

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 243**

51 Int. Cl.:
C07D 233/92 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09790351 .2**
96 Fecha de presentación: **14.07.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2318375**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.05.2011**

54 Título: **Imidazol carboxamidas**

30 Prioridad:
18.07.2008 US 81774

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.12.2012

73 Titular/es:
ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US

72 Inventor/es:
KHILEVICH, ALBERT;
LIU, BIN;
MAYHUGH, DANIEL, RAY;
SCHKERYANTZ, JEFFREY, MICHAEL y
ZHANG, DEYI

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 393 243 T3

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

DESCRIPCIÓN

Imidazol carboxamidas

La presente invención proporciona ciertos derivados de imidazol carboxamida, sus composiciones farmacéuticas, procedimientos de uso de los mismos, y procedimientos para preparar los mismos.

5 L-Glutamato es el principal neurotransmisor excitador en el sistema nervioso central y se denomina aminoácido excitador. Los receptores de glutamato se componen de dos subtipos principales: los receptores ionotrópicos de canales iónicos activados por ligandos, y los receptores metabotrópicos de siete dominios transmembrana acoplados a la proteína G (mGluR). La familia metabotrópica comprende ocho miembros y se subdivide en tres grupos en base a la similitud de secuencia, transducción de señal, y farmacología. Los receptores del grupo I (mGluR₁ y mGluR₅, y sus variantes de ajuste) están acoplados de manera positiva a hidrólisis de fosfato de inositol y la generación de una señal de calcio intracelular. Los receptores del grupo II. (mGluR₂ y mGluR₃) y los receptores del grupo III (mGluR₄, mGluR₆, mGluR₇, y mGluR₈) están acoplados de manera negativa a adenilil ciclasa y regulan los niveles de AMP cíclico mediante la inhibición de manera indirecta de la actividad de la adenilil ciclasa. Los subtipos del receptor de mGlu tienen patrones de expresión únicos en el sistema nervioso central, que se puede dirigir con agentes nuevos y selectivos.

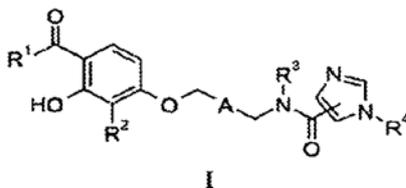
La Publicación de Solicitud de Patente Internacional N° WO 2004/057869 A1 desvela ciertos compuestos derivados de acetofenona como potenciadores de receptores mGluR₂ y antagonistas de receptores GysLT1, y además desvela los compuestos como útiles en el tratamiento de numerosas afecciones incluyendo depresión, ansiedad y migraña.

La Solicitud de Patente Europea N° EP 0516069 desvela ciertos compuestos derivados de acetofenona como antagonistas de leucotrieno B₄, y además desvela los compuestos como útiles en el tratamiento de alergia, artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria del intestino.

Los compuestos de la presente invención son potenciadores selectivos de receptores metabotrópicos del grupo II, particularmente el receptor mGluR₂ (mGluR₂), especialmente con respecto a mGluR₁, mGluR₃, mGluR₄, mGluR₅ y mGluR₈. Como tal se cree que son útiles para el tratamiento de afecciones asociadas al receptor mGluR₂, tal como depresión incluyendo trastorno depresivo mayor, ansiedad incluyendo trastorno de ansiedad generalizado, así como depresión comórbida con ansiedad (trastorno de ansiedad por depresión mixto) incluyendo trastorno depresivo mayor comórbido con trastorno de ansiedad generalizado.

De este modo, la presente invención proporciona nuevos compuestos que son potenciadores de mGluR₂ y, como tales, se cree que son útiles en el tratamiento de los trastornos descritos anteriormente. Tales nuevos compuestos podrían dirigir la necesidad de tratamientos seguros y eficaces de afecciones asociadas a los receptores anteriores sin efectos secundarios acompañantes.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

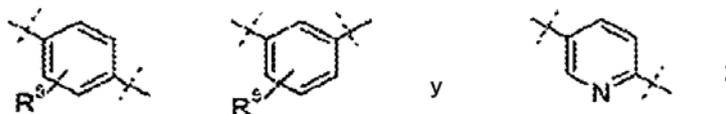


en la que

35 R¹ es alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₅, o cicloalquil C₃-C₅ metilo;

R² es alquilo C₁-C₃, cloro, bromo, fluoro o trifluorometilo;

A se selecciona entre el grupo que consiste en



R³ es hidrógeno o metilo;

40 R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃; y

R⁵ es un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, metoxi, cloro y fluoro; o dos sustituyentes que son fluoro.

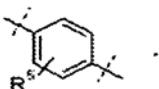
Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 Además, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

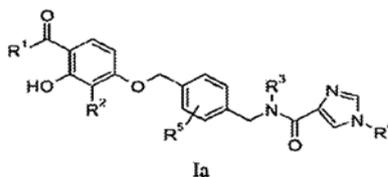
Además, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de depresión.

Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para se trató depresión.

10 Un compuesto particular de fórmula 1 es el compuesto en la que -A- es



Un compuesto particular de fórmula 1 es el compuesto de fórmula Ia o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



15 en la que

R¹ es alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₅, o cicloalquil C₃-C₅ metilo;

R² es alquilo C₁-C₃, bromo, o trifluorometilo;

R³ es hidrógeno o metilo;

20 R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃; y

R⁵ es un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, metoxi- cloro y fluoro; o dos sustituyentes que son fluoro.

Un compuesto particular de fórmula I o Ia es uno en la que R¹ es alquilo C₁-C₅.

Un compuesto particular de fórmula I o Ia es uno en la que R² es trifluorometilo.

25 Un compuesto particular de fórmula I o Ia es uno en la que R³ es hidrógeno.

Un compuesto particular de fórmula I o Ia es uno en la que R⁴ es alquilo C₁-C₃.

Un compuesto particular de fórmula I o Ia es uno en la que R⁵ es hidrógeno, metilo o metoxi.

Un compuesto particular de fórmula I o Ia es uno en la que

R¹ es alquilo C₁-C₅;

30 R² es trifluorometilo;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es alquilo C₁-C₃; y

R⁵ es hidrógeno, metilo o metoxi.

Un compuesto más particular de fórmula I o Ia es uno en la que R⁵ es hidrógeno.

35 Un compuesto más particular de fórmula I o Ia es uno en la que R⁴ es metilo.

Un compuesto más particular de fórmula I o Ia es uno en la que R¹ es isopropilo.

Un compuesto más particular de fórmula I o la es uno en la que

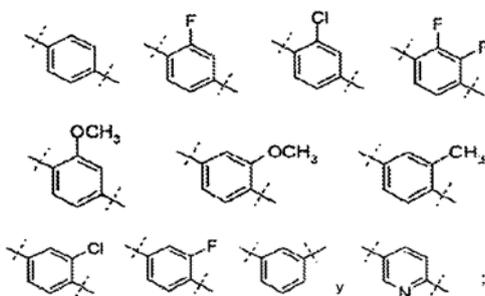
- R¹ es isopropilo;
- R² es trifluorometilo;
- R³ es hidrógeno;
- 5 R⁴ es metilo; y
- R⁵ es hidrógeno.

Un compuesto más particular de fórmula I es uno en la que

R¹ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo o ciclopentilmetilo;

- 10 R² es metilo, trifluorometilo o bromo;

A se selecciona entre el grupo que consiste en



- 15 R³ es hidrógeno o metilo; y
- R⁴ es hidrógeno, metilo, etilo o isopropilo.

Un compuesto preferido de fórmula I o la es 4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-bencilamida de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

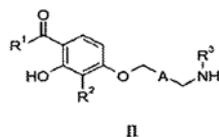
- 20 Un compuesto más preferido de fórmula I o la es 4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-bencilamida de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico.

Una realización adicional de la presente invención incluye un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende

- A) para un compuesto de fórmula I en la que R⁴ es alquilo C₁-C₃,



acoplamiento de un compuesto de fórmula II con un ácido R⁴-imidazol carboxílico en la que R⁴ es alquilo C₁-C₃



o

Como se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz" de un compuesto de fórmula I se refiere a una cantidad, esto es, la dosificación que es eficaz en el tratamiento de un trastorno de depresión descrito en el presente documento.

5 El diagnosticador asistente puede fácilmente determinar una cantidad eficaz mediante el uso de técnicas convencionales y mediante la observación de resultados obtenidos en circunstancias análogas. Cuando se determina una cantidad eficaz, la dosis de un compuesto de fórmula I, se consideran un número de factores por el diagnosticador asistente, incluyendo, pero sin limitación al compuesto de fórmula I a administrar; la coadministración de otros agentes, si se usa; la especie de mamífero; su tamaño, edad, y salud general; el grado de implicación o la gravedad de la depresión; la respuesta del paciente individual; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; el uso de otra medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes.

Una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I se espera que varíe entre aproximadamente 0,01 miligramos por kilogramo de peso corporal al día (mg/kg/día) y aproximadamente 5 mg/kg/día. Los expertos en la técnica pueden determinar las cantidades preferidas.

15 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en la forma de una composición farmacéutica, esto es, combinados con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, la proporción y naturaleza de los cuales se determina por las propiedades de solubilidad y químicas, incluyendo estabilidad, del compuesto seleccionado, la vía elegida de administración, y práctica farmacéutica convencional. Los compuestos de la presente invención, aunque son eficaces por ellos mismos, se pueden formular y administrar en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptable, por conveniencia de cristalización, solubilidad aumentada, y similares.

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

25 Los expertos en la técnica de preparación de formulaciones pueden seleccionar fácilmente la forma y modo apropiado de administración dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, el trastorno o afección a tratar, la fase del trastorno o afección, y otras circunstancias relevantes (REMINGTON: THE SCIENCE y PRACTICE OF PHARMACY, 19ª Edición, Mack Publishing Co. (1995)).

Actividad funcional *in vitro* en el receptor mGluR₂ humano

30 Líneas celulares que expresan libremente el receptor mGluR₂ humano (véase por ejemplo Desai, Burnett, Mayne, Schoepp, Mol. Pharmacol. 48, 648 - 657, 1995) cotransfectadas con el transportador EAAT1 de glutamato de rata. (transportador 1 de aminoácido excitador) y la subunidad Gα15 se usaron para estos estudios. La expresión de Gα15 permite que estos receptores acoplados a Gi se acoplen a fosfolipasa C, que da como resultado la capacidad de medir la activación del receptor mediante un ensayo de respuesta de calcio fluorométrico. La línea celular se mantuvo mediante cultivo en Medio de Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM) con alto contenido en glucosa y clorhidrato de piridoxina suplementado con suero fetal bovino dializado, inactivado por calor al 5%, piruvato sódico 1 mM, HEPES 10 mM ácido (4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazinaetanosulfónico), 1 mM de L-glutamina, y 5 µg/ml de blasticidina. Los cultivos confluyente se subcultivaron bisemanalmente usando una solución de disociación sin enzimas. Se recogieron las células 24 horas antes de ensayar y se dispensaron a 85K células por pocillo en placas de 96 pocillos, de pared negra, revestidas con polilisina en que contenía solamente L-glutamina 250 µM (añadido recientemente).

40 Se controlaron los niveles de calcio intracelular antes y después de la adición de los compuestos usando un Lector de Placas de Formación de Imagen Fluorométrico a (FLIPR. Molecular Devices, Union City, CA Estados Unidos). El tampon de ensayo estaba comprendido por Solución salina tamponada de Hank (HBSS) suplementada con HEPES 20 mM. Se retiró el medio y las células se incubaron con 8 µM Fluo-3AM (Molecular Probes, Eugene, OR, Estados Unidos, F-1241; 50 µl por pocillo) en tampón de ensayo durante 90 minutos a 25°C. Se retiró la solución de colorante moviendo repetidamente las placas y se reemplazó con tampón de ensayo reciente (50 µl por pocillo). Se llevó cabo un ensayo FLIPR de una sola adición que genera una curva dosis respuesta de 11 puntos para el agonista glutamato antes de cada experimento. Se analizaron los resultados (Software GraphPad® Prism v4, Graphpad, LaJolla, CA, Estados Unidos) para calcular las concentraciones de glutamato necesarias para inducir las respuestas de CE₁₀.

50 Se ensayaron los compuestos en un ensayo FLIPR de dos adiciones usando un perfil de respuesta de concentración de 10 puntos que comienza a una concentración final de 25 µM (modo agonista) o 12,5 µM (modo potenciador). A una serie de diluciones de tres veces en dimetil sulfóxido (DMSO) siguió una dilución en tampón de ensayo. Después de tomar una lectura fluorescente inicial de la placa de células durante 5 segundos, se añadió el compuesto a la placa de células (50 µl por pocillo). Se recogieron los datos cada segundo durante los primeros 30 segundos y después cada 3 segundos con el fin de determinar la actividad del agonista hasta que se hizo la segunda adición después de aproximadamente 90 segundos. La segunda adición consistía en 100 µl de glutamato en tampón de ensayo (típicamente aproximadamente 1 µM) que genera una medición de respuesta del 10% de

controles (CE₁₀). Después de la segunda adición, se recogieron los datos cada 3 segundos durante aproximadamente 90 segundos.

Se definió la respuesta mínima como la inducida por CEmax (100 µM de glutamato). Se midió el efecto del compuesto como alturas del pico máxima y mínima en unidades fluorescentes relativas (RFU) corregido para la fluorescencia basal medida en la ausencia de glutamato. Se llevaron a cabo determinaciones usando placas individuales. Se cuantificaron los efectos del agonista como porcentaje de estimulación inducida por el compuesto solo con relación a la respuesta de glutamato máxima. Se cuantificaron los efectos de potenciación como porcentaje de incremento en la respuesta de CE₁₀ del agonista con relación a la respuesta de CEmax. Se calcularon todos los datos como valores de CE₅₀ relativos usando un programa de ajuste de curva logístico de cuatro parámetros (Activity Base®) v5.3.1.22, IS A, Alamenda, CA, Estados Unidos).

