte de la invención)

Ácido (3-{3-[(4S)-4-bencil-5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]propil}fenoxi)acético.

- 25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,19 (3H, s), 1,26 (3H, s), 1,56 (2H, m), 2,20-2,40 (2H, m), 2,70-3,40 (4H, m), 3,89 (1H, t, J = 3,5 Hz), 4,61 (2H, s), 6,60-6,80 (3H, m), 7,10-7,40 (6H, m), 12,95 (1H, s a).
MS (ESI, m/z): 420 (M+Na)⁺.

Ejemplo 145 (no forma parte de la invención)

- 30 Ácido (3-{3-[(4R)-4-bencil-5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]propil}fenoxi)acético.
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,19 (3H, s), 1,26 (3H, s), 2,20-2,40 (2H, m), 2,70-3,40 (4H, m), 3,89 (1H, t, J = 3,5 Hz), 4,62 (2H, s), 6,60-6,80 (3H, m), 7,10-7,40 (6H, m), 12,90 (1H, s a).
MS (ESI, m/z): 420 (M+Na)⁺.

- 35 Ejemplo 146 (no forma parte de la invención)

Ácido 4-(3-{3-[5-(2'-metilbifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)butanoico.

- 40 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,68-1,86 (2H, m), 1,90 (3H, s), 2,07-2,16 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,55 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,61-3,71 (1H, m), 3,72-3,82 (1H, m), 4,05 (2H, t, J = 6,1 Hz), 6,51 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,67-6,76 (3H, m), 6,84 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,08-7,21 (5H, m), 7,24-7,45 (5H, m).
MS (ESI, m/z): 480 (M-H).

Ejemplo 147 (no forma parte de la invención)

- 45 Ácido {3-[3-(2-oxo-4,5-difenil-1,3-oxazol-3(2H)-il)propil]fenoxi}acético.
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,61-1,69 (2H, m), 2,41 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,43 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,60 (2H, s), 6,60-6,68 (3H, m), 7,09-7,30 (6H, m), 7,52-7,60 (5H, m), 13,00 (1H, s a).
MS (ESI, m/z): 452 (M+Na)⁺.

- 50 Ejemplo 148 (no forma parte de la invención)

Ácido 4-{3-[3-(2-oxo-4,5-difenil-1,3-oxazol-3(2H)-il)propil]fenoxi}butanoico.

- 55 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,62-1,69 (2H, m), 1,88-1,95 (2H, m), 2,35-2,43 (4H, m), 3,42 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,91 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,57-6,70 (3H, m), 7,07-7,30 (6H, m), 7,51-7,58 (5H, m), 12,15 (1H, s a).
MS (ESI, m/z): 480 (M+Na)⁺.

Ejemplo 149 (no forma parte de la invención)

- 60 Ácido 4-{4-fluoro-3-[3-(2-oxo-4,5-difenil-1,3-oxazol-3(2H)-il)propil]fenoxi}butanoico.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,77-1,83 (2H, m), 2,06-2,13 (2H, m), 2,50 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,52 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,95 (2H, t, J = 6,1 Hz), 6,61-6,64 (2H, m), 6,82-6,86 (1H, m), 7,17-7,26 (5H, m), 7,36-7,38 (2H, m), 7,46-7,52 (3H, m).
MS (ESI, m/z): 498 (M+Na)⁺.

- 65

Ejemplo 150 (no forma parte de la invención)

Ácido 4-[3-({2-[(4S)-4-(difenilmetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]etil}sulfanil)fenoxi]butanoico.

- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,85-2,00 (2H, m), 2,37 (2H, t), 2,75-3,40 (4H, m), 3,75-4,30 (5H, m), 4,90 (1H, m), 6,70-6,90 (3H, m), 7,15-7,50 (11H, m).
MS (ESI, m/z): 514 (M+Na)⁺.

Ejemplo 151 (no forma parte de la invención)

- 10 Ácido 4-[3-({2-[(4S)-4-bencil-5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]etil}sulfanil)fenoxi]butanoico.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,18 (3H, s), 1,26 (3H, s), 1,90 (2H, m), 2,35 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,75-3,50 (6H, m), 3,85-4,05 (3H, m), 6,70-6,90 (3H, m), 7,15-7,40 (6H, m).
MS (ESI, m/z): 466 (M+Na)⁺.

- 15 Ejemplo 152 (no forma parte de la invención)

Ácido (2S)-2-[3-({3-[(4S)-4-(difenilmetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]propil}sulfanil)fenoxi]propanoico.

- 20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,48 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,45-1,69 (2H, m), 2,47-2,55 (1H, m), 2,56-2,70 (2H, m), 3,14-3,22 (1H, m), 3,83 (1H, dd, J = 5,1, 8,8 Hz), 4,25 (1H, d, J = 9,3 Hz), 4,29 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,80-4,91 (2H, m), 6,69 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,74 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,82 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,18-7,25 (3H, m), 7,27-7,38 (6H, m), 7,43 (2H, d, J = 7,3 Hz), 13,15 (1H, s a).
MS (ESI, m/z): 514 (M+Na)⁺.

Ejemplo 153 (no forma parte de la invención)

- 25 Ácido (2S)-2-[3-({3-[5-(2'-metilbifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}sulfanil)fenoxi]propanoico.
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,48 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,67-1,75 (2H, m), 1,88 (3H, s), 2,68-2,82 (2H, m), 3,77-3,92 (2H, m), 4,84 (1H, c, J = 6,8 Hz), 6,17 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,69 (1H, dd, J = 2,2, 8,2 Hz), 6,78 (1H, s), 6,85 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,07-7,25 (7H, m), 7,35 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,39-7,47 (3H, m), 13,06 (1H, s a).
30 MS (ESI, m/z): 522 (M+Na)⁺.

Ejemplo 154 (no forma parte de la invención)

- 35 Ácido (2S)-2-[3-({3-[(4S)-4-bencil-5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]propil}sulfanil)fenoxi]propanoico.
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,12 (3H, s), 1,25 (3H, s), 1,47 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,54-1,72 (2H, m), 2,73-2,86 (3H, m), 2,90-3,00 (2H, m), 3,28-3,35 (1H, m), 3,88 (1H, t, J = 7,2 Hz), 4,82 (1H, c, J = 6,7 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 2,3, 8,2 Hz), 6,76 (1H, s), 6,84 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,18-7,25 (2H, m), 7,26-7,33 (4H, m), 13,13 (1H, s a).
MS (ESI, m/z): 466 (M+Na)⁺.

- 40 Ejemplo 155 (no forma parte de la invención)

Ácido 4-[3-({2-[5-(2'-metilbifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]etil}sulfanil)fenoxi]butanoico.

- 45 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,86-1,95 (5H, m), 2,36 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,09 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,87-4,00 (4H, m), 6,15 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,74-6,78 (1H, m), 6,87-6,92 (2H, m), 7,03 (1H, dd, J = 2,6, 9,4 Hz), 7,08-7,26 (6H, m), 7,33 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,39-7,48 (3H, m).
MS (ESI, m/z): 522 (M+Na)⁺.

Ejemplo 156 (no forma parte de la invención)

- 50 Ácido (3-{3-[5-(4'-terc-butilbifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acético.
RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,28 (9H, s), 1,78-1,89 (2H, m), 2,57 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,75 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,66 (2H, s), 6,66 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,73 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,77-6,82 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,07-7,43 (10H, m).
MS (ESI, m/z): 494 (M-H)⁻.

- 55 Ejemplo 157 (no forma parte de la invención)

Ácido (3-{3-[5-(4'-metoxibifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acético.

- 60 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,83-1,94 (2H, m), 2,53 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,70 (3H, s), 3,83 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,67 (2H, s), 6,66-6,86 (6H, m), 7,00 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,02-7,11 (2H, m), 7,15-7,43 (6H, m).
MS (ESI, m/z): 468 (M-H)⁻.

Ejemplo 158 (no forma parte de la invención)

- 65 Ácido (3-{3-[5-(4'-fluorobifenil-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acético.
RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,85-1,94 (2H, m), 2,56 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,83 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,66 (2H, s), 6,66 (1H, d, J =

9,2 Hz), 6,74-6,82 (3H, m), 6,96-7,03 (3H, m), 7,10-7,22 (4H, m), 7,29-7,44 (4H, m).
MS (ESI, m/z): 456 (M-H)⁻.

Ejemplo 159 (no forma parte de la invención)

Ácido {3-[3-(2-oxo-4,5-difenil-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)propil]fenoxi}acético.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,56-1,64 (2H, m), 2,37 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,45 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,61 (2H, s), 6,59-6,68 (3H, m), 7,08-7,21 (6H, m), 7,35-7,39 (2H, m), 7,44-7,50 (3H, m), 10,77 (1H, s), 12,95 (1H, s a).

MS (ESI, m/z): 429 (M+H)⁺.

Ejemplo 160 (no forma parte de la invención)

Ácido 4-{3-[3-(3-Metil-2-oxo-4,5-difenil-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)propil]fenoxi}butanoico.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,63-1,68 (2H, m), 1,88-1,95 (2H, m), 2,46-2,54 (4H, m), 3,10 (3H, s), 3,58 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,91 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,56-6,60 (2H, m), 6,68-6,70 (1H, m), 7,07-7,11 (1H, m), 7,19-7,30 (4H, m), 7,31-7,34 (6H, m), 12,16 (1H, s a).

MS (ESI, m/z): 471 (M+H)⁺.

Ejemplo 161

A una disolución de (2E)-3-(3-{3-[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]propil]fenoxi)acrilato de terc-butilo (31,0 mg) en DCM (0,30 ml) se le añadió TFA (0,30 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. El disolvente se retiró con una corriente de gas N₂. Se añadió agua (1,0 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con cloroformo (2,0 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se cristalizó en disolvente (n-hexano y EtOAc) para producir ácido (2E)-3-(3-{3-[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]propil]fenoxi)acrílico (18,2 mg) en forma de cristales incoloros.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,03 (2H, quint, J = 7,5 Hz), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,81 (2H, t, J = 7,5 Hz), 5,26 (1H, s), 5,60 (1H, d, J = 12,3 Hz), 6,55 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,76 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,89-6,97 (3H, m), 7,08-7,12 (4H, m), 7,20 (1H, dd, J = 2,6, 9,3 Hz), 7,24-7,36 (7H, m), 7,87 (1H, d, J = 12,3 Hz).

MS (ESI, m/z): 466 (M+H)⁺.

Ejemplo 162 (no forma parte de la invención)

La mezcla de {4-[(2-[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]etil)amino]carbonil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}acetato de terc-butilo (75 mg) en TFA (2,1 ml) se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se evaporó al vacío y se le añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (5,0 ml). La disolución acuosa se extrajo con cloroformo (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para producir ácido {4-[(2-[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]etil)amino]carbonil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}acético (45 mg) en forma de un amorfo de color amarillo.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 3,04-3,14 (2H, m), 3,30-3,53 (4H, m), 3,90-3,99 (2H, m), 3,95 (2H, s), 5,28 (1H, s), 6,39 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,52 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,77 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,92-7,27 (13H, m), 8,21-8,28 (1H, m).

MS (ESI, m/z): 508 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 162.

Ejemplo 163 (no forma parte de la invención)

Ácido {4-[(2-[benzoil(3,3-difenilpropil)amino]etil)amino]carbonil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}acético.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 2,20-2,30 (2H, m), 3,03-3,15 (4H, m), 3,18-3,28 (2H, m), 3,40-3,75 (5H, m), 3,94 (2H, s), 6,50 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,98-7,42 (16H, m), 8,23-8,31 (1H, s a).

MS (ESI, m/z): 562 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 4.

Ejemplo 164

(3-{4-[5-(Difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]butil]fenoxi)acetato de etilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,75-1,52 (4H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,82 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,27 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,60 (2H, s), 5,23 (1H, s), 6,51 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,78-6,71 (4H, m), 7,33-7,09 (12H, m).

MS (ESI, m/z): 496 (M+H)⁺.