En el ensayo anterior, los compuestos ejemplificados en el presente documento muestran un valor de CE₅₀ de menos de 150 nM en mGluR₂. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 1 muestra un valor de CE₅₀ de 22,5 nM medido en mGluR₂. Esto demuestra que el compuesto de la presente invención son potentes potenciadores del receptor mGluR₂.

Refuerzo diferencial positivo en Ratas

El programa de refuerzo diferencial de tasas bajas - 72 segundos (DRL-72) se ha usado de manera extensa como un tamiz para los agentes antidepresivos clínicamente eficaces que incluyen imipramina, fluoxetina, paroxetina y otros (Sokolowski JD, Seiden LS. 1999. Los efectos de conducta de sertralina, fluoxetina, y paroxetina difieren del programa operante de 72 segundos de refuerzo diferencial de tasa baja en la rata. Psychopharm (Berl). 147 (2):153 - 61). La diversidad de resultados positivos reseñados en este ensayo indica que los compuestos con diversos mecanismos de acción en estudios clínicos humanos, son también eficaces en este sistema de ensayo. Además los inhibidores de la recaptación de serotonina tales como fluoxetina, compuestos que inhiben la captación norepinefrina, tales como imipramina o reboxetina, se ha encontrado también que producen efectos positivos en este ensayo. Como tal, los compuestos que muestran resultado positivo en el refuerzo diferencial en animales se cree que son útiles en el tratamiento de depresión en seres humanos.

A ratas macho Holtzman Sprague-Dawley se les restringió el agua (agua disponible 20' al día después de la sesión de ensayo) y entrenadas para apalancar la presión durante un acceso de 4" a 0,025 ml de agua para cada respuesta correcta durante sesiones de 60 minutos al día. Todos los ensayos tienen lugar en días laborables solamente. Después de un exitoso entrenamiento de presión de apalancamiento, a las ratas después se les requirió responder en un programa DRL de 24 segundos, cuando solamente las presiones de apalancamiento que están separadas por 24 segundos están reforzadas. Tras la respuesta estable en un programa DRL de 24 segundos, las ratas se entrenan en un programa DRL de 72 segundos hasta que se estabiliza la respuesta a aproximadamente 15% de eficacia. Específicamente, las ratas reciben un refuerzo para cada respuesta que se emite al menos 72 segundos después de la respuesta previa (IRT). Las respuestas con valores de IRT menores que 72 segundos no reciben un refuerzo, y el requerimiento de IRT se reajusta hasta 72 segundos. Se registra la eficacia de la respuesta como número de respuesta reforzada dividida por el número total de respuestas. Después que se logra la respuesta inicial estable, definida como respuesta durante 3 sesiones consecutivas con no más de 10% de variabilidad, los animales comienzan el ensayo de fármaco. Los animales reciben fármaco no más de 1 vez a la semana. Los datos recogidos incluyen el número de respuestas emitidas, número de refuerzos recibidos y el IRT. Los efectos del fármaco positivos incluyen una reducción en la respuesta global, un incremento en el refuerzo recibido, y un desplazamiento regular a la derecha de la curva de distribución de IRT, que indica que los animales estén cerca del intervalo de 72 segundos más eficazmente sin pérdida del control de estímulo del programa.

Tabla A

Número de ejemplo	Dosis (mg/kg. IP)	Refuerzos recibidos media (± SEM)	Refuerzos emitidos media (± SEM)	Eficacia de respuesta
	0	15,2 (1,6)	70 (4,9)	0,25
1	10	21 (2,6)	45,2 (6,4)	0,56

En el ensayo anterior, el compuesto del Ejemplo 1 muestra un incremento en los refuerzos recibidos y una reducción significativa de las respuestas emitidas a una dosis de 10 mg/kg (Tabla A). Esto demuestra que un compuesto de la presente invención es útil en un modelo *in vivo* de depresión.

Atenuación de hipertermia inducida por estrés en ratas

Hipertermia, un incremento en la temperatura corporal central, es un fenómeno general que se ha demostrado de manera fiable en muchos mamíferos, incluyendo seres humanos, en respuesta al estrés. En muchos trastornos de

ansiedad, hipertermia se produce como parte de la patología y se considera como un síntoma de la enfermedad. Los compuestos que atenúan la hipertermia inducida por estrés en animales se cree que son útiles en el tratamiento de trastornos de ansiedad en seres humanos.

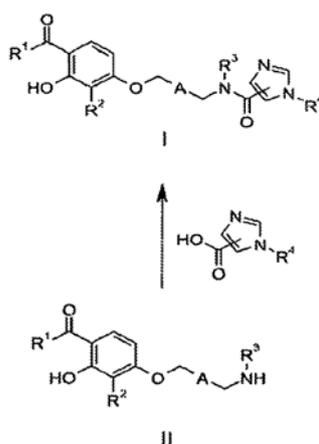
5 El procedimiento convencional y mínimamente invasivo para analizar la hipertermia inducida por estrés se realiza por medición de la temperatura corporal, y los incrementos inducidos por estrés en la temperatura corporal, mediante termómetro rectal. Se ensayan ratas macho Fischer F-344 (Harlan, Indianapolis, IN, Estados Unidos) que pesan entre 275 - 350 g. Todos los animales se alojan individualmente con alimento y agua automática disponible a voluntad, y se mantienen en un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad (luces encendidas a las 06:00). Los animales están en ayunas durante aproximadamente 12-18 horas antes del experimento, que se lleva a cabo durante la fase de luz. Las ratas se dosifican por vía oral a un volumen de dosis de 2 ml/kg con compuestos de ensayo en el intervalo de 1, 3, 10, y 30 mg/kg (suspendido en carboximetilcelulosa al 1 %, polisorbato 80 al 0,25%, antiespumante al 0,05%). El antagonista MTEP de mGluR₅ (3-[(2-metil-1,3-thiazol-4-il)etiril]piridina), que ha demostrado una fuerte actividad de tipo ansiolítico en modelos preclínicos, se usa como un comparador (10 mg/kg, por vía oral disuelto en agua). Inmediatamente después de la dosificación, se devuelven las ratas a su jaula de hogar, y se desconectan las luces experimentales y se abandona la habitación. La habitación de dosificación se oscurece durante el resto del período de pretratamiento de 4 hr.

Después del período de pretratamiento, las ratas se llevan individualmente a una habitación adyacente iluminada luminosamente donde se determinan las temperaturas corporales iniciales mediante inserción de una sonda rectal lubricada con aceite mineral. Se determina la temperatura corporal usando un termómetro de Microsonda PHYSITEMP BAT-12[®] con una sonda rectal de rata PHYSITEMP RET-2[®] (Physitemp Instruments Inc., Clifton, NJ, Estados Unidos). La sonda se inserta aproximadamente 2 cm en el recto, para medir la temperatura corporal central (esta es la temperatura corporal inicial, T1, en grados Celsius). Diez minutos más tarde se registra una segunda medición de temperatura corporal (T2). La diferencia en temperatura corporal (T2 - T1) se define como la respuesta hipertérmica inducida por estrés. La dosis a la que un compuesto produce una reducción del 35% en respuesta hipertérmica inducida por estrés, con relación a la respuesta del vehículo, se define como la dosis T35.

En el ensayo anterior, el compuesto del Ejemplo 1 produce una reducción en hipertermia inducida por estrés con una dosis T35 = 3,2 mg/kg. Esto demuestra que un compuesto de la presente invención es útil en un modelo *in vivo* de ansiedad.

Un compuesto de fórmula I se puede preparar mediante procedimientos que incluyen procedimientos conocidos en la técnica química para la producción de compuestos estructuralmente análogos o mediante un procedimiento descrito en el presente documento incluyendo los procedimientos descritos para las Preparaciones y Ejemplos. Un procedimiento novedoso descrito en el presente documento proporciona otro aspecto de la invención. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, e intermedios novedosos para la fabricación de un compuesto de fórmula I, proporciona además características de la invención y se ilustran por los siguientes procedimientos en los que los significados de los radicales genéricos son como se han definido anteriormente salvo que se especifique de otra manera.

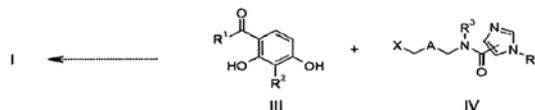
Esquema A



40 En general, un compuesto de fórmula 1 se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula II. Más específicamente en el Esquema A, una amida de fórmula II se acopla con un ácido imidazol carboxílico, 1-hidroxibenzotriazol y un reactivo de carbodiimida en un disolvente adecuado tal como tetrahydrofurano para proporcionar una amida de fórmula I en la que R⁴ es alquilo C₁-C₃. Los reactivos de carbodiimida adecuados incluyen clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Para una amida de fórmula I en la que R⁴ es hidrógeno, el acoplamiento se realiza con un ácido imidazol carboxílico donde el hidrógeno de R⁴ se reemplaza con

un grupo protector adecuado tal como trifenilmetilo. La retirada del grupo protector proporciona una amida de fórmula I en la que R⁴ es hidrógeno.

Esquema B



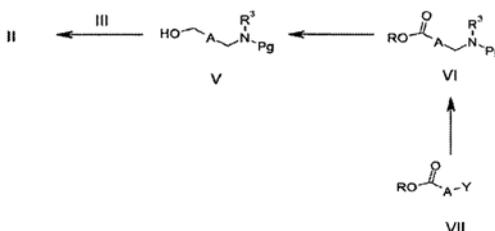
5

10

15

Un compuesto de fórmula I también se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula III. Más específicamente en el Esquema B, un fenol de fórmula III se hace reaccionar bajo condiciones de Mitsunobu con un compuesto de fórmula IV en la que X es OH en la presencia de una organofosfina tal como trifenilfosfina y un reactivo azodicarbonilo apropiado tal como azodicarboxilato de diisopropilo para proporcionar un compuesto de fórmula I. Los disolventes adecuados incluyen tolueno. De manera alternativa, un compuesto de fórmula I se puede preparar mediante reacción de un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV en la que X es un grupo saliente en la presencia de una base tal como carbonato de litio y un disolvente adecuado tal como DMF. Los grupos salientes adecuados incluyen haluros tales como yodo o bromuro, y ésteres de sulfonato tal como éster de metanosulfonato.

Esquema C



20

25

Un compuesto de fórmula II se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula VII. Más específicamente en el Esquema C, un compuesto de fórmula VII en la que Y es ciano o azidometilo se hace reaccionar con un agente reductor adecuado para proporcionar un compuesto de fórmula VII en la que Y es aminometilo. La protección del grupo aminometilo proporciona un compuesto de fórmula VI que posteriormente se hace reaccionar con un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como tetrahidrofurano para proporcionar un compuesto hidroxilo de fórmula V. Además, un compuesto hidroxilo de fórmula V se puede hacer reaccionar directamente con un compuesto de fórmula III o convertir en un grupo saliente adecuado antes de la reacción con el compuesto III para proporcionar un compuesto de fórmula II como se describe en el Esquema B.

30

35

En las siguientes preparaciones y ejemplos ilustrativos, se usan los siguientes significados y abreviaturas a lo largo de todo el documento: DMSO, dimetil sulfóxido (perdeuterado (-d₆) si se usa para RMN); EM, espectro de masas; EtOAc, acetato de etilo; THF, tetrahidrofurano; min, minutos; HPLC, Cromatografía líquida de alta presión; CL-EM, HPLC- Espectrografía de Masas; GC, cromatografía de gas, MeOH, metanol, MTBE, metil t-butil éter; SCX-2, resina de intercambio catiónico; mp, punto de fusión; y RMN, espectroscopía o espectro de resonancia magnética nuclear. Los reactivos se obtuvieron de una diversidad de fuentes comerciales. Los disolventes son en general retirados a presión reducida (evaporados). En algunas preparaciones los rendimientos indicados son rendimientos brutos representativos para productos que se aíslan mediante evaporación o filtración y se usan directamente sin purificación adicional. HPLC se realiza sobre un software Waters 600 usando Empower versión 2; columna: Chromolith Performance RP~18c, 4,6 x 100 mm; caudal: 5 ml/min; gradiente: 10% de disolvente A (0,1% de ácido trifluoroacético en acetonitrilo), 90% de disolvente B (0,1 % de ácido trifluoroacético en agua) durante 1 min, incrementado linealmente hasta 80% de disolvente A durante 4 min, mantenido a 80% de disolvente A durante 3 min; detector: Waters PDA 996 usando canal PDA individual 254.

40

Preparación 1

1-(2,4-Dihidroxi-fenil)-2-metil-propan-1-ona

45

Se combinó resorcinol (1010 g, 9,17 mol) en etearato de trifluoruro de boro (1,9 l), 15,0 mol) y se agitó mecánicamente en un matraz de 12 l de Morton a temperatura ambiente. Se trató la mezcla con cloruro de isobutirilo (880 ml, 8,37 mol), aproximadamente, durante un período de 3 horas mediante embudo de adición, después se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. Se vertió el aceite frío en ~ 10 kg de hielo troceado y se extrajo dos

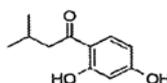
veces con etil éter (5 l total). Se lavaron las fases orgánicas con agua, solución saturada de cloruro sódico, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y evaporó el filtrado proporcionando el compuesto del título (1636 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un aceite de color rojizo. HPLC $R_f = 4,29$ min; RMN de H^1 ($CDCl_3$) δ 13,03 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 6,4 (m, 2H), 3,51 (hept, $J = 8,0$ Hz, 1H), 1,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 6H).

5 El siguiente compuesto se prepara esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 1.

Nº de preparación	Nombre químico	Datos físicos
2	1-(2,4-Dihidroxi-fenil)-3,3-dimetil-butan-1-ona	RMN de H^1 ($DMSO-d_6$) δ 12,9 (s a, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,33 (dd, $J = 2,8, 8,0$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 2,76 (s, 2H), 0,98 (s, 9H)

Preparación 3

1-(2,4-Dihidroxi-fenil)-3-metil-butan-1-ona



- 10 Se añadió ácido isovalérico (5,10 g, 50 mmol, 5,5 ml) de una vez a una mezcla de resorcinol (5,00 g, 45,4 mmol) en etearato de trifluoruro de boro (38,67 g, 272,5 mmol, 34,3 ml) a temperatura ambiente bajo gas Argón. Se calentó la mezcla de reacción a 90 °C durante 1,5 hr. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en una solución acuosa de acetato sódico al 20% y se agitó durante toda una noche. Se extrajo la mezcla acuosa con acetato de etilo (3x). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera secuencialmente. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el producto en forma de un aceite de color parduzco (9,80 g; 50,5 mmol, 111% de rendimiento). EM (m/z): 195 (M+1).
- 15

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 3.

Nº de preparación	Nombre químico	Datos físicos
4	1-(2,4-Dihidroxi-fenil)-butan-1-ona EM (m/z): 181 (M+1)	EM (m/z): 181 (M+1)
5	1-(2,4-Dihidroxi-fenil)-2-metil-propan-1-ona	EM (m/z): 181 (M+1)
6	Ciclopropil-(2,4-dihidroxi-fenil)-metanona	EM (m/z): 179 (M+1)
7	Ciclobutil-(2,4-dihidroxi-fenil)-metanona	EM (m/z): 193 (M+1)
8	2-Ciclobutil-1-(2,4-dihidroxi-fenil)-etanona	EM (m/z): 207 (M+1)
9	Ciclopentil-(2,4-dihidroxi-fenil)-metanona	EM (m/z): 207 (M+1)
10	2-Ciclopentil-1-(2,4-dihidroxi-fenil)-etanona	EM (m/z): 221 (M+1)

20 Preparación 11

1-Bromo-2,4-bis-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-benceno

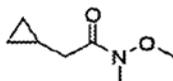
Se agitó 4-bromoresorcinol (50 g, 265 mmol) en tolueno (1 l) y se trató con terc-butildietilclorosilano (90 g, 597 mmol) y 1H-imidazol (50 g, 734 mmol). Se calentó hasta reflujo durante 6 horas, después se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. Se lavó la fase orgánica con agua, solución de hidróxido sódico diluida y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de

25

color ámbar (88,3 g, 80% de rendimiento). RMN de H^1 ($CDCl_3$) δ 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,37 (m, 2H), 1,04 (s, 6H), 0,97 (s, 6H), 0,24 (s, 3H), 0,19 (s, 3H).

Preparación 12

2-Ciclopropil-N-metoxi-N-metil-acetamida



5 Se agitó ácido ciclopropano acético (30 g, 300 mmol) en diclorometano (1 l) y se trató con 1,1'-carbonildiimidazol (52,5 g, 324mmol) lentamente. Se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se trató con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (30 g, 308 mmol), limpio, de una vez; se agitó durante toda una noche. Se vertió la mezcla en agua y se extrajeron dos veces con diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas con agua, ácido clorhídrico diluido, solución saturada de bicarbonato sódico se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron proporcionalmente el compuesto del título (38 g, 89%). RMN de H^1 ($CDCl_4$) δ 3,66 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,08 (m, 1H), 0,54 (m, 2H), 0,16 (m, 2H).

Preparación 1.3

2-Ciclopropil-1-(2,4-dihidroxi-fenil)-etanona

15 Se agitó 1-bromo-2,4-bis-(terc-butil-dimetil-silanilo)-benceno (100 g, 240 mmol) en dietil éter (1 l), anhidro a $-60^\circ C$ y se trató con 1,7 M de terc-butil litio en pentano (290 ml, 493 mmol) mediante embudo de adición durante un período de 10 minutos. Se agitó durante 15 min, después se trató con 2-ciclopropil-N-metoxi-N-metil-acetamida (34 g, 237 mmol) en una cantidad mínima de etil éter. Se retiró el baño frío, se agitó durante 1 hr, se trató con ácido clorhídrico acuoso 1 N (100 ml), y se agitó durante una hora adicional. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico acuoso 1 N (100 ml), salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Se disolvió el residuo en tetrahidrofurano (1 l), se trató con solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 N en tetrahidrofurano (500 ml, 500 mmol), y se agitó durante 3 horas. Se vertió la mezcla en 1 l de agua que contiene 120 ml de ácido clorhídrico 5 N, se separaron las fases, y se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice (Biotage ® Radial Compression equipado con una columna 75-L) eluyendo con 25% de acetato de etilo en hexanos aislando el compuesto del título (43 g, 94% de rendimiento). RMN de H^1 ($CDCl_3$) δ 12,83 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,39 (m, 2H), 5,98 (s, 1H), 2,80 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 1,13 (m, 1H), 0,60 (m, 2H), 0,22 (m, 2H).

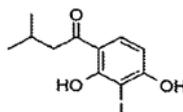
Preparación 14

30 1-(2,4-Dihidroxi-3-yodo-fenil)-2-metil-propan-1-ona

Se agitaron mecánicamente las suspensiones de 1-(2,4-dihidroxi-fenil)-2-metil-propan-1-ona (818 g, 4,54 mol) en etanol (3 l) y agua (6 l) en dos matraces separados Morton de 22 l. Se trató cada suspensión con yodato potásico (170 g, 794 mmol) y yodo (410 g, 1,62 mol) y se dejó en agitación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con agua (2 l), ajustar el pH hasta 4 mediante la adición de ácido clorhídrico 5 N, después se extrajo dos veces con 4 l de acetato de etilo, Se lavaron las fases orgánicas una vez con bisulfito sódico acuoso diluido, salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y se combinaron ambos filtrados, y evaporaron hasta 2,6 Kg de un sólido de color negro. Se cromatografiaron partes de 500 g del sólido sobre 3,5 Kg de gel de sílice, eluyendo con 80% de diclorometano en heptano proporcionando el compuesto del título (1357 g, 49% de rendimiento) con aproximadamente 97% de pureza (HPLC muestra 97% de pureza, con 3% análogo de 3,5-diyodo; CLEM confirma ambos. HPLC Tr = 4,75 min; RMN de H^1 ($CDCl_3$) δ 14,07 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,53 (hept, $J = 8,0$ Hz, 1H), 1,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 6H); EM (m/z): 307,0 (M+1).

Preparación 15

1-(2,4-Dihidroxi-3-yodo-fenil)-3-metil-butan-1-ona



45 Se añadió yodo (4.99 g, 19.7 mmol) y yodato de potasio (2,16 g, 10,1 mmol) a una solución de 12,4-dihidroxi-fenil)-3-metil-butan-1-ona (9,80 g, 50,5 mmol) en etanol (50 ml) y agua (80 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la reacción vigorosamente durante toda una noche. Se diluyó la reacción con agua, se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3x). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el producto en forma de un aceite (15,00 g, 46,9 mmol, 93% de rendimiento). EM (m/z): 321 (M+1).

50

ES 2 393 243 T3

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 15.

Nº de preparación	Nombre químico	Datos físicos
16	1-(2,4-Dihidroxi-3-yodo-fenil)-etanona	RMN de H ¹ (CDCl ₃) δ 3,17 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 2,60 (s, 3H)
17	1-(2,4-Dihidroxi-3-yodo-fenil)-propan-1-ona	RMN de H ¹ (DMSO-d ₆) δ 13,74 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,98 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 1,07 (t, J = 8,0 Hz, 3H)
18	1-(2,4-Dihidroxi-3-yodo-fenil)-butan-1-ona	EM (m/z): 305 (M-1)
19	1-(2,4-Dihidroxi-3-yodo-fenil)-2-metilpropan-1-ona	EM (m/z): 305 (M-1)
20	Ciclopropil-(2,4-dihidroxi-3-yodofenil)-metanona	EM (m/z): 305 (M+1)
21	2-Ciclopropil-1-(2,4-dihidroxi-3-yodofenil)-etanona	RMN de H ¹ (CDCl ₃) δ 13,89 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 2,84 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 1,14 (m, 1H), 0,61 (m, 2H), 0,22 (m, 2H)
22	Ciclobutil-(2,4-dihidroxi-3-yodofenil)-metanona	EM (m/z): 316 (M-1)
23	2-Ciclobutil-1-(2,4-dihidroxi-3-yodofenil)-etanona	EM (m/z): 331 (M-1)
24	Ciclopentil-(2,4-dihidroxi-3-yodofenil)-metanona	EM (m/z): 331 (M-1)
25	1-(2,4-Dihidroxi-3-yodo-fenil)-3,3-dimetilbutan-1-ona	RMN de H ¹ (DMSO-d ₆) δ 14,12 (s, 1H), 11,54 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,82 (s, 2H), 0,98 (s, 9H)
26	2-Ciclopentil-1-(2,4-dihidroxi-3-yodofenil)-etanona	EM (m/z): 347 (M+1)

Preparación 27

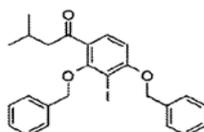
1-(2,4-Bis-benciloxi-3-yodo-fenil)-2-metilpropan-1-ona

- 5 Se combinaron 1-(2,4-dihidroxi-3-yodo-fenil)-2-metilpropan-1-ona (1.357 g, 4,43 mol), bromuro de bencilo (1.345 ml, 11,28 mol), y carbonato de cesio (2.460 g, 7,55 mol) en dimetilformamida (12 l) en un matraz Morton de 22 l y se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. Se filtraron las sales y se concentró el filtrado (8 l de dimetilformamida se retiran por evaporación). Se combinó el residuo con las sales, se diluyó con agua (10 l) y se extrajo con 2:1 acetato de etilo/tolueno (2 x 6 l). Se lavaron los extractos con agua (3 x 4 l), salmuera, se secaron

5 con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. Se agitó el sólido resultante en 9 l de 10% de acetato de etilo en hexano durante 1 hr, se filtró, se lavó el sólido con hexanos y se secó al aire proporcionando el compuesto del título (1.710 g, 79% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. HPLC R = 6,60 min: RMN de H¹ (DMSO- d₆) δ 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,4 (m, 10H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,43 (hept, J = 8,0 Hz, 1H), 0,99 (d, J = 8,0 Hz, 6H).

Preparación 28

1-(2,4-Bis-benciloxi-3-yodo-fenil)-3-metil-butan-1-ona



10 Se añadió bromuro de bencilo (17,63 g, 103,1 mmol, 12,3 ml) y carbonato de cesio (30,53 g, 93,7 mmol) a una solución de 1-(2,4-dihidroxi-3-yodo-fenil)-3-metil-butan-1-ona (15,00 g, 46,9 mmol) en dimetilformamida anhidra (120 ml) a temperatura ambiente bajo gas Argón. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante toda una noche. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a presión reducida hasta un aceite. Se repartió el aceite entre éter y agua. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con éter (2x). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron proporcionando un aceite de color rojizo (22,5 g, 45 mmol, 96% de rendimiento), EM (m/z): 501 (M+1).

15

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 28.

Nº de preparación	Nombre químico	Datos físicos
29	1-(2,4-Bis-benciloxi-3-yodo-fenil)-etanona	RMN de H ¹ (CDCl ₃) δ 79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,4 (m, 10H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 2,56 (s, 3H)
30	1-(2,4-Bis-benciloxi-3-yodo-fenil)-propan-1-ona	RMN de H ¹ (CDCl ₃) δ 7,5 (m, 11 H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 2,94 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 1,10 (t, J = 8,0 Hz, 3H)
31	1-(2,4-Bis-benciloxi-3-yodo-fenil)-butan-1-ona	EM (m/z); 509 (M+23)
32	1-(2,4-Bis-benciloxi-3-yodo-fenil)-2-metilpropan-1-ona	EM (m/z): 487 (M+1)
33	(2,4-Bis-benciloxi-3-yodo-fenil)-ciclopropilmetanona	-
34	1-(2,4-Bis-benciloxi-3-yodo-fenil)-2-ciclopropil-etanona	RMN de H ¹ (CDCl ₃) δ 7,5 (m, 11H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 2,83 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 1,03 (nm, 1H), 0,47 (m, 2H), 0,03 (m, 2H)
35	(2,4-Bis-benciloxi-3-yodo-fenil)-ciclobutil-1-metanona	-

(continuación)

Nº de preparación	Nombre químico	Datos físicos
36	1-(2,4-Bis-benciloxi-3-yodo-fenil)-2-ciclobutiletanona	-
37	(2,4-Bis-benciloxi-3-yodo-fenil)-ciclopentilmetanona	EM (m/z): 513 (M+1)
38	1-(2,4-Bis-benciloxi-3-yodo-fenil)-3,3-dimetil-butan-1-ona	RMN de H ¹ (CDCl ₃) δ 7,5 (m, 11H), 6,72 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 2,89 (s, 2H), 0,93 (s, 9H)
39	1-(2,4-Bis-benciloxi-3-yodo-fenil)-2-ciclopentil-etanona	-

Preparación 40

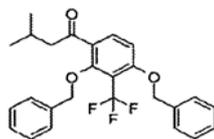
1-(2,4-Bis-benciloxi-3-trifluorometil-fenil)-2-metil-propan-1-ona

- 5 Se agitó 1-(2,4-bis-benciloxi-3-yodo-fenil)-2-metil-propan-1-ona (1.500 g, 3.08 mol) en dimetilformamida (11 l) en un matraz Morton de 22 l y se trató con difluoro(fluorosulfonyl)acetato de metilo (1.622 g, 8,44 mol), triamida hexametilfosfórica (1.475 ml, 8,47 mol), y yoduro de cobre (I) (890 g, 4,67 mol). Se desgasificó mediante un tubo de entrada de nitrógeno sinterizado de vidrio durante 1 hr, después se calentó hasta 80 °C durante 17 horas y se agitó durante el fin de semana a temperatura ambiente. Se retiraron las sales mediante filtración de la solución y se concentró el filtrado a presión reducida (~ 10 l de disolvente retirado). Se lavaron las sales con acetato de etilo (4 l), se combinaron los lavados con el residuo concentrado, y se transfirió la mezcla a un embudo de decantación de 22 l. La mezcla se diluye posteriormente con tolueno (2 l), y se lava con agua (8 l) que contenía hidróxido amónico (500 ml, conc.) y cloruro amónico (250 g). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con 2:1, acetato de etilo/tolueno (6 l). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con agua (4 l) que contenía hidróxido amónico (500 ml, conc.) y cloruro amónico (250 g), agua (4 l), cloruro sódico acuoso saturado (4 l), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporó el filtrado proporcionando el compuesto del título (1.460 g, 99% de rendimiento) en forma de un aceite de color rojizo, HPLC R = 6,51 min; RMN de H¹ (DMSO-d₆) δ 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,4 (m, 11H), 5,3 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,38 (hept, J = 8,0 Hz, 1H), 1,00 (d, J = 8,0 Hz, 6H); RMN de F¹⁹ (DMSO-d₆) δ -54,40

20 De manera alternativa, el compuesto de la Preparación 40 se puede preparar mediante sustitución de triamida hexametilfosfórica con dimetilformamida.