Ejemplo 165

(4-{3-[5-(Difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]propoxi}-1H-indol-1-il)acetato de etilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,22 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,31 (2H, quint, J = 6,6 Hz), 4,03 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,12 (2H, t, J = 6,6

Hz), 4,17 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,82 (2H, s), 5,01 (1H, s), 6,46 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,50-6,56 (2H, m), 6,82 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,85-6,96 (5H, m), 7,00 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,07-7,20 (8H, m).
MS (ESI, m/z): 521 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 166

(3-{3-[3-(Difenilmetil)-6-oxo-1(6H)-piridazinil]propil}fenoxi)acetato de etilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,13-2,05 (2H, m), 2,60 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,16 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,27 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,60 (2H, s), 5,46 (1H, s), 6,78-6,70 (3H, m), 6,84 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,08 (1H, d, J = 10,0 Hz),

10 7,17-7,13 (5H, m), 7,35-7,28 (6H, m).

MS (ESI, m/z): 483 (M+H)⁺.

Ejemplo 167 (no forma parte de la invención)

15 [(3'-{[5-(Difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]metil}-3-bifenilil)oxi]acetato de etilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,31 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,29 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,68 (2H, s), 5,09 (2H, s), 5,21 (1H, s), 6,57 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,79 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 8,0,2,5 Hz), 7,10-7,05 (5H, m), 7,29-7,14 (9H, m), 7,40-7,34 (3H, m), 7,48 (1H, d, J = 7,5 Hz).

MS (ESI, m/z): 530 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 168

(2-{3-[5-(Difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]propil}fenoxi)acetato de etilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,26 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,10-2,00 (2H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,88 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,22 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,58 (2H, s), 5,24 (1H, s), 6,51 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,68 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,91-6,86 (5H, m), 7,17-7,06 (8H, m).

MS (ESI, m/z): 482 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 169

30

(3-{(1E)-3-[5-(Difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]-1-propen-1-il}fenoxi)acetato de etilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,31 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,29 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,63 (2H, s), 5,25 (1H, s), 6,28-6,18 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,0 Hz), 6,57 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,89-6,80 (4H, m), 6,97 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,33-7,10 (11H, m).

MS (ESI, m/z): 480 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 170

A una mezcla de LiH (6,20 g) en DMF (100 ml) se le añadió una disolución de 5-(difenilmetil)-2(1H)-piridinona (82,4 g) en DMF (500 ml) a temperatura ambiente. Una disolución de [3-(3-yodopropil)fenoxi]acetato de etilo (118 g) en DMF (300 ml) se añadió gota a gota a la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 24 horas. La mezcla resultante se vertió en una disolución acuosa de HCl 1M (800 ml) a 0 °C y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 l + 1 l). La fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de NaCl al 12% y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 1:1) para producir (3-{3-[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]propil}fenoxi)-acetato de etilo (113 g) en forma de un aceite ligeramente amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,95-2,06 (2H, m), 2,58 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,84 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,26 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,59 (2H, s), 5,24 (1H, s), 6,52 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,68-6,74 (4H, m), 7,08-7,20 (6H, m), 7,24-7,36 (6H, m).

MS (ESI, m/z): 482 (M+H)⁺.

50

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 170.

Ejemplo 171

55 3-(3-{3-[5-(Difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]propil}fenoxi)propanoato de metilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,01 (2H, quint, J = 7,6 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,80 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,73 (3H, s), 3,85 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,22 (2H, t, J = 6,3 Hz), 5,24 (1H, s), 6,53 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,66-6,75 (4H, m), 7,09-7,18 (6H, m), 7,22-7,35 (6H, m).

60 El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 171.

Ejemplo 172

(3-{3-[5-(Difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]propil}-1H-indol-1-il)acetato de etilo.

65 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,08-2,20 (2H, m), 2,74 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,90 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,20

(2H, c, J = 7,1 Hz), 4,74 (2H, s), 5,22 (1H, s), 6,53 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,7-6,8 (2H, m), 7,0-7,4 (14H, m), 7,51 (1H, d, J = 7,8 Hz).

Ejemplo 173 (no forma parte de la invención)

5 A una disolución de N-{2-[benzoíl(3,3-difenilpropil)amino]etil}-4-indolincarboxamida (77,0 mg) y 2-(terc-butylimino)-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina (106 µl) en DMF (2,3 ml) se le añadió bromoacetato de etilo (39 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de HCl 1M, una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:MeOH=99:1) para producir 4-[[{2-[benzoíl(3,3-difenilpropil)amino]etil}amino]carbonil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo (87 mg) en forma de un jarabe de color amarillo.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,23-2,34 (2H, m), 3,18-3,26 (2H, m), 3,32-3,41 (2H, m), 3,58 (2H, t, J = 8,3 Hz), 3,63-3,72 (3H, m), 3,76-3,83 (2H, m), 3,90 (2H, s), 4,13-4,27 (3H, m), 6,44 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,00-7,90 (16H, m).

15 MS (ESI, m/z): 590 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 173.

20 Ejemplo 174 (no forma parte de la invención)

{4-[[{2-[Benzoíl(3,3-difenilpropil)amino]etil}amino]carbonil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de terc-butilo.
RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,43 (9H, s), 2,23-2,35 (2H, m), 3,17-3,27 (2H, m), 3,31-3,40 (2H, m), 3,53-3,62 (2H, m), 3,64-3,72 (3H, m), 3,75-3,84 (4H, m), 6,43 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,89 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,99-7,39 (17H, m).

25 MS (ESI, m/z): 618 (M+H)⁺.

Ejemplo 175 (no forma parte de la invención)

30 {4-[[{2-[5-(Difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]etil}amino]carbonil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de terc-butilo.
RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,43 (9H, s), 3,31 (2H, t, J = 8,3 Hz), 3,58 (2H, t, J = 8,3 Hz), 3,66-3,75 (2H, m), 3,81 (2H, s), 4,09-4,18 (2H, m), 5,21 (1H, s), 6,44 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,55 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,79 (1H, s), 6,80 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,02-7,35 (13H, m).

MS (ESI, m/z): 564 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 176 (no forma parte de la invención)

A una disolución en agitación de (4-amino-1H-indol-1-il) acetato de etilo (94 mg) en EtOH (7 ml) se le añadió 1-(2-cloroetil)-5-(difenilmetil)-2(1H)-piridinona (70 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Después de 24 horas, a la mezcla se le añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (cloroformo:EtOAc = 5:1) para dar [4-[[{2-[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]etil}amino]-1H-indol-1-il]acetato de etilo (45 mg).

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,21 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,60-3,69 (2H, m), 4,05-4,23 (4H, m), 4,60-4,68 (1H, m), 4,79 (2H, s), 5,11 (1H, s), 6,18 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,41 (1H, d, J = 4,0 Hz), 6,55 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,64-6,72 (2H, m), 6,92-7,28 (13H, m).

45 MS (ESI, m/z): 506 (M+H)⁺.

Ejemplo 177

50 A una disolución de 5-(difenilmetil)-1-[(2E)-3-(1H-indol-4-il)-2-propen-1-il]-2(1H)-piridinona (80 mg), K₂CO₃ (80 mg) y cloruro de benciltriethylamonio (8,8 mg) en 2-butanona (1 ml) se le añadió bromoacetato de etilo (96 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 80 °C. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:MeOH = 100:0-97:3) para dar 4-[(1E)-3-[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]-1-propen-1-il]-1H-indol-1-il]acetato de etilo.

55 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,26 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,21 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,71 (2H, d, J = 6,5 Hz), 4,85 (2H, s), 5,24 (1H, s), 6,39 (1H, dt, J = 15,5, 6,5 Hz), 6,57 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,64 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,85 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,93-6,92 (1H, m), 7,30-7,09 (15H, m).

60 MS (ESI, m/z): 503 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 177.

Ejemplo 178 (no forma parte de la invención)

65 {4-[[{2-[Benzoíl(3,3-difenilpropil)amino]etil}amino]carbonil]-1H-indol-1-il]acetato de etilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,24 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,24-2,35 (2H, m), 3,21-3,30 (2H, m), 3,64-3,73 (1H, m), 3,75-3,89 (4H, m), 4,20 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,86 (2H, s), 6,98-7,05 (4H, m), 7,09-7,40 (16H, m), 7,52 (1H, d, J = 8,0 Hz).
MS (ESI, m/z): 588 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 179 (no forma parte de la invención)

{4-[[{2-[5-(Difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]etil]amino}carbonil]-1H-indol-1-il]acetato de etilo.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,23 (3H, t, J = 6,9 Hz), 3,79-3,87 (2H, m), 4,15-4,25 (4H, m), 4,87 (2H, s), 5,17 (1H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,84 (1H, d, J = 1,6 Hz), 6,98-7,05 (5H, m), 7,15-7,28 (10H, m), 7,38 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,46 (1H, d, J = 7,3 Hz).
MS (ESI, m/z): 534 (M+H)⁺.

Ejemplo 180 (no forma parte de la invención)

15 (4-[(1E)-3-[Benzoil(3,3-difenilpropil)amino]-1-propen-1-il]-1H-indol-1-il]acetato de etilo.

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,26 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,32-2,30 (1H, m), 2,53-2,51 (1H, m), 3,24-3,21 (1H, m), 3,55-3,51 (1H, m), 3,69-3,65 (0,5H, m), 4,04-4,00 (1,5H, m), 4,22 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,39-4,37 (1H, m), 4,86 (2H, s), 6,43-6,37, 6,19-6,15 (1H, m), 6,71-6,63 (1H, m), 7,02-7,01 (1H, m), 7,42-7,15 (19H, m).
MS (ESI, m/z): 557 (M+H)⁺.

Ejemplo 181 (no forma parte de la invención)

25 {3-[[{2-[Benzoil(3,3-difenilpropil)amino]etil]amino}carbonil]-1H-indol-1-il]acetato de etilo.

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,22 (3H, t, J = 6,8 Hz), 2,24-2,35 (2H, m), 3,16-3,28 (2H, m), 3,64-3,88 (5H, m), 4,18 (2H, c, J = 6,8 Hz), 4,78 (2H, s), 6,96-7,40 (18H, m), 7,61 (1H, s), 8,20-8,28 (1H, m).
MS (ESI, m/z): 588 (M+H)⁺.

Ejemplo 182 (no forma parte de la invención)

30 [4-(4-[[5-(Difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1H-indol-1-il]acetato de etilo.

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,22 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,91 (2H, s), 5,04 (2H, s), 5,26 (1H, s), 6,53 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,10-7,40 (16H, m), 7,78 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 8,0 Hz).
MS (ESI, m/z): 544 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 183 (no forma parte de la invención)

40 [4-(4-[[Benzoil(3,3-difenilpropil)amino]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1H-indol-1-il]acetato de etilo.

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,38-2,56 (2H, m), 3,32-3,41 (1H, m), 3,49-3,58 (1H, m), 3,95-4,05 (1H, m), 4,23 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,34-4,42 (1H, m), 4,70-4,76 (1H, m), 4,90 (2H, s), 7,00-7,44 (18H, m), 7,62-7,79 (2H, m), 7,83-7,91 (1H, m).
MS (ESI, m/z): 598 (M+H)⁺.

Ejemplo 184 (no forma parte de la invención)

45 (3-{3-[Benzoil(3,3-difenilpropil)amino]propil}-1H-indol-1-il]acetato de etilo.

50 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,75-1,91 (1H, m), 1,95-2,27 (2H, m), 2,35-2,60 (2H, m), 2,75-2,90 (1H, m), 3,06-3,32 (2H, m), 3,35-3,50 (1H, m), 3,50-3,70 (1,5H, m), 3,90-4,06 (0,5H, m), 4,19 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,65-4,85 (2H, m), 6,50-6,60 (0,5H, m), 6,90-7,45 (19H, m), 7,50-7,65 (0,5H, m).
MS (ESI, m/z): 559 (M+H)⁺.

Ejemplo 185

55 (4-[[5-(Difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]metil]-1H-indol-1-il]acetato de etilo.