Preparación 41

1-(2,4-Bis-benciloxi-3-trifluorometil-fenil)-3-metil-butan-1-ona



- 25 Se añadieron difluoro(fluorosulfonyl)acetato de metilo (23,32 g, 121,4 mmol, 15,4 ml), yoduro de cobre (I) (12,85 g, 67,5 mmol) a una solución de 1-(2,4-bis-bencil-3-yodo-fenil)-3-metil-butan-1-ona (22,5 g, 45 mmol) en dimetilacetamida (158 ml) y triamida hexametilfosfórica (22 ml). Se burbujeó argón a través de la mezcla de reacción durante 5 min. Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante toda una noche. Se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtraron los sólidos y se lavaron con éter. Se transfirió el filtrado a un embudo de decantación y se extrajo con éter (3x). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con agua, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera secuencialmente. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico, y se concentró hasta el compuesto del título en forma de un aceite de color oscuro (19,1 g, 38,9 mmol, 86% de rendimiento). EM (m/z); 465 (M+23).

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 41.

Nº de preparación	Nombre químico	Datos físicos
42	1-(2,4-Bis-benciloxi-3-trifluorometilfenil)-etanona	RMN de H ¹ (CDCl ₃) δ 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,4 (m, 10H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 2,52 (s, 3H)
43	1-(2,4-Bis-benciloxi-3-trifluorometilfenil)-propan-1-ona	RMN de H ¹ (CDCl ₃) δ 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,5 (m, 10H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 2,90 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 1,08 (t, J=8,0 Hz, 3H)
44	1-(2,4-Bis-benciloxi-3-trifluorometilfenil)-butan-1-ona	EM (m/z): 451 (M+23)
45	1-(2,4-Bis-benciloxi-3-trifluorometilfenil)-2-metil-propan-1-ona	EM (m/z): 451 (M+23)
46	(2,4-Bis-benciloxi-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil-metanona	EM (m/z): 427 (M+1)
47	1-(2,4-Bis-benciloxi-3-trifluorometilfenil)-2-ciclopropil-etanona	RMN de H ¹ (CDCl ₃) δ 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,4 (m, 10H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 2,79 (d, J= 4,0 Hz, 2H), 1,00 (m, 1H), 0,46 (m, 2H), 0,01 (m, 2H)
48	(2,4-Bis-benciloxi-3-trifluorometilfenil)-ciclobutil-metanona	-
49	1-(2,4-Bis-benciloxi-3-trifluorometilfenil)-2-ciclobutil-etanona	-
50	(2,4-Bis-benciloxi-3-trifluorometilfenil)-ciclopentil-metanona	EM (m/z): 477 (M+23)
51	1-(2,4-Bis-benciloxi-3-trifluorometilfenil)-3,3-dimetil-butan-1-ona	RMN de H ¹ (CDCl ₃) δ 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,5 (m, 10H), 6,90 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 2,86 (s, 2H), 0,93 (s, 9H)
52	1-(2,4-Bis-benciloxly-3-trifluorometilfenil)-2-ciclopentil-etanona	-

Preparación 53

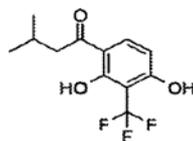
1-(2,4-Dihidroxi-3-trifluorometil-fenil)-2-metil-propan-1-ona

- 5 Se agitó 1-(2,4-bis-benciloxi-3-trifluorometil-fenil)-2-metil-propan-1-ona (1460 g, 3,07 mol) en sulfuro de dimetilo (8 l, 108,81 mol), se trató con ácido metanosulfónico (2,5 l), 38,13 mol), después se calentó suavemente a reflujo durante toda una noche. Se enfrió la mezcla hasta 33°C y se trató con hielo troceado (~ 6 Kg) a tal velocidad para mantener la mezcla por debajo de reflujo. Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación, se separaron las fases, y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (6 l). Se lavaron las fases orgánicas con agua (4 l), solución saturada de cloruro sódico (4 l), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta un sólido de color marrón. Se volvió a cristalizar el sólido en tolueno (4 l) produciendo 527 g de 1-(2,4-dihidroxi-3-trifluorometil-fenil)-2-metil-propan-1-ona en forma de un sólido de color tostado (3 cosechas). El filtrado se concentra hasta 380 g de un aceite arenoso de color negro y se filtra a través de una almohadilla de gel de sílice proporcionando 216 g de un sólido de color amarillo, que se vuelve a cristalizar en tolueno produciendo 69 g de material adicional. Se combinan todos los lotes proporcionando el compuesto del título (596 g, 78% de rendimiento): HPLC Tr = 4,98 min: RMN de H¹
- 10

(DMSO-d₆) δ 14,15 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,62 (hept, J = 8,0 Hz, 1H), 1,11 (d, J = 8,0 Hz, 6H): RMN de F¹⁹ (DMSO-d₆) δ -54,50, EM (m/z): 249,0 (M+1).

Preparación 54

1-(2,4-Dihidroxi-3-trifluorometil-fenil)-3-metil-butan-1-ona



5

10

Se añadió ácido metanosulfónico (41 ml) a una solución de 1-(2,4-bis-benciloxi-3-trifluorometil-fenil)-3-metil-butan-1-ona 09,1 g, 38,9 mmol) en sulfuro de dimetilo (146 ml) a temperatura ambiente bajo gas Argón. Se calentó la mezcla de reacción suavemente hasta reflujo durante toda una noche se inactivó la mezcla de reacción con agua de hielo y se agitó durante 1hr. Se separó la fase orgánica y se extrajo la acuosa con acetato de etilo (3x). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron proporcionando un aceite bruto. Se purificó el aceite bruto resultante mediante cromatografía en columna rápida (gel de sílice) eluyendo con 25% de acetato de etilo/hexano proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color tostado (5,3 g, 20,2 mmol, 52% de rendimiento). EM (m/z): 263 (M+1).

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 54.

Nº de preparación	Nombre químico	Datos físicos
55	1-(2,4-Dihidroxi-3-trifluorometilfenil)-etanona	RMN de H ¹ (DMSO-d ₆) δ 13,95 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H)
56	1-(2,4-Dihidroxi-3-trifluorometilfenil)-propan-1-ona	RMN de H ¹ (CDCl ₃) δ 13,90 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (c, J = 8,0 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,97 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 8,0 Hz, 3H)
57	1-(2,4-Dihidroxi-3-trifluorometil-fenil)-butan-1-ona	EM (m/z): 247 (M-1)
58	1-(2,4-Dihidroxi-3-trifluorometil-fenil)-2-metil-propan-1-ona	EM (m/z): 247 (M-1)
59	2-Ciclopropil-1-(2,4-dihidroxi-3-trifluorometilfenil)-etanona	RMN de H ¹ (DMSO-d ₆) δ 1,05 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,89 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 1,01 (m, 1H), 0,48 (m, 2H), 0,17 (m, 2H)
60	Ciclobutil-(2,4-dihidroxi-3-trifluorometilfenil)-metanona	EM (m/z): 259 (M-1)
61	2-Ciclobutil-1-(2,4-dihidroxi-3-trifluorometilfenil)-etanona	EM (m/z): 273(M-1)
62	Ciclopentil-(2,4-dihidroxi-3-trifluorometilfenil)-metanona	EM (m/z): 273 (M-1)
63	1-(2,4-Bis-benciloxi-3-trifluorometil-fenil)-3,3-dimetil-butan-1-ona	RMN de H ¹ (DMSO-d ₆) δ 14,37 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,82 (s, 2H), 0,99 (s, 9H)
64	2-Ciclopentil-1-(2,4-dihidroxi-3-trifluorometilfenil)-etanona	EM (m/z); 287 (M-1)

15

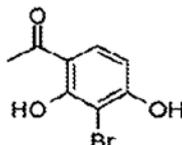
Preparación 65

Ciclopropil-(2,4-dihidroxi-3-trifluorometil-fenil)-metanona

5 Se disolvió (2,4-bis-benciloxi-3-trifluorometil-fenil)-ciclopropil-metanona (881 mg, 1,86 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) y se añadió paladio sobre carbono (594 mg, 557 μ mol). Se desgasificó (3x) e hidrogenó a 138 kPa (manómetro) en atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de un gel de filtro y se concentró proporcionando el compuesto del título bruto (470 mg, 1,91 mmol). EM (m/z): 245 (M-1).

Preparación 66

1-(3-Bromo-2,4-dihidroxi-fenil)-etanona



10

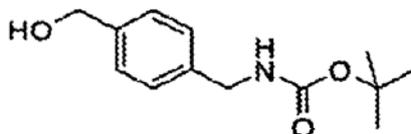
15 Se agitó 1-(3-bromo-2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona (20 g, 82 mmol) en diclorometano (500 ml) a -30 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se trató con tribromuro de boro (30 ml, 318 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en hielo troceado y se agitó durante 1 hr. Se extrajo dos veces con diclorometano, se lavaron las fases orgánicas con agua, solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron con sulfato de magnesio se filtraron y se evaporó el filtrado. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice eluyendo con 2:1 diclorometano/hexano proporcionando el compuesto del título (13,8 g, 74% de rendimiento) en forma de un polvo de color blanquecino. RMN de H^1 ($CDCl_3$) δ 13,5 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 2,60 (s, 3H).

20 Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el procedimiento in Preparación 66.

Nº de preparación	Nombre químico	Datos físicos
67	1-(3-bromo-2,4-dihidroxifenil)-3-metilbutan-1-ona	-
68	1-(3-bromo-2,4-dihidroxifenil)-2-metilpropan-1-ona	EM (m/z): 258 (M-1)
69	1-(3-bromo-2,4-dihidroxifenil)butan-1-ona	EM (m/z): 258 (M-1)

Preparación 70

Éster terc-butílico del ácido (4-Hidroximetil-bencil)-carbámico



25

30 Se agitó una solución 1,0 M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (8 l) en un matraz de fondo redondo de 4 cuellos de 22 l, se calentó hasta 40 °C, y se trató con ácido 4-cianobenzoico (350 g, 2,36 mol), limpio, en porciones de 2,5 g, a una velocidad tal que se mantenga la temperatura por debajo de 60 °C. Se agitó la mezcla durante toda una noche a temperatura ambiente, se enfrió hasta ~ 5 °C con un baño de hielo, se trató con agua (304 ml), 15% de solución acuosa de hidróxido sódico (304 ml), y agua (912 ml) a una velocidad tal que se mantenga la temperatura por debajo de 25°C durante todas las adiciones. Se retiró el baño de hielo y se agitó durante ~ 1 hr, después se filtró, se lavó la torta con tetrahidrofurano (2 l). Se secó el filtrado con sulfato de magnesio, se filtró, y se trató el filtrado con bicarbonato de di-terc-butilo (576 g, 2,59 mol). Se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente,

después se diluyó con etil éter (7,5 l), se lavó con salmuera (2 x 2 l), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el filtrado hasta un sólido de color blanquecino. Se suspendió el sólido en acetato de etilo (1 l) y hexanos (8 l) y se filtró produciendo el compuesto del título (457 g, 82% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de H^1 ($CDCl_3$) δ 7,30 (ABc, J= 12,0, 8,0 Hz, 4H), 4,8 (s a, 1H), 4,68 (s a, 2H), 4,31 (d, J = 4 Hz, 2H), 1,7 (s a, 1H), 1,46 (s, 9H).

Preparación 71

Éster metílico del ácido 2-Cloro-4-metil-benzoico

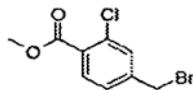
Se añadió cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (20 ml, 80 mmol) a ácido 2-cloro-4-metilbenzoico (5,0 g, 29,3 mmol) en metanol (60 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se concentró la mezcla de reacción y se repartió el residuo entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se separó la fase orgánica y se extrajo la acuosa con acetato de etilo (2x). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color parduzco (4,7 g, 25,5 mmol).

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 71.

Nº de preparación	Nombre químico	Datos físicos
72	Éster metílico del ácido 2,3-difluoro-4-metil-benzoico	-
73	Éster metílico del ácido 2-metoxi-4-metil-benzoico	-

Preparación 74

Éster metílico del ácido 4-Bromometil-2-cloro-benzoico



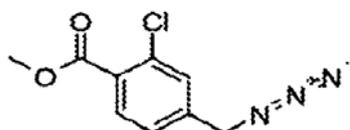
Se añadió peróxido de benzoilo (308 mg, 1,27 mmol) a una mezcla de 3-cloro-4-metilbenzoato de metilo (4,7 g, 25,5 mmol) y N-bromosuccinimida (4,98 g, 28,00 mmol) en tetracloruro de carbono anhidro (100 ml). Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 4 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite bruto (7,6 g, 28,8 mmol). EM (m/z): 264 (M+1).

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 74.

Nº de preparación	Nombre químico	Datos físicos
75	Éster metílico del ácido 4-bromometil-2,3-difluoro-benzoico	-
76	Éster metílico del ácido 4-bromometil-3-cloro-benzoico	*
77	Éster metílico del ácido 4-bromometil-2-metoxi-benzoico	EM (m/z): 260 (M+1)

Preparación 78

Éster metílico del ácido 4-azidometil-2-cloro-benzoico



Se añadió azida de sodio (2.44g, 37.49 mmol) a éster metílico del ácido 4-bromometil-2-cloro-benzoico bruto (7,6 g, 28,84 mmol) en dimetilformamida anhidra (100 ml) a temperatura ambiente bajo gas Argón. Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante toda una noche. Se inactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con éter (3x). Se

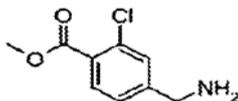
combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron proporcionando el producto bruto (5,8 g, 25,7 mmol).

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 78.

Nº de preparación	Nombre químico	Datos físicos
79	Éster metílico del ácido 4-azidometil-2,3-difluoro-benzoico	-
80	Éster metílico del ácido 4-azidometil-3-cloro-benzoico	-
81	Éster metílico del ácido 4-azidometil-3-metoxi-benzoico	-
82	Éster metílico del ácido 4-azidometil-1-metoxi-benzoico	EM (m/z): 222 (M+1)

5 Preparación 83

Éster metílico del ácido 4-aminometil-2-cloro-benzoico



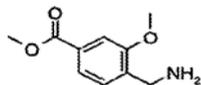
10 Se añadió trifetilfosfina (30,3 g, 115 mmol) a éster metílico del ácido 4-azidometil-2-cloro-benzoico bruto (5,8 g, 25,7 mmol) en tetrahidrofurano (152 ml) y agua (4,6 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante toda una noche. Se concentró la mezcla de reacción y se repartió el residuo entre ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se lavó la fase orgánica con agua. Se combinaron las fases acuosas, se lavaron con acetato de etilo, y después se neutralizaron con hidróxido sódico 1 N. Se extrajo la mezcla acuosa resultante con acetato de etilo (3x). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron proporcionando el compuesto del título bruto (2,2 g, 11,0 mmol). EM (m/z): 200 (M+1).

15 Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 83.

Nº de preparación	Nombre químico	Datos físicos
84	Éster metílico del ácido 4-aminometil-2,3-difluoro-benzoico	EM (m/z): 202 (M+1)
85	Éster metílico del ácido 4-aminometil-3-cloro-benzoico	EM (m/z): 200 (M+1)

Preparación 86

Éster metílico del ácido 4-aminometil-3-metoxi-benzoico



20 Se hidrogenó una mezcla de éster metílico del ácido 4-azidometil-3-metoxi-benzoico (4,1 g, 18,5 mmol) y paladio sobre carbono (4,9 g, 4,63 mmol) en etanol (200 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 345 KPa durante 24 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se concentró el filtrado proporcionando el compuesto del título bruto (2,9 g, 14,9 mmol), EM (m/z): 196 (M+1). Se usó como está en la siguiente etapa.

25 El siguiente compuesto se prepara esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 86.

Nº de preparación	Nombre químico	Datos físicos
87	Éster metílico del ácido 4-aminometil-2-metoxi-benzoico	

Preparación 88

(4-aminometil-3-fluoro-fenil)-metanol

5 Se añadió hidruro de litio 1 M y aluminio en tetrahidrofurano (121 ml, 121 mmol) a tetrahidrofurano anhidro (100 ml) bajo gas Argón. Se calentó la mezcla de reacción hasta 40 °C y se añadió en partes pequeñas ácido 4-ciano-3-fluorobenzoico (5,0 g, 30,28 mmol) durante un período de 1 hr. Se agitó la mezcla de reacción a 40°C durante 4 horas y después a temperatura ambiente durante toda una noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se inactivó mediante la adición secuencial de agua (5 ml), 15% de solución de hidróxido sódico (17 ml), y agua (5 ml). Se permitió que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hr. Se filtró el precipitado a través de tierra de diatomeas y se concentró el filtrado proporcionando el compuesto del título (4,4 g, 28,4 mmol).

Preparación 89

Éster metílico del ácido 4-aminometil-3-metil-benzoico

15 Se añadió el acetato de paladio (1,5 g, 6,5 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (4,4 g, 7,9 mmol), 4-bromo-2-metil-benzonitrilo (12,5 g, 64 mmol), metanol (159 ml), acetonitrilo (240 ml), trietilamina (46 ml) al autoclave Parr®. Se selló el autoclave, se purgó con N₂ (6x), se purgó con monóxido de carbono (6x), y se presurizó con monóxido de carbono (862 KPa). Se calentó la reacción a 100°C durante 24 horas. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se filtró. Se concentró el filtrado. Se volvió a disolver el residuo (41 g) en metanol (1 l). Se añadió amoníaco 7 N en metanol (428 ml) y níquel Raney (8 ml). Se purgó con gas nitrógeno (3x), se purgó con gas hidrógeno (3x), y se presurizó con gas hidrógeno hasta 419 KPa. Se calentó a 40 °C durante 18 horas. Se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se filtró la mezcla de reacción. Se concentró el filtrado proporcionando el compuesto del título bruto (16,8 g).

Preparación 90

Éster metílico del ácido 4-ciano-2-fluoro-benzoico

25 Se añadió clorhidrato 4 N en 1,4-dioxano (100 ml, 400 mmol) a ácido 4-ciano-2-fluoro-benzoico (10,0 g, 60,5 mmol) en metanol (100 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante toda una noche. Se concentró la mezcla de reacción. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice) eluyendo con 20% acetato de etilo/hexano proporcionando el compuesto del título (6,8 g, 38,0 mmol).

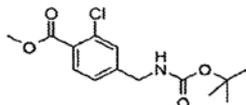
Preparación 91

Éster metílico del ácido 4-aminometil-2-fluoro-benzoico

30 Se añadió una suspensión de níquel Raney en etanol (1,2 g, 1,2 ml) a éster metílico del ácido 4-ciano-2-fluoro-benzoico (5,8 g, 30,0 mmol) en amoníaco 2 N en metanol (580 ml). Se purgó con gas nitrógeno (3x), se purgó con gas hidrógeno (3x), y se presurizó con gas hidrógeno hasta 419 KPa. Se calentó la reacción a 40°C durante 18 horas. Se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se filtró la mezcla de reacción. Se concentró el filtrado al compuesto del título bruto (6,9 g, 99%). EM (m/z): 184 (M+1).

Preparación 92

35 Éster metílico del ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-2-cloro-benzoico



40 Se añadió bicarbonato de di-terc-butilo (2,65g, 12,1 mmol) a éster metílico del ácido 4-aminometil-2-cloro-benzoico (2,2 g, 11,0 mmol) en terc-butanol (100 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 4 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se repartió entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la acuosa con acetato de etilo (2x). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron proporcionando el compuesto del título (3,2 g, 10,7 mmol). EM (m/z); 322 (M+23).

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 92.

Nº de preparación	Nombre químico	Datos físicos
93	Éster metílico del ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-2,3-difluorobenzoico	EM (m/z): 324 (M+23)
94	Éster metílico del ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-3-cloro-benzoico	EM (m/z): 322 (M+23)

Nº de preparación	Nombre químico	Datos físicos
95	Éster metílico del ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-3-metoxi-benzoico	EM (m/z): 318 (M+23)
96	Éster metílico del ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-2-metoxi-benzoico	EM (m/z) 296 (M+1)
97	Éster terc-butílico del ácido (2-fluoro-4-hidroximetil-bencil)-carbámico	EM (m/z): 278 (M+23)
98	Éster metílico del ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-2-fluoro-benzoico	EM (m/z): 306 (M+23)
99	Éster metílico del ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-3-metil-benzoico	EM (m/z) 302 (M+23)

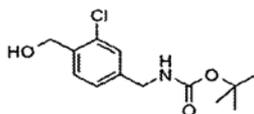
Preparación 100

Éster metílico del ácido 4-[(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-3-metil-benzoico

- 5 Se añadió por partes 60% de dispersión en aceite de hidruro sódico (472 mg, 11,81 mmol) a éster metílico del ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-3-metil-benzoico (3,0 g, 10,74 mmol) en dimetilformamida anhidra (50 ml) a 0°C bajo gas Argón. Después de completar la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 15 min a 0°C. Se añadió yoduro de metilo (735 µl, 11,8 mmol) a la mezcla de reacción. Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda una noche. Se inactivó la mezcla de reacción con cloruro amónico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3x). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía (gel de sílice) eluyendo con 25% acetato de etilo/hexano proporcionando el compuesto del título. EM (m/z); 316 (M+23).

Preparación 101

Éster terc-butílico del ácido (3-Cloro-4-hidroximetil-bencil)-carbámico



- 15 Se añadió 1M hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (32 ml, 32 mmol) a tetrahidrofurano anhidro (240 ml) a temperatura ambiente bajo gas Argón, se enfrió hasta 0°C y se añadió lentamente una solución de éster metílico del ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-2-cloro-benzoico (3,2 g, 10,7 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 45 min. Se inactivó la mezcla de reacción con cloruro amónico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3x). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía (gel de sílice) eluyendo con 35% de acetato de etilo/hexano proporcionando el compuesto del título (2,1 g, 7,7 mmol). EM (m/z): 294 (M+23).

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 101.

Nº de preparación	Nombre químico	Datos físicos
102	Éster terc-butílico del ácido (2,3-difluoro-4-hidroximetil-bencil)- carbámico	EM (m/z): 296 (M+23)
103	Éster terc-butílico del ácido (2-cloro-4-hidroximetil-bencil)- carbámico	EM (m/z): 294 (M+23)
104	Éster terc-butílico del ácido (4-hidroximetil-2-metoxi-bencil)- carbámico	EM (m/z); 290 (M+23)
105	Éster terc-butílico del ácido (4-hidroximetil-3-metoxi-bencil)- carbámico	EM (m/z): 290 (M+23)
106	Éster terc-butílico del ácido (4-hidroximetil-2-metil-bencil)- carbámico	EM (m/z): 274 (M+23)
107	Éster terc-butílico del ácido (4-hidroximetil-2-metil-bencil)-metil-carbámico	EM (m/z): 288 (M+23)
108	Éster terc-butílico del ácido (3-fluoro-4-hidroximetil-bencil)- carbámico	EM (m/z): 278 (M+23)

Preparación 109

Éster terc-butílico del ácido (3-yodometil-bencil)-carbámico

- 5 Se agitó trifetilfosfina unida a poliestireno (4,27 g, 12,8 mmol) e imidazol (0,86 g, 12,7 mmol) en diclorometano (45 ml). Se añadió una solución de éster terc-butílico del ácido (3-hidroximetil-bencil)-carbámico (1,70 g, 6,1 mmol) en diclorometano (45 ml). Se añadió yodo (3,22 g, 12,7 mmol) en 3 partes. Se agitó 16 horas. Se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas. Se lavó con tiosulfato sódico acuoso. Se secó la parte orgánica sobre sulfato sódico. Se filtró y se concentró. Se cromatografió el residuo sobre sílice eluyendo con 25% de acetato de etilo/diclorometano proporcionando el compuesto del título (2,53 g, 7,3 mmol).

Preparación 110

Éster metílico del ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-benzoico.

- 15 Se agitó clorhidrato de éster metílico del ácido 3-aminometil-benzoico (2,13 g, 10,6 mmol) en una mezcla de diclorometano (200 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml). Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (2,76 g, 12,7 mmol) y se agitó durante 2 horas. Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio. Se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía (silica gel) eluyendo con 20-30% acetato de etilo/hexano proporcionando el compuesto del título (2,8 g, 100%).

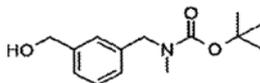
Preparación 111

Éster metílico del ácido 3-[(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-benzoico

- 20 Se disolvió éster metílico del ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-benzoico (2,80 g, 10,6 mmol) en dimetilformamida (60 ml). Se añadió 60% dispersión en aceite de hidruro sódico (0,52 g, 13 mmol). Se agitó durante 1 hr. Se añadió yoduro de metilo (0,81 ml, 13 mmol) y se agitó durante 1 hr adicional. Se inactivó la reacción con agua y se concentró. Se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio. Se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía (gel de sílice) eluyendo con 15 - 25% acetato de etilo/hexano proporcionando el compuesto del título (1,70 g, 57%).

Preparación 112

Éster terc-butílico del ácido (3-hidroximetil-bencil)-metil-carbámico



- 30 Se disolvió éster metílico del ácido 3-[(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-benzoico (1,70 g, 6,1 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) a 0 °C. Se añadió a 1 M de solución de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (8 ml, 8 mmol) gota a gota y se agitó durante 2 horas. Se inactivó la reacción con agua (3 ml), solución de hidróxido sódico 5 N (3 ml) y más agua (9 ml), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía (gel de sílice) eluyendo con 40 - 60% de acetato de etilo/hexanos proporcionando el compuesto del título (1,42 g, 93%).

Preparación 113

Éster metílico del ácido 6-hidroximetil-nicotínico

- 35 Se añadió éster dimetílico del ácido 2,5-piridinadicarboxílico (15 g, 76,8 mmol), cloruro de calcio (34,12 g, 307,4 mmol), etanol (100 ml) y tetrahidrofurano (100 ml) en un matraz de reacción. Se enfrió la mezcla hasta 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio (3,49 g, 92,3 mmol) lentamente a la mezcla de reacción. Se mantuvo la temperatura de la mezcla de reacción a 0 °C y se agitó la mezcla durante 7 horas. Se retiró el sólido por filtración. Se vertió la mezcla sobre hielo. Se extrajo con diclorometano (100 ml x 4). Se combinaron las fases orgánicas y se secó con sulfato sódico. Se retiró el disolvente a presión reducida proporcionando 9,6 g (75 % de rendimiento) del producto bruto de éster metílico del ácido 6-hidroximetil-nicotínico. EM (m/z); 1.68.3 (M+1).