55 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,26 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,21 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,85 (2H, s), 5,12 (1H, s), 5,33 (2H, s), 6,50 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,57 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,78 (1H, m), 6,90 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,00-6,98 (4H, m), 7,23-7,08 (10H, m).
MS (ESI, m/z): 477 (M+H)⁺.

Ejemplo 186

60 (4-{3-[5-(Difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]propil}-1H-indol-1-il]acetato de etilo.

65 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,26 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,08-2,22 (2H, m), 2,89 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,90 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,21 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,8 (2H, s), 5,2 (1H, s), 6,46-6,56 (2H, m), 6,72-6,78 (1H, m), 6,78-6,88 (1H, m), 7,00-7,36 (14H, m).
MS (ESI, m/z): 505 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 20.

Ejemplo 187

- 5 (4-{2-[5-(Difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]etoxi}-1H-indol-1-il)acetato de etilo.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,25 (3H, t, J = 7,4 Hz), 4,20 (2H, c, J = 7,4 Hz), 4,30 (2H, t, J = 4,7 Hz), 4,42 (2H, t, J = 4,7 Hz),
 4,81 (2H, s), 5,23 (1H, s), 6,35 (1H, d, J = 2,9 Hz), 6,46 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,52 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,88 (1H, d, J =
 8,5 Hz), 6,96 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,00-7,32 (13H, m).
 MS (ESI, m/z): 507 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 188 (no forma parte de la invención)

A una suspensión de N-{2-[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]etil}-3-hidroxibenzamida (60,0 mg) y K₂CO₃ (58,6 mg)
 en DMF (1,8 ml) se le añadió gota a gota bromoacetato de etilo (18,8 μl) a temperatura ambiente y la mezcla se
 15 agitó a la misma temperatura durante 14 horas. La mezcla resultante se diluyó con agua (5,0 ml) y la disolución
 acuosa se extrajo con EtOAc (10,0 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de HCl
 1M, una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al
 vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:MeOH = 98:2) para dar {3-
 20 [(2-[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]etil]amino)carbonil]fenoxi}acetato de etilo (70 mg) en forma de un jarabe
 incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,29 (3H, t, J = 6,9 Hz), 3,68-3,77 (2H, m), 4,13-4,19 (2H, m), 4,27 (2H, c, J = 6,9 Hz), 4,67 (2H,
 s), 5,22 (1H, s), 6,57 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,78 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,03-7,10 (5H, m), 7,18-7,43 (10H, m), 7,78-7,83
 (1H, m).
 MS (ESI, m/z): 511 (M+H)⁺.

25

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 188.

Ejemplo 189 (no forma parte de la invención)

- 30 {3-[[5-(Difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]acetil]amino]metil]fenoxi}acetato de etilo.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,26 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,38 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,47 (2H, s), 4,59 (2H,
 s), 5,26 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,77-6,87 (3H, m), 6,93 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,09-7,15 (4H, m), 7,18-7,38
 (9H, m).
 MS (ESI, m/z): 511 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 190 (no forma parte de la invención)

(2-{13-[Benzoil(3,3-difenilpropil)amino]propil]fenoxi}acetato de etilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,27 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,80-1,77 (1H, m), 1,99-1,95 (1H, m), 2,21-2,18 (1H, m), 2,45-2,43 (2H,
 40 m), 2,76-2,73 (1H, m), 3,23-3,18 (2H, m), 3,47-3,42 (1H, m), 3,60-3,57 (1H, m), 4,01, 3,65 (1H, t, J = 7,5 Hz), 4,22
 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,58, 4,50 (2H, s), 6,71-6,63 (1H, m), 6,99-6,85 (3H, m), 7,17-7,15 (5H, m), 7,35-7,25 (10H, m).
 MS (ESI, m/z): 536 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 191 (no forma parte de la invención)

A una disolución de N-(3,3-difenilpropil)-N-[3-(2-hidroxifenil)propil]benzamida (100 mg) en MeCN (2 ml) se le añadió
 NMM (2,3 mg) y propionato de metilo (22,4 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2
 horas a la misma temperatura. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó sucesivamente con agua
 y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por
 50 cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 80:20-70:30) para dar un (2E)-3-(2-{3-[benzoil(3,3-
 difenilpropil)amino]propil]fenoxi}acrilato de metilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,69-1,66 (1H, m), 1,91-1,88 (1H, m), 2,19-2,17 (1H, m), 2,35-2,32 (1H, m), 2,44-2,42 (1H, m),
 2,66-2,63 (1H, m), 3,14 (2H, s a), 3,44-3,41 (1H, m), 3,53-3,51 (1H, m), 3,73 (3H, s), 7,02-3,98, 3,65-3,61 (1H, m),
 5,43, 5,37 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,00-6,98 (1H, d, J = 1 2,0 Hz), 7,35-7,15 (15H, m), 7,77, 7,67 (1H, d, J = 12,0 Hz).
 55 MS (ESI, m/z): 534 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 191.

Ejemplo 192

60

(2E)-3-(3-{3-[5-(Difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]propil]fenoxi}acrilato de terc-butilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,49 (9H, s), 2,02 (2H, quint, J = 7,5 Hz), 2,61 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,85 (2H, t, J = 7,5 Hz), 5,24
 (1H, s), 5,46 (1H, d, J = 12,3 Hz), 6,53 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,82-6,84 (1H, m), 6,86-6,93 (2H,
 m), 6,09-7,13 (4H, m), 7,15 (1H, dd, J = 2,6, 9,4 Hz), 7,21-7,36 (7H, m), 7,67 (1H, d, J = 12,3 Hz).

65

Ejemplo 193 (no forma parte de la invención)

A una disolución de ácido (2E)-3-(4-piridinil) acrílico (23 mg) en DMF (1 ml) se le añadió HOBt (21 mg), (3-{3-[(3,3-difenilpropil)amino]propil}fenoxi)acetato de etilo (55 mg) y WSCD-HCl (29 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 8 horas a la misma temperatura. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 85:15-70:30) para dar un

[3-(3-{(3,3-difenilpropil)[(2E)-3-(4-piridinil)-2-propenoil]amino}propil}fenoxi) acetato de etilo.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,29 (3H, t, J = 7 Hz), 1,92-1,80 (3H, m), 2,39-2,31 (2H, m), 2,64-2,56 (2H, m), 3,40-3,26 (3H, m), 3,48 (1H, t, J = 7,5 Hz), 3,88, 3,96 (1H, t, J = 7,5 Hz), 4,26 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,59, 4,57 (2H, s), 6,52 (1H, d, J = 15,0 Hz), 6,83-6,63 (3H, m), 7,09 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,33-7,16 (11H, m), 7,55-7,48 (1H, m), 8,59-8,58 (3H, m).
 MS (ESI, m/z): 563 (M+H)⁺.

Ejemplo 194 (no forma parte de la invención)

A una disolución de (3-{3-[(3,3-difenilpropil)amino]propil}fenoxi)acetato de etilo (237 mg) y piridina (87 mg) en DCM (5 ml) se le añadió cloruro de benzoilo (93 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 8 horas. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de HCl 1M, una disolución acuosa de NaHCO₃, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:MeOH = 100:0-97:3) para dar (3-{3-[benzoil-3,3-difenilpropil]amino}propil}fenoxi)acetato de etilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,92-1,70 (2H, m), 2,64-2,18 (4H, m), 3,16-3,12 (2H, m), 3,65-3,42 (2H, m), 4,02-3,91, 3,66-3,64 (1H, m), 4,28 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,60, 4,58 (2H, s), 7,01-6,58 (5H, m), 7,38-7,17 (11H, m), 7,64-7,45 (2H, m), 8,11 (1H, d, J = 8,5 Hz).

MS (ESI, m/z): 536 (M+H)⁺.

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 194.

Ejemplo 195 (no forma parte de la invención)

[(2-{[Benzoil(3,3-difenilpropil)amino]metil}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi]acetato de etilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,1-3,75 (11,5H, m), 3,95-4,1 (0,5H, m), 4,25 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,5-4,65 (2H, m), 6,4-6,6 (1H, m), 6,65-7,45 (17H, m).

MS (ESI, m/z): 548 (M+H)⁺.

Ejemplo 196 (no forma parte de la invención)

(3-{3-[(2E)-2-Butenoil(3,3-difenilpropil)amino]propil}fenoxi)acetato de etilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,83-1,75 (5H, m), 2,34-2,26 (2H, m), 2,58-2,51 (2H, m), 3,31-3,18 (3H, m), 3,38 (1H, t, J = 7,5 Hz), 3,95-3,82 (1H, m), 4,27 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,59 (2H, s), 6,00, 5,82 (1H, d, J = 14,0 Hz), 6,91-6,70 (4H, m), 7,33-7,15 (11H, m).

MS (ESI, m/z): 500 (M+H)⁺.

Ejemplo 197 (no forma parte de la invención)

(3-{3-[(3,3-Difenilpropil)(3-piridinilcarbonil)amino]propil}fenoxi)acetato de etilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,75-1,74 (1H, m), 1,95-1,93 (1H, m), 2,20-2,18 (1H, m), 2,44-2,35 (2H, m), 2,65-2,63 (1H, m), 3,14-3,13 (2H, m), 4,00-3,44 (3H, m), 4,27 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,61, 4,58 (2H, s), 6,85-6,58 (3H, m), 7,03-7,02 (2H, m), 7,29-7,20 (10H, m), 7,57-7,50 (1H, m), 8,54-8,53 (1H, m), 8,61-8,60 (1H, m).

MS (ESI, m/z): 537 (M+H)⁺.

Ejemplo 198 (no forma parte de la invención)

(3-{3-[(3,3-Difenilpropil)(isonicotinoil)amino]propil}fenoxi)acetato de etilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,74-1,69 (1H, m), 1,98-1,88 (1H, m), 2,22-2,14 (1H, m), 2,43-2,32 (2H, m), 2,64 (1H, dd, J = 7,5, 7,5 Hz), 3,09-3,05 (2H, m), 3,45-3,40 (1H, m), 3,55-3,50 (1H, m), 3,99, 3,64 (1H, t, J = 7,5 Hz), 4,27 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,61, 4,58 (2H, s), 6,59 (1H, s), 6,85-6,67 (2H, m), 7,02-7,00 (2H, m), 7,30-7,16 (11H, m), 8,60-8,55 (2H, m).

MS (ESI, m/z): 537 (M+H)⁺.

Ejemplo 199 (no forma parte de la invención)

(3-{3-[(3,3-Difenilpropil)(fenoxicarbonil)amino]propil}fenoxi)-acetato de etilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,92-1,83 (2H, m), 2,42-2,37 (2H, m), 2,62-2,54 (2H, m), 3,34-3,29 (4H, m), 3,93 (1H, t, J = 7,5 Hz), 4,26 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,59, 4,57 (2H, s), 6,80-6,70 (3H, m), 7,08 (2H, d, J = 8,0 Hz),

7,38-7,16 (14H, m).
MS (ESI, m/z): 552 (M+H)⁺.

Ejemplo 200 (no forma parte de la invención)

- 5 (5-{3-[Benzoil(3,3-difenilpropil)amino]propil}-2-fluorofenoxi)acetato de etilo.
RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,28 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,55-1,75 (1H, m), 1,77-1,96 (1H, m), 2,10-2,50 (3H, m), 2,51-2,67 (1H, m), 3,06-3,22 (2H, m), 3,33-3,56 (2H, m), 3,58-3,70 (0,5H, m), 3,90-4,08 (0,5H, m), 4,25 (2H, c, J = 6,9 Hz), 4,56-4,70 (2H, m), 6,44-7,44 (18H, m).
10 MS (ESI, m/z): 554 (M+H)⁺.