Preparación 114

Éster metílico del ácido 6-clorometil-nicotínico

- 45 Se añadió éster metílico del ácido 6-hidroximetil-nicotínico (9,6 g, 57,4 mmol) y diclorometano (200 ml) a un matraz y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió cloruro de tionilo (10,25 g, 86,14 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hr. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida proporcionando el éster metílico del ácido 6-clorometil-nicotínico bruto (13 g, 102 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. EM (m/z): 223 (M+1).

Preparación 115

Éster metílico del ácido 6-azidometil-nicotínico

5 Se añadió éster metílico del ácido 6-clorometil-nicotínico (9,1 g, 40,98 mmol) y dimetilsulfóxido (100 ml) en un matraz y se enfrió hasta 0°C. Se añadió azida de sodio (4 g, 61,47 mmol) y carbonato de sodio (13 g, 122,9 mmol) a la mezcla de reacción. Se dejó que la mezcla se calentara lentamente hasta temperatura ambiente. Se agitó durante 1 hr a temperatura ambiente. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla. Se extrajo con dietil éter (100 ml x 3). Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera. Se secó con sulfato sódico. Se retiró el disolvente a presión reducida proporcionando el producto (6,8 g, 86% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. EM (m/z): 193,3 (M+1).

10 Preparación 116

6-Aminometil-piridin-3-il-metanol

15 Se añadió éster metílico del ácido 6-azidometil-nicotínico (2,3 g, 11,97 mmol) y tetrahidrofurano (100 ml) en un matraz y se enfrió hasta 0°C. Se añadió 1 M de solución de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (17,95 ml, 17,95 mmol) lentamente. Se agitó la mezcla durante 30 min. Se inactivó la reacción con hielo. Se añadieron 10 ml de solución salina saturada de Rochelle. Se agitó durante 30 min. Se filtró, se retiró el disolvente a presión reducida proporcionando 6-aminometil-piridin-3-il-metanol (1,6 g, 97 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

Preparación 117

Éster terc-butílico del ácido 5-hidroximetil-piridin-2-ilmetil)-carbámico

20 Se añadió 6-aminometil-piridin-3-il-metanol (1,6 g, 11,58 mmol) y tetrahidrofurano (50 ml) a un matraz. Después se añadió bicarbonato de di-terc-butilo (3,79 g, 17,3 mmol) a la mezcla de reacción. Se agitó durante 30 min. Se concentró proporcionando el residuo. Se purificó el producto mediante cromatografía (gel de sílice) eluyendo con metanol en diclorometano (95:5 a 9:1) produciendo éster terc-butílico del ácido 5-hidroximetil-piridin-2-ilmetil)-carbámico (2,03 g, 73%). EM (m/z): 239,3 (M+1).

25 Preparación 118

Éster terc-butílico del ácido (3-cloro-4-metil-bencil)-carbámico

30 Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (15,3 g, 70,0 mmol) a 3-cloro-4-metilbencilamina (9,9 g, 63,6 mmol) en alcohol terc-butílico (250 ml) a temperatura ambiente. Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se calentó a 50°C durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se repartió entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la acuosa con acetato de etilo (2x). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron proporcionando el compuesto del título (16,2 g, 63,3 mmol). EM (m/z): 278 (M+23).

Preparación 119

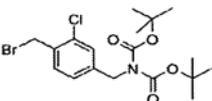
Éster di-terc-butílico del ácido (3-Cloro-4-metil-bencil)-dicarbámico

35 Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (7,51 g, 34,4 mmoles), diisopropiletilamina (6,0 ml, 34,41 mmol) y dimetilaminopiridina (382 mg, 3,13 mmol) a éster terc-butílico del ácido (3-cloro-4-metilbencil)-carbámico (8,0 g, 31,3 mmol) en diclorometano anhidro (150 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante toda una noche. Se concentró la mezcla de reacción y se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica y se extrajo la acuosa con acetato de etilo (2x). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía (gel de sílice) eluyendo con 15% de acetato de etilo/hexano proporcionando el compuesto del título (3,3 g, 9,27 mmol). EM (m/z): 378 (M+23).

Preparación 120

Éster di-terc-butílico del ácido (4-bromometil-3-cloro-bencil)-dicarbámico

45



Se añadió peróxido de benzoílo (34 mg, 140 mmol) a una mezcla de éster di-terc-butílico del ácido (3-cloro-4-metil-bencil)-dicarbámico (1,0 g, 2,8 mmol) y N-bromosuccinimida (550 mg, 3,1 mmol) en tetracloruro de carbono anhidro (22 ml) a temperatura ambiente bajo gas Argón. Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 4 horas y se

enfrió hasta temperatura ambiente durante toda una noche. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía (gel de sílice) eluyendo con 20% acetato de etilo/hexano proporcionando el compuesto del título (614 mg). EM (m/z): 457 (M+23).

5 Preparación 121

Éster metílico del ácido 1-tritil-1H-imidazol-4-carboxílico

Se añadió trietilamina (1,88 ml, 13,48 mmol) a una mezcla de 4-imidazolcarboxilato de metilo (1,0 g, 7,93 mmol) y cloruro de trifenilmetilo (2,43 g, 8,72 mmol) en acetonitrilo anhidro (25 ml) durante 10 min a temperatura ambiente y se agitó durante toda una noche. Se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con solución de clorhidrato 1 N, agua, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera secuencialmente, secar sobre sulfato de sodio, y se concentraron proporcionando el compuesto del título éster metílico del ácido 1-tritil-1H-imidazol-4-carboxílico (2,8 g, 7,60 mmol).

Preparación 122

Ácido 1-tritil-1H-imidazol-4-carboxílico

Se añadió hidróxido sódico 1 N (22,8 ml, 22,8 mmol) a éster metílico del ácido 1-tritil-1H-imidazol-4-carboxílico (2,8 g, 7,60 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (20 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas. Se acidificó la mezcla de reacción con clorhidrato acuoso 5 N hasta pH aproximadamente 6. Se filtró y se secó el sólido proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2 g, 5,64 mmol).

Preparación 123

Éster metílico del ácido 1-Isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico

Se añadió hidruro de sodio (2,87 g, 71,7 mmol, 60% en aceite mineral) por partes durante 10 minutos a una solución enfriada (0 °C) de éster metílico del ácido 1H-imidazol-4-carboxílico (6,03 g, 47,8 mmol) en dimetilformamida (150 ml). Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Se enfrió la mezcla hasta 0 °C y se añadió yoduro de isopropilo (8,94 g, 52,6 mmol) gota a gota durante 10 min. Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se inactivó la mezcla con cloruro amónico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3x). Se lavaron los extractos combinados y se extrajeron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando un aceite. Se purificó el aceite mediante cromatografía rápida (gel de sílice) eluyendo con 25% de acetona/hexanos proporcionando el producto en forma de un oil (1,41g, 8,4 mmol, 17% de rendimiento). M/S (m/z): 169 (M+H).

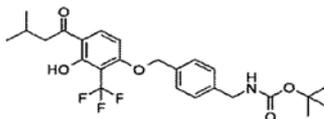
Preparación 124

Ácido 1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico

Se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (1,06 g, 25,1 mmol) en agua (8 ml) a una solución de éster metílico del ácido 1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico (1,41 g, 8,38 mmol) en metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (8 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se concentró proporcionando un sólido. Se disolvió el sólido en una pequeña cantidad de agua y se ajustó hasta pH 4 con ácido clorhídrico 5 N. Se lavó la fase acuosa con acetato de etilo, y después se concentró la fase acuosa proporcionando el producto bruto en forma de un sólido (2,09 g). EM (m/z): 155 (M+H).

40 Preparación 125

Éster terc-butílico del ácido {4-[3-hidroxi-4-(3-metil-butiril)-2-trifluorometil-fenoximetil]-bencil}-carbámico



Se mezcló 1-(2,4-dihidroxi-3-trifluorometil-fenil)-3-metil-butan-1-ona (2 g, 7,63 mmol), éster terc-butílico del ácido (4-hidroximetil-bencil)-carbámico (1,99 g, 8,39 mmol) y trifetilfosfina (2,20 g, 8,39 mmol) en tolueno anhidro (125 ml) a temperatura ambiente bajo gas Argón. Lentamente se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,70 g, 8,39 mmol, 1,7 ml) durante 30 min. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante toda una noche. Se concentró la mezcla a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía rápida (gel de sílice) eluyendo usando 25% de acetato de etilo/hexano proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco (1,5 g, 3,12 mmol, 41% de rendimiento). EM (m/z): 480 (M-1).

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 125.

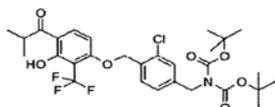
ES 2 393 243 T3

Nº de preparación	Nombre químico	Datos físicos
126	Éster terc-butílico del ácido {4-[4-(2-ciclopentil-acetil)-3-hidroxi-2-trifluorometilfenoximetil]-bencil}-carbámico	EM (m/z): 506 (M-1)
127	Éster terc-butílico del ácido {4-[4-(3,3-dimetil-butiril)-3-hidroxi-2-trifluorometilfenoximetil]-bencil}-carbámico	EM (m/z): 494 (M-1)
128	Éster terc-butílico del ácido {4-[4-(2-ciclopropil-acetil)-3-hidroxi-2-trifluorometilfenoximetil]-bencil}-carbámico	EM (m/z): 478 (M-1)
129	Éster terc-butílico del ácido [4-(4-ciclopropanecarbonil-3-hidroxi-2-trifluorometilfenoximetil)-bencil]-carbámico	EM (m/z): 464 (M-1)
130	Éster terc-butílico del ácido {3-cloro-4-[4-(3,3-dimetil-butiril)-3-hidroxi-2-trifluorometilfenoximetil]-bencil}-carbámico	EM (m/z): 528 (M-1)
131	Éster terc-butílico del ácido [2,3-difluoro-4-(3-hidroxi-4- isobutiril-2-trifluorometilfenoximetil)-bencil]-carbámico	EM (m/z): 502 (M-1)
132	Éster terc-butílico del ácido [2-cloro-4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometilfenoximetil)-bencil]-carbámico	EM (m/z): 500 (M-1)
133	Éster terc-butílico del ácido [4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-2-metoxibencil]-carbámico	EM (m/z): 496 (M-1)
134	Éster terc-butílico del ácido {4-[4-(3,3-dimetil-butiril)-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil]-3-metoxi-bencil}-carbámico	EM (m/z): 524 (M-1)
135	Éster terc-butílico del ácido [2-fluoro-4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometilfenoximetil)-bencil]-carbámico	EM (m/z): 484 (M-1)
136	Éster terc-butílico del ácido [4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-2-metilbencil]-carbámico	EM (m/z): 480 (M-1)
137	Éster terc-butílico del ácido {4-[4-(3,3-dimetil-butiril)-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil]-2-metil-bencil} -carbámico	EM (m/z): 508 (M-1)
138	Éster terc-butílico del ácido [4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-2-metilbencil]-metil-carbámico	EM (m/z): 494 (M-1)
139	Éster terc-butílico del ácido [3-fluoro-4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometilfenoximetil)-bencil]-carbámico	EM (m/z): 484 (M-1)
140	4-((4-acetil-2-bromo-3-hidroxifenoxi)metil)bencilcarbamato de terc-butilo	EM (m/z): 449 (M-1)
141	4-((2-bromo-3-hidroxi-4-(3-metilbutanoil)fenoxi)metil)bencilcarbamato de terc-butilo	EM (m/z): 491 (M-1)
142	Éster terc-butílico del ácido [4-(4-ciclopentanocarbonil-3-hidroxi-2-trifluorometilfenoximetil)-bencil]-carbámico	EM (m/z): 492 (M-1)
143	Éster terc-butílico del ácido [4-(4-butiril-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-bencil]-carbámico	EM (m/z): 466 (M-1)
144	Éster terc-butílico del ácido [4-(3-hidroxi-2-metil-4-propionil-fenoximetil)-bencil]-carbámico	EM (m/z): 398 (M-1)
145	Éster terc-butílico del ácido [4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-bencil]-carbámico	EM (m/z): 466 (M-1)
146	Éster terc-butílico del ácido [4-(4-ciclobutanocarbonil-3-hidroxi-2-trifluorometilfenoximetil)-bencil]-carbámico	EM (m/z): 502 (M+1)
147	Éster terc-butílico del ácido {4-[4-(2-ciclobutil-acetil)-3-hidroxi-2-trifluorometilfenoximetil]-bencil}-carbámico	EM (m/z): 516 (M+1)

Nº de preparación	Nombre químico	Datos físicos
148	3-((4-acetil-3-hidroxi-2-(trifluorometil)fenoxi)metil)bencil (metil)carbamato de terc-butilo	EM (m/z): 452 (M-1)
149	Éster terc-butílico del ácido 5-(4-acetil-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-piridin-2-ilmetil]-carbámico	-

Preparación 150

Éster di-terc-butílico del ácido [3-cloro-4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-bencil]-dicarbámico



- 5 Se añadió éster di-terc-butílico del ácido (4-bromometil-3-cloro-bencil)-dicarbámico bruto (614 mg) a una solución de 1-(2,4-dihidroxi-3-trifluorometil-fenil)-2-metil-propan-1-ona (385 mg, 1,55 mmol) en dimetilformamida anhidra (25 ml). Se añadió carbonato de litio (219 mg, 2,97 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó a 60°C durante 20 horas. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró la mezcla de reacción. Se inactivó el filtrado en agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna rápida (gel de sílice) con 20% de acetato de etilo/hexano proporcionando el compuesto del título (320 mg) que todavía contiene una impureza, EM (m/z): 500 (M-C₄H₉OCO).

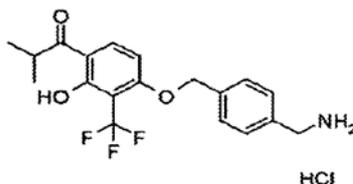
El siguiente compuesto se prepara esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 150.

Nº de preparación	Nombre químico	Datos físicos
151	Éster terc-butílico del ácido [3-(4-acetil-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-bencil]-carbámico	EM (m/z): 438,0 (M-1).

15

Preparación 152

Clorhidrato de 1-[4-(4-aminometil-benciloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-2-metil-propan-1-ona

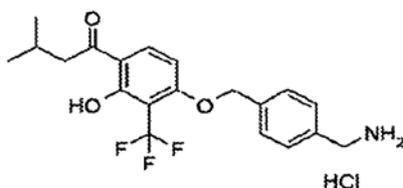


- 20 Se agitaron mecánicamente soluciones de 1-(2,4-dihidroxi-3-trifluorometil-fenil)-2-metil-propan-1-ona (211 g, 850,1 mmol), éster terc-butílico del ácido (4-hidroximetil-bencil)-carbámico (195 g, 821,8 mmol), y trifetilfosfina (212 g; 808,3 mmol) en tolueno (9 l) en dos matraces separados de 22 l de Morton. Se trataron las soluciones con azodicarboxilato de diisopropilo (183 ml, 923 mmol) durante un período de 60 min, después se agitaron durante el fin de semana a temperatura ambiente. Se combinaron las soluciones y se evaporaron hasta un aceite de color marrón. Se disolvió el aceite en 1,4-dioxano (8 l), se trató con solución de cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (3 l), 12 mol), y se calentó hasta 92 °C durante 6 horas (se observa desprendimiento de gas y precipitación a 52 °C durante el período de calentamiento). Se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró el sólido resultante y se lavó con dioxano, dioxano al 30% en hexanos, y hexanos proporcionando el compuesto del título (510 g, 78% de rendimiento) en forma de un sólido de color tostado. HPLC Tr = 4,71 min; RMN de H¹ (DMSO-d₆) δ 14,00 (s, 1H), 8,4 (s a, 3H), 7,50 (ABc, J = 12,0, 8,0 Hz, 4H), 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,0 (m, 2H), 3,73 (hept, J = 4,0 Hz, 1H), 1,12 (d, J = 4,0 Hz, 6H); RMN de F¹⁹ (DMSO-d₆) δ -54,10; EM (m/z): 368,0 (M+1).

30

Preparación 153

Clorhidrato de 1-[4-(4-aminometil-benciloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-3-metil-butan-1-ona



5 Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (25 ml) a una mezcla de éster terc-butílico del ácido {4-[3-hidroxi-4-(3-metil-butiril)-2-trifluorometil-fenoximetil]-bencil}-carbámico (1,4 g, 2,91 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (25 ml) y se calentó la reacción a 50 °C durante 1.5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se filtró proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco (934 mg, 2.24 mmol, 77% de rendimiento).

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 153.

Nº de preparación	Nombre químico	Datos físicos
154	Clorhidrato de 1-[4-(4-aminometil-benciloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil]-fenil]-3,3-dimetilbutan-1-ona	EM (m/z): 408 (M+1, base libre)
155	Clorhidrato de 1-[4-(4-aminometil-benciloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil]-fenil]-3,3-dimetilbutan-1-ona	EM (m/z): 396 (M+1, base libre)
156	Clorhidrato de 1-[4-(4-aminometil-benciloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-2-ciclopropil-etanona	EM (m/z): 380 (M+1, base libre)
157	Clorhidrato de [4-(4-aminometil-benciloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-ciclopropil-metanona	EM (m/z): 366 (M+1, base libre)
158	Clorhidrato de 1-[4-(4-aminometil-2-cloro-benciloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-3,3-dimetilbutan-1-ona	EM (m/z): 429 (M+1, base libre)
159	Clorhidrato de 1-[4-(4-aminometil-2,3-difluoro-benciloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-2-metilpropan-1-ona	EM (m/z): 403 (M+1, base libre)
160	Clorhidrato de 1-[4-(4-aminometil-3-cloro-benciloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-2-metilpropan-1-ona	EM (m/z): 401 (M+1, base libre)
161	Clorhidrato de 1-[4-(4-aminometil-3-metoxi-benciloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-2-metilpropan-1-ona	EM (m/z): 398 (M+1, base libre)
162	Clorhidrato de 1-[4-(4-aminometil-2-metoxi-benciloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-3,3-dimetilbutan-1-ona	EM (m/z): 426 (M+1, base libre)
163	Clorhidrato de 1-[4-(4-aminometil-3-fluoro-benciloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-2-metilpropan-1-ona	EM (m/z): 385 (M+1, base libre)
164	Clorhidrato de 1-[4-(4-aminometil-3-metil-benciloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-2-metilpropan-1-ona	EM (m/z): 182 (M+1, base libre)
165	Clorhidrato de 1-[4-(4-aminometil-3-metil-benciloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-3,3-dimetilbutan-1-ona	EM (m/z): 410 (M+1, base libre)
166	Clorhidrato de 1-[2-Hidroxi-4-(3-metil-4-metilaminometilbenciloxi)-3-trifluorometil-fenil]-2-metilpropan-1-ona	EM (m/z); 396 (M-1, base libre)
167	Clorhidrato de 1-[4-(4-aminometil-2-fluoro-benciloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-2-metilpropan-1-ona	EM (m/z): 386 (M+1, base libre)
168	Clorhidrato de 1-(4-(4-(aminometil)benciloxi)-3-bromo-2-hidroxifenil)etanona	EM (m/z): 387 (M+1, base libre)
169	Clorhidrato de 1-(4-(4-aminometil)benciloxi)-3-bromo-	EM (m/z): 393 (M+1, base libre)

Nº de preparación	Nombre químico	Datos físicos
	2- hidroxifenil)-3-metilburan-1-ona	
170	Clorhidrato de [4-(4-aminometil-benciloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-ciclopentil-metanona	EM (m/z): 394 (M+1, base libre)
171	Clorhidrato de 1-[4-(4-aminometil-benciloxi)-2-hidroxi-3- trifluorometil-fenil]-butan-1-ona	EM (m/z): 368 (M+1, base libre)
172	Clorhidrato de 1-[4-(4-aminometil-benciloxi)-2-hidroxi-3- metil-fenil]-propan-1-ona	EM (m/z): 330 (M+1, base libre)
173	Clorhidrato de 1-[4-(4-aminometil-benciloxi)-2-hidroxi-3- trifluorometil-fenil]-2-metil-propan-1-ona	EM (m/z): 368 (M+1, base libre)
174	Clorhidrato de [4-(4-aminometil-benciloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-ciclobutil-metanona	EM (m/z): 380 (M+1, base libre)
175	Clorhidrato de 1-[4-(4-aminometil-benciloxi)-2-hidroxi-3- trifluorometil-fenil]-2-ciclobutil-etanona	MS(m/z):394 (M+1, base libre)
176	Clorhidrato de 1-[4*(6-Aminometil-piridin- 3-ilmetoxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-etanona	EM (m/z): 477,0 (M+1, base libre)
177	Clorhidrato de 1-[2-Hidroxi-4-(3-etilaminometilbenciloxi)-3-trifluorometil-fenil]-etanona	EM (m/z) 354,2 (M+1, base libre): 352,2 (M-1, base libre)
178	Clorhidrato de 1-[4-(3-Aminometil-benciloxi)-2-hidroxi-3- trifluorometil-fenil]	EM (m/z) 340,0 (M+1, base libre): 338,0 (M-1, base libre)
179	Clorhidrato de 1-[4-(4-aminometil-2-cloro-benciloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-2-metilpropan-1-ona	EM (m/z): 402 (M+1, base libre)

Preparación 180

4-[4-(3,3-dimetil-butyl)-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil]-bencilamida de ácido 1-tritil-1H-imidazol-4-carboxílico

5 Se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (63,8 mg; 417 µmol), ácido 1-tritil-1H-imidazol-4-carboxílico (148 mg, 417 µmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (79,9 mg, 417 µmol) a acetonitrilo anhidro (7 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hr. Después se añadió clorhidrato de 1-[4-(4-aminometil-benciloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-3,3-dimetil-butan-1-ona (150 mg, 347 µmol) y trietilamina (97 µl, 695 µmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante toda una noche. Se inactivó la reacción con agua y el sólido, se filtró el sólido y se secó proporcionando el compuesto del título (220 mg, 301 µmol). EM (m/z): 730 (M-1).

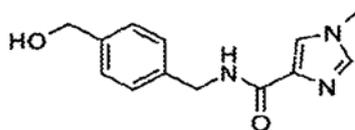
Preparación 181

Clorhidrato de 4-(aminometil)fenilmetanol

15 Se añadió cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (25 ml) a una solución de éster terc-butílico del ácido (4-hidroximetil- bencil)-carbámico (3,0 g, 12,6 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 50 °C durante 1hr. Se filtró el sólido y se lavó con acetato de etilo proporcionando el compuesto del título (2,1 g, 12,1 mmol).

Preparación 182

N-(4-(Hidroximetil)bencil)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida



20 Se agitó una mezcla de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (4,0 g, 31,67 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (6,6 g, 34,5 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (5,29 g, 34,5 mmoles) en

5 acetonitrilo anhidro (150 ml) a temperatura ambiente durante 1 hr. Se añadió a la mezcla de reacción clorhidrato de (4-aminometil-fenil)-metanol (5,0 g, 28,8 mmol) y trietilamina (8,4 ml, 60,5 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante toda una noche. Se inactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera. Se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron proporcionando el compuesto del título (4,6 g, 18,8 mmol). EM (m/z): 246 (M+1).

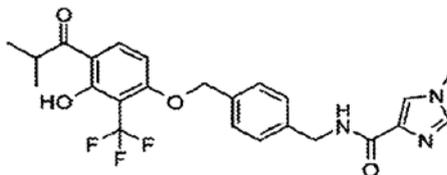
Preparación 183

N-(4-(Yodometil)bencil)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

10 Se agitó suavemente durante 30 min una mezcla de trifetilfosfina soportada por polímero (1,0 g, 3 mmol/g, 3,0 mmol), 1H-imidazol (208 mg, 3,06 mmol), y yodo (776 mg; 3,06 mmol) en diclorometano anhidro (12 ml). A la mezcla de reacción, se añadió una mezcla de N-(4-(hidroximetil)bencil)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida (500 mg, 2,04 mmol) en diclorometano anhidro (5,0 ml). Se agitó suavemente la mezcla de reacción durante 5 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó el filtrado con una solución acuosa de tiosulfato sódico al 10%. Se separó la acuosa. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró hasta el compuesto del título (532 mg, 1,50 mmol). EM (m/z): 356 (M+1).

15 Ejemplo 1

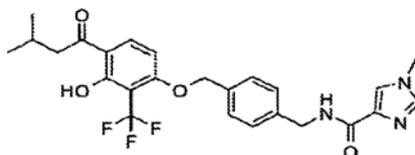
4-(3-hidroxi-4-isobutil-2-trifluorometil-fenoximetil)-bencilamida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico



20 Se agitaron mecánicamente suspensiones de clorhidrato de 1-[4-(4-aminometil-benciloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-2-metil-propan-1-ona (244 g, 604 mmol), ácido 1-metil-imidazol-4-carboxílico (95 g, 753 mmol), e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (118 g, 770 mmol) en tetrahidrofurano (8 l) en dos matraces separados de 22 l de Morton. Se trató cada solución con diisopropiletilamina (269 ml, 1,54 mol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (145 g, 756 mmol) en porciones individuales y se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. Se diluyó cada una con 4 l de agua y se extrajo dos veces con 4 l de acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas con solución saturada de cloruro sódico, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporó el filtrado hasta espumas de color tostado. Se combinaron las espumas y se volvieron a cristalizar en isopropanol (6 l) produciendo el compuesto del título (426 g, 74% de rendimiento). P. de f. 164,7 °C; HPLC R_t = 4,86 min; RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 13,95 (s, 1H), 8,45 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 7,33 (ABc, J = 12,0, 8,0 Hz, 4H), 6,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,39 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,71 (hept, J = 8,0 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,12 (d, J = 8,0 Hz, 6H); RMN de ¹⁹F (DMSO-d₆) δ -54,10; EM (m/z): 476,0 (M+1).

30 Ejemplo 2

4-[3-hidroxi-4-(3-metil-butiril)-2-trifluorometil-fenoximetil]-bencilamida de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico



35 Se mezcló clorhidrato de 1-[4-(4-aminometil-benciloxi)-2-hidroxi-3-trifluorometil-fenil]-3-metil-butan-1-ona (120 mg, 287,2 μmol), ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (43,5 mg, 344,6 μmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (52,8 mg, 344,6 μmol) en tetrahidrofurano anhidro (4,5 ml). Se añadió trietilamina (72,7 mg, 718 μmol, 100 μl) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimido (66,1 mg, 344,6 μmol) a la mezcla. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante toda una noche. Se diluyó la mezcla de reacción con agua. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3x). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía rápida (gel de sílice) eluyendo con 5% metanol/acetato de etilo seguido de cromatografía en fase inversa 90/10 a 20/80 (agua/0,1% de ácido trifluoroacético)/acetonitrilo proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco (75 mg, 153 μmol, 53,4% de rendimiento). EM (m/z): 490 (M+1).

45 Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el procedimiento del Ejemplo 2.