Ejemplo 201 (no forma parte de la invención)

- 15 (3-{3-[(3,3-Difenilpropil)(2-piridinilcarbonil)amino]propil}fenoxi)acetato de etilo.
RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,98-1,78 (2H, m), 2,50-2,28 (3H, m), 2,65 (1H, t, J = 7,5 Hz), 3,34-3,27 (2H, m), 3,45-3,40 (1H, m), 3,55-3,50 (1H, m), 4,01, 3,69 (1H, t, J = 7,5 Hz), 4,27 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,60, 4,57 (2H, s), 6,85-6,60 (3H, m), 7,30-7,05 (12H, m), 7,55-7,48 (1H, m), 7,76-7,68 (1H, m), 8,50-8,42 (1H, m).
MS (ESI, m/z): 537 (M+H)⁺.

- 20 Ejemplo 202 (no forma parte de la invención)

- (3-{3-[(Ciclopentilcarbonil)(3,3-difenilpropil)amino]propil}fenoxi)acetato de etilo.
RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,80-1,41 (11H, m), 2,32-2,24 (2H, m), 2,53 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,26-3,16 (3H, m), 3,36-3,31 (1H, m), 3,93-3,81 (1H, m), 4,27 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,60, 4,59 (2H, s), 6,80-6,69 (3H, m), 7,32-7,16 (11H, m).
MS (ESI, m/z): 528(M+H)⁺.

Ejemplo 203

- 30 A una disolución de ácido (3-{3-[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]propil} fenoxi) acético (100 mg) en DMF (2 ml) se le añadió K₂CO₃ (46 mg) y yodometano (41 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a la misma temperatura. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 80:20-40:60) para dar (3-{3-[5-(difenilmetil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]propil}fenoxi)acetato de metilo.
35 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,06-1,96 (2H, m), 2,58 (2H, dd, J = 7,5, 7,5 Hz), 3,81 (3H, s), 3,84 (2H, dd, J = 7,5, 7,5 Hz), 4,62 (2H, s), 5,24 (1H, s), 6,52 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,73-6,71 (4H, m), 7,17-7,10 (6H, m), 7,35-7,25 (6H, m).
MS (ESI, m/z): 468 (M+H)⁺.

- 40 Ejemplo 204 (no forma parte de la invención)

- A una disolución de ácido 4-[3-({2-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]etil}sulfanil)fenoxi]butanoico (82 mg) en ácido fórmico (0,50 ml) se le añadió gota a gota H₂O₂ al 30% (0,56 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de sulfato sódico (8 ml) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (10 ml) tres veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para dar un sólido en bruto. El sólido en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:EtOAc = 1:1-0:1) para dar un sólido de color blanco. El sólido se lavó con un disolvente mixto (EtOAc:n-hexano) para dar ácido 4-[3-({2-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]etil}sulfonil)fenoxi]butanoico (30 mg) en forma de un sólido de color blanco.
50 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,91-1,99 (2H, m), 2,39 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,78 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,00-4,08 (4H, m), 5,30 (1H, s), 6,28 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,15-7,49 (16H, m).
MS (ESI, m/z): 530 (M-H)⁻.

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la de la Preparación 57.

- 55 Ejemplo 205 (no forma parte de la invención)

- Ácido (3-{3-[(3,3-difenilpropil)(4-hidroxibenzoil)amino]propil}fenoxi) acético.
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,65-1,86 (2H, m), 2,20-2,35 (3H, m), 2,50-2,60 (1H, m), 3,00-4,10 (5H, m), 4,63 (2H, s), 6,67-6,83 (5H, m), 7,11-7,41 (14H, m).
60 MS (ESI, m/z): 546 (M+Na)⁺.

Ejemplo 206 (no forma parte de la invención)

- 65 A una disolución de ácido (3-{3-[benzoil(3,3-difenilpropil)amino]propil}fenoxi)acético (110 mg) en MeOH (1 ml) se le

añadió una disolución acuosa de NaOH 1M (0,217 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 0,5 horas a la misma temperatura. La mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo se trituró con éter diisopropílico para dar un (3-{3-[benzoil(3,3-difenilpropil)amino]propil}fenoxi)acetato sódico.

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,80-1,65 (2H, m), 2,33-2,22 (4H, m), 3,12-3,05 (2H, m), 3,51-3,44 (2H, m), 3,76-3,71 (1H, m), 4,04 (2H, s a), 6,67-6,44 (4H, m), 7,37-7,11 (15H, m).

El siguiente compuesto o compuestos se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 206.

10 Ejemplo 207

(3-{3-[3-(Difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H-il)]propil}fenoxi)acetato sódico.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,94-1,89 (2H, m), 2,49-2,43 (2H, m), 4,01 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,05 (2H, s), 5,57 (1H, s), 6,62-6,56 (3H, m), 6,90 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,07 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,36-7,20 (11H, m).

15 Ejemplo 208

{3-[(2-[[3-(Difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H-il)]metil]ciclohexil)metil]fenoxi}acetato sódico.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 0,70-1,80 (10H, m), 2,00-3,00 (2H, m), 3,80-4,40 (4H, m), 5,56 (1H, s), 6,50-6,70 (3H, m), 6,80-7,40 (13H, m).

20 MS (ESI, m/z): 567 (M+Na)⁺.

Las estructuras de los compuestos de la invención se muestran en Tablas siguientes.

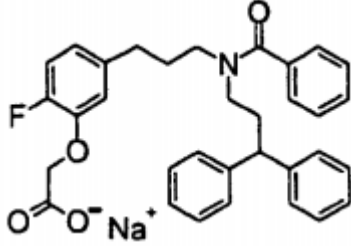
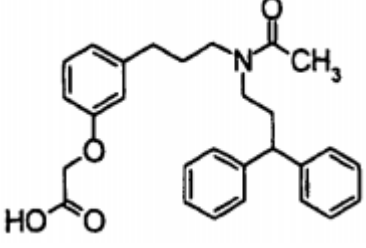
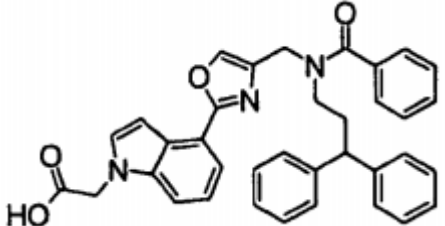
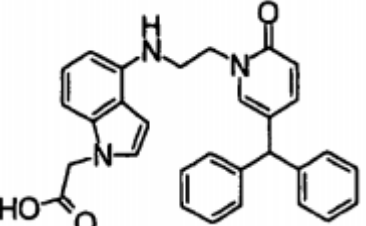
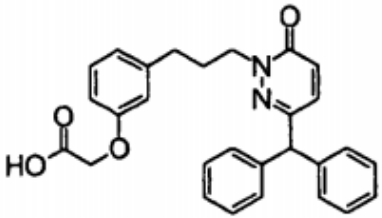
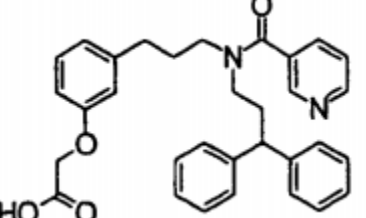
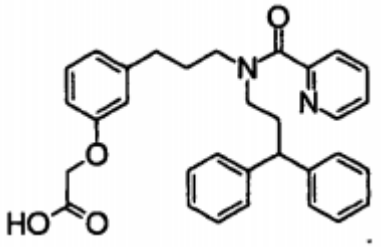
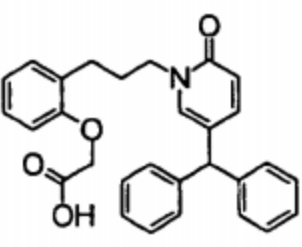
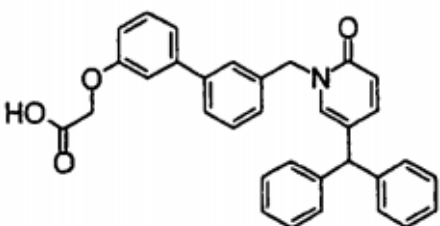
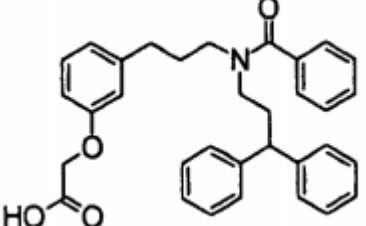
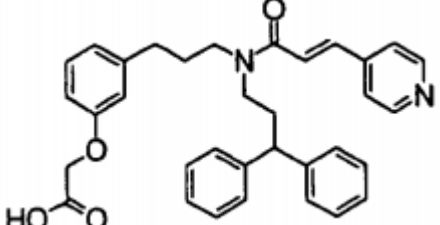
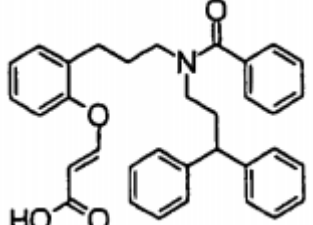
[Tabla 3] Ej: Ejemplo N°, Estructura: estructura química.

Ej	Estructura	Ej	Estructura
1		2	
3*		4	
5*		6*	
7		8	
9		10	

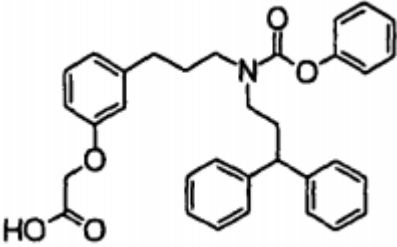
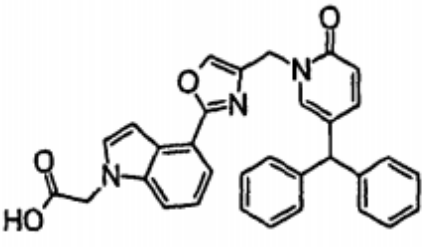
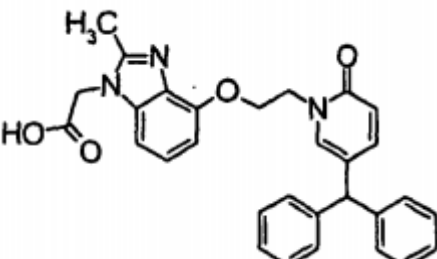
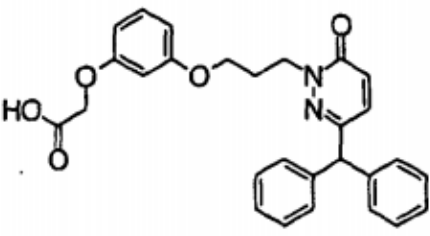
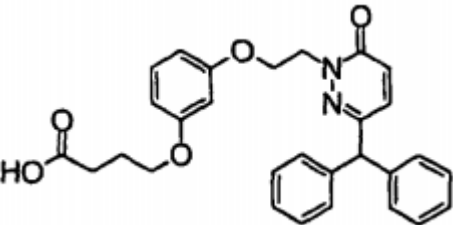
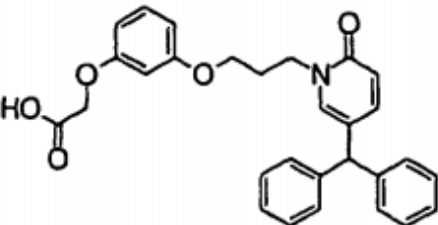
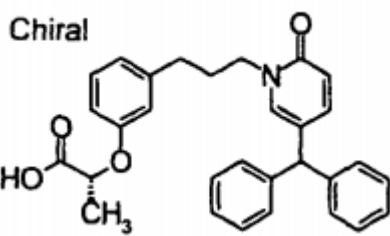
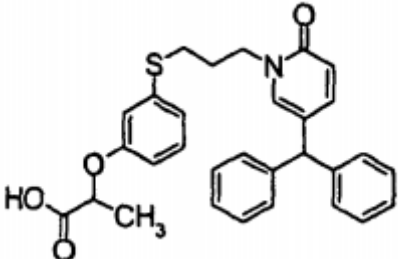
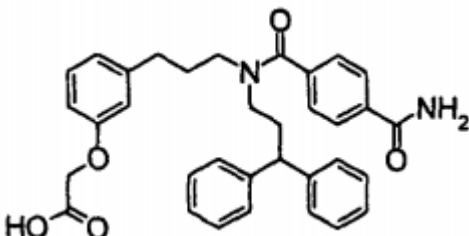
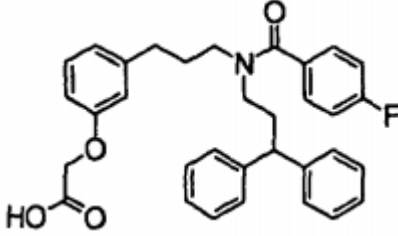
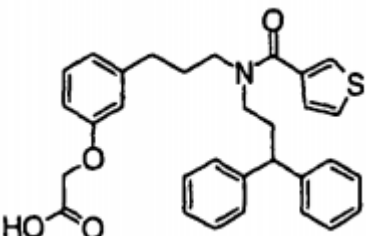
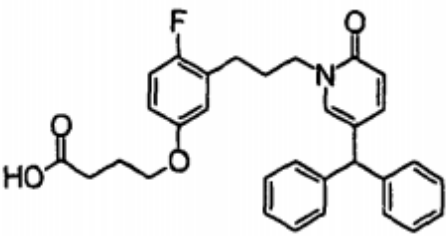
(continúa)