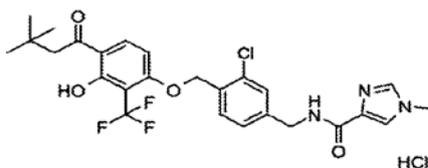
ES 2 393 243 T3

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Datos físicos
3	4-[4-(2-ciclopentil-acetil)-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil]-bencilamida de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico	EM (m/z): 516 (M+1)
4	4-[4-(3,3-dimetil-buytil)-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil]-bencilamida de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico	EM (m/z): 504 (M+1)
5	4-[3-hidroxi-4-(3-metil-butiril)-2-trifluorometil-fenoximetil]-bencilamida de ácido 1H-Imidazol-4-carboxílico	EM (m/z): 476 (M+1)
6	4-[4-(3,3-dimetil-butiril)-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil]-bencilamida de ácido 1-Metil-1H-imidazol-2-carboxílico	EM (m/z): 504 (M+1)
7	4-[4-(2-ciclopropil-acetil)-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil]-bencilamida de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico	EM (m/z): 488 (M+1)
8	4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-bencilamida de 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico	EM (m/z): 476,0 (M+1)
9	4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-bencilamida de ácido 3-etil-3H-imidazol-4-carboxílico	EM (m/z): 490 (M+1)
10	4-(4-ciclopropanecarbonil-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-bencilamida de ácido 1-Metil-1H-imidazol-4-carboxílico	EM (m/z): 474 (M+1)
11	3-cloro-4-[4-(3,3-dimetilbutiril)-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil]-bencilamida de ácido 1-Metil-1H-imidazol-4-carboxílico	EM (m/z): 538 (M+1)
12	2,3-difluoro-4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-bencilamida de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico	EM (m/z): 512 (M+1)
13	2-cloro-4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-bencilamida de ácido 1-Metil-1H-imidazol-4-carboxílico	EM (m/z): 510 (M+1)
14	4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-2-metoxi-bencilamida de ácido 1-Metil-1H-imidazol-4-carboxílico	EM (m/z): 506 (M+1)
15	4-[4-(3,3-dimetil-butiril)-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil]-3-metoxi-bencilamida de 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico	EM (m/z); 534 (M+1)
16	2-fluoro-4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-bencilamida de ácido 1-Metil-1H-imidazol-4-carboxílico	EM (m/z): 494 (M+1)
17	4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-2-metil-bencilamida de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico	EM (m/z): 490 (M+1)
18	4-[4-(3,3-dimetil-butiril)-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil]-2-metil-bencilamida de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico	EM (m/z): 518 (M+1)
19	[4-(3-hidroxi-4-isobutil-2-trifluorometil-fenoximetil)-2-metil-bencil]-metil-amida de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico	EM (m/z): 504 (M+1)
20	3-fluoro-4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-bencilamida de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico	EM (m/z): 494 (M+1)
21	3-cloro-4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-bencilamida de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico	EM (m/z): 510 (M+1)
22	N-(4-((4-acetil-2-bromo-3-hidroxifenoxi)metil)bencil)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida	EM (m/z): 459 (M+1)
23	N-(4-((2-bromo-3-hidroxi-4-(3-metilbutanoil)fenoxi)metil)bencil)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida	EM (m/z): 501 (MH)
24	4-(4-butiril-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-bencilamida de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico	EM (m/z): 476 (M+1)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Datos físicos
25	4-(3-hidroxi-4-propionil-2-trifluorometil-fenoximetil)-bencilamida de 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico	EM (m/z): 462 (M+1)
26	4-(3-hidroxi-2-metil-4-propionil-fenoximetil)-bencilamida de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico	EM (m/z): 408 (M+1)
27	4-(4-acetil-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-bencilamida de ácido 3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico	EM (m/z): 448 (M+1)
28	4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-bencilamida de 1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico	EM (m/z); 502 (M-1)
29	4-(4-acetil-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-bencilamida de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico	EM (m/z): 448 (M+1)
30	N-(4-((4-(ciclobutanecarbonil)-3-hidroxi-2-(trifluorometil)fenoxi)metil)bencil)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida	EM (m/z): 488 (M+1)
31	N-(4-((4-(2-ciclobutilacetil)-3-hidroxi-2-(trifluorometil)fenoxi)metil)bencil)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida	EM (m/z): 502 (M+1)
32	[5-(4-acetil-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-piridin-2-ilmetil]-amida de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico	EM (m/z); 449,3 (M+1)
33	3-(4-acetil-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-bencilamida de ácido 3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico	EM (m/z) 448 (M+1); 446 (M-1)
34	N-(4-((4-(4-ciclopentanocarbonil)-3-hidroxi-2-(trifluorometil)fenoxi)metil)bencil)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida	EM (m/z): 502 (M+1)

Ejemplo 35

Clorhidrato de 3-cloro-4-[4-(3,3-dimetil-butilil)-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil]-bencilamida de ácido 1-Metil-1H-imidazol-4-carboxílico



5

Se añadió acetona (2 ml) a 3-cloro-4-[4-(3,3-dimetil-butilil)-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil]-bencilamida de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (140 mg, 260,24 μmol) en acetato de etilo (5 ml) para hacer una solución. Se añadió cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (2 ml, 8,00 mmol) a la solución. Se forma un precipitado tras la solución. Se concentró la mezcla y se trituró el sólido resultante con acetato de etilo. Se filtró el sólido proporcionando el compuesto del título (115 mg). EM (m/z): 538 (M+1, base libre).

10

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el procedimiento del Ejemplo 35.

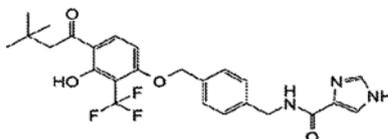
Nº de Ejemplo	Nombre químico	Datos físicos
36	Clorhidrato de 2-cloro-4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-bencilamida de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico	EM (m/z): 510 (M+1, base libre)
37	Clorhidrato de 2-fluoro-4-(3-hidroxi-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-bencilamida de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico	EM (m/z): 494 (M+1, base libre)

(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Datos físicos
38	Clorhidrato de [4-(3-hidroxi-4-isobutil-2-trifluorometil-fenoximetil)-2-metil-bencil]-metil-amida de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico	EM (m/z): 504 (M+1, base libre)
39	Clorhidrato de 4-[4-(2-ciclopentilacetil)-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil]-bencilamida de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico	M/S (m/z): 516 (M+1, base libre)
40	Clorhidrato de [5-(4-acetil-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-piridin-2-ilmetil]-amida de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico	EM (m/z): 449,0 (M+1, base libre)
41	Clorhidrato de [3-(4-acetil-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-bencil] metil-amida de ácido 3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico	EM (m/z) 462,2 (M+1, base libre)
42	Clorhidrato de 4-(4-acetil-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-bencilamida de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico	EM (m/z): 502 (M+1, base libre)
43	Clorhidrato de 4-(4-acetil-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-bencilamida de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico	EM (m/z): 448 (M+1, base libre)
44	Clorhidrato de 4-(3-hidroxi-4-isobutil-2-trifluorometil-fenoximetil)-bencilamida de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico	EM (m/z): 476 (M+1, base libre)

Ejemplo 45

4-[4-(3,3-dimetil-butiril)-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil]-bencilamida de ácido 1H-Imidazol-4-carboxílico



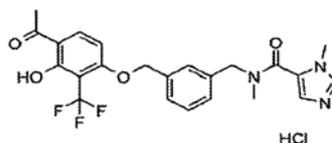
5

10

Se añadió una solución cloruro de hidrógeno 2,5 N (10 ml, 25,00 mmol) a 4-[4-(3,3-dimetil-butiril)-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil]-bencilamida de ácido 1-tritil-1H-imidazol-4-carboxílico (217 mg, 296 μ mol) en etanol (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 hr a 60°C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró el precipitado. Al filtrado se añadió agua para precipitar el producto. Se filtró el precipitado y se trituró con éter para retirar la impureza de tritilo remanente. Se filtró el sólido proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (121 mg, 83% de rendimiento). EM (m/z): 490 (M+1).

Ejemplo 46

Clorhidrato de [3-(4-acetil-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)bencil]-metil-amida del ácido 3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico



15

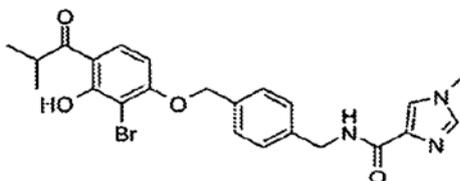
20

Se agitó clorhidrato de 1-[2-hidroxi-4-(3-metilaminometil-benciloxi)-3-trifluorometil-fenil]-etanona (200 mg, 0,51 mmol), ácido 3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico (96 mg, 0,76 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (173 mg, 0,9 mmol), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (123 mg, 0,9 mmol) y trietilamina (350 μ l, 2,5 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). Después de 16 horas, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de carbonato sódico. Se secó la parte orgánica sobre sulfato sódico. Se filtró y se concentró. Se cromatografió el material bruto sobre gel de sílice eluyendo con 4% de metano/diclorometano

5 proporcionando el producto de acoplamiento: la [3-(4-acetil-3-hidroxi-2-trifluorometil-fenoximetil)-bencil]-metil-amida del ácido 3-metil-3H-imidazol-4- carboxílico. Se disolvió en metanol, se añadió cloruro de hidrógeno 5 N. Se concentró hasta un volumen mínimo. Se añadió acetato de etilo para precipitar un sólido de color blanco. Se recogió el sólido, se lavó con acetato de etilo y se secó a vacío proporcionando el compuesto del título (186 mg). EM (m/z): 462,2 (M+1, base libre).

Ejemplo 47

N-(4-((2-bromo-3-hidroxi-4-isobutirilfenoxi)metil)bencil)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida



10 Se añadió carbonato de litio (24 mg, 324 μ mol) a 1-(3-bromo-2,4-dihidroxi-fenil)-2-metil-propan-1-ona (70 mg, 270 μ mol) y N-(4-(yodometil)bencil)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida (106 mg, 297 μ mol) en dimetilformamida anhidra (4 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 50°C y se agitó durante 1,5 horas. Se añadió N-(4-(yodometil) bencil)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida adicional (20 mg, 56 μ mol) y se agitó durante 1 hr a 50°C. Se añadió carbonato de litio adicional (24 mg, 324 μ mol) y N-(4-(yodometil)bencil)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida (20 mg, 56 μ mol) y se agitó durante toda una noche a 50°C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se inactivó con agua. Se extrajo la mezcla acuosa con acetato de etilo (3x). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. Se purificó el residuo mediante HPLC de fase inversa usando gradiente 90/10 a 20/80 (agua/0,1% de ácido trifluoroacético)/acetonitrilo como eluyente proporcionando el compuesto del título (22 mg, 45 μ mol). EM (m/z): 487 (M+1).

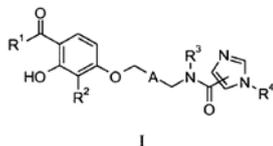
El siguiente compuesto se prepara esencialmente mediante el procedimiento del Ejemplo 47.

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Datos físicos
48	N-(4-((2-bromo-4-butiril-3-hidroxifenoxi)metil)bencil)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida	EM (m/z): 485 (M-1)

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

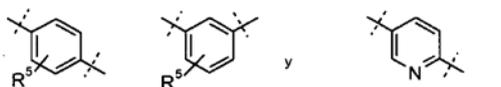


5 en la que

R¹ es alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₅, o cicloalquil C₃-C₅ metilo;

R² es alquilo C₁-C₃, cloro, bromo, fluoro o trifluorometilo;

A se selecciona entre el grupo que consiste en



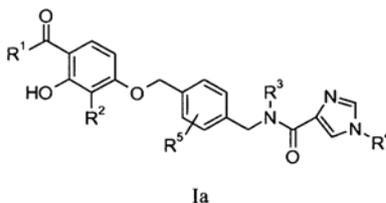
10

R³ es hidrógeno o metilo;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃; y

R⁵ es un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, metoxi, cloro y fluoro; o dos sustituyentes que son fluoro.

15 2. El compuesto de la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que

R¹ es alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₅, o cicloalquil C₃-C₅ metilo;

20 R² es alquilo C₁-C₃, bromo o trifluorometilo;

R³ es hidrógeno o metilo;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃; y

R⁵ es un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, metoxi, cloro y fluoro; o dos sustituyentes que son fluoro.

25 3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es alquilo C₁-C₅.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es trifluorometilo.

30 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es hidrógeno.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es alquilo C₁-C₃.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁵ es hidrógeno.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es metilo.

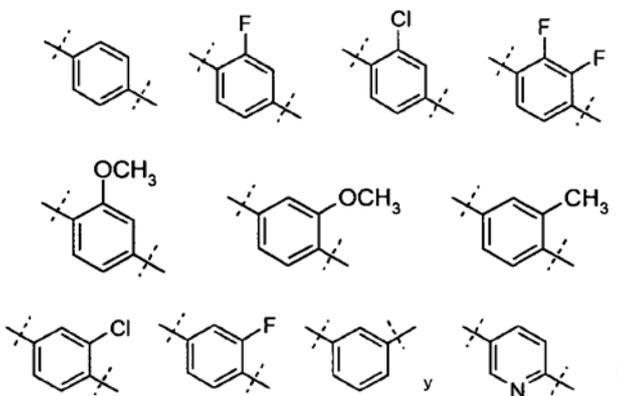
5 9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es isopropilo.

10. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R¹ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo o ciclopentilmetilo;

10 R² es metilo, trifluorometilo o bromo;

A se selecciona entre el grupo que consiste en



15 R³ es hidrógeno o metilo; y
R⁴ es hidrógeno, metilo, etilo o isopropilo.

11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que es 4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-bencilamida de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que es 4-(3-hidroxi-4-isobutiril-2-trifluorometil-fenoximetil)-bencilamida de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

15. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de depresión.