Ej	Estructura	Ej	Estructura
11*		12	
13*		14*	
15		16*	
17*		18*	
19*		20	
21*		22*	

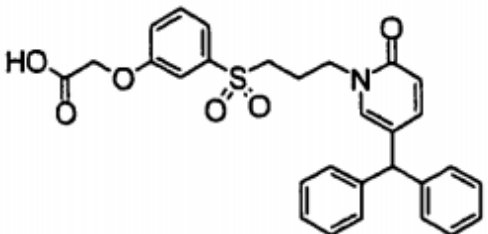
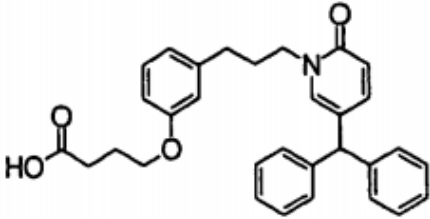
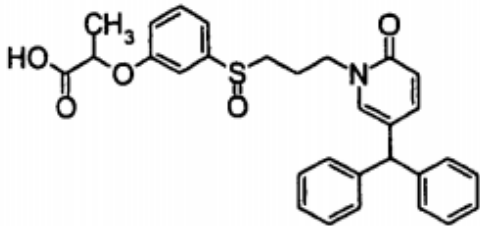
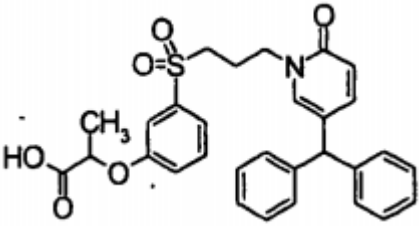
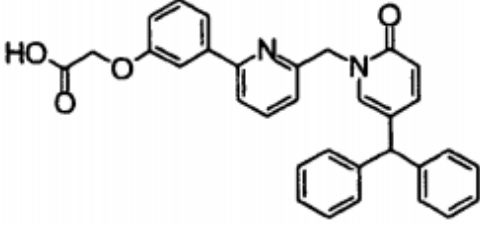
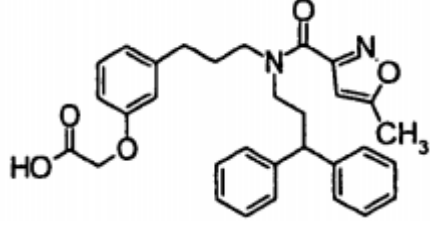
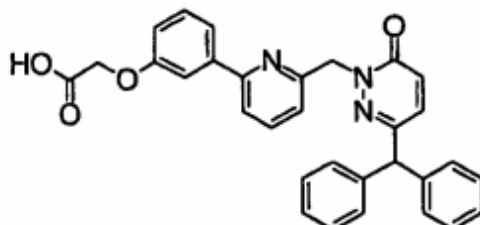
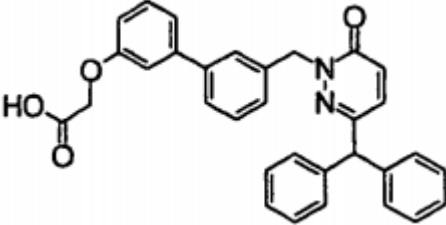
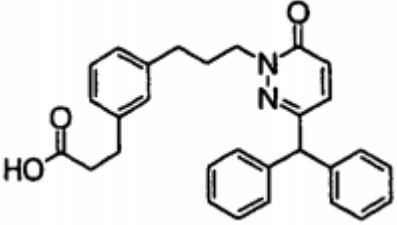
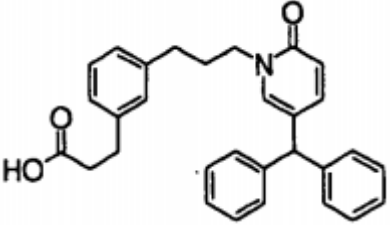
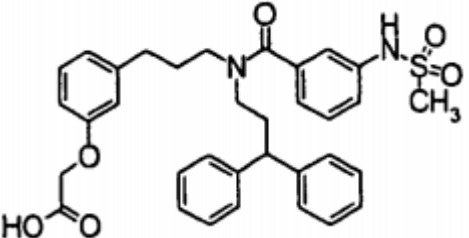
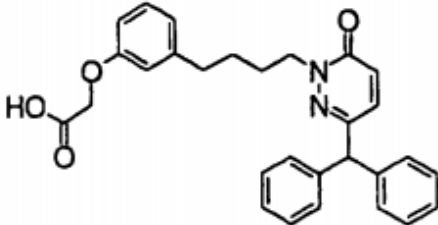
(continúa)

Ej	Estructura	Ej	Estructura
23*		24*	
25*		26*	
27		28*	
29*		30	
31*		32*	
33*		34*	

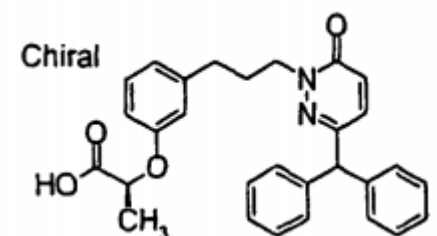
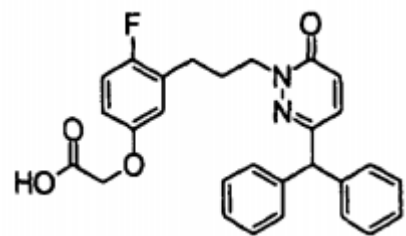
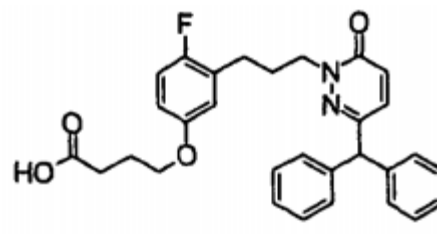
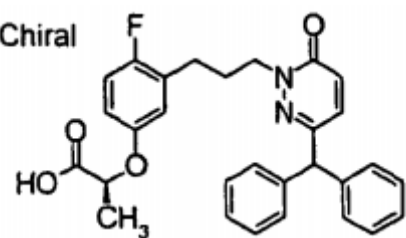
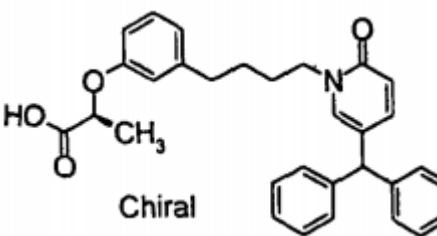
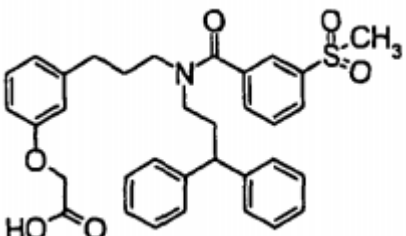
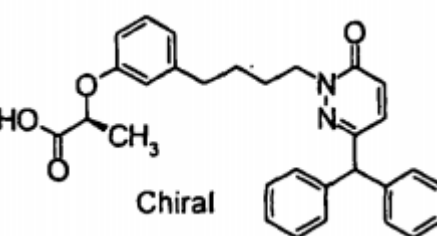
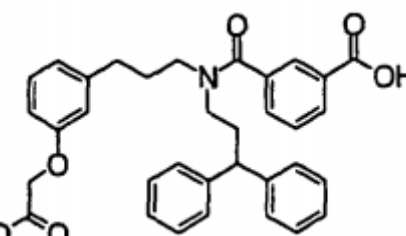
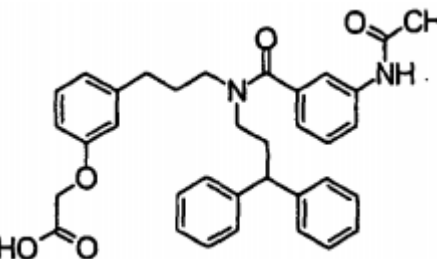
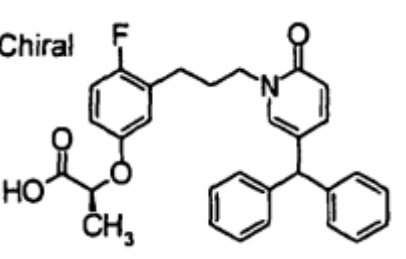
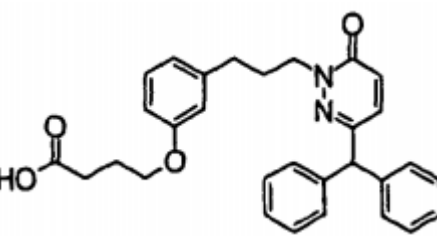
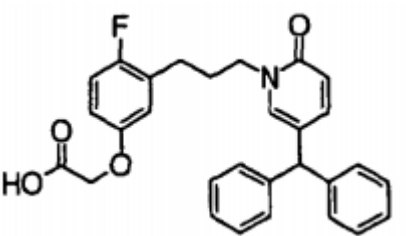
(continúa)

Ej	Estructura	Ej	Estructura
35*		36	
37*		38	
39		40	
41	<p>Chiral</p> 	42	
43*		44*	
45*		46	

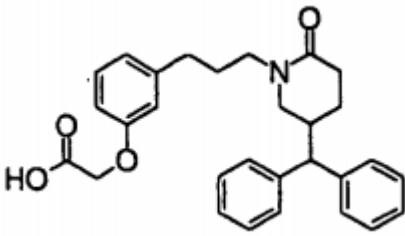
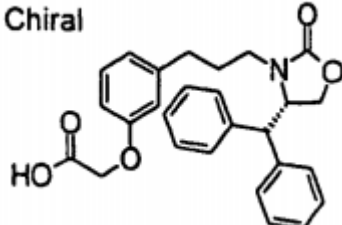
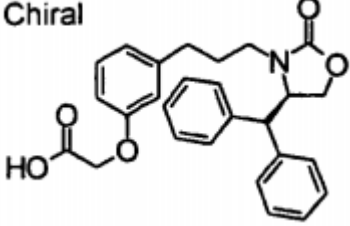
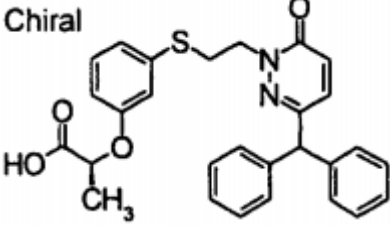
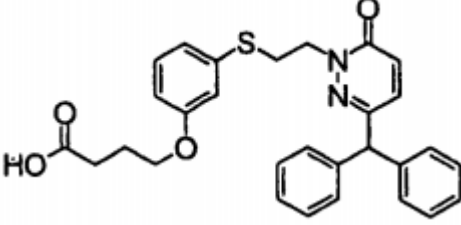
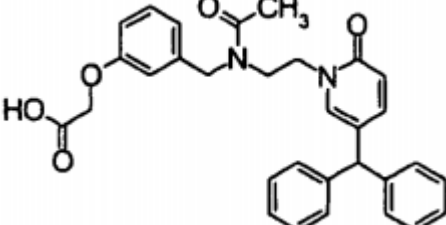
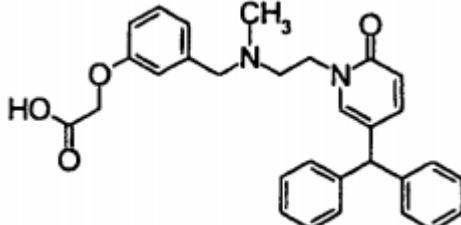
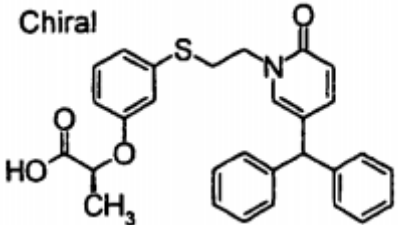
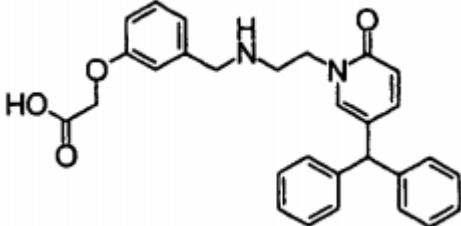
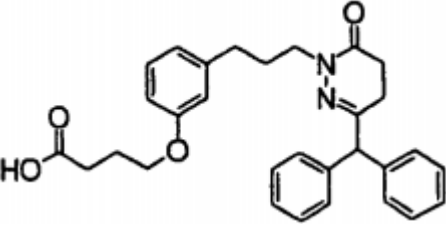
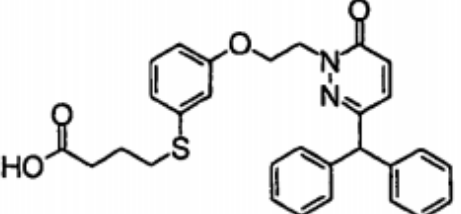
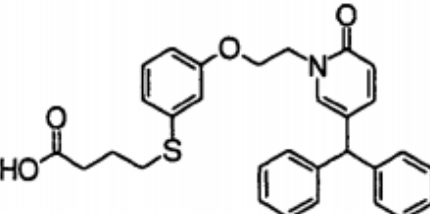
(continúa)

Ej	Estructura	Ej	Estructura
47*		48	
49*		50*	
51*		52*	
53*		54*	
55		56	
57*		58	

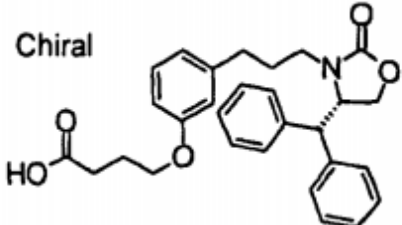
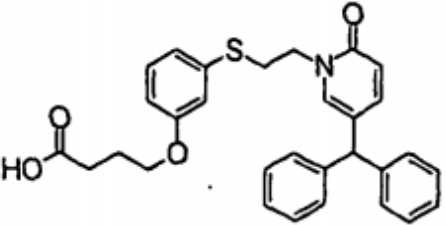
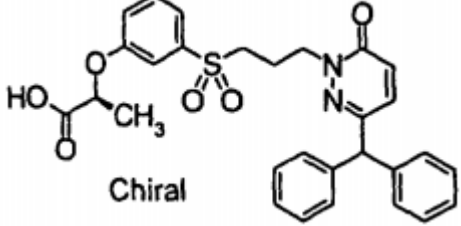
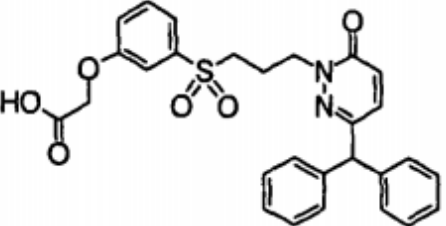
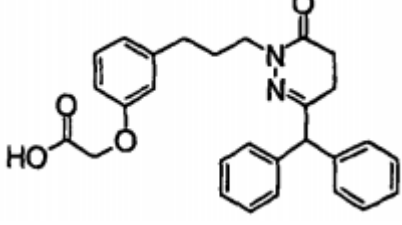
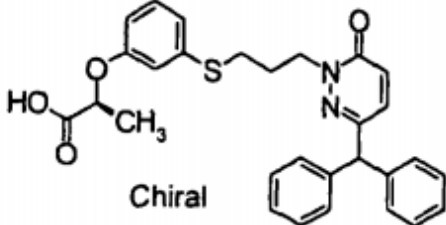
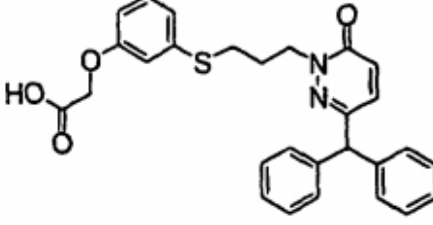
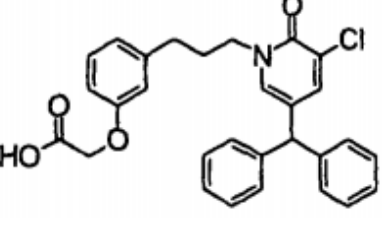
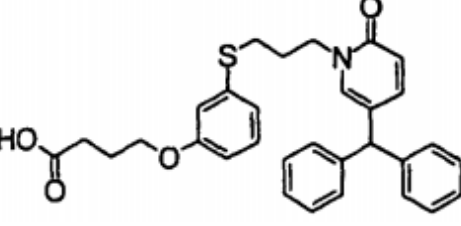
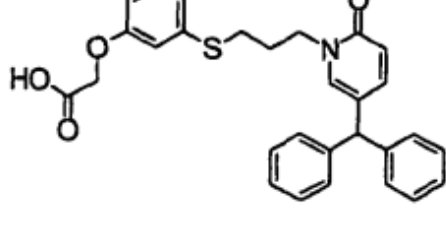
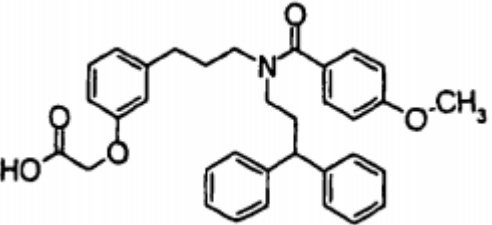
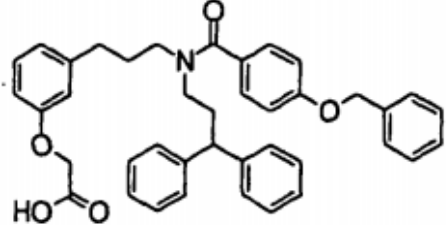
(continúa)

Ej	Estructura	Ej	Estructura
59	<p>Chiral</p> 	60	
61		62	<p>Chiral</p> 
63	 <p>Chiral</p>	64*	
65	 <p>Chiral</p>	66*	
67*		68	<p>Chiral</p> 
69		70	

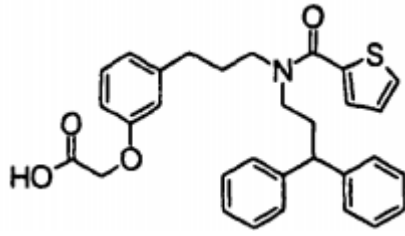
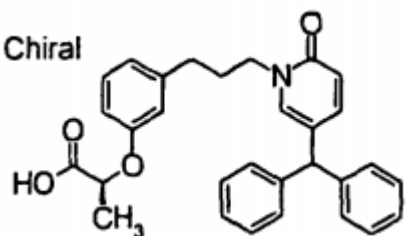
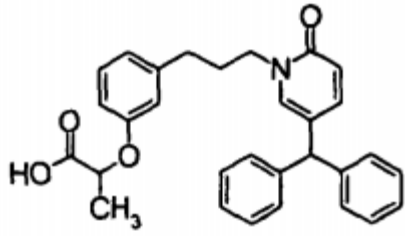
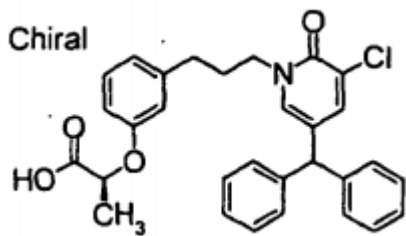
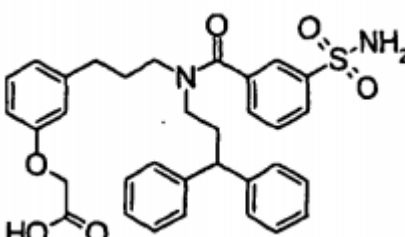
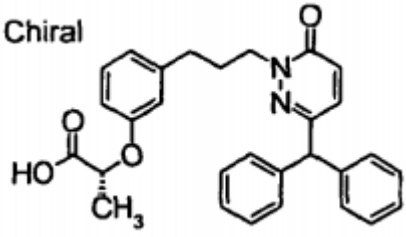
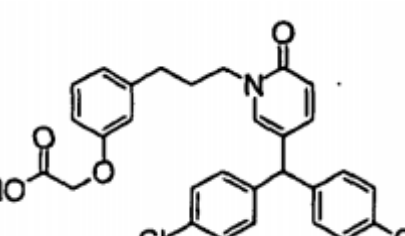
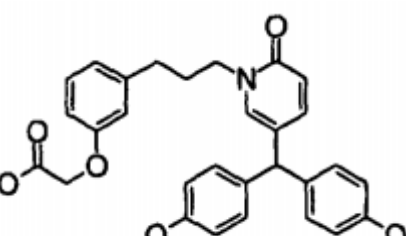
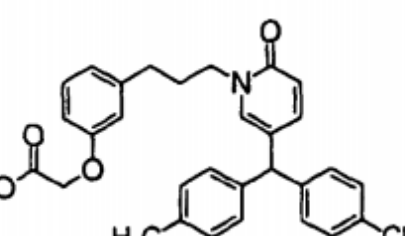
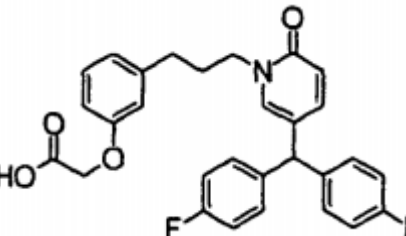
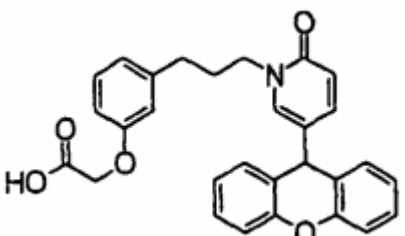
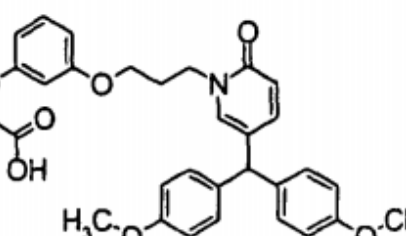
(continúa)

Ej	Estructura	Ej	Estructura
71		72*	<p>Chiral</p> 
73*	<p>Chiral</p> 	74	<p>Chiral</p> 
75		76*	
77*		78	<p>Chiral</p> 
79*		80	
81*		82*	

(continúa)

Ej	Estructura	Ej	Estructura
83*	<p>Chiral</p> 	84	
85*	<p>Chiral</p> 	86*	
87		88	<p>Chiral</p> 
89		90	
91		92	
93*		94*	

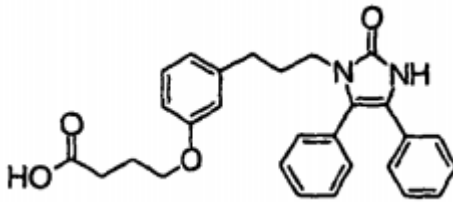
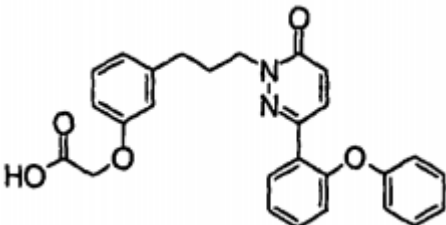
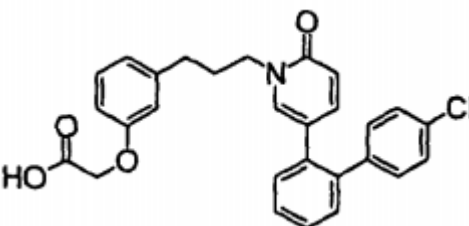
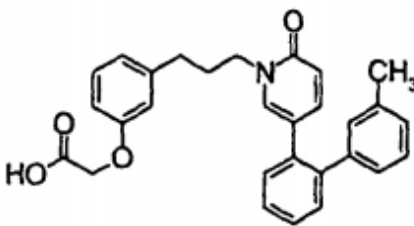
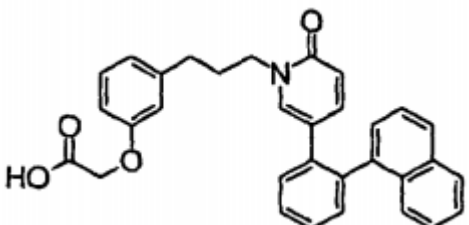
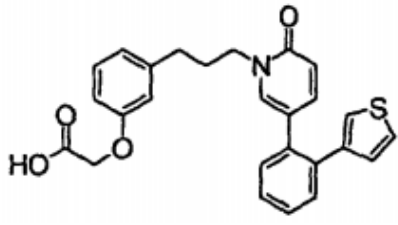
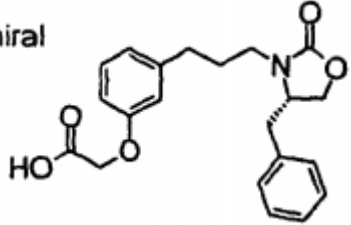
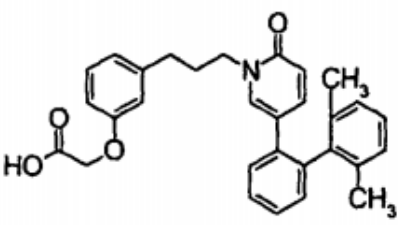
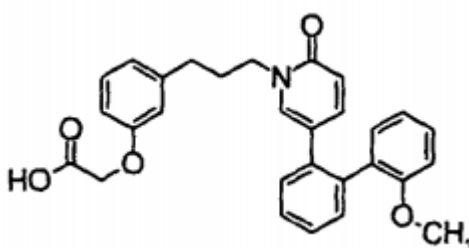
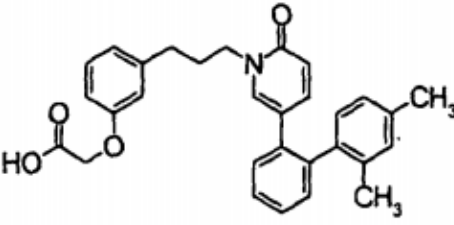
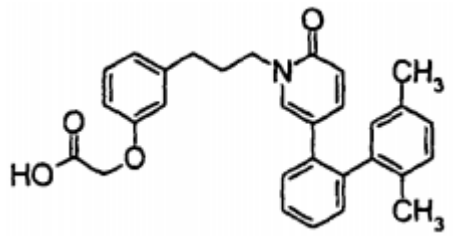
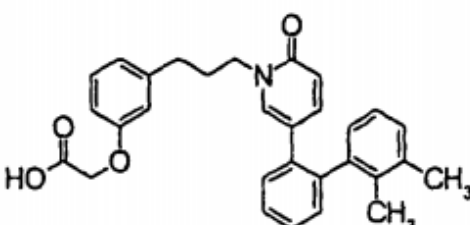
(continúa)

Ej	Estructura	Ej	Estructura
95*		96	<p>Chiral</p> 
97		98	<p>Chiral</p> 
99*		100	<p>Chiral</p> 
101		102	
103		104	
105*		106	

(continúa)

Ej	Estructura	Ej	Estructura
107	<p>Chiral</p>	108*	<p>Chiral</p>
109		110	
111		112	
113	<p>Chiral</p>	114*	
115	<p>Chiral</p>	116*	
117*		118*	

(continúa)

Ej	Estructura	Ej	Estructura
119*		120*	
121*		122*	
123*		124*	
125*	Chiral 	126*	
127*		128*	
129*		130*	

(continúa)

Ej	Estructura	Ej	Estructura
131*		132*	
133*		134*	
135*		136*	
137*		138*	
139*		140*	
141*		142*	

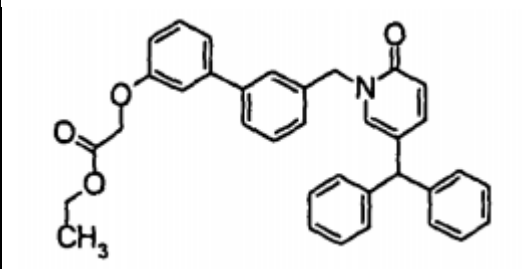
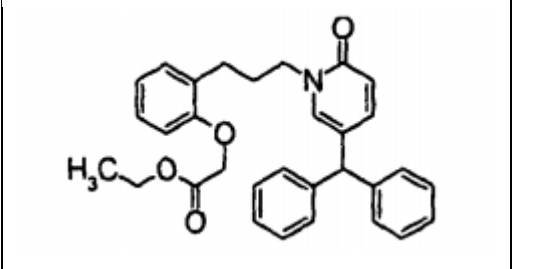
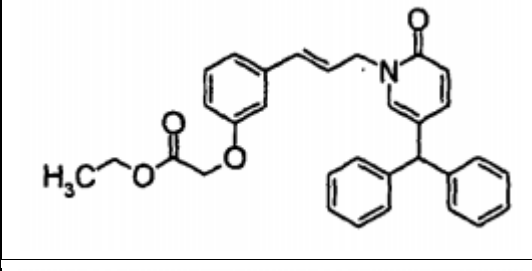
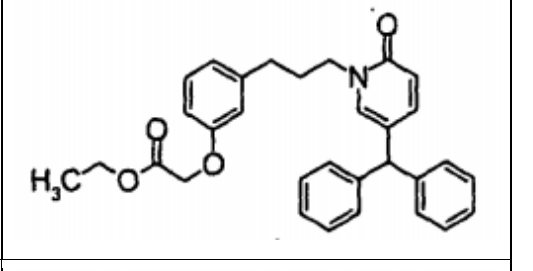
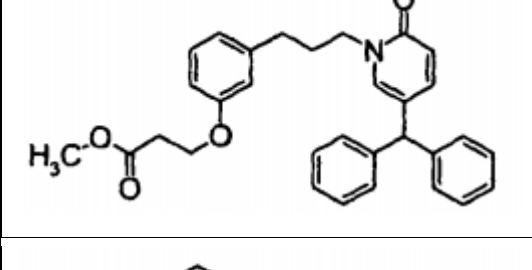
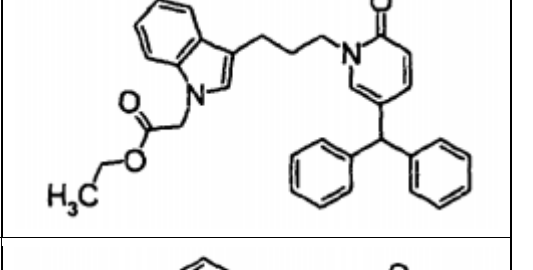
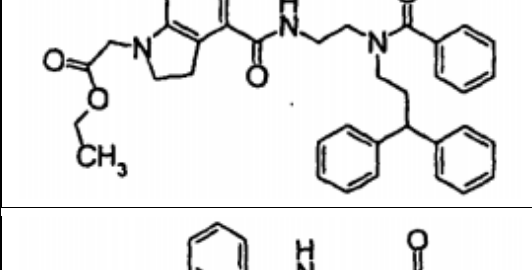
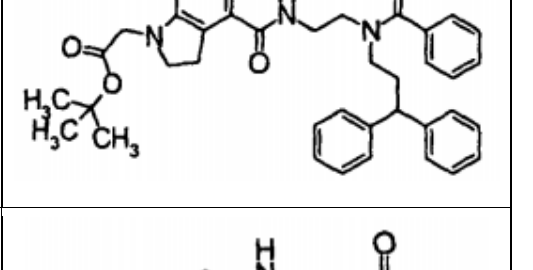
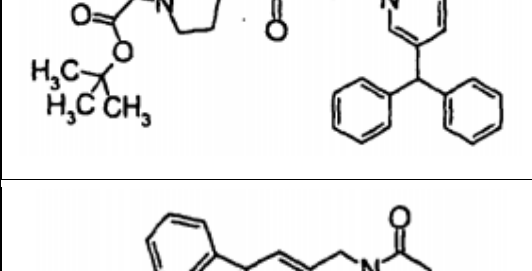
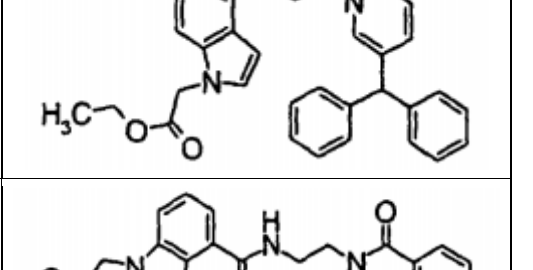
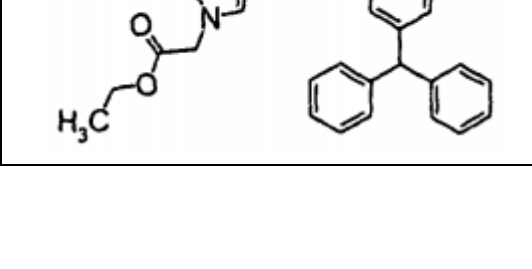
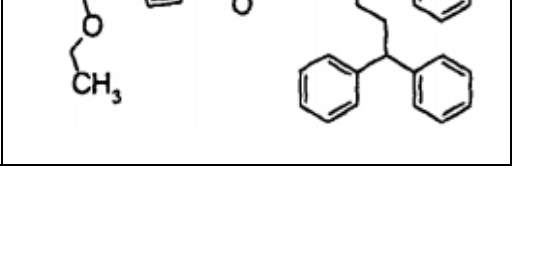
(continúa)

Ej	Estructura	Ej	Estructura
143*	<p>Chiral</p>	144*	<p>Chiral</p>
145*	<p>Chiral</p>	146*	
147*		148*	
149*		150*	<p>Chiral</p>
151*	<p>Chiral</p>	152*	<p>Chiral</p>
153*	<p>Chiral</p>	154*	<p>Chiral</p>

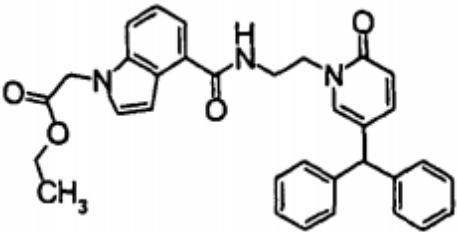
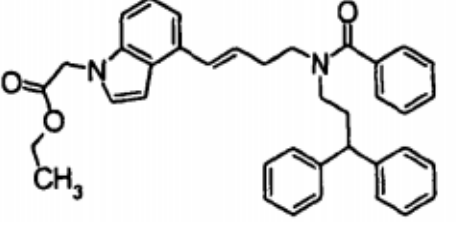
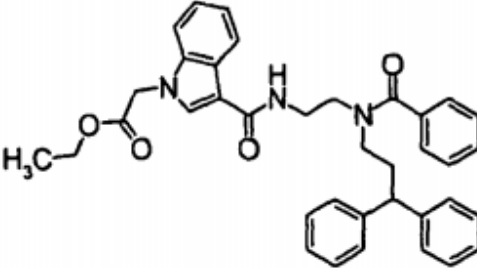
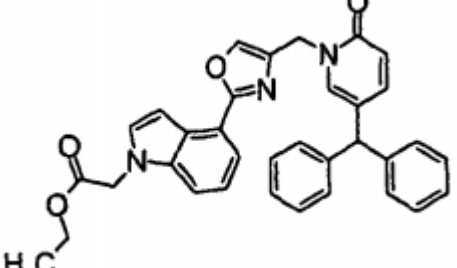
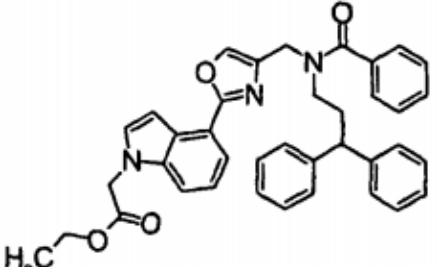
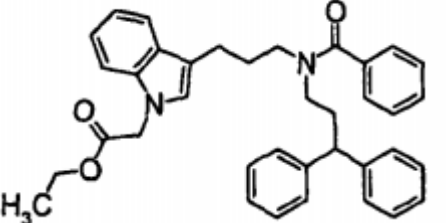
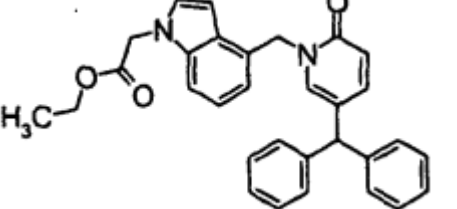
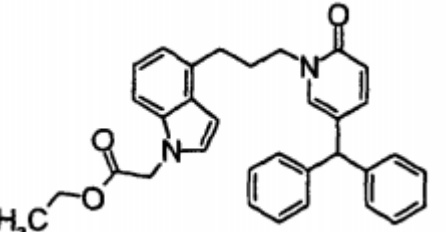
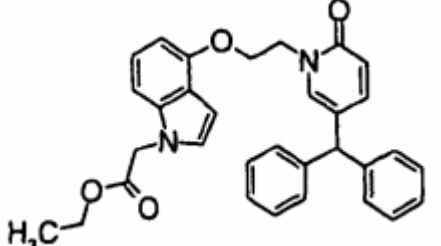
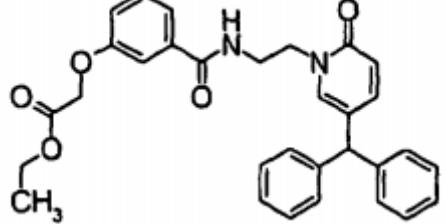
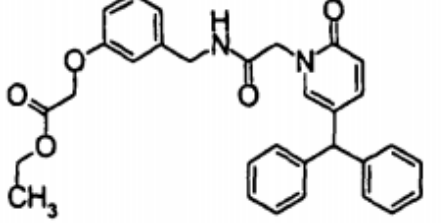
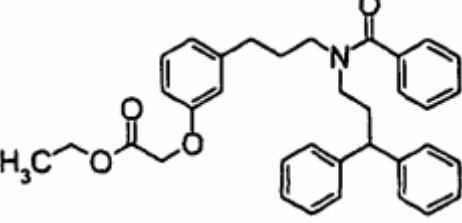
(continúa)

Ej	Estructura	Ej	Estructura
155*		156*	
157*		158*	
159*		160*	
161		162*	
163*		164	
165		166	

(continúa)

Ej	Estructura	Ej	Estructura
167*		168	
169		170	
171		172	
173*		174*	
175*		176*	
177		178*	

(continúa)

Ej	Estructura	Ej	Estructura
179*		180*	
181*		182*	
183*		184*	
185		186	
187		188*	
189*		190*	

(continúa)

Ej	Estructura	Ej	Estructura
191*		192	
193*		194*	
195*		196*	
197*		198*	
199*		200*	
201*		202*	

(continúa)

Ej	Estructura	Ej	Estructura
203		204*	
205*		206*	
207		208*	

* no forma parte de la invención

Estos compuestos mostrados en las siguientes Tablas se pueden preparar fácilmente mediante los métodos de preparación anteriores, los métodos descritos en el Ejemplo o Ejemplos o en la Preparación o Preparaciones o los métodos que son bien conocidos por alguien experto en la materia o mediante sus variaciones.

Los símbolos que aparecen en las Tablas tienen el siguiente significado: N°: número del compuesto, Estructura: estructura química.

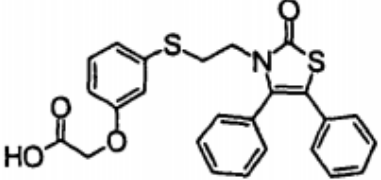
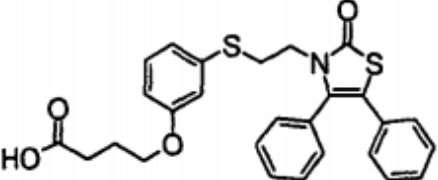
10 [Tabla 4]

N°	Estructura	N°	Estructura
A1*		A2*	
A3*		A4*	

(continúa)

Nº	Estructura	Nº	Estructura
A5		A6	
A7		A8	
A9 *	Chiral 	A10 *	Chiral
A11 *		A12 *	
A13 *		A14 *	
A15 *		A16 *	
A17*		A18 *	

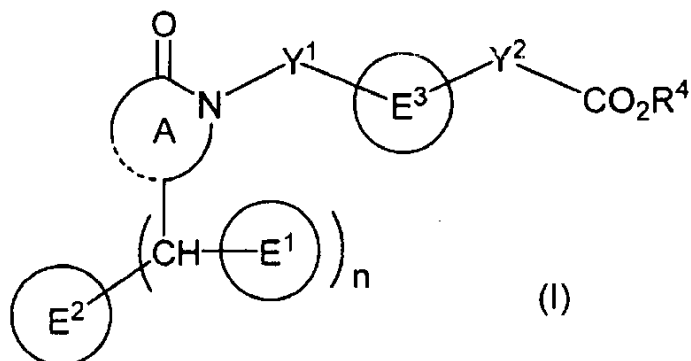
(continúa)

N°	Estructura	N°	Estructura
A19 *		A20 *	

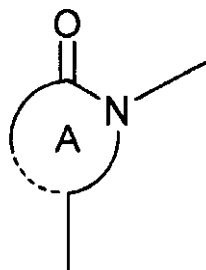
*: no forma parte de la invención

REIVINDICACIONES

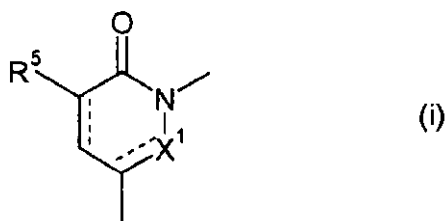
1. Un compuesto que se representa mediante la siguiente fórmula (I):



5
en la que



10
es el grupo (i),



15 en el que X¹ es -CH=, -CH₂- o -N=;

==== es un enlace sencillo o un doble enlace;

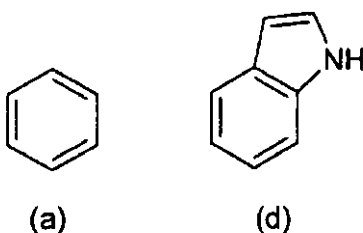
Y¹ es alquileo C₁-C₆, en el que una unidad de metileno se puede sustituir por -O- o -S-, o alquenileno C₂-C₆, en el que una unidad de metileno se puede sustituir por -O- o -S-;

20 Y² es alquileo C₁-C₆, en el que una unidad de metileno se puede sustituir por -O-, o alquenileno C₂-C₆, en el que una unidad de metileno se puede sustituir por -O-;

E¹ es fenilo, que se puede sustituir por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R¹;

25 E² es fenilo, que se puede sustituir por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R²;

E³ es un anillo seleccionado del grupo que consiste en (a) y (d),



cada uno de los cuales se puede sustituir por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R³;

5 R¹ es halógeno, -CH₃ o -OCH₃;

R² es R¹, fenilo o naftilo, en el que el grupo fenilo o el grupo naftilo se pueden sustituir por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R¹;

R³ es halógeno o CH₃;

10 R⁴ es -H, alquilo C₁-C₆ o un metal alcalino;

R⁵ es -H o halógeno; y

n es 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que E² es fenilo, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R².

3. El compuesto de la reivindicación 1, que es

- 20 (1) Ácido 4-{3-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}-1H-indol-1-il}acético;
- (2) Ácido (3-{3-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)acético;
- (3) Ácido 4-(3-{2-[3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]etoxi}fenoxi)butanoico;
- (4) Ácido (2S)-2-(3-{3-[3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propil}fenoxi)-propanoico;
- 25 (5) Ácido 4-(3-{3-[3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propil}fenoxi)butanoico;
- (6) Ácido 4-(3-{3-[3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]etil}sulfanil}fenoxi)-butanoico,
- (7) Ácido 4-(3-{3-[3-(difenilmetil)-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]propil}fenoxi)butanoico;
- (8) Ácido 4-(3-{2-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]etil}sulfanil}fenoxi)-butanoico;
- (9) Ácido (2S)-2-[3-{3-[3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propil}sulfanil}-fenoxi]propanoico;
- (10) Ácido 4-(3-{3-[5-(difenilmetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}sulfanil}fenoxi)-butanoico;
- 30 (11) Ácido 4-(3-(3-{5-[bis(4-fluorofenil)metil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}-4-fluorofenoxi)-butanoico,
- (12) Ácido 4-(3-(3-{3-[bis(4-fluorofenil)metil]-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propil}-4-fluorofenoxi)butanoico,
- (13) Ácido 4-(3-(3-{3-[bis(4-fluorofenil)metil]-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propil}fenoxi)-butanoico,
- (14) Ácido 4-(3-(3-{5-[bis(4-fluorofenil)metil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]propil}fenoxi)-butanoico, o
- 35 (15) Ácido (3-{3-[3-(difenilmetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propil}fenoxi)acético,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 4. Una composición farmacéutica que comprende, como un ingrediente activo, un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Una composición farmacéutica de la reivindicación 4, para la inhibición de la unión a (molécula homóloga del receptor del quimioattractor expresada en las células Th2) CRTH2.

45 6. Una composición farmacéutica de la reivindicación 5 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la prevención y/o el tratamiento del trastorno alérgico.

7. Una composición farmacéutica de la reivindicación 6, para la prevención o el tratamiento del asma, rinitis alérgica, dermatitis alérgica, inflamación conjuntival, urticaria, bronquitis eosinofílica, alergia alimentaria, inflamación de los senos nasales, esclerosis múltiple, angeítis o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

50 8. Los compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en un método para el tratamiento del organismo humano o animal.

55 9. Los compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en un método para el tratamiento del organismo humano o animal para la prevención o el tratamiento del asma, rinitis alérgica, dermatitis alérgica, inflamación conjuntival, urticaria, bronquitis eosinofílica, alergia alimentaria, inflamación de los senos nasales, esclerosis múltiple, angeítis o enfermedad pulmonar obstructiva

crónica (COPD), para los que es pertinente la terapia mediante un inhibidor de CRTH2.

- 5 10. Los compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en un método para el tratamiento del organismo humano o animal para la prevención o el tratamiento del asma, rinitis alérgica, dermatitis alérgica, inflamación conjuntival, urticaria, bronquitis eosinofílica, alergia alimentaria, inflamación de los senos nasales, esclerosis múltiple, angeítis o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).
- 10 11. El uso de los compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento del asma, rinitis alérgica, dermatitis alérgica, inflamación conjuntival, urticaria, bronquitis eosinofílica, alergia alimentaria, inflamación de los senos nasales, esclerosis múltiple, angeítis o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), para los que es pertinente la terapia mediante un inhibidor de CRTH2.